

## SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

### 1. NÁZOV LIEKU

Symbicort 160 mikrogramov/4,5 mikrogramov/inhalačná dávka  
inhalačná suspenzia v tlakovom obale

### 2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá uvoľnená dávka (dávka uvoľnená z náustku inhalátora) obsahuje: budezonid 160 mikrogramov/inhalačnú dávku a dihydrát formoterólium-fumarátu 4,5 mikrogramov/inhalačnú dávku.

To zodpovedá odmeranej dávke obsahujúcej 200 mikrogramov/inhalačnú dávku budezonidu a 6 mikrogramov/inhalačnú dávku dihydrátu formoterólium-fumarátu.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

### 3. LIEKOVÁ FORMA

Inhalačná suspenzia v tlakovom obale.

Biela suspenzia v hliníkovom tlakovom obale vsadenom v červenom dávkovači so sivým ochranným krytom.

### 4. KLINICKÉ ÚDAJE

#### 4.1 Terapeutické indikácie

##### **Chronická obštrukčná choroba pľúc (CHOCHP)**

Symbicort je indikovaný dospelým vo veku od 18 rokov na symptomatickú liečbu pacientov s CHOCHP s úsilným výdychovým objemom za 1 sekundu (FEV<sub>1</sub>) < 70 % predpokladanej normálnej hodnoty (po podaní bronchodilatancia) a s exacerbáciou v anamnéze napriek pravidelnej liečbe bronchodilatanciami (pozri tiež časť 4.4).

#### 4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Spôsob podávania: Inhalačné použitie.

##### **CHOCHP**

*Odporúčaná dávka:*

*Dospelí:* 2 inhalačné dávky dvakrát denne.

##### **Všeobecné informácie**

*Osobitné skupiny pacientov:*

U starších pacientov nie je potrebná žiadna osobitná úprava dávkovania. K dispozícii nie sú žiadne údaje o použití Symbicortu u pacientov s poruchou funkcie pečene alebo obličiek. Vzhľadom na to, že budezonid aj formoterol sú primárne eliminované pečňovým metabolizmom, možno u pacientov s ťažkou cirhózou pečene očakávať zvýšenú expozíciu.

*Pediatrická populácia*

U detí vo veku do 11 rokov a dospievajúcich vo veku 12 až 17 rokov nie je použitie Symbicortu 160 mikrogramov/4,5 mikrogramov na symptomatickú liečbu CHOCHP.

### **Pokyny na správne používanie Symbicortu**

Pri stlačení dávkovača inhalátora Symbicort sa z tlakového obalu vysokou rýchlosťou uvoľní objem suspenzie. Keď pacient pri súčasnom stlačení dávkovača vdychuje cez náustok inhalátora, liečivá sa spolu s vdychovaným vzduchom dostávajú do dýchacích ciest.

So Symbicortom (inhalačná suspenzia v tlakovom obale) sa zvyčajne odporúča použitie inhalačného nadstavca (napr. *AeroChamber Plus Flow Vu alebo AeroChamber Plus*), najmä u pacientov, ktorí majú alebo pravdepodobne budú mať ťažkosti s koordináciou stlačenia nádoby inhalátora a inhaláciou (pozri časť 5.2).

**Poznámka:** Pacientov treba poučiť o správnom používaní a starostlivosti o inhalátor a inhalačný nadstavec a je potrebné skontrolovať ich inhalačnú techniku na zaistenie optimálneho podania inhalovaného liečiva do pľúc. Je dôležité pacienta poučiť:

- Pozorne si prečítať návod na použitie v písomnej informácii pre používateľa, ktorá je súčasťou balenia každého inhalátora.
- Ak sa má použiť inhalačný nadstavec, dôkladne si prečítať pokyny na použitie v písomnej informácii pre používateľa, ktorá je priložená ku každému inhalačnému nadstavcu.
- Nepoužívať inhalátor v prípade, že vysušovadlo, ktoré je vnútri vonkajšieho obalu, uniklo zo zásobníka.
- Pred každým použitím inhalátor dobre pretrepať po dobu aspoň 5 sekúnd, aby sa jeho obsah dostatočne premiešal.
- Inhalátor pripraviť na použitie dvoma vstrekmí do vzduchu, ak je inhalátor nový, nebol používaný viac ako týždeň alebo spadol.
- Odstrániť kryt z náustka.
- Inhalátor držať vo vzpriamenej polohe.
- Náustok inhalátora vložiť do úst. Počas pomalého a hlbokého nádychu pevne stlačiť dávkovač, aby sa uvoľnila dávka lieku. Pokračovať v nádychu a zadržať dych na približne 10 sekúnd alebo na tak dlho, ako je bez ťažkostí zvládnuteľné. Inhalácia súčasne so stlačením inhalátora zabezpečí, že liečivá sa dostanú do pľúc.
- Inhalátor znovu pretrepať a dávku zopakovať.
- Po použití znovu nasadiť kryt na náustok.
- Po inhalácii predpísanej dávky vypláchnuť ústa vodou, aby sa minimalizovalo riziko vzniku orofaryngeálnej kandidózy.
- Pravidelne čistiť náustok inhalátora, aspoň jedenkrát týždenne čistou suchou utierkou.
- Zabrániť kontaktu inhalátora s vodou.

