

## CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

### 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Symbicort Turbuhaler, (320 mikrogramów + 9 mikrogramów)/dawkę inhalacyjną, proszek do inhalacji.

### 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda dawka dostarczona (dawka leku opuszczająca ustnik inhalatora) zawiera: 320 mikrogramów budezonidu i 9 mikrogramów formoterolu fumaranu dwuwodnego.

Każda dawka odmierzona zawiera 400 mikrogramów budezonidu i 12 mikrogramów formoterolu fumaranu dwuwodnego.

#### Substancja pomocnicza o znanym działaniu:

Jedna dostarczona dawka zawiera 491 mikrogramów laktozy jednowodnej.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

### 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Proszek do inhalacji.

Biały proszek.

### 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

#### 4.1 Wskazania do stosowania

##### **Astma oskrzelowa**

Symbicort Turbuhaler (320 mikrogramów + 9 mikrogramów)/dawkę inhalacyjną jest przeznaczony do systematycznego leczenia osób dorosłych i młodzieży w wieku od 12 do 17 lat z astmą oskrzelową, u których wskazane jest jednoczesne stosowanie wziewnych glikokortykosteroidów i długo działających agonistów receptorów  $\beta_2$ -adrenergicznych, gdy:

- leczenie wziewnymi glikokortykosteroidami i krótko działającymi wziewnymi agonistami receptorów  $\beta_2$ -adrenergicznych stosowanymi doraźnie nie zapewnia odpowiedniej kontroli objawów choroby

lub

- objawy choroby są odpowiednio kontrolowane za pomocą wziewnych glikokortykosteroidów i długo działających agonistów receptorów  $\beta_2$ -adrenergicznych stosowanych osobno.

##### **Przewlekła obturacyjna choroba płuc (POChP)**

Symbicort Turbuhaler (320 mikrogramów + 9 mikrogramów)/dawkę inhalacyjną jest wskazany do objawowego leczenia pacjentów dorosłych, w wieku 18 lat i powyżej, z POChP z natężoną objętością wydechową pierwszosekundową ( $FEV_1$ ) < 70% wartości należnej (po podaniu leku rozszerzającego oskrzela) i zaostrzeniem choroby w wywiadzie mimo systematycznej terapii lekami rozszerzającymi oskrzela (patrz także punkt 4.4).

#### 4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Droga podania: podanie wziewne.

## Dawkowanie

### **Astma**

Symbicort Turbuhaler nie jest przeznaczony do rozpoczynania leczenia astmy. Dawkowanie leków wchodzących w skład produktu leczniczego Symbicort należy ustalać indywidualnie, zależnie od stopnia ciężkości choroby. Należy zwrócić na to szczególną uwagę zarówno w momencie rozpoczynania leczenia produktem złożonym, jak i podczas ustalania dawki podtrzymującej. Jeśli u pacjenta jest konieczne zastosowanie budesonidu i (lub) formoterolu w dawkach innych niż dostępne w inhalatorze ze złożonym produktem leczniczym Symbicort, leczenie należy uzupełnić przepisując odpowiednie dawki wziewnych agonistów receptorów  $\beta_2$ -adrenergicznych i (lub) glikokortykosteroidów.

#### *Zalecane dawkowanie:*

*Dorośli (w wieku od 18 lat):* 1 inhalacja dwa razy na dobę. U niektórych pacjentów może być konieczne zwiększenie dawki maksymalnie do 2 inhalacji dwa razy na dobę.

*Młodzież (w wieku 12-17 lat):* 1 inhalacja dwa razy na dobę.

Stan pacjenta powinien być regularnie oceniany przez lekarza, tak by stosowana dawka produktu leczniczego Symbicort pozostawała optymalna. Dawkę należy dobierać do ustalenia najmniejszej dawki, która zapewnia skuteczne opanowanie objawów choroby. Jeżeli uzyskano długotrwałe opanowanie objawów choroby podczas stosowania najmniejszej zalecanej dawki, następnym krokiem może być próba zmiany leczenia na leczenie samym tylko glikokortykosteroidem wziewnym.

W praktyce, jeżeli podczas leczenia opanowano objawy choroby stosując schemat dawkowania dwa razy na dobę, dobieranie najmniejszej skutecznej dawki może polegać na stosowaniu produktu Symbicort raz na dobę, jeżeli w opinii lekarza dla utrzymania opanowania objawów konieczne jest podawanie długo działających leków rozszerzających oskrzela.

Zwiększenie częstości przyjmowania szybko działających leków rozszerzających oskrzela wskazuje na pogorszenie kontroli astmy. W takim przypadku należy rozważyć zmianę sposobu leczenia astmy.

*Dzieci (w wieku 6 lat oraz starsze):* Dla dzieci w wieku od 6 do 11 lat dostępny jest produkt o mniejszej mocy, (80 mikrogramów + 4,5 mikrograma)/dawkę inhalacyjną.

*Dzieci w wieku poniżej 6 lat:* Ze względu na ograniczone dane produkt leczniczy Symbicort nie jest zalecany do stosowania u dzieci w wieku poniżej 6 lat.

Produkt leczniczy Symbicort Turbuhaler może być stosowany jedynie w leczeniu podtrzymującym. Dostępne są postacie leku o mniejszej mocy, umożliwiające stosowanie leku w leczeniu podtrzymującym i doraźnym, (160 mikrogramów + 4,5 mikrograma)/dawkę inhalacyjną i (80 mikrogramów + 4,5 mikrograma)/dawkę inhalacyjną.

### **POChP**

#### *Zalecane dawkowanie:*

*Dorośli:* 1 inhalacja dwa razy na dobę.

### **Informacje ogólne**

#### *Szczególne grupy pacjentów:*

Nie ma specjalnych zaleceń dotyczących dawkowania u pacjentów w podeszłym wieku. Nie ma danych dotyczących stosowania produktu leczniczego Symbicort u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby lub nerek. U pacjentów z ciężką marskością wątroby może dojść do zwiększenia ekspozycji na formoterol i budesonid, ponieważ obie substancje są metabolizowane głównie w wątrobie.

