

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ТЪРГОВСКО НАИМЕНОВАНИЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Symbicort Turbuhaler 160/4.5 micrograms/inhalation, inhalation powder
Симбикорт Турбухалер 160 µg/4.5 µg/ инхалаторна доза, прах за инхалации

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1
Към РУ 16.04.08
Одобрено: 18/03.06.08

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка подавана доза (дозата, която се отделя от накрайника) съдържа: будезонид (*budesonide*) 160 µg/ инхалаторна доза и формотерол (*formoterol fumarate dihydrate*) 4.5 µg/ инхалаторна доза.

Symbicort Turbuhaler 160 µg/4.5 µg/ инхалаторна доза подава същото количество *budesonide* и *formoterol* като съответните Turbuhaler монопродукти, т.е. *budesonide* 200 µg/ инхалаторна доза (измерена доза) и *formoterol* 6 µg/ инхалаторна доза (измерена доза) или отбелязана като 4.5 µg/ инхалаторна доза (подадена доза).

За помощните вещества виж 6.1 Списък на помощните вещества.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Прах за инхалации
Бял прах

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1. Терапевтични показания

Астма

Symbicort Turbuhaler е показан за перманентно лечение на астма като употребата на комбинацията (инхалаторен кортикостероид и бета-агонист с продължително действие) е подходяща:

- пациенти, които не се контролират адекватно от инхалаторни кортикостероиди и инхалаторни бета₂-агонисти с краткотрайно действие, прилагани при необходимост.
- или
- пациенти, които вече са контролирани адекватно от комбинацията на инхалаторни кортикостероиди и инхалаторни бета₂-агонисти с продължително действие.

ХОББ

За продължително лечение на пациенти с тежка форма на хронична обструктивна белодробна болест (FEV1 < 50% от предвидената норма), многократни обострения и ясно изразени симптоми въпреки продължително лечение с бронходилататори с продължително действие.

4.2. Дозировка и метод на приложение



Астма

Symbicort Turbuhaler не е предназначен за начално лечение на астма. Дозировката на съставките на Symbicort Turbuhaler е индивидуална и трябва да се приспособи към тежестта на заболяването. Това трябва да се има предвид не само при започване на лечение с комбинирани продукти, но и когато поддържащата доза подлежи на промяна. Ако отделният пациент има нужда от комбинация от дози различни от тези налични в Symbicort Turbuhaler, трябва да се предпише подходяща доза бета-агонист и/или кортикостероид, под формата на отделни инхалатори.

Дозата трябва да се титрира до най-ниската доза, при която се поддържа ефективен контрол на симптомите. Необходимо е лекуващият лекар да прави редовна преоценка на лечението така че да се осигури оптимално дозиране на Symbicort. Когато е постигнат контрол на симптомите при най-ниската препоръчвана доза, следващата стъпка може да включи тест инхалиране само на кортикостероид.

За Symbicort има два терапевтични варианта:

А. Symbicort поддържаща терапия: Symbicort се приема като редовно поддържащо лечение с отделен бързо-действащ бронходилататор, прилаган при нужда.

Б. Symbicort поддържаща и облекчаваща терапия: Symbicort се приема като редовно поддържащо лечение и при необходимост при симптоми.

А. Symbicort поддържаща терапия

Пациентите трябва да се посъветват да разполагат с отделен бързо-действащ бронходилататор за спешна употреба по всяко време.

Препоръчвани дози:

Възрастни (18 години и по-големи) 1-2 инхалации два пъти дневно. При някои пациенти може да се наложи прилагането до максимум 4 инхалации на прием два пъти дневно.

Подрастващи (12 до 17 години): 1-2 инхалации два пъти дневно.

В обичайната практика, когато се постигне контрол на симптомите с двукратно приложение дневно, намаляването до най-ниската ефективна доза може да стане с употребата на Symbicort Turbuhaler веднъж дневно, в случай че лекуващият лекар смята, че за поддържане на контрола е необходим дългодействащ бронходилататор.

Нарастващото използване на бързо-действащ бронходилататор показва влошаване на състоянието и изисква преоценка на антиастматичната терапия.

Деца (6 години и по-големи): Препоръчва се по-ниската концентрация на продукта за деца между 6 и 11 години.

Б. Symbicort поддържаща и облекчаваща терапия



Пациентите приемат ежедневна поддържаща доза Symbicort и в допълнение Symbicort в зависимост от симптомите. Пациентите трябва да бъдат посъветвани винаги да разполагат с Symbicort в случай на необходимост.

