

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Symbicort Turbuhaler 320 mikrogramů/9 mikrogramů/inhalace prášek k inhalaci

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna podaná dávka (dávka, která je uvolněna přes náústek) obsahuje: budesonidum 320 mikrogramů/inhalace a formoteroli fumaras dihydricus 9 mikrogramů/inhalace.

Jedna odměřená dávka obsahuje: budesonidum 400 mikrogramů/inhalace a formoteroli fumaras dihydricus 12 mikrogramů/inhalace.

Pomocná látka se známým účinkem

Monohydrát laktosy 491 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 320 mikrogramů/9 mikrogramů/inhalace je indikován k pravidelné léčbě dospělých a dospívajících ve věku 12-17 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.

Chronická obstrukční plicní nemoc (CHOPN)

Symbicort Turbuhaler 320 mikrogramů/9 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_1) < 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 β_2 -sympatomimetika a/nebo kortikosteroidu v jednotlivých inhalátorech.

Doporučené dávkování:

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

Adolescenti (12 až 17 let): Jedna inhalace dvakrát denně.

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

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 je žádoucí k udržení kontroly astmatu.

Zvýšená spotřeba krátkodobě působícího bronchodilatans ukazuje na zhoršení kontroly astmatu a měla by 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.

Přípravek Symbicort Turbuhaler 320 mikrogramů/9 mikrogramů/inhalace lze podávat pouze v režimu udržovací léčby. Pro režim udržovací a úlevové léčby jsou k dispozici nižší síly přípravku Symbicort Turbuhaler 80 mikrogramů/4,5 mikrogramu/inhalace a 160 mikrogramů/4,5 mikrogramu/inhalace.

Chronická obstrukční plicní nemoc

Doporučené dávkování:

Dospělí: Jedna 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:

Inhalátor je aktivován nádechem, tj. léčivé látky se dostávají do plic spolu se vdechovaným vzduchem, jakmile se pacient nadechne přes náústek 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 náústek zhluboka a usilovně tak, aby se do plic dostala optimální dávka.
- vydechovat vždy mimo náústek.
- 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.

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 úlevový inhalátor vždy k dispozici.

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.

Při přerušování léčby se doporučuje vysazovat přípravek postupně a nikoliv náhle.

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). Zvýšená potřeba úlevových bronchodilatans svědčí pro zhoršování klinického stavu a má být důvodem k přehodnocení léčby astmatu. 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 hypotalamus-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, která mohou vyvolat alergickou reakci.

Interakce s jinými léčivými přípravky

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

Opatrnost u zvláštních onemocnění

Symbicort Turbuhaler je nutné podávat s opatrností u pacientů s thyreotoxikózou, feochromocytomem, 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 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 kalemii 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 adolescentů, 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 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 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 užívají dlouhodobě 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, itrakonazol, 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).

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 itrakonazol, 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 by tedy neměl 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 β_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.

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 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 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 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 by měla 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 kojence. 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 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 samic 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 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 nosohltanu, pneumonie (u pacientů s CHOPN).
Poruchy imunitního systému	Vzácné	Časně 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.
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	Časté	Mírné podráždění v krku, kašel, dysfonie včetně chraptu.
	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 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 působících inhalačních bronchodilatans a měl by být léčen okamžitě. Léčba přípravkem Symbicort Turbuhaler by měla být okamžitě přerušena, pacient by měl být vyšetřen a měla by 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 adolescentů, 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 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

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 podpurná 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. Mechanismus účinku jednotlivých látek je diskutován níže.

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 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

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 β_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 β_2 -sympatomimetikum podle potřeby. V obou studiích došlo ve srovnání s odpovídající dávkou samotného budesonidu ke zlepšení plicních funkcí a léčba byla dobře tolerována.

CHOPN

Ve dvou 12měsíčních klinických studiích byl hodnocen vliv na plicní funkce a frekvenci exacerbací (exacerbace byla definována jako potřeba podávat perorální 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, 6 β -hydroxybudesonidu a 16 α -hydroxyprednisolonu, je menší než 1 % aktivity budesonidu. Nic nenásvědčuje 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 lineární závislosti 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 uchování.

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, 2, 3, 10 nebo 18 inhalátor(ů) obsahující(ch) 60 dávek.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Žádné zvláštní požadavky.

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

14/289/02-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 6. listopadu 2002

Datum posledního prodloužení registrace: 13. června 2014

10. DATUM REVIZE TEXTU

26. 2. 2021