

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Symbicort 80 mikrogramů/2,25 mikrogramu suspenze k inhalaci v tlakovém obalu

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna podaná dávka (dávka, která je uvolněna přes náustek) obsahuje: budesonidum 80 mikrogramů a formoteroli fumaras dihydricus 2,25 mikrogramu. To odpovídá odměřené dávce obsahující budesonidum 100 mikrogramů a formoteroli fumaras dihydricus 3 mikrogramy.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Suspenze k inhalaci v tlakovém obalu.

Bílá suspenze v hliníkové nádobce vložené do červeného dávkovače s náustkem a s šedým krytem proti prachu.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Bronchiální astma

Symbicort je indikován k pravidelné léčbě dospělých pacientů a dospívajících (ve věku od 12 let) s astmatem, u kterých je vhodné použití kombinované léčby (inhalační kortikosteroid a dlouhodobě působící β_2 -sympatomimetikum), tj.:

- pacienti, kteří nejsou adekvátně kontrolováni inhalačními kortikosteroidy a „podle potřeby“ podávanými krátkodobě působícími β_2 -sympatomimetiky.
- nebo
- pacienti již dobře kontrolováni kombinací inhalačního kortikosteroidu a dlouhodobě působícího β_2 -sympatomimetika.

4.2 Dávkování a způsob podání

Cesta podání: inhalační podání

Dávkování

Bronchiální astma

Symbicort není určen k iniciální léčbě astmatu. Dávkování složek přípravku Symbicort je nutné individualizovat s ohledem na závažnost onemocnění. Toto je nutné mít na paměti v době, kdy se léčba kombinovanými přípravky zahajuje, ale i v době, kdy dochází k nastavení udržovací dávky. Pokud léčba pacienta vyžaduje kombinaci dávek jinou než ty, které jsou dostupné v inhalátoru s fixní kombinací, je třeba předepsat vhodné dávky β_2 -sympatomimetik a/nebo kortikosteroidů v jednotlivých inhalátorech.

Dávka přípravku má být titrována na nejnižší možnou dávku, při které je zachována účinná kontrola symptomů onemocnění. Lékař má pacienta pravidelně sledovat tak, aby dávkování přípravku Symbicort bylo stále optimální. Pokud je astma dlouhodobě kontrolováno i nejnižší doporučenou dávkou přípravku, lze v dalším kroku uvažovat o podávání samotného inhalačního kortikosteroidu.

Symbicort lze podávat podle dvou léčebných přístupů:

- A. Udržovací léčba přípravkem Symbicort:** Symbicort je podáván pravidelně jako udržovací léčba se zvláštním bronchodilatans s rychlým nástupem účinku jako úlevová léčba.
- B. Udržovací a úlevová léčba přípravkem Symbicort:** Symbicort je podáván pravidelně a dle potřeby podle vývoje symptomů.

A. Udržovací léčba přípravkem Symbicort

Pacienti mají být poučeni, aby měli úlevovou medikaci, tj. bronchodilatans s rychlým nástupem účinku, vždy k dispozici.

Doporučené dávkování:

Dospělí (od 18 let): 2-4 inhalace dvakrát denně. U některých pacientů může být vhodnější dávkování až maximálně 8 inhalací dvakrát denně.

Dospívající (12 až 17 let): 2-4 inhalace dvakrát denně.

V klinické praxi, pokud je dosaženo kontroly symptomů astmatu při dávkování dvakrát denně, je při titraci dávky na nejnižší účinnou dávku možno uvažovat i o podávání přípravku Symbicort jednou denně, pokud je předepisující lékař přesvědčen, že dlouhodobě působící bronchodilatans v kombinaci s inhalačním kortikosteroidem je žádoucí k udržení kontroly astmatu.

Zvýšená spotřeba krátkodobě působícího bronchodilatans ukazuje na zhoršení kontroly astmatu a má být doprovázena přehodnocením léčby.

Děti do 12 let: Vzhledem k omezenému množství údajů se nedoporučuje podávat Symbicort 80 mikrogramů/2,25 mikrogramu suspenze k inhalaci v tlakovém obalu dětem.

B. Udržovací a úlevová léčba přípravkem Symbicort

Pacienti používají denně udržovací dávku přípravku Symbicort a dále Symbicort dle potřeby podle vývoje symptomů. Pacienti mají být poučeni, aby měli pro úlevové použití Symbicort vždy k dispozici.

U pacientů, kteří používají Symbicort jako úlevovou léčbu, má být lékařem a pacientem diskutováno použití přípravku Symbicort jako profylaxe alergenů nebo tělesnou aktivitou indukované bronchokonstrikce; doporučené použití má vzít v úvahu frekvenci potřeby. V případě časté potřeby bronchodilatace bez odpovídající potřeby navýšení dávky inhalačních kortikosteroidů, má být použita alternativní úlevová léčba.

Udržovací a úlevová léčba přípravkem Symbicort má být zvažována především u pacientů:

- s neadekvátní kontrolou astmatu, kteří často potřebují úlevovou léčbu
- u kterých vyžadovala exacerbace astmatu v minulosti lékařský zásah

Pacienti, kteří často používají vyšší počet dávek přípravku Symbicort dle potřeby, mají být pečlivě sledováni pro možnost rozvoje nežádoucích účinků závislých na dávce.

Doporučené dávkování:

Dospělí a dospívající (od 12 let): Doporučená udržovací dávka je 4 inhalace denně, tj. buď 2 inhalace ráno a 2 inhalace večer, nebo 4 inhalace ráno či večer. Pro některé pacienty může být vhodná udržovací dávka 4 inhalace dvakrát denně. Při zhoršení má pacient inhalovat další 2 dávky dle potřeby. Pokud symptomy přetrvávají i po několika minutách po podání, je třeba inhalovat další 2 dávky. Nedoporučuje se inhalovat najednou více než 12krát.

