

## 1. A GYÓGYSZER NEVE

Symbicort Turbuhaler 4,5 mikrogramm/160 mikrogramm inhalációs por

## 2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

Belélegzett adagonként (az eszköz szájrészén kilépő adag):

4,5 mikrogramm formoterol-fumarát-dihidrátot és 160 mikrogramm budezonidot tartalmaz.

Az eszköz által kimért hatóanyag mennyisége:

200 mikrogramm budezonidot és 6 mikrogramm formoterol-fumarát-dihidrátot tartalmaz.

Ismert hatású segédanyag: 730 mikrogramm laktóz-monohidrát belélegzett adagonként.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

## 3. GYÓGYSZERFORMA

Inhalációs por.

Fehér vagy törtfehér, gömb alakú szemcsék.

## 4. KLINIKAI JELLEMZŐK

### 4.1 Terápiás javallatok

#### **Asztma**

A Symbicort Turbuhaler 4,5 mikrogramm/160 mikrogramm inhalációs por (a továbbiakban: Symbicort Turbuhaler) az asztma rendszeres kezelésére javallt felnőtteknek és serdülőknek (12 éves kortól) olyan esetekben, amikor kombinált készítmény (inhalációs kortikoszteroid és hosszú hatású béta<sub>2</sub>-adrenoceptor-agonista) alkalmazására van szükség:

- inhalációs kortikoszteroiddal és szükség szerint alkalmazott rövid hatású béta<sub>2</sub>-adrenoceptor-agonistával nem megfelelően kontrollált betegek esetében, vagy
- azoknál a betegeknél, akiket inhalációs kortikoszteroiddal és hosszú hatású béta<sub>2</sub>-adrenoceptor-agonistával már megfelelően kezelnek.

#### **Krónikus obstruktív tüdőbetegség (COPD)**

A Symbicort Turbuhaler olyan krónikus obstruktív tüdőbetegségben szenvedő, 18 éves és idősebb felnőtt betegek tüneti kezelésére javallt, akiknek az 1 másodperc alatti erőltetett kilégzési térfogat - Forced Expiratory Volume (FEV<sub>1</sub>) - értéke kisebb, mint a várható normál (bronchodilatátor utáni) érték 70%-a és akiknek a kórtörténetében a rendszeres hörgőtágító terápia ellenére is exacerbációk szerepelnek (lásd még 4.4 pont).

### 4.2 Adagolás és alkalmazás

Az alkalmazás módja: Inhalációs alkalmazásra

#### **Adagolás**

##### **Asztma**

A Symbicort Turbuhaler nem az asztma bevezető kezelésére szolgál.

A hatóanyag-komponensek adagja individuális, és azokat a betegség súlyossága szerint kell beállítani. Ezt nemcsak a kombinációs készítmény alkalmazásának elkezdésekor, hanem a fenntartó adag

beállításakor is figyelembe kell venni. Ha a kombinációs kezelés során a betegnek az egyes komponensek olyan adagjára van szüksége, amely kombinációs készítményként nem áll rendelkezésre, a béta-adrenoceptor-agonista és/vagy a kortikoszteroid megfelelő adagját külön-külön inhalációs eszközben kell rendelni a számára.

Az adagot arra a legalacsonyabb szintre kell beállítani, amely mellett a tünetek hatékonyan kontrollálhatók. A beteg állapotát a kezelőorvosnak/egészségügyi szakembernek rendszeresen értékelnie kell, hogy a készítmény adagolása mindig megfelelő legyen. Ha a tüneti kontroll hosszú távon a legkisebb javasolt dózissal fenntartható, a következő lépés az inhalációs kortikoszteroid-terápia önmagában történő alkalmazásának kipróbálása lehet.

A Symbicort Turbuhaler-rel kétféle kezelési mód áll rendelkezésre:

- A. Symbicort Turbuhaler fenntartó terápia:** A Symbicort Turbuhaler-t rendszeresen alkalmazza a beteg fenntartó kezelésként, és szükség esetén, rohamoldásra, egy külön gyors hatású hörgőtágítót használ.
- B. Symbicort Turbuhaler fenntartó és akut rohamoldó terápia:** A Symbicort Turbuhaler-t a beteg rendszeresen alkalmazza fenntartó kezelésként, valamint tünetek esetén szükség szerint rohamoldásra is.

**A. Symbicort Turbuhaler fenntartó terápia**

A betegek figyelmét fel kell hívni arra, hogy a gyors hatású hörgőtágító gyógyszerük mindig legyen kéznél.

*Ajánlott adagolás:*

*Felnőttek (18 éves kortól):* naponta kétszer 1-2 belégzés. Egyes betegeknek, legfeljebb maximum naponta kétszer 4 belégzésre is szükségük lehet.

*Serdülők (12-betöltött 18 év között):* naponta kétszer 1-2 belégzés.

A mindennapi gyakorlatban, ha napi kétszeri adagolás mellett tünetmentesség érhető el, akkor a legkisebb hatásos adagra történő beállítás során át lehet térni a Symbicort Turbuhaler napi egyszeri adagolására, amennyiben a kezelőorvos hosszú hatású hörgőtágító és inhalációs kortikoszteroid kombináció használatát tartja indokoltnak az asztma-kontroll fenntartása érdekében.

A gyors hatású hörgőtágítók gyakoribb alkalmazása az alapbetegség súlyosbodását jelzi, és ez a terápia felülvizsgálatának a szükségességére figyelmeztet.

