

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

1. IME LEKA

Symbicort® 4,5 mikrograma/ 160 mikrograma/ po potisku, suspenzija za inhalaciju pod pritiskom
INN: formoterol/ budesonid

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna oslobođena doza (iz aktivatora) sadrži: formoterol-fumarat, dihidrata 4,5 mikrograma/ po potisku i budesonida 160 mikrograma/ po potisku.

Jedna odmerena doza sadrži: formoterol-fumarat, dihidrata 6 mikrograma/ po potisku i budesonida 200 mikrograma/ po potisku.

Za listu svih pomoćnih supstanci, videti odeljak 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Suspenzija za inhalaciju pod pritiskom

Bela suspenzija u aluminijskom kontejneru unutar crvenog aktivatora sa sivim zaštitnim poklopcem.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Hronična opstruktivna bolest pluća (HOBP)

Lek Symbicort je indikovano kod odraslih osoba, koje imaju 18 i više godina, za simptomatsko lečenje pacijenata sa HOBP koji imaju forsirani ekspirijumski volumen u prvoj sekundi (FEV₁) <70% od predviđene normale (nakon primene bronhodilatatora) i anamnezom egzacerbacija uprkos redovnoj terapiji bronhodilatatorima (takođe videti odeljak 4.4).

4.2. Doziranje i način primene

Način primene: za inhalacionu upotrebu.

HOBP

Preporučena doza:

Odrasli: 2 inhalacije dva puta na dan.

Opšte informacije

Posebne grupe pacijenata:

Nema posebnih zahteva za doziranje kod starijih pacijenata. Nema dostupnih podataka o upotrebi leka Symbicort kod pacijenata sa oštećenom funkcijom jetre ili bubrega. Budući da se formoterol i budesonid prvenstveno eliminišu metabolizmom u jetri, povećana izloženost se može očekivati kod pacijenata sa teškom cirozom jetre.

Pedijatrijska populacija

Ne postoji relevantna primena leka Symbicort 4,5 mikrograma /160 mikrograma kod dece uzrasta do 11 godina ili kod adolescenata uzrasta 12 do 17 godina za simptomatsko lečenje HOBP.

Uputstva za pravilnu upotrebu leka Symbicort

Aktiviranjem leka Symbicort iz kontejnera se pri velikoj brzini oslobađa određeni volumen suspenzije. Kada pacijent udahne kroz nastavak za usta istovremeno sa aktiviranjem inhalatora, lek sledi udahnuti vazduh u disajne puteve.

Napomena: Pacijentima je potrebno dati instrukcije vezane za ispravnu tehniku inhalacije. Važno je ukazati pacijentu da:

- pažljivo pročitati uputstvo za upotrebu u Uputstvu za lek, priloženom uz svaki inhalator.
- ne koristi inhalator ako je sredstvo za isušivanje, koje se nalazi unutar omota, isticurelo iz svog pakovanja
- dobro protrese inhalator tokom najmanje 5 sekundi pre svake upotrebe, kako bi dobro izmešao njegov sadržaj
- pripremi inhalator ispuštanjem dve doze u vazduh u slučaju kada je inhalator nov, kada se nije koristio duže od nedelju dana ili je ispao.
- skine poklopac sa nastavka za usta.
- drži inhalator uspravno.
- postavi nastavak za usta u usta. Dok udiše polako i duboko, čvrsto pritisne uređaj kako bi ispustio dozuleka. Nastavi da udiše i zadrži dah otprilike 10 sekundi ili do granice nelagodnosti. Udisanje istovremeno sa aktiviranjem inhalatora osigurava dospeće aktivne supstance u pluća.
- ponovno protrese inhalator i ponovi postupak.
- nakon upotrebe vrati poklopac na nastavak za usta.
- ispere usta vodom nakon inhaliranja propisane doze i tako svede rizik od orofaringealne kandidijaze na najmanju moguću meru.
- redovno čisti nastavak za usta inhalatora, najmanje jednom nedeljno koristeći čistu i suhu krpicu.
- ne stavlja inhalator u vodu.

Kako bi se postiglo odgovarajuće deponovanje aktivne supstance u plućima, aktiviranje inhalatora mora biti usklađeno sa inhalacijom. Nema dostupnih podataka koji podržavaju korišćenje inhalacione komore (spacer) za olakšanu upotrebu leka.

4.3. Kontraindikacije

Preosetljivost na aktivne supstance ili neku od pomoćnih supstanci navedenih u odeljku 6.1

4.4. Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka

Pacijentima treba savetovati da uvek imaju uz sebe inhalator za brzo ublažavanje simptoma (*rescue inhaler*).

Pacijente treba podsetiti da svoju dozu održavanja leka Symbicort uzimaju kao što im je propisano, čak i kad nemaju simptome.

Preporučuje se da prekid lečenja lekom Symbicort bude pod kontrolom lekara.

