

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Symbicort 160 mikrogramů/4,5 mikrogramu suspenze k inhalaci v tlakovém obalu

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

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

To odpovídá odměřené dávce obsahující budesonidum 200 mikrogramů/stlačení a formoteroli fumaras dihydricus 6 mikrogramů/stlačení.

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

Chronická obstrukční plicní nemoc (CHOPN)

Symbicort je indikován u dospělých pacientů ve věku od 18 let k symptomatické léčbě pacientů s chronickou obstrukční plicní nemocí s usilovnou vitální kapacitou za jednu sekundu (FEV_1) < 70 % normální předpovědní hodnoty (po bronchodilataci) a s anamnézou opakovaných exacerbací i přes pravidelnou bronchodilatační léčbu (viz též bod 4.4).

4.2 Dávkování a způsob podání

Cesta podání: inhalační podání.

CHOPN

Doporučené dávkování:

Dospělí: 2 stlačení dvakrát denně.

Všeobecné informace

Zvláštní skupiny pacientů:

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

Pediatrická populace

Neexistuje žádné relevantní použití přípravku Symbicort 160 mikrogramů/4,5 mikrogramu u dětí do 11 let nebo dospívajících od 12 do 17 let k symptomatické léčbě CHOPN.

Pokyny pro správné použití přípravku Symbicort

Po stlačení přípravku Symbicort se velkou rychlostí uvolní určitý objem suspenze z nádoby. 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 nádoby 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 přibalen 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 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 nádoby inhalátoru ve stejný okamžik, zaručí, že se léčivé látky dostanou do plic.
- Znovu zatřepat inhalátorem a opakovat inhalaci.
- Nasadit zpět ochranný uzávěr inhalátoru.
- Vypláchnout si ústa vodou po inhalaci předepsané dávky, aby se minimalizovalo riziko vzniku sooru v orofaryngu.
- 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

Pacienti mají být poučeni, aby měli úlevovou medikaci vždy k dispozici.

Pacientům se má připomenout, aby užívali svou udržovací dávku přípravku Symbicort tak, jak mají předepsáno, a to i v době, kdy budou bez příznaků.

K minimalizaci rizika kandidové infekce orofaryngu (viz bod 4.8) se doporučuje vypláchnout ústa vodou po každé inhalaci přípravku.

Léčba přípravkem Symbicort se nemá přerušit bez vědomí lékaře.

Zhoršení onemocnění

Pokud pacient pokládá léčbu za neúčinnou, je nutné, aby vyhledal ošetřujícího lékaře. Náhlé nebo progredující zhoršování CHOPN 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.

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.

Přínosem inhalačního budesonidu by měla 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 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 je nutné podávat s opatrností u pacientů s thyreotoxikózou, feochromocytomem, 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.

Opatrnosti je třeba u pacientů s prodlouženým intervalem QTc. Formoterol může způsobit prodloužení intervalu QTc.

Při vysokém dávkování β_2 -sympatomimetik se může vyvinout potenciálně závažná hypokalemie. Současná léčba β_2 -sympatomimetiky s léky, které mohou vyvolat hypokalemii nebo potencovat hypokalemický efekt, např. s xantinovými deriváty, steroidy a diuretiky, může zvýšit možný hypokalemický účinek β_2 -sympatomimetik. Za těchto podmínek se doporučuje sledovat sérové koncentrace draslíku.

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 minerální 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 minerální denzitu se má vzít 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 minerální 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 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 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 plánovaný 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 léčbu inhalačním bronchodilatans s rychlým nástupem účinku a má být léčen okamžitě (viz bod 4.8).

Pacienti s CHOPN

Nejsou k dispozici údaje z klinických studií o použití přípravku Symbicort u pacientů s CHOPN s $FEV_1 > 50 \%$ normálních předpovědních hodnot před bronchodilatací, resp. s $FEV_1 < 70 \%$ normálních předpovědních hodnot 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 exacerbací 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).

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 antagonistizovat 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 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 arytmií 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 dispoziční k arytmiím u pacientů, kteří jsou léčeni digitalisovými glykosidy.

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.

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 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

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, pneumonie (u pacientů s CHOPN)
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. 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 tkáň	Méně časté	Modřiny
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáň	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.