### Sposób podawania

*Instrukcja prawidłowego stosowania produktu leczniczego Symbicort Turbuhaler:*

Lek zawarty w inhalatorze Symbicort Turbuhaler jest z niego uwalniany podczas wdechu wykonywanego przez pacjenta. Oznacza to, że podczas wdechu przez ustnik substancja lecznicza jest przenoszona z powietrzem wdychanym przez pacjenta do dróg oddechowych.

**Uwaga:** Ważne jest, aby pouczyć pacjenta

- aby uważnie przeczytał instrukcję użycia inhalatora w ulotce dla pacjenta, załączonej do każdego inhalatora Symbicort Turbuhaler.
- o konieczności wykonywania natężonego i głębokiego wdechu przez ustnik w celu zapewnienia dostarczenia do płuc optymalnej dawki leku.
- aby nigdy nie wykonywał wydechu przez ustnik inhalatora.
- o konieczności zamknięcia inhalatora Symbicort Turbuhaler po użyciu.
- o konieczności wypłukania jamy ustnej wodą po każdej inhalacji dawki podtrzymującej, w celu zmniejszenia ryzyka grzybicy jamy ustnej i gardła.

Ze względu na bardzo małą ilość proszku pacjent może nie wyczuć smaku ani zapachu leku po inhalacji produktu leczniczego Symbicort Turbuhaler.

### **4.3 Przeciwwskazania**

Nadwrażliwość na substancje czynne lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1 (laktozę, która zawiera niewielkie ilości białek mleka).

### **4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania**

#### Porady dotyczące dawkowania

Po opanowaniu objawów astmy można rozważyć stopniowe zmniejszenie dawki produktu leczniczego Symbicort. Ważna jest regularna ocena stanu pacjentów podczas zmniejszania dawki. Należy stosować najmniejszą skuteczną dawkę produktu leczniczego Symbicort (patrz punkt 4.2).

Pacjentom należy zalecić, aby zawsze mieli przy sobie inhalator z lekiem do stosowania doraźnego.

Pacjentom należy przypomnieć, że dawkę podtrzymującą produktu leczniczego Symbicort należy stosować zgodnie z zaleceniami, nawet w okresie bez objawów choroby.

W celu ograniczenia ryzyka wystąpienia zakażeń drożdżakowych w obrębie jamy ustnej i gardła (patrz punkt 4.8) należy polecić pacjentowi, aby płukał usta wodą po wykonaniu inhalacji dawki podtrzymującej.

W przypadku przerywania leczenia zaleca się stopniowe zmniejszanie dawki. Nie należy nagle przerywać stosowania produktu leczniczego.

#### Nasilenie choroby

Podczas leczenia produktem leczniczym Symbicort mogą wystąpić ciężkie zdarzenia niepożądane związane z astmą i zaostrzenia astmy. Należy poprosić pacjentów, by kontynuowali leczenie, ale zasięgnęli porady lekarza, jeśli objawy astmy nadal nie będą kontrolowane lub nasiliły się po rozpoczęciu leczenia produktem leczniczym Symbicort.

Jeżeli pacjent nie zauważa poprawy lub przyjmuje dawkę produktu leczniczego Symbicort większą niż zalecana dawka maksymalna, powinien skontaktować się z lekarzem (patrz punkt 4.2). Zwiększenie częstości przyjmowania doraźnych leków rozszerzających oskrzela świadczy o pogorszeniu stanu klinicznego i wymaga zweryfikowania stosowanego leczenia. Nagłe i postępujące pogorszenie kontroli astmy lub POChP jest stanem potencjalnie zagrażającym życiu i u pacjenta w trybie pilnym należy przeprowadzić badanie lekarskie. W takim przypadku należy rozważyć

konieczność zwiększenia dawki kortykosteroidów, np. podanie doustnych kortykosteroidów, lub zastosowanie antybiotykoterapii, jeśli wystąpiła infekcja.

Nie należy rozpoczynać leczenia produktem Symbicort podczas zaostrzenia, znacznego lub ostrego pogorszenia przebiegu astmy.

#### Zmiana z leczenia doustnego

Należy zachować szczególną ostrożność podczas zmiany leczenia glikokortykosteroidami podawanymi ogólnie na leczenie produktem leczniczym Symbicort w przypadku jakichkolwiek podstaw do podejrzeń, że wskutek wcześniejszego leczenia glikokortykosteroidami o działaniu ogólnym mogło dojść do zaburzenia czynności nadnerczy.

Zastosowanie leczenia budezonidem stosowanym wziewnie zwykle zmniejsza zapotrzebowanie pacjenta na glikokortykosteroidy podawane doustnie, jednak u pacjentów, u których dokonywana jest zmiana leczenia z glikokortykosteroidów stosowanych doustnie na stosowane wziewnie istnieje ryzyko utrzymywania się przez dość długi czas zmniejszonej rezerwy nadnerczowej. Powrót do właściwego stanu może nastąpić po znacznym upływie czasu po przerwaniu terapii doustnymi steroidami i dlatego zmiana terapii z doustnych steroidów na wziewny budezonid może być związana z ryzykiem wynikającym z zaburzeń czynności nadnerczy przez dłuższy okres czasu. W związku z tym należy regularnie kontrolować czynność osi HPA.

Podczas zmiany terapii z doustnej na produkt leczniczy Symbicort zazwyczaj występuje zmniejszenie działania ogólnoustrojowego steroidów, co może skutkować wystąpieniem objawów alergii i zapalenia stawów, takich jak nieżyt nosa, wyprysk i ból mięśni i stawów. Należy wówczas rozpocząć leczenie objawowe. Należy podejrzewać możliwość niewystarczającego działania glikokortykosteroidów, jeśli w rzadkich przypadkach wystąpią objawy, takie jak: zmęczenie, ból głowy, nudności i wymioty. W takich przypadkach niekiedy konieczne jest tymczasowe zwiększenie dawki doustnych glikokortykosteroidów.

