

**SPRAWDZONO  
POD WZGLĘDEM  
MERYTORYCZNYM**

17 KWI. 2009



**CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO**

MINISTERSTWO ZDROWIA  
Departament Polityki Lekowej i Farmacji  
00-952 Warszawa  
ul. Miodowa 15

## 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

SYMBICORT TURBUHALER, (80 µg + 4,5 µg)/dawkę inhalacyjną, proszek do inhalacji

## 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

*Budesonidum + Formoteroli fumaras dihydricus*

Jedna dawka uwolniona z inhalatora Turbuhaler (dawka inhalacyjną) zawiera 80 mikrogramów budesonidu mikronizowanego i 4,5 mikrograma formoterolu fumaranu dwuwodnego.

Jedna dawka inhalacyjna produktu leczniczego Symbicort Turbuhaler 80 µg + 4,5 µg zawiera taką samą ilość budesonidu i formoterolu, jaka znajduje się w produktach leczniczych dostępnych w postaci proszku do inhalacji zawierających osobno: budesonid 100 µg/dawkę odmierzoną (co odpowiada 80 µg/dawkę inhalacyjną) i formoterol 6 µg/dawkę odmierzoną (co odpowiada 4,5 µg/dawkę inhalacyjną).

Formoterolu fumaran dwuwodny będzie dalej nazywany formoterolem.

Substancja pomocnicza: jedna dawka zawiera 810 mikrogramów laktozy jednowodnej.

Substancje pomocnicze, patrz punkt 6.1.

## 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Proszek do inhalacji.

Biały proszek.

## 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

### 4.1 Wskazania do stosowania

Symbicort Turbuhaler (80 µg + 4,5 µg)/dawkę inhalacyjną jest przeznaczony do systematycznego leczenia pacjentów z astmą, u których wskazane jest jednoczesne stosowanie wziewnych glikokortykosteroidów i długo działających β<sub>2</sub>-mimetyków, gdy:

- leczenie wziewnymi glikokortykosteroidami i krótko działającymi wziewnymi β<sub>2</sub>-mimetykami stosowanymi w razie potrzeby nie zapewnia opanowania objawów choroby
- lub
- opanowano objawy choroby wziewnymi glikokortykosteroidami i długo działającymi β<sub>2</sub>-mimetykami stosowanymi osobno.

**Uwaga:** Symbicort Turbuhaler (80 µg + 4,5 µg/dawkę inhalacyjną) nie jest zalecany do leczenia pacjentów z ciężką postacią astmy.

### 4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Symbicort Turbuhaler nie jest przeznaczony do rozpoczynania leczenia astmy. Dawkowanie produktu leczniczego Symbicort Turbuhaler 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 w produkcie leczniczym Symbicort Turbuhaler, leczenie powinno być uzupełnione odpowiednią dawką wziewnych β<sub>2</sub>-mimetyków i (lub) glikokortykosteroidów.

Należy przestrzegać zasady podawania najmniejszej dawki podtrzymującej, zapewniającej opanowanie objawów choroby. Pacjent powinien pozostawać pod regularną kontrolą lekarza, tak by stosowana dawka produktu leczniczego Symbicort Turbuhaler była odpowiednia do stanu klinicznego

pacjenta. Jeżeli opanowano objawy choroby po zastosowaniu najmniejszej zalecanej dawki podtrzymującej, można podjąć próbę zmiany leczenia na leczenie tylko wziewnymi glikokortykosteroidami.

Symbicort Turbuhaler może być stosowany w leczeniu jako:

- A. leczenie podtrzymujące: Produkt leczniczy Symbicort Turbuhaler jest stosowany w systematycznym leczeniu podtrzymującym, a szybko działający lek rozszerzający oskrzela doraźnie.
- B. leczenie podtrzymujące i doraźne: Produkt leczniczy Symbicort Turbuhaler jest stosowany w systematycznym leczeniu podtrzymującym oraz doraźnie w odpowiedzi na występujące objawy.

#### **A. Leczenie podtrzymujące**

Należy zalecić pacjentowi, aby przez cały czas miał przy sobie szybko działający lek rozszerzający oskrzela.

#### **Zalecane dawkowanie:**

##### **Dorośli w wieku od 18 lat**

1 – 2 dawki (1 – 2 inhalacje) dwa razy na dobę. U niektórych pacjentów dawkę można zwiększyć maksymalnie do 4 inhalacji dwa razy na dobę.

##### **Młodzież w wieku od 12 do 17 lat**

1 – 2 dawki (1 – 2 inhalacje) dwa razy na dobę.

##### **Dzieci w wieku od 6 lat**

2 dawki (2 inhalacje) dwa razy na dobę.

Jeśli podczas leczenia produktem leczniczym Symbicort Turbuhaler podawanym dwa razy na dobę opanowano objawy choroby, można podjąć próbę stosowania produktu leczniczego raz na dobę u pacjentów, u których w opinii lekarza 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.

##### **Dzieci w wieku poniżej 6 lat**

Nie zaleca się stosowania produktu leczniczego Symbicort Turbuhaler u pacjentów w tej grupie wiekowej.

