

**ПРИЛОЖЕНИЕ I**

**КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Симбикорт Турбухалер, 160 микрограма/4,5 микрограма/инхалация, прах за инхалация  
Symbicort Turbuhaler, 160 micrograms/4.5 micrograms/inhalation, inhalation powder

**2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ**

Всяка получена доза (дозата, преминаваща през мундшука), съдържа: будезонид (budesonide) 160 микрограма/инхалация и формотеролов фумарат дихидрат (formoterol fumarate dihydrate) 4,5 микрограма/инхалация.

Всяка измерена доза съдържа: будезонид (budesonide) 200 микрограма/инхалация и формотеролов фумарат дихидрат (formoterol fumarate dihydrate) 6 микрограма/инхалация.

Помощно вещество с известно действие

Лактоза монохидрат 730 микрограма на получена доза.

За пълния списък на помощните вещества, вижте точка 6.1.

**3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА**

Прах за инхалация.  
Бял прах.

**4. КЛИНИЧНИ ДАННИ****4.1 Терапевтични показания****Астма**

Симбикорт Турбухалер е показан при възрастни и юноши (на възраст на и над 12 години) за поддържащо лечение на астма в случаите, в които е удачно приложението на комбиниран препарат (съдържащ инхалаторен кортикостероид и дългодействащ  $\beta_2$ -адренорецепторен миметик):

- при пациенти, при които с инхалаторни кортикостероиди и краткодействащи  $\beta_2$ -адренорецепторни миметици „при нужда“ астмата не се овладява;
- или
- пациенти, при които е постигнат добър контрол с инхалаторен кортикостероид и дългодействащ  $\beta_2$ -адренорецепторен миметик.

**Хронична обструктивна белодробна болест (ХОББ)**

Симбикорт Турбухалер е показан при възрастни на и над 18 години за симптоматично лечение при пациенти с ХОББ, с форсиран експираторен обем за една секунда ( $FEV_1$ ) < 70 % от очаквания нормален (след бронходилататор) и анамнеза за екзацербации, въпреки редовното лечение с бронходилататори (вж. също точка 4.4).

**4.2 Дозировка и начин на приложение**

Начин на приложение: За инхалаторно приложение



## Дозировка

### **Астма**

Симбикорт не е показан за първоначално лечение на астма. Дозировката на съставките на Симбикорт е индивидуална и трябва да се коригира в зависимост от тежестта на заболяването. Това трябва да се има предвид не само при започване на лечение с комбинирани препарати, но и при корекция на поддържащото лечение. Ако при даден пациент е необходимо съчетание от дози, различно от наличните в комбинираните инхалатори, трябва да се предпишат отделни инхалатори на  $\beta_2$ -адренорецепторни миметици и/или кортикостероиди в съответните дози.

Дозата трябва да се титрира до най-ниската, при която се постига ефикасен контрол на симптомите. Състоянието на пациентите трябва да се преоценява редовно от лекаря, предписал им лечението/лекуващия ги лекар, за да е сигурно, че дозировката на Симбикорт остава оптимална. Когато се постигне дългосрочен контрол на симптомите в най-ниската препоръчана доза, следващата стъпка е да се опита монотерапия с инхалаторен кортикостероид.

Съществуват два подхода за лечение със Симбикорт:

**А. Поддържащо лечение със Симбикорт:** Симбикорт се приема като редовно поддържащо лечение плюс отделен бързодействащ бронходилататор като „спасително лекарство”.

**Б. Поддържащо и облекчаващо симптомите лечение със Симбикорт:** Симбикорт се приема като редовно поддържащо лечение, както и „при нужда” при поява на симптоми.

### **А. Поддържащо лечение със Симбикорт**

Пациентите трябва да бъдат съветвани винаги да носят със себе си като „спасително лекарство“ отделния си бързодействащ бронходилататор.

#### *Препоръчителни дозировки:*

*Възрастни (на възраст на и над 18 години):* 1-2 инхалации 2 пъти дневно. При някои пациенти може да са необходими до максимум 4 инхалации два пъти дневно.

*Юноши (на възраст от 12 до 17 години):* 1-2 инхалации 2 пъти дневно.

В обичайната практика, когато с 2 инхалации дневно се постигне контрол на симптомите, титрирането до най-ниската ефикасна доза може да включва приемането на Симбикорт еднократно дневно, когато, според предписващия го лекар, за поддържане на контрола на симптомите ще е необходим дългодействащ бронходилататор в комбинация с инхалаторен кортикостероид.

Увеличаването на употребата на отделен бързодействащ бронходилататор говори за влошаване на подлежащото заболяване и налага преценка на лечението на астмата.

*Деца (на възраст на и над 6 години):* За лечение на деца на възраст от 6 до 11 години е наличен лекарствен продукт в по-ниска доза (80 микрограма/4,5 микрограма/инхалация).

*Деца на възраст под 6 години:* Поради наличието на ограничени данни, приложението на Симбикорт при деца на възраст под 6 години не се препоръчва.

### **Б. Поддържащо и облекчаващо симптомите лечение със Симбикорт**

Пациентите приемат ежедневно поддържаща доза Симбикорт и в допълнение приемат Симбикорт „при нужда” – при поява на симптоми. Пациентите трябва да бъдат съветвани винаги да носят своя Симбикорт със себе си, за да могат да го използват като „спасително лекарство”.

При пациенти, приемащи Симбикорт като облекчаващо симптомите лекарство, профилактичната му употреба при бронхоконстрикция, предизвикана от алергени или физически усилия, трябва да се обсъди от лекаря и пациента; препоръчителната употреба трябва да отчита честотата на нуждата. В случай на честа нужда от бронходилатация без съответна нужда от повишена доза инхалаторни кортикостероиди, трябва да се използва алтернативно облекчаващо симптомите лекарство.



