

SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

Symbicort Turbuhaler 320 mikrograma/9 mikrograma po inhalaciji, prašak inhalata

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna inhalacijska doza (doza koja izađe iz nastavka za usta) sadrži 320 mikrograma budezonida po inhalaciji i 9 mikrograma formoterolfumarata dihidrata po inhalaciji.

Jedna odmjerna doza sadrži: 400 mikrograma budezonida po inhalaciji i 12 mikrograma formoterolfumarata dihidrata po inhalaciji.

Pomoćna tvar s poznatim učinkom:

Laktoza hidrat 491 mikrogram po inhalacijskoj dozi.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Prašak inhalata.

Bijeli prašak.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Astma

Symbicort Turbuhaler 320 mikrograma/9 mikrograma po inhalaciji indiciran je u odraslih osoba i adolescenata u dobi od 12 do 17 godina za redovito liječenje astme kad je primjereno kombinirano liječenje (inhalacijskim kortikosteroidima i β_2 -adrenoreceptorskim agonistima dugog djelovanja) i to:

- kod bolesnika koji astmu ne mogu na zadovoljavajući način kontrolirati inhalacijskim kortikosteroidima i "prema potrebi" inhalacijskim β_2 -adrenoreceptorskim agonistima kratkog djelovanja,

ili

- kod bolesnika koji već prikladno kontroliraju astmu inhalacijskim kortikosteroidima i β_2 -adrenoreceptorskim agonistima dugog djelovanja.

Kronična opstruktivna bolest pluća (KOPB)

Symbicort Turbuhaler 320 mikrograma/9 mikrograma po inhalaciji indiciran je u odraslih osoba, u dobi od 18 ili više godina, za simptomatsko liječenje bolesnika s KOPB-om koji imaju forsirani ekspiracijski volumen u prvoj sekundi (FEV_1) < 70% od predviđene normale (nakon primjene bronhodilatatora) i s anamnezom egzacerbacija unatoč redovitoj terapiji bronhodilatatorima (također vidjeti dio 4.4).

4.2 Doziranje i način primjene

Put primjene: u dišne putove.

Doziranje

Astma

Symbicort nije namijenjen početnoj terapiji astme. Doziranje sastojaka lijeka Symbicort je individualno i mora se prilagoditi težini bolesti. To treba uzeti u obzir ne samo pri započinjanju liječenja kombiniranim lijekovima, nego i pri prilagodbi doze održavanja. Ukoliko je nekom bolesniku potrebna drukčija kombinacija doza nego što je ona koju sadrži inhalator, moraju mu se propisati odgovarajuće doze β_2 -adrenoreceptorskih agonista i/ili kortikosteroida u zasebnim inhalatorima.

Preporučene doze:

Odrasli (18 godina i više): 1 inhalacija dva puta dnevno. Nekim bolesnicima može biti potrebno više inhalacija, ali to smije biti do najviše 2 inhalacije dva puta dnevno.

Adolescenti (12-17 godina): 1 inhalacija dva puta dnevno.

Bolesnici moraju biti pod redovitim liječničkim nadzorom, tako da doziranje lijeka Symbicort bude optimalno. Dozu je potrebno titrirati do najniže doze pri kojoj se održava učinkovita kontrola simptoma bolesti. Kad se dugotrajna kontrola simptoma održava najmanjom preporučenom dozom, tada se u sljedećem koraku može pokušati samo s inhalacijskim kortikosteroidima.

Obično u praksi, nakon postizanja kontrole simptoma režimom od dva puta dnevno, titriranje do najmanje učinkovite doze može uključiti uzimanje lijeka Symbicort jedanput dnevno, kada je, prema mišljenju liječnika, za kontrolu bolesti potreban dugodjelujući bronhodilatator.

Povećana uporaba brzodjelujućih bronhodilatatora odvojeno ukazuje na pogoršanje podležećeg stanja i zahtijeva ponovnu procjenu terapije astme.

Djeca (6 godina i više): Za djecu od 6 do 11 godina je dostupna manja jačina lijeka (80 mikrograma/4,5 mikrograma po inhalaciji).

Djeca ispod 6 godina starosti: Zbog ograničenih podataka, Symbicort se ne preporučuje kod djece mlađe od 6 godina.

Symbicort Turbuhaler 320 mikrograma/9 mikrograma smije se koristiti samo kao terapija održavanja. Za terapiju održavanja i terapiju akutnih pogoršanja astme dostupne su niže jačine lijeka (160 mikrograma/4,5 mikrograma po inhalaciji i 80 mikrograma/4,5 mikrograma po inhalaciji).

KOPB

Preporučene doze:

Odrasli: 1 inhalacija dva puta dnevno.

Opće informacije

Posebne grupe bolesnika:

Nema posebnih zahtjeva za doziranje kod starijih bolesnika. Nema dostupnih podataka o uporabi lijeka Symbicort kod bolesnika s narušenom funkcijom jetre ili bubrega. Budući da se budezonid i formoterol primarno eliminiraju metabolizmom u jetri, povećana izloženost može se očekivati kod bolesnika s teškom cirozom jetre.