Ukoliko pacijenti smatraju lečenje neefektivnim, moraju se obratiti lekaru. Iznenadno i progresivno pogoršanje kontrole HOBP-a može biti životno ugrožavajuće i pacijent mora biti podvrgnut hitnoj medicinskoj proceni. U tom stanju se mora razmotriti potreba za pojačanom terapijom kortikosteroidima, npr. terapija oralnim kortikosteroidima, ili lečenje antibioticima u slučaju infekcije.

Nema dostupnih podataka iz kliničkih ispitivanja leka Symbicort kod pacijenata sa HOBP-om koji su imali $FEV_1 > 50\%$ od predviđene normale (pre primene bronhodilatatora) i $FEV_1 < 70\%$ od predviđene normale (nakon primene bronhodilatatora) (videti odeljak 5.1).

Kao i pri inhalacionoj terapiji drugim lekovima, može doći do paradoksalnog bronhospazma, pri čemu se odmah nakon doziranja intenziviraju zviždanje u plućima i nedostatak daha. Ako pacijent oseti paradoksalni bronhospazam, mora se odmah prekinuti uzimanje leka Symbicort te ponovno proceniti stanje pacijenta i uvesti zamensku terapiju, ako je potrebna. Paradoksalni bronhospazam reaguje na brzodelujuće inhalacione bronhodilatatore i trebalo bi ga odmah lečiti (vidjeti odeljak 4.8).

Sistemske efekte mogu se javiti sa svakim inhalacionim kortikosteroidom, posebno prilikom primene velikih doza tokom dužeg perioda. Manja je verovatnoća da će doći do pojave sistemskih efekata pri primeni inhalacionih kortikosteroida nego što je to slučaj pri davanju kortikosteroida oralnim putem. Mogući

sistemske efekte uključuju pojavu Kušingovog sindroma, Kušingoidnog izgleda, supresiju nadbubrega, zaostajanje u rastu kod dece i adolescenata, smanjenja gustine kostiju, katarakte i glaukoma, kao i, ređe, psihološke ili bihevijoralne efekte, koji uključuju psihomotornu hiperaktivnost, poremećaje spavanja, anksioznost, depresiju ili agresivnost (posebno kod dece) (videti odeljak 4.8)

Neophodno je proceniti moguće efekte na gustinu kostiju, posebno kod pacijenata sa udruženim faktorima rizika za pojavu osteoporoze, koji u dužem periodu uzimaju visoke doze leka. Dugotrajne studije sa inhalacionim budesonidom kod dece sa primenjenom srednjom dnevnom dozom od 400 mikrograma (odmerena doza) inhalacionim putem ili kod odraslih sa primenjenom dnevnom dozom od 800 mikrograma (odmerena doza) inhalacionim putem, nisu ukazale na značajne efekte na gustinu kostiju. Nema podataka o uticaju većih doza leka Symbicort.

Ako postoji bilo kakva sumnja da je prethodno korišćena terapija sistemskim kortikosteroidima oštetila funkciju nadbubrega, neophodan je oprez pri prevođenju pacijenata na lečenje lekom Symbicort.

Usled koristi terapije inhalacionim budesonidom normalno se smanjuje potreba za oralnim kortikosteroidima, ali pacijentima koji se prevode sa oralnih kortikosteroida još izvesno vreme preči opasnost od oštećenja rezerve nadbubrega. Posle prestanka uzimanja oralnih kortikosteroida potrebno je značajno vreme da dođe do oporavka, tako da pacijenti zavisni od oralnih steroida koji prelaze na primenu inhalacionog budesonida mogu imati oštećenje funkcije nadbubrega u dužem vremenskom periodu. U takvim uslovima funkcija hipotalamus-hipofiza-nadbubreg osovine se mora redovno pratiti.

Produženo lečenje visokim dozama inhalacionih kortikosteroida, naročito višim od preporučenih doza, može dovesti do značajne supresije nadbubrega. Iz tog razloga, neophodno je razmotriti uvođenje dodatnog sistemskog kortikosteroida tokom perioda povećanog stresa za organizam kao što su teške infekcije ili hirurški zahvati. Naglo smanjenje doze steroida može izazvati akutnu krizu nadbubrega. Simptomi i znaci koji se mogu videti u ovom slučaju mogu biti donekle nejasni i mogu uključivati anoreksiju, bol u abdomenu, gubitak telesne mase, umor, glavobolju, mučninu, povraćanje, smanjenje nivoa svesti, konvulzije, hipotenziju i hipoglikemiju.

Lečenje dodatnim sistemskim kortikosteroidima ne sme biti naglo prekinuto.

Tokom prelaska sa oralne terapije na lek Symbicort generalno dolazi do smanjenja steroidnog delovanja što može rezultovati pojavom simptoma alergije ili artritisa kao što su rinitis, ekcem ili bolovi u mišićima i zglobovima. U ovim slučajevima mora se primeniti specifična terapija. Na smanjenje glukokortikoidnog efekta trebalo bi posumnjati ako se, u retkim slučajevima, pojave simptomi kao što su umor, glavobolja, mučnina i povraćanje. U ovakvim situacijama je nekada potrebno privremeno povećati dozu oralnih kortikosteroida.