*Gyermekek (6 éves kortól):* 6-betöltött 12 év közötti gyermekek számára egy kisebb hatáserősségű (4,5 mikrogramm/80 mikrogramm/adag) készítmény áll rendelkezésre.

*6 éves kor alatti gyermekek:* Mivel korlátozott számú adat áll rendelkezésre, a Symbicort Turbuhaler nem ajánlott gyermekeknek 6 éves kor alatt.

**B. Symbicort fenntartó és akut rohamoldó terápia**

A Symbicort Turbuhaler-t a beteg rendszeresen alkalmazza fenntartó kezelésként és ezen felül – ha szükséges –, a tüneteknek megfelelően további adagokat lélegez be. A betegek figyelmét fel kell hívni arra, hogy a Symbicort Turbuhaler mindig legyen kéznél náluk rohamoldás céljára.

A Symbicort Turbuhaler-t rohamoldóként alkalmazó betegeknél az orvosnak és a betegnek meg kell egymással beszélnie a Symbicort Turbuhaler alkalmazását az allergén- vagy testmozgás kiváltotta bronchoconstrictio megelőzésére; a javasolt alkalmazáshoz mérlegelni kell a szükségesség gyakoriságát. Amennyiben gyakori bronchodilatatio szükséges anélkül, hogy emelt inhalációs kortikoszteroid dózissal lenne szükség, alternatív rohamoldót kell alkalmazni.

A Symbicort Turbuhaler fenntartó és akut rohamoldó terápiát különösen azoknál a betegeknél kell fontolóra venni,

- akiknél nem megfelelő az asztma-kontroll és gyakran szükséges rohamoldó gyógyszer használata
- akiknek orvosi beavatkozást igénylő exacerbációik voltak.

A dózisfüggő mellékhatások szoros ellenőrzése szükséges azoknál a betegeknél, akik gyakran alkalmazzák nagy mennyiségben a Symbicort Turbuhaler szükség szerinti adagokat.

*Ajánlott adagolás:*

*Felnőttek és serdülők (betöltött 12 éves kortól):* a javasolt fenntartó adag naponta 2 belégzés, amely belélegezhető két alkalommal (1 belégzés reggel és 1 este), vagy napi egy alkalommal (2 belégzés vagy reggel, vagy este). Néhány betegnek napi kétszer 2 belégzés fenntartó adagra is szüksége lehet. Ha a tüneteik alapján szükséges, a betegeknél egy további adagot kell belélegezni. Ha a tünetek néhány perc múlva is fennállnak, még egy további adagot kell belélegezni. Egy alkalommal 6 belégzésnél több gyógyszert nem szabad alkalmazni.

Napi 8 belégzésnél magasabb adagra normál esetben nincs szükség, azonban korlátozott ideig legfeljebb napi 12 belégzés alkalmazható. Azoknak a betegeknél, akik napi 8-nál több adag gyógyszert alkalmaznak, feltétlenül javasolt orvoshoz fordulni. Állapotukat és a fenntartó kezelést újra kell értékelni.

*Gyermekek 12 éves kor alatt:* a Symbicort Turbuhaler fenntartó és akut rohamoldó terápia nem javasolt gyermekeknek.

### **Krónikus obstruktív tüdőbetegség (COPD)**

*Ajánlott adagolás:*

*Felnőttek:* naponta kétszer 2 belégzés.

### **Általános információk**

*Speciális betegcsoportok*

Idős betegek esetében nincsenek speciális adagolási előírások. A Symbicort Turbuhaler máj- vagy vesekárosodásban szenvedő betegeknél történő alkalmazásával kapcsolatban nincsenek adatok. Mivel a budesonid és a formoterol elsősorban a májban metabolizálódik, súlyos májcirrózisban szenvedő betegek esetében magasabb gyógyszer-expozíció várható.

### **Az alkalmazás módja**

*A Symbicort Turbuhaler helyes használatára vonatkozó utasítások:*

A Symbicort Turbuhaler olyan porinhaláló eszköz, amelyből a belégzés során keletkező légáramlás juttatja be a szájrészen keresztül a gyógyszerport a légutakba.

**Figyelem:** Fontos, hogy a beteget a következő utasításokkal lássa el

- olvassa el figyelmesen a Symbicort Turbuhaler csomagolásában található részletes betegtájékoztatót.
- erőteljesen és mélyen lélegezzen be a szájrészen keresztül, ezzel tudja biztosítani, hogy a gyógyszer megfelelő mennyisége a tüdőbe jusson.
- soha ne lélegezzen ki a szájrészen keresztül.
- használat után helyezze vissza a védőkupakot a Turbuhaler inhalálóra.
- a szájrészen és garatgombásodás kockázatának csökkentése érdekében a fenntartó gyógyszeradag bevétele után öblítse ki a száját vízzel. Ha gombásodás jelentkezik, a szükség esetén belélegzett adagok után is ki kell öblítenie a száját a betegnek.

Lehet, hogy a beteg nem érez semmilyen ízt a Symbicort Turbuhaler alkalmazása során, mivel a kiadagolt gyógyszer mennyisége nagyon kevés.

### 4.3 Ellenjavallatok

A készítmény hatóanyagaival vagy a 6.1 pontban felsorolt segédanyagával (laktóz, amely kis mennyiségű tejfehérjét tartalmaz) szembeni túlérzékenység.