Način primjene

Upute za ispravnu upotrebu lijeka Symbicort Turbuhaler:

Inhalator funkcionira pomoću snage udaha bolesnika, što znači da kada bolesnik udahne kroz nastavak za usta, prašak slijedi udahnuti zrak u dišne putove.

Napomena: Važno je uputiti bolesnika da:

- pozorno pročita upute za uporabu u uputi o lijeku, priloženoj svakom inhalatoru Symbicort Turbuhaler.
- udahne snažno i duboko kroz nastavak za usta te tako osigura da u pluća dođe optimalna doza lijeka.
- nikad ne izdiše kroz nastavak za usta.
- zatvori poklopcem inhalator Symbicort Turbuhaler nakon upotrebe.
- ispire usta vodom nakon inhaliranja doze održavanja i tako smanji na najmanju moguću mjeru rizik od orofaringealne kandidijaze.

Zbog male količine oslobođenog lijeka, bolesnik ne mora osjetiti niti okusiti lijek pri uporabi inhalatora Symbicort Turbuhaler.

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatne tvari ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1 (laktozu, koja sadrži male količine mliječnih proteina).

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Preporuka za doziranje

Kad je jednom postignuta kontrola simptoma astme, može se razmotriti postupno smanjivanje doze lijeka Symbicort. Važno je redovno pregledavati bolesnike za vrijeme skidanja s terapije. Potrebno je koristiti najnižu učinkovitu dozu lijeka Symbicort (vidjeti dio 4.2).

Bolesnicima se mora savjetovati da uvijek imaju kod sebe inhalator za hitno simptomatsko liječenje dostupan u svako doba.

Bolesnici se moraju podsjetiti da svoju dozu održavanja lijeka Symbicort uzimaju kao što im je propisano, čak i kad nemaju simptome.

Kako bi se smanjio rizik orofaringealne kandidijaze (vidjeti dio 4.8), bolesnika treba uputiti da ispire usta vodom nakon inhaliranja doze održavanja.

Preporučuje se postupno smanjivanje doze pri prekidu liječenja. Lijek se ne smije naglo prestati uzimati.

Pogoršanje bolesti

Ozbiljni štetni događaji povezani s astmom i egzacerbacije se mogu pojaviti tijekom liječenja lijekom Symbicort. Bolesnike je potrebno uputiti da nastave liječenje, ali i da potraže liječnički savjet ukoliko simptomi astme ostanu nekontrolirani ili se pogoršaju nakon početka upotrebe lijeka Symbicort.

Ukoliko bolesnici smatraju liječenje neučinkovitim ili prekorače najveću preporučenu dozu Symbicorta, moraju se obratiti liječniku (vidjeti dio 4.2). Učestala upotreba bronhodilatatora za hitno simptomatsko liječenje ukazuje na pogoršanje podležeg stanja i zahtijeva ponovnu procjenu terapije astme. Iznenadno i progresivno pogoršanje kontrole astme ili KOPB-a potencijalno je opasno po život i bolesnik mora pristupiti hitnoj medicinskoj procjeni. U tom se stanju mora razmotriti pojačana terapija kortikosteroidima, npr. oralni kortikosteroidi, ili u slučaju infekcije, liječenje antibioticima.

Bolesnici ne smiju započinjati liječenje lijekom Symbicort tijekom egzacerbacije niti tijekom značajnog ili akutnog pogoršanja astme.

Prijelaz s oralne terapije

Ukoliko postoji bilo koji razlog za pretpostavku da je prethodna sistemska terapija steroidima narušila adrenalnu funkciju, nužan je oprez pri prijelazu bolesnika na liječenje lijekom Symbicort.

Korist koju donosi inhalacijska terapija budezonidom normalno bi trebala svesti na najmanju moguću mjeru potrebu za oralnim steroidima, ali bolesnici koji s oralnih steroida prelaze na tu terapiju mogu značajnije vrijeme biti izloženi riziku narušene adrenalne rezerve. Oporavak može trajati još neko značajnije vrijeme nakon prekida oralne steroidne terapije, stoga bolesnici koji ovise o oralnim steroidima, a prebačeni su na inhalacijski budezonid, mogu još neko značajnije vrijeme biti izloženi riziku od oštećenja adrenalne funkcije. U tim uvjetima funkcija hipotalamo-pituitarno-adrenalne osi mora se redovito pratiti.

Tijekom prijelaza s oralne terapije na Symbicort, doći će do općenito slabijeg sistemskog djelovanja steroida, što može rezultirati pojavom simptoma alergije ili artiritisa poput rinitisa, ekcema i bolova u mišićima i zglobovima. Treba započeti sa specifičnim liječenjem za ta stanja. Treba posumnjati na opći nedovoljni glukokortikosteroidni učinak ukoliko se, u rijetkim slučajevima, pojave simptomi poput umora, glavobolje, mučnine i povraćanja. U tim slučajevima ponekad je nužno privremeno povećanje doze oralnih glukokortikosteroida.