Obvykle není potřeba inhalovat více než 16 dávek za den, ale po omezenou dobu lze připustit i 24 inhalací za den. Pacienti, kteří používají více než 16 inhalací za den, mají být poučeni, že v tomto

případě je nutné, aby vyhledali ošetřujícího lékaře. Lékař má zhodnotit stávající léčbu astmatu a znovu nastavit udržovací léčbu.

Děti do 12 let: Udržovací a úlevová léčba přípravkem Symbicort není doporučena pro děti.

Všeobecné informace

Zvláštní skupiny pacientů:

U starších pacientů není nutné upravovat doporučené dávkování. Nejsou dostupné klinické údaje o použití přípravku Symbicort u pacientů s poruchou funkce jater nebo ledvin. Vzhledem k tomu, že jsou obě léčivé látky primárně metabolizovány v játrech, lze očekávat zvýšenou expozici u pacientů s těžkou cirhózou jater.

Pokyny pro správné použití přípravku Symbicort

Po stlačení přípravku Symbicort se velkou rychlostí uvolní určitý objem suspenze z nádobky. Když pacient ve stejnou chvíli inhaluje přes náustek, látky se spolu s vdechovaným vzduchem dostanou do dýchacích cest.

S přípravkem Symbicort (suspenze k inhalaci v tlakovém obalu) se obvykle doporučuje použít nástavec (např. **AeroChamber Plus Flow Vu** nebo **AeroChamber Plus**) zvláště u pacientů, kteří mají nebo pravděpodobně budou mít potíže s koordinací stlačení nádobky inhalátoru a inhalací (viz bod 5.2).

Poznámka: Pacienti mají být poučeni o správném používání a péči o inhalátor a nástavec. Způsob inhalace má být kontrolován, aby bylo zajištěno optimální podání inhalovaných léčiv do plic. Zvláště důležité je poučit pacienta o:

- Pečlivě se seznámit s obsahem příbalové informace, která je přiložena ke každému inhalátoru.
- Pokud je používán nástavec, pečlivě si přečíst návod k použití, který je přibaleno u každého nástavce.
- Nepoužívat inhalátor v případě, že se vysušující látka, která je uvnitř laminovaného sáčku, z tohoto sáčku vysype.
- Dobře protřepat inhalátor po dobu nejméně 5 sekund před každým použitím, aby se obsah dobře promísil.
- Připravit inhalátor k použití tak, že se uvolní 2 dávky do vzduchu. Toto provést u nového inhalátoru, pokud nebyl inhalátor používán po dobu delší než jeden týden nebo spadnul na zem.
- Sejmout kryt náustku.
- Držet inhalátor ve svislé poloze.
- Umístit náustek do úst. Pomalu a zhluboka se nadechovat a současně stlačit nádobku inhalátoru, aby došlo k uvolnění léčiva. Pokračovat v nadechování a zadržet dech na přibližně 10 sekund nebo na tak dlouho, jak je příjemné. Inhalace a stlačení nádobky inhalátoru ve stejný okamžik zaručí, že se léčivé látky dostanou do plic.
- Znovu zatřepat inhalátorem a opakovat inhalaci.
- Nasadit zpět ochranný kryt náustku.
- Vypláchnout si ústa vodou po inhalaci udržovací dávky, aby se minimalizovalo riziko vzniku orofaryngeálního sooru. Pokud se objeví orofaryngeální soor, pacienti si mají též vypláchnout ústa vodou po každé inhalaci dle potřeby.
- Pravidelně čistit náustek inhalátoru, alespoň jednou týdně čistým suchým hadříkem.
- Nedávat inhalátor do vody.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivé látky nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Doporučení pro dávkování

Jakmile je dosaženo kontroly symptomů astmatu, je na místě uvažovat o postupném snižování dávky přípravku Symbicort. Přitom je důležité pravidelně sledovat pacienta. Cílem je podávat nejmenší účinnou dávku přípravku Symbicort (viz bod 4.2).

Pacienti mají mít úlevovou medikaci vždy k dispozici, a to buď Symbicort (pokud je používán k udržovací i úlevové léčbě) nebo samostatné bronchodilatans s rychlým nástupem účinku (u všech pacientů, kteří používají Symbicort pouze k udržovací léčbě).

Pacienti mají být poučeni, aby používali předepsanou udržovací dávku přípravku Symbicort i v období, kdy jsou bez příznaků základního onemocnění.

K minimalizaci rizika kandidové infekce orofaryngu (viz bod 4.8) se doporučuje vypláchnout ústa vodou po každé inhalaci udržovací dávky přípravku. Pokud se již orofaryngeální soor objeví, je žádoucí provádět výplach vodou i po každé inhalaci dle potřeby.

Při přerušování léčby se doporučuje vysazovat přípravek postupně a nikoliv náhle. Úplné vysazení inhalačních kortikosteroidů se nemá uvažovat, kromě případů dočasného vysazení k potvrzení diagnózy bronchiálního astmatu.

Zhoršení onemocnění

Závažné s léčbou astmatu související nežádoucí účinky a exacerbace se mohou objevit v průběhu léčby přípravkem Symbicort. Pacienti mají být poučeni, že je nutné pokračovat v léčbě a současně vyhledat lékařskou pomoc v případě, že se příznaky astmatu nedaří kontrolovat či se dokonce zhoršují po zahájení léčby přípravkem Symbicort.

Pokud pacient pokládá léčbu za neúčinnou, nebo je nutné podávat vyšší než nejvyšší doporučené dávky přípravku Symbicort, je nutné, aby vyhledal ošetřujícího lékaře (viz bod 4.2). Zvýšená potřeba úlevových bronchodilatans svědčí pro zhoršování klinického stavu a má být důvodem k přehodnocení léčby astmatu. Náhlé a progredující zhoršování astmatu potenciálně ohrožuje život pacienta a je nutný neodkladný lékařský zásah. V této situaci je nutné uvažovat o zintenzívnění léčby kortikosteroidy, např. nasazením perorálních kortikosteroidů, nebo antibiotické léčby, pokud je přítomna infekce.