### 4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

#### Adagolási tanácsok

Amint sikerült az asztma tüneteinek kontrollálása, mérlegelni kell a Symbicort Turbuhaler adagjának fokozatos csökkentését. A dóziscsökkentés folyamán fontos a beteg állapotának rendszeres ellenőrzése. A legalacsonyabb hatásos Symbicort Turbuhaler dózist kell alkalmazni (lásd 4.2 pont).

A betegek figyelmét fel kell hívni arra, hogy rohamoldó gyógyszerük mindenkor legyen elérhető, ami vagy a Symbicort Turbuhaler (azoknak a betegeknek, akik a Symbicort Turbuhaler-t fenntartó és rohamoldó kezelésként alkalmazzák) vagy egy külön gyors hatású hörgőtágító (azoknak a betegeknek, akik a Symbicort Turbuhaler-t csak fenntartó kezelésként alkalmazzák).

A betegeket emlékeztetni kell arra, hogy a fenntartó Symbicort Turbuhaler adagokat az előírás szerint akkor is alkalmazniuk kell, amikor éppen tünetmentesek.

A száj- és garat-candidiasis kockázatának minimálisra csökkentése érdekében (lásd 4.8 pont) a beteg figyelmét fel kell hívni arra, hogy száját minden fenntartó adag belélegzését követően vízzel öblítse ki. Ha gombásodás jelentkezik, a betegnek a szükség esetén belélegzett adagok után is ki kell öblítenie a száját.

A kezelés megszüntetésekor az adag fokozatos csökkentése javasolt, a kezelést nem szabad hirtelen abbahagyni. Az inhalációs kortikoszteroidok teljes elhagyását csak akkor szabad mérlegelni, ha ez ideiglenesen szükséges az asztma diagnosztizálása céljából.

#### A betegség rosszabbodása

A Symbicort Turbuhaler-kezelés alatt előfordulhatnak az asztmával kapcsolatos súlyos, nemkívánatos események és exacerbációk. A betegeknek azt kell tanácsolni, hogy folytassák a kezelést, de forduljanak orvoshoz, ha az asztmás tüneteik nem javulnak vagy rosszabbodnak a Symbicort Turbuhaler-terápia elkezdését követően.

Ha a betegek a kezelést hatástalannak találják, vagy túllépi a Symbicort Turbuhaler javasolt legmagasabb dózisát, orvosi felülvizsgálat javasolt (lásd 4.2 pont). Az asztmás vagy krónikus obstruktív tüdőbetegségben szenvedő beteg hirtelen és progresszív állapotromlása potenciálisan életveszélyes és sürgős orvosi felülvizsgálatot igényel. Ebben az esetben fontolóra kell venni további kortikoszteroid-kezelés szükségességét, mint pl. az orális szteroid-kúra bevezetését, illetve fertőzés esetén az antibiotikum-kezelést.

Nem szabad elkezdeni a Symbicort Turbuhaler alkalmazását exacerbáció esetén, vagy ha a beteg állapota jelentősen rosszabbodik vagy az asztma hevenyen súlyosbodik.

#### Áttérés orális kezelésről

Ha okkal feltételezhető, hogy korábbi szisztémás szteroid-terápia következtében a mellékvese-funkció károsodott, a beteg Symbicort-terápiára való átállításkor óvatosan kell eljárni.

Az inhalációs budeszolid-terápia előnyeként rendszerint minimálisra csökken az orális szteroidok iránti igény, de az orális szteroidokról átállított betegek esetében még jó ideig fennáll a veszélye annak, hogy a mellékvese rezerv-kapacitása csökkent lehet. A felépülés jelentős ideig tarthat az orális szteroid-terápia megszüntetése után, ezért az inhalációs budeszolid-terápiára átállított, orális szteroid-dependens betegek esetén még jó ideig fennállhat a károsodott mellékvese-funkció kockázata. Ilyen körülmények között a HPA-tengely működésének rendszeres ellenőrzése szükséges.

Az orális terápiáról Symbicort Turbuhaler-re történő átállás során, általánosan alacsonyabb szteroidhatás tapasztalható, amely olyan allergiás vagy ízületi tünetek megjelenését eredményezheti, mint például a rhinitis, eczema, izom- és ízületi fájdalmak. Ezen állapotok kezelésére specifikus terápiát kell kezdeni. Általában, elégtelen glükokortikoidhatásra kell gondolni azon ritka esetekben, amikor a következő tünetek jelentkeznek: fáradtság, fejfájás, hányinger és hányás. Ilyen esetekben néha szükséges az orális glükokortikoid adagjának átmeneti emelése.

#### Segédanyagok

A Symbicort Turbuhaler laktóz-monohidrátot tartalmaz (belégzésként kevesebb, mint 1 mg-ot). Ez a mennyiség rendszerint nem okoz panaszt a laktóz-intoleranciában szenvedő betegeknek. A laktóz-monohidrát kismennyiségű tejfehérjét tartalmazhat, amely allergiás reakciót okozhat.

#### Kölcsönhatások egyéb gyógyszerkészítményekkel

Itrakonazollal, ketokonazollal, ritonavirral vagy más erős CYP 3A4-inhibitorokkal történő egyidejű kezelést kerülni kell (lásd 4.5 pont). Ha ez nem lehetséges, akkor az egymással kölcsönhatásba lépő gyógyszerek alkalmazása közötti időtartamot a lehető leghosszabbra kell nyújtani. Az erős CYP 3A4-inhibitorokkal kezelt betegek számára a Symbicort Turbuhaler fenntartó és akut rohamoldó terápia nem javasolt.