Pomoćne tvari

Symbicort Turbuhaler sadrži laktozu hidrat (< 1 mg po inhalaciji). Ta količina obično ne izaziva probleme u osoba koje ne podnose laktozu. Pomoćna tvar laktoza sadrži malu količinu mliječnih proteina, koji mogu izazvati alergijske reakcije.

Interakcije s drugim lijekovima

Istodobno liječenje s itrakonazolom i ritonavirovom ili nekim drugim snažnim inhibitorima CYP3A4 treba izbjegavati (vidjeti dio 4.5). Ako to nije moguće, vremenski razmak između primjene lijekova koji stupaju u interakciju mora biti što je moguće duži.

Oprez kod posebnih bolesti

Symbicort se mora s oprezom primjenjivati kod bolesnika s tireotoksikozom, feokromocitomom, šećernom bolešću, neliječenom hipokalemijom, hipertrofirajućom opstruktivnom kardiomiopatijom, idiopatskom subvalvularnom stenozom aorte, teškom hipertenzijom, aneurizmom ili drugim teškim kardiovaskularnim poremećajima, kao što su ishemijska srčana bolest, tahiaritmije ili teško zatajenje srca.

Oprez je potreban u liječenju bolesnika s produženim QTc-intervalom. I sam formoterol može izazvati produženje QTc-intervalu.

Visoke doze β_2 -adrenoreceptorskih agonista mogu izazvati potencijalno ozbiljnu hipokalijemiju. Istodobno liječenje β_2 -adrenoreceptorskim agonistima i lijekovima koji mogu izazvati hipokalijemiju ili pojačati hipokalijemijski učinak, primjerice derivatima ksantina, steroidima i diureticima, može pridonijeti mogućem hipokalijemijskom učinku β_2 -adrenoreceptorskih agonista. Poseban se oprez preporučuje u nestabilnoj astmi gdje varira uporaba bronhodilatatora za hitno simptomatsko liječenje, u akutnoj teškoj astmi jer postojeći rizik može povećati hipoksija, te u drugim stanjima u kojima se povećava vjerojatnost hipokalijemije. U tim stanjima preporučuje se nadzor vrijednosti kalija u serumu.

Kao i u slučaju svih β_2 -adrenoreceptorskih agonista, kod bolesnika s dijabetesom potrebno je razmotriti dodatnu kontrolu glukoze u krvi.

Potrebu i dozu inhalacijskih kortikosteroida treba preispitati u bolesnika s aktivnom ili latentnom tuberkulozom pluća i u bolesnika s gljivičnim ili virusnim infekcijama dišnih putova.

Sistemske učinci

Sistemske učinci mogu se pojaviti pri inhalaciji bilo kojeg kortikosteroida, pogotovo kad se radi o uzimanju velikih doza tijekom dužeg vremena. Ti su učinci puno manje vjerojatni pri inhalacijskom liječenju nego pri peroralnom uzimanju kortikosteroida. Mogući sistemski učinci uključuju Cushingov sindrom, Cushingoidna obilježja, adrenalnu supresiju, zastoje u rastu djece i adolescenata, smanjenje mineralne gustoće kosti, kataraktu i glaukom i rjeđe, niz psiholoških učinaka i/ili učinaka na ponašanje uključujući psihomotornu hiperaktivnost, poremećaje spavanja, anksioznost, depresiju ili agresivnost (osobito kod djece) (vidjeti dio 4.8).

O mogućim učincima na gustoću kosti mora se voditi računa poglavito u bolesnika koji dulje vrijeme uzimaju velike doze, a istodobno imaju čimbenike rizika za razvoj osteoporoze. Dugoročna klinička ispitivanja s inhaliranim budezonidom nisu u djece koja su prosječno dnevno uzimala dozu od 400 mikrograma (odmjerna doza) ili u odraslih na dnevnim dozama od 800 mikrograma (odmjerna doza) pokazala bilo kakve značajne učinke na mineralnu gustoću kosti. Nisu dostupne informacije koje se odnose na učinke većih doza Symbicort.

Pri sustavnoj i topikalnoj uporabi kortikosteroida moguća je pojava poremećaja vida. Ako bolesnik ima simptome kao što su zamućen vid ili neke druge poremećaje vida, treba razmotriti potrebu da ga se uputi oftalmologu radi procjene mogućih uzroka, koji mogu uključivati kataraktu, glaukom ili rijetke bolesti kao što je centralna serozna korioretinopatija (CSCR) koja je zabilježena nakon sustavne i topikalne uporabe kortikosteroida.

Adrenalni učinci

Liječenje dodatnim sistemskim steroidima ili inhalacijskim budezonidom ne smije biti naglo prekinuto.