### **4.3 Kontraindikácie**

Precitlivenosť na liečivá alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

### **4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní**

#### Odporúčania týkajúce sa dávkovania

Pacientov treba poučiť, aby mali vždy k dispozícii svoj záchranný inhalátor.

Pacientov treba upozorniť, aby užívali svoju udržiavaciu dávku Symbicortu tak, ako im to predpísal lekár, aj keď sú asymptomatickí.

Aby sa znížilo riziko orofaryngeálnej kandidózy (pozri časť 4.8), pacienta treba poučiť, aby si po inhalácii dávky vypláchnol ústa vodou.

Liečbu Symbicortom sa odporúča ukončiť len pod dohľadom lekára.

#### Zhoršenie ochorenia

Ak sa pacient nazdáva, že liečba nie je účinná, je potrebné, aby sa poradil s lekárom. Náhle a progresívne zhoršenie kontroly CHOCHP je potenciálne život ohrozujúce a pacient sa musí okamžite podrobiť lekárskemu vyšetreniu. V tejto situácii sa má zvážiť potreba zvýšenia dávok kortikosteroidov, napr. začať liečbu perorálnymi kortikosteroidmi alebo v prípade infekcie liečbu antibiotikami.

#### Prechod z perorálnej liečby

Ak je dôvod predpokladať, že následkom predchádzajúcej systémovej liečby steroidmi došlo k zhoršeniu funkcie nadobličiek, pri prechode na liečbu Symbicortom je u pacientov potrebné postupovať opatrne.

Liečba inhalačným budezonidom má výhodu v tom, že zvyčajne minimalizuje potrebu perorálnych steroidov, lenže riziko zhoršenej funkčnej rezervy nadobličiek pri prevedení pacienta z liečby perorálnymi steroidmi na inhalačné môže pretrvávajúť značný čas. Obnovenie funkcie nadobličiek môže trvať značnú dobu po ukončení liečby perorálnymi kortikosteroidmi, a z tohto dôvodu môže u pacientov liečených perorálnymi kortikosteroidmi, u ktorých sa zmenila liečba na liečbu inhalačným budezonidom, pretrvávajúť dlhší čas riziko zhoršenej funkcie nadobličiek. Za takýchto okolností sa má pravidelne sledovať funkcia osi hypotalamus-hypofýza-nadobličky (HPA).

Počas prechodu z perorálnej liečby na Symbicort sa systémový steroidový účinok spravidla zníži, čo môže viesť k výskytu alergických alebo artritických príznakov ako sú rinitída, ekzém a bolesť svalov a kĺbov. Tieto stavy sa majú liečiť súbežným podávaním špecifickej liečby. Ak sa v ojedinelých prípadoch objavia príznaky ako sú únava, bolesť hlavy, nauzea a vracanie, má sa zvážiť podozrenie na všeobecne nedostatočný glukokortikosteroidový účinok. V takýchto prípadoch je niekedy potrebné prechodné zvýšenie dávky perorálnych glukokortikosteroidov.

#### Interakcie s inými liekmi

Súbežnej liečbe itrakonazolom, ritonavírom alebo inými silnými inhibítormi CYP3A4 sa má vyhnúť (pozri časť 4.5). Ak to nie je možné, časový interval medzi podaním interagujúcich liečiv má byť čo najdlhší.

#### Opatrnosť pri osobitných ochoreniach

Symbicort sa má podávať opatrne pacientom s tyreotoxikózou, feochromocytómom, diabetom mellitus, neliečenou hypokaliémiou, hypertrofickou obštrukčnou kardiomyopatiou, idiopatickou subvalvulárnou aortálnou stenózou, ťažkou hypertenziou, aneurysmom alebo s inými ťažkými kardiovaskulárnymi poruchami, akými sú ischemická choroba srdca, tachyarytmie alebo ťažká forma srdcového zlyhania.

Pri liečbe pacientov s predĺženým QTc intervalom sa má postupovať s opatrnosťou. Samotný formoterol môže viesť k predĺženiu QTc intervalu.

Pri liečbe vysokými dávkami agonistov  $\beta_2$ -adrenoreceptora môže dôjsť k potenciálne závažnej hypokaliémii. Súbežná liečba agonistami  $\beta_2$ -adrenoreceptora s liečivami, ktoré môžu vyvolať hypokaliémiu alebo môžu zosilniť hypokaliemický účinok, napr. xantínovými derivátmi, steroidmi a diuretikami, môže zvýrazniť možný hypokaliemický účinok agonistu  $\beta_2$ -adrenoreceptora. Za týchto okolností sa odporúča sledovať sérové koncentrácie draslíka.

Rovnako ako v prípade všetkých agonistov  $\beta_2$ -adrenoreceptora sa pri liečbe diabetických pacientov má zvážiť prídavná kontrola glykémie.

Potreba inhalačných kortikosteroidov sa má prehodnotiť u pacientov s aktívnou alebo latentnou tuberkulózou pľúc, mykotickou a vírusovou infekciou dýchacích ciest.

