

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Symbicort, (80 mikrogramów + 2,25 mikrograma)/dawkę inhalacyjną, aerozol inhalacyjny, zawiesina.

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda inhalacja zawiera: 80 mikrogramów budesonidu i 2,25 mikrograma formoterolu fumaranu dwuwodnego (dawka dostarczona, która wydostaje się z dozownika). Jest to równoważne ze 100 mikrogramami budesonidu i 3 mikrogramami formoterolu fumaranu dwuwodnego (dawki odmierzone).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Aerozol inhalacyjny, zawiesina.

Biała zawiesina w aluminiowym pojemniku połączonym z czerwonym zaworem dozującym z szarym zamknięciem.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Astma

Produkt leczniczy Symbicort jest wskazany do stosowania w regularnym leczeniu astmy u osób dorosłych i młodzieży (w wieku od 12 lat), u których właściwe jest leczenie skojarzone (glikokortykosteroidami wziewnymi i długo działającymi lekami z grupy agonistów receptora β_2 adrenergicznego):

- u pacjentów bez odpowiedniej kontroli objawów choroby w wyniku leczenia glikokortykosteroidami wziewnymi oraz doraźnego stosowania wziewnych krótko działających leków z grupy agonistów receptora β_2 adrenergicznego.
- lub
- u pacjentów z odpowiednią kontrolą objawów choroby za pomocą zarówno wziewnych glikokortykosteroidów, jak i długo działających leków z grupy agonistów receptora β_2 adrenergicznego.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Droga podania: podanie wziewne

Dawkowanie

Astma

Produkt leczniczy Symbicort nie jest przeznaczony do rozpoczynania leczenia astmy oskrzelowej.

Dawkowanie składników produktu leczniczego Symbicort jest indywidualne i powinno być dostosowane do nasilenia choroby. Należy wziąć to pod uwagę nie tylko rozpoczynając leczenie produktami złożonymi, ale także dostosowując dawkę stosowaną w leczeniu podtrzymującym. Jeśli dany pacjent będzie wymagał leczenia skojarzonego innymi dawkami niż te dostępne w inhalatorze zawierającym skojarzenie dawek, należy przepisać odpowiednie dawki leków z grupy agonistów receptora β_2 adrenergicznego i (lub) kortykosteroidów podawanych w oddzielnych inhalatorach.

Dawkę należy dostosowywać stopniowo aż do osiągnięcia najmniejszej dawki zapewniającej utrzymanie skutecznej kontroli objawów choroby. Lekarz powinien regularnie oceniać stan pacjentów, co pozwoli na

utrzymanie optymalnego dawkowania produktu leczniczego Symbicort. Gdy długotrwała kontrola objawów choroby będzie się utrzymywać po zastosowaniu najmniejszej zalecanej dawki, kolejnym krokiem może być sprawdzenie skuteczności samego glikokortykosteroidu wziewnego.

W przypadku produktu leczniczego Symbicort istnieją dwa sposoby leczenia:

A. Symbicort w leczeniu podtrzymującym: produkt leczniczy Symbicort jest przyjmowany w regularnym leczeniu podtrzymującym z oddzielnym szybko działającym lekiem rozszerzającym oskrzela jako lek doraźny.

B. Symbicort w leczeniu podtrzymującym i doraźnym: produkt leczniczy Symbicort jest przyjmowany jako regularne leczenie podtrzymujące oraz doraźnie w odpowiedzi na wystąpienie objawów.

A. Symbicort w leczeniu podtrzymującym

Należy doradzić pacjentom, by zawsze mieli przy sobie oddzielny szybko działający lek rozszerzający oskrzela do doraźnego stosowania.

Zalecana dawka:

Dorośli (w wieku od 18 lat): 2-4 inhalacje dwa razy na dobę. Niektórzy pacjenci mogą wymagać podania maksymalnie do 8 inhalacji dwa razy na dobę.

Młodzież (w wieku 12-17 lat): 2-4 inhalacje dwa razy na dobę.

Zazwyczaj po osiągnięciu kontroli objawów choroby w wyniku schematu dawkowania dwa razy na dobę, stopniowe zmniejszenie dawki do najmniejszej dawki skutecznej może obejmować podawanie produktu leczniczego Symbicort raz na dobę, gdy w opinii lekarza długo działający lek rozszerzający oskrzela w skojarzeniu z glikokortykosteroidem wziewnym jest konieczny do utrzymania kontroli objawów choroby.

Zwiększające się użycie oddzielnego szybko działającego leku rozszerzającego oskrzela wskazuje na pogorszenie przebiegu choroby podstawowej i uzasadnia ponowną ocenę leczenia astmy.

Dzieci w wieku poniżej 12 lat: Z uwagi na ograniczone dane dotyczące produktu leczniczego Symbicort (aerol inhalacyjny, zawiesina) (80 mikrogramów + 2,25 mikrograma)/dawkę inhalacyjną, nie zaleca się leczenia podtrzymującego produktem leczniczym Symbicort u dzieci.

B. Symbicort w leczeniu podtrzymującym i doraźnym

Pacjenci przyjmują dobową dawkę podtrzymującą produktu leczniczego Symbicort, a dodatkowo przyjmują produkt leczniczy Symbicort doraźnie, w odpowiedzi na objawy choroby. Należy doradzić pacjentom, by zawsze mieli przy sobie produkt leczniczy Symbicort do doraźnego stosowania.

U pacjentów przyjmujących Symbicort doraźnie lekarz powinien omówić z pacjentem profilaktyczne stosowanie produktu leczniczego Symbicort w leczeniu zwiężenia oskrzeli wywołanego alergenem lub wysiłkiem fizycznym; zalecane stosowanie powinno uwzględniać częstość potrzeby stosowania. W przypadku częstej potrzeby rozszerzenia oskrzeli bez towarzyszącej jej potrzeby zwiększenia dawki glikokortykosteroidów wziewnych, należy użyć alternatywnego leku doraźnego.

Symbicort w leczeniu podtrzymującym i doraźnym należy szczególnie rozważyć u pacjentów z:

- niewystarczającą kontrolą objawów astmy i częstą potrzebą stosowania leku doraźnego
- zaostrzeniami astmy występującymi w przeszłości, wymagającymi interwencji medycznej

Konieczne jest ścisłe monitorowanie działań niepożądanych związanych z podawaniem leku u pacjentów często przyjmujących dużą liczbę doraźnych inhalacji produktu leczniczego Symbicort.

Zalecane dawki:

Dorośli i młodzież (w wieku od 12 lat): Zalecana dawka podtrzymująca to 4 inhalacje na dobę, podawane albo jako 2 inhalacje rano i wieczorem lub jako 4 inhalacje rano lub wieczorem. U niektórych pacjentów właściwe może być zastosowanie dawki podtrzymującej wynoszącej 4 inhalacje dwa razy na dobę. Pacjenci powinni przyjmować 2 dodatkowe inhalacje w razie potrzeby, w odpowiedzi na wystąpienie objawów

choroby. Jeśli objawy choroby utrzymują się po kilku minutach, należy przyjąć 2 dodatkowe inhalacje. Nie należy jednorazowo przyjmować więcej niż 12 inhalacji.