Symbicort поддържаща и облекчаваща терапия трябва да се има пред вид особено за пациенти с:

- Неадекватен контрол върху астмата и честа необходимост от облекчаващо лекарство
- Обострян timer на астмата в миналото, изискващи медицинска интервенция

За пациенти, които често приемат голям брой допълнителни инхалации Symbicort „при необходимост“ е необходим засилен контрол за дозозависими нежелани реакции.

Препоръчвани дози:

Възрастни (18 години и по-възрастни). Препоръчваната поддържаща доза е 2 инхалации дневно, давани като една инхалация сутрин и една вечер или като 2 инхалации сутрин или 2 инхалации вечер. За някои пациенти е подходяща поддържаща доза от 2 инхалации два пъти дневно. В зависимост от симптоматиката при необходимост пациентите трябва да приемат допълнително 1 инхалация. Ако симптомите персистират след няколко минути е необходима допълнителна инхалация. Не трябва да се правят повече от 6 инхалации на веднъж.

Нормално не е необходима обща дневна доза над 8 инхалации, въпреки че за ограничен период може да се прилага обща дневна доза до 12 инхалации. Ако пациента получи симптоми на влошаване след прием на подходящата поддържаща терапия и допълнителни инхалации при нужда, състоянието му трябва да се преоцени с цел алтернативна обосновка на персистиращите симптоми

Деца и подрастващи под 18 години: Symbicort поддържащата и облекчаваща терапия не се препоръчва за деца и подрастващи.

ХОББ

Препоръчвани дози

Възрастни: 2 инхалации два пъти дневно.

Обща информация

Специални групи пациенти:

Не се налага коригиране на дозата при пациенти в напреднала възраст. Няма налични данни за употребата на Symbicort при болни с чернодробно или бъбречно увреждане. Тъй като budesonide и formoterol първично се елиминират посредством метаболизиране в черния дроб, при пациенти с тежко чернодробно заболяване може да се очаква повишена експозиция.

Указания за правилна употреба на Turbuhaler:

Действието на Turbuhaler се проявява след вдишване, което означава, че когато пациентът вдишва през крайника, веществото постъпва в дихателните пътища заедно с вдишвания въздух.

Забележка: Важно е да се инструктира пациента



- * внимателно да прочете инструкциите за употреба в листовката, която е опакована заедно с всеки инхалатор
- * да вдишва силно и дълбоко през накрайника, за да може оптимална доза да достигне белите дробове
- * никога да не издишва през накрайника
- * да изплаква устата си с вода след инхалирането на поддържащата доза, за да се намали до минимум риска от орофарингеална кандидоза, както и от поява на системни странични действия на кортикостероидите. При наличие на такава пациентите трябва да плакнат устата си с вода и след всяка допълнителна инхалация „при необходимост“.

Пациентът може да не вкуси или усети лекарството при използване на Turbuhaler поради малкото количество на подаденото лекарство.

4.3. Противопоказания

Свръхчувствителност (алергия) към budesonide, formoterol или към вдишване на лактоза.

4.4. Специални предупреждения и специални мерки при употреба

Препоръчва се дозата постепенно да се намалява при преустановяване на лечението, а не внезапно да се спира.

Ако пациентите считат лечението за неефективно или надхвърлят най-високата препоръчвана доза Symbicort, трябва да се консултират с лекар (виж раздел 4.2 Дозировка и метод на приложение). Повишената спешна употреба на бронходилататори показва влошаване на основното състояние и изисква преразглеждане на лечението на астмата. Внезапното и прогресивно влошаване на контрола на астмата или ХОББ е потенциално животозастрашаващо и пациентът трябва спешно да се прегледа от лекар. При това положение трябва да се обмисли необходимостта от засилено лечение напр. курс с перорални кортикостероиди и/или антибиотично лечение при наличие на инфекция.

Пациентите трябва да се посъветват по всяко време да разполагат с инхалатор за спешна употреба: или Symbicort (при такива на поддържащата и облекчаваща терапия) или отделен бързодействащ бронходилататор (за пациенти само на поддържащата терапия със Symbicort).

Трябва е да се напомня на пациентите да приемат тяхната Symbicort поддържаща доза както е предписана, дори когато са асимптоматични. Профилактичната употреба на Symbicort , например преди физическо натоварване не е проучена. Облекчаващи инхалации Symbicort трябва да се приемат в отговор на астматичните симптоми, но те не са предназначени за постоянна профилактична употреба, например преди физическо натоварване. За такива цели трябва да се има предвид отделен бързо-действащ бронходилататор.

