

## SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

### 1. NAZIV LIJEKA

Symbicort Turbuhaler 80 mikrograma/4,5 mikrograma po inhalaciji, prašak inhalata

### 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna inhalacijska doza (doza koja izađe iz nastavka za usta) sadrži 80 mikrograma budezonida po inhalaciji i 4,5 mikrograma formoterolfumarata dihidrata po inhalaciji.

Jedna odmjerna doza sadrži: 100 mikrograma budezonida po inhalaciji i 6 mikrograma formoterolfumarata dihidrata po inhalaciji.

#### Pomoćna tvar s poznatim učinkom:

Laktoza hidrat 810 mikrograma 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

Symbicort Turbuhaler 80 mikrograma/4,5 mikrograma po inhalaciji indiciran je u odraslih osoba, adolescenata i djece u dobi od 6 ili više godina.

Symbicort je indiciran u redovitom liječenju astme kad je primjereno kombinirano liječenje (inhalacijskim kortikosteroidima i  $\beta_2$ -adrenoreceptorskim agonistima dugog djelovanja) i to:

- kod bolesnika koji astmu ne mogu na zadovoljavajući način kontrolirati inhalacijskim kortikosteroidima i "prema potrebi" inhalacijskim  $\beta_2$ -adrenoreceptorskim agonistima kratkog djelovanja,

ili

- kod bolesnika koji već prikladno kontroliraju astmu inhalacijskim kortikosteroidima i  $\beta_2$ -adrenoreceptorskim agonistima dugog djelovanja.

**Napomena:** Symbicort (80 mikrograma/4,5 mikrograma po inhalaciji) nije primjeren za bolesnike s teškom astmom.

#### 4.2 Doziranje i način primjene

Put primjene: u dišne putove.

#### Doziranje

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  $\beta_2$ -adrenoreceptorskih agonista i/ili kortikosteroida u zasebnim inhalatorima.

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

Symbicort se može koristiti u dva terapijska pristupa:

**A. Terapija održavanja:** Symbicort se uzima kao redovita terapija održavanja sa zasebnom primjenom brzo djelujućih bronhodilatatora za hitno simptomatsko liječenje.

**B. Terapija održavanja i terapija akutnih pogoršanja astme:** Symbicort se uzima kao redovita terapija za održavanje i po potrebi u odnosu na simptome.

#### **A. Terapija održavanja**

Bolesnici se moraju savjetovati da uvijek imaju kod sebe zasebni brzodjelujući bronhodilatator dostupan za hitno simptomatsko liječenje u svako doba.

*Preporučene doze:*

*Odrasli (18 godina i više):* 1-2 inhalacije dva puta dnevno. Nekim bolesnicima može biti potrebno do najviše 4 inhalacije dva puta dnevno.

*Adolescenti (12-17 godina):* 1-2 inhalacije dva puta dnevno.

*Djeca (6 godina i više):* 2 inhalacije dva puta dnevno.

Obično u praksi, nakon postizanja kontrole simptoma režimom od dva puta dnevno, titriranje do najmanje učinkovite doze može uključiti uzimanje lijeka Symbicort 80 mikrograma/4,5 mikrograma jednom dnevno, kada je prema mišljenju liječnika potreban dugodjelujući bronhodilatator u kombinaciji sa inhalacijskim kortikosteroidom za održavanje kontrole.

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

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

#### **B. Terapija održavanja i terapija akutnih pogoršanja astme:**

Bolesnici uzimaju dnevnu dozu održavanja Symbicorta, i dodatno uzimaju Symbicort po potrebi u odnosu na simptome. Bolesnicima se mora savjetovati da uvijek imaju Symbicort dostupan za hitno simptomatsko liječenje.

Terapiju održavanja i akutnih pogoršanja astme lijekom Symbicort naročito je potrebno razmotriti kod bolesnika s:

- neodgovarajućom kontrolom astme i učestalom potrebom za simptomatsko liječenje u akutnim pogoršanjima
- egzacerbacijama astme u prošlosti koje su zahtijevale medicinsku intervenciju.

Temeljito praćenje nuspojava ovisnih o primijenjenoj dozi lijeka Symbicort, potrebno je u bolesnika koji učestalo uzimaju veliki broj inhalacija lijeka Symbicort po potrebi.

#### *Preporučene doze:*

*Odrasli i adolescenti (12 godina i stariji):* Preporučena doza za održavanje je 2 inhalacije dnevno, primijenjene ili kao jedna inhalacija ujutro i jedna inhalacija navečer, ili kao dvije inhalacije bilo ujutro ili navečer. Bolesnici bi trebali uzeti dodatno 1 inhalaciju po potrebi ovisno o simptomima. Ako simptomi traju i nakon nekoliko minuta, potrebno je uzeti dodatnu inhalaciju. Odjednom se ne smije uzeti više od 6 inhalacija.