#### Elővigyázatosság különleges betegségek esetén

A Symbicort Turbuhaler-t óvatossággal kell alkalmazni thyreotoxicosis, phaeochromocytoma, diabetes mellitus, nem-kezelt hypokalaemia, hypertrophiás obstructív cardiomyopathia, idiopathiás subvalvularis aortastenosis, súlyos hypertensio, aneurysma vagy más súlyos cardiovascularis betegség, mint pl. ischaemiás szívbetegség, tachyarrhythmiák vagy súlyos szívelégtelenség fennállása esetén.

Óvatosság szükséges azon betegek esetében, akiknél a QT-intervallum megnyúlt. A formoterol maga is a QT-intervallum megnyúlását okozhatja.

Potenciálisan súlyos hypokalaemiát okozhatnak a magas dózisban adott béta<sub>2</sub>-adrenoceptor-agonisták. Hypokalaemiát kiváltó vagy a hypokalaemiás hatást erősítő gyógyszerek, pl. xantin-származékok, szteroidok és diuretikumok együttdadása fokozhatja a béta<sub>2</sub>-adrenoceptor-agonisták káliumszint-csökkentő hatását. Különös óvatosság ajánlott instabil asztmában, változó hörgőtágító használata mellett, valamint súlyos akut asztmában, mivel a hypoxia megemelheti a hypokalaemia kockázatát; továbbá más olyan esetekben, amikor megnő a hypokalaemia valószínűsége. Ilyen körülmények között ajánlott a szérum kálium szintjének ellenőrzése.

Mint minden béta<sub>2</sub>-adrenoceptor-agonista alkalmazásakor, diabeteses betegeknél a vércukorszint többszöri ellenőrzése megfontolandó.

Az inhalációs kortikoszteroid-terápia szükségességét és adagját újra kell értékelni aktív vagy lappangó tüdőtuberkulózis, gombás vagy vírusos légúti infekciók esetén.

#### Szisztémás hatások

Szisztémás mellékhatások minden inhalációs kortikoszteroid esetében előfordulhatnak, különösen nagy adagok hosszan tartó alkalmazása esetén. Ezen hatások előfordulásának valószínűsége sokkal kisebb inhalációs kezelés esetén, mint orális kortikoszteroidok esetén. A lehetséges szisztémás mellékhatások a következők: Cushing-szindróma, cushingoid küllem, mellékvesekéreg-suppresszió, gyermekek és serdülők növekedésbeli visszamaradása, a csontok ásványianyag-sűrűségének csökkenése, cataracta, glaucoma, és ritkábban egy sor pszichológiai vagy magatartásbeli hatás, beleértve a pszichomotoros hiperaktivitást, alvászavart, szorongást, depressziót vagy agressziót (különösen gyermekeknél) (lásd 4.8 pont).

A csontdenzitásra gyakorolt lehetséges hatásokat különösen azoknál a betegeknél kell mérlegelni, akik hosszú ideig magas dózisu kezelésben részesülnek és az osteoporosis kockázati tényezői állnak fenn náluk. Inhalációs budezoniddal végzett hosszú távú vizsgálatokban gyermekek esetén

400 mikrogrammos (kimért adag), felnőtteknél pedig 800 mikrogrammos (kimért adag) átlagos napi dózis esetén nem mutatkozott szignifikáns hatás a csontok ásványianyag-sűrűségére. A Symbicort Turbuhaler magasabb dózisainak hatására vonatkozóan nincsenek adatok.

A kortikoszteroidok szisztémás és helyi alkalmazásával kapcsolatosan látászavarról számolhatnak be. Amennyiben a beteg olyan tünetekkel jelentkezik, mint például a homályos látás vagy egyéb látászavarok, fontolóra kell venni a beteg szemész szakorvoshoz történő utalását a lehetséges okok kivizsgálása céljából, amelyek között szerepelhet a szürkehályog, a glaucoma vagy olyan ritka betegségek, mint a centralis serosus chorioretinopathia (CSCR), amelyeket a szisztémás és helyi kortikoszteroid alkalmazása után jelentettek.

#### Mellékvese-funkció

A kiegészítő szisztémás szteroid- vagy inhalációs budeszolid-kezelést nem szabad hirtelen megszakítani.

Az inhalációs kortikoszteroidok nagy dózisaival történő hosszan tartó kezelés, különösen az ajánlottnál magasabb adagok esetén, szintén klinikailag szignifikáns mellékvese-szuppressziót eredményezhet. Ezért fontolóra kell venni a kiegészítő szisztémás kortikoszteroid-terápia bevezetését a stresszes időszakokban, például súlyos infekciók vagy tervezett műtétek esetén. A szteroidok adagjának gyors csökkentése akut mellékvese-krízist válthat ki. Az akut mellékvese-krízisben tapasztalható tünetek és jelek nem jellegzetesek, de előfordulhat anorexia, hasi fájdalom, fogyás, fáradtság, fejfájás, hányinger, hányás, csökkent éberségi szint, rohamok, hypotensio és hypoglykaemia.

#### Paradox bronchospasmus

Más inhalációs kezelésekhez hasonlóan előfordulhat paradox bronchospasmus, az alkalmazás után azonnal fellépő zihálással és légszomjjal. Ha a beteg a paradox bronchospasmust tapasztal, a Symbicort Turbuhaler-kezelést azonnal fel kell függeszteni, a beteg állapotát értékelni kell és szükség esetén alternatív terápiát kell kezdeni. A paradox bronchospasmus reagál az inhalációs gyors hatású hörgőtágítókra és azonnal kezelni kell (lásd 4.8 pont).

