

## SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

### 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Symbicort Turbuhaler 160 mikrogramů/4,5 mikrogramu/inhalace prášek k inhalaci

### 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna podaná dávka (dávka, která je uvolněna přes náustek) obsahuje: budesonidum 160 mikrogramů/inhalace a formoteroli fumaras dihydricus 4,5 mikrogramu/inhalace.

Jedna odměřená dávka obsahuje: budesonidum 200 mikrogramů/inhalace a formoteroli fumaras dihydricus 6 mikrogramů/inhalace.

#### Pomocná látka se známým účinkem

Monohydrát laktosy 730 mikrogramů v jedné podané dávce.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

### 3. LÉKOVÁ FORMA

Prášek k inhalaci.

Bílý prášek.

### 4. KLINICKÉ ÚDAJE

#### 4.1 Terapeutické indikace

##### **Astma**

Symbicort Turbuhaler 160 mikrogramů/4,5 mikrogramu/inhalace je indikován u dospělých a dospívajících od 12 let k pravidelné léčbě pacientů s astmatem, u kterých je vhodné použití kombinované léčby (inhalační kortikosteroid a dlouhodobě působící  $\beta_2$ -sympatomimetikum), tj.:

- pacienti, kteří nejsou adekvátně kontrolováni inhalačními kortikosteroidy a „podle potřeby“ podávanými krátkodobě působícími  $\beta_2$ -sympatomimetiky.
- nebo
- pacienti již dobře kontrolování kombinací inhalačního kortikosteroidu a dlouhodobě působícího  $\beta_2$ -sympatomimetika.

##### **Chronická obstrukční plicní nemoc (CHOPN)**

Symbicort Turbuhaler 160 mikrogramů/4,5 mikrogramů/inhalace je indikován k symptomatické léčbě dospělých pacientů od 18 let s chronickou obstrukční plicní nemocí s usilovnou vitální kapacitou za jednu sekundu (FEV<sub>1</sub>) < 70 % normální předpovědní hodnoty (po bronchodilataci) a s anamnézou exacerbace bez ohledu na pravidelnou bronchodilatační léčbu (viz též bod 4.4).

## 4.2 Dávkování a způsob podání

Cesta podání: inhalační podání.

### Dávkování

#### **Astma**

Symbicort Turbuhaler není určen pro zahajovací léčbu astmatu. Dávkování složek přípravku Symbicort Turbuhaler je nutné individualizovat s ohledem na závažnost onemocnění. Toto je nutné mít na paměti v době, kdy se léčba kombinovaným přípravkem zahajuje, ale i v době, kdy dochází k nastavení udržovací dávky. Pokud léčba pacienta vyžaduje kombinaci dávek jinou, než jsou tyto dostupné v kombinovaném inhalátoru, je třeba předepsat vhodné dávky  $\beta_2$ -sympatomimetika a/nebo kortikosteroidu 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 Turbuhaler bylo stále optimální. Pokud je astma dlouhodobě kontrolováno i nejnižší doporučenou dávkou přípravku, lze v dalším kroku uvažovat o podávání samotného inhalačního kortikosteroidu.

Symbicort Turbuhaler lze podávat podle dvou léčebných přístupů:

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

#### **A. Udržovací léčba přípravkem Symbicort Turbuhaler**

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

#### *Doporučené dávkování:*

*Dospělí (od 18 let):* Jedna až dvě inhalace dvakrát denně. U některých pacientů může být vhodnější dávkování až maximálně 4 inhalace dvakrát denně.

*Dospívající (12 až 17 let):* Jedna až dvě 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 Turbuhaler 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 (6 let a starší):* Pro děti od 6 do 11 let je dostupná nižší síla přípravku (Symbicort Turbuhaler 80 mikrogramů/4,5 mikrogramu/inhalace).

*Děti do 6 let:* Vzhledem k omezenému množství dat se nedoporučuje podávat Symbicort Turbuhaler dětem do 6 let.