#### Substancje pomocnicze

Symbicort Turbuhaler zawiera laktozę jednowodną (<1 mg/dawkę inhalacyjną). Taka ilość zazwyczaj nie powoduje problemów u osób z nietolerancją laktozy. Substancja pomocnicza laktoza zawiera małe ilości białek mleka, które mogą wywoływać reakcje alergiczne.

#### Interakcje z innymi produktami leczniczymi

Należy unikać jednoczesnego stosowania produktu leczniczego Symbicort z itrakonazolem, rytonawirem, jak również z innymi silnymi inhibitorami izoenzymu CYP 3A4 (patrz punkt 4.5). Jeżeli nie można uniknąć jednoczesnego stosowania tych leków, przerwa między ich zastosowaniem, a przyjęciem produktu leczniczego Symbicort powinna być jak najdłuższa.

#### Ostrożność u pacjentów ze szczególnymi chorobami

Symbicort należy stosować ostrożnie u pacjentów z nadczynnością tarczycy, guzem chromochłonnym nadnerczy, cukrzycą, niewyrównaną hipokaliemią, kardiomiopatią przerostową ze zwężeniem drogi odpływu z lewej komory, podzastawkowym zwężeniem aorty nieznanego pochodzenia, ciężkim nadciśnieniem tętniczym, tętniakiem i innymi ciężkimi chorobami układu sercowo-naczyniowego, takimi jak choroba niedokrwienna serca, tachyarytmie czy ciężka niewydolność serca.

Należy zachować ostrożność podczas leczenia pacjentów z wydłużeniem odstępu QTc, ponieważ sam formoterol może powodować wydłużenie odstępu QTc.

Podczas stosowania dużych dawek agonistów receptorów beta<sub>2</sub> adrenergicznych może wystąpić potencjalnie ciężka hipokaliemia. Jednoczesne stosowanie agonistów receptorów β<sub>2</sub> adrenergicznych i innych leków zmniejszających stężenie potasu w surowicy lub zwiększających ich działanie hipokaliemiczne, np. pochodnych ksantynowych, steroidów lub leków moczopędnych, może powodować sumowanie się tych działań. Zaleca się zachowanie szczególnej ostrożności w przypadku nieustabilizowanej astmy wymagającej zmiennego użycia doraźnych leków rozszerzających oskrzela,

w przypadku ostrej ciężkiej astmy, ponieważ powiązane z nią ryzyko może nasilić się w wyniku niedotlenienia narządów i tkanek oraz w innych stanach ze zwiększonym ryzykiem hipokaliemii. W tych okolicznościach zaleca się kontrolowanie stężenia potasu w surowicy.

U pacjentów z cukrzycą należy rozważyć dodatkowe kontrole stężenia glukozy we krwi, podobnie jak w przypadku leczenia innymi agonistami receptorów  $\beta_2$  adrenergicznych.

U pacjentów z czynną lub przebytą gruźlicą płuc, grzybiczym lub wirusowym zakażeniem dróg oddechowych należy rozważyć potrzebę stosowania glikokortykosteroidów wziewnych oraz ewentualnie zmianę ich dawki.

#### Objawy ogólnoustrojowe

Objawy ogólnoustrojowe mogą wystąpić podczas stosowania jakichkolwiek wziewnych kortykosteroidów, szczególnie, gdy są one stosowane długotrwale w dużych dawkach. Prawdopodobieństwo wystąpienia tych objawów po zastosowaniu wziewnych kortykosteroidów jest znacznie mniejsze niż po zastosowaniu kortykosteroidów doustnych. Do możliwych objawów ogólnoustrojowych zalicza się: zespół Cushinga, objawy zbliżone do zespołu Cushinga, zahamowanie czynności nadnerczy, zahamowanie wzrostu u dzieci i młodzieży, zmniejszenie gęstości mineralnej kości, zaćmę i jaskrę oraz rzadziej szereg zaburzeń psychicznych lub zmian zachowania, w tym nadpobudliwość psychoruchową, zaburzenia snu, niepokój, depresję lub agresję (szczególnie u dzieci) (patrz punkt 4.8).

Potencjalne oddziaływanie na gęstość mineralną kości należy brać pod uwagę szczególnie u pacjentów przyjmujących długotrwale duże dawki leku, u których współistnieją czynniki ryzyka rozwoju osteoporozy. Długotrwale badania z wziewnym budezonidem u dzieci stosujących średnio 400 mikrogramów na dobę (dawki odmierzonej) lub z udziałem dorosłych stosujących wziewnie budezonid w dawce dobowej 800 mikrogramów (dawka odmierzona) nie wykazały znaczącego wpływu na gęstość mineralną kości. Nie ma danych dotyczących skutków stosowania produktu leczniczego Symbicort w większych dawkach.

Zaburzenie widzenia może wystąpić w wyniku ogólnoustrojowego i miejscowego stosowania kortykosteroidów. Jeżeli u pacjenta wystąpią takie objawy, jak nieostre widzenie lub inne zaburzenia widzenia, należy rozważyć skierowanie go do okulisty w celu ustalenia możliwych przyczyn, do których może należeć zaćma, jaskra lub rzadkie choroby, takie jak centralna chorioretinopatia surowicza (CSCR), którą notowano po ogólnoustrojowym i miejscowym stosowaniu kortykosteroidów.

#### Czynność nadnerczy

Leczenia uzupełniającego steroidami ogólnoustrojowymi lub budezonidem podawanym wziewnie nie należy nagle przerywać.