#### Gyermekek és serdülők

A hosszan tartó inhalációs kortikoszteroid-terápiában részesülő gyermekek testmagasságát rendszeresen ellenőrizni kell. Ha a növekedés lelassulna, a terápiát újra kell értékelni, hogy az inhalációs kortikoszteroid adagját arra a legalacsonyabb dózissra lehessen csökkenteni, amellyel a megfelelő asztma-kontroll fenntartható. Gondosan mérlegelni kell a kortikoszteroid-kezelés várható előnyét és a növekedés lassulásának lehetséges kockázatát. Megfontolandó továbbá gyermekek esetén, a beteg beutalása gyermek-tüdőgyógyász szakorvoshoz.

Hosszú távú vizsgálatokból származó, korlátozott számú adat arra utal, hogy az inhalációs kortikoszteroiddal kezelt gyermekek és serdülők legtöbbször végül elérte a várható felnőtt testmagasságot. Kezdetben azonban kismértékű átmeneti növekedés-lassulást figyeltek meg (kb. 1 cm). Ez rendszerint a kezelés első évében jelentkezik.

#### COPD-s betegek

A Symbicort Turbuhaler-rel nem állnak rendelkezésre klinikai vizsgálati adatok olyan COPD-s betegekkel, akiknek a bronchodilatátor előtti FEV<sub>1</sub>-értéke nagyobb, mint a várható normálérték 50%-a és a bronchodilatátor utáni FEV<sub>1</sub>-értéke kisebb, mint a várható normálérték 70%-a (lásd 5.1 pont).

Inhalációs kortikoszteroid-kezelésben részesülő COPD-s betegeknél a pneumonia - beleértve a kórházi kezelést igénylő eseteket - incidenciájának növekedését figyelték meg. Néhány bizonyíték a pneumonia megnövekedett kockázatára utal nagyobb szteroid adagokat alkalmazó betegeknél, de ezt nem támasztotta alá egyértelműen az összes vizsgálat.

Nincs egyértelmű klinikai bizonyíték arra, hogy az inhalációs kortikoszteroid gyógyszercsoporton belül a készítmények között különbség lenne a pneumonia kockázatának mértékében.

Az orvosoknak szem előtt kell tartaniuk a pneumonia lehetséges kialakulását COPD-s betegeknél, mert az ilyen fertőzések klinikai tüneteit a COPD exacerbációi elfedhetik.

A pneumonia kockázati tényezői COPD-s betegeknél a dohányzás, előrehaladott kor, alacsony testtömegindex (BMI) és súlyos COPD.

#### 4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

##### *Farmakokinetikai interakciók:*

A CYP 3A4 erős inhibitorai (pl. ketokonazol, itrakonazol, vorikonazol, pozakonazol, telitromicin, nefazodon és a HIV-proteáz-inhibitorok) feltehetően jelentősen megemelik a budezonid plazmaszintjét, ezért együttes alkalmazásuk kerülendő. Ha ez nem lehetséges, az inhibitor és a budezonid alkalmazása között eltelt időnek a lehető leghosszabbnak kell lennie (lásd 4.4 pont). Az erős CYP 3A4-inhibitorokkal kezelt betegek számára a Symbicort Turbuhaler fenntartó és akut rohamoldó terápia nem javasolt.

Az erős CYP 3A4-inhibitor ketokonazol napi egyszeri 200 mg-os adagja, az egyidejűleg orálisan alkalmazott budezonid (3 mg egyszeri adag) plazmaszintjét átlagosan hatszorosára növelte. Amikor a ketokonazolt 12 órával a budezonid után alkalmazták, az átlagos emelkedés csak háromszoros volt, ami azt mutatja, hogy az adagolási időpontok elkülönítése csökkentheti a plazmaszint-emelkedést. Ezen interakcióval kapcsolatos korlátozott mennyiségű adat a nagy dóziszú inhalációs budezonid vonatkozásában azt mutatja, hogy jelentős plazmaszint-emelkedés fordulhat elő (átlagosan négyszeres), ha a napi egyszeri 200 mg itrakonazolt inhalációs budezoniddal (1000 mikrogramm egyszeri adag) együttesen alkalmazzák.

##### *Farmakodinámiás interakciók:*

A béta-adrenerg-blokkolók gyengíthetik vagy gátolhatják a formoterol hatását. A Symbicort Turbuhaler-t ezért nem szabad együtt alkalmazni béta-adrenerg-blokkolókkal (beleértve a szemcseppeket is), csak akkor, ha feltétlenül szükséges.

Kinidin, dizopiramid, prokainamid, fenotiazinok, antihisztaminok (terfenadin) és triciklikus antidepresszánsok együttes adása a QT-intervallum megnyúlását és a ventricularis arrhythmia kockázatának emelkedését okozhatja.

Ezen kívül a levodopa, a levotiroxin, az oxitocin és az alkohol ronthatnak a szív béta<sub>2</sub>-szimpatomimetikumokkal szembeni tűrőképességén.

Egyidejűleg alkalmazott MAO-gátló készítmények, beleértve a hasonló tulajdonságú vegyületeket is, mint pl. a furazolidon és prokarbazin, hipertenzív reakciókat provokálhatnak.

Arrhythmia kialakulása szempontjából fokozottabb veszélynek vannak kitéve azok a betegek, akiknél halogénezett szénhidrogén-vegyületeket alkalmaznak anesztézia során.