Léčba přípravkem Symbicort nemá být zahajována v průběhu exacerbace a při výrazném či akutním zhoršení astmatu.

Převod z perorální léčby

Pokud existuje podezření, že funkce nadledvin je po předchozí léčbě systémovými steroidy snížena, je třeba těmto pacientům věnovat zvýšenou pozornost při převodu na Symbicort.

Přínosem inhalačního budesonidu má být minimální potřeba perorálních kortikosteroidů. Ovšem pacienti převádění z perorálních kortikosteroidů mohou mít sníženou rezervu kůry nadledvin, někdy přetrvávající značně dlouho. Obnovení stavu může trvat značně dlouhou dobu po ukončení léčby perorálními kortikosteroidy, a tedy pacienti závislí na perorálních steroidech mohou mít při převodu na inhalační budesonid riziko snížené rezervy kůry nadledvin po značně dlouhou dobu. V takovém případě je třeba pravidelně kontrolovat funkci osy hypotalamus-hypofýza-nadledviny.

V průběhu převodu z perorální léčby na přípravek Symbicort je aktivita systémových steroidů nižší, což se může projevit alergickými či artritickými příznaky, např. rinitidou, ekzémem a bolestí svalů a kloubů. V těchto případech je třeba zahájit specifickou léčbu. Obecně lze uvažovat o nedostatečném účinku glukokortikosteroidů v těch vzácných případech, kdy se objeví příznaky jako je únava, bolest hlavy, nevolnost a zvracení. V těchto případech je někdy nezbytné dočasně zvýšit dávku perorálních glukokortikosteroidů.

Interakce s jinými léčivými přípravky

Je nutné vyhnout se současné léčbě itrakonazolem, ritonavirem a jinými účinnými inhibitory CYP3A4 (viz bod 4.5). Pokud to není možné, je nutné maximálně prodloužit časový interval mezi podáním

interagujících léčiv. Udržovací a úlevová léčba přípravek Symbicort se nedoporučuje u pacientů, jímž jsou podávány účinné inhibitory CYP3A4.

Opatrnost u zvláštních onemocnění

Symbicort je nutné podávat s opatrností u pacientů s tyreotoxikózou, feochromocytomem, s onemocněním diabetes mellitus, neléčenou hypokalemií, hypertrofickou obstruktivní kardiomyopatií, idiopatickou subvalvulární stenózou aorty, těžkou hypertenzí, aneurysmatem a jinými závažnými kardiovaskulárními poruchami, např. ischemickou chorobou srdeční, tachyarytmií nebo těžkým srdečním selháním.

Opatrně je třeba přistupovat k léčbě pacientů s prodlouženým intervalem QTc. Podávání formoterolu může vyvolat prodloužení intervalu QTc.

Při vysokém dávkování β_2 -sympatomimetik se může vyvinout potenciálně závažná hypokalemie. Současná léčba β_2 -sympatomimetiky s léčivými přípravky, které mohou vyvolat hypokalemii nebo potencovat hypokalemický efekt, např. s xantinovými deriváty, steroidy a diuretiky, může zvýšit možný hypokalemický účinek β_2 -sympatomimetik. Zvláštní pozornost je třeba věnovat pacientům s nestabilním astmatem s variabilní spotřebou úlevové medikace, pacientům s akutním těžkým astmatickým záchvatem, neboť současná hypoxie může riziko hypokalemie zvýšit, a i pacientům s jinými stavy, kde je pravděpodobnost hypokalemie zvýšena. Doporučuje se monitorovat kalémii v průběhu léčby těchto stavů.

Podobně jako u jiných β_2 -sympatomimetik je u diabetiků potřeba myslet na dodatečnou kontrolu glykemie.

Potřebu podávat inhalační kortikosteroidy, resp. velikost podávané dávky, je nutné pečlivě uvážit u pacientů s aktivní či němou formou plicní tuberkulózy, plísňovými a virovými infekcemi respiračního traktu.

Systémové účinky

Inhalační kortikosteroidy mohou mít systémové účinky, zvláště pokud jsou podávány ve vysokých dávkách po dlouhou dobu. Tyto účinky jsou daleko méně pravděpodobné při inhalačním podávání ve srovnání s perorálním podáním kortikosteroidů. Systémové účinky se mohou projevit Cushingovým syndromem, Cushingoidními znaky, potlačením činnosti kůry nadledvin, zpomalením růstu u dětí a dospívajících, snížením kostní denzity, kataraktou a glaukomem. Méně často se může objevit celá řada účinků na psychiku nebo chování zahrnujících psychomotorickou hyperaktivitu, poruchy spánku, úzkost, depresi nebo agresi (zvláště u dětí) (viz bod 4.8).

Potenciální vlivy na kostní denzitu je třeba vzít v úvahu zvláště u pacientů na dlouhodobě vysokých dávkách a v přítomnosti rizikových faktorů pro rozvoj osteoporózy. Dlouhodobé studie s inhalačním budesonidem u dětí na průměrné denní dávce 400 mikrogramů (odměřená dávka) a u dospělých na průměrné denní dávce 800 mikrogramů (odměřená dávka) neprokázaly významný vliv na kostní denzitu. Nejsou dostupné informace pro Symbicort ve vyšších dávkách.

U systémového i lokálního použití kortikosteroidů může být hlášena porucha zraku. Pokud se u pacienta objeví symptomy, jako je rozmazané vidění nebo jiné poruchy zraku, má být zvaženo odeslání pacienta k očnímu lékaři za účelem vyšetření možných příčin, mezi které patří katarakta, glaukom nebo vzácná onemocnění, např. centrální serózní chorioretinopatie (CSCR), která byla hlášena po systémovém i lokálním použití kortikosteroidů.

Funkce nadledvin

Léčbu přídatnými systémovými steroidy nebo inhalovaným budesonidem je třeba ukončovat postupně a nikoliv náhle.