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 bronchodilatancí 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 insulinu, volných mastných kyselin, glycerolu a ketonů.

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

Přípravek Symbicort obsahuje formoterol a budesonid, které mají různý mechanismus účinku a vykazují aditivní účinky, pokud jde o snížení četnosti exacerbací CHOPN.

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 CHOPN. 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 obstrukcí dýchacích cest. Bronchodilatační účinek je závislý na podané dávce a nastupuje za 1-3 minuty po inhalaci. Přetrvává alespoň 12 hodin po podání jednotlivé dávky.

Klinická účinnost a bezpečnost

Účinnost a bezpečnost přípravku Symbicort (suspenze k inhalaci v tlakovém obalu)

160 mikrogramů/4,5 mikrogramu k symptomatické léčbě pacientů s chronickou obstrukční plicní nemocí, byla hodnocena ve dvou 12měsíčních studiích (Studie 001 a 003) a v jedné 6měsíční studii (Studie 002). Symbicort 160 mikrogramů/4,5 mikrogramu, 2 inhalace dvakrát denně, byl srovnáván s odpovídající dávkou formoterol fumarátu dihydrátu (4,5 μ g, 2 inhalace dvakrát denně) ve studiích 001, 002 a 003 a odpovídající dávkou budesonidu (160 μ g, 2 inhalace dvakrát denně) ve Studii 002.

Primárními cílovými parametry byly FEV₁ před podáním dávky a FEV₁ 1 hodinu po podání dávky (studie 001 a 002) a exacerbace CHOPN (Studie 003). Celkem bylo randomizováno 4887 pacientů se střední až těžkou CHOPN do třech studií, z nichž 1178 pacientů užívalo Symbicort 160 mikrogramů/4,5 mikrogramu. Ve všech třech studiích bylo zařazovací kritérium FEV₁ < 50 % normální předpovědní hodnoty před bronchodilatací. Střední hodnota FEV₁ po bronchodilataci ve fázi screeningu u všech studií byla 39 % normální předpovědní hodnoty.

Ve Studiích 001 a 002 byl účinek přípravku Symbicort 160 mikrogramů/4,5 mikrogramu lepší než placebo podle FEV₁ po podání dávky (průměrné zvýšení o 180 ml, resp. 170 ml) a FEV₁ před podáním dávky („trough“) (průměrné zvýšení o 90 ml, resp. 80 ml).

Ve studiích 001 a 002 byl účinek přípravku Symbicort 160 mikrogramů/4,5 mikrogramu lepší než účinek formoterolu podle FEV₁ po podání dávky (průměrné zvýšení o 30 ml, resp. 40 ml) a FEV₁ před podáním dávky („trough“) (průměrné zvýšení o 40 ml, resp. 40 ml).

Ve 12měsíční studii (001) vedlo podávání přípravku Symbicort 160 mikrogramů/4,5 mikrogramu ke statisticky významnému a klinicky výraznému snížení těžkých exacerbací (definovaných jako zhoršení CHOPN, které vyžaduje perorální podání steroidů a/nebo hospitalizaci) s 37% snížením četnosti exacerbací ($p < 0,001$) ve srovnání s placebem a k 25% snížení četnosti exacerbací ($p = 0,004$) ve srovnání s formoterolem. Přípravek Symbicort významně snížil riziko první těžké exacerbace o 34 % ve srovnání s placebem ($p < 0,001$) a o 23 % ve srovnání s formoterolem ($p = 0,015$).

Přípravek Symbicort 160 mikrogramů/4,5 mikrogramu také významně snížil dušnost, denní používání úlevového léku, noční probouzení a zlepšil kvalitu života týkající se zdraví (dle dotazníku St. George's Respiratory Questionnaire total score) v obou studiích ve srovnání s placebem.

Sériovým měřením hodnot FEV₁ v průběhu 12 hodin se v obou Studiích 001 a 002 získala podskupina pacientů. Střední čas do nástupu bronchodilatace (> 15% zlepšení hodnoty FEV₁) byl pozorován u pacientů používajících Symbicort 160 mikrogramů/4,5 mikrogramu po pěti minutách. Maximální

zlepšení FEV₁ bylo přibližně dvě hodiny po podání dávky a bronchodilatační účinek trval déle než 12 hodin.