## **B. Udržovací a úlevová léčba přípravkem Symbicort Turbuhaler**

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

Použití léčivého přípravku Symbicort Turbuhaler k prevenci bronchokonstrikce indukované alergenem či fyzickou zátěží u pacientů, kteří používají přípravek Symbicort Turbuhaler jako úlevovou léčbu, má lékař diskutovat s pacientem; doporučené použití musí vzít v úvahu frekvenci potřeby. V případě časté potřeby bronchodilatace bez odpovídající potřeby navýšení dávky inhalačních kortikosteroidů, je nutné použít alternativní úlevovou léčbu.

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

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

Pacienti, kteří často používají vyšší počet dávek přípravku Symbicort Turbuhaler 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 2 inhalace denně, tj. jedna inhalace ráno a jedna inhalace večer, nebo 2 inhalace ráno či večer. Pro některé pacienty může být vhodná udržovací dávka 2 inhalace dvakrát denně. Při zhoršení má pacient inhalovat další 1 dávku dle potřeby. Pokud symptomy přetrvávají i po několika minutách po podání, je třeba inhalovat další dávku. Nedoporučuje se inhalovat více než 6 dávek najednou.

Obvykle není potřeba inhalovat více než 8 dávek za den, ale po omezenou dobu lze připustit i 12 inhalací za den. Pacienti, kteří užívají více než 8 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 Turbuhaler není doporučena pro děti.

## **Chronická obstrukční plicní nemoc**

*Doporučené dávkování:*

*Dospělí:* Dvě inhalace dvakrát denně

## **Všeobecné informace**

*Zvláštní skupiny pacientů:*

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

## **Způsob podání**

*Doporučení pro správné použití přípravku Symbicort Turbuhaler:*

Inhlátor je aktivován nádechem, tj. léčivé látky se dostávají do plic spolu se vdechovaným vzduchem, jakmile se pacient nadechne přes náustek inhalátoru.

## **Poznámka:**

Je důležité upozornit pacienta na nutnost:

- pečlivě se seznámit s obsahem příbalové informace, která je přiložena k inhalátoru Symbicort Turbuhaler.
- nadechovat se přes náustek zhluboka a usilovně tak, aby se do plic dostala optimální dávka.
- vydechovat vždy mimo náustek.
- dobře dotáhnout ochranný uzávěr inhalátoru Symbicort Turbuhaler po použití.
- vypláchnout si ústa vodou po každé inhalaci udržovací dávky, aby se minimalizovalo riziko vzniku sooru v oblasti nosohltanu. Pokud dojde ke vzniku sooru, je žádoucí vyplachovat ústa vodou i po každé inhalaci dle potřeby.

Pacient nemusí vnímat inhalované léčivo z inhalátoru Symbicort Turbuhaler, neboť množství inhalovaného prášku je velmi malé.

### **4.3 Kontraindikace**

Hypersenzitivita na léčivé látky nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1 (laktosa, která obsahuje malé množství mléčných proteinů).

### **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 Turbuhaler. Přitom je důležité pravidelně sledovat pacienta. Cílem je podávat nejmenší účinnou dávku přípravku Symbicort Turbuhaler (viz bod 4.2).

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

Pacienti mají být poučeni, aby používali předepsanou udržovací dávku přípravku Symbicort Turbuhaler 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 soor orofaryngu 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 nedoporučuje, ledaže je vyžadováno dočasně k potvrzení diagnózy astmatu.

#### Zhoršení onemocnění

Závažné s léčbou astmatu související nežádoucí účinky a exacerbace se mohou objevit v průběhu léčby přípravkem Symbicort Turbuhaler. 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 Turbuhaler.

Pokud pacient pokládá léčbu za neúčinnou, nebo je nutné podávat vyšší než nejvyšší doporučené dávky přípravku Symbicort Turbuhaler, je nutné, aby vyhledal ošetřujícího lékaře (viz bod 4.2). Náhlé nebo progredující zhoršování astmatu nebo chronické obstrukční plicní nemoci 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 Turbuhaler 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 kortikosteroidy snížena, je třeba těmto pacientům věnovat zvýšenou pozornost při převodu na Symbicort Turbuhaler.

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 hypothalamus-hypofýza-nadledviny.

V průběhu převodu z perorální léčby na přípravek Symbicort Turbuhaler 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.