Ukupna dnevna doza od više od 8 inhalacija obično nije potrebna; ipak, ukupna dnevna doza do najviše 12 inhalacija mogla bi se koristiti u ograničenom periodu. Bolesnicima koji uzimaju više od 8 inhalacija dnevno mora se snažno preporučiti da potraže medicinski savjet. Njih je potrebno ponovno pregledati i ponovno razmotriti njihovu terapiju održavanja.

*Djeca ispod 12 godina:* Terapija održavanja i terapija akutnih pogoršanja astme Symbicortom se ne preporučuje djeci.

#### **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 budesonid 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 80 mikrograma/4,5 mikrograma po inhalaciji:*

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:

- pažljivo pročita upute za uporabu u uputi o lijeku, priloženoj svakom inhalatoru Symbicort Turbuhaler 80 mikrograma/4,5 mikrograma po inhalaciji.
- 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 80 mikrograma/4,5 mikrograma po inhalaciji nakon upotrebe.
- ispere usta vodom nakon inhaliranja doze održavanja i tako smanji na najmanju moguću mjeru rizik od orofaringealne kandidijaze. Ako se pojavi orofaringealna kandidijaza, bolesnici također trebaju isprati usta vodom nakon inhaliranja lijeka po potrebi.

Zbog male količine oslobođenog lijeka, bolesnik ne mora osjetiti ili okusiti lijek pri uporabi inhalatora Symbicort Turbuhaler 80 mikrograma/4,5 mikrograma po inhalaciji.

#### **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, bilo Symbicort (za bolesnike koji uzimaju Symbicort kao terapiju održavanja i terapiju akutnih pogoršanja astme), ili zasebni brzo-djelujući bronhodilatator (za bolesnike koji uzimaju Symbicort samo kao terapiju održavanja).

Bolesnici se moraju podsjetiti da svoju dozu održavanja lijeka Symbicort uzimaju kao što im je propisano, čak i kad nemaju simptome. Profilaktička uporaba Symbicorta, npr. prije vježbanja, nije ispitana. Inhalacije Symbicorta za terapiju akutnih pogoršanja astme potrebno je uzeti u odnosu na simptome astme, ali ne u namjeri redovite profilaktičke uporabe npr. prije vježbanja. U tom slučaju treba razmotriti primjenu zasebnih brzodjelujućih bronhodilatatora.

Kako bi se smanjio rizik orofaringealne kandidijaze (vidjeti dio 4.8), bolesnika treba uputiti da ispiru usta vodom nakon inhaliranja doze održavanja. Ako se pojavi orofaringealna kandidijaza, bolesnici također trebaju isprati usta vodom nakon inhaliranja po potrebi.

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). Iznenadno i progresivno pogoršanje kontrole astme potencijalno je opasno po život i bolesnik mora pristupiti hitnoj medicinskoj procjeni. U tom se stanju mora razmotriti pojačana terapija kortikosteroidima npr. primjena oralnih kortikosteroida, 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 Turbuhaler 80 mikrograma/4,5 mikrograma po inhalaciji, doći će do općenito slabijeg sistemskog djelovanja steroida, što može rezultirati pojavom simptoma alergije ili artritisa 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/inhalaciji). Ta količina obično ne izaziva probleme kod 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 mora se izbjegavati (vidjeti dio 4.5). Ako to nije moguće, vremenski razmak između primjene lijekova koji stupaju u interakciju mora biti što je moguće duži. U bolesnika koji uzimaju jake CYP3A4 inhibitore, ne preporuča se primjena lijeka Symbicort u terapiji održavanja i terapiji akutnih pogoršanja astme.

#### Oprez kod posebnih bolesti

Symbicort se mora s oprezom primjenjivati kod bolesnika s tireotoksikozom, feokromocitomom, šećernom bolešću, neliječenom hipokalijemijom, 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  $\beta_2$ -adrenoreceptorskih agonista mogu izazvati potencijalno ozbiljnu hipokalijemiju. Istodobno liječenje  $\beta_2$ -adrenoreceptorskim agonistima i lijekovima koji mogu izazvati hipokalijemiju ili pojačati hipokalijemijski učinak, primjerice derivatima ksantina, steroidima i diureticima, može doprinijeti mogućem hipokalijemijskom učinku  $\beta_2$ -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  $\beta_2$ -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 turbekulozom 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 sistemske učinci uključuju Cushingov sindrom, Cushingoidna obilježja, adrenalnu supresiju, zastoj u rastu djece i adolescenata, smanjenje mineralne gustoće kosti, kataraktu i glaukom i rjeđe, niz psiholoških učinaka ili učinaka na ponašanje uključujući psihomotornu hiperaktivnost, poremećaje spavanja, anksioznost, depresiju ili agresivnost (osobito kod djece) (vidjeti dio 4.8).