След овладяване на астматичните симптоми може да се обмисли постепенно намаляване на дозата Symbicort Turbuhaler. Важно е пациентите да се следят редовно



при понижаване на терапевтичната доза. Трябва да се прилага най-ниската терапевтична доза (вж. Раздел 4.2 Дозировка и метод на приложение).

Пациентите не трябва да започват лечение със Symbicort Turbuhaler по време на обостряне или ако имат значително или остро влошена астма.

По време на лечение със Symbicort Turbuhaler могат да се появят сериозни нежелани събития и екзацербации, свързани с астмата. Пациентите трябва да се посъветват да продължат лечението, но да потърсят медицински съвет, ако симптомите на астмата останат неовладяни или се влошат след инициране със Symbicort Turbuhaler.

Както при друго инхалаторно лечение, може да се наблюдава парадоксален бронхоспазъм, проявен със засилване на хриповете непосредствено след инхалирането. Тогава приемът на Symbicort Turbuhaler трябва да се преустанови; лечението трябва да се преразгледа и при необходимост да се започне алтернативна терапия.

При употребата на всеки инхалаторен кортикостероид, особено на високи дози за продължително време, може да се появят системни ефекти. Много по-малко вероятно е тези ефекти да се появят при инхалаторно лечение, отколкото при перорално приложение на кортикостероиди. Възможните системни ефекти включват потискане на надбъбречната функция, забавяне на растежа при децата и юношите, намаление на минералната плътност на костите, катаракта и глаукома.

Препоръчително е да се наблюдава растежа на деца подложени на продължително лечение с инхалаторни кортикостероиди. Ако растежът им се забави, терапията трябва да се преоцени с цел понижаване на дозата инхалаторен кортикостероид. Ползите от кортикостероидната терапия и възможните рискове от потискане на растежа, трябва внимателно да се оценят. В допълнение трябва да се обмисли пренасочване на пациента към педиатър алерголог или пулмолог.

Данни от дългосрочни проучвания показват, че повечето деца и подрастващи лекувани с инхалаторен budesonide достигат таргетната си височина като възрастни. Въпреки това наблюденията сочат първоначално леко и преходно забавяне на растежа (с около 1 см). Обикновено това се проявява през първата година на лечението.

Възможният ефект върху костното минерално съдържимо трябва да се оцени особено при пациенти на високи дози за продължителен период от време със съпътстващи рискови фактори за остеопороза. Продължителни изпитвания с инхалаторен budesonide при деца със средна дневна доза 400 mcg (измерена доза) или при възрастни с дневна доза от 800 mcg (измерена доза) не показват значителни ефекти върху минерализацията на костите. Липсва информация за ефекта на Symbicort при по-високи дози.

Ако има някаква причина да се подозира увреждане на надбъбречната функция от предшестваща терапия със системни кортикостероиди, трябва да се внимава при преминаване на пациентите към лечение със Symbicort Turbuhaler.

Ефектът от инхалаторната терапия с budesonide обикновено намалява до минимум необходимостта от перорално прилагане на кортикостероиди, но при пациентите, които преминават от перорални към инхалаторни кортикостероиди в някои случаи съществува риск от намален надбъбречен резерв още значително време. При



болните, които преди са провеждали спешно лечение с високи дози кортикостероиди или продължително лечение с високи дози инхалаторен кортикостероид също съществува риск от потисната надбъбречна функция. При стрес или хирургична интервенция трябва да се обмисли допълнително системно кортикостероидно лечение.

За да се сведе до минимум рискът от орофарингеална кандидозна инфекция, пациентът трябва да е инструктиран да изплаква устата си обилно с вода след всяка инхалация на поддържащата доза. При наличие на орофарингеална кандидозна инфекция пациентът трябва да плакне устата си и след всяка допълнителна инхалация „при необходимост“.

Едновременното лечение с итраконазол и ритонавир или други мощни инхибитори на СYP3A4 трябва да се избягва (виж раздел 4.5 Лекарствени взаимодействия и други форми на взаимодействие). Ако това не е възможно, интервалът между приложението на взаимодействащите лекарства трябва да бъде колкото е възможно по-дълъг. Ако пациентите използват мощен СYP3A4 инхибитор, не се препоръчва Symbicort поддържаща и облекчаваща терапия.