Zazwyczaj nie ma potrzeby stosowania całkowitej dawki dobowej przekraczającej 16 inhalacji; jednak całkowitą dawkę dobową wynoszącą do 24 inhalacji można stosować przez ograniczony czas. Pacjentom stosującym więcej niż 16 inhalacji na dobę należy zdecydowanie zalecić zgłoszenie się po poradę medyczną. Należy ponownie ocenić ich stan i rozważyć zmianę leczenia podtrzymującego.

Dzieci w wieku poniżej 12 lat: Symbicort w leczeniu podtrzymującym i doraźnym nie jest zalecany u dzieci.

Informacje ogólne

Szczególne grupy pacjentów:

Nie ma specjalnych zaleceń dotyczących dawkowania u pacjentów w podeszłym wieku. Nie ma danych dotyczących stosowania produktu leczniczego Symbicort u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby lub nerek. U pacjentów z ciężką marskością wątroby może dojść do zwiększenia ekspozycji na formoterol i budezonid, ponieważ obie substancje są metabolizowane głównie w wątrobie.

Instrukcja prawidłowego stosowania produktu leczniczego Symbicort

W momencie wyzwolenia inhalacji produktu leczniczego Symbicort z pojemnika, lek w postaci zawiesiny uwalniany jest z dużą prędkością. Gdy pacjent wykona wdech przez ustnik równocześnie z uruchomieniem inhalatora, substancja lecznicza jest przenoszona z wdychanym powietrzem do dróg oddechowych. Zazwyczaj z produktem leczniczym Symbicort (aerazol inhalacyjny, zawiesina) zaleca się stosowanie komory inhalacyjnej (np. **AeroChamber Plus Flow Vu lub AeroChamber Plus**), szczególnie u pacjentów, którzy mają lub mogą mieć trudności z koordynacją uruchomienia inhalatora i wdechu (patrz punkt 5.2).

Uwaga: Pacjentów należy poinstruować, jak prawidłowo używać i dbać o inhalator i komorę inhalacyjną, a technikę inhalacji należy sprawdzić w celu zapewnienia optymalnego dostarczania leków wziewnych do płuc. Ważne jest, aby poinformować pacjenta aby:

- Uważnie przeczytał instrukcję użycia inhalatora zawartą w ulotce dołączonej do każdego inhalatora.
- Jeśli pacjent chce zastosować komorę inhalacyjną, powinien przeczytać uważnie instrukcję użycia znajdującą się w ulotce dołączonej do każdego opakowania komory inhalacyjnej.
- Nie używał inhalatora, jeżeli pochłaniacz wilgoci znajdujący się wewnątrz opakowania foliowego wysunął się na zewnątrz woreczka, w którym się znajdował.
- Energicznie wstrząsał inhalatorem przez co najmniej 5 sekund przed każdym użyciem, aby dobrze wymieszać jego zawartość.
- Przygotował inhalator do użycia poprzez wykonanie dwóch rozpyleń w powietrze, gdy inhalator jest nowy, albo nie był używany przez więcej niż tydzień lub został upuszczony.
- Zdjął pokrywę ustnika.
- Trzymał inhalator pionowo.
- Włożył ustnik do ust. Wykonując powolny, głęboki wdech, mocno nacisnął inhalator, aby uwolnić dawkę leku. Pacjent powinien kontynuować wdech i wstrzymać go na około 10 sekund lub przynajmniej tak długo, jak to możliwe. Wykonanie wdechu w tym samym czasie, kiedy wyzwolana jest inhalacja leku zapewnia dotarcie substancji czynnych do płuc.
- Ponownie wstrząsnął inhalatorem i powtórzył wykonywane czynności.
- Nałożył pokrywę na ustnik po zakończonej inhalacji.
- Wypłukał jamę ustną wodą po wykonaniu inhalacji dawki podtrzymującej, aby ograniczyć ryzyko rozwoju pleśniawek w jamie ustnej i gardle. Jeśli wystąpią pleśniawki w jamie ustnej i gardle, pacjent powinien także płukać jamę ustną wodą po doraźnej inhalacji leku.
- Czyścić regularnie ustnik inhalatora, co najmniej raz na tydzień, przy użyciu czystej, suchej ściereczki.
- Nie wkładać inhalatora do wody.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancje czynne lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Porady dotyczące dawkowania

Po opanowaniu objawów astmy można rozważyć stopniowe zmniejszenie dawki produktu leczniczego Symbicort. Ważna jest regularna ocena stanu pacjentów podczas zmniejszania dawki. Należy stosować najmniejszą skuteczną dawkę produktu leczniczego Symbicort (patrz punkt 4.2).

Pacjentom należy zalecić, aby zawsze mieli przy sobie inhalator z lekiem do stosowania doraźnego, czyli produkt leczniczy Symbicort (u pacjentów stosujących Symbicort w leczeniu podtrzymującym i doraźnym) lub oddzielny szybko działający lek rozszerzający oskrzela (w przypadku pacjentów stosujących Symbicort tylko w leczeniu podtrzymującym).

Pacjentom należy przypomnieć, że dawkę podtrzymującą produktu leczniczego Symbicort należy stosować zgodnie z zaleceniami, nawet w okresie bez objawów choroby.

W celu ograniczenia ryzyka wystąpienia zakażeń drożdżakowych w obrębie jamy ustnej i gardła (patrz punkt 4.8) należy polecić pacjentowi, aby płukał usta wodą po wykonaniu inhalacji dawki podtrzymującej. Jeśli wystąpią pleśniawki w jamie ustnej i gardle, pacjent powinien także płukać jamę ustną wodą po doraźnej inhalacji leku.

Zaleca się, by kończąc leczenie dawka leku była zmniejszana stopniowo, a leczenie nie było przerywane w sposób nagły. Nie należy brać pod uwagę całkowitego odstawienia glikokortykosteroidów wziewnych, chyba, że jest to przejściowo konieczne w celu potwierdzenia rozpoznania astmy.

Nasilenie choroby

Podczas leczenia produktem leczniczym Symbicort mogą wystąpić ciężkie zdarzenia niepożądane związane z astmą i zaostrzenia astmy. Należy zalecić pacjentom, by kontynuowali leczenie, ale zasięgnęli porady lekarza, jeśli objawy astmy nadal nie będą kontrolowane lub nasila się po rozpoczęciu leczenia produktem leczniczym Symbicort.

Jeśli pacjent uważa leczenie za nieskuteczne lub przekracza największą zalecaną dawkę produktu leczniczego Symbicort, powinien zasięgnąć porady lekarza (patrz punkt 4.2). Coraz częstsze użycie doraźnych leków rozszerzających oskrzela wskazuje na pogorszenie przebiegu choroby podstawowej i uzasadnia dokonanie ponownej oceny leczenia astmy. Nagłe i postępujące pogorszenie kontroli objawów astmy stanowi potencjalne zagrożenie życia, a pacjent wymaga pilnej oceny medycznej. W takiej sytuacji należy rozważyć potrzebę zintensyfikowania terapii kortykosteroidami, np. zastosowanie kuracji kortykosteroidami doustnymi lub antybiotykoterapii w przypadku obecności zakażenia.

