

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Symbicort Turbuhaler forte 400 mikrogramov/12 mikrogramov/inhalácia
inhalačný prášok

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá dodaná dávka (dávka, ktorá je uvoľnená cez náustok inhalátora) obsahuje: budezonid 320 mikrogramov/inhalácia a formoterólium-fumarát, dihydrát 9 mikrogramov/inhalácia.

Každá odmeraná dávka obsahuje: budezonid 400 mikrogramov/inhalácia a formoterólium-fumarát, dihydrát 12 mikrogramov/inhalácia.

Pomocná látka so známym účinkom

Monohydrát laktózy 491 mikrogramov v jednej dodanej dávke.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Inhalačný prášok.
Biely prášok.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Astma

Symbicort Turbuhaler forte je indikovaný dospelým a dospievajúcim vo veku 12 – 17 rokov na pravidelnú liečbu astmy v prípadoch, kde je vhodné použiť kombináciu (inhalačného kortikosteroidu a dlhodobo pôsobiaceho agonistu β_2 -adrenoreceptora):

- u pacientov, u ktorých sa podávaním inhalačných kortikosteroidov a podľa potreby aplikovaných inhalačných krátkodobo pôsobiacich agonistov β_2 -adrenoreceptora nedosahuje adekvátne kontrolovaná astma
- alebo
- u pacientov, u ktorých sa podávaním inhalačných kortikosteroidov a inhalačných dlhodobo pôsobiacich agonistov β_2 -adrenoreceptora dosahuje adekvátne kontrolovaná astma.

Chronická obštrukčná choroba pľúc (CHOCHP)

Symbicort Turbuhaler forte je indikovaný dospelým vo veku od 18 rokov na symptomatickú liečbu pacientov s chronickou obštrukčnou chorobou pľúc s úsilným výdechovým objemom za 1 sekundu (forced expiratory volume in 1 second, FEV₁) < 70 % predpokladanej normálnej hodnoty (po podaní bronchodilatátora) a s exacerbáciami v anamnéze napriek pravidelnej liečbe bronchodilatátormi (pozri tiež časť 4.4).

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Spôsob podania: Na inhalačné použitie.

Dávkovanie

Astma

Symbicort nie je určený na iniciálnu liečbu astmy. Dávkovanie zložiek Symbicortu je individuálne a má sa prispôsobiť závažnosti ochorenia. Toto je potrebné brať do úvahy nielen na začiatku liečby s kombinovanými liekmi, ale tiež pri úprave udržiavacej dávky. Ak by u niektorého pacienta bolo potrebné podať inú kombináciu dávok, než tie, ktoré sú dostupné v kombinácii inhalátora, majú sa predpísať vhodné dávky agonistov β_2 -adrenoreceptora a/alebo kortikosteroidov v samostatných inhalátoroch.

Odporúčané dávky:

Dospelí (18 roční a starší): 1 inhalácia 2-krát denne. U niektorých pacientov môže byť potrebné podať až maximálne 2 inhalácie 2-krát denne.

Dospievajúci (12 – 17 roční): 1 inhalácia 2-krát denne.

Pacienti majú byť pravidelne kontrolovaní svojím lekárom/poskytovateľom zdravotnej starostlivosti, aby sa zachovalo optimálne dávkovanie Symbicortu. Dávka sa má upraviť na najnižšiu účinnú dávku, pri ktorej sa dá dosiahnuť efektívna kontrola príznakov. Ak sú príznaky ochorenia dlhodobo pod kontrolou pri najnižšom odporúčanom dávkovaní, v ďalšom kroku je možné pristúpiť k vyskúšaniam samotného inhalačného kortikosteroidu.

V bežnej praxi, po dosiahnutí kontroly príznakov astmy pri dávkovaní 2-krát denne sa má upraviť najnižšia účinná dávka a Symbicort podávať iba raz denne, ak je podľa názoru ošetrojúceho lekára na udržanie kontroly astmy potrebné podávať dlhodobo pôsobiaci bronchodilatátor.

Narastajúce používanie samostatného rýchlo pôsobiaceho bronchodilatátora je známkou zhoršovania sa základného ochorenia a vyžaduje si prehodnotenie liečby astmy.

Deti (6 rokov a staršie): Pre deti vo veku od 6 – 11 rokov je k dispozícii nižšia sila lieku (100 mikrogramov/6 mikrogramov/inhalácia).

Deti mladšie ako 6 rokov: Dostupné sú iba obmedzené údaje. Symbicort sa preto neodporúča podávať deťom mladším ako 6 rokov.

Symbicort forte sa má používať iba ako udržiavacia liečba. Pre režim udržiavacej a úľavovej liečby sú k dispozícii nižšie sily Symbicortu (200 mikrogramov/6 mikrogramov/inhalácia a 100 mikrogramov/6 mikrogramov/inhalácia).

CHOCHP

Odporúčané dávkovanie:

Dospelí: 1 inhalácia 2-krát denne.

Všeobecné informácie

Osobitné skupiny pacientov:

U starších pacientov nie je potrebná žiadna osobitná úprava dávkovania. K dispozícii nie sú žiadne údaje o použití Symbicortu u pacientov s poruchou funkcie pečene alebo obličiek. Vzhľadom na to, že budezonid aj formoterol sú primárne eliminované pečenným metabolizmom, možno u pacientov s ťažkou cirhózou pečene očakávať zvýšenú expozíciu.