#### Systémové účinky

Pri inhalačných kortikosteroidoch, najmä pri dlhodobom podávaní vysokých dávok, sa môžu objaviť systémové účinky. Výskyt týchto účinkov pri inhalačnej liečbe je oveľa menej pravdepodobný ako pri

perorálnych kortikosteroidoch. Možné systémové účinky zahŕňajú Cushingov syndróm, cushingoidné prejavy, adrenálnu supresiu, spomalenie rastu u detí a dospelých, zníženie hustoty kostných minerálov, kataraktu a glaukóm a zriedkavejšie sa môžu vyskytnúť účinky na psychiku alebo správanie vrátane psychomotorickej hyperaktivity, porúch spánku, úzkosti, depresie alebo agresivity (hlavne u detí) (pozri časť 4.8).

Možné účinky na hustotu kostí sa majú zväziť predovšetkým u pacientov dlhodobo užívajúcich vysoké dávky, u ktorých sú súčasne prítomné rizikové faktory osteoporózy. Dlhodobé skúšania s inhalačným budezonidom u detí s priemernými dennými dávkami 400 mikrogramov (odmeraná dávka) alebo u dospelých s dennými dávkami 800 mikrogramov (odmeraná dávka) nepreukázali žiadne významné účinky na hustotu kostných minerálov. K dispozícii nie sú žiadne údaje týkajúce sa účinku Symbicortu pri vyšších dávkach.

Poruchy videnia môžu byť hlásené pri systémovom a lokálnom použití kortikosteroidov. Ak sa u pacienta objavia symptómy, ako rozmazané videnie alebo iné poruchy videnia, pacient má byť odporučený k oftalmológovi na posúdenie možných príčin, medzi ktoré môže patriť sivý zákal, glaukóm alebo zriedkavé ochorenia, ako napríklad centrálna serózna chorioretinopatia (CSCR), ktoré boli hlásené po použití systémových a lokálnych kortikosteroidov.

#### Adrenálna funkcia

Liečba doplnkovými systémovými steroidmi sa nesmie náhle ukončiť.

Dlhodobá liečba vysokými dávkami inhalačných kortikosteroidov, predovšetkým dávkami vyššími ako sú odporúčané dávky, môže tiež viesť ku klinicky významnej adrenálnej supresii. Preto sa má v obdobiach stresu, ako sú ťažké infekcie alebo naplánovaná operácia, zväziť prídavná liečba systémovými kortikosteroidmi. Rýchle zníženie dávky steroidov môže vyvolať akútnu adrenálnu krízu. Príznaky a prejavy akútnej adrenálnej krízy môžu byť trochu neurčité, ale môžu zahŕňať anorexiu, bolesť brucha, zníženie telesnej hmotnosti, únavu, bolesť hlavy, nauzeu, vracanie, zníženie úrovne vedomia, záchvaty, hypotenziu a hypoglykémiiu.

#### Paradoxný bronchospazmus

Tak ako pri inej inhalačnej liečbe sa môže vyskytnúť paradoxný bronchospazmus, prejavujúci sa zvýšením sipotu a dýchavičnosťou okamžite po podaní dávky. Ak sa u pacienta objaví paradoxný bronchospazmus, liečba Symbicortom sa má okamžite ukončiť, pacient sa má vyšetriť a podľa potreby sa má zvoliť alternatívna liečba. Paradoxný bronchospazmus reaguje na rýchlo pôsobiace inhalačné bronchodilatancia a má sa liečiť okamžite (pozri časť 4.8).

#### Populácia s CHOCHP

K dispozícii nie sú žiadne údaje z klinických skúšaní týkajúce sa použitia Symbicortu u pacientov s CHOCHP s  $FEV_1$  pred podaním bronchodilatancia  $> 50$  % predpokladanej normálnej hodnoty a s  $FEV_1$  po podaní bronchodilatancia  $< 70$  % predpokladanej normálnej hodnoty (pozri časť 5.1).

U pacientov s CHOCHP liečených inhalačnými kortikosteroidmi sa pozorovalo zvýšenie výskytu pneumónií vrátane pneumónií vyžadujúcich hospitalizáciu. Existuje niekoľko dôkazov o zvýšenom riziku pneumónií so zvyšujúcou sa dávkou steroidu, ale nepreukázalo sa to presvedčivo naprieč všetkými štúdiami.

Neexistuje žiadny presvedčivý klinický dôkaz o rozdieloch vo veľkosti rizika pneumónií v rámci skupiny inhalačných kortikosteroidov.

U pacientov s CHOCHP musia lekári zostať ostražití kvôli možnému vzniku pneumónie, pretože klinické prejavy takýchto infekcií sa prekrývajú s príznakmi exacerbácií CHOCHP.

Rizikové faktory vzniku pneumónie u pacientov s CHOCHP zahŕňajú súčasné fajčenie, starší vek, nízky index telesnej hmotnosti (BMI) a ťažkú CHOCHP.

## 4.5 Liekové a iné interakcie

### *Farmakokinetické interakcie*

Silné inhibítory CYP3A4 (napr. ketokonazol, itraconazol, vorikonazol, posakonazol, klaritromycín, telitromycín, nefazodón a inhibítory HIV proteázy) môžu výrazne zvýšiť plazmatické koncentrácie budezonidu a ich súbežnému použitiu sa má vyhnúť. Ak to nie je možné, časový interval medzi podaním inhibítora a budezonidu má byť čo najdlhší (pozri časť 4.4).