#### Pomocné látky

Symbicort Turbuhaler obsahuje monohydrát laktosy (< 1 mg/inhalace). Toto množství obvykle nevede k projevům nesnášenlivosti při intoleranci laktosy. Laktosa obsahuje malá množství mléčných proteinů, které mohou vyvolat alergickou reakci.

#### 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 Turbuhaler se nedoporučuje u pacientů, jímž jsou podávány účinné inhibitory CYP3A4.

#### Opatrnost u zvláštních onemocnění

Symbicort Turbuhaler je nutné podávat s opatrností u pacientů s thyreotoxikózou, feochromocytomem, s onemocněním diabetes mellitus, neléčenou hypokalémií, 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  $\beta_2$ -sympatomimetik se může vyvinout potenciálně závažná hypokalemie. Současná léčba  $\beta_2$ -sympatomimetiky s léčivými přípravky, které mohou vyvolat hypokalemii nebo potencovat hypokalemický efekt, např. s xantinovými deriváty, steroidy a diuretiky, může zvýšit možný hypokalemický účinek  $\beta_2$ -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 kalemii v průběhu léčby těchto stavů.

Podobně jako u jiných  $\beta_2$ -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 vliv na kostní denzitu má být brán v úvahu zvláště u pacientů s rizikovými faktory pro osteoporózu a současně léčených vysokými dávkami přípravku po delší období. 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 Turbuhaler 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 zváženo 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 přidavné 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 Turbuhaler ihned ukončit, pacienta vyšetřit a pokud je to nezbytné, zahájit alternativní léčbu. Paradoxní bronchospasmus odpovídá na inhalační 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 užívají 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).

#### Pacienti s CHOPN

Nejsou k dispozici údaje z klinických studií s přípravkem Symbicort Turbuhaler u pacientů s CHOPN s  $FEV_1 > 50 \%$  normální předpovědní hodnoty před bronchodilatací a s  $FEV_1 < 70 \%$  normální předpovědní hodnoty po bronchodilataci (viz bod 5.1).

U pacientů s CHOPN, kterým byly podávány inhalační glukokortikoidy, byl pozorován vyšší výskyt pneumonie, včetně pneumonie vyžadující hospitalizaci. Existují určité důkazy o tom, že zvýšené riziko pneumonie souvisí se zvyšováním dávky steroidu, avšak tuto závislost se nepodařilo definitivně prokázat ve všech studiích.

Neexistují jednoznačné klinické důkazy o rozdílech mezi léčivými přípravky ze skupiny inhalačních glukokortikoidů ohledně výše rizika pneumonie.

Lékaři mají sledovat možný vývoj pneumonie u pacientů s CHOPN, neboť klinické známky těchto infekcí se mohou překrývat se symptomy, které doprovázejí exacerbaci CHOPN.

Rizikovými faktory pro pneumonii u pacientů s CHOPN jsou současné kouření, vyšší věk, nízký index tělesné hmotnosti (BMI) a těžká CHOPN.

### **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 by mělo být vyloučeno. Pokud to není možné, měl by být časový interval mezi podáním inhibitoru a budesonidem co možná nejdelší (viz bod 4.4). Současné podávání přípravku Symbicort Turbuhaler k udržovací a úlevové léčbě se nedoporučuje, pokud jsou podávány i 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. Omezená data 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 antagonizovat účinek formoterolu. Přípravek Symbicort Turbuhaler nemá být podáván současně s betablokátory (včetně očních kapek), pokud k tomu nejsou vážné důvody.

Současná 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  $\beta_2$ -sympatomimetikům.

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

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

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

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

Hypokalemie může být výsledkem podávání  $\beta_2$ -sympatomimetik a může být potencionována 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 Turbuhaler Turbuhaler nebo současném použití formoterolu a budesonidu v průběhu těhotenství nejsou k dispozici. Data získaná 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 přibližně 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 prenatalního vývoje a to v dávkovém rozmezí nižším než dávky, které mají teratogenní účinky.