Dugoročna klinička ispitivanja s inhalacijskim budezonidom u djece koja su prosječno dnevno uzimala dozu od 400 mikrograma (odmjerna doza) ili u odraslih na dnevnim dozama od 800 mikrograma (odmjerna doza) nisu pokazala bilo kakve značajne učinke na mineralnu gustoću kosti. Nisu dostupne informacije koje se odnose na učinke većih doza lijeka 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 korioropatinopatija (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 te 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.

## **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). Kod bolesnika koji uzimaju jake inhibitore CYP3A4, ne preporučuje se primjena lijeka Symbicort u terapiji održavanja i terapiji akutnih pogoršanja astme.

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 µg).

### *Farmakodinamičke interakcije*

Beta-adrenergični blokatori mogu oslabiti ili inhibirati učinak formoterola. Symbicort Turbuhaler 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 antidepressivima može produžiti QTc-interval i povećati rizik ventrikularnih aritmija.

Osim toga, L-Dopa, L-tiroksin, oksitocin i alkohol mogu narušiti srčanu toleranciju  $\beta_2$ -simpatomimetika.

Istodobno liječenje inhibitorima monoaminooksidaze, što uključuje lijekove sa sličnim svojstvima poput furazolidona i prokarbazina, može pospješiti 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.

Hipokalijemija može biti rezultat liječenja beta<sub>2</sub> agonistima i može biti potencirana istodobnim liječenjem sa derivatima ksantina, kortikosteroidima i diureticima (vidjeti dio 4.4).

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 ponašanju 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  $\beta_2$ -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 razvrstane 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

<b>Klasa organskog sustava</b>	<b>Učestalost</b>	<b>Nuspojava</b>
Infekcije i infestacije	Često	Kandidijaza orofarinksa
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 pectoris. Produljenje QTc intervala
Krvožilni poremećaji	Vrlo rijetko	Promjenjivi krvni tlak



Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprjsja	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, zastoje 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  $\beta_2$ -adrenoreceptorskim 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  $\beta_2$ -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 hiperkorticismu 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 liječenje opstruktivnih bolesti dišnih putova. Adrenergići, inhalacijski lijekovi.

ATK oznaka: R03AK07

Mehanizmi djelovanja i farmakodinamički učinci

Symbicort sadrži formoterol i budesonid, koji imaju različite načine djelovanja i koji pokazuju aditivne učinke u redukciji egzacerbacija astme. Posebna svojstva budesonida i formoterola omogućuju da se kombinacija obaju lijekova upotrebljava ili u terapiji održavanja i terapiji akutnih pogoršanja astme, ili kao terapija održavanja astme.

#### *Budesonid*

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

#### *Formoterol*

Formoterol je selektivni  $\beta_2$ -adrenoreceptorski agonist koji kad se inhalira rezultira brзом 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

##### *Klinička djelotvornost kombinacije budesonida i formoterola u terapiji održavanja*

Kliničke studije na odraslima su pokazale da dodavanje formoterola budesonidu smanjuje simptome astme i poboljšava funkciju pluća, te reducira egzacerbacije. Tijekom dva ispitivanja u trajanju od 12 tjedana učinak kombinacije budesonida i formoterola na funkciju pluća bio je jednak učinku slobodne kombinacije budesonida i formoterola, i bio je veći od učinka samog budesonida. U svim liječenim skupinama korišteni su kratkodjelujući  $\beta_2$ -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 budesonida i formoterola u dozi održavanja (2 inhalacije od 80 mikrograma/4,5 mikrograma po inhalaciji dva puta dnevno) i kratkodjelujućim  $\beta_2$ -adrenoreceptorskim agonistom po potrebi. U obje studije, funkcija pluća bila je poboljšana i liječenje se dobro podnosilo u usporedbi s odgovarajućom dozom budesonida primijenjenog zasebno.

##### *Klinička djelotvornost kombinacije budesonida i formoterola u terapiji održavanja i terapiji akutnih pogoršanja astme*

Ukupno 12076 bolesnika s astmom je bilo uključeno u 5 dvostruko slijepih studija djelotvornosti i sigurnosti (od kojih je 4447 randomizirano na liječenje kombinacijom budesonida i formoterola u terapiji održavanja i terapiji akutnih pogoršanja astme) u trajanju 6 ili 12 mjeseci. Bilo je potrebno da bolesnici imaju simptome unatoč korištenju inhalacijskih glukokortikosteroida.

