

Към Рев. № 26010988

18452-326.06.2012

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Symbicort Turbuhaler, 160 micrograms/4,5 micrograms/ inhalation, inhalation powder

Симбикорт Турбухалер, 160 микрограма/4,5 микрограма/инхалация, прах за инхалация

Одобрение № /

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка получена доза (дозата, преминаваща през мундшрута), 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: лактозаmonoхидрат 730 микрограма на 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

Symbicort е показан за поддържащо лечение на астма в случаите, в които е удачно приложението на комбиниран препарат (съдържащ инхалаторен кортикостероид и дълго действащ β_2 -адренорецепторен миметик):

- При пациенти, при които с инхалаторни кортикостероиди и кратко действащи β_2 -адренорецепторни миметици „при нужда” астмата не се овладява или
- Пациенти, при които е постигнат добър контрол с инхалаторен кортикостероид и дълго-действащ β_2 -адренорецепторен миметик.

ХОББ

Симптоматично лечение при пациенти с тежка ХОББ (ФЕО₁ <50% от очаквания нормален) и анамнеза за многократни екзацербации, които имат изразени симптоми въпреки редовното лечение с дълго-действащи бронходилататори.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Начин на приложение: За инхалаторно приложение

Астма

Symbicort не е показан за първоначално лечение на астма. Дозировката на съставките на Symbicort 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 β_2 -адренорецепторни миметици и/или кортикоステроиди 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 Symbicort остава оптимална. Когато се постигне дългосрочен контрол на симптомите в най-ниската препоръчана доза, следващата стъпка е да се опита монотерапия с инхалаторен кортикоสเตроид.

Съществуват два подхода за лечение със Symbicort:

A. Поддържащо лечение със Symbicort: Symbicort се приема като редовно поддържащо лечение плюс отделен бързодействащ бронходилататор като „при нужда”.

B. Поддържащо лечение и лечение „при нужда” със Symbicort: Symbicort се приема като редовно поддържащо лечение, както и „при нужда” при появя на симптоми.

A. Поддържащо лечение със Symbicort

Пациентите трябва да бъдат съветвани винаги да носят със себе си отделния си бързодействащ бронходилататор.

Препоръчителни дозировки:

Възрастни (на възраст 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 Symbicort еднократно дневно, когато според предписващия го лекар за поддържане на контрола на симптомите ще е необходим и дългодействащ бронходилататор.

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

Деца (на възраст над 6 години): За лечение на деца на възраст от 6 до 11 години е наличен лекарствен продукт в по-ниска доза.

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

B. Поддържащо лечение и лечение „при нужда” със Symbicort

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

Поддържащото лечение и лечение „при нужда” със Symbicort трябва да се има предвид особено при пациенти с:

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

При пациентите, които често си правят голям брой инхалации със Symbicort „при нужда”, е необходим строг контрол за развитие на дозо-зависими нежелани реакции.

Препоръчителни дозировки:

Възрастни (на възраст над 18 години): Препоръчителната дозировка за поддържащо лечение със Symbicort съдържа 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 и юноши (на възраст от 12 до 17 години): При деца и юноши не се препоръчва да се провежда поддържащо лечение и лечение „при нужда“ със Symbicort.

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 Symbicort 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.

Инструкции за правилната употреба на Turbuhaler:

Turbuhaler представлява инхалатор, чието действие зависи от въздушния поток при вдишване, което означава, че когато пациентът вдишва през мундшука, лекарството се увлича 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 Symbicort Turbuhaler на място.
- След инхиляране 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 Turbuhaler пациентът може да не усеща вкуса му.

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност (алергия) към будезонид, формотерол или лактоза (която съдържа и малко количество млечен протеин).

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.

Ако даден пациент смята, че лечението му е неефикасно, или надвишава максималната препоръчителна дневна доза Symbicort, 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, напр. 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 „при нужда“ – или Symbicort (за пациенти с астма, които използват Symbicort като поддържащо лечение и като лечение „при нужда“), или отделен бързодействащ бронходилататор (за всички пациенти, които използват Symbicort само като поддържащо лечение).

На пациентите трябва да се напомня да правят инхалациите си със Symbicort така, както са предписани за поддържащо лечение, дори и да са асимптомни. Профилактичното приложение на Symbicort, напр. преди физическо натоварване, не е проучвано. Инхалации на Symbicort за облекчаване на симптоми трябва да се правят при развитие на симптоми на астма, но не и като профилактични, напр. преди физическо натоварване. За подобна цел трябва да се има предвид използването на отделен, бързодействащ бронходилататор.

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

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

По време на лечението със Symbicort 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 Symbicort симптомите им не се повлияват или се влошават.

Както и при други инхалаторни лекарствени продукти, може да се развие парадоксален бронхоспазъм със засилване на хриповете и задуха непосредствено след приема. Ако се развие парадоксален бронхоспазъм, приложението на Symbicort трябва да се прекрати незабавно; състоянието на пациента трябва да се преоценди, и, ако това е необходимо, да се започне алтернативно лечение. Парадоксалният бронхоспазъм 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 предписането 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 растеж при деца и юноши, понижаване на минералната костна плътност, катараракта и глаукома и по-рядко редица психологически или поведенчески ефекти, включително психомоторна хиперактивност, нарушение на съня, беспокойство, депресия или агресия (особено при деца) (вж. точка 4.8).