Spôsob podávania

Pokyny pre správne používanie Symbicortu Turbuhaler:

Inhalátor je poháňaný vdychom, čo znamená, že keď pacient inhaluje cez náustok, liečivo sa spolu s vdychnutým vzduchom dostáva do dýchacích ciest.

Poznámka: Je dôležité poučiť pacienta:

- Pozorne si prečítať návod na použitie v písomnej informácii pre používateľa, ktorá je súčasťou balenia každého inhalátora Symbicort Turbuhaler.

- Prudko a hlboko vdýchnuť cez náustok, aby sa zabezpečilo podanie optimálnej dávky do pľúc.
- Nikdy nevydychovať cez náustok.
- Po použití inhalátora Symbicort Turbuhaler znovu nasadiť ochranný kryt.
- Po inhalácii udržiavacej dávky vypláchnuť ústa vodou, aby sa minimalizovalo riziko vzniku orofaryngeálnej kandidózy.

Pretože množstvo inhalovaného prášku po použití inhalátora Symbicort Turbuhaler je veľmi malé, pacient ho nemusí ani pocítiť ako chuťový vnem.

4.3 Kontraindikácie

Precitlivenosť na liečivo (liečivá) alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1 (laktóza, ktorá obsahuje malé množstvá mliečnych bielkovín).

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Odporúčania týkajúce sa dávkovania

Len čo sú príznaky astmy pod kontrolou, možno zvážiť postupné znižovanie dávky Symbicortu. Po znížení dávky lieku je dôležité pacientov pravidelne sledovať. Pacienti majú používať najnižšiu účinnú dávku Symbicortu (pozri časť 4.2).

Pacientov je potrebné poučiť, aby mali vždy k dispozícii záchranný inhalátor.

Pacientom treba pripomenúť, aby používali predpísanú udržiavaciu dávku Symbicortu aj v období, kedy sú bez príznakov základného ochorenia.

Aby sa minimalizovalo riziko orofaryngeálnej kandidózy (pozri časť 4.8), pacienta treba poučiť, aby si po každej inhalácii udržiavacej dávky vypláchol ústa vodou.

Odporúča sa liek pri ukončovaní liečby vysadzovať postupne a liečba sa nesmie náhle ukončiť.

Zhoršenie ochorenia

Počas liečby Symbicortom sa môžu vyskytnúť závažné, s astmou spojené nežiaduce účinky a exacerbácie. Pacientov treba upozorniť, aby pokračovali v liečbe, ale vyhľadali lekársku pomoc v prípade, že symptómy astmy neustúpia alebo sa pri liečbe Symbicortom zhoršia.

Ak sa pacient nazdáva, že liečba nie je účinná alebo ak prekračuje najvyššiu odporúčanú dávku Symbicortu, musí sa poradiť s lekárom (pozri časť 4.2). Narastajúce používanie záchranných bronchodilatátorov je známkou zhoršovania sa základného ochorenia a vyžaduje si prehodnotenie liečby astmy. Náhle a progresívne zhoršenie kontroly astmy alebo CHOCHP je potenciálne život ohrozujúce a pacient sa musí okamžite podrobiť lekárskemu vyšetreniu. V tejto situácii sa má zvážiť potreba zvýšenia dávok kortikosteroidov, napr. začať liečbu perorálnymi kortikosteroidmi alebo v prípade infekcie liečbu antibiotikami.

U pacientov sa nemá začínať liečba Symbicortom počas exacerbácie alebo významného či akútneho zhoršenia astmy.

Prechod z perorálnej liečby

Ak je dôvod predpokladať, že následkom predchádzajúcej systémovej liečby steroidmi došlo k zhoršeniu funkcie nadobličiek, pri prechode na liečbu Symbicortom je u pacientov potrebné postupovať opatrne.

Liečba inhalačným budezonidom má výhodu v tom, že zvyčajne minimalizuje potrebu perorálnych steroidov, lenže riziko zhoršenej funkčnej rezervy nadobličiek pri prestavení pacienta z liečby perorálnymi steroidmi na inhalačné môže pretrvávajúť značný čas. Obnovenie funkcie nadobličiek môže trvať značnú dobu po ukončení liečby perorálnymi kortikosteroidmi, a z tohto dôvodu môže u pacientov liečených perorálnymi kortikosteroidmi, u ktorých sa zmenila liečba na liečbu inhalačným

budezonidom, pretrvávajúť dlhší čas riziko zhoršenej funkcie nadobličiek. Za takýchto okolností sa má pravidelne sledovať funkcia osi hypotalamus-hypofýza-nadobličky (HPA).

Počas prechodu z perorálnej liečby na Symbicort sa systémový steroidový účinok spravidla zníži, čo môže viesť k výskytu alergických alebo artritických príznakov ako sú rinitída, ekzém a bolesť svalov a kĺbov. Tieto stavy sa majú liečiť súbežným podávaním špecifickej liečby. Ak sa v ojedinelých prípadoch objavia príznaky ako sú únava, bolesť hlavy, nauzea a vracanie, má sa zvážiť podozrenie na všeobecne nedostatočný glukokortikosteroidový účinok. V takýchto prípadoch je niekedy potrebné prechodné zvýšenie dávky perorálnych glukokortikosteroidov.