Primjena kombinacije budesonida i formoterola u terapiji održavanja i terapiji akutnog pogoršanja omogućila je statistički signifikantno i klinički značajno smanjenje teških egzacerbacija za sve

usporedbe u svih 5 studija. To uključuje usporedbu kombinacije budezonida i formoterola u većoj dozi održavanja sa terbutalinom primjenjenim u akutnom pogoršanju (ispitivanje 735) i kombinacije budezonida i formoterola u istoj dozi održavanja primijenjenog bilo s formoterolom ili terbutalinom u akutnim pogoršanjima (ispitivanje 734) (Tablica 2). U ispitivanju 735, funkcija pluća, kontrola simptoma i uporaba lijeka u akutnom pogoršanju je slična u svim liječenim grupama. U ispitivanju 734, simptomi i uporaba lijeka u akutnom pogoršanju su smanjeni, a funkcija pluća je poboljšana, u usporedbi s liječenjem sa oba komparatora. Sveukupno u 5 studija, bolesnici koji su primali kombinaciju budezonida i formoterola za održavanje i za liječenje akutnog pogoršanja, prosječno 57% dana nisu koristili inhalacijske lijekove za akutno olakšanje simptoma. Nije bilo znakova razvoja tolerancije tijekom vremena.

**Tablica 2 Pregled teških egzacerbacija u kliničkim ispitivanjima**

Ispitivanje br. Trajanje	Liječene grupe	N	Teške egzacerbacije <sup>a</sup>	
			Slučajevi	Slučajevi / bolesnik-godine
Ispitivanje 735 6 mjeseci	<b>Budezonid/formoterol 160/4,5 µg dvaput dnevno + ako je potrebno</b>	<b>1103</b>	<b>125</b>	<b>0,23<sup>b</sup></b>
	Budezonid/formoterol 320/9 µg dvaput dnevno + terbutalin 0,4 mg ako je potrebno	1099	173	0,32
	Salmeterol/flutikazon 2 x 25/125 µg dvaput dnevno + terbutalin 0,4 mg ako je potrebno	1119	208	0,38
Ispitivanje 734 12 mjeseci	<b>Budezonid/formoterol 160/4,5 µg dvaput dnevno + ako je potrebno</b>	<b>1107</b>	<b>194</b>	<b>0,19<sup>b</sup></b>
	Budezonid/formoterol 160/4,5 µg dvaput dnevno + formoterol 4,5 µg ako je potrebno	1137	296	0,29
	Budezonid/formoterol 160/4,5 µg dvaput dnevno + terbutalin 0,4 mg ako je potrebno	1138	377	0,37

<sup>a</sup> Hospitalizacija /hitno ambulantno liječenje ili liječenje sa peroralnim steroidima

<sup>b</sup> Smanjenje stope egzacerbacije je statistički značajno (P <0,01) za obje komparativne grupe.

Komparabilna učinkovitost i sigurnost u adolescenata i odraslih prikazana je u 6 dvostruko slijepih ispitivanja koja su se sastojala od 5 ispitivanja navedenih iznad i dodatnog ispitivanja u kojem se koristila viša doza održavanja koja je iznosila 160/4,5 mikrograma, dvije inhalacije dvaput dnevno. Navedene ocjene temeljene su na ukupno 14385 bolesnika sa astmom od kojih su 1847 bili adolescenti. Broj bolesnika adolescenata koji su uzimali više od 8 inhalacija bar u jednome danu kao dio budezonid/formoterol terapije održavanja i terapije akutnih pogoršanja astme bio je ograničen i takva uporaba nije bila učestala.

U druge dvije studije s bolesnicima koji su zahtijevali medicinsku pažnju zbog akutnih simptoma astme, kombinacija budezonida i formoterola je omogućila brzo i učinkovito olakšanje bronhokonstrikcije slično salbutamolu i formoterolu.

## 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 primijenjeni 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 l/kg, a budezonida 3 l/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-hidroksibudezonida i 16-alfa-hidroksiprednizolona, manja je od 1% aktivnosti budezonida. Nema naznaka za bilo kakve metaboličke interakcije ili reakcije istiskivanja između formoterola i budezonida.

#### Eliminacija

Najveći dio doze formoterola 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 formoterola kod djece. Nije poznata farmakokinetika budezonida i formoterola u 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 ili 120 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. BROJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

HR-H-228973738

## **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.