Symbicort Turbuhaler трябва да се прилага предпазливо при болни с тиреотоксикоза, феохромоцитом, захарен диабет, нелекувана хипокалиемия, хипертрофична обструктивна кардиомиопатия, идиопатична субвалвуларна аортна стеноза, тежка хипертония, аневризма или други тежки сърдечно-съдови заболявания като исхемична болест на сърцето, тахиаритмии или тежка сърдечна недостатъчност.

Трябва да се внимава при лечение на пациенти с удължен QTc-интервал. Самият formoterol може да предизвика удължаване на QTc-интервала.

Необходимостта и дозата от инхалаторен кортикостероид трябва да се преоцени при пациенти с активна или латентна белодробна туберкулоза, гъбичкова или вирусна инфекция на дихателните пътища.

Потенциално сериозна хипокалиемия може да възникне в резултат на лечение с високи дози бета₂-агонисти. Едновременното лечение с бета₂-агонисти и лекарства, които могат да индуцират хипокалиемия или да предизвикат хипокалиемичен ефект, като ксантин - производни, стероиди и диуретици, може да засили хипокалиемичният ефект на бета₂-агониста. Особено внимание се препоръчва при нестабилна астма с непостоянна употреба на бронходилататори при необходимост, при остра тежка астма, тъй като рискът може да нарасне поради хипоксия и други състояния, при които вероятността от хипокалиемични нежелани ефекти е повишена. При тези обстоятелства се препоръчва да се следят серумните нива на калия.

Както при всички бета₂-агонисти, препоръчват се допълнителни анализи на кръвната глюкоза при диабетици.

Symbicort Turbuhaler съдържа лактоза (< 1 mg/инхалаторна доза). Това количество обикновено не причинява проблеми при хора с непоносимост към лактозата.

4.5. Лекарствени взаимодействия и други форми на взаимодействие



Фармакокинетични взаимодействия

Метаболитната трансформация на budesonide е възпрепятствана от вещества, които се метаболизират от CYP 3A4 (като itraconazole, ritonavir). Едновременната употреба на тези инхибитори на CYP 3A4 може да увеличи плазмените нива на budesonide. Едновременната употреба на тези лекарства трябва да се избягва освен в случаите, когато ползата надвишава повишения риск от системни нежелани реакции. Ако пациентите използват мощен CYP3A4 инхибитор, не се препоръчва Symbicort поддържаща и облекчаваща терапия.

Фармакодинамични взаимодействия

Бета-адренергичните блокери могат да намалят или потиснат ефекта на formoterol. Поради това Symbicort Turbuhaler не трябва да се прилага едновременно с бета-адренергични блокери (включително капките за очи), освен ако няма наложителна причина за това.

Едновременното лечение с quinidine, disopyramide, procainamide, фенотиазини, антихистамини (terfenadine), инхибитори на моноаминооксидазата и трициклически антидепресанти може да удължи QTc интервала и да увеличи риска от вентрикуларни аритмии.

Освен това L-Dopa, L-thyroxine, oxytocin и алкохол могат да увредят сърдечната поносимост към β_2 -симпатикомиметици.

Едновременното лечение с инхибитори на моноаминооксидазата, включително с продукти с подобни свойства като furazolidone и procarbazine, може да предизвика хипертензивна реакция.

Съществува повишен риск от аритмии при пациенти, подложени на анестезия с халогенирани въглеводороди.

Едновременното лечение с други бета-адренергични лекарства може да има потенциално адитивен ефект.

Хипокалиемията може да засили предразположението към аритмии при пациенти, които са лекувани с дигиталисови гликозиди.

Не е наблюдавано взаимодействие между budesonide и други лекарства използвани за лечение на астма.

4.6. Бременност и кърмене

Няма налични данни за бременности, експонирани на Symbicort Turbuhaler или едновременно лечение с formoterol и budesonide. Данни от проучване на ембрио-феталното развитие при плъхове със Symbicort pMDI суспензия под налягане за инхалация не демонстрират никакъв допълнителен ефект от комбинацията или от помощните вещества върху гризачи.

Няма достатъчно данни за употребата на formoterol при бременни жени. При репродуктивни изследвания върху животни formoterol е причинил нежелани



ефекти при много високи нива на системна експозиция (вж. раздел 5.3 Предклинични данни за безопасност).