Symbicort Turbuhaler lze podat v průběhu těhotenství pouze tehdy, pokud očekávaný přínos převáží potenciální rizika. Podávána má být nejnižší účinná dávka budesonidu potřebná k udržování adekvátní kontroly astmatu.

#### Kojení

Budesonid je vylučován do mateřského mléka. V rozmezí terapeutických dávek se nepředpokládá, že by došlo k ovlivnění kojení. Není známo, zda formoterol přechází do mateřského mléka u lidí.

V mateřském mléce potkanů bylo zjištěno malé množství formoterolu. O podávání přípravku Symbicort Turbuhaler kojícím ženám lze uvažovat pouze tehdy, když očekávaný přínos pro matku převáží nad jakýmkoliv možným rizikem pro kojení.

#### 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**

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

### **4.8 Nežádoucí účinky**

Symbicort Turbuhaler 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  $\beta_2$ -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 nosohltanu, pneumonie (u pacientů s CHOPN).                                                            |
| Poruchy imunitního systému   | Vzácné       | Časná 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. síníové fibrilace, supraventrikulární tachykardie, extrasystoly. |
|                                                      | Velmi vzácné | Angina pectoris, prodloužení intervalu QTc.                                             |
| Cévní poruchy                                        | Velmi vzácné | Kolísání krevního tlaku.                                                                |
| Respirační, hrudní a mediastinální poruchy           | Časté        | Mírné podráždění v krku, kašel, dysfonie včetně chrapotu.                               |
|                                                      | 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 nosohltanu jsou důsledkem depozice léčiva. Pokud si bude pacient vyplachovat ústa po každé udržovací dávce, dojde k minimalizaci rizika. Kandidové infekce nosohltanu obvykle dobře reagují na lokální protiplísňovou léčbu bez nutnosti přerušit léčbu inhalačními kortikosteroidy. Pokud se objeví kandidová infekce nosohltanu, pacienti by si měli vyplachovat 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 působících inhalačních bronchodilatans a má být léčen okamžitě. Léčba přípravkem Symbicort Turbuhaler má být okamžitě přerušena, pacient má být vyšetřen a má být zahájena alternativní léčba, pokud je to nezbytné (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  $\beta_2$ -sympatomimetiky může vést ke zvýšení plazmatických koncentrací insulinu, 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](http://www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek)*

## 4.9 Předávkování

Předávkování formoterolem vede pravděpodobně k projevům typickým pro  $\beta_2$ -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 Turbuhaler 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 Turbuhaler 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 i 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 kortikosteroidů. Přesný mechanismus protizánětlivého účinku glukokortikosteroidů není znám.

#### *Formoterol*

Formoterol je selektivní  $\beta_2$ -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

##### **Astma**

##### *Klinická účinnost budesonid/formoterol v udržovací léčbě*

V klinických studiích u dospělých bylo prokázáno, že přidání formoterolu k budesonidu zlepšuje kontrolu příznaků astmatu i hodnoty plicních funkcí a snižuje počet exacerbací. Ve dvou 12týdenních studiích byl účinek budesonid/formoterol stejný jako účinek prosté kombinace budesonid a formoterol a lepší než

účinek samotného budesonidu. Ve všech studijních ramenech byla používána krátkodobě působící  $\beta_2$ -sympatomimetika dle potřeby. V průběhu sledování nedošlo ke snižování antiastmatického účinku.

Byly provedeny dvě 12týdenní klinické studie u dětí, ve kterých bylo celkem 265 dětí ve věku 6-11 let léčeno udržovací dávkou budesonid/formoterol (2 inhalace 80 mikrogramů/4,5 mikrogramů v jedné inhalaci dvakrát denně) a krátkodobě působící  $\beta_2$ -sympatomimetikum podle potřeby. V obou studiích došlo ve srovnání s odpovídající dávkou samotného budesonidu ke zlepšení plicních funkcí a léčba byla dobře tolerována.

#### *Klinická účinnost budesonid/formoterol v udržovací a úlevové léčbě*

V pěti dvojitě slepých klinických studiích v trvání 6 nebo 12 měsíců zaměřených na sledování účinnosti a bezpečnosti bylo zařazeno celkem 12076 pacientů (z toho bylo 4447 pacientů randomizováno k léčbě budesonid/formoterol v udržovací a úlevové léčbě). Zařazení byli symptomatictí pacienti bez ohledu na prováděnou léčbu inhalačními glukokortikosteroidy.