U cilju sprečavanja orofaringealne kandidijaze (videti odeljak 4.8), pacijentima se mora naglasiti da ispiraju usta posle inhaliranja doze leka.

Treba izbegavati istovremenu primenu sa itrakonazolom, ritonavinom ili drugim snažnim inhibitorima CYP3A4 (videti odeljak 4.5). Ako ovo nije moguće, interval između primene lekova treba da bude što duži.

Lek Symbicort treba oprezno koristiti kod pacijenata sa tireotoksikozom, feohromocitomom, dijabetes melitusom, nelečenom hipokalemijom, hipertrofičnom opstruktivnom kardiomiopatijom, idiopatskom subvalvularnom aortnom stenozom, teškom hipertenzijom, aneurizmom ili drugim teškim kardiovaskularnim poremećajima, kao što su ishemijska bolest srca, tahiaritmije ili teška srčana insuficijencija.

Oprezno treba lečiti pacijente koji imaju produžen interval QTc. Formoterol sam po sebi može da produži QTc interval.

Kod obolelih od aktivne ili latentne plućne tuberkuloze, gljivičnih i virusnih oboljenja disajnih puteva mora se razmotriti potreba za inhalacionim kortikosteroidima.

Visoke doze β_2 -agonista adrenergičkih receptora mogu da izazovu potencijalno ozbiljnu hipokalemiju. Udruženo davanje β_2 -agonista sa drugim lekovima koji mogu da prouzrokuju hipokalemiju ili da potenciraju efekte hipokalemije, kao što su derivati ksantina, steroidi ili diuretici, može da pojača hipokalemijski efekat β_2 -agonista adrenergičkih receptora. U ovakvim situacijama savetuje se da se kod pacijenata prati koncentracija kalijuma u serumu.

Kao i kod svih drugih agonista β_2 -adrenergičkih receptora, potrebne su dodatne kontrole glikemije kod dijabetičara.

Mogu se javiti poremećaji vida prilikom sistemske ili lokalne upotrebe kortikosteroida. Nakon sistemske ili lokalne upotrebe kortikosteroida, ako pacijent ima simptome kao što je zamagljen vid ili druge smetnje vida, treba razmotriti da se pacijent uputi oftamologu za procenu mogućih uzroka, koji mogu dovesti do pojave katarakte, glaukoma ili retke bolesti kao što je centralna serozna hiororetinopatija (eng. *CSCR*).

Pneumonija kod pacijenata s HOBP-om

Kod pacijenata s HOBP-om koji su primali inhalacione kortikosteroide zabeleženo je povećanje incidence pneumonije, uključujući pneumoniju koja je zahtevala bolničko lečenje. Postoje neki pokazatelji povećanog rizika od pneumonije sa povećanjem doze steroida, ali to se nije pouzdano dokazalo u svim studijama.

Ne postoje uverljivi klinički dokazi o razlikama u veličini rizika za pneumoniju između pojedinih inhalacionih kortikosteroida unutar klase tih lekova.

Lekari moraju pažljivo da prate mogući razvoj pneumonije kod pacijenata HOBP-om s obzirom na to da se kliničke manifestacije tih infekcija podudaraju sa simptomima egzacerbacije HOBP-a.

Faktori rizika za pneumoniju kod pacijenata s HOBP-om uključuju aktivne pušače, starije životno doba, niski indeks telesne mase (BMI) i teški oblik HOBP-a.

4.5. Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija

Farmakokinetičke interakcije

Potentni inhibitori CYP3A4 (npr. ketokonazol, itrakonazol, vorikonazol, posakonazol, klaritromicin, telitromicin, nefazodon i HIV proteaza inhibitori) će verovatno značajno povećati koncentraciju budesonida u plazmi, te istovremenu primenu treba izbegavati. Ako to nije moguće, neophodno je produžiti vremenski interval između primene budesonida i inhibitora što je duže moguće (videti odeljak 4.4).

Potentni CYP3A4 inhibitor, ketokonazol, u dozi od 200 mg dnevno, povećava koncentraciju istovremeno oralno primenjenog budesonida u plazmi (pojedinačna doza od 3 mg) u proseku 6 puta. Kada je ketokonazol bio primenjen 12 sati nakon primene budesonida, koncentracija je u proseku bila povećana samo 3 puta, što ukazuje da produženje intervala između primene budesonida i ketokonazola može da redukuje povećanje koncentracije budesonida u plazmi. Ograničeni podaci o ovoj interakciji za visoke doze inhalacionog budesonida, ukazuju da se značajna povećanje koncentracija u plazmi (u proseku 4 puta) mogu desiti ako se itrakonazol, 200 mg jednom dnevno, primeni istovremeno sa inhalacionim budesonidom (pojedinačna doza od 1000 mikrograma).