Dlouhodobá léčba vysokými dávkami inhalačních kortikosteroidů, zvláště dávkami vyššími než doporučenými, může vést ke klinicky významné supresi kůry nadledvin. V období zvýšeného stresu, jako je např. těžká infekce nebo elektivní chirurgický zákrok, je třeba uvažovat o přídatné dávce

systémových kortikosteroidů. Náhlé snížení dávky steroidů může vyvolat akutní nedostatečnost nadledvin. Příznaky a projevy, které lze pozorovat v průběhu akutní nedostatečnosti nadledvin, mohou být poněkud vágní, ale mohou zahrnovat anorexii, bolest břicha, ztrátu tělesné hmotnosti, únavu, bolest hlavy, nevolnost, zvracení, sníženou úroveň vědomí, křeče, hypotenzi a hypoglykémii.

Paradoxní bronchospasmus

Inhalační léčba obecně může vyvolat paradoxní bronchospasmus s okamžitým zvýšením sípotu a dušnosti těsně po inhalaci. Pokud u pacienta dojde k projevům paradoxního bronchospasmu, je třeba léčbu přípravkem Symbicort ihned ukončit, pacienta vyšetřit a pokud je to nezbytné, zahájit alternativní léčbu. Paradoxní bronchospasmus odpovídá na podání inhalačního bronchodilatans s rychlým nástupem účinku a má být léčen okamžitě (viz bod 4.8).

Pediatrická populace

Doporučuje se, aby lékař pravidelně sledoval růst u dětí a dospívajících, kteří dlouhodobě používají inhalační kortikosteroidy. Pokud dojde ke zpomalení růstu, léčba má být přehodnocena s cílem možného snížení dávky inhalačního kortikosteroidu na nejnižší dávku, na které je dosaženo efektivní kontroly astmatu, pokud je to možné. Vždy je nutné vážit mezi přínosem kortikosteroidní léčby ke kontrole astmatu a možným zpomalením růstu. Kromě toho je třeba zvážit odeslání pacienta ke specialistovi na pediatrická respirační onemocnění.

Omezené údaje z dlouhodobých studií ukazují, že děti a dospívající léčení inhalačním budesonidem dorůstají v dospělosti do své normální výšky. Na počátku léčby (obvykle v průběhu prvního roku léčby) je však patrné přechodné zpomalení růstu (přibližně o 1 cm).

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Farmakokinetické interakce

Účinné inhibitory CYP3A4 (např. ketokonazol, itraconazol, vorikonazol, posakonazol, klarithromycin, telithromycin, nefazodon a HIV proteázové inhibitory) pravděpodobně značně zvyšují plazmatické koncentrace budesonidu a souběžné podávání má být vyloučeno. Pokud to není možné, měl by být časový interval mezi podáním inhibitoru a budesonidem co možná nejdelší (viz bod 4.4). Nedoporučuje se podávat Symbicort v režimu udržovací a úlevové léčby, pokud pacient užívá účinné inhibitory CYP3A4.

Účinný inhibitor CYP3A4 ketokonazol, 200 mg jednou denně, zvýšil plazmatické koncentrace souběžně podaného budesonidu (jednotlivá dávka 3 mg) v průměru 6násobně. Když byl ketokonazol podán 12 hodin po podání budesonidu, byla koncentrace zvýšena v průměru 3násobně, což ukazuje, že oddálení času podání může snížit zvýšené plazmatické koncentrace. Omezené údaje týkající se této interakce s vysokými dávkami inhalačního budesonidu ukazují, že může dojít ke značnému zvýšení plazmatických koncentrací (v průměru 4násobnému), pokud je itraconazol, 200 mg jednou denně, podán souběžně s inhalačním budesonidem (jednotlivá dávka 1000 µg).

Farmakodynamické interakce

Betablokátory mohou částečně nebo úplně antagonistovat účinek formoterolu. Přípravek Symbicort se nemá podávat souběžně s betablokátory (včetně očních kapek), pokud k tomu nejsou vážné důvody.

Souběžná léčba chinidinem, disopyramidem, prokainamidem, fenothiaziny, antihistaminiky (terfenadin) a tricyklickými antidepresivy může prodlužovat interval QTc, a tak zvyšovat riziko komorových arytmií.

Levodopa, L-thyroxin, oxytocin a alkohol mohou mít negativní vliv na toleranci srdce k β_2 -sympatomimetikům.

Souběžná léčba inhibitory monoaminoxidázy včetně látek s podobnými vlastnostmi, jako je furazolidon a prokarbazin, může vyvolat hypertenzní reakce.

Existuje zvýšené riziko arytmii u pacientů, kterým je současně podávána anestezie halogenovanými uhlovodíky.

Souběžná léčba jinými beta-sympatomimetiky nebo anticholinergiky může mít potenciálně aditivní bronchodilatační účinek.

Hypokalemie může zvyšovat dispozici k arytmii u pacientů, kteří jsou léčeni digitalisovými glykosidy.

Hypokalemie může být výsledkem podávání β_2 -sympatomimetik a může být potencována souběžným podáváním xantinových derivátů, kortikosteroidů a diuretik (viz bod 4.4).

U budesonidu a formoterolu nebyly pozorovány interakce s jinými léčivy používanými k léčbě astmatu.

Pediatrická populace

Interakční studie byly provedeny pouze u dospělých.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Klinické údaje o použití přípravku Symbicort nebo současném použití formoterolu a budesonidu v průběhu těhotenství nejsou k dispozici. Údaje získané ze studie zaměřené na embryofetální vývoj u potkanů ukazují, že u fixní kombinace není žádný nový dodatečný účinek.

Neexistují odpovídající údaje hodnotící podávání formoterolu v průběhu těhotenství. Ve studiích na zvířatech měl formoterol při velmi vysokých systémových koncentracích nežádoucí vliv na reprodukci (viz bod 5.3).