Pomocné látky

Symbicort Turbuhaler obsahuje monohydrát laktózy (< 1 mg/inhalácia). Toto množstvo za normálnych okolností nevyvoláva problémy u ľudí s intoleranciou laktózy. Pomocná látka laktóza obsahuje malé množstvá mliečnych proteínov, ktoré môžu spôsobovať alergické reakcie.

Interakcie s inými liekmi

Súbežnej liečbe itrakonazolom, ritonavírom alebo inými silnými inhibítormi CYP3A4 sa má vyhnúť (pozri časť 4.5). Ak to nie je možné, časový interval medzi podaním interagujúcich liečiv má byť čo najdlhší.

Opatrnosť pri osobitných ochoreniach

Symbicort sa má podávať opatrne pacientom s tyreotoxikózou, feochromocytómom, diabetes mellitus, neliečenou hypokaliémiou, hypertrofickou obštrukčnou kardiomyopatiou, idiopatickou subvalvulárnou aortálnou stenózou, ťažkou hypertenziou, aneurysmom alebo s inými ťažkými kardiovaskulárnymi poruchami, akými sú ischemická choroba srdca, tachyarytmie alebo ťažká forma srdcového zlyhávania.

Pri liečbe pacientov s predĺženým QTc intervalom sa má postupovať s opatrnosťou. Samotný formoterol môže viesť k predĺženiu QTc intervalu.

Pri liečbe vysokými dávkami agonistov β_2 -adrenoreceptora môže dôjsť k potenciálne závažnej hypokaliémii. Súbežná liečba agonistami β_2 -adrenoreceptora s liečivami, ktoré môžu vyvolať hypokaliémiu alebo môžu zosilniť hypokaliemický účinok, napr. xantínovými derivátmi, steroidmi a diuretikami, môže zvýrazniť možný hypokaliemický účinok agonistu β_2 -adrenoreceptora. Zvláštna pozornosť sa má venovať pacientom s nestabilnou astmou s variabilne podávanými záchrannými bronchodilatátormi, pacientom s akútnou ťažkou astmou, pretože sprievodné riziko sa môže zvýšiť hypoxiou, ako aj pri iných stavoch, pri ktorých je zvýšená pravdepodobnosť hypokaliémie. Za týchto okolností sa odporúča sledovať sérové koncentrácie draslíka.

Rovnako ako v prípade všetkých agonistov β_2 -adrenoreceptora sa pri liečbe diabetických pacientov má zvážiť prídavná kontrola glykémie.

Potreba a dávka inhalačných kortikosteroidov sa má prehodnotiť u pacientov s aktívnou alebo latentnou tuberkulózou pľúc, mykotickou a vírusovou infekciou dýchacích ciest.

Systémové účinky

Pri inhalačných kortikosteroidoch, najmä pri dlhodobom podávaní vysokých dávok, sa môžu objaviť systémové účinky. Výskyt týchto účinkov pri inhalačnej liečbe je oveľa menej pravdepodobný ako pri perorálnych kortikosteroidoch. Možné systémové účinky zahŕňajú Cushingov syndróm, cushingoidné prejavy, adrenálnu supresiu, spomalenie rastu u detí a dospievajúcich, zníženie hustoty kostných minerálov, kataraktu a glaukóm a zriedkavejšie sa môžu vyskytnúť účinky na psychiku alebo správanie vrátane psychomotorickej hyperaktivity, porúch spánku, úzkosti, depresie alebo agresivity (hlavne u detí) (pozri časť 4.8).

Možné účinky na hustotu kostí sa majú zvážiť predovšetkým u pacientov dlhodobo užívajúcich vysoké dávky, u ktorých sú súčasne prítomné rizikové faktory osteoporózy. Dlhodobé skúšania s inhalačným budezonidom u detí s priemernými dennými dávkami 400 mikrogramov (odmeraná dávka) alebo

u dospelých s dennými dávkami 800 mikrogramov (odmeraná dávka) nepreukázali žiadne významné účinky na hustotu kostných minerálov. K dispozícii nie sú žiadne údaje týkajúce sa účinku Symbicortu pri vyšších dávkach.

Poruchy videnia môžu byť hlásené pri systémovom a lokálnom použití kortikosteroidov. Ak sa u pacienta objavia symptómy, ako rozmazané videnie alebo iné poruchy videnia, pacient má byť odporučený k oftalmológovi na posúdenie možných príčin, ktoré môžu zahŕňať kataraktu, glaukóm alebo zriedkavé ochorenia, ako napríklad centrálna serózna chorioretinopatia (CSCR), ktoré boli hlásené po použití systémových a lokálnych kortikosteroidov.

Funkcia nadobličiek

Liečba doplnkovými systémovými steroidmi alebo inhalovaným budezonidom sa nesmie náhle ukončiť.