Produljeno liječenje visokim dozama inhalacijskim kortikosteroidima, osobito dozama višima od preporučenih, može također rezultirati klinički značajnom adrenalnom supresijom. Stoga se mora razmotriti uvođenje dodatnog sistemskog kortikosteroida za vrijeme razdoblja stresa poput jakih infekcija ili elektivnih kirurških zahvata. Brza redukcija doze steroida može uzrokovati akutnu adrenalnu krizu. Simptomi i znakovi koji mogu biti opaženi u akutnoj adrenalnoj krizi mogu biti nejasni, ali mogu uključivati anoreksiju, abdominalnu bol, gubitak težine, umor, glavobolju, mučninu, povraćanje, smanjenu razinu svijesti, napadaje, hipotenziju i hipoglikemiju.

Paradoksalni bronhospazam

Kao i pri inhalacijskoj terapiji drugim lijekovima, može doći do paradoksalnog bronhospazma, pri čemu se odmah nakon doziranja pojačavaju plućno piskanje i nedostatak zraka. Ukoliko bolesnik osjeti paradoksalni bronhospazam, mora se odmah prekinuti uzimanje lijeka Symbicort; treba ponovno pregledati bolesnika i ako je potrebno, uvesti zamjensku terapiju. Paradoksalni bronhospazam reagira na brzodjelujuće inhalacijske bronhodilatatore, te ga se mora odmah liječiti (vidjeti dio 4.8).

Pedijatrijska populacija

Preporučuje se redovito praćenje visine djece koja se dugotajno liječe inhalacijskim kortikosteroidima. Ako je rast usporen, liječenje se mora ponovno razmotriti s ciljem smanjivanja doze inhalacijskog kortikosteroida do najniže doze pri kojoj je održana učinkovita kontrola astme, ukoliko je moguće. Korist od liječenja kortikosteroidima te mogući rizici od supresije rasta moraju se pomno odvagati. Potrebno je, osim toga, razmotriti upućivanje bolesnika pedijatru specijalistu za respiratorne bolesti.

Ograničeni broj podataka iz dugoročnih kliničkih ispitivanja ukazuje da će većina djece i adolescenata koji se liječe inhalacijskim budezonidom u konačnici dostići normalnu visinu u odrasloj dobi. Početno malo, ali prolazno usporavanje rasta (za približno 1 cm) bilo je, međutim, opaženo. Do toga obično dolazi u prvoj godini liječenja.

KOPB populacija

Nisu dostupni podaci iz kliničkih ispitivanja za Symbicort Turbuhaler 320 mikrograma/9 mikrograma u bolesnika s KOPB-om koji imaju $FEV_1 > 50\%$ od predviđene normale (prije primjene

bronhodilatatora) i $FEV_1 < 70\%$ od predviđene normale (nakon primjene bronhodilatatora) (vidjeti dio 5.1).

U bolesnika s KOPB-om koji su primali inhalacijske kortikosteroide zabilježeno je povećanje incidencije pneumonije, uključujući pneumoniju koja je zahtijevala bolničko liječenje. Postoje neki pokazatelji povećanog rizika od pneumonije s povećanjem doze steroida, ali to se nije uvjerljivo dokazalo u svim ispitivanjima.

Ne postoje uvjerljivi klinički dokazi o razlikama u veličini rizika za pneumoniju između pojedinih inhalacijskih kortikosteroida unutar te skupine.

Liječnici moraju pažljivo pratiti mogući razvoj pneumonije u bolesnika s KOPB-om s obzirom da se kliničke manifestacije tih infekcija podudaraju sa simptomima egzacerbacije KOPB-a.

Čimbenici rizika za pneumoniju u bolesnika s KOPB-om uključuju aktivne pušače, stariju dob, niski indeks tjelesne mase (BMI) i teški oblik KOPB-a.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Farmakokinetičke interakcije

Potentni inhibitori CYP3A4 (npr. ketokonazol, itraconazol, vorikonazol, posakonazol, klaritromicin, telitromicin, nefazodon i inhibitori HIV proteaze) će vjerojatno značajno povišiti plazmatsku razinu budezonida, stoga se mora izbjegavati istodobna primjena. Ukoliko to nije moguće, vremenski interval između primjene inhibitora i budezonida mora biti što je moguće duži (vidjeti dio 4.4).

Potentni CYP3A4 inhibitor ketokonazol, 200 mg jednom dnevno, je povišio plazmatsku razinu istodobno oralno primijenjenog budezonida (jednokratna doza od 3 mg) za prosječno šest puta. Kad je ketokonazol bio primijenjen 12 sati nakon budezonida, koncentracija je bila prosječno povišena za samo tri puta, ukazujući da razdvajanje vremena primjene može smanjiti povećanje plazmatske razine. Ograničeni podaci o ovoj interakciji visokih doza inhalacijskog budezonida ukazuju da može doći do značajnog povišenja plazmatske razine (za prosječno četiri puta) ukoliko se itraconazol u dozi od 200 mg jednom dnevno, istodobno primjenjuje s inhalacijskim budezonidom (jednokratna doza od 1000 μ g).