Podávání inhalačního budesonidu u asi 2000 žen v průběhu těhotenství nevedlo ke zvýšení rizika teratogenity. Ve studiích na zvířatech vedlo podávání kortikosteroidů k vývoji malformací (viz bod 5.3). Při doporučeném dávkování je riziko u lidí nepravděpodobné.

Studie na zvířatech též prokázaly zvýšené riziko zpomalení intrauterinního růstu, kardiovaskulárních onemocnění v dospělosti, trvalých změn hustoty receptorů pro kortikosteroidy, životního cyklu neurotransmiterů a chování, pokud došlo k nadměrné expozici kortikosteroidům v průběhu prenatálního vývoje a to v dávkovém rozmezí nižším než dávky, které mají teratogenní účinky.

Přípravek Symbicort lze podat v průběhu těhotenství pouze tehdy, pokud očekávaný přínos převáží potenciální rizika. Má být použita nejnižší účinná dávka budesonidu k udržení efektivní kontroly astmatu.

Kojení

Budesonid je vylučován do mateřského mléka. V rozmezí terapeutických dávek se nepředpokládá, že by došlo k ovlivnění kojence. Není známo, zda formoterol přechází do mateřského mléka u lidí. V mateřském mléce potkanů bylo zjištěno malé množství formoterolu. O podávání přípravku Symbicort kojícím ženám lze uvažovat pouze tehdy, když očekávaný přínos pro matku převáží nad jakýmkoliv možným rizikem pro kojence.

Fertilita

Nejsou dostupné údaje o potenciálním vlivu budesonidu na fertilitu. Reprodukční studie u zvířat s formoterolem prokázaly při vysokých systémových expozicích poněkud sníženou fertilitu u samců potkanů (viz bod 5.3).

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Přípravek Symbicort nemá vliv, nebo má zanedbatelný vliv, na schopnost řídit motorová vozidla a na schopnost obsluhovat stroje.

4.8 Nežádoucí účinky

Přípravek Symbicort obsahuje budesonid a formoterol. Lze tedy očekávat stejný typ a intenzitu nežádoucích účinků jako u odpovídajících monokomponentních přípravků. Výskyt nežádoucích účinků se nezvyšuje při podávání obou účinných látek ve fixní kombinaci. Nejčastější nežádoucí účinky mající vztah k obsaženým účinným látkám jsou předvídatelné farmakologické účinky β_2 -sympatomimetik, jako je třes a palpitace. Tyto nežádoucí účinky jsou mírné ve své intenzitě a obvykle odeznívají v průběhu několika dnů léčby.

Nežádoucí účinky, které se mohou objevit při podávání budesonidu nebo formoterolu, jsou uvedeny dále, seřazeny podle tříd orgánových systémů a frekvence. Frekvence jsou definovány následovně: velmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), méně časté ($\geq 1/1000$ až $< 1/100$), vzácné ($\geq 10\ 000$ až $< 1/1000$) a velmi vzácné ($< 1/10\ 000$).

Tabulka 1

Třídy orgánových systémů	Frekvence	Nežádoucí účinek
Infekce a infestace	Časté	Kandidové infekce orofaryngu
Poruchy imunitního systému	Vzácné	Časné a pozdní hypersenzitivní reakce, např. exantém, kopřivka, pruritus, dermatitida, angioedém a anafylaktická reakce
Endokrinní poruchy	Velmi vzácné	Cushingův syndrom, suprese kůry nadledvin, zpomalení růstu, snížení kostní minerální denzity
Poruchy metabolismu a výživy	Vzácné	Hypokalemie
	Velmi vzácné	Hyperglykemie
Psychiatrické poruchy	Méně časté	Agrese, psychomotorická hyperaktivita, úzkost, poruchy spánku
	Velmi vzácné	Deprese, změny chování (zejména u dětí)
Poruchy nervového systému	Časté	Bolest hlavy, tremor
	Méně časté	Závratě
	Velmi vzácné	Poruchy chuti.
Poruchy oka	Méně časté	Rozmazané vidění (viz také bod 4.4)
	Velmi vzácné	Katarakta a glaukom
Srdeční poruchy	Časté	Palpitace
	Méně časté	Tachykardie
	Vzácné	Srdeční arytmie, např. síňové fibrilace, supraventrikulární tachykardie, extrasystoly
	Velmi vzácné	Angina pectoris, prodloužení intervalu QTc
Cévní poruchy	Velmi vzácné	Kolísání krevního tlaku
	Časté	Mírné podráždění v krku, kašel, dysfonie včetně chrapotu
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	Vzácné	Bronchospasmus
Gastrointestinální poruchy	Méně časté	Nauzea
Poruchy kůže a podkožní tkáně	Méně časté	Modřiny
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně	Méně časté	Svalové křeče

Kandidové infekce v orofaryngu jsou důsledkem depozice léčiva. Pokud si bude pacient vyplachovat ústa po každé udržovací dávce, dojde k minimalizaci rizika. Kandidové infekce v orofaryngu obvykle dobře reagují na lokální protiplísňovou léčbu bez nutnosti přerušit léčbu inhalačními kortikosteroidy. Pokud se objeví kandidová infekce orofaryngu, pacienti by si měli vypláchnout ústa vodou i po každé úlevové inhalaci.

Podobně jako při jiné inhalační léčbě se může velmi vzácně objevit paradoxní bronchospasmus, který postihuje méně než 1 z 10 000 pacientů. Projevuje se okamžitým zesílením pískotů a dušností bezprostředně po inhalaci. Paradoxní bronchospasmus reaguje na podání rychle působícího inhalačního bronchodilatancia a má se léčit okamžitě. Léčba přípravkem Symbicort se má okamžitě přerušit, pacient má být vyšetřen, a pokud je to nezbytné, má se zahájit alternativní léčba (viz bod 4.4).