Nie należy rozpoczynać leczenia produktem leczniczym Symbicort podczas zaostrzenia choroby lub u pacjentów z istotnym lub ostrym pogorszeniem astmy.

Zmiana z leczenia doustnego

Należy zachować szczególną ostrożność podczas zmiany leczenia steroidami podawanymi ogólnie na leczenie produktem Symbicort w przypadku jakichkolwiek podstaw do podejrzeń, że wskutek wcześniejszego leczenia steroidami o działaniu ogólnym mogło dojść do zaburzenia czynności nadnerczy.

Zastosowanie leczenia budezonidem stosowanym wziewnie zwykle zmniejsza zapotrzebowanie pacjenta na steroidy podawane doustnie, jednak u pacjentów, u których dokonywana jest zmiana leczenia ze steroidów stosowanych doustnie na stosowane wziewnie, istnieje ryzyko utrzymywania się przez dość długi czas zmniejszonej rezerwy nadnerczowej. Powrót do właściwego stanu może nastąpić po znacznym upływie czasu po przerwaniu terapii doustnymi steroidami i dlatego zmiana terapii z doustnych steroidów na wziewny budezonid może być związana z ryzykiem wynikającym z zaburzeń czynności nadnerczy przez dłuższy czas. W związku z tym należy regularnie kontrolować czynność osi podwzgórzowo-przysadkowo-nadnerczowej.

Podczas zmiany terapii z doustnej na produkt leczniczy Symbicort zazwyczaj występuje zmniejszenie działania ogólnoustrojowego steroidów, co może skutkować wystąpieniem objawów alergii i zapalenia stawów, takich jak zapalenie błony śluzowej nosa, wyprysk i ból mięśni i stawów. Należy wówczas rozpocząć leczenie objawowe. Należy podejrzewać możliwość niewystarczającego działania glikokortykosteroidów, jeśli w rzadkich przypadkach wystąpią objawy, takie jak: zmęczenie, ból głowy, nudności i wymioty. W takich przypadkach niekiedy konieczne jest tymczasowe zwiększenie dawki doustnych glikokortykosteroidów.

Interakcje z innymi produktami leczniczymi

Należy unikać jednoczesnego stosowania produktu leczniczego Symbicort z itrakonazolem, rytonawirem, jak również z innymi lekami, które są silnymi inhibitorami izoenzymu CYP3A4 (patrz punkt 4.5). Jeżeli nie można uniknąć jednoczesnego stosowania tych leków, przerwa między zastosowaniem leków wchodzących w interakcje a przyjęciem produktu leczniczego Symbicort powinna być jak najdłuższa. U pacjentów stosujących silne inhibitory CYP3A4 nie zaleca się stosowania produktu leczniczego Symbicort w leczeniu podtrzymującym i doraźnym.

Ostrożność u pacjentów ze szczególnymi chorobami

Produkt leczniczy Symbicort należy stosować ostrożnie u pacjentów z nadczynnością tarczycy, guzem chromochłonnym nadnerczy, cukrzycą, niewyrównaną hipokaliemią, kardiomiopatią przerostową ze zwężeniem drogi odpływu z lewej komory, podzastawkowym zwężeniem aorty nieznanego pochodzenia, ciężkim nadciśnieniem tętniczym, tętniakiem i innymi ciężkimi chorobami układu sercowo-naczyniowego, takimi jak choroba niedokrwienna serca, tachyarytmie czy ciężka niewydolność serca.

Należy zachować ostrożność podczas leczenia pacjentów z wydłużeniem odstępu QTc. Sam formoterol może powodować wydłużenie odstępu QTc.

Podczas stosowania dużych dawek agonistów receptorów β_2 adrenergicznych może wystąpić potencjalnie ciężka hipokaliemia. Jednoczesne stosowanie agonistów receptorów β_2 adrenergicznych i innych leków zmniejszających stężenie potasu w surowicy lub zwiększających ich działanie hipokaliemiczne, np. pochodnych ksantynowych, steroidów lub leków moczopędnych, może powodować sumowanie się tych działań. Zaleca się zachowanie szczególnej ostrożności w przypadku nieustabilizowanej astmy wymagającej zmiennego użycia doraźnych leków rozszerzających oskrzela, w przypadku ostrej ciężkiej astmy, ponieważ powiązane z nią ryzyko może nasilić się w wyniku niedotlenienia narządów i tkanek oraz w innych stanach ze zwiększonym ryzykiem hipokaliemii. W tych okolicznościach zaleca się kontrolowanie stężenia potasu w surowicy.

U pacjentów z cukrzycą należy rozważyć dodatkowe kontrole stężenia glukozy we krwi, podobnie jak w przypadku leczenia innymi agonistami receptorów β_2 adrenergicznych.

U pacjentów z czynną lub utajoną gruźlicą płuc bądź też grzybiczym lub wirusowym zakażeniem dróg oddechowych należy ponownie rozważyć potrzebę stosowania i dawkę glikokortykosteroidów wziewnych.

Objawy ogólnoustrojowe

Objawy ogólnoustrojowe mogą wystąpić podczas stosowania jakichkolwiek wziewnych kortykosteroidów, szczególnie, gdy są one stosowane długotrwale w dużych dawkach. Prawdopodobieństwo wystąpienia tych objawów po zastosowaniu wziewnych kortykosteroidów jest znacznie mniejsze niż po zastosowaniu kortykosteroidów doustnych. Do możliwych objawów ogólnoustrojowych zalicza się: zespół Cushinga, objawy zbliżone do zespołu Cushinga, zahamowanie czynności nadnerczy, zahamowanie wzrostu u dzieci i młodzieży, zmniejszenie gęstości mineralnej kości, zaćmę i jaskrę oraz rzadziej szereg zaburzeń psychicznych lub zmian zachowania, w tym nadpobudliwość psychoruchową, zaburzenia snu, niepokój, depresję lub agresję (szczególnie u dzieci) (patrz punkt 4.8).

Potencjalne oddziaływanie na gęstość mineralną kości należy brać pod uwagę szczególnie u pacjentów przyjmujących długotrwale duże dawki leku, u których współistnieją czynniki ryzyka rozwoju osteoporozy. Długotrwale badania z wziewnym budezonidem u dzieci stosujących średnio 400 mikrogramów na dobę (dawki odmierzonej) lub z udziałem dorosłych stosujących wziewnie budezonid w dawce dobowej

800 mikrogramów (dawka odmierzona) nie wykazały znaczącego wpływu na gęstość mineralną kości. Nie ma danych dotyczących skutków stosowania produktu leczniczego Symbicort w większych dawkach.

Zaburzenie widzenia może wystąpić w wyniku ogólnoustrojowego i miejscowego stosowania kortykosteroidów. Jeżeli u pacjenta wystąpią takie objawy, jak nieostre widzenie lub inne zaburzenia widzenia, należy rozważyć skierowanie go do okulisty w celu ustalenia możliwych przyczyn, do których może należeć zaćma, jaskra lub rzadkie choroby, takie jak centralna chorioretinopatia surowicza (*ang. central serous chorioretinopathy, CSCR*), którą notowano po ogólnoustrojowym i miejscowym stosowaniu kortykosteroidów.