Dlhodobá liečba vysokými dávkami inhalačných kortikosteroidov, predovšetkým dávkami vyššími ako sú odporúčané dávky, môže tiež viesť ku klinicky významnej adrenálnej supresii. Preto sa má v obdobiach stresu, ako sú ťažké infekcie alebo naplánovaná operácia, zvážiť prídavná liečba systémovými kortikosteroidmi. Rýchle zníženie dávky steroidov môže vyvolať akútnu adrenálnu krízu. Príznaky a prejavy akútnej adrenálnej krízy môžu byť trochu neurčité, ale môžu zahŕňať anorexiu, bolesť brucha, zníženie telesnej hmotnosti, únavu, bolesť hlavy, nauzeu, vracanie, zníženu úroveň vedomia, záchvaty, hypotenziu a hypoglykémiu.

Paradoxný bronchospazmus

Tak ako pri inej inhalačnej liečbe sa môže vyskytnúť paradoxný bronchospazmus, prejavujúci sa zvýšením sipotu a dýchavičnosťou okamžite po podaní dávky. Ak sa u pacienta objaví paradoxný bronchospazmus, liečba Symbicortom sa má okamžite ukončiť, pacient sa má vyšetriť a podľa potreby sa má zvoliť alternatívna liečba. Paradoxný bronchospazmus reaguje na rýchlo pôsobiace inhalačné bronchodilatanciá a má sa liečiť okamžite (pozri časť 4.8).

Pediatrická populácia

Odporúča sa, aby bola u detí dlhodobo liečených inhalačnými kortikosteroidmi pravidelne monitorovaná ich výška. Ak dôjde k spomaleniu rastu, liečba sa má prehodnotiť s cieľom zníženia dávky inhalačných kortikosteroidov na najnižšiu dávku, pri ktorej sa udrží účinná kontrola astmy. Pozorne sa musia zvážiť prínosy kortikosteroidovej liečby oproti možnému riziku potlačenia rastu. Okrem toho sa má zvážiť vyšetrenie pacienta pediatrom-pneumológom.

Obmedzené údaje z dlhodobých klinických skúšaní poukazujú na to, že väčšina detí a dospievajúcich liečených inhalačným budezonidom nakoniec do dospelosti dosiahne svoju cieľovú výšku. Pozorovalo sa však počiatočné malé, ale prechodné zníženie rastu (približne o 1 cm). Vyskytuje sa zvyčajne v priebehu prvého roka liečby.

Populácia pacientov s CHOCHP

K dispozícii nie sú žiadne údaje z klinických štúdií so Symbicortom Turbuhaler forte u pacientov s CHOCHP s $FEV_1 > 50\%$ predpokladanej normálnej hodnoty (pred podaním bronchodilatátora) a s $FEV_1 < 70\%$ predpokladanej normálnej hodnoty (po podaní bronchodilatátora) (pozri časť 5.1).

U pacientov s CHOCHP liečených inhalačnými kortikosteroidmi sa pozorovalo zvýšenie výskytu pneumónie vrátane pneumónie vyžadujúcej hospitalizáciu. Existuje niekoľko dôkazov o zvýšenom riziku pneumónie so zvyšujúcou sa dávkou steroidu, ale nepreukázalo sa to presvedčivo naprieč všetkými štúdiami.

Neexistuje žiadny presvedčivý klinický dôkaz o rozdieloch v rozsahu rizika pneumónie v rámci skupiny inhalačných kortikosteroidov.

U pacientov s CHOCHP musia byť lekári obozretní kvôli možnému vzniku pneumónie, pretože klinické prejavy takýchto infekcií sa prekrývajú s príznakmi exacerbácií CHOCHP.

Rizikové faktory vzniku pneumónie u pacientov s CHOCHP zahŕňajú súčasné fajčenie, vyšší vek, nízky index telesnej hmotnosti (BMI) a ťažkú CHOCHP.

4.5 Liekové a iné interakcie

Farmakokinetické interakcie

Silné inhibítory CYP3A4 (napr. ketokonazol, itraconazol, vorikonazol, posakonazol, klaritromycín, telitromycín, nefazodón a inhibítory HIV proteázy) môžu výrazne zvýšiť plazmatické hladiny budezonidu a ich súbežnému použitiu sa má vyhnúť. Ak to nie je možné, časový interval medzi podaním inhibítora a budezonidu má byť čo najdlhší (pozri časť 4.4).

Silný inhibítor CYP3A4 ketokonazol v dávke 200 mg jedenkrát denne zvýšil plazmatické hladiny súbežne podávaného perorálneho budezonidu (jednorazová dávka 3 mg) v priemere šesťnásobne. Ak sa ketokonazol podával 12 hodín po budezonide, koncentrácia sa v priemere zvýšila len trojnásobne, čo ukazuje, že oddelenie času podania môže znížiť nárast plazmatických hladín. Obmedzené údaje o tejto interakcii pri inhalačnej liečbe vysokými dávkami budezonidu naznačujú, že pri súbežnom podávaní inhalačného budezonidu (jednorazová dávka 1000 µg) s itraconazolom v dávke 200 mg jedenkrát denne, sa môže objaviť výrazné zvýšenie plazmatických hladín (v priemere štvornásobné).