Silný inhibítor CYP3A4 ketokonazol v dávke 200 mg jedenkrát denne zvýšil plazmatické koncentrácie súbežne podávaného perorálneho budezonidu (jednorazová dávka 3 mg) v priemere šesťnásobne. Ak sa ketokonazol podával 12 hodín po budezonide, koncentrácia sa v priemere zvýšila len trojnásobne, čo ukazuje, že oddelenie času podania môže znížiť nárast plazmatických koncentrácií. Obmedzené údaje o tejto interakcii pri inhalačnej liečbe vysokými dávkami budezonidu naznačujú, že pri súbežnom podávaní inhalačného budezonidu (jednorazová dávka 1000 µg) spolu s itraconazolom v dávke 200 mg jedenkrát denne, sa môže objaviť výrazné zvýšenie plazmatických koncentrácií (v priemere štvornásobné).

### *Farmakodynamické interakcie*

Blokátory beta-adrenergných receptorov môžu oslabiť alebo inhibovať účinok formoterolu. Preto sa Symbicort nemá podávať súbežne s blokátormi beta-adrenergných receptorov (vrátane očných kvapiek), ak na to nie sú závažné dôvody.

Pri súbežnej liečbe chinidínom, dizopyramidom, prokaínamidom, fenotiazínmi a tricyklickými antidepresívami môže dôjsť k predĺženiu QTc intervalu a k zvýšeniu rizika komorových arytmií.

Levodopa, levotyroxín, oxytocín a alkohol môžu navyše zhoršiť toleranciu myokardu voči  $\beta_2$ -sympatomimetikám.

Súbežná liečba inhibítormi monoaminoxidázy vrátane liečiv s podobnými vlastnosťami, ako sú furazolidón a prokarbazín, môže vyvolať hypertenzné reakcie.

U pacientov, ktorým sa súbežne podáva anestézia halogénovanými uhl'ovodíkmi, je zvýšené riziko arytmií.

Súbežné použitie iných beta-adrenergných alebo anticholinergných liečiv môže mať potenciálne aditívny bronchodilatačný účinok.

Hypokaliémia môže zvýšiť predispozíciu ku vzniku arytmií u pacientov liečených srdcovými glykozidmi.

## 4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

### Gravidita

K dispozícii nie sú žiadne klinické údaje o použití Symbicortu alebo o súbežnej liečbe formoterolom a budezonidom u gravidných žien. Údaje zo štúdie embryofetálneho vývinu na potkanoch nepreukázali žiadny ďalší účinok vyplývajúci z tejto kombinácie liečiv.

K dispozícii nie sú dostatočné údaje o použití formoterolu u gravidných žien. V reprodukčných štúdiách na zvieratách vyvolával formoterol nežiaduce účinky pri veľmi vysokých systémových expozičných koncentráciách (pozri časť 5.3).

Údaje od približne 2 000 gravidných žien nenaznačujú žiadne zvýšenie rizika teratogenity v súvislosti s použitím inhalačného budezonidu. V štúdiách na zvieratách sa preukázalo, že glukokortikoidy indukujú malformácie (pozri časť 5.3). Tieto zistenia však s najväčšou pravdepodobnosťou nie sú pre človeka pri podaní odporúčaných dávok relevantné.

V štúdiách na zvieratách sa preukázal aj podiel nadmernej prenatalnej expozície glukokortikoidom v dávkach nižších ako je rozsah teratogénnych dávok, na zvýšenom riziku spomalenia intrauterinného rastu, kardiovaskulárnych ochorení v dospelosti a trvalých zmien v hustote glukokortikoidných receptorov, premene neurotransmiterov a správani.

Počas gravidity sa má Symbicort použiť iba v prípade, ak prínos lieku preváži možné riziká.

#### Dojčenie

Budezonid sa vylučuje do ľudského mlieka. Pri použití terapeutických dávok sa však neočakáva žiadny účinok na dojčené dieťa. Nie je známe, či sa formoterol vylučuje do ľudského mlieka. Malé množstvo formoterolu sa zistilo v mlieku potkanov. Podávanie Symbicortu dojčiacim ženám sa má zvážiť iba v tom prípade, ak očakávaný prínos pre matku preváži akékoľvek možné riziko pre dieťa.

#### Fertilita

K dispozícii nie sú žiadne údaje o potenciálnom účinku budezonidu na fertilitu. Reprodukčné štúdie s formoterolom na zvieratách preukázali pri vysokej systémovej expozícii mierne zníženú plodnosť u samcov potkanov (pozri časť 5.3).

### **4.7 Ovplynvenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje**

Symbicort nemá žiadny alebo má zanedbateľný vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

### **4.8 Nežiaduce účinky**

Vzhľadom na to, že Symbicort obsahuje liečivá budezonid a formoterol, sa pri jeho podávaní môžu vyskytnúť rovnaké nežiaduce účinky, aké sa hlásili pri používaní oboch liečiv. Pri súbežnom podávaní oboch liečiv sa nepozoroval zvýšený výskyt nežiaducich reakcií. Najčastejšie sa vyskytujúce nežiaduce reakcie súvisiace s liekom sú farmakologicky predvídateľnými nežiaducimi účinkami liečby agonistom  $\beta_2$ -adrenoreceptora, ako sú tremor a palpitácie. Tieto bývajú mierne a zvyčajne vymiznú v priebehu niekoľkých dní liečby.