Czynność nadnerczy

Leczenia uzupełniającego steroidami ogólnoustrojowymi lub budezonidem podawanym wziewnie nie należy nagle przerywać.

Długotrwałe leczenie dużymi dawkami wziewnych glikokortykosteroidów, szczególnie dawkami większymi niż zalecane, może również powodować klinicznie znaczące zahamowanie czynności nadnerczy. Dlatego należy rozważyć dodatkowe zastosowanie kortykosteroidów podawanych ogólnie w okresach stresu, takich jak ostre infekcje lub zabiegi chirurgiczne. Nagłe zmniejszenie dawki steroidów może spowodować ostry przełom nadnerczowy. Objawy przedmiotowe i podmiotowe świadczące o wystąpieniu ostrego przełomu nadnerczowego mogą być w pewnym stopniu maskowane, ale mogą to być: jadłowstręt, ból brzucha, utrata masy ciała, zmęczenie, ból głowy, nudności, wymioty, obniżony poziom świadomości, drgawki, niedociśnienie tętnicze i hipoglikemia.

Paradoksalny skurcz oskrzeli

Tak jak w przypadku innych leków podawanych wziewnie, może wystąpić paradoksalny skurcz oskrzeli, co objawia się nasileniem świstów oskrzelowych i duszności bezpośrednio po przyjęciu inhalacji produktu leczniczego. Jeśli u pacjenta wystąpi paradoksalny skurcz oskrzeli, należy natychmiast przerwać stosowanie produktu leczniczego Symbicort, ocenić stan pacjenta i wdrożyć leczenie alternatywne, jeśli jest to konieczne. Paradoksalny skurcz oskrzeli reaguje na szybko działające wziewne leki rozszerzające oskrzela i należy go leczyć natychmiast (patrz punkt 4.8).

Dzieci i młodzież

Zaleca się regularne monitorowanie wzrostu dzieci otrzymujących długotrwałe leczenie glikokortykosteroidami wziewnymi. Jeśli wzrost będzie spowolniony, należy ponownie ocenić leczenie w celu zmniejszenia dawki glikokortykosteroidu wziewnego do najmniejszej wielkości pozwalającej utrzymać skuteczną kontrolę objawów astmy, jeśli jest to możliwe. Należy starannie rozważyć korzyści z leczenia kortykosteroidami względem możliwego ryzyka zahamowania wzrostu. Ponadto, należy rozważyć skierowanie pacjenta do pulmonologa dziecięcego.

Ograniczone dane z długotrwałych badań sugerują, że większość dzieci i młodzieży leczonych budezonidem w postaci wziewnej ostatecznie osiągnie swój docelowy wzrost w wieku dorosłym. Obserwowano jednak początkowe niewielkie, ale przemijające zahamowanie tempa wzrostu (o około 1 cm). Zazwyczaj występuje ono w pierwszym roku leczenia.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Interakcje farmakokinetyczne

Silne inhibitory izoenzymu CYP3A4 (np. ketokonazol, itrakonazol, worykonazol, pozakonazol, klarytromycyna, telitromycyna, nefazodon i inhibitory proteazy HIV) mogą w znacznym stopniu zwiększać stężenie budezonidu w osoczu i należy unikać jednoczesnego stosowania tych leków. Jeśli nie jest to możliwe, przerwa między podaniem inhibitora i budezonidu powinna być tak długa, jak to możliwe (patrz punkt 4.4). U pacjentów przyjmujących silne inhibitory izoenzymu CYP3A4 nie zaleca się stosowania produktu leczniczego Symbicort w leczeniu podtrzymującym i doraźnym.

Ketokonazol, silny inhibitor izoenzymu CYP3A4, w dawce 200 mg raz na dobę spowodował w przybliżeniu sześciokrotne zwiększenie stężenia w osoczu przyjętego jednocześnie, doustnie budezonidu (pojedyncza dawka 3 mg). Kiedy ketokonazol podano po 12 godzinach od zastosowania budezonidu, stężenie w osoczu

zwiększyło się średnio tylko trzykrotnie, co wskazuje, że przerwa między zastosowaniem leków może zmniejszyć wzrost stężenia w osoczu. Ograniczone dane na temat tej interakcji dla dużych dawek budezonidu podawanego wziewnie wskazują, że znaczące zwiększenie stężenia w osoczu (przeciętnie 4-krotne) może wystąpić, jeśli itrakonazol w dawce 200 mg raz na dobę zostanie przyjęty jednocześnie z wziewnym budezonidem (pojedyncza dawka 1000 mikrogramów).

Interakcje farmakodynamiczne

Działanie formoterolu może być osłabione lub zahamowane przez beta-adrenolityki. Dlatego produktu leczniczego Symbicort nie należy stosować jednocześnie z beta-adrenolitykami (również w postaci kropli do oczu), chyba że istnieją bezwzględne wskazania.

Jednoczesne leczenie chinidyną, dyzopiramidem, prokainamidem, pochodnymi fenotiazyny, lekami antyhistaminowymi (terfenadyną) i trójpierścieniowymi lekami przeciwdepresyjnymi może spowodować wydłużenie odstępu QTc oraz zwiększać ryzyko wystąpienia komorowych zaburzeń rytmu.

Dodatkowo lewodopa, lewotyroksyna, oksytocyna i alkohol mogą zmniejszyć tolerancję mięśnia sercowego na β_2 -sympatykomimetyki.

Jednoczesne leczenie inhibitorami oksydazy monoaminowej lub lekami wykazującymi podobne właściwości, np. furazolidonem i prokarbazyną, może powodować wzrost ciśnienia tętniczego.

Zwiększone ryzyko zaburzeń rytmu serca występuje u pacjentów poddawanych jednocześnie znieczuleniu ogólnemu z użyciem halogenowanych węglowodorów.

Jednoczesne stosowanie innych leków beta-adrenergicznych lub leków przeciwcholinergicznych może mieć potencjalnie addytywne działanie rozszerzające oskrzela.

Hipokaliemia może zwiększać skłonność do występowania zaburzeń rytmu serca u pacjentów leczonych glikozydami naparstnicy.

Hipokaliemia może być skutkiem leczenia agonistami receptorów β_2 -adrenergicznych i może nasilać się pod wpływem jednoczesnego leczenia pochodnymi ksantyny, kortykosteroidami i lekami moczopędnymi (patrz punkt 4.4).

Nie obserwowano interakcji pomiędzy budezonidem i formoterolem a innymi lekami stosowanymi w leczeniu astmy.

Dzieci i młodzież

Badania dotyczące interakcji przeprowadzono wyłącznie u dorosłych.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Nie ma danych klinicznych dotyczących stosowania u kobiet w ciąży produktu leczniczego Symbicort lub jednocześnie formoterolu i budezonidu. Dane pochodzące z badania nad rozwojem zarodka i płodu przeprowadzonego na szczurach nie wykazały dodatkowego wpływu skojarzenia tych leków.