Farmakodinamičke interakcije

Beta-adrenergični blokatori mogu oslabiti ili inhibirati učinak formoterola. Symbicort se, stoga, ne smije davati zajedno s beta-adrenergičnim blokatorima (što uključuje i kapi za oči), ukoliko za to nema nužnog razloga.

Istodobno liječenje s kinidinom, dizopiramidom, prokainamidom, fenotiazinima, antihistaminicima (terfenadin) i tricikličkim antidepresivima može produžiti QTc-interval i povećati rizik ventrikularnih aritmija.

Osim toga, L-Dopa, L-tiroksin, oksitocin i alkohol mogu narušiti srčanu toleranciju β_2 -simpatomimetika.

Istodobno liječenje inhibitorima monoaminoooksidaze, što uključuje lijekove sa sličnim svojstvima poput furazolidona i prokarbazina, može pospešiti hipertenzivne reakcije.

Postoji povećani rizik aritmija u bolesnika koji istodobno dobivaju anesteziju halogeniranim ugljikovodicima.

Istodobna uporaba drugih beta-adrenergičnih ili antikolinergičkih lijekova može potencijalno imati aditivni bronhodilatirajući učinak.

Hipokalijemija može povećati sklonost aritmijama kod bolesnika koji se liječe glikozidima digitalisa.

Nije primijećeno da budezonid i formoterol ulaze u interakcije s nekim drugim lijekovima koji se rabe u liječenju astme.

Pedijatrijska populacija

Ispitivanja interakcija provedena su samo u odraslih.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Nema dostupnih kliničkih podataka o trudnoćama izloženim lijeku Symbicort ili istodobnoj terapiji formoterolom i budezonidom. Podaci iz embryo-fetalne razvojne studije na štakorima nisu pokazali dokaze o bilo kakvim dodatnim učincima te kombinacije.

Nema odgovarajućih podataka o upotrebi formoterola u trudnica. Prema rezultatima ispitivanja na životinjama formoterol je pri vrlo visokoj sistemskoj izloženosti imao štetnih učinaka na reprodukciju (vidjeti dio 5.3).

Podaci dobiveni iz približno 2000 izloženih trudnoća ne ukazuju na povećani teratogeni rizik povezan s uporabom inhalacijskog budezonida. Rezultati studija na životinjama pokazali su da glukokortikosteroidi izazivaju malformacije (vidjeti dio 5.3). Kod čovjeka pri preporučenim dozama taj učinak vjerojatno nije relevantan.

U studijama na životinjama također je utvrđen utjecaj povećanog prenatalnog davanja glukokortikosteroida na povećan rizik intrauterinog zastoja u rastu, kardiovaskularnih bolesti u odrasloj dobi i trajnih promjena gustoće glukokortikoidnih receptora, aktivnosti neurotransmitera i ponašanja pri izloženosti dozama ispod teratogenog raspona.

Symbicort se smije koristiti tijekom trudnoće samo onda kad korist preteže nad mogućim rizicima. Potrebno je uzimati najnižu učinkovitu dozu budezonida potrebnu za održanje odgovarajuće kontrole astme.

Dojenje

Budezonid se izlučuje u majčinom mlijeku. Ipak, pri terapijskim dozama se ne očekuju učinci na dojenče. Nije poznato prelazi li formoterol u ljudsko majčino mlijeko. Kod štakora su otkrivene male količine formoterola u majčinu mlijeku. Primjena lijeka Symbicort kod dojilja smije se razmotriti samo ako je očekivana korist za majku veća nego bilo kakav mogući rizik za dijete.

Plodnost

Nema dostupnih podataka o mogućem učinku budezonida na plodnost. Reproductivne studije na životinjama s formoterolom su pokazale ponešto smanjenu plodnost kod muških štakora pri visokoj sistemskoj izloženosti (vidjeti dio 5.3).

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Symbicort ne utječe ili zanemarivo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

4.8 Nuspojave

Budući da Symbicort sadrži i budezonid i formoterol, može se pojaviti isti oblik nuspojava koji je primijećen za ta dva sastojka. Nije primijećeno povećanje incidencije nuspojava nakon istodobne primjene ta dva sastojka. Najčešće nuspojave povezane s lijekom su farmakološki predvidljive nuspojave terapije β_2 -adrenoreceptorskim agonistima, kao što su tremor i palpitacije. One su uglavnom blage i obično nestaju unutar nekoliko dana terapije.

Nuspojave, koje su povezane s uzimanjem budezonida ili formoterola navedene su u tablici i razvrstani su prema klasifikaciji organskih sustava i učestalosti. Učestalost je definirana kao: vrlo često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$), manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$), rijetko ($\geq 1/10000$ i $< 1/1000$) i vrlo rijetko ($< 1/10000$).