Długotrwale leczenie dużymi dawkami wziewnych glikokortykosteroidów, szczególnie dawkami większymi niż zalecane, może również powodować klinicznie znaczące zahamowanie czynności nadnerczy. Dlatego należy rozważyć dodatkowe zastosowanie kortykosteroidów podawanych ogólnie w okresach stresu, takich jak ostre infekcje lub zabiegi chirurgiczne. Nagłe zmniejszenie dawki steroidów może spowodować ostry przełom nadnerczowy. Objawy przedmiotowe i podmiotowe świadczące o wystąpieniu ostrego przełomu nadnerczowego mogą być w pewnym stopniu maskowane, ale mogą to być: jadłowstręt, ból brzucha, utrata masy ciała, zmęczenie, ból głowy, nudności, wymioty, obniżony poziom świadomości, drgawki, niedociśnienie tętnicze i hipoglikemia.

#### Paradoksalny skurcz oskrzeli

Tak jak w przypadku innych leków podawanych wziewnie, może wystąpić paradoksalny skurcz oskrzeli, co objawia się nasileniem świstów oskrzelowych i duszności bezpośrednio po przyjęciu dawki produktu leczniczego. Jeśli u pacjenta wystąpi paradoksalny skurcz oskrzeli, należy natychmiast przerwać stosowanie produktu leczniczego Symbicort, ocenić stan pacjenta i wdrożyć

leczenie alternatywne, jeśli jest to konieczne. Paradoksalny skurcz oskrzeli reaguje na szybko działające wziewne leki rozszerzające oskrzela i należy go leczyć natychmiast (patrz punkt 4.8).

#### Dzieci i młodzież

Zaleca się regularną kontrolę wzrostu dzieci, które przyjmują długotrwale wziewne glikokortykosteroidy. W razie wystąpienia spowolnienia wzrostu należy rozważyć zmianę sposobu leczenia w celu zmniejszenia dawki glikokortykosteroidu wziewnego, jeśli to możliwe, do najmniejszej dawki, przy której astma jest właściwie kontrolowana. Należy dokładnie rozważyć korzyści wynikające ze stosowania glikokortykosteroidu i możliwe ryzyko spowolnienia wzrostu. Dodatkowo należy rozważyć skonsultowanie sposobu leczenia z pediatrą pulmonologiem.

Ograniczone dane z długotrwałych badań wskazują, że większość dzieci i młodzieży leczonych budezonidem wziewnym osiąga spodziewany wzrost w okresie dojrzałości. Jednak na początku leczenia obserwowano niewielkie, przemijające spowolnienie wzrostu (około 1 cm), występujące zazwyczaj w pierwszym roku leczenia.

#### Populacja pacjentów z POChP

Nie ma danych z badań klinicznych dotyczących stosowania produktu Symbicort forte Turbuhaler u pacjentów z POChP, u których przed podaniem leku rozszerzającego oskrzela wartość FEV<sub>1</sub> wynosiła >50% wartości należnej, a po podaniu leku rozszerzającego oskrzela <70% wartości należnej (patrz punkt 5.1).

U pacjentów z POChP otrzymujących wziewne kortykosteroidy zaobserwowano zwiększenie częstości występowania zapalenia płuc, w tym zapalenia płuc wymagającego hospitalizacji. Istnieją pewne dowody na zwiększone ryzyko wystąpienia zapalenia płuc wraz ze zwiększeniem dawki steroidów, ale nie zostało to jednoznacznie wykazane we wszystkich badaniach.

Nie ma jednoznacznych dowodów klinicznych na różnice między produktami zawierającymi wziewne kortykosteroidy, dotyczące stopnia ryzyka występowania zapalenia płuc.

Lekarze powinni szczególnie wnikliwie obserwować pacjentów z POChP, czy nie rozwija się u nich zapalenie płuc, ponieważ kliniczne objawy takich zakażeń oraz zaostrzenia POChP często się nakładają.

Do czynników ryzyka zapalenia płuc u pacjentów z POChP należą aktualne palenie tytoniu, starszy wiek, niski wskaźnik masy ciała (BMI) i ciężka postać POChP.

### **4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji**

#### *Interakcje farmakokinetyczne*

Silne inhibitory izoenzymu CYP3A4 (np. ketokonazol, itraconazol, worykonazol, pozakonazol, klarytromycyna, telitromycyna, nefazodon i inhibitory proteazy HIV) mogą w znacznym stopniu zwiększać stężenie budezonidu w osoczu. Należy unikać jednoczesnego stosowania tych leków. Jeśli nie jest to możliwe, przerwa między podaniem inhibitora i budezonidu powinna być jak najdłuższa (patrz punkt 4.4).

Ketokonazol, silny inhibitor izoenzymu CYP3A4, w dawce 200 mg raz na dobę spowodował w przybliżeniu 6-krotne zwiększenie stężenia w osoczu przyjętego jednocześnie, doustnie, budezonidu (pojedyncza dawka 3 mg). Kiedy ketokonazol podano po 12 godzinach od zastosowania budezonidu, stężenie w osoczu zwiększyło się tylko przeciętnie 3-krotnie, co wskazuje, że przerwa między zastosowaniem leków może zmniejszyć wzrost stężenia w osoczu. Ograniczone dane na temat tej interakcji dla dużych dawek budezonidu podawanego wziewnie wskazują, że znaczące zwiększenie stężenia w osoczu (przeciętnie 4-krotne) może wystąpić, jeśli itraconazol w dawce 200 mg raz na dobę zostanie przyjęty jednocześnie z wziewnym budezonidem (pojedyncza dawka 1000 µg).

### *Interakcje farmakodynamiczne*

Działanie formoterolu może być osłabione lub zahamowane przez  $\beta$ -adrenolityki. Dlatego produktu leczniczego Symbicort nie należy stosować jednocześnie z  $\beta$ -adrenolitykami (również w postaci kropli do oczu), chyba że istnieją bezwzględne wskazania.