Nie ma odpowiednich danych dotyczących stosowania formoterolu u kobiet w ciąży. Badania na zwierzętach wykazały, że formoterol powodował działania niepożądane w badaniach nad rozrodczością przy bardzo dużej ekspozycji ogólnoustrojowej (patrz punkt 5.3).

Dane dotyczące przebiegu ciąży u około 2000 kobiet stosujących wziewnie budezonid wskazują na brak zwiększonego ryzyka działania teratogennego. W badaniach na zwierzętach wykazano, że glikokortykosteroidy powodują wady rozwojowe (patrz punkt 5.3). Wydaje się, że dane te nie mają znaczenia u ludzi, jeżeli budezonid podaje się w zalecanych dawkach.

Badania na zwierzętach wykazały również związek pomiędzy ekspozycją na zbyt wysokie, choć jeszcze nie teratogenne, dawki glikokortykosteroidów w okresie prenatalnym a zwiększonym ryzykiem opóźnienia rozwoju wewnątrzmacicznego, chorób układu krążenia w wieku dorosłym, trwałych zmian wysycenia receptora glikokortykosteroidowego oraz zmian w metabolizmie i działaniu neuroprzekazników.

Produkt leczniczy Symbicort można stosować w ciąży tylko wtedy, gdy korzyści przewyższają potencjalne ryzyko. Należy stosować najmniejszą skuteczną dawkę budezonidu potrzebną do utrzymania wystarczającej kontroli objawów astmy.

Karmienie piersią

Budezonid przenika do mleka kobiecego, jednak stosowany w dawkach terapeutycznych nie powinien mieć wpływu na dziecko karmione piersią. Nie wiadomo, czy formoterol przenika do mleka kobiecego.

U szczurów wykazano małe stężenie formoterolu w mleku karmiących samic. Zastosowanie produktu leczniczego Symbicort u kobiet karmiących piersią można rozważyć tylko wtedy, gdy spodziewane korzyści dla matki przewyższają potencjalne ryzyko dla dziecka.

Płodność

Nie ma dostępnych danych dotyczących potencjalnego wpływu budezonidu na płodność. Badania na zwierzętach dotyczące wpływu na reprodukcję wykazały zmniejszenie płodności u samców szczurów podczas ekspozycji ogólnoustrojowej na duże dawki formoterolu (patrz punkt 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Symbicort nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Ze względu na to, że produkt leczniczy Symbicort zawiera zarówno budezonid, jak i formoterol, po jego zastosowaniu możliwe jest wystąpienie tego samego rodzaju działań niepożądanych, jakie były obserwowane po zastosowaniu budezonidu i formoterolu. Jednoczesne podanie tych dwóch substancji nie powoduje zwiększenia częstości występowania działań niepożądanych. Najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi leku są farmakologicznie przewidywalne działania niepożądane typowe dla agonistów receptorów β_2 adrenergicznych, takie jak drżenie i kołatanie serca. Są one łagodne i zwykle ustępują po kilku dniach od rozpoczęcia leczenia.

Wymienione poniżej działania niepożądane związane ze stosowaniem budezonidu i formoterolu pogrupowano zgodnie z klasyfikacją układów i narządów oraz częstością występowania. Częstość występowania określono następująco: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$) i bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$).

Tabela 1

<u>Klasyfikacja układów i narządów</u>	<u>Częstość występowania</u>	<u>Działanie niepożądane</u>
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Często	Zakażenia drożdżakowe (kandydoza) jamy ustnej i gardła
Zaburzenia układu immunologicznego	Rzadko	Natychmiastowe i opóźnione reakcje nadwrażliwości, np. wysypka, pokrzywka, świąd, zapalenie skóry, obrzęk naczynioruchowy i reakcja anafilaktyczna
Zaburzenia endokrynologiczne	Bardzo rzadko	Zespół Cushinga, zahamowanie czynności nadnerczy, spowolnienie wzrostu, zmniejszenie gęstości mineralnej kości
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Rzadko	Hipokaliemia
	Bardzo rzadko	Hiperglikemia
Zaburzenia psychiczne	Niezbyt często	Agresja, nadpobudliwość psychoruchowa, niepokój, zaburzenia snu

	Bardzo rzadko	Depresja, zmiany zachowania (głównie u dzieci)
Zaburzenia układu nerwowego	Często	Bóle głowy, drżenia mięśni
	Niezbyt często	Zawroty głowy
	Bardzo rzadko	Zaburzenia smaku
Zaburzenia oka	Niezbyt często	Nieostre widzenie (patrz także punkt 4.4)
	Bardzo rzadko	Zaćma i jaskra
Zaburzenia serca	Często	Kołatanie serca
	Niezbyt często	Tachykardia
	Rzadko	Zaburzenia rytmu serca, np. migotanie przedsionków, tachykardia nadkomorowa, skurcze dodatkowe
	Bardzo rzadko	Dławica piersiowa, wydłużenie odstępu QTc
Zaburzenia naczyniowe	Bardzo rzadko	Zmiany ciśnienia tętniczego
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Często	Łagodne podrażnienie gardła, kaszel, dysfonia w tym chrypka
	Rzadko	Skurcz oskrzeli
Zaburzenia żołądka i jelit	Niezbyt często	Nudności
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Niezbyt często	Łatwe siniaczenie
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Niezbyt często	Kurcze mięśni

Zakażenia drożdżakowe (kandydoza) jamy ustnej i gardła spowodowane są osadzeniem się leku. W celu zminimalizowania ryzyka takich zakażeń należy poradzić pacjentom płukanie jamy ustnej wodą po przyjęciu każdej inhalacji w ramach leczenia podtrzymującego. Zakażenia drożdżakowe jamy ustnej i gardła reagują zwykle na miejscowe leczenie przeciwgrzybicze bez potrzeby przerywania stosowania wziewnego steroidu. Jeśli wystąpią pleśniawki w jamie ustnej i gardle, pacjent powinien także płukać jamę ustną wodą po doraźnej inhalacji leku.

Podobnie jak w przypadku innych terapii wziewnych, bardzo rzadko, u mniej niż 1 na 10 000 osób, może wystąpić paradoksalny skurcz oskrzeli, co objawia się nasileniem świstów oskrzelowych i duszności bezpośrednio po przyjęciu inhalacji produktu leczniczego. Paradoksalny skurcz oskrzeli reaguje na szybko działające wziewne leki rozszerzające oskrzela i należy leczyć go od razu po wystąpieniu. Należy wówczas natychmiast przerwać stosowanie produktu leczniczego Symbicort, ocenić stan pacjenta i wprowadzić leczenie alternatywne, jeśli konieczne (patrz punkt 4.4).