Podávání budesonid/formoterol v udržovací a úlevové léčbě vedlo ve všech pěti studiích ke statisticky i klinicky významnému poklesu počtu těžkých exacerbací. Toto srovnání zahrnovalo budesonid/formoterol ve vyšší udržovací dávce s terbutalinem jako úlevovou medikací (studie 735) a budesonid/formoterol 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 v udržovací a úlevové léčbě nepotřebovali žádnou úlevovou medikaci v průměru 57 % z celkového počtu dnů léčby. V průběhu sledování se neprokázal vývoj tolerance k prováděné léčbě.

Tabulka 2 Přehled těžkých exacerbací v klinických studiích

| Studie č.<br>Trvání              | Léčebná skupina                                                                         | n           | Těžké exacerbase <sup>a</sup> |                         |
|----------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------|-------------|-------------------------------|-------------------------|
|                                  |                                                                                         |             | Počet                         | Počet /<br>paciento-rok |
| <b>Studie 735/<br/>6 měsíců</b>  | <b>budesonid/formoterol<br/>160/4,5 µg 2x denně + dle<br/>potřeby</b>                   | <b>1103</b> | <b>125</b>                    | <b>0,23<sup>b</sup></b> |
|                                  | budesonid/formoterol 320/9 µg 2x<br>denně + terbutalin 0,4 mg dle<br>potřeby            | 1099        | 173                           | 0,32                    |
|                                  | salmeterol/flutikason 2x25/125 µg<br>2x denně + terbutalin 0,4 mg dle<br>potřeby        | 1119        | 208                           | 0,38                    |
| <b>Studie 734/<br/>12 měsíců</b> | <b>budesonid/formoterol<br/>160/4,5 µg 2x denně + dle<br/>potřeby</b>                   | <b>1107</b> | <b>194</b>                    | <b>0,19<sup>b</sup></b> |
|                                  | <b>budesonid/formoterol<br/>160/4,5 µg 2x denně + formoterol<br/>4,5 µg dle potřeby</b> | 1137        | 296                           | 0,29                    |

|  |                                                                                       |      |     |      |
|--|---------------------------------------------------------------------------------------|------|-----|------|
|  | <b>budesonid/formoterol</b><br>160/4,5 µg 2x denně + terbutalin<br>0,4 mg dle potřeby | 1138 | 377 | 0,37 |
|--|---------------------------------------------------------------------------------------|------|-----|------|

<sup>a</sup> Definováno jako hospitalizace/léčba na jednotce intenzivní péče či léčba perorálními steroidy.

<sup>b</sup> Snížení frekvence exacerbací je statisticky významné (P-hodnota < 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 14385 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 jiných 2 klinických studiích s pacienty, kteří vyhledali lékařskou péči v důsledku akutní exacerbace astmatu, mělo podání budesonid/formoterol za následek rychlou a účinnou bronchodilataci podobně jako podání salbutamolu či formoterolu.

## CHOPN

Ve dvou 12měsíčních klinických studiích byl hodnocen vliv na plicní funkce a frekvenci exacerbací (exacerbace byla definována jako potřeba podávat perorálně steroid a/nebo antibiotikum a/nebo hospitalizace v důsledku exacerbace) u pacientů se středně těžkou až těžkou chronickou obstrukční plicní nemocí. V obou studiích bylo zařazovací kritérium  $FEV_1 < 50$  % normální předpovědní hodnoty před bronchodilatací. Střední hodnota  $FEV_1$  po bronchodilataci při vstupu do studií byla 42 % normální předpovědní hodnoty.