Nežiaduce reakcie, ktoré sa spájajú s liečbou budezonidom alebo formoterolom sú uvedené nižšie a sú zoradené podľa tried orgánových systémov a frekvencie. Frekvencie sú definované ako: veľmi časté ( $\geq 1/10$ ), časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ), menej časté ( $\geq 1/1\ 000$  až  $< 1/100$ ), zriedkavé ( $\geq 1/10\ 000$  až  $< 1/1\ 000$ ) a veľmi zriedkavé ( $< 1/10\ 000$ ).

**Tabuľka 1**

<u>Trieda orgánových systémov</u>	<u>Frekvencia</u>	<u>Nežiaduca reakcia</u>
Infekcie a nákazy	časté	kandidové infekcie v orofaryngu, pneumónia (u pacientov s CHOCHP)
Poruchy imunitného systému	zriedkavé	okamžité a oneskorené reakcie z precitlivenosti, napr. exantém, urtikária, pruritus, dermatitída, angioedém a anafylaktická reakcia
Poruchy endokrinného systému	veľmi zriedkavé	Cushingov syndróm, adrenálna supresia, spomalenie rastu, zníženie hustoty kostných minerálov
Poruchy metabolizmu a výživy	zriedkavé	hypokaliémia
	veľmi zriedkavé	hyperglykémia
Psychické poruchy	menej časté	agresivita, psychomotorická hyperaktivita, úzkosť, poruchy spánku
	veľmi zriedkavé	depresia, zmeny v správaní (hlavne u detí)
Poruchy nervového systému	časté	bolesť hlavy, tremor
	menej časté	závraty

<b><u>Trieda orgánových systémov</u></b>	<b><u>Frekvencia</u></b>	<b><u>Nežiaduca reakcia</u></b>
	veľmi zriedkavé	poruchy chuti
Poruchy oka	menej časté	rozmazané videnie (pozri tiež časť 4.4)
	veľmi zriedkavé	katarakta a glaukóm
Poruchy srdca a srdcovej činnosti	časté	palpitácie
	menej časté	tachykardia
	zriedkavé	srdcové arytmie, napr. atriálna fibrilácia, supraventrikulárna tachykardia, extrasystoly
	veľmi zriedkavé	angina pectoris, predĺženie QTc intervalu
Poruchy ciev	veľmi zriedkavé	zmeny krvného tlaku
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	časté	mierne podráždenie hrdla, kašeľ, dysfónia vrátane zachrípnutia
	zriedkavé	bronchospazmus
Poruchy gastrointestinálneho traktu	menej časté	nauzea
Poruchy kože a podkožného tkaniva	menej časté	krvné podliatiny
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	menej časté	svalové kŕče

Kandidová infekcia orofaryngu je zapríčinená depozíciou lieku. Aby sa riziko minimalizovalo, treba pacienta poučiť, aby si po každej dávke vypláchol ústa vodou. Orofaryngeálna kandidová infekcia zvyčajne reaguje na topickú antimykotickú liečbu bez potreby ukončiť liečbu inhalačným kortikosteroidom.

Rovnako ako pri inej inhalačnej liečbe sa môže veľmi zriedkavo vyskytnúť paradoxný bronchospazmus, ktorý môže postihovať menej ako 1 z 10 000 osôb, prejavujúci sa zvýšením sipotu a dýchavičnosťou okamžite po podaní dávky. Paradoxný bronchospazmus reaguje na rýchlo pôsobiace inhalačné bronchodilatancia a má sa liečiť okamžite. Liečba Symbicortom sa má okamžite ukončiť, pacient sa má vyšetriť a podľa potreby sa má začať alternatívna liečba (pozri časť 4.4).

Pri inhalačných kortikosteroidoch, najmä pri dlhodobom podávaní vysokých dávok, sa môžu objaviť systémové účinky. Výskyt týchto účinkov je oveľa menej pravdepodobný ako pri perorálnych kortikosteroidoch. Možné systémové účinky zahŕňajú Cushingov syndróm, cushingoidné prejavy, adrenálnu supresiu, spomalenie rastu u detí a dospievajúcich, zníženie hustoty kostných minerálov, kataraktu a glaukóm. Môže sa tiež objaviť zvýšená náchylnosť k infekciám a zhoršenie schopnosti prispôbiť sa stresu. Účinky sú pravdepodobne závislé na dávke, čase expozície, súbežnej a predchádzajúcej expozícii steroidom a individuálnej citlivosti.

Liečba agonistami  $\beta_2$ -adrenoreceptora môže viesť k zvýšeniu hladín inzulínu, voľných mastných kyselín, glycerolu a ketolátok v krvi.

#### Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na **národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V**.

#### **4.9 Predávkovanie**

Predávkovanie formoterolom pravdepodobne vedie k výskytu účinkov typických pre agonisty beta<sub>2</sub>-adrenergických receptorov: tremor, bolesť hlavy, palpitácie. Príznaky hlásené z izolovaných prípadov sú tachykardia, hyperglykémia, hypokaliémia, predĺženie QTc intervalu, arytmia, nauzea a vracanie. V uvedených prípadoch môže byť indikovaná podporná a symptomatická liečba. Pri

podaní dávky 90 mikrogramov formoterolu v priebehu 3 hodín pacientom s akútnou bronchiálnou obštrukciou nevznikli žiadne obavy z hľadiska bezpečnosti.