Más béta-agonista vegyületeket tartalmazó gyógyszerek vagy antikolinerg szerek egyidejű alkalmazása potenciálisan additív hörgőtágító hatású lehet.

Digitálisz-glikozidokkal kezelt betegeknél a hypokalaemia fokozhatja az arrhythmia iránti hajlamot.

Béta<sub>2</sub>-agonista-kezelés okozhat hypokalaemiát, melyet a xantin-származékokkal, kortikoszteroidokkal és diuretikumokkal való együttes alkalmazás potenciózhat (lásd 4.4 pont).

Sem a budezonid, sem a formoterol esetében nem figyeltek meg kölcsönhatást az asztma kezelésében használt más gyógyszerekkel.

## Gyermekek és serdülők

Interakciós vizsgálatokat csak felnőttek körében végeztek.

### **4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás**

#### Terhesség

Nem állnak rendelkezésre klinikai adatok a Symbicort Turbuhaler vagy a budezonid és a formoterol egyidejű, terhesség alatt történő alkalmazásáról.

Egy patkányokon végzett, magzati fejlődést tanulmányozó vizsgálat adatai azt mutatták, hogy nem bizonyítható semmilyen, a kombinációnak tulajdonítható hatás.

Nincs megfelelő adat a formoterol terhes nőknél történő alkalmazására vonatkozóan. Az állatkísérletes reprodukciós vizsgálatokban nagyon magas szisztémás koncentráció mellett a formoterol nemkívánatos hatásokat idézett elő (lásd 5.3 pont).

Mintegy 2000, budezonid-kezelésben részesülő terhes nő adatai szerint, az inhalációs budezonid terhesség alatt történő alkalmazása nem növelte a magzati fejlődési rendellenességek kialakulásának veszélyét. Állatkísérletekben a glükokortikoidokról kimutatták, hogy fejlődési rendellenességeket idéznek elő (lásd 5.3 pont). Ezek a tapasztalatok nem valószínű, hogy relevánsak a gyógyszer javasolt adagjaival kezelt emberekre.

Az állatkísérletekben megállapították, hogy a prenatális glükokortikoid-túlsúly szerepet játszik az intrauterin növekedési retardációban; a felnőttkori cardiovascularis megbetegedések fokozott veszélyének a kialakulásában, valamint a glükokortikoid-receptorsűrűség, a neurotranszmitter-forgalom és -viselkedés irreverzibilis megváltozásában a teratogén dózistartomány alatti adagok alkalmazása mellett.

Terhesség alatt a Symbicort Turbuhaler-t csak akkor szabad alkalmazni, ha a várható előnyök meghaladják a lehetséges kockázatokat. Azt a legalacsonyabb hatásos budezonid adagot kell alkalmazni, amellyel a megfelelő asztma-kontroll fenntartható.

#### Szoptatás

A budezonid kiválasztódik az anyatejbe. Terápiás adagban alkalmazva azonban nem feltételezhető, hogy hatást gyakorolna a szoptatott csecsemőre. Nem ismert, hogy a formoterol átjut-e az emberi anyatejbe. Patkányoknál a formoterolt kis mennyiségben kimutatták az anyatejben. Szoptató anyáknak a Symbicort Turbuhaler-t csak akkor szabad alkalmazni, ha az anya szempontjából várható előnyök meghaladják a csecsemőt érintő lehetséges kockázatokat.

#### Termékenység

Nincsenek adatok a budezonid termékenységre gyakorolt lehetséges hatásáról. Formoterollal folytatott reprodukciós állatkísérletekben hím patkányoknál a fertilitás kismértékű csökkenését mutatták ki, magas szisztémás expozíciók mellett (lásd 5.3 pont).

### **4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre**

A készítmény nem, vagy csak elhanyagolható mértékben befolyásolja a gépjárművezetéshez vagy a gépek kezeléséhez szükséges képességeket.

### **4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások**

Mivel a Symbicort Turbuhaler budezonidot és formoterolt tartalmaz, a készítmény alkalmazásakor ugyanolyan jellegű mellékhatások fordulhatnak elő, mint amelyenkről a két hatóanyag esetében külön-külön beszámoltak. A két vegyület együttes adását követően a mellékhatások előfordulási gyakorisága nem növekedett.

A készítmény alkalmazásával kapcsolatos leggyakoribb nemkívánatos hatások a béta<sub>2</sub>-adrenoceptor agonisták hatásmechanizmusából következő mellékhatások, mint például a tremor és a palpitatio. E mellékhatások általában enyhék, és a kezelés során néhány napon belül megszűnnek.

A budezoniddal és a formoterollal kapcsolatos mellékhatások alábbiakban találhatók, előfordulási gyakoriság és szervrendszer szerinti felsorolásban. A gyakorisági kategóriák a következők: Nagyon gyakori ( $\geq 1/10$ ), Gyakori ( $\geq 1/100 - < 1/10$ ), Nem gyakori ( $\geq 1/1000 - < 1/100$ ), Ritka ( $\geq 1/10\ 000 - < 1/1000$ ), Nagyon ritka ( $< 1/10\ 000$ ).