Поддържащото и облекчаващото симптомите лечение със Симбикорт трябва да се има предвид, особено при пациенти с:

- Недостатъчен контрол на астмата и честа нужда от прием на облекчаващи симптомите медикаменти.
- Екзацербации на астмата в миналото, които са налагали медицинска намеса.

При пациентите, които често си правят голям брой инхалации със Симбикорт „при нужда“, е необходим строг контрол за развитие на дозозависими нежелани реакции.

#### *Препоръчителни дозировки:*

*Възрастни и юноши (на възраст на и над 12 години):* Препоръчителната дозировка за поддържащо лечение е 2 инхалации дневно, приети или като 1 инхалация сутрин и 1 инхалация вечер, или като 2 инхалации наведнъж – или сутрин, или вечер. При някои пациенти може да е подходящо поддържащото лечение в доза 2 инхалации 2 пъти дневно. При поява на симптоми пациентите следва да си правят 1 допълнителна инхалация „при нужда“. Ако симптомите продължават повече от няколко минути, следва да се направи допълнителна инхалация. Наведнъж не трябва да се правят повече от 6 инхалации.

Обикновено не са необходими повече от 8 инхалации общо за деня; за кратък период от време, обаче, могат да се направят до 12 инхалации общо за деня. Пациентите, които си правят над 8 инхалации дневно, трябва да бъдат съветвани да потърсят медицинска помощ. Те трябва да бъдат преоценени и поддържащата им терапия - преосмислена.

*Деца (на възраст под 12 години):* При деца не се препоръчва да се провежда поддържащо и облекчаващо симптомите лечение със Симбикорт.

## **ХОББ**

#### *Препоръчителни дозировки:*

*Възрастни:* 2 инхалации 2 пъти дневно.

## **Обща информация**

#### *Специални групи пациенти:*

Няма специални изисквания за дозировката при пациенти в старческа възраст. Няма данни за употребата на Симбикорт при пациенти с чернодробна или бъбречна недостатъчност. Понеже будезонид и формотерол се елиминират основно чрез метаболизиране в черния дроб, при пациенти с тежка чернодробна цироза може да се очаква повишаване на експозицията.

#### Начин на приложение

#### *Инструкции за правилната употреба на Симбикорт Турбухалер:*

Симбикорт Турбухалер представлява инхалатор, чието действие зависи от въздушния поток при вдишване, което означава, че когато пациентът вдишва през мундшука, лекарството се увелича в дихателните пътища от вдишания въздух.

**Бележка:** Важно е пациентите да бъдат инструктирани:

- Внимателно да прочетат инструкциите за употреба в наличната с всеки инхалатор листовка за пациента.
- Да вдишват силно и дълбоко през мундшука, за да е сигурно, че до белите дробове достига оптимална доза.
- Никога да не издишват през мундшука.
- След употреба, да връщат капачето на Симбикорт Турбухалер на място.
- След инхалиране на поддържащата си доза, да изплакват устата си с вода, за да намалят риска от развитие на орофарингеална кандидоза. Ако се развие орофарингеална кандидоза, пациентите трябва да изплакват устата си с вода и след инхалациите „при нужда“.



Поради малкото количество на получаваното лекарство, при използване на Турбухалер пациентът може да не усеща вкуса му.

### 4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активните вещества или към помощното вещество, изброено в точка 6.1 (лактоза, която съдържа малки количества млечни протеини).

### 4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Препоръчва се, при спиране на лечението, това да не става рязко, а дозата да се намалява постепенно. Пълното отнемане на инхалаторните кортикостероиди не трябва да се обмисля, освен ако временно не се изисква, за да се потвърди диагнозата астма.

Ако даден пациент смята, че лечението му е неефективно, или надвишава максималната препоръчителна дневна доза Симбикорт, трябва да потърси медицинска помощ (вж. точка 4.2). Внезапното и прогресивно влошаване на контрола на астмата или ХОББ е потенциално животозастрашаващо, и пациентът трябва да бъде преоценен спешно. В подобна ситуация трябва да се има предвид необходимостта от интензифициране на кортикостероидното лечение, например чрез провеждане на курс с перорални кортикостероиди или чрез антибиотично лечение, ако има данни за инфекция.

Пациентите трябва да бъдат съветвани винаги да носят у себе си инхалатора си за лечение като „спасително лекарство“ – или Симбикорт (за пациенти с астма, които използват Симбикорт като поддържащо и облекчаващо симптомите лечение), или отделен бързодействащ бронходилататор (за всички пациенти, които използват Симбикорт само като поддържащо лечение).

На пациентите трябва да се напомня да правят инхалациите си със Симбикорт така, както са предписани за поддържащо лечение, дори и да са асимптомни.

След като симптомите на астмата бъдат овладени, може да се има предвид постепенното намаляване на дозата на Симбикорт. При понижаването на дозировката е важно пациентите да минават на редовни прегледи. Трябва да се използва най-ниската ефикасна доза Симбикорт (вж. точка 4.2).

Лечението със Симбикорт не трябва да се започва в период на обостряне, на значимо влошаване симптомите или на остро влошаване на астмата.

По време на лечението със Симбикорт може да се развият сериозни нежелани реакции, свързани с астмата, и екзацербации. Пациентите трябва да бъдат предупреждавани да продължат лечението си, но да потърсят медицинска помощ, ако след започване на лечение със Симбикорт симптомите им не се повлияват или се влошават.

Няма налични данни от клинични проучвания със Симбикорт Турбухалер при пациенти с ХОББ с  $FEO_1 > 50\%$  от очаквания нормален преди бронходилататор и с  $FEO_1 < 70\%$  от очаквания нормален след бронходилататор (вж. точка 5.1).