Mogą wystąpić objawy związane z ogólnoustrojowym działaniem wziewnych kortykosteroidów, szczególnie, gdy leki te są stosowane długotrwale i w dużych dawkach. Prawdopodobieństwo wystąpienia tych objawów po zastosowaniu wziewnych kortykosteroidów jest znacznie mniejsze niż po zastosowaniu kortykosteroidów doustnych. Do możliwych objawów ogólnoustrojowych zalicza się: zespół Cushinga, objawy zbliżone do zespołu Cushinga, zahamowanie czynności nadnerczy, zahamowanie wzrostu u dzieci i młodzieży, zmniejszenie gęstości mineralnej kości, zaćmę i jaskrę. Może wystąpić także zwiększona wrażliwość na infekcje oraz zaburzenie zdolności przystosowania się do sytuacji stresowych. Działania takie prawdopodobnie zależne są od dawki, czasu ekspozycji, jednoczesnej i wcześniejszej ekspozycji na działanie steroidów oraz od indywidualnej wrażliwości.

Leczenie agonistami receptorów β_2 -adrenergicznych może powodować zwiększenie stężenia insuliny, wolnych kwasów tłuszczowych, glicerolu i związków ketonowych.

Dzieci i młodzież

Zaleca się regularne monitorowanie wzrostu dzieci otrzymujących długotrwale leczenie glikokortykosteroidami wziewnymi (patrz punkt 4.4).

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych:

Al. Jerozolimskie 181C

02-222 Warszawa

Tel.: +48 22 49 21 301

Fax.: +48 22 49 21 309

Strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Przedawkowanie formoterolu może prowadzić do objawów typowych dla agonistów receptorów β_2 -adrenergicznych, takich jak: drżenia mięśni, bóle głowy, uczucie kołatania serca. Zgłaszano pojedyncze przypadki tachykardii, hiperglikemii, hipokaliemii, wydłużenia odstępu QTc, arytmii, nudności oraz wymiotów. Może być wskazane leczenie objawowe i podtrzymujące. Po podaniu dawki 90 mikrogramów formoterolu w ciągu 3 godzin u pacjentów z ostrym skurczem oskrzeli nie obserwowano problemów świadczących o zagrożeniu bezpieczeństwa.

Ostre przedawkowanie budezonidu, nawet przy zastosowaniu nadmiernych dawek, nie powinno stanowić problemu klinicznego. Budezonid stosowany długotrwale w zbyt dużych dawkach może powodować występowanie ogólnoustrojowych działań glikokortykosteroidów, takich jak podwyższone stężenie tych hormonów we krwi i zahamowanie czynności nadnerczy.

W razie konieczności przerwania leczenia produktem Symbicort z powodu przedawkowania jego składnika, formoterolu, należy rozważyć zapewnienie odpowiedniego leczenia tylko kortykosteroidem wziewnym.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki stosowane w chorobach obturacyjnych dróg oddechowych: adrenomimetyki, środki wziewne.

Kod ATC: R03AK07

Mechanizm działania i działanie farmakodynamiczne

Produkt leczniczy Symbicort zawiera formoterol i budezonid, które wykazują różne mechanizmy działania i w sposób addycyjny powodują redukcję zaostrzeń astmy. Specyficzne właściwości budezonidu i formoterolu umożliwiają stosowanie skojarzenia tych substancji w leczeniu podtrzymującym i doraźnym lub tylko w leczeniu podtrzymującym astmy.

Budezonid

Budezonid jest glikokortykosteroidem, który po podaniu wziewnym wykazuje zależne od dawki działanie przeciwzapalne w drogach oddechowych, co skutkuje zmniejszeniem nasilenia objawów i zmniejszeniem liczby zaostrzeń astmy. Po podaniu budezonidu wziewnie obserwuje się mniejsze nasilenie działań niepożądanych w porównaniu z ogólnoustrojowym podawaniem kortykosteroidów. Dokładny mechanizm działania przeciwzapalnego glikokortykosteroidów nie został poznany.

Formoterol

Formoterol jest selektywnym agonistą receptora β_2 -adrenergicznego, który po podaniu wziewnym powoduje szybki i długo utrzymujący się rozkurcz mięśni gładkich oskrzeli u pacjentów z odwracalną obturacją dróg

oddechowych. Działanie rozszerzające oskrzela jest zależne od dawki, występuje w ciągu 1-3 minut po inhalacji i utrzymuje się co najmniej 12 godzin po pojedynczej inhalacji.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Działanie kliniczne produktu Symbicort w dawce 80 mikrogramów + 2,25 mikrograma zostały udokumentowane przy użyciu strategii pomostowej, w której danych z badań *in vitro* użyto do wykazania podobieństwa do większej dawki podawanej przez inhalator pMDI (ang. pressurized metered dose inhaler) (160 mikrogramów + 4,5 mikrograma) i w której wykorzystano dane farmakokinetyczne do porównania inhalatora pMDI z produktem Symbicort Turbuhaler, wykazując dostarczenie porównywalnej ilości substancji czynnych do krążenia ogólnego (patrz punkt 5.2).

W jednym randomizowanym, wieloośrodkowym badaniu III fazy prowadzonym w grupach równoległych metodą podwójnie ślepej próby porównywano skuteczność i bezpieczeństwo stosowania produktu Symbicort podawanego przez inhalator pMDI (160 + 4,5 mikrograma, 2 inhalacje dwa razy na dobę, dawka dostarczona) ze skutecznością i bezpieczeństwem stosowania produktu Pulmicort podawanego przez inhalator pMDI (budezonid 200 mikrogramów, 2 inhalacje dwa razy na dobę, dawka odmierzona) oraz z produktem Symbicort Turbuhaler (budezonid + formoterol 160 + 4,5 mikrograma, 2 inhalacje dwa razy na dobę, dawka dostarczona) u młodzieży i osób dorosłych z astmą. Produkt leczniczy Symbicort podawany przez pMDI wykazywał przewagę nad budezonidem podawanym przez pMDI w odniesieniu do wartości porannego PEF (średnia różnica wyniosła 28,6 l/min; 95% CI: 20,9 do 36,4 l/min; $p < 0,001$). Wyniki uzyskane dla różnych postaci produktu leczniczego Symbicort (inhalator pMDI i Turbuhaler) były porównywalne, a szacunkowa różnica między nimi wyniosła -2,8 l/min; 95% (CI: -10,4 do 4,9 l/min).

Skuteczność kliniczna leczenia podtrzymującego budezonidem w skojarzeniu z formoterolem

Badania kliniczne przeprowadzone z udziałem osób dorosłych wykazały, że dodanie formoterolu do leczenia budezonidem spowodowało zmniejszenie nasilenia objawów astmy i poprawę czynności płuc oraz zmniejszyło liczbę zaostrzeń. W dwóch 12-tygodniowych badaniach wpływ budezonidu w skojarzeniu z formoterolem (Turbuhaler) na czynność płuc był taki sam, jak po zastosowaniu skojarzenia budezonidu z formoterolem jako odrębnych leków, a w porównaniu z samym budezonidem działania te były większe. We wszystkich grupach terapeutycznych stosowano doraźnie krótko działający lek z grupy agonistów receptorów β_2 adrenergicznych. Nie obserwowano oznak osłabienia działania przeciwastmatycznego w miarę upływu czasu.