Farmakodinamske interakcije

Beta-adrenergički blokatori mogu da oslabe ili inhibiraju dejstvo formoterola. Lek Symbicort se stoga ne sme davati uz beta-adrenergičke blokatore (uključujući i kapi za oči), ako za to ne postoje uverljivi razlozi.

Istovremena primena sa hinidinom, dizopiramidom, prokainamidom, fenotijazinima, antihistaminicima (terfenadin), inhibitorima monoaminoooksidaze, i tricikličnim antidepresivima može da produži QTc-interval i poveća rizik od ventrikularnih aritmija.

Primena L-Dope, L-tiroksina, oksitocina i alkohola može da oslabi toleranciju srca na β_2 -simpatomimetike.

Istovremena terapija inhibitorima monoaminoooksidaze, uključujući i agense sa sličnim svojstvima, kao što su

furazolidon i prokarbazin mogu da povećaju rizik od reakcija preosetljivosti.

Postoji povećani rizik od aritmija kod pacijenata koji primaju istovremeno anesteziju halogenovanim ugljovodonicima.

Istovremena primena leka Symbicort sa drugim beta-adrenergičkim lekovima ili antiholinergičkim lekovima može da ima potencijalno aditivni bronhodilatatorni efekat.

Hipokalemija može da poveća sklonost ka aritmijama kod pacijenata koji se leče glikozidima digitalisa.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Nisu dostupni klinički podaci o uticaju leka Symbicort ili udruženog davanja formoterola i budesonida na trudnoću. Podaci iz studija embriofetalnog razvoja kod pacova nisu ukazali na dodatna dejstva pri primeni ove kombinacije.

Nema odgovarajućih podataka o upotrebi formoterola kod trudnica. U studijama na životinjama formoterol je izazivao neželjena dejstva u reproduktivnim studijama pri sistemsnoj izloženosti veoma visokim dozama (videti odeljak 5.3).

Podaci iz približno 2000 trudnoća nisu otkrili nikakav povećani rizik od teratogenog efekta koji bi bio rezultat terapije budesonidom. Ispitivanja na životinjama su pokazala da glukokortikoidi mogu da izazovu malformacije (videti odeljak 5.3), ali se smatra da ovo nije relevantno za humanu populaciju pri primeni preporučenih doza.

Ispitivanja na životinjama su takođe ukazala da prenatalna ekspozicija ekscenim, subteratogenim dozama glukokortikoida izaziva usporenje intrauterinog rasta, adultne kardiovaskularne bolesti, trajne promene u gustini glikokortikosteroidinih receptora, promene ponašanja, kao i promene u prometu i aktivnosti neurotransmitera.

Tokom trudnoće, lek Symbicort se sme koristiti samo kada su koristi veće od potencijalnih rizika.

Dojenje

Budesonid se izlučuje u majčino mleko. Međutim, pri terapijskim dozama se ne očekuju nikakva dejstva na odojče. Nije poznato da li formoterol prodire u mleko majki dojilja. Kod pacova, mala količina formoterola je identifikovana u mleku ženki. Lek Symbicort se može preporučiti ženama koje doje samo ako je očekivana korist za majku veća od mogućeg rizika po dete.

Plodnost

Nema dostupnih podataka o potencijalnom uticaju budesonida na plodnost. Reproductivne studije na životinjama sa formoterolom su pokazale u izvesnoj meri smanjenu plodnost kod mužjaka pacova pri visokoj sistemsnoj izloženosti (videti odeljak 5.3).

4.7. Uticaj leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama

Lek Symbicort ima ili zanemarljivo mali ili nema uticaj na psihofizičke sposobnosti prilikom upravljanja vozilom i rukovanja mašinama.

4.8. Neželjena dejstva

Pošto lek Symbicort sadrži i formoterol i budesonid, mogu se očekivati ista neželjena dejstva koja su opisana za ove pojedinačne supstance. Nije primećena povećana incidenca neželjenih dejstava prilikom istovremene primene formoterola i budesonida. Najčešće neželjene reakcije na lek Symbicort su vezane za farmakološki predvidiva neželjena dejstva terapije agonistima β_2 -adrenergičkih receptora, kao što su tremor i palpitacije. Najčešće su blaga i obično se povlače posle nekoliko dana od početka lečenja.

Neželjene reakcije koje su povezane sa upotrebom formoterola ili budesonida, navedene su u nastavku i to po klasama sistema organa i učestalosti. Učestalosti se definišu kao veoma često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), povremeno ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), retko ($\geq 1/10000$ do $< 1/1000$), veoma retko ($< 1/10000$).