### 1. táblázat

Szervrendszer	Gyakoriság	Mellékhatás
Fertőző betegségek és parazitafertőzések	Gyakori	Candida-fertőzés a száj- és garatüregben Pneumonia (COPD-s betegeknel)
Immunrendszeri betegségek és tünetek	Ritka	Azonnali és késői túlérzékenységi reakciók, mint pl. exanthema, urticaria, pruritus, dermatitis, angiooedema és anaphylaxiás reakció
Endokrin betegségek és tünetek	Nagyon ritka	Cushing-szindróma, mellékvese-szuppresszió, a növekedés retardációja, a csontok ásványianyag-sűrűségének csökkenése
Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek	Ritka	Hypokalaemia
	Nagyon ritka	Hyperglykaemia
Pszichiátriai kórképek	Nem gyakori	Agresszió, pszichomotoros hiperreaktivitás, szorongás, alvászavarok
	Nagyon ritka	Depresszió, magatartásváltozások (túlnyomóan gyermekkorban)
Idegrendszeri betegségek és tünetek	Gyakori	Fejfájás, tremor
	Nem gyakori	Szédülés
	Nagyon ritka	Ízérzés-zavarok
Szembetegségek és szemészeti tünetek	Nem gyakori	Homályos látás (lásd még 4.4 pont)
	Nagyon ritka	Cataracta és glaucoma
Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek	Gyakori	Palpitatio
	Nem gyakori	Tachycardia
	Ritka	Cardialis arrhythmiák, mint pl. pitvarfibrillatio, supraventricularis tachycardia, extrasystolék
	Nagyon ritka	Angina pectoris, a QT-szakasz megnyúlása
Érbetegségek és tünetek	Nagyon ritka	Vérnyomás-ingadozás
Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek	Gyakori	Enyhe torokirritáció, köhögés, dysphonia, beleértve a rekedtséget
	Ritka	Bronchospasmus
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek	Nem gyakori	Hányinger
A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei	Nem gyakori	Hámsérülések / véraláfutások („bruising”)
A csont-izomrendszer, és a kötőszövet betegségei és tünetei	Nem gyakori	Izomgörcsök

A száj- és garatüreg Candida fertőzésének oka a gyógyszer lerakódása. A kockázatot minimalizálja, ha a betegeknek azt tanácsoljuk, hogy minden fenntartó adag belélegzése után öblítsék ki a szájukat vízzel. A száj- és garatüreg Candida fertőzése helyileg alkalmazható gombaellenes szerekkel kezelhető, az inhalációs kortikoszteroid-kezelés megszüntetése nélkül. Ha a száj- és garatüregi

gombásodás megjelenik, a betegeknek a szükség szerint alkalmazott belégzések után is ki kell öblíteni a szájukat.

Mint más inhalációs terápia esetében is, nagyon ritkán, 10 000 közül kevesebb mint 1 esetben, paradox bronchospasmus előfordulhat, az alkalmazás után azonnal fellépő zihálással és légszomjjal. A paradox bronchospasmus reagál az inhalációs gyors hatású hörgőtágítókra, és azonnal kezelni kell. A Symbicort Turbuhaler-kezelést ilyenkor azonnal fel kell függeszteni, a beteg állapotát meg kell vizsgálni és szükség esetén alternatív terápiát kell kezdeni (lásd 4.4 pont).

Inhalációs kortikoszteroidok alkalmazása során szisztémás hatások is előfordulhatnak, különösen nagy adagok hosszan tartó alkalmazása esetén. Ezen hatások előfordulásának valószínűsége sokkal kisebb az inhalációs kezelés során, mint az orális kortikoszteroidok alkalmazásakor.

A lehetséges szisztémás hatások a következők: Cushing-szindróma, cushingoid küllem, mellékvesekéreg-szuppresszió, gyermekek és serdülők növekedésbeli visszamaradása, a csontok ásványianyag-sűrűségének csökkenése, cataracta és glaucoma. Az infekciókra való fogékonyság megnövekedhet, valamint gyengülhet a stresszhelyzetekhez való alkalmazkodás képessége. A hatások valószínűleg függenek a dózistól, az expozíciótól, az egyidejű vagy korábbi szteroid-terheléstől, valamint az egyéni érzékenységtől.

Béta<sub>2</sub>-adrenoceptor-agonistákkal történő kezelés során emelkedhet az inzulin, a szabad zsírsav, a glicerol és a ketontestek vérszintje.

#### Gyermekek és serdülők

A hosszan tartó inhalációs kortikoszteroid-terápiában részesülő gyermekek testmagasságát rendszeresen ellenőrizni kell.

#### Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni. Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az [V. függelékben](#) található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

### **4.9 Túlادagolás**

A formoterol túlادagolása a béta<sub>2</sub>-adrenoceptor-agonistákra jellemző hatásokat válthat ki: tremor, fejfájás, palpitatio. Elszigetelt esetekben jelentettek tachycardiát, hyperglykaemiát, hypokalaemiát, a QT-szakasz megnyúlását, arrhythmiát, hányingert és hányást. Szupportív és tüneti kezelésre is szükség lehet. 90 mikrogrammos adag három óra alatt történő alkalmazása során nem merültek fel biztonságossági aggályok akut bronchialis obstrukcióban szenvedő betegeknél.

A budesonid akut túlادagolása várhatóan nem vet fel klinikai problémát, még kifejezetten nagy dózisok esetében sem. Nagy adagban való tartós használata esetén szisztémás glükokortikoid hatások – mint mellékvesekéreg-túlműködés és a mellékvese-működés gátlása – jelentkezhetnek.

Ha a formoterol komponens túlادagolása miatt a Symbicort-kezelést meg kell szüntetni, gondoskodni kell a megfelelő kortikoszteroid-terápiáról.