Dwa badania kliniczne z udziałem 1107 pacjentów dorosłych i młodzieży z astmą wykazały większą skuteczność produktu leczniczego Symbicort (w dawce 80 + 4,5 oraz 160 + 4,5 mikrograma/dawkę inhalacyjną, aerozol inhalacyjny, zawiesina) w porównaniu z każdym z jego składników stosowanych w monoterapii w zakresie poprawy czynności płuc (wartość FEV_1 przed podaniem dawki i wartość FEV_1 po 12 godzinach). Obserwowano znamienne poprawę w odniesieniu do liczby dni bez objawów, jakości życia i określonych *a priori* zdarzeń astmy po zastosowaniu produktu leczniczego Symbicort w porównaniu z budezonidem i formoterolem.

Długoterminowe bezpieczeństwo stosowania i skuteczność produktu Symbicort (80 + 4,5 i 160 + 4,5 mikrograma/dawkę inhalacyjną, aerozol inhalacyjny, zawiesina) w porównaniu z budezonidem (80 i 160 mikrograma/dawkę inhalacyjną) oceniano w 26-tygodniowym badaniu bezpieczeństwa stosowania i skuteczności z udziałem 11 963 osób dorosłych i młodzieży z astmą. Współczynnik ryzyka porównujący ryzyko wystąpienia ciężkich zdarzeń związanych z astmą pomiędzy produktem Symbicort a budezonidem, ocenianych na podstawie złożonego punktu końcowego obejmującego zgony, intubacje i hospitalizacje związane z astmą, wyniósł 1,07 (95% CI: 0,70 do 1,70). Statystyczną równowagę wykazano w oparciu o górną granicę 95% CI dla współczynnika ryzyka wynoszącego < 2 . Produkt leczniczy Symbicort był statystycznie lepszy od budezonidu, co oceniano w oparciu o czas do wystąpienia pierwszego ciężkiego zaostrzenia astmy oraz miary kontroli objawów.

Skuteczność kliniczna podtrzymującego i doraźnego leczenia budezonidem w skojarzeniu z formoterolem

Łącznie 12 076 pacjentów z astmą zostało włączonych do 5 badań skuteczności i bezpieczeństwa stosowania prowadzonych metodą podwójnie ślepej próby. Z tej grupy 4 447 pacjentów zostało losowo przydzielonych do podtrzymującego i doraźnego leczenia skojarzonego budezonidem z formoterolem (Turbuhaler)

trwającego 6 lub 12 miesięcy. U pacjentów musiały występować objawy choroby pomimo stosowania wziewnych glikokortykosteroidów.

Leczenie podtrzymujące i doraźne budezonidem w skojarzeniu z formoterolem (Turbuhaler) spowodowało statystycznie istotne i klinicznie znaczące zmniejszenie odsetka ciężkich zaostrzeń we wszystkich porównaniach, we wszystkich 5 badaniach. Obejmowało to porównanie z leczeniem budezonidem w skojarzeniu z formoterolem (Turbuhaler) w większej dawce podtrzymującej i terbutaliną stosowaną jako lek doraźny (badanie 735) oraz z leczeniem budezonidem w skojarzeniu z formoterolem (Turbuhaler) w takiej samej dawce podtrzymującej z formoterolem lub terbutaliną jako lek doraźny (badanie 734) (Tabela 2). W badaniu 735 czynność płuc, kontrola objawów i stosowanie leków doraźnych były podobne we wszystkich grupach terapeutycznych. W badaniu 734 objawy zostały złagodzone, zużycie leków doraźnych zmniejszone, a czynność płuc poprawiła się w porównaniu z obiema terapiami porównawczymi. Łącznie w tych 5 badaniach pacjenci otrzymujący budezonid w skojarzeniu z formoterolem (Turbuhaler) w leczeniu podtrzymującym i doraźnym przeciętnie nie stosowali żadnych inhalacji doraźnych przez 57% dni leczenia. Nie obserwowano oznak rozwoju tolerancji wraz z upływem czasu.

Tabela 2 Przegląd ciężkich zaostrzeń występujących w badaniach klinicznych

Nr badania Czas trwania	Grupy terapeutyczne	n	Ciężkie zaostrzenia ^a	
			Zdarzenia	Zdarzenia/pacjento-rok
Badanie 735 6 miesięcy	Budezonid + formoterol 160 + 4,5 mikrograma dwa razy na dobę + w razie potrzeby	1103	125	0,23^b
	Budezonid + formoterol 320 + 9 mikrogramów dwa razy na dobę + terbutalina 0,4 mg w razie potrzeby	1099	173	0,32
	Salmeterol + flutykazon 2 x 25 + 125 mikrogramów dwa razy na dobę + terbutalina 0,4 mg w razie potrzeby	1119	208	0,38
Badanie 734 12 miesięcy	Budezonid + formoterol 160 + 4,5 mikrograma dwa razy na dobę + w razie potrzeby	1107	194	0,19^b
	Budezonid + formoterol 160 + 4,5 mikrograma dwa razy na dobę + formoterol 4,5 mikrograma w razie potrzeby	1137	296	0,29
	Budezonid + formoterol 160 + 4,5 mikrograma dwa razy na dobę + terbutalina 0,4 mg w razie potrzeby	1138	377	0,37

^a Hospitalizacje i (lub) leczenie w oddziale ratunkowym lub leczenie steroidami doustnymi

^b Zmniejszenie odsetka zaostrzeń jest statystycznie istotne (wartość $p < 0,01$) dla obu porównań

Porównywalną skuteczność i bezpieczeństwo stosowania u młodzieży i pacjentów dorosłych wykazano w 6 badaniach prowadzonych metodą podwójnie ślepej próby, obejmujących 5 badań wspomnianych wyżej i jedno dodatkowe badanie z użyciem dużej dawki podtrzymującej wynoszącej 160 + 4,5 mikrograma, dwie inhalacje dwa razy na dobę. Oceny te opierały się na łącznej liczbie 14 385 pacjentów z astmą, z których 1847 stanowiła młodzież. Liczba pacjentów nastoletnich przyjmujących więcej niż 8 inhalacji w co najmniej jednym dniu w ramach leczenia podtrzymującego i doraźnego budezonidem w skojarzeniu z formoterolem była ograniczona, a takie stosowanie nie było częste.

W 2 innych badaniach z udziałem pacjentów zgłaszających się po pomoc medyczną z powodu ostrych objawów astmy skojarzenie budezonidu z formoterolem (Turbuhaler) zapewniało szybkie i skuteczne złagodzenie zwężenia oskrzeli, a efekt ten był podobny jak po zastosowaniu salbutamolu i formoterolu.

Informacje o stosowaniu u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

W badaniu oceniającym pojedynczą dawkę, 8 inhalacji produktu leczniczego Symbicort (aerozol inhalacyjny, zawiesina) 160 mikrogramów + 4,5 mikrograma (całkowita dawka 1280 mikrogramów + 36 mikrogramów) podano zdrowym ochotnikom. Budezonid i formoterol były szybko wchłaniane, a maksymalne stężenie w osoczu zostało osiągnięte po odpowiednio 15 i 6 minutach od inhalacji. Produkt leczniczy Symbicort (aerozol inhalacyjny, zawiesina) dostarczał porównywalną ilość aktywnego leku do krążenia ogólnoustrojowego, co produkt leczniczy Symbicort Turbuhaler (całkowita dawka 1280 + 36 mikrogramów). Wielkość AUC dla budezonidu zawartego w produkcie leczniczym Symbicort (aerozol inhalacyjny, zawiesina) wynosiła 90% wartości AUC leku porównawczego – produktu leczniczego Symbicort Turbuhaler. Wielkość AUC formoterolu zawartego w produkcie leczniczym Symbicort (aerozol inhalacyjny, zawiesina) wynosiła 116% wartości AUC leku porównawczego – produktu leczniczego Symbicort Turbuhaler.