Tabela 1

Sistem organa	Učestalost	Neželjena reakcija
Infekcije i infestacije	Često	Orofaringealna kandidijaza Pneumonija (kod pacijenata s HOBP-om)
Poremećaji imunskog sistema	Retko	Akutne i kasne reakcije preosetljivosti, npr. egzantem, urtikarija, pruritus, dermatitis, angioedem i anafilaktičke reakcije
Endokrini poremećaji	Veoma retko	Kušingov sindrom, supresija nadbubrega, usporenje rasta, smanjenje mineralne gustine kostiju
Poremećaji metabolizma i ishrane	Retko	Hipokalemija
	Veoma retko	Hiperglikemija
Psihijatrijski poremećaji	Povremeno	Agresivnost, psihomotorna hiperaktivnost, anksioznost, poremećaji spavanja
	Veoma retko	Depresija, poremećaji ponašanja (uglavnom kod dece)
Poremećaji nervnog sistema	Često	Glavobolja, tremor
	Povremeno	Vrtoglavica
	Veoma retko	Poremećaji ukusa
Poremećaji oka	Povremeno	Zamućenje vida (videti odeljak 4.4)
	Veoma retko	Katarakta, glaukom
Kardiološki poremećaji	Često	Palpitacije
	Povremeno	Tahikardija
	Retko	Srčane aritmije, npr. atrijalna fibrilacija, supraventrikularna tahikardija, ekstrasistole
	Veoma retko	Angina pektoris, produžen QT interval
Vaskularni poremećaji	Veoma retko	Promene krvnog pritiska
Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji	Često	Blaga iritacija grla, kašalj, promuklost
	Retko	Bronhospazam
Gastrointestinalni poremećaji	Povremeno	Mučnina
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	Povremeno	Pojava modrica
Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva	Povremeno	Grčevi u mišićima

Do orofaringelane kandidijaze može doći usled depozicije leka u ustima. Savet pacijentu da ispere usta vodom nakon svake doze će umanjiti rizik pojave kandidijaze u ustima. Orofaringealna kandidijaza obično reaguje na lokalnu antimikotičnu terapiju bez potrebe da se prekine primena inhalacionog kortikosteroida.

Kao i kod druge inhalacione terapije, veoma retko može doći do paradoksalnog bronhospazma, kod manje od 1 osobe na 10000 ljudi, sa trenutnom pojavom zviždanja u grudima i gubitkom daha nakon uzimanja doze leka. Paradoksalni bronhospazam reaguje na primenu brzodelujućeg bronhodilatatora te ga treba primeniti odmah. Neophodno je odmah prekinuti primenu leka Symbicort, mora se izvršiti procena stanja pacijenta i po potrebi primeniti i neka druga terapija (videti odeljak 4.4)

Pri primeni inhalacionih kortikosteroida može takođe doći do pojave sistemskih efekata, posebno ako se propisuju visoke doze tokom dugog vremenskog perioda. Mnogo je manja verovatnoća da će doći do pojave sistemskih efekata pri primeni inhalacionih kortikosteroida nego što je to slučaj pri davanju kortikosteroida oralnim putem. Mogući sistemski efekti uključuju pojavu Kušingovog sindroma, Kušingoidnog izgleda, supresije nadbubrega, zaostajanja u rastu kod dece i adolescenata, smanjenja gustine kostiju, katarakte i glaukoma. Može se takođe javiti i povećana osetljivost na infekcije kao i nemogućnost organizma da se prilagodi stresu koji se javi. Efekti verovatno zavise od primenjene doze, dužine lečenja, konkomitantne ili prethodne upotrebe steroida i individualne osetljivosti.

Terapija β_2 -adrenoreceptorskim agonistima može da dovede do povišenih koncentracija insulina, slobodnih masnih kiselina, glicerola i ketonskih tela u krvi.

Prijavljivanje neželjenih reakcija

Prijavljivanje sumnji na neželjene reakcije posle dobijanja dozvole za lek je važno. Time se omogućava kontinuirano praćenje odnosa koristi i rizika leka. Zdravstveni radnici treba da prijave svaku sumnju na neželjene reakcije na ovaj lek Agenciji za lekove i medicinska sredstva Srbije (ALIMS):

Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije
Nacionalni centar za farmakovigilancu
Vojvode Stepe 458, 11221 Beograd
Republika Srbija
fax: +381 (0)11 39 51 131
website: www.alims.gov.rs
e-mail: nezeljene.reakcije@alims.gov.rs

4.9. Predoziranje

Predoziranje formoterolom bi verovatno dovelo do dejstava koja su tipična za β_2 -adrenoreceptorske agoniste: tremora, glavobolje, palpitacija. U izolovanim slučajevima zabeleženi su i sledeći simptomi: tahikardija, hiperglikemija, hipokalemija, produženi QTc-interval, aritmija, mučnina i povraćanje. Može biti indikovana suportivna i simptomatska terapija. Doza od 90 mikrograma koja se daje tokom tri sata pacijentima sa akutnom bronhijalnom opstrukcijom nije dovela do bezbednosnih problema.