Tablica 1

Klasa organskog sustava	Učestalost	Nuspojava
Infekcije i infestacije	Često	Kandidijaza orofarinksa, pneumonija (u bolesnika s KOPB-om)
Poremećaji imunološkog sustava	Rijetko	Trenutne i odgođene reakcije preosjetljivosti, npr. egzantem, urtikarija, svrbež, dermatitis, angioedem i anafilaktička reakcija
Endokrini poremećaji	Vrlo rijetko	Cushingov sindrom, adrenalna supresija, usporenje rasta, smanjenje mineralne gustoće kostiju
Poremećaji metabolizma i prehrane	Rijetko	Hipokalijemija
	Vrlo rijetko	Hiperglikemija
Psihijatrijski poremećaji	Manje često	Agresivnost, psihomotorna hiperaktivnost, anksioznost, poremećaji spavanja
	Vrlo rijetko	Depresija, promjene ponašanja (predominantno kod djece)
Poremećaji živčanog sustava	Često	Glavobolja, tremor
	Manje često	Omaglica
	Vrlo rijetko	Poremećaji okusa
Poremećaji oka	Manje često	Zamućen vid (vidjeti također dio 4.4)
	Vrlo rijetko	Katarakta i glaukom
Srčani poremećaji	Često	Palpitacije
	Manje često	Tahikardija
	Rijetko	Srčane aritmije, npr. atrijska fibrilacija, supraventrikularna tahikardija, ekstrasistole
	Vrlo rijetko	Angina pektoris. Produljenje QTc intervala
Krvožilni poremećaji	Vrlo rijetko	Promjenjivi krvni tlak
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja	Često	Blaga iritacija grla, kašalj, disfonija uključujući promuklost
	Rijetko	Bronhospazam
Poremećaji probavnog sustava	Manje često	Mučnina
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	Manje često	Modrice
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva	Manje često	Grčevi mišića

Kandidijaza orofarinksa se događa zbog odlaganja lijeka. Treba savjetovati bolesnicima da isperu usta vodom nakon svake doze u terapiji održavanja kako bi smanjili rizik. Kandidijaza orofarinksa obično reagira na liječenje topikalnim lijekovima protiv gljivica bez potrebe za prekidom primjene inhalacijskog kortikosteroida. Pojavi li se kandidijaza orofarinksa, bolesnici trebaju isprati usta vodom i nakon inhalacija po potrebi.

Kao i sa drugom inhalacijskom terapijom, paradoksalni bronhospazam može nastupiti vrlo rijetko, kod manje od 1 na 10 000 ljudi, sa trenutnim pojačanjem plućnog piskanja i nedostatkom zraka nakon doziranja. Paradoksalni bronhospazam reagira na brzodjelujuće inhalacijske bronhodilatatore, te ga se mora odmah liječiti. Mora se odmah prestati uzimati Symbicort, bolesnika je potrebno pregledati i uvesti zamjensku terapiju ukoliko je potrebno (vidjeti dio 4.4).

Moguća je pojava sistemskih učinaka inhalacijskih kortikosteroida, osobito pri propisanim visokim dozama kroz produljeno razdoblje. Vjerojatnost pojave ovih učinaka je mnogo manja nego kod oralnih kortikosteroida. Mogući sistemski učinci uključuju Cushingov sindrom, Cushingoidna obilježja, adrenalnu supresiju, zastoj u rastu djece i adolescenata, smanjenje mineralne gustoće kosti, kataraktu i glaukom. Povećana podložnost infekcijama i smanjenje sposobnosti adaptacije na stres se mogu također pojaviti. Učinci su vjerojatno ovisni o dozi, razdoblju izlaganja, istodobnom i prethodnom izlaganju steroidima i individualnoj osjetljivosti.

Liječenje s β_2 agonistima može dovesti do povećanja krvnih razina inzulina, slobodnih masnih kiselina, glicerola i ketonskih tijela.

Pedijatrijska populacija

Preporučuje se redovito pratiti visinu djece koja se dugotrajno liječe inhalacijskim kortikosteroidima (vidjeti dio 4.4).

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka, važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: [navedenog u Dodatku V](#).

4.9 Predoziranje

Predoziranje formoterolom vjerojatno bi dovelo do učinaka koji su tipični za β_2 -adrenoreceptorske agoniste: tremor, glavobolja, palpitacije. U izoliranim slučajevima prijavljeni su simptomi tahikardije, hiperglikemije, hipokalijemije, produljenog QTc-intervalu, aritmije, mučnine i povraćanja. Može biti indicirano simptomatsko i potporno liječenje. Doza od 90 mikrograma primijenjena tijekom 3 sata u bolesnika s akutnom bronhijalnom opstrukcijom nije dovela do sigurnosnih pitanja.

Akutno predoziranje budezonidom, čak i vrlo visokim dozama, ne treba očekivati kao klinički problem. Kada se uzima kronično u vrlo visokim dozama, mogu se pojaviti sistemski glukokortikosteroidni učinci, poput hiperkortizma i adrenalne supresije.

Ako se liječenje Symbicortom mora prekinuti zbog predoziranja formoterolom, mora se razmotriti primjena odgovarajućeg inhalacijskog kortikosteroida.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Lijekovi za opstruktivne bolesti dišnih putova. Adrenergici, inhalacijski lijekovi.