#### **B. Leczenie podtrzymujące i doraźne**

Pacjent przyjmuje produkt leczniczy Symbicort Turbuhaler codziennie w leczeniu podtrzymującym oraz dodatkowo w razie potrzeby w odpowiedzi na występujące objawy. Należy zalecić pacjentowi, aby przez cały czas miał przy sobie produkt leczniczy Symbicort Turbuhaler.

Należy rozważyć ten sposób leczenia produktem leczniczym Symbicort Turbuhaler przede wszystkim u pacjentów, u których:

- kontrola objawów astmy jest niewystarczająca i często występuje u nich potrzeba przyjmowania leków rozszerzających oskrzela.
- zaostrzenia astmy występujące w przeszłości wymagały interwencji medycznej.

U pacjentów przyjmujących często duże dawki produktu leczniczego doraźnie należy ściśle monitorować występowanie działań niepożądanych zależnych od dawki.

#### **Zalecane dawkowanie**

##### **Dorośli w wieku od 18 lat:**

Zalecana dawka podtrzymująca to 2 inhalacje na dobę, przyjmowane jako 1 dawka (1 inhalacja) rano i 1 dawka (1 inhalacja) wieczorem lub 2 dawki (2 inhalacje) przyjmowane jednocześnie rano lub

wieczorem. W razie wystąpienia objawów pacjent powinien przyjąć 1 dodatkową dawkę (1 inhalacja). Jeśli po kilku minutach objawy nie ustąpią, pacjent powinien przyjąć kolejną dawkę dodatkową. Nie wolno przyjmować jednorazowo więcej niż 6 dawek.

Zazwyczaj nie jest potrzebne przyjmowanie więcej niż 8 dawek (inhalacji) na dobę, jednak przez krótki okres można przyjmować do 12 dawek na dobę. Pacjentom, którzy przyjmują więcej niż 8 dawek produktu leczniczego na dobę, należy kategorycznie zalecić skontaktowanie się z lekarzem prowadzącym. Należy ponownie ocenić stan pacjenta i rozważyć zmianę leczenia podtrzymującego.

#### **Dzieci i młodzież w wieku poniżej 18 lat:**

Nie zaleca się stosowania produktu leczniczego Symbicort Turbuhaler w leczeniu podtrzymującym i doraźnym u dzieci i młodzieży.

#### **Specjalne grupy pacjentów**

##### **Pacjenci w podeszłym wieku**

Nie ma specjalnych zaleceń dotyczących dawkowania u pacjentów w podeszłym wieku.

##### **Pacjenci z niewydolnością nerek lub wątroby**

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

#### **Instrukcja prawidłowego używania inhalatora Turbuhaler**

Lek zawarty w inhalatorze 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.

Należy pouczyć pacjenta, jak prawidłowo używać inhalatora Turbuhaler.

- Należy poinformować pacjenta, aby uważnie przeczytał instrukcję użycia inhalatora Turbuhaler, załączoną do każdego opakowania leku.
- Należy poinstruować pacjenta o konieczności wykonywania natężonego i głębokiego wdechu przez ustnik w celu przyjęcia optymalnej dawki leku.
- Należy poinformować pacjenta, aby nigdy nie wykonywał wydechu przez ustnik inhalatora.
- Należy poinstruować pacjenta o konieczności wypłukania jamy ustnej wodą po każdej inhalacji dawki podtrzymującej, w celu zmniejszenia ryzyka grzybicy jamy ustnej i gardła. Jeśli wystąpi grzybica jamy ustnej i gardła pacjent powinien wypłukać jamę ustną wodą także po przyjęciu dawki produktu leczniczego stosowanej doraźnie.

Należy poinformować pacjenta, że ze względu na bardzo małą ilość proszku można po inhalacji nie wyczuć smaku leku.

#### **4.3 Przeciwwskazania**

Nadwrażliwość (alergia) na budesonid, formoterol lub podaną wziewnie laktozę.

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

Jeśli lekarz podejmuje decyzję o zaprzestaniu leczenia produktem leczniczym Symbicort Turbuhaler, zaleca się stopniowe zmniejszanie dawki aż do całkowitego przerwania stosowania leku. Nie należy nagle przerywać zaleconego leczenia.

Jeżeli pacjent nie zauważa poprawy mimo systematycznego stosowania leku lub gdy przyjmuje większą niż zalecana dobową dawkę produktu leczniczego Symbicort Turbuhaler, powinien skontaktować się z lekarzem prowadzącym (patrz punkt 4.2). Nagłe i postępujące pogorszenie się stanu klinicznego pacjenta chorego na astmę jest stanem potencjalnie zagrażającym życiu i pacjent powinien natychmiast znaleźć się pod opieką lekarza. W takich przypadkach należy rozważyć zmianę sposobu leczenia poprzez zwiększenie dawki glikokortykosteroidu, np. podanie doustnych

glikokortykosteroidów, lub poprzez zastosowanie antybiotykoterapii w razie stwierdzenia infekcji. Wszyscy pacjenci powinni mieć przez cały czas przy sobie lek rozszerzający oskrzela do stosowania doraźnego, tj. produkt leczniczy Symbicort Turbuhaler (pacjenci stosujący produkt leczniczy w leczeniu podtrzymującym i doraźnym) lub osobny szybko działający lek rozszerzający oskrzela (pacjenci stosujący produkt leczniczy Symbicort Turbuhaler wyłącznie w leczeniu podtrzymującym).