Както и при други инхалаторни лекарствени продукти, може да се развие парадоксален бронхоспазм със засилване на хриповете и задуха непосредствено след приема. Ако се развие парадоксален бронхоспазм, приложението на Симбикорт трябва да се прекрати незабавно; състоянието на пациента трябва да се прецени и, ако това е необходимо, да се започне алтернативно лечение. Парадоксалният бронхоспазм се повлиява от бързодействащи инхалаторни бронходилататори и трябва да се лекува незабавно (вж. точка 4.8).

При приложение, на който и да е инхалаторен кортикостероид, могат да се развият системни ефекти, особено при предписването му във високи дози за продължително време. Вероятността за развитие на такива ефекти е много по-малка при инхалаторно, отколкото при лечение с перорални



кортикостероиди. Възможните системни ефекти включват синдром на Cushing, къшингоиден хабитус, надбъбречна супресия, забавяне на растежа при деца и юноши, понижаване на минералната костна плътност, катаракта и глаукома, и по-рядко редица психологически или поведенчески ефекти, включително психомоторна хиперактивност, нарушение на съня, безпокойство, депресия или агресия (особено при деца) (вж. точка 4.8).

Трябва да се имат предвид потенциалните ефекти върху костната плътност, особено при пациенти на лечение във високи дози за продължително време и със съпътстващи рискови фактори за развитие на остеопороза. Дългосрочните проучвания на лечение с инхалаторен будезонид при деца на средна дневна доза 400 микрограма (прилаган с дозираща помпа) или при възрастни на дневна доза 800 микрограма (прилаган с дозираща помпа) не показват значими ефекти върху минералната костна плътност. Няма налична информация относно ефекта на Симбикорт в по-високи дози.

Ако има причина да се предполага, че надбъбречната функция може да е нарушена в резултат на предшестващо лечение с кортикостероиди, преминаването към лечение със Симбикорт трябва да се осъществява с повишено внимание.

Ползите от инхалаторното лечение с будезонид обикновено намалява необходимостта от прием на перорални кортикостероиди, но пациентите, преминаващи от перорални на инхалаторни кортикостероиди може да останат продължително време с повишен риск от нарушаване на надбъбречния резерв. Възстановяването след спиране на перорална кортикостероидна терапия може да отнеме значително време и следователно, при пациентите, зависими от перорална кортикостероидна терапия, които се прехвърлят на инхалаторен будезонид, рискът от нарушена надбъбречна функция може да остане за значителен период от време. При такива обстоятелства, функцията на оста хипоталамус-хипофиза-надбъбрек трябва да се проследява редовно.

Продължителното лечение с високи дози инхалаторни кортикостероиди, по-специално с по-високи от препоръчителните дози, също може да доведе до клинично значима адренална супресия. Следователно, по време на периоди на стрес като тежки инфекции или планови операции, трябва да се има предвид допълнително системно обезпечаване с кортикостероиди. Бързото намаляване на дозата на кортикостероидите може да отключи остра надбъбречна недостатъчност. Белезите и симптомите на острата надбъбречна недостатъчност могат да са неясни, като могат да включват анорексия, загуба на тегло, болка в корема, отпадналост, главоболие, гадене, повръщане, подтиснато съзнание, гърчове, хипотония и хипогликемия.

Лечението с допълнителните системни кортикостероиди или инхалаторен будезонид не трябва да се спира рязко.

По време на преминаване от перорална терапия към Симбикорт, ще се претърпи значително по-ниско системно кортикостероидно действие, което може да доведе до появата на алергични или артритни симптоми, като ринит, екзема и мускулна и ставна болка. За тези състояния трябва да се започне специфично лечение. Трябва да се подозира ефект на обща глюкокортикоидна недостатъчност, ако, в редки случаи, се появят симптоми като умора, главоболие, гадене и повръщане. В такива случаи понякога е необходимо временно повишаване на дозата на пероралния глюкокортикоид.

За да се намали рискът от развитие на орофарингеална кандидоза (вж. точка 4.8), пациентите трябва да бъдат съветвани да изплакват устата си с вода след всяка инхалация на поддържаща доза. Ако се развие орофарингеална кандидоза, пациентите трябва да изплакват устата си с вода и след инхалациите „при нужда“.

Трябва да се избягва едновременното лечение с итраконазол, ритонавир или други мощни инхибитори на СYP3A4 (вж. точка 4.5). Ако това не е възможно, интервалът между приемите на взаимодействащите си медикаменти трябва да е максимално дълъг. Не се препоръчва поддържащо и облекчаващо симптомите лечение със Симбикорт при пациенти, използващи мощни инхибитори на СYP3A4.



Симбикорт трябва да се прилага с повишено внимание при пациенти с тиреотоксикоза, феохромоцитом, захарен диабет, нелекувана хипокалиемия, хипертрофична обструктивна кардиомиопатия, идиопатична подклапна аортна стеноза, тежка артериална хипертония, аневризма или друго тежко сърдечно-съдово заболяване като исхемична болест на сърцето, тахиаритмия или тежка сърдечна недостатъчност.

С повишено внимание трябва да се подхожда при лечение на пациенти с удължен QTc интервал. Самият формотерол може да предизвика удължаване на QTc интервала.

Необходимостта от лечението и дозировката на инхалаторните кортикостероиди трябва да бъдат преоценени при пациенти с активна или латентна белодробна туберкулоза, гъбични и вирусни инфекции на дихателните пътища.