Může se objevit systémový účinek kortikosteroidů, zvláště při podávání vysokých dávek po dlouhou dobu. Tyto nežádoucí účinky jsou daleko méně pravděpodobné než u perorálních kortikosteroidů. Možné systémové účinky zahrnují Cushingův syndrom, Cushingoidní projevy, supresi kůry nadledvin, zpomalení růstu u dětí a dospívajících, snížení minerální kostní denzity, kataraktu a glaukom. Může se objevit zvýšená citlivost k infekcím a snížená schopnost adaptace na stres. Tyto účinky jsou pravděpodobně závislé na dávce, době expozice, souběžné a dřívější expozici steroidům a individuální vnímavosti.

Léčba β_2 -sympatomimetiky může vést ke zvýšení plazmatických koncentrací inzulínu, volných mastných kyselin, glycerolu a ketonů.

Pediatrická populace

Doporučuje se sledovat pravidelně výšku dětí, které jsou dlouhodobě léčeny inhalačními kortikosteroidy (viz bod 4.4).

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 48

100 41 Praha 10

Webové stránky: www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek

4.9 Předávkování

Předávkování formoterolem vede pravděpodobně k projevům typickým pro β_2 -sympatomimetika: třes, bolest hlavy a palpitace. Může se též objevit tachykardie, hypokalemie, hyperglykemie, prodloužení intervalu QTc, arytmie, nauzea a zvracení. Indikována je podpůrná a symptomatická léčba. Dávka 90 mikrogramů formoterolu podaná v průběhu 3 hodin pacientům s akutní bronchokonstrikcí nevyvolala žádné nežádoucí účinky.

Akutní předávkování budesonidem, včetně vysokých dávek, nepředstavuje klinický problém. Při chronickém předávkování se mohou projevit systémové účinky kortikosteroidů, tj. hyperkorticismus a suprese kůry nadledvin.

Pokud je léčba přípravkem Symbicort vysazována kvůli předávkování formoterolem, je třeba učinit vhodná opatření k suplementaci kortikosteroidní složky přípravku.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: léčiva k terapii onemocnění spojených s obstrukcí dýchacích cest: sympatomimetika, inhalační léčivé přípravky.

ATC kód: R03AK07

Mechanismus účinku a Farmakodynamické účinky

Symbicort obsahuje formoterol a budesonid, které mají různý mechanismus účinku a vykazují aditivní účinky, pokud jde o snížení četnosti exacerbací astmatu. Specifické vlastnosti budesonidu a formoterolu umožňují buďto použití k udržovací a úlevové léčbě, nebo k samotné udržovací léčbě astmatu.

Budesonid

Budesonid je glukokortikosteroid a pokud je podáván inhalační cestou má na dávce závislý protizánětlivý účinek v dýchacích cestách, který se projevuje snížením frekvence symptomů a exacerbací astmatu. Inhalovaný budesonid má méně závažných nežádoucích účinků ve srovnání se systémovým podáním glukokortikosteroidů. Přesný mechanismus protizánětlivého účinku kortikosteroidů není znám.

Formoterol

Formoterol je selektivní β_2 -sympatomimetikum. Po inhalaci vyvolává rychlou a dlouhodobou relaxaci hladkého svalstva bronchů u pacientů s reverzibilní obstrukcí dýchacích cest. Bronchodilatační účinek je závislý na podané dávce, nastupuje 1-3 minuty po inhalaci. Přetrvává alespoň 12 hodin po podání jednotlivé dávky.

Klinická účinnost a bezpečnost

Klinická účinnost přípravku Symbicort 80 $\mu\text{g}/2,25 \mu\text{g}$ je dokumentována na podkladě tzv. „bridging“ strategie, tj. jsou použity *in vitro* údaje k průkazu podobnosti s vyšší silou léčivého přípravku v tlakovém balení (pMDI)(160 $\mu\text{g}/4,5 \mu\text{g}$) a farmakokinetické údaje jsou použity ke srovnání přípravku v tlakovém balení a přípravku Symbicort Turbuhaler, které prokazují podání srovnatelného množství léčivých látek do systémového oběhu (viz bod 5.2).

Jedna randomizovaná dvojitě zaslepená multicentrická klinická studie fáze 3 v paralelních skupinách srovnávala účinnost a bezpečnost přípravku Symbicort pMDI (160 $\mu\text{g}/4,5 \mu\text{g}$ 2 inhalace dvakrát denně, podaná dávka), přípravku Pulmicort pMDI (budesonid 200 μg 2 inhalace dvakrát denně, odměřená dávka), resp. přípravku Symbicort Turbuhaler (budesonid/formoterol 160 $\mu\text{g}/4,5 \mu\text{g}$ 2 inhalace dvakrát denně, podaná dávka) u dospívajících a dospělých pacientů s astmatem. Symbicort pMDI prokázal superioritu ve srovnání s budesonidem pMDI pro ranní PEF (průměrný rozdíl 28,6 l/min; 95% CI: 20,9 až 36,4 l/min; $p < 0,001$). Výsledky jsou srovnatelné mezi lékovými formami přípravku Symbicort (pMDI a Turbuhaler) s odhadovaným rozdílem -2,8 l/min; 95% CI: -10,4 až 4,9 l/min.

Klinická účinnost budesonidu/formoterolu v udržovací léčbě

Klinické studie u dospělých pacientů prokázaly, že přidání formoterolu k budesonidu zlepšilo symptomy astmatu a plicní funkce a snížilo počet exacerbací. Ve dvou 12týdenních klinických studiích byl vliv kombinace budesonid/formoterol (Turbuhaler) na plicní funkce stejný jako vliv volné kombinace budesonid a formoterol a převýšil vliv samotného budesonidu. Všechna léčebná ramena používala krátkodobě účinné β_2 -sympatomimetikum dle potřeby. Nebylo zjištěno zeslabování antiastmatického účinku v čase.

Dvě klinické studie u 1107 dospělých a dospívajících astmatiků prokázaly superioritu účinnosti přípravku Symbicort (80 $\mu\text{g}/4,5 \mu\text{g}$, resp. 160 $\mu\text{g}/4,5 \mu\text{g}$ /inhalace, suspenze v tlakovém obalu) ve srovnání s jednotlivými monokomponentními přípravky na zlepšení plicních funkcí (FEV_1 před podáním dávky a 12hodinové FEV_1). Bezpříznakové dny, kvalita života a předdefinované astmatické příhody byly významně lepší pro přípravek Symbicort ve srovnání s budesonidem, resp. formoterolem.