Препоръчва се при деца, които са на продължително лечение с инхалаторни кортикостероиди, редовно да се следи ръстът. При забавяне на растежа на височина, 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 растежа на височина. В допълнение, трябва да се има предвид и възможността за пренасочване към педиатър-пулмолог.

Ограничните данни от дългосрочни проучвания говорят, 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 нарастването на височина (приблизително с 1 см). Това се наблюдава обикновено през първата година от лечението.

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

Ако има причина да се предполага, че надбъречната функция може да е нарушена в резултат на предшестващо лечение с кортикоステроиди, преминаването към лечение със Symbicort 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 надбъречния 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, рисът от нарушена надбъречна функция може да остане за значителен период от време. При такива обстоятелства функцията на оста хипоталамус-хипофиза-надбърек 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 надбъречна недостатъчност. Белезите и симптомите на острата надбъречна 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 Symbicort, 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 рисът от развитие на орофарингеална кандидоза, 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 CYP3A4 (вж. точка 4.5). Ако това не е възможно, интервалът между приемите на взаимодействащи си медикаменти трябва да е максимално дълъг. Не се препоръчва поддържащо лечение и лечение „при нужда” със Symbicort при пациенти, използващи мощни инхибитори на CYP3A4.

Symbicort 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 повищено 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 кортикоステроиди трябва да бъдат преоценени при пациенти с активна или латентна белодробна туберкулоза, гъбични и вирусни инфекции на дихателните пътища.

Във високи дози β_2 -адренорецепторните миметици могат да предизвикат развитието на потенциално сериозна хипокалиемия. Едновременният прием на β_2 -адренорецепторни миметици с лекарства, които могат да предизвикат хипокалиемия или да потенцират хипокалиемичен ефект, напр. ксантинови производни, стeroиди и диуретици, може да засили възможния хипокалиемичен ефект на β_2 -адренорецепторния миметик. Препоръчва се да се подхожда с особено внимание при лечение на нестабилна астма с променливо използване на бронходилататори „при нужда“ и при остра тежка астма, понеже рисъкът 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 β_2 -адренорецепторни миметици, при пациентите с диабет трябва да се има предвид допълнителен контрол на кръвната захар.

Symbicort Turbuhaler съдържа лактозаmonoхидрат (<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.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Фармакокинетични взаимодействия

Мощните инхибитори на CYP3A4 (напр. кетоконазол, итраконазол, вориконазол, позаконазол, кларитромицин, телитромицин, нефазодон и HIV протеазни инхибитори) може 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 лечение и лечение „при нужда“ със Symbicort при пациенти, използващи мощни инхибитори на CYP3A4.

Мощният инхибитор на CYP3A4 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 (единократна доза от 1000 μ g).

Фармакодинамични взаимодействия

Бета-адренорецепторните блокери могат да отслабят или да инхибират ефекта на формотерол. Поради това Symbicort не трябва да се дава едновременно с β -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), инхибитори на моноаминооксидазата 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 сърденния толеранс към β_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 β -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.

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

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Липсват клинични данни за експозиция към Symbicort или едновременно лечение с формотерол и будезонид по време на бременност. Данните от проучванията за ембриофetalно 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 2000 експозиции по време на бременност не говорят за повишен тератогенен рисков, свързан с приложението на инхалаторен будезонид. От проучванията при животни има данни, че глюкокортикоидите 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 глюкокортикоидни 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 Symbicort 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.

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 Symbicort при жени, които кърмят, може да се има предвид само тогава, когато очакваната полза за майката надвишава възможните рискове за детето.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

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

4.8 Нежелани лекарствени реакции



Понеже Symbicort 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 β_2 -адренорецепторни миметици като трепор и палпитации. Те обичайно са леки и обикновено изчезват в рамките на няколко дни от началото на лечението. В 3-годишно клинично проучване на приложение на будезонид при ХОББ честотата на развитие на хематоми и пневмония е съответно 10% и 6%, докато в групата на плацебо тези честоти са 4% и 3% (съответно $p<0,001$ и $p<0,01$).

Нежеланите реакции, свързани с приема на будезонид или формотерол, са представени по-долу, групирани по системо-органни 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 инфекстации | Чести | Орофарингеална кандидоза |
| Нарушения на имунната система | Редки | Бързи и късни реакции на свъръхчувствителност, 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, беспокойство, нарушения на съня |
| | Много редки | Депресия, поведенчески промени (предимно при деца) |
| Нарушения на нервната система | Чести | Главоболие, трепор |
| | Нечести | Виене на свят |
| | Много редки | Нарушения на вкуса |
| Нарушения на очите | 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, гръден 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 орофаринекса. За да намалят този риск, пациентите трябва да бъдат съветвани след прием на всяка доза да изглакват



устата си с вода. Орофарингеалната кандидозна инфекция обикновено отговаря на локалното противогъбично лечение, без да е необходимо да се прекратява инхалаторен кортикоステроид.