Във високи дози  $\beta_2$ -адренорецепторните миметици могат да предизвикат развитието на потенциално сериозна хипокалиемия. Едновременният прием на  $\beta_2$ -адренорецепторни миметици с лекарства, които могат да предизвикат хипокалиемия или да потенцират хипокалиемичен ефект, например ксантинови производни, стероиди и диуретици, може да засили възможния хипокалиемичен ефект на  $\beta_2$ -адренорецепторния миметик. Препоръчва се да се подхожда с особено внимание при лечение на нестабилна астма с променливо използване на бронходилататори като „спасително лекарство“ и при остра тежка астма, понеже рискът може да се увеличи в резултат на хипоксията, и при други състояния, при които вероятността за развитие на хипокалиемия се повишава. В подобни условия се препоръчва да се следи серумният калий.

Както при приложение на всички  $\beta_2$ -адренорецепторни миметици, при пациентите с диабет трябва да се има предвид допълнителен контрол на кръвната захар.

При системно и локално приложение на кортикостероиди са възможни съобщения за зрителни смущения. Ако при пациент са налице симптоми като замъглено зрение или други зрителни смущения, пациентът трябва да бъде насочен за консултация с офталмолог за оценка на възможните причини, които могат да включват катаракта, глаукома или редки заболявания като централна серозна хориоретинопатия (ЦСХ), за които се съобщава след системно и локално използване на кортикостероиди.

Симбикорт Турбухалер съдържа лактоза монохидрат (< 1 милиграм на инхалация). Обикновено това количество не причинява проблеми при хората с непоносимост към лактоза. Помощното вещество лактоза съдържа малко количество млечни протеини, които могат да предизвикат развитие на алергични реакции.

#### Педиатрична популация

Препоръчва се при деца, които са на продължително лечение с инхалаторни кортикостероиди, редовно да се следи ръстът. При забавяне на растежа, лечението трябва да бъде преоценено с цел намаляване на дозировката на инхалаторните кортикостероиди до най-ниската доза, при която се поддържа ефективен контрол на астмата, ако това е възможно. Внимателно трябва да се преценят ползата от лечението с кортикостероиди и възможните рискове по отношение на забавянето на растежа. В допълнение, трябва да се има предвид и възможността за пренасочване към педиатър-пулмолог.

Ограничени данни от дългосрочни проучвания сочат, че в крайна сметка повечето деца и юноши, лекувани с инхалаторен будезонид, достигат таргетния си ръст като възрастни. Наблюдава се, обаче, първоначално леко и преходно изоставане в растежа (приблизително с 1 см). Това се наблюдава обикновено през първата година от лечението.

#### Пневмония при пациенти с ХОББ

Наблюдава се повишена честота на пневмония, включително пневмония налагаща хоспитализация, при пациенти с ХОББ, които приемат инхалаторни кортикостероиди. Има някои данни за повишен



риск от пневмония при повишаване на стероидната доза, но това не се демонстрира убедително в рамките на всички проучвания.

Няма убедително клинично доказателство за разлики в рамките на класа между инхалаторните кортикостероидни продукти, относно големината на риска от пневмония.

Лекарите трябва да проследяват за възможно развитие на пневмония при пациенти с ХОББ, тъй като клиничната картина на тези инфекции се препокрива със симптомите на екзацербации на ХОББ.

Рисковите фактори за пневмония при пациенти с ХОББ включват настоящо тютюнопушене, по-напреднала възраст, нисък индекс на телесна маса и тежка ХОББ.

#### **4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие**

##### *Фармакокинетични взаимодействия*

Мощните инхибитори на СYP3A4 (напр. кетоконазол, итраконазол, вориконазол, позаконазол, кларитромицин, телитромицин, нефазодон и HIV протеазни инхибитори) могат значително да повишат плазмените нива на будезонид и едновременното им приложение трябва да се избягва. Ако това не е възможно, времето между приложението на инхибитора и приложението на будезонид трябва да е възможно най-дълго (вж. точка 4.4). Не се препоръчва поддържащо и облекчаващо симптомите лечение със Симбикорт при пациенти, използващи мощни инхибитори на СYP3A4.

Мощният инхибитор на СYP3A4 кетоконазол, 200 mg веднъж дневно, повишава плазмените нива на едновременно перорално приложен будезонид (единична доза от 3 mg) приблизително шест пъти. Когато кетоконазол е приложен 12 часа след будезонид, концентрацията се повишава средно само три пъти, което показва, че самостоятелното приложение може да понижи повишаването на плазмените нива. Ограничени данни за това взаимодействие при високи дози инхалаторен будезонид показват, че значително повишаване на плазмените нива (средно четири пъти) може да настъпи, ако итраконазол, 200 mg веднъж дневно, се прилага едновременно с инхалаторен будезонид (еднократна доза от 1 000 микрограма).

##### *Фармакодинамични взаимодействия*

Бета-адренорецепторните блокери могат да отслабят или да инхибират ефекта на формотерол. Поради това, Симбикорт не трябва да се дава едновременно с  $\beta$ -адренорецепторни блокери (включително и капки за очи), освен ако причините за това не са особено сериозни.

Едновременното лечение с хинидин, дизопирамид, прокаинамид, фенотиазини, антихистамини (терфенадин) и трициклични антидепресанти, може да предизвика удължаване на QTc интервала и да увеличи риска от развитие на камерни аритмии.

В допълнение приемът на L-DOPA, L-тироксин, окситоцин и алкохол може да наруши сърдечния толеранс към  $\beta_2$ -симпатикомиметиците.

Едновременното лечение с инхибитори на моноаминооксидазата, включително и с медикаменти със сходни свойства като фуразолидон и прокарбазин, може да предизвика хипертонични реакции.

При пациенти, получаващи анестезия с халогенирани въглеводороди, съществува повишен риск от развитие на аритмии.

Едновременното приложение с други  $\beta$ -адренергични лекарства или антихолинергични лекарства може да има потенциално адитивен бронходилатиращ ефект.