Nepredpokladá sa, že by akútne predávkovanie budezonidom, dokonca ani v nadmerných dávkach, predstavovalo klinický problém. Pri dlhodobom užívaní nadmerných dávok sa môžu objaviť systémové účinky glukokortikosteroidov, ako sú hyperkorticizmus a adrenálna supresia.

Ak sa má liečba Symbicortom vysadiť pre predávkovanie formoterolovou zložkou lieku, musí sa zväžiť zabezpečenie vhodnej liečby inhalačným kortikosteroidom.

## 5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

### 5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Liečivá na obštrukčnú chorobu dýchacích ciest: sympatomimetiká, inhalačné

ATC kód: R03AK07

#### Mechanizmus účinku a farmakodynamické účinky

Symbicort obsahuje formoterol a budezonid, ktoré majú odlišné spôsoby účinku a vykazujú aditívny efekt v zmysle zníženia výskytu exacerbácií CHOCHP.

#### *Budezonid*

Budezonid je glukokortikosteroid, ktorý má pri inhalačnom podaní dávково závislý protizápalový účinok v dýchacích cestách, čo má za následok zmiernenie príznakov a zníženie počtu exacerbácií CHOCHP. Po podaní inhalačného budezonidu sú závažné nežiaduce účinky menej časté ako pri podávaní systémových kortikosteroidov. Presný mechanizmus účinku zodpovedný za protizápalový účinok glukokortikosteroidov nie je známy.

#### *Formoterol*

Formoterol je selektívny agonista  $\beta_2$ -adrenoreceptora, ktorý pri inhalačnom podaní vyvoláva u pacientov s obštrukciou dýchacích ciest rýchlu a dlhotrvajúcu relaxáciu hladkého svalstva bronchov. Bronchodilatačný účinok je dávково závislý, s nástupom účinku v priebehu 1 – 3 minút a jeho trvanie po podaní jednorazovej dávky je najmenej 12 hodín.

#### Klinická účinnosť a bezpečnosť

Účinnosť a bezpečnosť Symbicortu 160 mikrogramov/4,5 mikrogramov (inhalačná suspenzia v tlakovom obale) v symptomatickej liečbe pacientov s CHOCHP sa hodnotili v dvoch 12-mesačných skúšaniach (skúšanie 001 a 003) a jednom 6-mesačnom skúšaní (skúšanie 002). Symbicort 160 mikrogramov/ 4,5 mikrogramov v dávke 2 inhalácie dvakrát denne bol v skúšaniach 001, 002 a 003 porovnávaný s príslušnou dávkou dihydrátu formoterólium-fumarátu (4,5  $\mu$ g; 2 inhalácie dvakrát denne) a v skúšaní 002 s príslušnou dávkou budezonidu (160  $\mu$ g; 2 inhalácie dvakrát denne).

Primárnymi koncovými ukazovateľmi boli FEV<sub>1</sub> pred dávkou a FEV<sub>1</sub> 1 hodinu po dávke (skúšanie 001 a 002) a exacerbácie CHOCHP (skúšanie 003). Celkovo 4 887 pacientov so stredne ťažkou až ťažkou CHOCHP bolo randomizovaných v rámci 3 skúšaní, z ktorých 1 178 používalo Symbicort 160 mikrogramov/4,5 mikrogramov. Kritériom pre zaradenie pre všetky tri skúšania bol FEV<sub>1</sub> pred podaním bronchodilatancia < 50 % predpokladanej normálnej hodnoty. Medián FEV<sub>1</sub> po podaní bronchodilatancia bol pri vyšetrení v skúšaniach 39 % predpokladanej normálnej hodnoty.

V skúšaniach 001 a 002 vykazoval Symbicort 160 mikrogramov/4,5 mikrogramov v porovnaní s placebom lepší účinok na FEV<sub>1</sub> po dávke (priemerné zvýšenia 180 ml a 170 ml v uvedenom poradí) a FEV<sub>1</sub> pred dávkou (priebežný) (priemerné zvýšenia 90 ml a 80 ml v uvedenom poradí).



V skúšaniach 001 a 002 vykazoval Symbicort 160 mikrogramov/4,5 mikrogramov tiež v porovnaní s formoterolom lepší účinok na FEV<sub>1</sub> po dávke (priemerné zvýšenia 30 ml a 40 ml v uvedenom poradí) a FEV<sub>1</sub> pred dávkou (priebežný) (priemerné zvýšenia 40 ml a 40 ml v uvedenom poradí).

V 12-mesačnom skúšaní (001) viedol Symbicort 160 mikrogramov/4,5 mikrogramov k štatisticky významným a klinicky významným zníženiam počtu ťažkých exacerbácií (definovaných ako zhoršenie CHOCHP vyžadujúce liečbu perorálnymi steroidmi a/alebo hospitalizáciu), s 37 % znížením miery exacerbácie ( $p < 0,001$ ) v porovnaní s placebom a s 25 % znížením miery exacerbácie ( $p = 0,004$ ) v porovnaní s formoterolom. Symbicort významne znížil riziko prvej ťažkej exacerbácie o 34 % v porovnaní s placebom ( $p < 0,001$ ) a o 23 % v porovnaní s formoterolom ( $p=0,015$ ).