Ne očekuje se da akutno predoziranje budesonidom, čak i u visokim dozama, izazove ikakve kliničke probleme. Ako se koristi hronično u visokim dozama, može doći do pojave sistemskih dejstava glukokortikoida, kao što su hiperkorticizam i supresija nadbubrega.

Ako terapija lekom Symbicort mora da se obustavi zbog predoziranja formoterolom, mora se uzeti u obzir davanje odgovarajuće inhalacione kortikosteroidne terapije.

5. FARMAKOLOŠKI PODACI

5.1. Farmakodinamski podaci

Farmakoterapijska grupa: Adrenergici u kombinaciji sa kortikosteroidima ili ostalim lekovima, isključujući antiholinergike

ATC šifra: R03AK07

Mehanizam dejstva i farmakodinamsko dejstvo

Lek Symbicort sadrži formoterol i budesonid, koji imaju različite mehanizme delovanja i pokazuju aditivno dejstvo kada se radi o smanjenju egzacerbacija HOBP-a.

Budesonid

Budesonid je glukokortikoid koji kada se inhalira ima dozno-zavisno antiinflamatorno dejstvo u disajnim putevima, što dovodi do ublažavanja simptoma i manjeg broja egzacerbacija astme. Inhalacioni budesonid ima slabija neželjena dejstva od sistemskih kortikosteroida. Precizni mehanizam delovanja glukokortikoida odgovoran za njihovo antiinflamatorno dejstvo još nije u potpunosti razjašnjen.

Formoterol

Formoterol je selektivni β_2 -adrenoreceptorski agonist koji po inhalaciji dovodi do brzog i dugotrajnog relaksiranja bronhijalnih glatkih mišića kod pacijenata sa reverzibilnom opstrukcijom disajnih puteva. Bronhodilatirajuće dejstvo je dozno zavisno, i dejstvo počinje već posle 1-3 minuta. Trajanje dejstva je najmanje 12 časova po pojedinačnoj dozi.

Klinička efikasnost i bezbednost

Efikasnost i bezbednost leka Symbicort (suspenzija za inhalaciju pod pritiskom) 4,5 mikrograma /160 mikrograma kod simptomatskog lečenja pacijenata HOBP-om procenjena je u dve 12-mesečne studije (studije 001 i 003) i jednoj 6-mesečnoj studiji (studija 002). Doza leka Symbicort 4,5 mikrograma /160 mikrograma od 2 inhalacije dvaput dnevno upoređena je sa odgovarajućom dozom formoterol-fumarata, dihidrata (4,5 mikrograma , 2 inhalacije dvaput dnevno) u studijama 001, 002 i 003 i odgovarajućom dozom budesonida (160 mikrograma , 2 inhalacije dvaput dnevno) u studiji 002.

Primarni parametri praćenja su bili FEV₁ pre doziranja i 1 sat nakon doziranja (studije 001 i 002) i egzacerbacije HOBP-a (studija 003). Ukupno je 4887 pacijenata s umerenim do teškim HOBP-om randomizovano u 3 studije, od čega je njih 1178 lečeno lekom Symbicort 4,5 mikrograma /160 mikrograma. Kriterijum uključivanja za sve tri studije bio je FEV₁ <50% od predviđene normale (pre primene bronhodilatatora). Prilikom skrininga, medijana FEV₁ bila je 39% od predviđene normale (nakon primene bronhodilatatora).

U studijama 001 i 002, Symbicort 4,5 mikrograma /160 mikrograma bio je superioran u odnosu na placebo za FEV₁ nakon doziranja (srednje povećanje od 180 mL, odnosno 170 mL) i pre doziranja (tokom doziranja) (srednje povećanje od 90 mL, odnosno 80 mL).

U studijama 001 i 002, Symbicort 4,5 mikrograma /160 mikrograma takođe je bio superioran u odnosu na formoterol za FEV₁ nakon doziranja (srednje povećanje od 30 mL, odnosno 40 mL) i FEV₁ pre doziranja (tokom doziranja) (srednje povećanje od 40 mL, odnosno 40 mL).

U 12-mesečnoj studiji (001), primena leka Symbicort 4,5 mikrograma /160 mikrograma rezultovala je statistički i klinički značajnom redukcijom teških egzacerbacija (definisanih kao pogoršanje HOBP-a koje zahteva lečenje oralnim steroidima i/ili hospitalizaciju), uz redukciju stope egzacerbacija od 37% (p<0,001) u poređenju s placebom te redukciju stope egzacerbacija od 25% (p=0,004) u poređenju sa formoterolom. Lek Symbicort je značajno smanjio rizik od prve teške egzacerbacije za 34% u poređenju sa placebom (p<0,001) i za 23% u poređenju sa formoterolom (p=0,015).

Symbicort 4,5 mikrograma/160 mikrograma je takođe značajno smanjio nedostatak daha, dnevnu primenu lekova za brzo ublažavanje simptoma i buđenje tokom noći te je poboljšao kvalitet života povezan sa zdravljem (izmereno prema rezultatima upitnika *St. George's Respiratory Questionnaire*) u poređenju s placebom u obe studije.