Както и при други инхалаторни медикаменти, много рядко – при по-малко от 1 на всеки 10 000 пациента, може да се развие парадоксален бронхоспазъм, проявяващ се със засилване на хриповете и задуха непосредствено след приема на дозата. Парадоксалният бронхоспазъм се повлиява от бързодействащи инхалаторни бронходилататори и трябва да се лекува незабавно. Приложението на Symbicort трябва да се спре незабавно, състоянието на пациента да се преоценят, 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 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 нарушен способност за приспособяване към стрес. Тези ефекти вероятно зависят от дозата, времето на експозиция, съпътстваща или предшестваща прием на кортикостероиди и индивидуалната чувствителност. Лечението с β_2 -адренорецепторни миметици може да доведе до повишаване на стойностите на инсулина, свободните мастни киселини, глицерола и кетотелата в кръвта.

4.9 Предозиране

Предозирането с формотерол вероятно би довело до развитие на ефекти, които са типични за β_2 -адренорецепторните миметици: трепор, 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 острото 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 глюокортикоидни ефекти като хиперкортицизъм и надбъбречна супресия.

Ако се налага лечението със Symbicort 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: Адренергични и други медикаменти за лечение на обструктивни заболявания на дихателните пътища

ATC код: R03AK07

Механизъм на действие и фармакодинамични ефекти

Symbicort 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 поддържаща лечение и лечение „при нужда”, така и само като поддържащо лечение за астма.

Будезонид



Будезонид е глюокортикоид, 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 кортикоиди. Точният механизъм, отговорен за противовъзпалителното действие на глюокортикоидите, не е известен.

Формотерол

Формотерол е селективен β_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.

Будезонид/формотерол

Астма

Клинична ефикасност на поддържащото лечение с будезонид/формотерол

Клиничните проучвания при възрастни показват, че добавянето на формотерол към будезонид води до подобреие 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 β_2 -адренорецепторни миметици „при нужда“. Няма данни за изчерпване на антиастматичния ефект с времето.

В 12-седмично проучване при деца, 85 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 краткодействащ β_2 -адренорецепторен агонист „при нужда“. Белодробната функция показва подобреие, а лечението се понася добре в сравнение със съответната доза будезонид като монотерапия.

Клинична ефикасност на поддържащото лечение и лечението „при нужда“ с будезонид/формотерол
Общо 12 076 пациенти с астма са включени в 5 двойно-слепи проучвания за ефикасност и безопасност (4447 са рандомизирани на поддържащо лечение и лечение „при нужда“ с будезонид/формотерол) с продължителност от 6 до 12 месеца. Пациентите е трябвало да са симптоматични въпреки използването на инхалаторни глюокортикоиди.

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

Таблица 2 Преглед на тежките екзацербации в клинични проучвания



| Проучване № Продължи- телност | Терапевтични групи | n | Тежки екзацербации ^a | |
|-------------------------------------|---|------|---------------------------------|------------------------------|
| | | | Брой | Брой/ пациенто- година |
| Проучване 735 6 месеца | Будезонид/формотерол 160/4,5 µg два пъти дневно + „при нужда” | 1103 | 125 | 0,23 ^b |
| | 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 ^b |
| | 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 |

^a Хоспитализации/лечението в спешно отделение или лечение с перорални кортикостероиди

^b Редукцията на честотата на екзацербациите е статистически значима (Р-стойност <0,01) и за двете сравнения

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 тежък ХОББ. Медианата на ФЕО₁ при включването в проучването е 36% 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 ФЕО₁, будезонид/формотерол не показва превъзходство пред монотерапията с формотерол.

5.2 Фармакокинетични свойства

Резорбция

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_{0-t} е скороостта на резорбция и максималната плазмена концентрация са малко по-високи след приложение на фиксираната комбинация. За формотерол, максималната плазмена концентрация сред приложение на фиксираната комбинация е сходна с тази при приложение на монопрепаратите. Инхалаторният будезонид се резорбира бързо, а максималната плазмена концентрация се постига до 30 минути след



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

Разпределение и метаболизъм

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 О-деметилирани и деформилирани 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 глюокортикостероидна активност. Глюокортикостероидната 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 бъбречите. 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.

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 изпитванията за репродуктивна токсичност при животни, кортикоステроидите като будезонид предизвикват малформации (вълча уста, скелетни малформации). Изглежда обаче, че тези резултати при животни не са сътносими за хора при прием в препоръчителните дози. Изпитванията 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 сътносими за хора.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества



Лактозаmonoхидрат (която съдържа млечни протеини).

6.2 Несъвместимости

Неприложимо.

6.3 Срок на годност

2 години.

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява под 30°C. Съхранявайте контейнера плътно затворен, за да се предпази от влага.

6.5 Данни за опаковката

Symbicort Turbuhaler 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, 2, 3, 10 или 18 инхалатора, съдържащи 60 (или 120) дози. Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Няма специални изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

AstraZeneca AB
SE-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 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