Farmakodynamické interakcie

Blokátory beta-adrenergných receptorov môžu oslabiť alebo inhibovať účinok formoterolu. Preto sa Symbicort nemá podávať súbežne s blokátormi beta-adrenergných receptorov (vrátane očných kvapiek), ak na to nie sú závažné dôvody.

Pri súbežnej liečbe chinidínom, dizopyramidom, prokaínamidom, fenotiazínmi, antihistaminikami (terfenadín) a tricyklickými antidepresívami môže dôjsť k predĺženiu QTc intervalu a k zvýšeniu rizika komorových arytmií.

Levodopa, levotyroxín, oxytocín a alkohol môžu navyše zhoršiť toleranciu myokardu voči β_2 -sympatomimetikám.

Súbežná liečba inhibítormi monoaminoxidázy vrátane liečiv s podobnými vlastnosťami, ako sú furazolidón a prokarbazín, môže vyvolať hypertenzné reakcie.

U pacientov, ktorým sa súbežne podáva anestézia halogénovanými uhl'ovodíkmi, je zvýšené riziko arytmií.

Súbežné použitie iných beta-adrenergných liečiv alebo anticholinergných liečiv môže mať potenciálne aditívny bronchodilatačný účinok.

Hypokaliémia môže zvýšiť predispozíciu ku vzniku arytmií u pacientov liečených srdcovými glykozidmi.

Interakcie budezonidu a formoterolu sa nepozorovali so žiadnymi inými liečivami používanými na liečbu astmy.

Pediatrická populácia

Interakčné štúdie sa uskutočnili len u dospelých.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

K dispozícii nie sú žiadne klinické údaje o použití Symbicortu alebo o súbežnej liečbe formoterolom a budezonidom u tehotných žien. Údaje zo štúdie embryofetálneho vývinu u potkanov nepreukázali žiadny ďalší účinok vyplývajúci z tejto kombinácie liečiv.

K dispozícii nie sú dostatočné údaje o použití formoterolu u tehotných žien. V reprodukčných štúdiách na zvieratách vyvolával formoterol nežiaduce účinky pri expozícii veľmi vysokým systémovým hladinám (pozri časť 5.3).

Údaje od približne 2 000 tehotných žien nenaznačujú žiadne zvýšenie rizika teratogenity v súvislosti s použitím inhalačného budezonidu. V štúdiách na zvieratách sa preukázalo, že glukokortikoidy indukujú malformácie (pozri časť 5.3). Tieto zistenia však s najväčšou pravdepodobnosťou nie sú pre človeka pri podaní odporúčaných dávok relevantné.

V štúdiách na zvieratách sa odhalila účasť zvýšenej prenatálnej expozície glukokortikoidom v dávkach nižších ako je rozsah teratogénnych dávok, na zvýšenom riziku retardácie intrauterinného rastu, kardiovaskulárnych ochorení v dospelosti a trvalých zmien v hustote glukokortikoidných receptorov, cyklu a správania neurotransmitterov.

Počas gravidity sa má Symbicort použiť iba v prípade, ak prínos liečby preváži možné riziká. Má sa použiť najnižšia dávka budezonidu, ktorá účinne udržuje astmu pod kontrolou.

Dojčenie

Budezonid sa vylučuje do materského mlieka. Pri použití terapeutických dávok sa však neočakáva žiadny účinok na dojčené dieťa. Nie je známe, či sa formoterol vylučuje do materského mlieka. Malé množstvo formoterolu sa zistilo v mlieku potkanov. Podávanie Symbicortu dojčiacim ženám sa má zvážiť iba v tom prípade, ak očakávaný prínos pre matku preváži akékoľvek možné riziko pre dieťa.

Fertilita

K dispozícii nie sú žiadne údaje o potenciálnom účinku budezonidu na fertilitu. Reprodukčné štúdie s formoterolom na zvieratách preukázali pri vysokej systémovej expozícii mierne zníženú plodnosť u samcov potkanov (pozri časť 5.3).

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Symbicort nemá žiadny alebo má zanedbateľný vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

4.8 Nežiaduce účinky

Vzhľadom na to, že Symbicort obsahuje liečivá budezonid a formoterol, sa pri jeho podávaní môžu vyskytnúť rovnaké nežiaduce účinky, aké sa hlásili pri používaní oboch liečiv. Pri súbežnom podávaní oboch liečiv sa nepozoroval zvýšený výskyt nežiaducich reakcií. Najčastejšie sa vyskytujúce nežiaduce reakcie súvisiace s liekom sú farmakologicky predvídateľnými nežiaducimi účinkami liečby agonistom β_2 -adrenoreceptora, ako sú tremor a palpitácie. Tieto bývajú mierne a zvyčajne vymiznú v priebehu niekoľkých dní liečby.

Nežiaduce reakcie, ktoré sa spájajú s liečbou budezonidom alebo formoterolom, sú uvedené nižšie a sú zoradené podľa tried orgánových systémov a frekvencie. Frekvencie sú definované ako: veľmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), menej časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$), zriedkavé ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$) a veľmi zriedkavé ($< 1/10\,000$).