Jednoczesne leczenie chinidyną, dyzopiramidem, prokainamidem, pochodnymi fenotiazyny, lekami przeciwhistaminowymi (terfenadyną) oraz trójpierścieniowymi lekami przeciwdepresyjnymi może spowodować wydłużenie odstępu QTc oraz zwiększać ryzyko komorowych zaburzeń rytmu.

Dodatkowo, lewodopa, lewotyroksyna, oksytocyna i alkohol mogą zmniejszyć tolerancję mięśnia sercowego na  $\beta_2$ -sympatykomimetyki.

Jednoczesne leczenie inhibitorami oksydazy monoaminowej lub lekami wykazującymi podobne właściwości, np. furazolidonem i prokarbazyną, może powodować wzrost ciśnienia tętniczego.

Zwiększone ryzyko arytmii występuje u pacjentów otrzymujących jednocześnie znieczulenie ogólne środkami halogenowymi.

Jednoczesne stosowanie innych leków  $\beta$ -adrenergicznych lub leków przeciwcholinergicznym może mieć potencjalnie addytywne działanie rozszerzające oskrzela.

Hipokaliemia może zwiększać skłonność do występowania zaburzeń rytmu serca u pacjentów leczonych glikozydami naparstnicy.

Nie obserwowano interakcji budezonidu i formoterolu z innymi lekami stosowanymi w leczeniu astmy oskrzelowej.

### Dzieci i młodzież

Badania dotyczące interakcji przeprowadzono wyłącznie u dorosłych.

## **4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację**

### Ciąża

Nie ma danych klinicznych dotyczących stosowania u kobiet w ciąży produktu leczniczego Symbicort lub jednocześnie formoterolu i budezonidu. Dane pochodzące z badania nad rozwojem zarodka i płodu przeprowadzonego na szczurach nie wykazały dodatkowego wpływu skojarzenia tych leków.

Nie ma odpowiednich danych dotyczących stosowania formoterolu u kobiet w ciąży. Badania na zwierzętach wykazały, że formoterol powodował działania niepożądane w badaniach nad rozrodczością przy bardzo dużej ekspozycji ogólnoustrojowej (patrz punkt 5.3).

Dane dotyczące przebiegu ciąży u 2000 kobiet stosujących wzięwnie budezonid nie wskazują na zwiększone ryzyko teratogennego działania. W badaniach na zwierzętach wykazano, że glikokortykosteroidy powodują wady rozwojowe (patrz punkt 5.3). Wydaje się, że dane te nie mają znaczenia u ludzi, jeżeli budezonid podaje się w zalecanych dawkach.

Badania na zwierzętach wykazały również związek pomiędzy ekspozycją na zbyt wysokie, choć jeszcze nie teratogenne dawki glikokortykosteroidów w okresie prenatalnym a zwiększonym ryzykiem opóźnienia rozwoju wewnątrzmacicznego, chorób układu krążenia w wieku dorosłym, trwałych zmian wysycenia receptora glikokortykosteroidowego oraz zmian w metabolizmie i działaniu neuroprzekazników.

Symbicort można stosować w ciąży tylko wtedy, gdy korzyści przewyższają potencjalne ryzyko. Należy zastosować najmniejszą skuteczną dawkę budezonidu, która zapewnia odpowiednią kontrolę astmy.

### Karmienie piersią

Budezonid przenika do mleka kobiecego, jednak stosowany w dawkach terapeutycznych nie powinien mieć wpływu na dziecko karmione piersią. Nie wiadomo, czy formoterol przenika do mleka kobiecego. U szczurów wykazano małe stężenie formoterolu w mleku karmiących samic. Zastosowanie produktu leczniczego Symbicort u kobiet karmiących piersią można rozważyć tylko wtedy, gdy spodziewane korzyści dla matki przewyższają potencjalne ryzyko dla dziecka.

### Płodność

Nie ma dostępnych danych dotyczących potencjalnego wpływu budezonidu na płodność. Badania na zwierzętach dotyczące wpływu na reprodukcję wykazały zmniejszenie płodności u samców szczurów podczas ekspozycji ogólnoustrojowej na duże dawki formoterolu (patrz punkt 5.3).

## **4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn**

Symbicort nie wpływa lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

## **4.8 Działania niepożądane**

Ze względu na to, że produkt Symbicort zawiera zarówno budezonid i formoterol, po jego zastosowaniu możliwe jest wystąpienie tego samego rodzaju działań niepożądanych, jakie były obserwowane po zastosowaniu budezonidu i formoterolu. Jednoczesne podanie tych dwóch substancji nie powoduje zwiększenia częstości występowania działań niepożądanych. Najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi leku są farmakologicznie przewidywalne działania niepożądane typowe dla agonistów receptorów  $\beta_2$ -adrenergicznych, takie jak drżenie i kołatanie serca. Są one łagodne i zwykle ustępują po kilku dniach od rozpoczęcia leczenia.

Wymienione poniżej działania niepożądane związane ze stosowaniem budezonidu i formoterolu, pogrupowano zgodnie z klasyfikacją układów i narządów oraz częstością występowania. Częstość występowania określono następująco: bardzo często ( $\geq 1/10$ ), często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ), niezbyt często ( $\geq 1/1\ 000$  do  $< 1/100$ ), rzadko ( $\geq 1/10\ 000$  do  $< 1/1\ 000$ ), bardzo rzadko ( $< 1/10\ 000$ ).