Ve druhé 12měsíční studii (003), vedlo použití přípravku Symbicort 160 mikrogramů/4,5 mikrogramu ke statisticky významnému snížení těžkých exacerbací ve srovnání s formoterolem, 35% snížení počtu exacerbací ($p < 0,001$) a 21% snížení rizika první exacerbace ($p = 0,026$).

Léčba byla dobře tolerována. Vyhodnocení bezpečnosti ve třech studiích potvrdilo bezpečný profil přípravku Symbicort, který je konzistentní se známým profilem přípravku Symbicort Turbuhaler a inhalovaným budesonidem, resp. formoterolem jako monoprodukty.

Pediatrická populace

Neexistuje relevantní použití přípravku Symbicort 160 mikrogramů/4,5 mikrogramu u dětí a dospívajících k symptomatické léčbě CHOPN.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Po podání přípravku Symbicort (suspenze k inhalaci v tlakovém obalu) 160 mikrogramů/4,5 mikrogramu (dvě nebo čtyři inhalace dvakrát denně) po dobu pěti dnů zdravým dobrovolníkům, vzrůstala plazmatická koncentrace budesonidu proporcionálně s podanou dávkou. Index kumulace u skupiny, které byly podány dvě inhalace dvakrát denně byl 1,32 pro budesonid a 1,77 pro formoterol.

Pacientům s CHOPN bylo v jednodávkové studii podáno 12 inhalací přípravku Symbicort 80 mikrogramů/4,5 mikrogramu (celková dávka 960/54 µg). Průměrná maximální koncentrace budesonidu v plazmě byla 3,3 nmol/l a byla dosažena po 30 minutách po podání, zatímco průměrná maximální plazmatická koncentrace formoterolu byla 167 pmol/l a byla dosažena po 15 minutách po podání.

V jednodávkové studii bylo zdravým dobrovolníkům podáno 8 inhalací přípravku Symbicort (suspenze k inhalaci v tlakovém obalu) 160 mikrogramů/4,5 mikrogramu (celková dávka 1280/36 µg), resp. přípravek Symbicort Turbuhaler 160 mikrogramů/4,5 mikrogramu (celková dávka 1280/36 µg). Z přípravku Symbicort (suspenze k inhalaci v tlakovém obalu) se do systémové cirkulace dostalo srovnatelné množství léčivých látek jako z přípravku Symbicort Turbuhaler. Plocha pod křivkou pro budesonid z přípravku Symbicort (suspenze k inhalaci v tlakovém obalu) byla 90 % srovnávacího inhalátoru Turbuhaler. Plocha pod křivkou pro formoterol z přípravku Symbicort (suspenze k inhalaci v tlakovém obalu) byla 116 % srovnávacího inhalátoru Turbuhaler.

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

Celková systémová expozice přípravku Symbicort (suspenze k inhalaci v tlakovém obalu) při podání přes nástavec AeroChamber Plus Flow Vu byla vyšší ve srovnání se samotným inhalátorem. Průměrná hodnota AUC byla vyšší o 68 % pro budesonid, a o 77 % pro formoterol. Největší vzestup expozice při použití nástavce byl pozorován u jedinců, kteří vykazovali nízkou expozici při inhalaci bez nástavce (nejpravděpodobněji díky špatné inhalační technice).

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

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 nenavádí 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.

Neklinické údaje získané u hnacího plynu HFA 227 bez obsahu CFC na základě konvenčních farmakologických studií bezpečnosti, toxicity po opakovaném podávání, genotoxicity, hodnocení kancerogenního potenciálu, reprodukční a vývojové toxicity neodhalily žádné zvláštní riziko pro člověka.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Apafluran (HFA 227)
Povidon
Makrogol 1000

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 nasadte 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 propichovat. Nádobka se nesmí deformovat, propichovat nebo vyhazovat 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 120 dávek s obsahem budesonidu/formoterol fumarát dihydrátu 160/4,5 mikrogramů. Každý inhalátor je jednotlivě zabalen v laminovaném sáčku, který obsahuje vysoušedlo.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Žádné zvláštní požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

AstraZeneca AB
151 85 Södertälje
Švédsko

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

14/207/16-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 4. května 2016
Datum posledního prodloužení: 20. ledna 2021

10. DATUM REVIZE TEXTU

26. 2. 2021