Dlouhodobá bezpečnost a účinnost přípravku Symbicort (80 $\mu\text{g}/4,5 \mu\text{g}$, resp. 160 $\mu\text{g}/4,5 \mu\text{g}$ /inhalace, suspenze k inhalaci v tlakovém obalu) ve srovnání s budesonidem (80 μg a 160 μg /inhalace) byla hodnocena ve 26týdenní studii bezpečnosti a účinnosti u 11 963 dospělých a dospívajících pacientů s astmatem. Poměr rizik srovnávající riziko závažných astmatických příhod, tj. složený cílový parametr úmrtí v důsledku astmatu, intubace a hospitalizace, byl u přípravku Symbicort a budesonid 1,07 (95% CI: 0,70 až 1,70). Statistická non-inferiorita byla dokumentována pro horní limit 95% CI a

poměr rizik < 2. Přípravek Symbicort byl statisticky superiorní ve srovnání s budesonidem pro dobu do první těžké exacerbace astmatu a pro kontrolu symptomů.

Klinická účinnost budesonidu/formoterolu v udržovací a úlevové léčbě

V pěti dvojitě zaslepených klinických studiích účinnosti a bezpečnosti v trvání 6 nebo 12 měsíců bylo zařazeno celkem 12 076 pacientů, z toho bylo 4447 pacientů randomizováno k léčbě budesonid/formoterol (Turbuhaler) v udržovací a úlevové léčbě. Zařazení byli symptomatictí pacienti bez ohledu na prováděnou léčbu inhalačními glukokortikosteroidy.

Podávání budesonidu/formoterolu (Turbuhaler) v udržovací a úlevové léčbě vedlo ve všech pěti studiích ke statisticky i klinicky významnému poklesu počtu těžkých exacerbací. Toto srovnání zahrnovalo budesonid/formoterol (Turbuhaler) ve vyšší udržovací dávce s terbutalinem jako úlevovou medikací (studie 735) a budesonid/formoterol (Turbuhaler) ve stejné udržovací dávce buď s formoterolem nebo terbutalinem jako úlevovou medikací (studie 734) (tabulka 2). Ve studii 735 byly plicní funkce, kontrola symptomů a použití úlevové medikace podobné ve všech sledovaných skupinách. Ve studii 734 byly symptomy a použití úlevové medikace méně časté a plicní funkce zlepšené ve srovnání s oběma komparátory. Hodnocení všech pěti studií prokázalo, že pacienti léčení kombinací budesonid/formoterol (Turbuhaler) v udržovací a úlevové léčbě nepotřebovali žádnou úlevovou medikaci v průměru 57 % léčebných dnů. V průběhu sledování se neprokázal vývoj tolerance k prováděné léčbě.

Tabulka 2 Přehled těžkých exacerbací v klinických studiích

Studie č. Trvání	Léčebná skupina	n	Těžké exacerbace ^a	
			Příhody	Příhody/pacientorok
Studie 735/ 6 měsíců	budesonid/formoterol 160/4,5 µg 2x denně + dle potřeby	1103	125	0,23^b
	budesonid/formoterol 320/9 µg 2x denně + terbutalin 0,4 mg dle potřeby	1099	173	0,32
	salmeterol/flutikason 2x25/125 µg 2x denně + terbutalin 0,4 mg dle potřeby	1119	208	0,38
Studie 734/ 12 měsíců	budesonid/formoterol 160/4,5 µg 2x denně + dle potřeby	1107	194	0,19^b
	budesonid/formoterol 160/4,5 µg 2x denně + formoterol 4,5 µg dle potřeby	1137	296	0,29
	budesonid/formoterol 160/4,5 µg 2x denně + terbutalin 0,4 mg dle potřeby	1138	377	0,37

^a Definováno jako hospitalizace/léčba na jednotce intenzivní péče či léčba perorálními steroidy

^b Snížení frekvence exacerbací je statisticky významné (hodnota $p < 0,01$) pro obě srovnání

Srovnatelná účinnost a bezpečnost u dospívajících a dospělých byla prokázána v 6 dvojitě zaslepených studiích, včetně 5 studií zmíněných výše a v další studii s vyšší udržovací dávkou 160/4,5 mikrogramu, dvě inhalace dvakrát denně. Tato hodnocení byla provedena na celkem 14 385 pacientech s astmatem, z toho bylo 1847 dospívajících. Počet dospívajících, kteří používali více než 8 inhalací alespoň jeden den v průběhu udržovací a úlevové léčby budesonidem/formoterolem, byl omezený. Takové použití bylo málo časté.

V dalších 2 klinických studiích s pacienty, kteří vyhledali lékařskou péči v důsledku akutní exacerbace astmatu, mělo podání budesonidu/formoterolu (Turbuhaler) za následek rychlou a účinnou bronchodilataci podobně jako po podání salbutamolu či formoterolu.

Viz bod 4.2 ohledně použití přípravku u pediatrické populace.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

V jednodávkové studii byl podán Symbicort 160 mikrogramů/4,5 mikrogramu (suspenze k inhalaci v tlakovém obalu) 8 inhalací (celková dávka 1280/36 mikrogramů) zdravým dobrovolníkům. Budesonid a formoterol byly rychle absorbovány a maximální plazmatické koncentrace byly dosaženy za 15, resp. 6 minut po inhalaci. Množství léčivých látek v systémovém oběhu bylo srovnatelné pro Symbicort (suspenze k inhalaci v tlakovém obalu) a Symbicort Turbuhaler (celková dávka 1280/36 mikrogramů). Hodnota AUC pro budesonid z přípravku Symbicort (suspenze k inhalaci v tlakovém obalu) byla 90 % hodnoty ze srovnávacího přípravku Turbuhaler. Hodnota AUC pro formoterol z přípravku Symbicort (suspenze k inhalaci v tlakovém obalu) byla 116 % hodnoty ze srovnávacího přípravku Turbuhaler.