**Tabela 1**

<b>Klasyfikacja układów i narządów</b>	<b>Częstość występowania</b>	<b>Działania niepożądane</b>
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Często	Zakażenia grzybicze (kandydoza) jamy ustnej i gardła Zapalenie płuc (u pacjentów z POChP)
Zaburzenia układu immunologicznego	Rzadko	Natychmiastowe i opóźnione reakcje nadwrażliwości, np. wyprysk, pokrzywka, świąd, zapalenie skóry, obrzęk naczynioruchowy i reakcja anafilaktyczna
Zaburzenia endokrynologiczne	Bardzo rzadko	Zespół Cushinga, zahamowanie czynności nadnerczy, spowolnienie wzrostu, zmniejszenie gęstości mineralnej kości
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Rzadko	Hipokaliemia
	Bardzo rzadko	Hiperglikemia
Zaburzenia psychiczne	Niezbyt często	Agresja, nadpobudliwość psychoruchowa, niepokój, zaburzenia snu
	Bardzo rzadko	Depresja, zmiany zachowania (głównie u dzieci)
Zaburzenia układu nerwowego	Często	Bóle głowy, drżenia mięśni
	Niezbyt często	Zawroty głowy
	Bardzo rzadko	Zaburzenia smaku



Zaburzenia oka	Niezbyt często	Nieostre widzenie (patrz także punkt 4.4)
	Bardzo rzadko	Zaćma i jaskra
Zaburzenia serca	Często	Kołatanie serca
	Niezbyt często	Tachykardia
	Rzadko	Zaburzenia rytmu serca, np. migotanie przedsionków, tachykardia nadkomorowa, skurcze dodatkowe
	Bardzo rzadko	Dławica piersiowa. Wydłużenie odstępu QTc
Zaburzenia naczyniowe	Bardzo rzadko	Zmiany ciśnienia tętniczego
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Często	Łagodne podrażnienie gardła, kaszel, dysfonia w tym chrypka
	Rzadko	Skurcz oskrzeli
Zaburzenia żołądka i jelit	Niezbyt często	Nudności
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Niezbyt często	Łatwe siniaczenie
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Niezbyt często	Kurcze mięśni

Zakażenia grzybicze jamy ustnej i gardła spowodowane są osadzeniem się leku. W celu zminimalizowania ryzyka takich zakażeń należy poradzić pacjentom przepłukanie jamy ustnej wodą po każdym zastosowaniu leku w dawce podtrzymującej. Zakażenia grzybicze jamy ustnej i gardła reagują zwykle na miejscowe leczenie przeciwgrzybicze bez potrzeby przerywania stosowania wziewnego glikokortykosteroidu. Jeżeli w jamie ustnej i gardle wystąpią pleśniawki, pacjent powinien płukać jamę ustną wodą także po inhalacjach doraźnych.

Podobnie jak w przypadku innych terapii wziewnych, bardzo rzadko, u mniej niż 1 na 10 000 pacjentów, wystąpić może paradoksalny skurcz oskrzeli, co objawia się nasileniem świstów oskrzelowych i duszności bezpośrednio po przyjęciu dawki leku. Paradoksalny skurcz oskrzeli reaguje na krótko działające wziewne leki rozszerzające oskrzela i należy leczyć go od razu po wystąpieniu. Należy wówczas natychmiast przerwać stosowanie produktu leczniczego Symbicort, ocenić stan pacjenta i wprowadzić leczenie alternatywne, jeśli konieczne (patrz punkt 4.4).

Mogą wystąpić objawy związane z ogólnoustrojowym działaniem wziewnych glikokortykosteroidów, szczególnie, gdy leki te są stosowane długotrwale i w dużych dawkach. Prawdopodobieństwo wystąpienia tych objawów po zastosowaniu wziewnych glikokortykosteroidów jest znacznie mniejsze niż po zastosowaniu glikokortykosteroidów doustnych. Do możliwych objawów ogólnoustrojowych zalicza się: zespół Cushinga, objawy zbliżone do zespołu Cushinga, zahamowanie czynności nadnerczy, spowolnienie wzrostu u dzieci i młodzieży, zmniejszenie gęstości mineralnej kości, zaćmę i jaskrę. Może wystąpić także zwiększona wrażliwość na infekcje oraz zaburzenie zdolności przystosowania się do sytuacji stresowych. Działania takie prawdopodobnie zależne są od dawki, czasu ekspozycji, jednoczesnej i wcześniejszej ekspozycji na działanie steroidów oraz od indywidualnej wrażliwości.

Leczenie agonistami receptorów  $\beta_2$ -adrenergicznych może powodować zwiększenie stężenia insuliny, wolnych kwasów tłuszczowych, glicerolu i związków ketonowych.

#### Dzieci i młodzież

Zaleca się regularną kontrolę wzrostu dzieci otrzymujących długotrwale leczenie wziewnymi glikokortykosteroidami (patrz punkt 4.4).

#### Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać

wszelkie podejrzewane działania niepożądane do Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Al. Jerozolimskie 181C

02-222 Warszawa

Tel.: + 48 22 49 21 301

Faks: + 48 22 49 21 309

Strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

#### **4.9 Przedawkowanie**

Przedawkowanie formoterolu może prowadzić do objawów typowych dla agonistów receptorów  $\beta_2$ -adrenergicznych, takich jak: drżenia mięśni, bóle głowy, uczucie kołatania serca. Zgłaszano pojedyncze przypadki tachykardii, hiperglikemii, hipokaliemii, wydłużenia odstępu QTc, arytmii, nudności oraz wymiotów. Może być wskazane leczenie objawowe i podtrzymujące. Po podaniu dawki 90 mikrogramów formoterolu w ciągu 3 godzin u pacjentów z ostrym skurczem oskrzeli nie obserwowano problemów świadczących o zagrożeniu bezpieczeństwa.

Ostre przedawkowanie budesonidu, nawet przy zastosowaniu nadmiernych dawek, nie powinno stanowić problemu klinicznego. Budesonid stosowany długotrwale w zbyt dużych dawkach może powodować występowanie ogólnoustrojowych działań glikokortykosteroidów, takich jak podwyższone stężenie tych hormonów we krwi i zahamowanie czynności nadnerczy.

W razie konieczności przerwania leczenia produktem leczniczym Symbicort z powodu objawów wywołanych przedawkowaniem jego składnika, formoterolu, należy rozważyć zapewnienie odpowiedniego leczenia samym tylko glikokortykosteroidem wziewnym.