Symbicort 160 mikrogramov/4,5 mikrogramov tiež významne znížil dýchavičnosť, dennú potrebu záchrannnej liečby, budenie počas noci a zlepšil kvalitu života súvisiacu so zdravím (meranú pomocou celkového skóre dotazníka SGRQ; St. George's Respiratory Questionnaire) v porovnaní s placebom v oboch skúšaniach.

V podskupinách pacientov skúšaní 001 a 002 sa zmerali sériové hodnoty FEV<sub>1</sub> v priebehu 12 hodín. Medián času do nástupu bronchodilatácie ( $> 15$  % zlepšenie FEV<sub>1</sub>) bol u pacientov používajúcich Symbicort 160 mikrogramov/4,5 mikrogramov 5 minút. Maximálne zlepšenie FEV<sub>1</sub> sa objavilo približne 2 hodiny po dávke a bronchodilatačný účinok po dávke pretrvával zvyčajne v priebehu 12 hodín.

V druhom 12-mesačnom skúšaní (003) viedol Symbicort 160 mikrogramov/4,5 mikrogramov k štatisticky významným zníženiam počtu ťažkých exacerbácií v porovnaní s formoterolom, s 35 % znížením počtu exacerbácií ( $p < 0,001$ ) a s 21 % znížením rizika prvej exacerbácie ( $p=0,026$ ).

Liečba bola dobre znášaná. Hodnotenie bezpečnosti v rámci 3 skúšaní preukázalo, že bezpečnostný profil Symbicortu je konzistentný so stanoveným bezpečnostným profilom lieku Symbicort Turbuhaler a inhalačných liekov s obsahom samotného budezonidu a formoterolu.

#### Pediatrická populácia

U detí a dospelých nie je použitie Symbicortu 160 mikrogramov/4,5 mikrogramov na symptomatickú liečbu CHOCHP.

## **5.2 Farmakokinetické vlastnosti**

### Absorpcia

Po podávaní Symbicortu 160 mikrogramov/4,5 mikrogramov (inhalačná suspenzia v tlakovom obale) (dve alebo štyri inhalácie dvakrát denne) zdravým osobám v priebehu 5 dní, sa plazmatická koncentrácia budezonidu zvýšila spravidla úmerne dávke. V skupine užívajúcej dve inhalácie dvakrát denne bol index akumulácie budezonidu 1,32 a index akumulácie formoterolu 1,77.

V skúšaní s jednorazovou dávkou sa pacientom s CHOCHP podalo 12 inhalácií Symbicortu 80 mikrogramov/4,5 mikrogramov (inhalačná suspenzia v tlakovom obale) (celková dávka 960/54  $\mu$ g). Priemerná maximálna plazmatická koncentrácia budezonidu 3,3 nmol/l sa objavila 30 minút po dávkovaní, zatiaľ čo priemerná maximálna plazmatická koncentrácia formoterolu 167 pmol/l sa dosiahla rýchlo, 15 minút po dávkovaní.

V skúšaní s jednorazovou dávkou sa zdravým dobrovoľníkom podalo 8 inhalácií Symbicortu 160 mikrogramov/4,5 mikrogramov (inhalačná suspenzia v tlakovom obale) (celková dávka 1 280/36  $\mu$ g) a Symbicortu Turbuhaler 160 mikrogramov/4,5 mikrogramov (celková dávka 1 280/36  $\mu$ g). Symbicort (inhalačná suspenzia v tlakovom obale) poskytol do systémovej cirkulácie porovnateľné množstvo liečiv ako Symbicort Turbuhaler. AUC budezonidovej zložky Symbicortu (inhalačná suspenzia v tlakovom obale) tvorila 90 % AUC komparátora Turbuhaler. AUC formoterolovej zložky Symbicortu (inhalačná suspenzia v tlakovom obale) tvorila 116 % AUC komparátora Turbuhaler.

Systémová expozícia budezonidu a formoterolu zo Symbicortu 160 mikrogramov/4,5 mikrogramov (inhalačná suspenzia v tlakovom obale) s inhalačným nadstavcom *AeroChamber Plus Flow Vu* alebo bez neho, sa hodnotila v štúdiu uskutočnenej so zdravými dobrovoľníkmi.

Celková systémová expozícia Symbicortu (inhalačná suspenzia v tlakovom obale), podávaného pomocou inhalačného nadstavca *AeroChamber Plus Flow Vu*, sa zvýšila v porovnaní s podaním bez inhalačného nadstavca s priemernou AUC vyššou o 68 % pre budezonid a o 77 % pre formoterol. Najvyšší nárast expozície s inhalačným nadstavcom sa pozoroval u jedincov s nízkou expozíciou pri inhalácii bez inhalačného nadstavca (s najvyššou pravdepodobnosťou z dôvodu nesprávanej inhalačnej techniky).

Farmakokinetické interakcie medzi budezonidom a formoterolom sa nedokázali.