Serijska merenja FEV₁ tokom 12 sati sprovedena su u podgrupama pacijenata u studijama 001 i 002. Medijana vremena do nastupa bronhodilatacije (poboljšanje FEV₁ od >15%) bila je 5 minuta kod pacijenata koji su lečeni lekom Symbicort 4,5 mikrograma/160 mikrograma. Maksimalno poboljšanje FEV₁

nastupilo je približno 2 sata nakon doziranja, dok se bronhodilatacijski učinak nakon doziranja uopšteno zadržao tokom 12 sati.

U drugoj 12-mesečnoj studiji (003), primena leka Symbicort 4,5 mikrograma/160 mikrograma rezultovala je statistički značajnom redukcijom teških egzacerbacija u poređenju s formoterolom, uz redukciju broja egzacerbacija za 35% ($P < 0,001$) i redukciju rizika od egzacerbacija za 21% ($p = 0,026$).

Lečenje je bilo dobro tolerisano. Procena bezbednosti u sve 3 studije pokazala je da je sigurnosni profil leka Symbicort u skladu s uspostavljenim profilom za Symbicort Turbuhaler i inhalacionim lekovima koji sadrže samo budeonid ili formoterol.

Pedijatrijska populacija

Ne postoji relevantna primena leka Symbicort 4,5 mikrograma/160 mikrograma kod dece i adolescenata za simptomatsko lečenje HOBP-a.

5.2. Farmakokinetički podaci

Resorpcija

Nakon primene leka Symbicort (suspenzija za inhalaciju pod pritiskom) 4,5 mikrograma/160 mikrograma (dve ili četiri inhalacije dvaput dnevno) tokom 5 dana kod zdravih ispitanika, koncentracija budeonida u plazmi uopšteno se povećala proporcionalno sa dozom. Akumulacijski indeks za grupu koja je primila dve inhalacije dvaput dnevno bio je 1,32 za budeonid i 1,77 za formoterol.

U studiji pojedinačne doze, 12 inhalacija leka Symbicort (suspenzija za inhalaciju pod pritiskom) 4,5 mikrograma /80 mikrograma (ukupna doza 54 mikrograma /960 mikrograma) primenjeno je kod pacijenata sa HOBP-om. Srednja maksimalna koncentracija budeonida u plazmi od 3,3 nanomola/L nastupila je 30 minuta nakon doziranja dok je srednja maksimalna koncentracija formoterola u plazmi od 167 pikomola/L nastupila brzo, 15 minuta nakon doziranja.

U studiji pojedinačne doze, 8 inhalacija leka Symbicort (suspenzija za inhalaciju pod pritiskom) 4,5 mikrograma/160 mikrograma (ukupna doza 36/1280 mikrograma) i leka Symbicort Turbuhaler 4,5 mikrograma/160 mikrograma (ukupna doza 36/1280 mikrograma) primenjeno je kod zdravih ispitanika. Lekom Symbicort (suspenzija za inhalaciju pod pritiskom) je isporučena uporediva količina aktivne supstance u sistemsku cirkulaciju kao i lekom Symbicort Turbuhaler. Vrednost PIK za budeonid za lek Symbicort (suspenzija za inhalaciju pod pritiskom) bila je 90% od vrednosti za komparator Symbicort Turbuhaler. Vrednost PIK za formoterol za lek Symbicort (suspenzija za inhalaciju pod pritiskom) bila je 116% od vrednosti za komparator Symbicort Turbuhaler.

Nema dokaza o farmakokinetičkim interakcijama između budeonida i formoterola.

Distribucija i metabolizam

Vezivanje za proteine plazme iznosi približno 50% za formoterol i 90% za budeonid. Volumen distribucije iznosi formoterola iznosi oko 4 L/kg za formoterol i 3 L/kg za budeonid. Formoterol se inaktivira reakcijom konjugacije (stvaraju se aktivni O-demetilirani i deformilisani metaboliti, ali se oni viđaju uglavnom kao inaktivirani konjugati). Budeonid podleže ekstenzivnoj (približno 90%) biotransformaciji tokom prvog prolaska kroz jetru u metabolite sa niskom glukokortikoidnom aktivnošću. Glukokortikoidna aktivnost glavnih metabolita, 6-beta-hidroksibudeonida i 16-alfa- hidroksi –prednizolona je manja od 1% aktivnosti budeonida. Nema indikacija ni o kakvim metaboličkim interakcijama, ni reakcijama istiskivanja sa mesta vezivanja između formoterola i budeonida.

Eliminacija

Najveći deo doze formoterola transformiše se metabolizmom u jetri posle čega sledi eliminacija preko bubrega. Posle inhalacije, 8% do 13% isporučene doze formoterola izlučuje se u nepromenjenom obliku urinom. Formoterol ima visoki sistemski klirens (približno 1,4 L/min), a terminalno poluvreme eliminacije u proseku iznosi 17 časova.