Ekspozycję ogólnoustrojową na budezonid i formoterol z produktu leczniczego Symbicort (aerozol inhalacyjny, zawiesina) 160 mikrogramów + 4,5 mikrograma, z komorą inhalacyjną lub bez komory inhalacyjnej *AeroChamber Plus Flow Vu*, oceniono w badaniu przeprowadzonym u zdrowych ochotników.

Całkowita ogólnoustrojowa ekspozycja na produkt leczniczy Symbicort (aerozol inhalacyjny, zawiesina) w dawce 160 mikrogramów + 4,5 mikrograma, podawany przez komorę inhalacyjną *AeroChamber Plus Flow Vu* była zwiększona w porównaniu do podania bez użycia komory, ze średnią wartością AUC o 68% i 77% większą, odpowiednio dla budezonidu i formoterolu. Jednak największe zwiększenie ekspozycji po podaniu z zastosowaniem komory inhalacyjnej obserwowano u osób z małą ekspozycją po podaniu bez zastosowania komory (najprawdopodobniej z powodu niewłaściwej techniki inhalacji).

Nie stwierdzono, aby istniały interakcje farmakokinetyczne pomiędzy budezonidem a formoterolem.

Dystrybucja i metabolizm

Formoterol wiąże się z białkami osocza w około 50%, a budezonid w około 90%. Objętość dystrybucji wynosi około 4 l/kg w przypadku formoterolu i 3 l/kg w przypadku budezonidu. Formoterol jest unieczynniany w procesie sprzęgania (powstają czynne O-demetylowane i deformylowane metabolity, które są obserwowane głównie w nieczynnej postaci sprzężonej). Budezonid w znacznym stopniu (około 90%) podlega biotransformacji podczas pierwszego przejścia przez wątrobę, do metabolitów o małej aktywności glikokortykosteroidowej. Aktywność glikokortykosteroidowa głównych metabolitów (6-beta-hydroksybudezonidu i 16-alfa-hydroksyprednizolonu) wynosi mniej niż 1% aktywności budezonidu. Nie obserwowano jakichkolwiek reakcji metabolicznych, ani jakichkolwiek reakcji wypierania pomiędzy formoterolem a budezonidem.

Eliminacja

Większa część dawki formoterolu jest metabolizowana w wątrobie, a następnie wydalana przez nerki. Po inhalacji od 8 do 13% dostarczonej dawki formoterolu jest wydalane w postaci niezmienionej z moczem. Formoterol ma duży klirens ogólnoustrojowy wynoszący około 1,4 l/min, a okres półtrwania końcowej fazy eliminacji wynosi średnio 17 godzin.

Budezonid jest metabolizowany głównie przez izoenzym CYP3A4. Metabolity budezonidu są wydalone z moczem w postaci niezmienionej lub sprzężonej. Tylko nieistotna ilość budezonidu wykrywana jest w postaci niezmienionej w moczu. Budezonid charakteryzuje się dużym klirensem ogólnoustrojowym, (wynoszącym około 1,2 l/min), a jego okres półtrwania w fazie eliminacji w osoczu po podaniu dożylnym wynosi średnio 4 godziny.

Farmakokinetyka budezonidu i formoterolu u pacjentów z niewydolnością nerek jest nieznana. U pacjentów z chorobami wątroby możliwe jest zwiększenie ekspozycji na budezonid i formoterol.

Liniowość lub nieliniowość

Ekspozycja ogólnoustrojowa na budezonid i formoterol wykazuje liniową zależność od zastosowanej dawki.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Obserwowane w badaniach na zwierzętach objawy toksyczności budezonidu i formoterolu, podawanych w skojarzeniu lub oddzielnie, były związane ze zwiększeniem aktywności farmakologicznej.

Badania wpływu na rozrodczość zwierząt wykazały, że kortykosteroidy, takie jak budezonid, mogą powodować wady rozwojowe (rozszerzenie podniebienia, zniekształcenia układu kostnego). Jednakże nie wydaje się, aby wyniki tych doświadczeń na zwierzętach miały znaczenie dla ludzi, gdy lek jest stosowany w zalecanych dawkach. Badania wpływu formoterolu na rozrodczość zwierząt wykazują nieznaczne zmniejszenie płodności u samców szczurów przy większej ekspozycji ogólnoustrojowej oraz mniejszą liczbę implantacji zarodków, jak również zmniejszenie przeżywalności okołoporodowej płodów i zmniejszenie masy urodzeniowej przy znacznie większych ekspozycjach ogólnoustrojowych niż te osiągnięte podczas stosowania klinicznego. Jednakże nie wydaje się, aby wyniki tych doświadczeń na zwierzętach miały znaczenie dla ludzi.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Apafluran (HFA 227)
Powidon K 25
Makrogol 1000

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

Okres ważności produktu leczniczego Symbicort zapakowanego do sprzedaży wynosi 2 lata. Okres ważności po pierwszym otwarciu wynosi 3 miesiące.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

W celu osiągnięcia najlepszych wyników, ten lek powinien być przechowywany przed użyciem w temperaturze pokojowej. Nie przechowywać w lodówce ani nie zamrażać. Chronić przed mrozem oraz bezpośrednim działaniem promieni słonecznych.

Nałożyć mocno pokrywę na ustnik i zatrzasknąć we właściwej pozycji po użyciu.

Podobnie jak w przypadku większości produktów wziewnych w pojemnikach pod ciśnieniem, działanie terapeutyczne tego produktu leczniczego zmniejsza się, gdy pojemnik jest zimny. Przed użyciem produkt powinien znajdować się w temperaturze pokojowej. Pojemnik zawiera płyn pod ciśnieniem. Nie wystawiać na działanie temperatury powyżej 50°C. Nie przedziurawiać pojemnika. Nawet, jeśli pojemnik wydaje się pusty nie należy go zgniatać, dziurawić czy palić.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Aluminiowy pojemnik ciśnieniowy z zaworem dozującym wraz z dołączonym licznikiem inhalacji. Pojemnik jest ściśle połączony z czerwonym plastikowym zaworem dozującym, białym plastikowym ustnikiem i szarym plastikowym zamknięciem. Każdy inhalator dostarcza 60 lub 120 inhalacji budezonidu + formoterolu fumaranu dwuwodnego 80 mikrogramów + 2,25 mikrograma, po przygotowaniu urządzenia do użycia. Każdy inhalator jest pojedynczo zapakowany w laminowaną torebkę foliową zawierającą środek pochłaniający wilgoć.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

AstraZeneca AB
151 85 Södertälje
Szwecja

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr

**9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU
I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu:

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI
PRODUKTU LECZNICZEGO**