Tabuľka 1

<u>Trieda orgánových systémov</u>	<u>Frekvencia</u>	<u>Nežiaduca reakcia</u>
Infekcie a nákazy	časté	kandidové infekcie v orofaryngu, pneumónia (u pacientov s CHOCHP)
Poruchy imunitného systému	zriedkavé	okamžité a oneskorené reakcie z precitlivenosti, napr. exantém, urtikária, pruritus, dermatitída, angioedém a anafylaktická reakcia
Poruchy endokrinného systému	veľmi zriedkavé	Cushingov syndróm, adrenálna supresia, spomalenie rastu, zníženie hustoty kostných minerálov
Poruchy metabolizmu	zriedkavé	hypokaliémia

a výživy	veľmi zriedkavé	hyperglykémia
Psychické poruchy	menej časté	agresivita, psychomotorická hyperaktivita, úzkosť, poruchy spánku
	veľmi zriedkavé	depresia, zmeny v správaní (hlavne u detí)
Poruchy nervového systému	časté	bolesť hlavy, tremor
	menej časté	závrat
	veľmi zriedkavé	poruchy chuti
Poruchy oka	menej časté	rozmazané videnie (pozri tiež časť 4.4)
	veľmi zriedkavé	katarakta a glaukóm
Poruchy srdca a srdcovej činnosti	časté	palpitácie
	menej časté	tachykardia
	zriedkavé	srdcové arytmie, napr. atriálna fibrilácia, supraventrikulárna tachykardia, extrasystoly
	veľmi zriedkavé	angina pectoris, predĺženie QTc intervalu
Poruchy ciev	veľmi zriedkavé	zmeny krvného tlaku
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	časté	mierne podráždenie hrdla, kašeľ, dysfónia vrátane zachrípnutia
	zriedkavé	bronchospazmus
Poruchy gastrointestinálneho traktu	menej časté	nauzea
Poruchy kože a podkožného tkaniva	menej časté	krvné podliatiny
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	menej časté	svalové kŕče

Kandidová infekcia orofaryngu je zapríčinená depozičiou lieku. Aby sa riziko minimalizovalo, treba pacienta poučiť, aby si po každej udržiavacej dávke vypláchol ústa vodou. Orofaryngeálna kandidová infekcia zvyčajne reaguje na topickú antimykotickú liečbu bez potreby prerušiť liečbu inhalačným kortikosteroidom. Ak sa vyskytne orofaryngeálna kandidóza, pacient si má vypláchnuť ústa vodou aj po inhalácii podľa potreby.

Rovnako ako pri inej inhalačnej liečbe sa môže veľmi zriedkavo vyskytnúť paradoxný bronchospazmus, ktorý môže postihovať menej ako 1 z 10 000 osôb, prejavujúci sa zvýšením sipotu a dýchavičnosťou okamžite po podaní dávky. Paradoxný bronchospazmus reaguje na rýchlo pôsobiace inhalačné bronchodilatancia a má sa liečiť okamžite. Liečba Symbicortom sa má okamžite ukončiť, pacient má byť vyšetrený a podľa potreby sa má začať alternatívna liečba (pozri časť 4.4).

Pri inhalačných kortikosteroidoch, najmä pri dlhodobom podávaní vysokých dávok, sa môžu objaviť systémové účinky. Výskyt týchto účinkov je oveľa menej pravdepodobný ako pri perorálnych kortikosteroidoch. Možné systémové účinky zahŕňajú Cushingov syndróm, cushingoidné prejavy, adrenálnu supresiu, spomalenie rastu u detí a dospelujúcich, zníženie hustoty kostných minerálov, kataraktu a glaukóm. Môže sa tiež objaviť zvýšená náchylnosť k infekciám a zhoršenie schopnosti prispôbiť sa stresu. Účinky sú pravdepodobne závislé na dávke, čase expozície, súbežnej a predchádzajúcej expozícii steroidom a individuálnej citlivosti.

Liečba agonistami β_2 -adrenoreceptora môže viesť k zvýšeniu hladín inzulínu, voľných mastných kyselín, glycerolu a ketolátok v krvi.

Pediatrická populácia

U detí dlhodobo liečených inhalačnými kortikosteroidmi sa odporúča pravidelne monitorovať ich telesnú výšku (pozri časť 4.4).

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V.

4.9 Predávkovanie

Predávkovanie formoterolom pravdepodobne vedie k výskytu účinkov typických pre agonisty β_2 -adrenergných receptorov: tremor, bolesť hlavy, palpitácie. Príznaky hlásené z izolovaných prípadov sú tachykardia, hyperglykémia, hypokaliémia, predĺženie QTc intervalu, arytmia, nauzea a vracanie. V uvedených prípadoch môže byť indikovaná podporná a symptomatická liečba. Pri podaní dávky 90 mikrogramov formoterolu v priebehu 3 hodín pacientom s akútnou bronchiálnou obštrukciou nevznikli žiadne obavy z hľadiska bezpečnosti.

Nepredpokladá sa, že by akútne predávkovanie budezonidom, dokonca ani v nadmerných dávkach, predstavovalo klinický problém. Pri dlhodobom používaní nadmerných dávok sa môžu objaviť systémové účinky glukokortikosteroidov, ako sú hyperkorticizmus a adrenálna supresia.

Ak sa má liečba Symbicortom ukončiť pre predávkovanie formoterolovou zložkou lieku, musí sa zväziť zabezpečenie vhodnej liečby inhalačným kortikosteroidom.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Liečivá na obštrukčnú chorobu dýchacích ciest: sympatomimetiká, inhalačné.