Kiedy objawy astmy pozostają pod kontrolą można rozważyć stopniowe zmniejszanie dawki produktu Symbicort Turbuhaler. W tym okresie ważne jest regularne kontrolowanie stanu pacjentów. Należy stosować najmniejsze skuteczne dawki produktu Symbicort Turbuhaler.

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

Podczas leczenia produktem Symbicort Turbuhaler mogą wystąpić zaostrzenia choroby podstawowej i ciężkie działania niepożądane związane z przebiegiem astmy. Należy poinstruować pacjentów rozpoczynających leczenie, aby jeśli nie wystąpi opanowanie objawów astmy lub wystąpi pogorszenie, kontynuowali leczenie i skontaktowali się z lekarzem.

Należy poinformować pacjenta, że dawkę podtrzymującą produktu leczniczego Symbicort Turbuhaler należy stosować codziennie zgodnie z zaleconym dawkowaniem, nawet w okresie bez objawów astmy. Nie badano stosowania produktu leczniczego Symbicort Turbuhaler w leczeniu zapobiegającym wystąpieniu objawów, np. przed wysiłkiem. Dodatkowe dawki produktu leczniczego Symbicort Turbuhaler powinny być stosowane w razie wystąpienia objawów, a nie regularnie zapobiegawczo, np. przed wysiłkiem. W takim przypadku należy rozważyć zastosowanie szybko działającego leku rozszerzającego oskrzela.

Nie należy rozpoczynać leczenia produktem leczniczym Symbicort Turbuhaler w okresie zaostrzenia choroby.

Tak jak w przypadku innych leków podawanych wziewnie możliwe jest wystąpienie paradoksalnego skurczu oskrzeli, co objawia się nasileniem objawów skurczu oskrzeli (świsty) bezpośrednio po przyjęciu leku. W takim przypadku należy przerwać leczenie produktem leczniczym Symbicort Turbuhaler i rozważyć zmianę sposobu leczenia, jeśli jest to konieczne.

Podobnie jak w przypadku leczenia innymi wziewnymi glikokortykosteroidami, szczególnie, gdy wziewne glikokortykosteroidy są stosowane długotrwałe i w dużych dawkach, mogą wystąpić objawy związane z ich ogólnoustrojowym działaniem. Prawdopodobieństwo wystąpienia tych objawów po zastosowaniu wziewnych glikokortykosteroidów jest mniejsze niż po zastosowaniu doustnych glikokortykosteroidów. Do objawów tych zalicza się zaburzenie czynności nadnerczy, spowolnienie wzrostu u dzieci i młodzieży, zmniejszenie wysycenia mineralnego kości, zaćmę i jaskrę.

Zaleca się systematyczną kontrolę wzrostu dzieci, które przyjmują przewlekłe wziewne glikokortykosteroidy. W razie wystąpienia spowolnienia wzrostu należy rozważyć zmianę sposobu leczenia w celu zmniejszenia dawek glikokortykosteroidów wziewnych. Należy rozważyć korzyści wynikające ze stosowania glikokortykosteroidu i ryzyko związane ze spowolnieniem 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 obserwowano, na początku leczenia niewielkie, ale przemijające zmniejszenie wzrostu mniej więcej o 1 cm, występujące głównie w pierwszym roku leczenia.

Długotrwałe badania z udziałem dzieci stosujących wziewnie budezonid w średniej dawce dobowej 400 µg (dawka odmierzona) oraz pacjentów dorosłych stosujących wziewnie budezonid w dawce dobowej 800 µg (dawka odmierzona) nie wykazały znaczącego wpływu na wysycenie mineralne kości. Nie ma danych dotyczących wpływu stosowania produktu leczniczego Symbicort Turbuhaler w większych dawkach.

Należy zachować szczególną ostrożność podczas zmiany leczenia glikokortykosteroidami podawanymi ogólnie na leczenie produktem leczniczym Symbicort Turbuhaler ze względu na możliwość wystąpienia zaburzenia czynności kory nadnerczy, wskutek działania podawanych wcześniej glikokortykosteroidów.

Zastosowanie leczenia budezonidem stosowanym wziewnie zmniejsza zapotrzebowanie pacjenta na glikokortykosteroidy podawane doustnie. W okresie zmiany leczenia pacjent powinien pozostawać

pod opieką lekarza ze względu na ryzyko zaburzeń czynności kory nadnerczy. Ryzyko to może również dotyczyć pacjentów, u których trzeba było stosować duże dawki glikokortykosteroidów w okresach zaostrzeń lub u których trzeba było długotrwale stosować duże dawki glikokortykosteroidów podawanych wziewnie. Należy rozważyć zastosowanie dodatkowego leczenia glikokortykosteroidami podawanymi ogólnie w razie planowanych zabiegów chirurgicznych lub innych sytuacji stresowych.