Данните от приблизително 2000 експонирани бременности не са показали повишен риск от тератогенност, свързан с употребата на инхалаторен budesonide. При изследвания върху животни е доказано, че глюкокортикоидите индуцират малформации (виж раздел 5.3 Предклинични данни за безопасност). Като се имат предвид препоръчаните дози, изглежда това е малко вероятно да е релевантно при хора.

При проучвания при животни пренаталното приложение на високи дози глюкокортикоиди е повишило рисковете за интраутеринна ретардация на плода, сърдечносъдово заболяване при възрастни, довело е до перманентна промяна в гъстотата на глюкокортикоидните рецептори, невротрансмитерния обмен и поведение при нива на експозиция под тератогенните.

Symbicort Turbuhaler трябва да се използва по време на бременност само когато ползата надхвърля потенциалния риск. Трябва да се прилагат най-ниските ефективни дози на budesonide, необходими за поддържане на адекватен контрол на астмата.

Едно фармакологично проучване показва, че инхалираният budesonide се екскретира в кърмата. Въпреки това, в кръвни проби от кърмачета не е открит budesonide. Въз основа на фармакокинетични параметри е изчислено, че плазмените концентрации при децата са по-малко от 0.17% от тези при майката. Следователно, не се очакват ефекти свързани с приема на budesonide при терапевтични дози Symbicort. Не е известно дали formoterol преминава в кърмата при човека. При пълхове в майчиното мляко са открити малки количества formoterol. Прилагането на Symbicort Turbuhaler при кърмачки трябва да се има предвид само ако очакваната полза за майката е по-голяма от възможния риск за детето.

4.7. Ефект върху способността за шофиране и работа на машини

Не се очаква Symbicort Turbuhaler да има нежелани ефекти върху способността за шофиране и работа на машини.

4.8. Нежелани реакции

Тъй като Symbicort Turbuhaler съдържа едновременно budesonide и formoterol, може да се наблюдават същите нежелани ефекти, които се съобщават за тези вещества. Не е отбелязана повишена честота на нежеланите реакции след едновременно приложение на двете вещества. Най-честите нежелани лекарствени реакции са фармакологично предвидимите странични ефекти на лечението с бета₂-агонисти, като тремор и сърцебиене. Те най-често са леки и обикновено изчезват след няколко дни на лечение. В рамките на 3-годишно клинично изпитване с budesonide при ХОББ се наблюдават кожни лезии и пневмония със съответна честота 10% и 6%, в сравнение с 4% и 3% в групата на плацебо (вероятност събитието да е случайно съответно $p < 0.001$ и $p < 0.01$).



Нежеланите реакции, които са свързани с приложението на budesonide и formoterol са представени в таблицата по-долу разделени по система, орган, клас и честота. Според честотата на тяхната поява нежеланите реакции се делят на много чести ($\geq 1/10$), чести ($\geq 1/100$) и $< 1/10$), нечести ($\geq 1/1\ 000$ и $< 1/100$), редки ($> 1/10\ 000$ и $< 1/1000$) и много редки ($< 1/10\ 000$).

Сърдечно-съдова система	Чести	Сърцебиене
	Нечести	Тахикардия
	Редки	Предсърдно трептене, суправентрикуларна тахикардия, екстрасистоли
	Много редки	Ангина пекторис
Ендокринна система	Много редки	Признаци и симптоми на системни глюкокортикостероидни ефекти (включително хипофункция на надбъбречната жлеза)
Гастроинтестинален тракт	Нечести	Гадене
Имунна система	Редки	Екзантем, уртикария, сърбеж, дерматит, ангиоедем и анафилактична реакция
Инфекции	Чести	Кандидозни инфекции на орофаринкса
Метаболизъм и хранене	Редки	Хипокалиемия
	Много редки	Хипергликемия
Мускулно-скелетен апарат и съединителна тъкан	Нечести	Мускулни крампи
Нервна система	Чести	Главоболие, тремор
	Нечести	Замайване
	Много редки	Вкусови нарушения
Психически неразположения	Нечести	Възбуда, безпокойство, нервност, замайване, смущения на съня
	Много редки	Депресия, поведенчески нарушения (предимно при деца)
Дихателна система, гръден кош и медиастиnum	Чести	Леко дразнене на гърлото, кашлица, дрезгав глас
	Редки	Бронхоспазъм
Кожа и подкожна тъкан	Нечести	Кръвотечение



Съдове	Много редки	Нарушения на артериалното налягане
--------	-------------	------------------------------------

Както и при всяка инхалаторна терапия, в много редки случаи може да възникне парадоксален бронхоспазм (виж раздел 4.4 Специални предупреждения и специални мерки при употреба).