ATK oznaka: R03AK07

Mehanizmi djelovanja i farmakodinamički učinci

Symbicort sadržava formoterol i budezonid, koji imaju različite načine djelovanja i koji pokazuju aditivne učinke u redukciji egzacerbacija astme. Mehanizmi djelovanja tih dviju tvari su raspravljani u tekstu niže.

Budezonid

Budezonid je glukokortikosteroid koji kad se inhalira ima o dozi ovisno protuupalno djelovanje na dišne putove, što rezultira redukcijom simptoma i manjim brojem egzacerbacija astme. Budezonid primijenjen inhalacijom ima manje teških nuspojava nego sistemski kortikosteroidi. Točan mehanizam odgovoran za protuupalni učinak glukokortikosteroida nije poznat.

Formoterol

Formoterol je selektivni β_2 -adrenoreceptorski agonist koji kad se inhalira rezultira brzom i dugotrajnom relaksacijom glatkih mišića bronha u bolesnika s reverzibilnom opstrukcijom dišnih putova. Bronhodilatirajući učinak ovisi o dozi, sa nastupom učinka unutar 1 do 3 minute. Trajanje učinka je najmanje 12 sati nakon jednokratne doze.

Klinička djelotvornost i sigurnost

Astma

Kliničke studije na odraslima su pokazale da dodavanje formoterola budezonidu smanjuje simptome astme i poboljšava funkciju pluća, te reducira egzacerbacije. Tijekom dva ispitivanja u trajanju od 12 tjedana učinak kombinacije budezonida i formoterola na funkciju pluća bio je jednak učinku slobodne kombinacije budezonida i formoterola i bio je veći od učinka samog budezonida. U svim liječenim skupinama korišteni su kratkodjelujući β_2 -adrenoreceptorski agonisti po potrebi. Nije bilo znakova slabljenja antiastmatičnog učinka tijekom vremena.

Provedene su dvije 12-tjedne pedijatrijske studije u kojima je 265 djece u dobi od 6 do 11 godina bilo liječeno kombinacijom budezonida i formoterola u dozi održavanja (2 inhalacije od 80 mikrograma/4,5 mikrograma po inhalaciji dva puta dnevno) i kratkodjelujućim β_2 -adrenoreceptorskim agonistom po potrebi. U obje studije, funkcija pluća bila je poboljšana i liječenje se dobro podnosilo u usporedbi s odgovarajućom dozom budezonida primijenjenog zasebno.

KOPB

U dvije 12-mjesečne studije, kod bolesnika s umjerenom do teškom KOPB evaluiran je učinak na funkciju pluća i stopu egzacerbacije (definiran kao liječenje peroralnim steroidima i/ili liječenje antibioticima i/ili hospitalizacije). Kriterij uključivanja za obje studije bio je $FEV_1 < 50\%$ od predviđene normale (prije primjene bronhodilatatora). Pri uključivanju u studije, medijan FEV_1 bio je 42% od predviđene normale (nakon primjene bronhodilatatora).

Srednji broj egzacerbacija godišnje (kao što je gore definirano) je bio značajno smanjen liječenjem kombinacijom budezonida i formoterola, u usporedbi s liječenjem samo formoterolom ili placebom (srednja stopa je 1,4 u usporedbi s 1,8-1,9 u grupi placebo/formoterol). Tijekom 12 mjeseci srednji broj dana liječenja oralnim kortikosteroidima/bolesniku neznatno je smanjen u grupi liječenoj kombinacijom budezonida i formoterola (7-8 dana/bolesniku/godini, u usporedbi sa 11-12 i 9-12 dana u grupama samo s placebom i formoterolom). Za promjene u parametrima funkcije pluća, kao što je FEV_1 , liječenje kombinacijom budezonida i formoterola nije bilo superiornije od liječenja samim formoterolom.

5.2 Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija

Pokazalo se da su fiksne kombinacije doza budezonida i formoterola i odgovarajući monolijekovi bioekvivalentni s obzirom na sistemsku izloženost budezonidu, odnosno formoterolu. Usprkos tome, malo povećanje supresije kortizola je primijećeno nakon primjene fiksne kombinacije doza u usporedbi s monolijekovima. Smatra se da razlika nema utjecaja na kliničku sigurnost.

Nema dokaza farmakokinetičkih interakcija između budezonida i formoterola.

Farmakokinetički parametri budezonida i formoterola su bili usporedivi nakon što su primjenjeni kao monolijekovi ili kao fiksna kombinacija doza. Površina ispod krivulje budezonida bila je blago povećana, brzina apsorpcije veća, a maksimalna koncentracija u plazmi viša nakon primjene fiksne kombinacije. Maksimalna koncentracija formoterola u plazmi bila je slična nakon primjene fiksne kombinacije. Inhalirani budezonid brzo se apsorbira i maksimalna koncentracija u plazmi postiže se unutar 30 minuta nakon inhalacije. U ispitivanjima je prosječno odlaganje budezonida u plućima, nakon inhalacije pomoću inhalatora praška inhalata, iznosilo od 32% do 44% inhalacijske doze.