Należy poinformować pacjenta o konieczności wypłukania wodą jamy ustnej po każdej inhalacji dawki podtrzymującej w celu zmniejszenia ryzyka wystąpienia grzybicy jamy ustnej i gardła. Jeśli wystąpi grzybica jamy ustnej i gardła pacjent powinien wypłukać jamę ustną wodą także po przyjęciu dawki produktu leczniczego stosowanej doraźnie.

Należy unikać jednoczesnego stosowania produktu leczniczego Symbicort Turbuhaler z itrakonazolem i rytonawirem, jak również z innymi lekami będącymi silnymi inhibitorami izoenzymu CYP 3A4 (patrz punkt 4.5). Jeżeli konieczne jest stosowanie tych leków jednocześnie, przerwa między ich zastosowaniem, a przyjęciem produktu leczniczego Symbicort Turbuhaler powinna być jak najdłuższa. Nie zaleca się stosowania produktu leczniczego Symbicort Turbuhaler w leczeniu podtrzymującym i doraźnym u pacjentów stosujących leki będące silnymi inhibitorami izoenzymu CYP3A4.

Symbicort Turbuhaler 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, tj. chorobą niedokrwienną serca, tachyarytmiami, ciężką niewydolnością serca.

Pacjenci z wydłużonym odstępem QTc powinni pozostawać pod obserwacją, ponieważ formoterol może powodować wydłużenie odstępu QTc.

U pacjentów z czynną lub przebytą gruźlicą płuc, grzybiczym lub wirusowym zakażeniem dróg oddechowych należy rozważyć zmianę leczenia lub dawek stosowanych wziewnie glikokortykosteroidów.

Podczas stosowania dużych dawek  $\beta_2$ -mimetyków istnieje możliwość wystąpienia ciężkiej hipokaliemii. Jednoczesne stosowanie  $\beta_2$ -mimetyków i innych leków zmniejszających stężenie potasu w surowicy lub zwiększających ich działanie hipokaliemiczne, tj. pochodne ksantynowe, glikokortykosteroidy lub leki moczopędne może powodować sumowanie się tych działań. Szczególną ostrożność zaleca się u pacjentów z niestabilną astmą, którzy stosują zmienne dawki leków rozszerzających oskrzela, u pacjentów z ostrą, ciężką astmą, u których ryzyko wystąpienia objawów związanych z hipokaliemią może być zwiększone przez hipoksję oraz w innych sytuacjach, w których występuje zwiększone ryzyko hipokaliemii. W tych przypadkach zaleca się kontrolę stężenia potasu w surowicy.

U pacjentów z cukrzycą należy kontrolować stężenie glukozy w surowicy, podobnie jak w przypadku leczenia innymi  $\beta_2$ -mimetykami.

Symbicort Turbuhaler zawiera laktozę (810  $\mu$ g na dawkę inhalacyjną), co jednak nie powinno mieć znaczenia klinicznego nawet u pacjentów z nietolerancją laktozy.

#### **4.5 Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji**

##### **Interakcje farmakokinetyczne**

Metabolizm budesonidu jest utrudniony, jeśli budesonid jest stosowany jednocześnie z innymi substancjami metabolizowanymi przez izoenzym CYP P450 3A4 (np. itrakonazolem, rytonawirem). Jednoczesne stosowanie budesonidu i silnych inhibitorów izoenzymu CYP P450 3A4 może zwiększać stężenie budesonidu w osoczu. Należy unikać jednoczesnego stosowania tych leków chyba, że korzyści są większe niż ryzyko niepożądanych działań ogólnoustrojowych wynikające z ich stosowania. Nie zaleca się stosowania produktu leczniczego Symbicort Turbuhaler w leczeniu podtrzymującym i doraźnym u pacjentów przyjmujących silne inhibitory izoenzymu CYP3A4.

##### **Interakcje farmakodynamiczne**

Działanie formoterolu może być osłabione lub zahamowane przez  $\beta$ -adrenolityki. Dlatego produktu leczniczego Symbicort Turbuhaler nie należy stosować jednocześnie z  $\beta$ -adrenolitykami (również

w postaci kropli do oczu), chyba że istnieją bezwzględne wskazania. Jednoczesne zażywanie chinidyny, dyzopiramidu, prokainamidu, fenotiazyny, leków przeciwhistaminowych (terfenadyny), inhibitorów oksydazy monoaminowej (MAO) i trójpierścieniowych leków przeciwdepresyjnych może spowodować wydłużenie odstępu QTc, co zwiększa ryzyko wystąpienia komorowych zaburzeń rytmu. Dodatkowo lewodopa, lewotyroksyna, oksytocyna i alkohol mogą pogorszyć tolerancję mięśnia sercowego na  $\beta_2$ -sympatykomimetyki. Jednoczesne leczenie formoterolem i inhibitorami oksydazy monoaminowej lub lekami wykazującymi podobne właściwości, np. furazolidonem i prokarbazyną, może powodować nagłe zwiększenie ciśnienia tętniczego. Pacjenci otrzymujący podczas znieczulenia ogólnego halogenowe środki wziewne są częściej narażeni na ryzyko wystąpienia arytmii. Jednoczesne stosowanie innych leków o działaniu agonistycznym na receptory  $\beta$ -adrenergiczne może teoretycznie nasilać działanie produktu leczniczego Symbicort Turbuhaler. Hipokaliemia u pacjentów leczonych glikozydami naparstnicy może zwiększać skłonność do występowania zaburzeń rytmu serca. Nie obserwowano interakcji budezonidu z innymi lekami stosowanymi w leczeniu astmy oskrzelowej.