Системни ефекти от инхалаторни кортикостероиди могат да се появят особено при употребата на високи дози, предписвани за продължителен период от време. Те включват потискане функцията на надбъбречната жлеза, забавяне на растежа при деца и подрастващи, намаляване на костната минерална плътност, катаракта и глаукома (виж раздел 4.4 Специални предупреждения и специални мерки при употреба).

Лечението с бета₂-агонисти може да доведе до повишаване нивата на инсулин, свободни мастни киселини, глицерол и кетонни тела.

4.9. Предозиране

Предозирането с formoterol вероятно ще доведе до ефекти, които са характерни за бета₂-адренергичните агонисти: тремор, главоболие, сърцебиене. Симптоми рапортувани от изолирани случаи като тахикардия, хипергликемия, хипокалиемия, удължен QTc-интервал, аритмия, гадене и повръщане. Може да се наложи поддържащо или симптоматично лечение. Не са се появили поводи за безпокойство по отношение на безопасността при прилагане на доза 90 µg за три часа на пациенти с остра бронхиална обструкция.

Не се очаква остро предозиране на budesonide, дори и във високи дози, да представлява клиничен проблем. Когато се прилага хронично във високи дози, може да се появят системни глюкокортикоидни ефекти като ятрогенен хиперкортицизъм и потискане на надбъбречната функция.

Ако се наложи терапията със Symbicort да се преустанови поради предозиране на съставката formoterol, лечението трябва да продължи с подходящ инхалаторен кортикостероид.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: адренергични лекарствени продукти и други лекарства за обструктивно заболяване на дихателните пътища.

АТС код: R03AK07

Механизъм на действие и фармакодинамични ефекти

Symbicort Turbuhaler съдържа formoterol и budesonide, които имат различни механизми на действие и показват адитивни ефекти по отношение на намаляване на обострянето на астмата. Специфичните свойства на budesonide и formoterol позволяват комбинацията да бъде използвана едновременно като поддържаща и облекчаваша терапия или като поддържаща терапия на астма.



Budesonide

Budesonide е глюкокортикоид, който след инхалиране има дозозависимо противовъзпалително действие в дихателните пътища, водещо до намаление на симптомите и на честотата на обострянето на астмата. Инхалираният budesonide има по-леки нежелани ефекти от системно прилаганите кортикостероиди. Точният механизъм на противовъзпалителен ефект на глюкокортикоидите не е известен.

Formoterol

Formoterol е селективен бета₂-адренергичен агонист, който при инхалация води до бърза и продължителна релаксация на гладките бронхиални мускули при пациенти с обратима обструкция на дихателните пътища. Бронходилатиращият ефект е дозо-зависим с начало 1-3 мин след инхалиране. Продължителността на ефекта след приложение на единична доза е най-малко 12 часа.

Symbicort Turbuhaler

Астма

Клинична ефикасност на поддържащата терапия с Symbicort

Клинични изпитвания у възрастни, показваха, че добавянето на formoterol към budesonide е подобрявало симптомите на астмата и белодробната функция и е намалявало честотата и тежестта на обострянията.

При две 12-седмични проучвания ефектът на Symbicort Turbuhaler върху белодробната функция е бил равен на ефекта от свободното комбиниране на budesonide и formoterol и е превишавал ефекта на самостоятелното приложение на budesonide. И при двете проучвания е използван при необходимост краткотрайно действащ бета₂-агонист. Не са наблюдавани признаци на намаляване на антиастматичния ефект с времето.

При едно 12-седмично проучване 85 деца на възраст от 6-11 години са били лекувани с поддържаща доза Symbicort Turbuhaler (2 инхалации от 80/4.5 µg /инхалаторна доза два пъти дневно) и при необходимост краткотрайно действащ бета₂-агонист, което е подобрило белодробната функция и се е понесло добре в сравнение с кореспондиращата доза budesonide Turbuhaler

Клинична ефикасност на Symbicort поддържаща и облекчаваща терапия

Общо 12076 пациенти с астма бяха включени в 5 двойно-слепи проучвания за ефикасност и безопасност (4447 бяха рандомизирани за Symbicort поддържаща и облекчаваща терапия) за 6 до 12 месеца. Изискването бе пациентите да са симптоматични въпреки употребата на инхалационни кортикостероиди.