Budesonid se eliminiše pomoću metabolizma koji se prvenstveno katalizuje enzimom CYP3A4. Ovi metaboliti se izlučuju urinom u neizmenjenom ili konjugovanom obliku. Samo zanemarljive količine budesonida se izlučuju urinom. Budesonid ima visoki sistemski klirens (približno 1,2 L/min), a poluvreme eliminacije iz plazme po intravenskom davanju u proseku iznosi 4 časa.

Nije poznato kakav je farmakokinetički profil budesonida ili formoterola kod dece i pacijenata sa oslabljenom funkcijom bubrega. Izlaganje budesonidu i formoterolu može da bude povećano kod pacijenata sa oboljenjem jetre.

Linearnost/nelinearnost

Sistemska izloženost budesonidu i formoterolu linearno korelira primenjenoj dozi.

5.3. Pretklinički podaci o bezbednosti leka

Studije toksičnosti budesonida i formoterola, bilo da se daju odvojeno ili u kombinaciji, pokazala su dejstva povezana sa prekomernom farmakološkom aktivnošću u studijama na životinjama.

U reproduktivnim studijama na životinjama, kortikosteroidi kao što je budesonid su pokazali potencijal za izazivanje malformacija (rascep nepca, skeletne malformacije). Međutim, čini se da ova ispitivanja na životinjama nisu relevantna za humanu populaciju kada se lek koristi u preporučenim dozama. Ispitivanja dejstava formoterola na reproduktivni potencijal ukazala su na smanjenu plodnost mužjaka pacova pri visokom sistemskom izlaganju i gubitak implantiranih zametaka kao i smanjeno rano postnatalno preživljavanje i smanjenu telesnu masu pri značajno većim sistemskim izlaganjima od onih koja se postižu tokom kliničke upotrebe. Međutim, izgleda da ovi rezultati eksperimenata na životinjama nisu relevantni za humanu populaciju.

Pretklinički podaci o potisnom gasu HFA 227 bez CFC-a ne ukazuju na poseban rizik za ljude na temelju konvencionalnih studija bezbednosne farmakologije, toksičnosti ponovljene doze, genotoksičnosti, kancerogenosti te reproduktivne i razvojne toksičnosti.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Lista pomoćnih supstanci

Apafluran (HFA 227)

Povidon K25

Makrogol 1000

6.2. Inkompatibilnost

Nije primenljivo

6.3. Rok upotrebe

Rok upotrebe leka Symbicort u originalnom pakovanju pre otvaranja je 2 godine.

Rok upotrebe nakon otvaranja je 3 meseca.

6.4. Posebne mere opreza pri čuvanju

Za najbolje rezultate, ovaj lek treba da bude na sobnoj temperaturi pre primene. Ne čuvati u frižideru ili zamrzavati. Zaštititi od smrzavanja i direktne izloženosti sunčevoj svetlosti.

Nakon upotrebe vratiti poklopac na nastavak za usta i čvrsto ga gurnuti na mesto.

Kao i kod većine inhalacionih lekova u kontejneru pod pritiskom, terapijski učinak ovog leka je smanjen kada je kontejner hladan. Kontejner sadrži tečnost pod pritiskom. Ne izlagati ga temperaturama iznad 50 °C. Ne bušiti kontejner. Kontejner se ne sme lomiti, bušiti ili paliti, čak ni kada se čini da je prazan.

6.5. Priroda i sadržaj pakovanja

Inhalator pod pritiskom se sastoji iz aluminijskog kontejnera koji je obložen iznutra, zatvoren ventilom za odmeravanje doze i pričvršćen na pokazivač doze.

Kontejner je postavljen u crveni plastični aktivator čiji su sastavni deo beli plastični nastavak za usta i sivi plastični zaštitni poklopac.

Jedan inhalator isporučuje 120 doza formoterol-fumarat, dihidrata/budesonida 4,5/160 mikrograma, nakon prvobitne pripreme inhalatora. Inhalator se nalazi u zasebnoj kesici od slojevite folije koja sadrži sredstvo za isušivanje.

Spoljašnje pakovanje leka je složiva kartonska kutija u kojoj se nalazi jedan inhalator i Uputstvo za lek.

6.6. Posebne mere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primene leka (i druga uputstva za rukovanje lekom)

Svu neiskorišćenu količinu leka ili otpadnog materijala nakon njegove upotrebe treba ukloniti, u skladu sa važećim propisima.

7. NOSILAC DOZVOLE

PREDSTAVNIŠTVO ASTRAZENECA UK LIMITED BEOGRAD, Bulevar Vojvode Mišića 15 A, Beograd - Savski venac

8. BROJ(EVI) DOZVOLE(A) ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

515-01-01020-17-001

9. DATUM PRVE DOZVOLE I DATUM OBNOVE DOZVOLE ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

Datum prve dozvole: 24.04.2019.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

April, 2019.