#### **4.6 Ciąża i laktacja**

##### **Ciąża**

Nie ma danych dotyczących stosowania u kobiet w ciąży produktu leczniczego Symbicort Turbuhaler lub jednocześnie formoterolu i budezonidu. Nie przeprowadzono badań dotyczących toksycznego wpływu jednocześnie podawanych formoterolu i budezonidu na rozrodczość zwierząt. Nie ma danych dotyczących stosowania formoterolu u kobiet w ciąży. Badania na zwierzętach wykazały, że formoterol podawany w bardzo dużych dawkach ma szkodliwy wpływ na rozrodczość zwierząt (patrz punkt 5.3). Dane dotyczące przebiegu ciąży u 2000 kobiet stosujących wziewnie budezonid nie zawierają dowodów jego teratogennego działania. U płodów zwierząt, którym podawano glikokortykosteroidy, zaobserwowano zaburzenia rozwojowe (patrz punkt 5.3). Wydaje się, że dane te nie mają znaczenia u ludzi, jeżeli budezonid podaje się w dawkach zalecanych. Badania na zwierzętach, w których stosowano duże, ale mniejsze niż teratogenne dawki glikokortykosteroidów, wykazały wpływ glikokortykosteroidów na płód. Stosowanie takich dawek może powodować wewnątrzmaciczne opóźnienie rozwoju płodu, choroby układu krążenia w wieku dorosłym, trwałe zmiany gęstości receptora glikokortykosteroidowego, zmiany w metabolizmie i działaniu neuroprzekazników. Symbicort Turbuhaler można stosować w ciąży tylko wtedy, gdy spodziewane korzyści dla matki przewyższają potencjalne ryzyko dla płodu. Należy zastosować najmniejszą możliwą dawkę budezonidu, która zapewnia opanowanie objawów klinicznych.

##### **Laktacja**

Brak danych dotyczących przenikania budezonidu lub formoterolu do mleka kobiet karmiących piersią. Badania na szczurach wykazały małe stężenie formoterolu w mleku karmiących samic. Symbicort Turbuhaler w okresie karmienia piersią można stosować tylko wtedy, gdy spodziewane korzyści dla matki przewyższają potencjalne ryzyko dla dziecka.

#### **4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu**

Symbicort Turbuhaler nie wpływa lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu.

#### **4.8 Działania niepożądane**

Działania niepożądane, które były obserwowane po zastosowaniu budezonidu i formoterolu, mogą wystąpić po zastosowaniu produktu leczniczego Symbicort Turbuhaler. Podanie tych substancji w jednym produkcie leczniczym nie powoduje zwiększenia liczby działań niepożądanych.

Najczęstszymi działaniami niepożądanymi są reakcje typowe dla  $\beta_2$ -mimetyków, wynikające z mechanizmu działania tej grupy leków, tj. drżenie i uczucie kołatania serca. Są one jednak 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 ( $\geq 1/100$  i  $< 1/10$ ), niezbyt często ( $\geq 1/1000$  i  $< 1/100$ ), rzadko ( $\geq 1/10000$  i  $< 1/1000$ ), bardzo rzadko ( $< 1/10000$ ).

**Zaburzenia serca:**

Często: uczucie kołatania serca.

Niezbyt często: tachykardia.

Rzadko: migotanie przedsionków, tachykardia pochodzenia nadkomorowego, skurcze dodatkowe.

Bardzo rzadko: dławica piersiowa.

**Zaburzenia endokrynologiczne:**

Bardzo rzadko: objawy ogólnego działania glikokortykosteroidu (w tym niewydolność kory nadnerczy).

**Zaburzenia żołądka i jelit:**

Niezbyt często: nudności.

**Zaburzenia układu immunologicznego:**

Rzadko: wysypka, pokrzywka, świąd, zapalenie skóry, obrzęk naczynioruchowy.

**Zakażenia i zarażenia pasożytnicze:**

Często: zakażenia grzybicze (kandydozy) jamy ustnej i gardła.

**Zaburzenia metabolizmu i odżywiania:**

Rzadko: hipokaliemia.

Bardzo rzadko: hiperglikemia.

**Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej:**

Niezbyt często: skurcze mięśni.

**Zaburzenia układu nerwowego:**

Często: bóle głowy, drżenia mięśniowe.

Niezbyt często: zawroty głowy.

Bardzo rzadko: zaburzenia smaku.

**Zaburzenia psychiczne:**

Niezbyt często: pobudzenie, niepokój, nerwowość, zaburzenia snu.

Bardzo rzadko: depresja, zaburzenia zachowania (głównie u dzieci).

**Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia:**

Często: łagodne podrażnienie gardła, kaszel, chrypka.

Rzadko: skurcz oskrzeli.

**Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej:**

Niezbyt często: łatwe siniaczenie.

**Zaburzenia naczyniowe:**

Bardzo rzadko: zmiany ciśnienia tętniczego.