Хипокалиемията може да повиши склонността за развитие на аритмии при пациенти, които са на лечение със сърдечни гликозиди.





Хипокалиемията може да е резултат от терапия с  $\beta$ 2-агонисти и може да бъде потенцирана при едновременен прием с ксантинови производни, кортикостероиди и диуретици (вж. точка 4.4).

Не е установено будезонид и формотерол да взаимодействат с други лекарства, използвани при лечение на астма.

#### Педиатрична популация

Проучвания за взаимодействията са провеждани само при възрастни.

### **4.6 Фертилитет, бременност и кърмене**

#### Бременност

Липсват клинични данни за експозиция към Симбикорт или едновременно лечение с формотерол и будезонид по време на бременност. Данните от проучванията за ембриофетално развитие при плъхове не говорят за наличие на допълнителен ефект на комбинацията.

Липсват достатъчно данни от употребата на формотерол при бременни жени. В проучванията за репродуктивна токсичност при животни формотерол предизвиква развитие на нежелани реакции само при много високи системни експозиции (вж. точка 5.3).

Данните от приблизително 2 000 експозиции по време на бременност не говорят за повишен тератогенен риск, свързан с приложението на инхалаторен будезонид. От проучванията при животни има данни, че глюкокортикостероидите предизвикват развитие на малформации (вж. точка 5.3). Предвид препоръчителните дози, не се очаква това да е от практическо значение при хора.

Проучванията при животни показват също така участие на повишените глюкокортикостероидни нива пренатално в повишаването на риска от интраутеринна ретардация на растежа, развитие на сърдечно-съдови заболявания и трайни промени в гъстотата на глюкокортикоидните рецептори, невротрансмитерния търновър и промени в поведението при експозиции под тератогенния дозов праг.

По време на бременността, Симбикорт трябва да се използва само тогава, когато ползите надвишават потенциалните рискове. Трябва да се използва най-ниската ефикасна доза будезонид, необходима за поддържане на адекватен контрол на астмата.

#### Кърмене

Будезонид се екскретира в кърмата. При терапевтични дози обаче, не се очакват ефекти върху кърмачето. Не е известно дали при хора формотерол се екскретира в кърмата. При плъхове в млякото се откриват малки количества формотерол. Приложение на Симбикорт при жени, които кърмят, може да се има предвид само тогава, когато очакваната полза за майката надвишава възможните рискове за детето.

#### Фертилитет

Липсват данни за потенциалния ефект от употребата на будезонид върху фертилитета. Изпитванията за репродуктивна токсичност на формотерол при животни, показват леко намален фертилитет при мъжки плъхове, при висока системна експозиция. (вж. точка 5.3).

### **4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини**

Симбикорт не повлиява или повлиява пренебрежимо способността за шофиране и работа с машини.

### **4.8 Нежелани лекарствени реакции**

Понеже Симбикорт съдържа и будезонид, и формотерол, при него могат да се развият същите нежелани реакции като съобщаваните за тези вещества. При едновременно приложение на двете съставки не е наблюдавано развитие на нежелани реакции с повишена честота. Най-честите, свързани



с лекарствения продукт нежелани реакции, са фармакологично предвидими нежелани реакции на лечението с  $\beta_2$ -адренорецепторни миметици като тремор и палпитации. Те обикновено са леки и обикновено изчезват в рамките на няколко дни от началото на лечението.

Нежеланите реакции, свързани с приема на будезонид или формотерол, са представени по-долу, групирани по системо-органи класове и честота. Честотите се дефинират като: много чести ( $\geq 1/10$ ), чести ( $\geq 1/100$  до  $< 1/10$ ), нечести ( $\geq 1/1\ 000$  до  $< 1/100$ ), редки ( $\geq 1/10\ 000$  до  $< 1/1\ 000$ ) и много редки ( $< 1/10\ 000$ ).

**Таблица 1**

СОК	Честота	Нежелана лекарствена реакция
Инфекции и инфестации	Чести	Орофарингеална кандидоза Пневмония (при пациенти с ХОББ)
Нарушения на имунната система	Редки	Бързи и късни реакции на свръхчувствителност, напр. екзантем, уртикария, пруритус, дерматит, ангиоедем и анафилактични реакции
Нарушения на ендокринната система	Много редки	Синдром на Cushing, надбъбречна супресия, забавяне на растежа, понижаване на минералната костна плътност
Нарушения на метаболизма и храненето	Редки	Хипокалиемия
	Много редки	Хипергликемия
Психични нарушения	Нечести	Агресия, психомоторна хиперактивност, безпокойство, нарушения на съня
	Много редки	Депресия, поведенчески промени (предимно при деца)
Нарушения на нервната система	Чести	Главоболие, тремор
	Нечести	Виене на свят
	Много редки	Нарушения на вкуса
Нарушения на очите	Нечести	Замъглено зрение (вж. също точка 4.4)
	Много редки	Катаракта и глаукома
Сърдечни нарушения	Чести	Палпитации
	Нечести	Тахикардия
	Редки	Аритмии, напр. предсърдно мъждене, надкамерна тахикардия, екстрасистоли
	Много редки	Ангина пекторис. Удължаване на QTc интервала
Съдови нарушения	Много редки	Колебания на артериалното налягане
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	Чести	Леко дразнене на гърлото, кашлица, дрезгав глас
	Редки	Бронхоспазъм
Стомашно-чревни нарушения	Нечести	Гадене
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Нечести	Кръвонасядания
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	Нечести	Мускулни крампи

Орофарингеалната кандидоза се дължи на отлагане на лекарствения продукт в орофаринкса. За да намалят този риск, пациентите трябва да бъдат съветвани след прием на всяка поддържаща доза да изплакват устата си с вода. Орофарингеалната кандидозна инфекция обикновено отговаря на локалното противогъбично лечение, без да е необходимо да се прекратява инхалаторния кортикостероид. Ако се появи орофарингеална кандидоза, пациентите трябва да изплакват устата си с вода и след инхалациите при нужда.