Symbicort поддържаща и облекчаващата терапия е осигурило клинично и статистически значимо понижаване на тежките обостряния за всички сравнения и при 5-те проучвания. Това включва сравнение на Symbicort във висока поддържаща доза с terbutaline като облекчаващ агент (проучване 735) и Symbicort в същата поддържаща доза с formoterol или terbutaline като облекчаващи агенти (проучване 734)(таблица 1). При проучване 735, белодробната функция, контрола над симптомите и употребата на облекчаващ агент бяха сходни при всички терапевтични групи. При проучване 734, симптомите и облекчаващия агент бяха редуцирани, а белодробната функция подобрена, в сравнение с двете сравнителни терапии. При комбиниране на пациентите от 5-те проучвания получавали Symbicort поддържаща и облекчаваща терапия средно 37% от тереневичните дни



не са правени облекчаващи инхалации. При петте дългосрочни проучвания, на пациентите (възрастни и подрастващи) на поддържаща и облекчаваща терапия със Symbicort се разрешават 12 инхалации на ден (поддържащи и при нужда) без да се прави преоценка на дозирането. Нямаше признаци за развитие на толерантност във времето.

Таблица 1 Преглед на тежките обостряния при клиничните проучвания

Проучване No. Продължител ност	Терапевтични групи	N	Тежки обостряния	
			случаи	случаи/ пациент- година
Проучване 735 6 месеца	Symbicort 160/4.5 µg x 2 пъти дневно + при необходимост	1103	125	0.23 ^b
	Symbicort 320/9 µg x 2 пъти дневно + terbutaline 0.4 mg при необходимост	1099	173	0.32
	Salmeterol/fluticasone 2 x 25/125 µg x 2 пъти дневно + terbutaline 0.4 mg при необходимост	1119	208	0.38
Проучване 734 12 месеца	Symbicort 160/4.5 µg x 2 пъти дневно + при необходимост	1107	194	0.19 ^b
	Symbicort 160/4.5 µg x 2 пъти дневно + formoterol 4.5 µg при необходимост	1137	296	0.29
	Symbicort 160/4.5 µg x 2 пъти дневно + terbutaline 0.4 mg при необходимост	1138	377	0.37

^a Хоспитализация/спешна медицинска помощ или терапия с перорални кортикостероиди

^b Намалението на честотата на обостряне е статистически значима (P стойност <0.01) за двете сравнения

При 2 други проучвания при пациенти търсещи медицинска помощ при остри симптоми на астма Symbicort обезпечава бързо и ефективно облекчаване на бронхоконстрикцията сходно със salbutamol и formoterol.

ХОББ

В рамките на две 12-месечни проучвания е оценен ефекта на лекарството върху белодробната функция и степента на обостряне (определено като курс на перорални стероиди и/или курс на антибиотици и/или хоспитализация) при пациенти с тежка форма на ХОББ. Средното ниво на FEV₁ при включването на пациентите в опитите е било 36% от предвидените допустими нива. Средния брой на обострянията за една година (отговарящи на гореописаните условия) е значително занижен при използването на Symbicort в сравнение с лечение само с formoterol или плацебо (средно ниво 1.4 в сравнение с 1.8-1.9 при групата на плацебо/formoterol). Средния брой дни на лечение на пациентите, приемащи орални кортикостероиди по време на дванадесетте месеца е леко занижен при групата на Symbicort (7-8 дни/пациент/година в сравнение със 11-12 и 9-12 дни при групите на плацебо и formoterol). При оценка на белодробните функционални параметри (FEV₁) обаче, Symbicort не показва по-високи резултати в сравнение с използване само на formoterol.

5.2. Фармакокинетични свойства

Абсорбция

Доказано е, че Symbicort Turbuhaler и съответните монопродукти са биоеквивалентни по отношение на системната експозиция на budesonide и formoterol съответно. Въпреки това наблюдавано е слабо параболно-зачленено



подтискане на кортизола след прилагане на Symbicort Turbuhaler в сравнение с монопродуктите. Счита се, че разликата няма значение за клиничната безопасност.

Няма данни за фармакокинетични взаимодействия между budesonide и formoterol.

Фармакокинетичните параметри на съответните вещества са били сравними след прилагане на budesonide и formoterol като монопродукти и като Symbicort Turbuhaler. При budesonide AUC е била малко по-висока, скоростта на абсорбция по-бърза и максималната плазмена концентрация по-висока след прилагане на фиксираната комбинация. При formoterol максималната плазмена концентрация е била подобна след прилагане на фиксираната комбинация. Инхалираният budesonide се абсорбира бързо и максимална плазмена концентрация се достига до 30 минути след инхалирането. При проучвания средното отлагане на budesonide в белите дробове след инхалиране през Turbuhaler е варирано от 32% до 44% от подадената доза. Системната бионаличност е приблизително 49% от приложената доза.