Podobnie jak w przypadku innych leków podawanych wziewnie bardzo rzadko może wystąpić paradoksalny skurcz oskrzeli (patrz punkt 4.4).

Mogą się pojawić objawy działania ogólnego glikokortykosteroidu podawanego wziewnie, szczególnie jeśli jest przyjmowany w dużych dawkach przez długi okres (patrz punkt 4.4). Należą do

nich zahamowanie czynności nadnerczy, spowolnienie wzrostu u dzieci i młodzieży, zmniejszenie wysycenia mineralnego kości, zaćma i jaskra.

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

#### **4.9 Przedawkowanie**

Przedawkowanie formoterolu może prowadzić do objawów typowych dla przedawkowania  $\beta_2$ -mimetyków. Do objawów tych zalicza się: drżenia mięśniowe, bóle głowy, kołatanie serca. Mogą wystąpić również: tachykardia, wydłużenie odstępu QTc, arytmia, nudności, wymioty, hipokaliemia i hiperglikemia. W tych przypadkach należy zastosować odpowiednie leczenie objawowe i podtrzymujące. Po podaniu, podczas trwania ciężkiego napadu duszności, dawki 90  $\mu\text{g}$  formoterolu w ciągu 3 godzin nie obserwowano działań niepożądanych zagrażających zdrowiu lub życiu. Ostre przedawkowanie budezonidu nie powinno stanowić problemu klinicznego. Budezonid stosowany długotrwale w zbyt dużych dawkach może powodować występowanie takich objawów, jak po zastosowaniu doustnych glikokortykosteroidów, tj. duże stężenie tych hormonów we krwi i zahamowanie czynności nadnerczy.

W razie przerwania leczenia produktem leczniczym Symbicort Turbuhaler z powodu objawów wywołanych przedawkowaniem jego składnika, formoterolu, należy rozważyć zastosowanie u pacjenta terapii samym glikokortykosteroidem wziewnym.

## **5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE**

### **5.1 Właściwości farmakodynamiczne**

Grupa farmakoterapeutyczna: Adrenomimetyki i inne leki stosowane w chorobach obturacyjnych dróg oddechowych. Kod ATC: R 03 AK 07.

Produkt leczniczy Symbicort Turbuhaler zawiera budezonid i formoterol.

Budezonid i formoterol wykazują różny mechanizm działania. Podane razem wykazują działanie synergistyczne, co prowadzi do zmniejszenia liczby zaostrzeń astmy. Szczególne właściwości budezonidu i formoterolu pozwalają na zastosowanie ich połączenia zarówno w leczeniu podtrzymującym i doraźnym, jak i wyłącznie w leczeniu podtrzymującym astmy.

#### **Budezonid**

Budezonid jest glikokortykosteroidem, który podany wziewnie wykazuje zależne od dawki działanie przeciwzapalne w drogach oddechowych, co objawia się zmniejszeniem nasilenia objawów i zmniejszeniem liczby zaostrzeń astmy. Po podaniu wziewnym obserwuje się znacząco mniej ciężkich działań niepożądanych w stosunku do liczby działań niepożądanych występujących po ogólnym podaniu budezonidu. Dokładny mechanizm działania przeciwzapalnego glikokortykosteroidów nie został poznany.

#### **Formoterol**

Formoterol jest selektywnym  $\beta_2$ -mimetykiem, który podany wziewnie 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 nie krócej niż 12 godzin po inhalacji pojedynczej dawki.

#### **Symbicort Turbuhaler**

##### **Skuteczność kliniczna produktu leczniczego Symbicort Turbuhaler stosowanego w leczeniu podtrzymującym**

Przeprowadzone badania kliniczne u dorosłych potwierdziły skuteczność skojarzenia budezonidu i formoterolu w łagodzeniu objawów astmy, poprawie parametrów czynności płuc i zmniejszeniu liczby zaostrzeń choroby.

Dwa badania kliniczne (trwające 12 tygodni) wykazały, że poprawa parametrów czynności płuc po zastosowaniu produktu leczniczego Symbicort Turbuhaler była taka sama, jak po zastosowaniu

formoterolu i budesonidu w osobnych inhalatorach, i większa niż po zastosowaniu samego budesonidu. We wszystkich badanych grupach pacjenci stosowali krótko działające beta<sub>2</sub>-mimetyki doraźnie. Nie zaobserwowano zmniejszenia skuteczności produktu leczniczego Symbicort Turbuhaler podczas długotrwałego stosowania.

Badanie kliniczne trwające 12 tygodni, w którym brało udział 85 dzieci w wieku od 6 do 11 lat, leczonych podtrzymująco produktem leczniczym Symbicort Turbuhaler, [(80 µg + 4,5 µg)/dawkę inhalacyjną, 2 inhalacje dwa razy na dobę] i krótko działającym beta<sub>2</sub>-mimetykiem doraźnie, wykazało poprawę parametrów czynności płuc i dobrą tolerancję produktu leczniczego Symbicort Turbuhaler w porównaniu do leczenia odpowiadającą dawką budesonidu w inhalatorze Turbuhaler.