### **5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE**

#### **5.1 Właściwości farmakodynamiczne**

Grupa farmakoterapeutyczna: leki stosowane w chorobach obturacyjnych dróg oddechowych: adrenomimetyki, środki wziewne.

Kod ATC: R03AK07

#### Mechanizm działania i działanie farmakodynamiczne

Produkt leczniczy Symbicort zawiera budesonid i formoterol. Budesonid i formoterol wykazują różny mechanizm działania. Podane razem wykazują działanie synergistyczne, co prowadzi do zmniejszenia liczby zaostrzeń astmy. Mechanizmy działania obu tych substancji zostały omówione poniżej.

#### *Budesonid*

Budesonid jest glikokortykosteroidem, który po podaniu wziewnym wykazuje zależne od dawki działanie przeciwzapalne w drogach oddechowych, co skutkuje zmniejszeniem nasilenia objawów i zmniejszeniem liczby zaostrzeń astmy. Po podaniu budesonidu wziewnie obserwuje się mniejsze nasilenie działań niepożądanych w porównaniu z ogólnoustrojowym podawaniem kortykosteroidów. Dokładny mechanizm działania przeciwzapalnego glikokortykosteroidów nie został poznany.

#### *Formoterol*

Formoterol jest selektywnym agonistą receptora  $\beta_2$ -adrenergicznego, który po podaniu wziewnym powoduje szybki i długo utrzymujący się rozkurcz mięśni gładkich oskrzeli u pacjentów z odwracalną obturacją dróg oddechowych. Działanie rozszerzające oskrzela jest zależne od dawki, występuje w ciągu 1 minuty do 3 minut po inhalacji i utrzymuje się co najmniej 12 godzin po inhalacji pojedynczej dawki.

## Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

### **Astma**

Przeprowadzone badania kliniczne u dorosłych wykazały, że dodanie formoterolu do budezonidu skutkuje złagodzeniem objawów astmy, poprawą czynności płuc i zmniejszeniem liczby zaostrzeń choroby. Dwa badania kliniczne (trwające 12 tygodni) wykazały, że poprawa parametrów czynności płuc po zastosowaniu budezonidu z formoterolem była taka sama, jak po skojarzonym zastosowaniu formoterolu i budezonidu jako odrębnych leków oraz większa niż po zastosowaniu samego budezonidu. We wszystkich badanych grupach pacjenci stosowali w razie konieczności krótko działające leki z grupy agonistów receptorów  $\beta_2$ -adrenergicznych. Nie zaobserwowano zmniejszenia skuteczności produktu leczniczego Symbicort z upływem czasu.

Przeprowadzono dwa 12-tygodniowe badania kliniczne, w których 265 dzieci w wieku od 6 do 11 lat otrzymywało dawki podtrzymujące budezonidu z formoterolem [2 inhalacje po (80  $\mu$ g + 4,5  $\mu$ g)/dawkę inhalacyjną dwa razy na dobę] i w razie konieczności krótko działające leki z grupy agonistów receptorów  $\beta_2$ -adrenergicznych. W obu badaniach wykazano poprawę czynności płuc i dobrą tolerancję w porównaniu ze stosowaniem równoważnej dawki budezonidu w monoterapii.

### **POChP**

W dwóch trwających 12 miesięcy badaniach, oceniano wpływ na czynność płuc i częstość występowania zaostrzeń choroby (definiowanych jako okresy stosowania steroidów doustnych i (lub) konieczność stosowania antybiotyków i (lub) leczenie szpitalne) u pacjentów z umiarkowaną do ciężkiej postacią POChP. Kryterium włączenia do obu badań była wartość FEV<sub>1</sub> przed podaniem leku rozszerzającego oskrzela wynosząca <50% wartości należnej.

Mediana wartości FEV<sub>1</sub> przy włączeniu do badania wynosiła 42% wartości należnej (po podaniu leku rozszerzającego oskrzela).

Średnia liczba zaostrzeń na rok (zgodnie z definicją podaną powyżej) była istotnie mniejsza w grupie przyjmującej budezonid i formoterol w porównaniu z grupą przyjmującą jedynie formoterol lub placebo (średnia liczba zaostrzeń wynosiła 1,4 w porównaniu z 1,8-1,9 w grupie przyjmującej placebo lub formoterol). Średnia liczba dni przyjmowania doustnych kortykosteroidów w przeliczeniu na 1 pacjenta podczas 12 miesięcy badania była nieznacznie zmniejszona w grupie przyjmującej budezonid i formoterol (7-8 dni/pacjenta/rok w porównaniu z 11-12 dni w grupie przyjmującej placebo i 9-12 dni w grupie przyjmującej formoterol). Nie wykazano wyższości produktu zawierającego budezonid i formoterol w porównaniu do leczenia samym tylko formoterolem w zakresie zmiany parametrów czynności płuc, takich jak wartość FEV<sub>1</sub>.

## **5.2 Właściwości farmakokinetyczne**

### Wchłanianie

Połączenie stałych dawek budezonidu i formoterolu i odpowiadające mu produkty zawierające pojedyncze substancje lecznicze są biorównoważne w zakresie ogólnoustrojowej ekspozycji na budezonid i formoterol. Pomimo to, po zastosowaniu złożonego produktu leczniczego zaobserwowano nieco większe zahamowanie wytwarzania kortyzolu niż po jednoczesnym podaniu produktów leczniczych zawierających pojedyncze substancje lecznicze. Uważa się, że różnica ta nie ma wpływu na bezpieczeństwo kliniczne pacjenta.

Nie obserwowano interakcji farmakokinetycznych między budezonidem a formoterolem.