#### Distribúcia a biotransformácia

Väzba formoterolu na plazmatické bielkoviny je približne 50 %, väzba budezonidu približne 90 %. Distribučný objem formoterolu je približne 4 l/kg a 3 l/kg pre budezonid. Formoterol sa inaktívuje cez konjugáčne reakcie (tvoria sa aktívne O-demetylované a deformylované metabolity, ktoré sa však detegujú prevažne ako inaktívované konjugáty). Pri prvom prechode pečeňou podlieha budezonid rozsiahlej (približne 90 %) biotransformácii na metabolity s nízkou glukokortikosteroidovou aktivitou. Glukokortikosteroidová aktivita hlavných metabolitov, 6-beta-hydroxybudezonidu a 16-alfa-hydroxyprednizolónu predstavuje menej ako 1 % glukokortikosteroidovej aktivity budezonidu. Neexistujú žiadne náznaky akýchkoľvek metabolických interakcií alebo vytesňovacích reakcií medzi formoterolom a budezonidom.

#### Eliminácia

Hlavná časť dávky formoterolu sa transformuje metabolizmom v pečeni, po ktorom nasleduje eliminácia obličkami. Po inhalácii sa 8 % až 13 % podanej dávky formoterolu vylúči v nemetabolizovanej forme do moču. Formoterol má vysoký systémový klírens (približne 1,4 l/min) a terminálny eliminačný polčas v priemere 17 hodín.

Budezonid sa eliminuje metabolizmom katalyzovaným predovšetkým enzýmom CYP3A4. Metabolity budezonidu sa eliminujú močom priamo alebo v konjugovanej forme. V moči sa zistili iba zanedbateľné množstvá nezmeneného budezonidu. Budezonid má vysoký systémový klírens (približne 1,2 l/min) a plazmatický eliminačný polčas po intravenóznom podaní v priemere 4 hodiny.

Farmakokinetika budezonidu alebo formoterolu u pacientov s obličkovým zlyhaním nie je známa. Expozícia budezonidu a formoterolu u pacientov s ochorením pečene môže byť zvýšená.

#### Linearita/nelinearita

Systémová expozícia budezonidu aj formoterolu lineárnym spôsobom koreluje s podanou dávkou.

### **5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti**

Toxicitu pozorovanú v štúdiách na zvieratách s budezonidom a formoterolom, podávaných vo forme kombinácie alebo samostatne, predstavovali účinky súvisiace s nadmerným farmakologickým účinkom.

V reprodukčných štúdiách na zvieratách kortikosteroidy, ako je budezonid, preukázali schopnosť indukcie malformácií (rázštep podnebia, malformácie skeletu). Nezdá sa však, že by tieto experimentálne výsledky na zvieratách boli relevantné pre ľudí liečených odporúčanými dávkami. V reprodukčných štúdiách na zvieratách sa pri vysokých systémových expozíciách formoterolu preukázala mierne znížená fertilita samcov potkanov a pri značne vyšších systémových expozíciách ako pri expozíciách dosahovaných v klinickej praxi sa preukázali aj implantačné straty u samic potkanov rovnako, ako aj znížené skoré postnatálne prežívanie a pôrodná hmotnosť mláďat. Nezdá sa však, že by tieto experimentálne výsledky na zvieratách boli relevantné pre ľudí.

Predklinické údaje o hnacom plyne HFA 227 (bez obsahu CFC) získané na základe obvyklých farmakologických štúdií bezpečnosti, toxicity po opakovanom podávaní, genotoxicity, karcinogénneho potenciálu, reprodukčnej toxicity a vývinu neodhalili žiadne osobitné riziko pre ľudí.

## **6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE**

### **6.1 Zoznam pomocných látok**

apafluran (HFA 227)  
povidón  
makrogol 1000

### **6.2 Inkompatibility**

Neaplikovateľné.

### **6.3 Čas použiteľnosti**

Čas použiteľnosti Symbicortu pred otvorením je 2 roky. Čas použiteľnosti po prvom otvorení je 3 mesiace.

### **6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie**

Pre optimálny účinok sa má tento liek pred použitím uchovávať pri izbovej teplote. Neuchovávajte v chladničke ani v mrazničke. Chráňte pred mrazom a priamym slnečným svetlom.

Po použití znovu pevne nasadíte kryt na náustok, aby zapadol na svoje miesto.

Rovnako ako pri väčšine inhalačných liekov v tlakových obaloch sa terapeutický účinok tohto lieku znižuje, keď je tlakový obal studený. Tento liek sa má pred použitím uchovávať pri izbovej teplote. Tlakový obal obsahuje stlačenú kvapalinu. Nevystavujte teplotám vyšším ako 50 °C. Tlakový obal neprepichujte. Tlakový obal sa nemá poškodiť, prepichnúť ani zapáliť, aj keď sa zdá, že je prázdny.

### **6.5 Druh obalu a obsah balenia**

Tlakový obal zložený z hliníkovej nádoby s vnútorným filmom, uzavretý dávkovacím ventilom a pripojený na indikátor dávky. Nádobka je vsadená do červeného plastového dávkovača, ktorý obsahuje biely plastový náustok a integrovaný sivý plastový ochranný kryt. Každý inhalátor po úvodnej príprave na použitie dodáva 120 inhalačných dávok budesonidu/dihydrátu formoterólium-fumarátu v dávke 160/4,5 mikrogramov. Každý inhalátor je zabalený osobitne vo fóliovom laminátovom vrecku obsahujúcom vysušovadlo.

### **6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu**

Žiadne zvláštne požiadavky.

## **7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI**

AstraZeneca AB  
SE-151 85 Södertälje  
Švédsko

**8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO**

14/0175/16-S

**9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE**

Dátum prvej registrácie: 6. apríla 2016

**10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU**

04/2021