Инхалираният formoterol се абсорбира бързо и максималните плазмени концентрации се достигат за около 10 минути след инхалирането. При изследванията средното отлагане в белите дробове на formoterol след инхалиране през Turbuhaler е варирано от 28% до 49% от подадената доза. Системната бионаличност е била около 61% от подадената доза.

Разпределение и метаболизъм

Свързването с плазмените протеини е приблизително 50% за formoterol и 90% за budesonide. Обемът на разпределение е около 4 L/kg за formoterol и 3 L/kg за budesonide. Formoterol се инактивира посредством реакции на глюкуронидиране (образуват се активни O-деметирирани и деформилатни метаболити, но те се наблюдават предимно като инактивирани конюгати). Budesonide претърпява изразена биотрансформация (приблизително 90%) при първото преминаване през черния дроб до метаболити с ниска глюкокортикостероидна активност. Глюкокортикостероидната активност на основните метаболити 6-бета-хидрокси-budesonide и 16-алфа-хидрокси-преднизолон е под 1% от тази на budesonide. Няма данни за метаболитни взаимодействия или някакви реакции на изместване между formoterol и budesonide.

Елиминиране

Основната част от дозата на formoterol се трансформира чрез чернодробен метаболизъм, последван от елиминиране през бъбреците. След инхалиране 8% до 13% от доставената доза formoterol се отделя неметаболизирана чрез урината. Formoterol има висок системен клирънс (приблизително 1.4 л/мин) и терминалният елиминационен полуживот е средно 17 часа.

Budesonide се елиминира чрез метаболизиране, предимно катализирано от ензима CYP3A4. Метаболитите на budesonide се елиминират с урината като такива или в конюгирана форма. Само незначителни количества от непроменен budesonide са открити в урината. Budesonide има висок системен клирънс (приблизително 1.2 л/мин) и елиминационен полуживот след i.v. дозиране е приблизително 4 часа.



Фармакокинетиката на budesonide или formoterol при деца и пациенти с бъбречна недостатъчност не е известна. Експозицията на budesonide и formoterol може да бъде повишена при болни с чернодробно заболяване.

5.3. Предклинични данни за безопасност

Токсичните ефекти, наблюдавани по време на изследвания върху животни с budesonide и formoterol, прилагани в комбинация или поотделно, са били свързани със засилена фармакологична активност.

При репродуктивни изследвания върху животни е доказано, че кортикостероиди от типа на budesonide са индуцирали малформации (цепнато небце, скелетни малформации). Тези резултати при животни обаче изглежда не съответстват на човека при препоръчаните дози. Изследвания върху животни с formoterol са показали известно намаляване на фертилитета на мъжки плъхове при висока системна експозиция и имплантационни загуби, както и намалена ранна постнатална преживяемост и намалено тегло при раждане при значително по-висока системна експозиция от тази, постигната при клинична употреба. Тези експериментални резултати обаче изглежда нямат значение за човека.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1. Списък на помощните вещества

Лактоза монохидрат (може да съдържа следи от млечен протеин).

6.2. Несъвместимости

Няма данни.

6.3. Срок на годност

2 години.

6.4. Специални мерки за съхранение

Да се съхранява под 30°C. Съхранявайте контейнера плътно затворен.

6.5. Естество и съдържание на опаковката

Symbicort Turbuhaler е инхалатор с прах за многократно дозиране, задействан при вдишване. Инхалаторът е бял с червена въртяща се ръкохватка. Инхалаторът е изработен от различни пластмасови материали (PP, PC, HDPE, LDPE, LLDPE, PBT). Всеки инхалатор съдържа 60 или 120 инхалаторни дози.

6.6. Инструкции за употреба и унищожаване (ако е приложимо)

Няма специални изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

AstraZeneca AB, S-151 85 Södertälje, Швеция



8. РЕГИСТРАЦИОНЕН НОМЕР

20010988

**9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШЕНИЕ ЗА УПОТРЕБА/ПОДНОВЯВАНЕ НА
РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

2001-10-11/ 2006-10-12

10. ДАТА НА ПОСЛЕДНА РЕДАКЦИЯ НА ТЕКСТА

2007-12-10