Systémová expozice budesonidu a formoterolu z přípravku Symbicort 160 mikrogramů/4,5 mikrogramu (suspenze k inhalaci v tlakovém obalu) s použitím a bez použití nástavce *AeroChamber Plus Flow Vu* byla hodnocena ve studii u zdravých dobrovolníků.

Systémová expozice z přípravku Symbicort 160 mikrogramů/4,5 mikrogramu (suspenze k inhalaci v tlakovém obalu) s použitím nástavce *AeroChamber Plus Flow Vu* byla vyšší ve srovnání s použitím bez nástavce, střední hodnota AUC byla pro budesonid, resp. pro formoterol vyšší o 68 %, resp. 77 %. Nejvyšší vzestup expozice s použitím nástavce byla pozorována u jedinců, kteří vykazovali nižší expozici bez použití nástavce (pravděpodobně v důsledku chybné inhalační techniky).

Není důkaz o farmakokinetické interakci mezi budesonidem a formoterolem.

Distribuce a biotransformace

Vazba na plazmatické bílkoviny je přibližně 50 % pro formoterol a 90 % pro budesonid. Distribuční objem je asi 4 l/kg pro formoterol a 3 l/kg pro budesonid. Formoterol je inaktivován konjugací (aktivní O-demetylovaný a deformylovaný metabolit vytvářejí farmakologicky neúčinné konjugáty). Budesonid podléhá extenzivní biotransformaci (přibližně z 90 %) prvním průchodem játry na metabolity s nízkou kortikosteroidní aktivitou. Kortikosteroidní aktivita hlavních metabolitů, 6β-hydroxybudesonid a 16α-hydroxyprednisolon, je menší než 1 % aktivity budesonidu. Nic nenasvědčuje tomu, že by mezi budesonidem a formoterolem docházelo k metabolické nebo jiné kompetitivní interakci.

Eliminace

Převážná část podané dávky formoterolu je přeměňována v játrech a poté se eliminuje ledvinami. 8 % až 13 % inhalované dávky formoterolu se vylučuje močí v nezměněné formě. Formoterol má vysokou hodnotu celkové clearance (asi 1,4 l/min) a terminální eliminační poločas průměrně 17 hodin.

Budesonid je vylučován ve formě metabolitů tvořených převážně enzymovým systémem CYP3A4. Metabolity budesonidu jsou vylučovány močí jako takové nebo konjugované. V moči byla nalezena pouze nepatrná množství nezměněného budesonidu. Budesonid má vysokou hodnotu celkové clearance (asi 1,2 l/min) a biologický eliminační poločas po i.v. podání je v průměru 4 hodiny.

Není známa farmakokinetika budesonidu nebo formoterolu u pacientů s renálním selháním. U pacientů s hepatální insuficiencí může být zvýšena expozice budesonidu i formoterolu.

Linearita/nelinearita

Systémová expozice budesonidu a formoterolu koreluje podle lineárního vztahu s podanou dávkou.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Výsledky experimentálních toxikologických studií u zvířat ukazují, že toxicita budesonidu, formoterolu nebo obou látek v kombinaci je výsledkem jejich zesíleného farmakologického účinku.

V reprodukčních studiích u zvířat byly v experimentu po podání kortikosteroidů jako je budesonid zjištěny malformace (rozštěp patra a malformace skeletu). Tyto experimentální výsledky u zvířat se však nezdají být v doporučených dávkách relevantní pro člověka. Reprodukční studie u zvířat s formoterolem odhalily poněkud sníženou plodnost u samců potkanů při vysoké systémové expozici a zvýšenou ztrátu březosti, sníženou schopnost přežívání v časném postnatálním stádiu a nižší porodní hmotnost při značně vyšší systémové expozici ve srovnání s klinickým použitím. Tyto experimentální výsledky u zvířat se však nezdají být relevantní pro člověka.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Apafluran (HFA 227)
Povidon
Makrogol

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

Doba použitelnosti přípravku Symbicort v neporušeném obalu je 2 roky. Doba použitelnosti po prvním otevření je 3 měsíce.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Pro lepší výsledky je nejlépe uchovávat přípravek před použitím při pokojové teplotě. Chraňte před chladem nebo mrazem. Chraňte před mrazem a přímým slunečním zářením.

Po použití nasad'te kryt náustku zpět a zaklapněte ve správné pozici.

Stejně jako u většiny léčivých přípravků v tlakovém obalu se léčivý účinek těchto léčivých přípravků snižuje, pokud je tlaková nádobka chladná. Před použitím má tento léčivý přípravek mít pokojovou teplotu. Nádobka obsahuje tekutinu pod tlakem. Nevystavujte ji teplotám vyšším než 50 °C. Nesnažte se nádobku propíchnout. Nádobka se nesmí deformovat, propíchnout nebo vhadzovat do ohně, i když se zdá být prázdná.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Tlaková hliníková nádobka, která je zevnitř potažena ochrannou vrstvou, uzavřená odměrným ventilem a spojená s indikátorem počtu dávek. Nádobka je zasazena do červeného plastového dávkovače, který je zakončen bílým plastovým náustkem a integrovaným šedým plastovým krytem proti prachu. Inhalátor po počátečním nastavení dodá 60 nebo 120 dávek s obsahem budesonidu/formoterol fumarát dihydrátu 80 mikrogramů/2,25 mikrogramu. Každý inhalátor je jednotlivě zabalen v laminovaném sáčku, který obsahuje vysoušedlo.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

AstraZeneca AB
151 85 Södertälje
Švédsko

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

Reg. č.: 14/167/19-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 6. října 2020

10. DATUM REVIZE TEXTU

26. 2. 2021

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Státní ústav pro kontrolu léčiv, www.sukl.cz.