Както и при други инхалаторни медикаменти, много рядко – при по-малко от 1 на всеки 10 000 човека, може да се развие парадоксален бронхоспазм, проявяващ се със засилване на хриповете и задуха непосредствено след приема на дозата. Парадоксалният бронхоспазм се повлиява от бързодействащи инхалаторни бронходилататори и трябва да се лекува незабавно. Приложението на Симбикорт трябва да се спре незабавно, състоянието на пациента да се преоцени и, ако това е необходимо, да се започне алтернативно лечение (вж. точка 4.4).

При приложение, на който и да е инхалаторен кортикостероид, могат да се развият системни ефекти, особено при предписването му във високи дози за продължително време. Вероятността за развитие на такива ефекти е много по-малка, отколкото при лечение с перорални кортикостероиди. Възможните системни ефекти включват синдром на Къшинг (Cushing), къшингоиден хабитус, надбъбречна супресия, забавяне на растеж при деца и юноши, понижаване на минералната костна плътност, катаракта и глаукома. Може да се развият и повишена податливост към инфекции и нарушена способност за приспособяване към стрес. Тези ефекти вероятно зависят от дозата, времето на експозиция, съпътстващия или предшестващ прием на кортикостероиди и индивидуалната чувствителност.

Лечението с  $\beta_2$ -адренорецепторни миметици може да доведе до повишаване на стойностите на инсулина, свободните мастни киселини, глицерола и кетотелата в кръвта.

#### Педиатрична популация

Препоръчително е височината на децата, получаващи продължително лечение с инхалаторни кортикостероиди да се следи редовно (вж. точка 4.4).

#### Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция до:

#### **България**

Изпълнителна агенция по лекарствата  
ул. „Дамян Груев“ № 8  
1303 София  
Тел.: +359 2 8903417  
уебсайт: [www.bda.bg](http://www.bda.bg).

#### **4.9 Предозиране**

Предозирането с формотерол вероятно би довело до развитие на ефекти, които са типични за  $\beta_2$ -адренорецепторните миметици: тремор, главоболие, палпитации. Симптомите, за които има съобщения от изолирани случаи, са тахикардия, хипергликемия, хипокалиемия, удължен QTc интервал, аритмия, гадене и повръщане. Може да е показано провеждането на поддържащо и симптоматично лечение. Доза от 90 микрограма, приложена за три часа при пациенти с остра бронхообструкция, не е предизвикала развитие на проблеми по отношение на безопасността.

Не се очаква остро предозиране на будезонид, дори и в изключително високи дози, да представлява клиничен проблем. При продължителния му прием във високи дози, могат да се развият системни глюкокортикостероидни ефекти като хиперкортицизъм и надбъбречна супресия.

Ако се налага лечението със Симбикорт да се спре поради предозиране на формотероловата компонента на медикамента, трябва да се има предвид обезпечаването на подходящо лечение с инхалаторен кортикостероид.

#### **5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА**



## 5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Лекарства за обструктивни заболявания на дихателните пътища: Адренергични средства, инхалатори.

АТС код: R03AK07

### Механизъм на действие и фармакодинамични ефекти

Симбикорт съдържа формотерол и будезонид, които имат различни механизми на действие и показват адитивни ефекти по отношение на намаляване на екзацербациите на астмата. Специфичните свойства на будезонид и формотерол позволяват използването на комбинацията, както като поддържащо и облекчаващо симптомите лечение, така и само като поддържащо лечение за астма.

#### *Будезонид*

Будезонид е глюкокортикостероид, който, инхалиран, има дозозависим противовъзпалителен ефект в дихателните пътища, водещ до подтискане на симптомите и намаляване на броя на екзацербациите на астмата. Инхалаторният будезонид има по-слабо изразени нежелани ефекти от системните кортикостероиди. Точният механизъм, отговорен за противовъзпалителното действие на глюкокортикостероидите, не е известен.

#### *Формотерол*

Формотерол е селективен  $\beta_2$ -адренорецепторен миметик, който, инхалиран, води до бърза и продължителна релаксация на бронхиалната гладка мускулатура при пациенти с обратима обструкция на дихателните пътища. Бронходилататорният му ефект е дозозависим, с начало на ефекта в рамките на 1-3 минути. Продължителността на ефекта му е поне 12 часа след еднократен прием.

### Клинична ефикасност и безопасност

#### **Астма**

##### *Клинична ефикасност на поддържащото лечение с будезонид/формотерол*

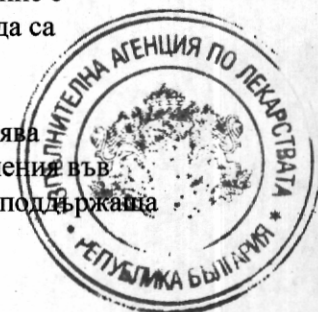
Клиничните проучвания при възрастни показват, че добавянето на формотерол към будезонид води до подобрене по отношение на симптомите на астмата и белодробната функция, както и че намалява броя на екзацербациите. В две 12-седмични проучвания ефектът на будезонид/формотерол върху белодробната функция е равен на този на свободната комбинация от будезонид и формотерол, и превъзхожда този на монотерапията с будезонид. Във всички терапевтични рамена са използвани краткодействащи  $\beta_2$ -адренорецепторни миметици „при нужда“. Няма данни за изчерпване на антиастматичния ефект с времето.