### Skuteczność kliniczna produktu leczniczego Symbicort Turbuhaler stosowanego w leczeniu podtrzymującym i doraźnym

W 5 badaniach klinicznych z zastosowaniem podwójnie ślepej próby oceniających skuteczność i bezpieczeństwo stosowania, trwających 6 lub 12 miesięcy wzięło łącznie udział 12 076 pacjentów (4447 z nich było w grupie otrzymującej Symbicort Turbuhaler w leczeniu podtrzymującym i doraźnym). U pacjentów biorących udział w badaniu musiały występować objawy kliniczne pomimo stosowania wziewnych glikokortykosteroidów.

Symbicort Turbuhaler stosowany w leczeniu podtrzymującym i doraźnym wykazał znamienne statystycznie i klinicznie istotny wpływ na zmniejszenie ciężkich zaostrzeń we wszystkich porównaniach przeprowadzonych we wszystkich 5 badaniach. Dotyczyło to porównania produktu leczniczego Symbicort Turbuhaler stosowanego w większej dawce podtrzymującej i terbutaliny stosowanej doraźnie (badanie 735) i produktu leczniczego Symbicort Turbuhaler w tej samej dawce podtrzymującej i formoterolu lub terbutaliny stosowanych doraźnie (badanie 734) (tabela 1). W badaniu 735 czynność płuc, kontrola objawów i zużycie leków stosowanych doraźnie była podobna we wszystkich badanych grupach. W badaniu 734 ilość objawów i zużycie leków stosowanych doraźnie było mniejsze, czynność płuc uległa poprawie w porównaniu do obu grup z zastosowaniem leków porównywanych. Z łącznych wyników 5 badań wynika, że pacjenci stosujący Symbicort Turbuhaler w leczeniu podtrzymującym i doraźnym, nie stosowali dawek doraźnych średnio przez 57% dni. Nie stwierdzono, by podczas stosowania rozwijała się tolerancja.

Tabela 1 Podsumowanie danych o ciężkich zaostrzeniach w badaniach klinicznych

Numer badania Czas trwania	Grupy badane	N	Ciężkie zaostrzenia <sup>a</sup>	
			Zdarzenia	Zdarzenia/ pacjento-lata
Badanie 735 6 miesięcy	Symbicort Turbuhaler 160 µg + 4,5 µg, dwa razy na dobę + doraźnie	1103	125	0,23 <sup>b</sup>
	Symbicort Turbuhaler 320 µg + 9 µg, dwa razy na dobę + terbutalina 0,4 mg doraźnie	1099	173	0,32
	Salmeterol + flutykazon 2 x (25 µg + 125 µg) dwa razy na dobę + terbutalina 0,4 mg doraźnie	1119	208	0,38
Badanie 734 12 miesięcy	Symbicort Turbuhaler 160 µg + 4,5 µg, dwa razy na dobę + doraźnie	1107	194	0,19 <sup>b</sup>
	Symbicort Turbuhaler 160 µg + 4,5 µg, dwa razy na dobę + formoterol 4,5 µg doraźnie	1137	296	0,29
	Symbicort Turbuhaler 160 + 4,5 µg, dwa razy na dobę + terbutalina 0,4 mg doraźnie	1138	377	0,37

<sup>a</sup> Hospitalizacja/leczenie w warunkach szpitalnych lub leczenie doustnymi glikokortykosteroidami

<sup>b</sup> Zmniejszenie współczynnika zaostrzeń jest znamienne statystycznie (wartość p < 0,01) dla obu porównywanych leków łącznie

W kolejnych 2 badaniach z udziałem pacjentów zgłaszających się do lekarza z objawami ostrego napadu astmy, produkt leczniczy Symbicort Turbuhaler wykazał szybkie i skuteczne działanie zmniejszające skurcz oskrzeli zbliżone do salbutamolu i formoterolu.

## 5.2 Właściwości farmakokinetyczne

### Wchłanianie

Produkt leczniczy Symbicort Turbuhaler i odpowiadające mu łącznie 2 produkty lecznicze (Pulmicort Turbuhaler i Oxis Turbuhaler) są równoważne, jeśli chodzi o biodostępność budesonidu i formoterolu. Pomimo to, po zastosowaniu produktu leczniczego Symbicort Turbuhaler zaobserwowano nieco większe zahamowanie wytwarzania kortyzolu niż podczas leczenia produktami leczniczymi Pulmicort Turbuhaler i Oxis Turbuhaler jednocześnie. Różnica ta nie wpływa na bezpieczeństwo pacjenta. Nie obserwowano interakcji farmakokinetycznych między budesonidem a formoterolem.

Parametry farmakokinetyczne dla obu substancji, mierzone po zastosowaniu produktu leczniczego Symbicort Turbuhaler, były porównywalne z wartościami uzyskanymi po inhalacji budesonidu i formoterolu z osobnych inhalatorów. Po zastosowaniu produktu leczniczego Symbicort Turbuhaler następujące parametry farmakokinetyczne miały wartości nieznacznie większe dla budesonidu: AUC (powierzchnia pola pod krzywą), maksymalne stężenie w surowicy, szybkość wchłaniania. W przypadku formoterolu nie stwierdzono różnicy w maksymalnym stężeniu w surowicy po podaniu pojedynczego leku i po podaniu produktu leczniczego Symbicort Turbuhaler.