ATC kód: R03AK07

Mechanizmus účinku a farmakodynamické účinky

Symbicort obsahuje formoterol a budezonid, ktoré majú odlišné spôsoby účinku a vykazujú aditívny efekt v zmysle zníženia výskytu exacerbácií astmy. Mechanizmy účinku týchto dvoch liečiv sú v príslušnom poradí popísané nižšie.

Budezonid

Budezonid je glukokortikosteroid, ktorý má pri inhalačnom podaní dávkovo závislý protizápalový účinok v dýchacích cestách, čo má za následok zmiernenie príznakov a zníženie počtu exacerbácií astmy. Po podaní inhalačného budezonidu sú nežiaduce účinky menej závažné ako pri podávaní systémových kortikosteroidov. Presný mechanizmus účinku zodpovedný za protizápalový účinok glukokortikosteroidov nie je známy.

Formoterol

Formoterol je selektívny agonista β_2 -adrenoreceptora, ktorý pri inhalačnom podaní vyvoláva u pacientov s reverzibilnou obštrukciou dýchacích ciest rýchlu a dlhotrvajúcu relaxáciu hladkého svalstva bronchov. Bronchodilatačný účinok je dávkovo závislý, s nástupom účinku v priebehu 1 – 3 minút a jeho trvanie po podaní jednorazovej dávky je najmenej 12 hodín.

Klinická účinnosť a bezpečnosť

Astma

Klinické skúšania u dospelých pacientov preukázali, že pridanie formoterolu k budezonidu zmiernuje príznaky astmy, zlepšuje funkciu pľúc a znižuje počet exacerbácií. V dvoch klinických skúšaniach trvajúcich 12 týždňov bol účinok budezonidu/formoterolu na funkciu pľúc rovnaký ako účinok voľnej kombinácie budezonidu a formoterolu a prevyšoval účinnosť samotného budezonidu. Vo všetkých liečebných skupinách sa podľa potreby používali krátkodobo pôsobiace agonisty β_2 -adrenoreceptora. V priebehu liečby sa nepozorovali žiadne prejavy zníženia antiastmatického účinku.

Vykonal sa dve 12-týždňové pediatrické štúdie, v ktorých bolo liečených 265 detí vo veku 6 – 11 rokov udržiavacou dávkou budezonidu/formoterolu (2 inhalácie 80 mikrogramov/4,5 mikrogramov/inhalácia 2-krát denne) a krátkodobo pôsobiacimi agonistami β_2 -adrenoreceptora podávanými podľa potreby. V oboch štúdiách sa zlepšila funkcia pľúc a liečba bola dobre tolerovaná v porovnaní so zodpovedajúcou dávkou samotného budezonidu.

Chronická obštrukčná choroba pľúc (CHOCHP)

V dvoch 12-mesačných štúdiách sa u pacientov so stredne ťažkou až ťažkou CHOCHP hodnotil účinok na funkciu pľúc a na mieru exacerbácií (definovaných ako liečba perorálnymi steroidmi a/alebo liečba antibiotikami a/alebo hospitalizácia). Kritérium pre zaradenie do štúdie bolo v oboch štúdiách $FEV_1 < 50 \%$ predpokladanej normálnej hodnoty (pred podaním bronchodilatátora). Pri zaradení do skúšania bol medián hodnôt FEV_1 42 % predpokladanej normálnej hodnoty (po podaní bronchodilatátora).

Priemerný počet exacerbácií za rok (podľa vyššie uvedenej definície) sa významne znížil pri podávaní budezonidu/formoterolu v porovnaní s liečbou samotným formoterolom alebo s placebom (priemerný výskyt bol 1,4 v porovnaní s 1,8 – 1,9 v skupine s placebom/formoterolom). Priemerný počet dní v období 12 mesiacov, počas ktorých boli pacienti liečení perorálnymi kortikosteroidmi, bol v skupine pacientov užívajúcich budezonid/formoterol mierne znížený (7 – 8 dní/pacient/rok) v porovnaní so skupinou s placebom (11 – 12 dní) alebo formoterolom (9 – 12 dní). V porovnaní so samotným formoterolom, budezonid/formoterol nevykazoval lepší účinok na zmeny parametrov funkcie pľúc ako je FEV_1 .

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpcia

Preukázalo sa, že fixná kombinácia budezonid/formoterol a zodpovedajúce liečivá podávané samostatne sú bioekvivalentné z hľadiska systémovej expozície budezonidu a formoterolu. Napriek tomu sa pozoroval mierny nárast supresie kortizolu po podaní fixnej kombinácie v porovnaní so samostatne podávanými liečivami. Tento rozdiel nemá vplyv na klinickú bezpečnosť.

Farmakokinetické interakcie medzi budezonidom a formoterolom sa nedokázali.