Průměrný počet exacerbací za rok (jak je definováno výše) při podávání budesonid/formoterol byl ve srovnání se samotným formoterolem nebo placebem významně nižší (průměrná frekvence exacerbací 1,4 vs. 1,8-1,9 ve skupině placebo/formoterol). Průměrný počet dnů na perorální léčbě steroidy v průběhu 12 měsíců byl mírně nižší ve skupině budesonid/formoterol (7-8 dnů/paciento-rok vs. 11-12 dnů, resp. 9-12 dnů ve skupině placebo, resp. formoterol). Pokud jde o změny plicních funkcí, např.  $FEV_1$ , nebyla léčba kombinací budesonid/formoterol lepší než léčba samotným formoterolem.

## 5.2 Farmakokinetické vlastnosti

### Absorpce

Fixní kombinace budesonid a formoterol a odpovídající monokomponentní produkty jsou bioekvivalentní, pokud jde o systémovou dostupnost budesonidu a formoterolu. Nehledě na tuto skutečnost byla po podání fixní kombinace pozorována poněkud vyšší suprese kortisolu ve srovnání s monokomponentními přípravky. Rozdíl není považován za klinicky významný z hlediska bezpečnosti přípravku.

Není důkaz o tom, že by docházelo k farmakokinetické interakci mezi budesonidem a formoterolem.

Farmakokinetické ukazatele účinných složek byly srovnatelné po podání budesonidu a formoterolu jako monoprodukty a po podání fixní kombinace. U budesonidu ve fixní kombinaci byla zjištěna mírně vyšší hodnota plochy plazmatických koncentrací v závislosti na čase (AUC), rychlost absorpce a maximální plazmatická koncentrace. U formoterolu byla hodnota maximální plazmatické koncentrace podobná po podání ve fixní kombinaci. Inhalovaný budesonid se rychle absorbuje a maximální plazmatické koncentrace je dosaženo v průběhu 30 minut po inhalaci. Průměrná plicní depozice budesonidu po inhalaci z práškového inhalátoru byla ve studiích 32-44 % podané dávky. Biologická dostupnost je asi

49 % z podané dávky. U dětí ve věku 6-16 let je plicní depozice při podání stejné dávky ve stejném rozmezí jako u dospělých. Výsledné plazmatické koncentrace nebyly stanoveny.

Inhalovaný formoterol se rychle absorbuje a maximální plazmatické koncentrace je dosaženo v průběhu 10 minut po inhalaci. Průměrná plicní depozice formoterolu z práškového inhalátoru zjištěná v průběhu klinického hodnocení je 28 až 49 % podané dávky. Biologická dostupnost formoterolu je asi 61 % z podané dávky.

#### Distribuce a biotransformace

Vazba na plazmatické bílkoviny je asi 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 (asi 90 %) prvním průchodem játry na metabolity s nízkou kortikosteroidní aktivitou. Kortikosteroidní aktivita hlavních metabolitů, 6β-hydroxybudesonidu a 16α-hydroxyprednisolonu, je menší než 1 % aktivity budesonidu. Nic nenasvědčuje tomu, že by mezi budesonidem a formoterolem docházelo k metabolické nebo jiné 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 ledvinami 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 formoterolu a budesonidu u pacientů s renální insuficiencí. U pacientů s hepatální insuficiencí může být zvýšena systémová 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 relevantní pro člověka v doporučených dávkách. 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**

Monohydrát laktosy (obsahuje mléčné proteiny).

## **6.2 Inkompatibility**

Neuplatňuje se.

## **6.3 Doba použitelnosti**

3 roky

## **6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání**

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

## **6.5 Druh obalu a obsah balení**

Symbicort Turbuhaler je nádechem aktivovaný vícedávkový práškový inhalátor. Inhalátor je bílý a má červenou otočnou rukojeť. Inhalátor je vyroben z různých plastových materiálů (PP, PC, HDPE, LDPE, LLDPE, PBT). V jednom sekundárním balení je 1 inhalátor obsahující 30 dávek nebo 1, 2, 3, 10 nebo 18 inhalátor(ů) obsahující(ch) 60 nebo 120 dávek.

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, SE-151 85 Södertälje, Švédsko

## **8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO**

14/232/01-C

## **9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE**

Datum první registrace: 18. července 2001

Datum posledního prodloužení registrace: 13. června 2014

## **10. DATUM REVIZE TEXTU**

26. 2. 2021