Sistemska bioraspoloživost iznosila je oko 49% inhalacijske doze. Odlaganje lijeka u plućima kod djece od 6-16 godina u istom je rasponu kao ono kod odraslih za istu dozu. Odgovarajuće koncentracije lijeka u plazmi nisu određivane.

Inhalirani formoterol brzo se apsorbira i maksimalna koncentracija u plazmi postiže se unutar 10 minuta nakon inhalacije. U ispitivanjima je prosječno odlaganje formoterola u plućima, nakon inhalacije pomoću inhalatora praška inhalata, iznosilo od 28% do 49% inhalacijske doze. Sistemska bioraspoloživost iznosila je oko 61% inhalacijske doze.

Distribucija i biotransformacija

Formoterol se s oko 50% veže za proteine u plazmi, a budezonid 90%. Volumen distribucije formoterola iznosi oko 4 litre/kg, a budezonida 3 litre/kg. Formoterol se inaktivira s pomoću konjugacijskih reakcija (stvaraju se aktivni O-demetilirani i deformilirani metaboliti, ali oni se uglavnom vide kao inaktivirani konjugati). Budezonid prolazi visoki stupanj biotransformacije (otprilike 90%) tijekom prvog prolaza kroz jetru, i prelazi u metabolite niske glukokortikosteroidne aktivnosti. Glukokortikosteroidna aktivnost glavnih metabolita, 6-beta-hidroksi budezonida i 16-alfa-hidroksi prednizolona, manja je od 1% aktivnosti budezonida. Nema naznaka za bilo kakvu metaboličke interakcije ili reakcije istiskivanja između formoterola i budezonida.

Eliminacija

Najveći dio doze formoterols se transformira metabolizmom u jetri i eliminira bubrežnim putem. Nakon inhalacije, urinom se izluči 8 -13% inhalacijske doze formoterola u nemetaboliziranom obliku. Formoterol ima visoki sistemski klirens (oko 1,4 l/min.) i završno poluvrijeme eliminacije prosječno iznosi 17 sati.

Budezonid se eliminira metabolizmom uglavnom kataliziranim enzimom CYP3A4. Metaboliti budezonida eliminiraju se urinom kao takvi ili u konjugiranom obliku. Samo je neznatna količina nepromijenjenog budezonida otkrivena u urinu. Budezonid ima visoki sistemski klirens (oko 1,2 l/min) i poluvrijeme eliminacije iz plazme nakon i.v. primjene iznosi prosječno 4 sata.

Nije ispitivana farmakokinetika budezonida ili formoterola kod djece i bolesnika sa zatajenjem bubrega. Izloženost budezonidu i formoterolu može se povećati kod bolesnika s bolešću jetre.

Linearnost/nelinearnost

Sistemska izloženost kako budezonidu tako i formoterolu u linearnoj je korelaciji s primijenjenom dozom.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Toksičnost primijećena u ispitivanjima budezonida i formoterola na životinjama, primijenjenih zasebno ili u kombinaciji, bila je povezana s prevelikom farmakološkom aktivnošću.

U životinjskim reprodukcijama studijama pokazano je da kortikosteroidi, poput budezonida, induciraju malformacije (rascjep nepca, malformacije kostura). Međutim, rezultati tih eksperimentalnih studija na životinjama ne čine se relevantnima za ljude pri preporučenim dozama. Životinjske reprodukcije studije s formoterolom pokazale su nešto smanjenu plodnost u muških štakora pri velikom sistemskom izlaganju, te gubitke embrija pri implantaciji, kao i smanjeno rano postnatalno preživljenje i porođajnu težinu pri značajno većoj sistemskoj izloženosti nego što je to bila izloženost tijekom kliničke uporabe. Međutim, ti se rezultati eksperimentalnih studija na životinjama ne čine relevantnima za ljude.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

laktoza hidrat (sadrži mliječne proteine)

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok valjanosti

3 godine.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Ovaj lijek ne zahtjeva posebne uvjete čuvanja.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Symbicort Turbuhaler je višedozni inhalator s praškom koji se aktivira prilikom udaha. Inhalator je bijele boje s crvenom drškom koja se okreće. Inhalator je napravljen od različitih plastičnih materijala (PP, PC, HDPE, LDPE, LLDPE, PBT). U vanjskom pakiranju nalaze se 1, 2, 3, 10 ili 18 inhalatora koji sadrže 60 doza.

Sve veličine pakiranja ne moraju se nalaziti na tržištu.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje

Nema posebnih zahtjeva.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

AstraZeneca d.o.o.
Ulica Vjekoslava Heinzela 70
10 000 Zagreb
Hrvatska

8. BROJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

HR-H-680667236

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 23. listopada 2014.
Datum obnove odobrenja: 29. studenog 2019.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

08. veljače 2024.