Farmakokinetické parametre jednotlivých liečiv boli porovnateľné po samostatnom podaní budezonidu a formoterolu alebo ich podaní vo forme fixnej kombinácie. Po podaní fixnej kombinácie bola AUC budezonidu mierne zvýšená, rýchlosť absorpcie vyššia a maximálna plazmatická koncentrácia zvýšená. Po podaní fixnej kombinácie bola maximálna plazmatická koncentrácia formoterolu podobná. Inhalačný budezonid sa rýchlo absorbuje a dosahuje maximálnu plazmatickú koncentráciu v priebehu 30 minút po inhalácii. V skúšaní sa po inhalácii pomocou inhalátora suchého prášku zistila priemerná pľúcna depozícia budezonidu v rozmedzí od 32 % do 44 % dodanej dávky. Systémová biologická dostupnosť budezonidu je približne 49 % dodanej dávky. U detí vo veku 6 – 16 rokov je pľúcna depozícia v tom istom rozmedzí ako u dospelých pri rovnakých podaných dávkach; výsledné plazmatické koncentrácie neboli stanovené.

Inhalačný formoterol sa rýchlo absorbuje a dosahuje maximálnu plazmatickú koncentráciu v priebehu 10 minút po inhalácii. V štúdiách sa po inhalácii pomocou inhalátora suchého prášku zistila priemerná pľúcna depozícia formoterolu v rozmedzí od 28 % do 49 % dodanej dávky. Systémová biologická dostupnosť je približne 61 % dodanej dávky.

Distribúcia a biotransformácia

Väzba formoterolu na plazmatické bielkoviny je približne 50 %, väzba budezonidu približne 90 %. Distribučný objem formoterolu je približne 4 l/kg a 3 l/kg pre budezonid. Formoterol sa inaktivuje cez konjugáčne reakcie (tvoria sa aktívne O-demetylované a deformylované metabolity, ktoré sa však detegujú prevažne ako inaktivované konjugáty). Pri prvom prechode pečeňou podlieha budezonid rozsiahlej (približne 90 %) biotransformácii na metabolity s nízkou glukokortikosteroidovou aktivitou. Glukokortikosteroidová aktivita hlavných metabolitov, 6-beta-hydroxybudezonidu a 16-alfa-

hydroxyprednizolónu predstavuje menej ako 1 % glukokortikosteroidovej aktivity budezonidu. Neexistujú žiadne náznaky akýchkoľvek metabolických interakcií alebo vytesňovacích reakcií medzi formoterolom a budezonidom.

Eliminácia

Hlavná časť dávky formoterolu sa transformuje metabolizmom v pečeni, po ktorom nasleduje eliminácia obličkami. Po inhalácii sa 8 % až 13 % dodanej dávky formoterolu vylúči v nemetabolizovanej forme do moču. Formoterol má vysoký systémový klírens (približne 1,4 l/min) a terminálny eliminačný polčas v priemere 17 hodín.

Budezonid sa eliminuje metabolizmom katalyzovaným predovšetkým enzýmom CYP3A4. Metabolity budezonidu sa eliminujú močom priamo alebo v konjugovanej forme. V moči sa zistili iba zanedbateľné množstvá nezmeneného budezonidu. Budezonid má vysoký systémový klírens (približne 1,2 l/min) a plazmatický eliminačný polčas po intravenóznom podaní v priemere 4 hodiny.

Farmakokinetika budezonidu alebo formoterolu u detí a u pacientov so zlyhaním obličiek nie je známa. Expozícia budezonidu a formoterolu u pacientov s ochorením pečene môže byť zvýšená.

Linearita/nelinearita

Systémová expozícia budezonidu aj formoterolu lineárnym spôsobom koreluje s podanou dávkou.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Toxicitu pozorovanú v štúdiách na zvieratách s budezonidom a formoterolom, podávaných vo forme kombinácie alebo samostatne, predstavovali účinky súvisiace s nadmerným farmakologickým účinkom.

V reprodukčných štúdiách na zvieratách kortikosteroidy, ako je budezonid, preukázali schopnosť indukcie malformácií (rázštep podnebia, malformácie skeletu). Nezdá sa však, že by tieto experimentálne výsledky na zvieratách boli relevantné pre ľudí liečených odporúčanými dávkami. V reprodukčných štúdiách na zvieratách sa pri vysokých systémových expozíciách formoterolu preukázala mierne znížená fertilita samcov potkanov a pri značne vyšších systémových expozíciách ako pri expozíciách dosahovaných v klinickej praxi sa preukázali aj implantačné straty u samíc potkanov rovnako, ako aj znížené skoré postnatálne prežívanie a pôrodná hmotnosť mláďat. Nezdá sa však, že by tieto experimentálne výsledky na zvieratách boli relevantné pre ľudí.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Monohydrát laktózy (ktorý obsahuje mliečne bielkoviny).

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

3 roky

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Symbicort Turbuhaler je vdychom poháňaný viacdávkový inhalátor suchého prášku. Inhalátor je biely, s červeným otočným dávkovačom. Inhalátor je vyrobený z rôznych druhov plastových materiálov (PP, PC, HDPE, LDPE, LLDPE, PBT). V každom vonkajšom obale sa nachádza 1, 2, 3, 10 alebo 18 inhalátorov, obsahujúcich 60 dávok.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

Žiadne zvláštne požiadavky.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Švédsko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

14/0683/10-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 31. októbra 2010
Dátum posledného predĺženia registrácie: 19. septembra 2014

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Apríl 2021