Проведени са две 12-седмични проучвания при деца, в които 265 деца на възраст от 6 до 11 години са лекувани с будезонид/формотерол в поддържаща доза (2 инхалации от 80 микрограма/4,5 микрограма/инхалация два пъти дневно) и кратко действащ  $\beta_2$ -адренорецепторен миметик „при нужда“. И в двете проучвания белодробната функция показва подобрене, и лечението се понася добре в сравнение със съответната доза будезонид като монотерапия.

##### *Клинична ефикасност на поддържащото и облекчаващо симптомите лечение с будезонид/формотерол*

Общо 12 076 пациенти с астма са включени в 5 двойно-слепи проучвания за ефикасност и безопасност (4 447 са рандомизирани на поддържащо и облекчаващо симптомите лечение с будезонид/формотерол) с продължителност от 6 до 12 месеца. Пациентите е трябвало да са симптоматични въпреки използването на инхалаторни глюкокортикостероиди.

Поддържащото и облекчаващото симптомите лечение с будезонид/формотерол осигурява статистически и клинично значима редукция на тежките екзацербации за всички сравнения във всичките 5 проучвания. Това включва сравнение с будезонид/формотерол в по-висока поддържаща доза плюс тербуталин като облекчаващо симптомите лекарство (проучване 735) и с



будезонид/формотерол в същата поддържаща доза плюс или формотерол, или тербуталин като облекчаващо симптомите лекарство (проучване 734) (Таблица 2). В проучване 735 белодробната функция, контролът на симптомите и използването на медикаменти облекчаващи симптомите са подобни във всички терапевтични групи. В проучване 734 симптомите и употребата на медикаменти облекчаващи симптомите показват редукция, а белодробната функция показва подобрене в сравнение и с двете сравнителни терапевтични схеми. Според комбинираните резултати от петте проучвания, пациентите, получаващи будезонид/формотерол като поддържащо и облекчаващо симптомите лечение средно не използват инхалации облекчаващи симптомите в 57 % от дните. Няма данни за развитие на толеранс с времето.

**Таблица 2 Преглед на тежките екзацербации в клинични проучвания**

Проучване №	Терапевтични групи	n	Тежки екзацербации <sup>a</sup>	
			Брой	Брой/пациенто-година
Проучване 735 6 месеца	Будезонид/формотерол 160/4,5 µg два пъти дневно + „при нужда“	1103	125	0,23 <sup>b</sup>
	Будезонид/формотерол 320/9 µg два пъти дневно + тербуталин 0,4 mg „при нужда“	1099	173	0,32
	Салметерол/флутиказон 2x25/125 µg два пъти дневно + тербуталин 0,4 mg „при нужда“	1119	208	0,38
Проучване 734 12 месеца	Будезонид/формотерол 160/4,5 µg два пъти дневно + „при нужда“	1107	194	0,19 <sup>b</sup>
	Будезонид/формотерол 160/4,5 µg два пъти дневно + формотерол 4,5 µg „при нужда“	1137	296	0,29
	Будезонид/формотерол 160/4,5 µg два пъти дневно + тербуталин 0,4 mg „при нужда“	1138	377	0,37

<sup>a</sup> Хоспитализации/лечение в спешно отделение или лечение с перорални кортикостероиди.

<sup>b</sup> Редукцията на честотата на екзацербациите е статистически значима (P-стойност < 0,01) и за двете сравнения.

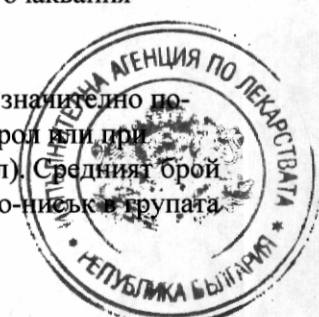
Сравнителна ефикасност и безопасност при юноши и възрастни е демонстрирана в 6 двойно-слепи проучвания, включващи петте проучвания, посочени по-горе и едно допълнително проучване, използващо по-висока поддържаща доза от 160 микрограма/4,5 микрограма, две инхалации, два пъти дневно. Тези оценки са на база общо 14 385 пациенти с астма, от които 1 847 юноши. Броят на пациентите юноши, използващи повече от 8 инхалации поне един ден като част от поддържащо и облекчаващо симптомите лечение с будезонид/формотерол е ограничен и такава употреба е рядка.

В 2 други проучвания при пациенти, търсещи медицинска помощ поради остри симптоми на астма, будезонид/формотерол осигурява бързо и ефикасно облекчение на бронхоконстрикцията, сходно с това при прием на салбутамол и формотерол.

### ХОББ

В две 12-месечни клинични проучвания са оценени ефектът върху белодробната функция и честотата на екзацербациите (дефинирана според курсовете на лечение с перорални кортикостероиди и/или антибиотици и/или хоспитализациите) при пациенти с умерена до тежка ХОББ. Включващият критерий при двете проучвания е ФЕО<sub>1</sub> < 50 % от очаквания нормален преди бронходилататор. Медианата на ФЕО<sub>1</sub> след бронходилататор при включване в изпитванията е 42 % от очаквания нормален.

Средният брой на екзацербациите за година (според дадената по-горе дефиниция) е значително по-малък при лечение с будезонид/формотерол, отколкото при монотерапия с формотерол или при прием на плацебо (средно 1,4 в сравнение с 1,8-1,9 в групата на плацебо/формотерол). Средният брой дни на прием на перорални кортикостероиди/пациент през тези 12 месеца е малко по-нисък в групата



на будезонид/формотерол (7-8 дни/пациент/година, съответно 11-12 и 9-12 дни в групите на плацебо и формотерол). По отношение на промяната в показателите за белодробна функция – като ФЕО<sub>1</sub>, будезонид/формотерол не показва превъзходство пред монотерапията с формотерол.