Parametry farmakokinetyczne dla odnośnych substancji, były porównywalne po podaniu budezonidu oraz formoterolu w postaci produktów pojedynczych oraz po podaniu w postaci produktu złożonego. W odniesieniu do budezonidu po zastosowaniu produktu złożonego następujące parametry farmakokinetyczne miały wartości nieznacznie większe: AUC (powierzchnia pola pod krzywą), szybkość wchłaniania oraz maksymalne stężenie w osoczu. W przypadku formoterolu maksymalne

stężenie w osoczu było podobne po podaniu pojedynczego leku oraz po podaniu produktu złożonego. Po podaniu wziewnym budezonid jest szybko wchłaniany i osiąga maksymalne stężenie w osoczu w ciągu 30 minut. W badaniach klinicznych po inhalacji z użyciem inhalatora proszkowego średnia depozycja budezonidu w płucach wynosiła od 32 do 44% dostarczonej dawki. Biodostępność ogólnoustrojowa wynosi około 49% dostarczonej dawki. U dzieci w wieku 6-16 lat depozycja w płucach zmniejsza się w tym samym stopniu, co u pacjentów dorosłych po podaniu takiej samej dawki. Nie określono uzyskanego stężenia w osoczu.

Formoterol po podaniu wziewnym jest szybko wchłaniany i osiąga maksymalne stężenie w osoczu w ciągu 10 minut po inhalacji. W badaniach klinicznych średnia depozycja formoterolu w płucach po inhalacji za pomocą inhalatora proszkowego wynosiła od 28% do 49% dostarczonej dawki, a jego biodostępność ogólnoustrojowa wynosi około 61% dostarczonej dawki.

#### Dystrybucja i metabolizm

Formoterol wiąże się z białkami osocza w około 50%, a budezonid w około 90%. Objętość dystrybucji wynosi około 4 l/kg dla formoterolu i 3 l/kg dla budezonidu. Formoterol jest unieczynniany w procesie sprzęgania (powstają czynne O-demetylowane i deformylowane metabolity, które są obserwowane głównie w nieczynnej postaci sprzężonej). Budezonid w znacznym stopniu (około 90%) podlega biotransformacji podczas pierwszego przejścia przez wątrobę, do metabolitów o małej aktywności glikokortykosteroidowej. Aktywność glikokortykosteroidowa głównych metabolitów (6 $\beta$ -hydroksybudezonidu i 16 $\alpha$ -hydroksyprednizolonu) wynosi mniej niż 1% aktywności budezonidu. Nie obserwowano jakichkolwiek reakcji metabolicznych czy też jakichkolwiek reakcji wypierania pomiędzy formoterolem a budezonidem.

#### Eliminacja

Większa część dawki formoterolu jest metabolizowana w wątrobie, a następnie wydalana przez nerki. Po inhalacji, od 8 do 13% dostarczonej dawki formoterolu jest wydalane w postaci niezmienionej z moczem. Formoterol ma duży klirens ogólnoustrojowy wynoszący około 1,4 l/min, a okres półtrwania wynosi średnio 17 godzin.

Głównym izoenzymem biorącym udział w metabolizmie budezonidu jest CYP3A4. Metabolity budezonidu są wydalane z moczem w postaci niezmienionej lub sprzężonej. Tylko nieistotna ilość budezonidu wykrywana jest w postaci niezmienionej w moczu. Budezonid charakteryzuje się dużym klirensiem ogólnoustrojowym, wynoszącym około 1,2 l/min, a okres półtrwania w osoczu po podaniu dożylnym wynosi średnio 4 godziny.

Farmakokinetyka budezonidu i formoterolu u dzieci i pacjentów z niewydolnością nerek jest nieznana. Ekspozycja na budezonid i formoterol może być zwiększona u pacjentów z chorobami wątroby.

#### Liniowość lub nieliniowość

Ekspozycja ogólnoustrojowa na budezonid i formoterol wykazuje liniową zależność z zastosowaną dawką.

### **5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie**

Obserwowane w badaniach na zwierzętach objawy toksyczności budezonidu i formoterolu, podawanych w skojarzeniu lub oddzielnie, były związane ze zwiększeniem aktywności farmakologicznej.

Badania wpływu na rozrodczość zwierząt wykazały, że kortykosteroidy, takie jak budezonid, mogą powodować wady rozwojowe (rozszerzenie podniebienia, zniekształcenia układu kostnego). Wyników badań na zwierzętach nie można jednak odnieść do ludzi, gdy lek jest stosowany w zalecanych dawkach. Badania wpływu formoterolu na rozrodczość zwierząt wykazują nieznaczne zmniejszenie płodności u samców szczurów przy większej ekspozycji ogólnoustrojowej oraz mniejszą liczbę implantacji zarodków, jak również zmniejszenie przeżywalności okołoporodowej płodów

i zmniejszenie masy urodzeniowej przy znacznie większych ekspozycjach ogólnoustrojowych niż te osiągnięte podczas stosowania klinicznego. Jednakże, nie wydaje się, aby wyniki tych doświadczeń na zwierzętach miały znaczenie dla ludzi.

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

Laktoza jednowodna (zawiera białka mleka).

### **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Nie dotyczy.

### **6.3 Okres ważności**

3 lata.

### **6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania**

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

### **6.5 Rodzaj i zawartość opakowania**

Symbicort Turbuhaler jest wielodawkowym inhalatorem proszkowym napędzanym powietrzem wdychanym. Inhalator jest biały i ma czerwone pokrętko. Inhalator jest wykonany z różnych tworzyw sztucznych (różnych rodzajów plastiku) (PP, PC, HDPE, LDPE, LLDPE, PBT). W opakowaniach zewnętrznych znajduje się 1, 2, 3, 10 lub 18 inhalatorów zawierających po 60 dawek.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

### **6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania**

Bez szczególnych wymagań.

## **7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

AstraZeneca AB  
151 85 Södertälje  
Szwecja

## **8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

18981

## **9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 18.11.2011 r.  
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 09.10.2014 r.

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU  
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

26 lutego 2021