Po podaniu wziewnym budesonid jest szybko wchłaniany i osiąga maksymalne stężenie w surowicy w ciągu 30 minut. Po inhalacji przez Turbuhaler średnia depozycja budesonidu w płucach wynosi od 32 do 44% dawki inhalacyjnej. Biodostępność budesonidu wynosi około 49% dawki inhalacyjnej. U dzieci w wieku od 6 do 16 lat depozycja budesonidu w płucach jest w tym samym zakresie, jak u dorosłych pacjentów po podaniu takich samych dawek, natomiast stężenie budesonidu w surowicy nie zostało określone.

Formoterol po podaniu wziewnym jest szybko wchłaniany i osiąga maksymalne stężenie w surowicy w ciągu 10 minut. Po inhalacji przez Turbuhaler średnia depozycja formoterolu w płucach wynosi od 28 do 49% dawki inhalacyjnej, a jego biodostępność wynosi około 61% dawki inhalacyjnej.

### Dystrybucja i metabolizm

Formoterol wiąże się z białkami osocza mniej więcej w 50%, a budesonid mniej więcej w 90%. Objętość dystrybucji dla formoterolu wynosi około 4 l/kg, a dla budesonidu około 3 l/kg. Formoterol jest unieczynniany w procesie sprzęgania. Powstałe O-demetylowane i deformylowane czynniki metabolity są obserwowane głównie w postaci sprzężonej, nieczynne. Budesonid w znacznym stopniu (około 90%) podlega biotransformacji podczas pierwszego przejścia przez wątrobę do metabolitów o małej aktywności glikokortykosteroidowej. Aktywność glikokortykosteroidowa głównych metabolitów (6 $\beta$ -hydroksybudesonidu i 16 $\alpha$ -hydroksyprednizolonu) wynosi mniej niż 1% aktywności budesonidu. Nie obserwowano interakcji między metabolitami budesonidu i formoterolu.

### Wydalenie

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

Budesonid jest metabolizowany w wątrobie. Głównym izoenzymem biorącym udział w metabolizmie budesonidu jest CYP 3A4. Metabolity budesonidu są wydalone z moczem w postaci niezmienionej lub sprzężonej. Ilość budesonidu w postaci niezmienionej wykryta w moczu nie ma znaczenia klinicznego. Budesonid ma duży klirens ogólnoustrojowy, wynoszący około 1,2 l/min, a okres półtrwania w osoczu po podaniu dożylnym wynosi średnio 4 godziny.

Farmakokinetyka formoterolu u dzieci nie była badana. Farmakokinetyka formoterolu i budesonidu u pacjentów z niewydolnością nerek jest nieznana. Ekspozycja na budesonid i formoterol może być większa u pacjentów z chorobami wątroby.

## 5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Obserwowane w badaniach na zwierzętach zwiększenie toksyczności budesonidu i formoterolu podawanych w skojarzeniu było związane ze zwiększeniem aktywności farmakologicznej wynikającej z synergistycznego działania obu substancji.

Badania wpływu na rozrodczość zwierząt wykazały, że glikokortykosteroidy, takie jak budezonid mogą powodować wady rozwojowe płodów (rozszczip 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 zmniejszenie płodności u samców szczurów, mniejszą liczbę implantacji zarodków, zmniejszenie przeżywalności okołoporodowej płodów, zmniejszenie masy urodzeniowej. Wyniki tych doświadczeń nie mogą być odnoszone do ludzi między innymi dlatego, że stosowane u zwierząt dawki leku były znacznie większe niż proporcjonalne dawki stosowane u ludzi.

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

Laktoza jednowodna.

### **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Nie dotyczy.

### **6.3 Okres ważności**

2 lata

### **6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu**

Przechowywać w temperaturze poniżej 30°C, w szczelnie zamkniętym opakowaniu.

Inhalator należy przechowywać tak, aby nakrętka znajdowała się na inhalatorze i była szczelnie zakręcona.

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

Biały inhalator (pojemnik dozujący z nasadką do inhalacji i nakrętką zabezpieczającą) z czerwonym pokrętkiem jest wykonany z plastikowych elementów (PP, PC, HDPE, LDPE, LLDPE, PBT).

Jeden pojemnik zawierający 60 dawek w tekturowym pudełku.

Jeden pojemnik zawierający 120 dawek w tekturowym pudełku.

Dwa pojemniki zawierające po 120 dawek (2 \* 120 dawek) w tekturowym pudełku.

Nie wszystkie rodzaje opakowań muszą znajdować się w obrocie.

### **6.6 Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania leku do stosowania**

Instrukcja stosowania znajduje się w opakowaniu.

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

AstraZeneca AB  
S-151 85 Sodertälje  
Szwecja

## **8. NUMER(-Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

Pozwolenie nr 8820

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

23.06.2001 r. / 01.06.2006 r. / 13.12.2007 r.

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

MINISTERSTWO ZDROWIA  
Departament Polityki Lekowej i Farmacji  
00-962 Warszawa  
ul. Miodowa 15

2009-05-21