## 5.2 Фармакокинетични свойства

### Абсорбция

Комбинираният препарат, съдържащ будезонид и формотерол във фиксирана доза, както и съответните монопрепарати, са биоеквивалентни по отношение на системната експозиция съответно към будезонид и формотерол. Въпреки това, след прием на фиксираната комбинация, е установено леко повишаване на кортизоловата супресия в сравнение с монопрепаратите. Смята се, че разликата няма влияние върху клиничната безопасност.

Няма данни за фармакокинетични взаимодействия между будезонид и формотерол.

След прием на будезонид и формотерол като монопрепарати и фиксираната комбинация, фармакокинетичните параметри на съответните вещества са сравними. За будезонид, AUC, скоростта на абсорбция и максималната плазмена концентрация са малко по-високи след приложение на фиксираната комбинация. За формотерол, максималната плазмена концентрация, след приложение на фиксираната комбинация, е сходна с тази при приложение на монопрепаратите. Инхалаторният будезонид се абсорбира бързо, а максималната плазмена концентрация се постига до 30 минути след инхалацията. В проучванията средното белодробно отлагане на будезонид след инхалиране с Турбухалер варира от 32 % до 44 % от получената доза. Системната бионаличност е приблизително 49 % от получената доза. При деца на възраст от 6 до 16 години белодробното отлагане е в същите граници, както и при възрастни на същата доза. Съответните плазмени концентрации не са определяни.

Инхалаторният формотерол се абсорбира бързо и максималната плазмена концентрация се постига до 10 минути след инхалирането. В проучванията средното белодробно отлагане на формотерол след инхалиране с Турбухалер варира от 28 % до 49 % от получената доза. Системната бионаличност е около 61 % от получената доза.

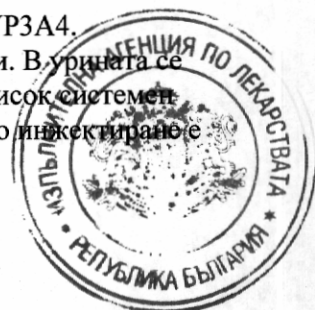
### Разпределение и биотрансформация

За формотерол свързването с плазмените протеини е приблизително 50 %, а за будезонид – 90 %. Обемът на разпределение на формотерол е около 4 l/kg, а на будезонид – 3 l/kg. Формотерол се инактивира чрез конюгиране (образуват се активни O-деметирирани и деформирирани метаболити, но те се откриват главно като инактивирани конюгати). Будезонид се подлага на интензивна (в приблизително 90 %) биотрансформация при първото преминаване през черния дроб, при което се образуват метаболити с ниска глюкокортикостероидна активност. Глюкокортикостероидната активност на главните метаболити, 6-β-хидроксибудезонид и 16-α-хидроксипреднизолон, е под 1 % от тази на будезонид. Няма данни за взаимодействия на метаболитите или за изместване между формотерол и будезонид.

### Елиминиране

Основната част от приетия формотерол се трансформира чрез чернодробен метаболизъм и се елиминира през бъбреците. След инхалиране 8 % до 13 % от получената доза формотерол се елиминира непроменена с урината. Формотерол има висок системен клирънс (приблизително 1,4 l/min), а терминалният му полуживот е приблизително 17 часа.

Будезонид се елиминира чрез метаболизиране, катализирано главно от ензима CYP3A4. Метаболитите на будезонид се елиминират с урината като такива или конюгирани. В урината се открива само пренебрежимо количество непроменен будезонид. Будезонид има висок системен клирънс (приблизително 1,2 l/min), а плазменият му полуживот след интравенозно инжектиране е средно 4 часа.



Фармакокинетиката на будезонид или формотерол при пациенти с бъбречна недостатъчност не е известна. Възможно е експозициите на будезонид и формотерол да се повишават при пациенти с чернодробни заболявания.

#### Линейност/нелинейност

Системната експозиция на будезонид и формотерол е в линейна корелация с приложената доза.

### **5.3 Предклинични данни за безопасност**

Токсичността, наблюдавана при проучвания с животни на будезонид и формотерол, прилагани в комбинация или поотделно, се изразява в ефекти, свързани със засилена фармакологична активност.

В проучванията за репродуктивна токсичност при животни, кортикостероидите като будезонид предизвикват малформации (вълча уста, скелетни малформации). Изглежда обаче, че тези резултати при животни не са съотносими за хора при прием в препоръчителните дози. Проучванията за репродуктивна токсичност на формотерол при животни показват леко намален фертилитет при мъжки плъхове при високи системни експозиции и нарушена нидация, както и понижена ранна постнатална преживяемост и понижено тегло на новороденото при значително по-високи системни експозиции от достиганите в клиничната практика. Изглежда обаче, че тези резултати не са съотносими за хора.

## **6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ**

### **6.1 Списък на помощните вещества**

Лактоза монохидрат (която съдържа млечни протеини).

### **6.2 Несъвместимости**

Неприложимо.

### **6.3 Срок на годност**

3 години.

### **6.4 Специални условия на съхранение**

Този лекарствен продукт не изисква специални условия за съхранение.

### **6.5 Данни за опаковката**

Симбикорт Турбухалер е многодозов инхалатор за прах за инхалации, при който за инхалиране се използва инспираторният въздушен поток. Инхалаторът е бял, с въртящ се червен диск. Инхалаторът е изграден от различни полимерни материали (PP, PC, HDPE, LDPE, LLDPE, PBT). Във всяка вторична опаковка има 1 инхалатор, съдържащ 30 дози или има 1, 2, 3, 10 или 18 инхалатор(а), съдържащ(и) 60 или 120 дози.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

### **6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне**

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.



**7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

AstraZeneca AB  
S-151 85 Södertälje  
Швеция

**8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

20010988

**9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

17.11.2010/22.08.2014

**10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА**

04 февруари 2019 г.