## **5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK**

### **5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok**

Farmakoterápiás csoport: Obstruktív légúti betegségekre ható szerek: Adrenerg szerek, Inhaláló szerek.

ATC kód: R03A K07

Hatásmechanizmus és farmakodinámiás hatások:

A Symbicort Turbuhaler formoterolt és budezonidot tartalmaz, melyek eltérő hatásmechanizmussal rendelkeznek, és egymás hatását erősítve mérséklék az asztmás exacerbációkat.

A budezonid és a formoterol specifikus tulajdonságainak köszönhetően lehetőség van arra, hogy a Symbicort Turbuhaler-t akár fenntartó és rohamoldó terápiaként, akár **csak** fenntartó terápiaként is alkalmazzák asztmában.

*Budezonid*

A budezonid glükokortikoszteroid vegyület, amely inhalációs alkalmazáskor dóziszfüggő gyulladáscsökkentő hatást fejt ki a légutakban, melynek eredményeképpen az asztma tünetei enyhülnek, és az asztma exacerbációinak gyakorisága csökken. Az inhalációs budezonidnak jóval kevesebb súlyos mellékhatása van, mint a szisztémás szteroidoknak. A glükokortikoidok gyulladáscsökkentő hatásának pontos hatásmechanizmusa nem ismert.

*Formoterol*

A formoterol szelektív béta<sub>2</sub>-adrenoceptor-agonista vegyület, amely a hörgők simaizomzatának gyors és hosszan tartó relaxációját idézi elő reverzibilis légúti obstrukcióban szenvedő betegekben. A hörgőtágító hatás dóziszfüggő, és már a belégzés után 1-3 percen belül kialakul. A hatás egy dózis belélegzését követően legalább 12 órán át fennáll.

Klinikai hatásosság és biztonságosság**Asztma***A budezonid/formoterol fenntartó terápia klinikai hatásossága*

Felnőtt betegekben történt klinikai vizsgálatok kimutatták, hogy a budezonid mellé kiegészítésül adott formoterol-kezelés enyhítette az asztma tüneteit, javította a légzésfunkciót és csökkentette az asztmás exacerbációk számát. Két 12 hetes vizsgálatban a budezonid/formoterol azonos mértékű hatást gyakorolt a tüdőfunkcióra, mint a budezonid és a formoterol szabad kombinációja, és meghaladta az önmagában alkalmazott budezonid hatását. Minden kezelési csoportban rövid hatású béta<sub>2</sub>-adrenoceptor-agonistát használtak szükség szerint. Annak nem volt jele, hogy az asztma-ellenes hatás az idő függvényében gyengülne.

Két 12 hetes gyermekgyógyászati vizsgálatot végeztek, amelyben 265, 6 és betöltött 12 év közötti gyermeket kezeltek budezonid/formoterol fenntartó adaggal (naponta kétszer 2 belégzés a 80/4,5 mikrogrammos hatáserősségből) és szükség esetén rövid hatású béta<sub>2</sub>-adrenoceptor-agonistával. Összehasonlítva a megegyező dózisu budezonid-kezeléssel, a tüdőfunkció mindkét vizsgálatban javult és a kezelést a betegek jól tolerálták.

*A budezonid/formoterol fenntartó és akut rohamoldó terápia klinikai hatásossága*

Összesen 12076 beteg vett részt öt kettős vak, hatásossági és biztonságossági vizsgálatban (4447 beteget randomizáltak budezonid/formoterol fenntartó és rohamoldó terápiára), 6 illetve 12 hónapon keresztül. Olyan betegek kerülhettek be a vizsgálatba, akiknek az inhalációs szteroid-kezelés ellenére tüneteik voltak.

A budezonid/formoterol fenntartó és akut rohamoldó terápia statisztikailag szignifikáns és klinikailag jelentős mértékben csökkentette a súlyos exacerbációk gyakoriságát minden összehasonlításban, mind az öt vizsgálatban. Ez magában foglalta a budezonid/formoterol magasabb fenntartó dózisban történő alkalmazását terbutalin rohamoldóval (735. sz. vizsgálat), és a budezonid azonos fenntartó dózisban történő alkalmazását formoterol vagy terbutalin rohamoldóval (734. sz. vizsgálat (1. táblázat). A 735. sz. vizsgálatban a tüdőfunkció, a tüneti kontroll és a rohamoldó-használat azonos volt mindegyik terápiás csoportban. A 734. sz. vizsgálatban a tünetek enyhültek, a rohamoldó-használat csökkent és a tüdőfunkció javult, mindkét összehasonlító terápiához képest. Az öt vizsgálatban a budezonid/formoterol fenntartó és akut rohamoldó terápiában részesülő betegek átlagosan a kezelési napok 57%-ában nem használták a gyógyszert rohamoldásra. Nem mutatkozott jele annak, hogy az idő folyamán tolerancia alakult volna ki a gyógyszer hatásával szemben.

## 2. táblázat A súlyos exacerbációk áttekintése a klinikai vizsgálatokban

A vizsg. száma és időtartama	Kezelési csoportok	Beteg szám (n)	Súlyos exacerbációk <sup>a</sup>	
			Események száma	Esemény / betegév
<b>735. sz. vizsg.</b> 6 hónap	<b>Budezonid/formoterol 160/4,5 mikrogramm napi 2× + szükség szerint</b>	<b>1103</b>	<b>125</b>	<b>0,23<sup>b</sup></b>
	Budezonid/formoterol 320/9 mikrogramm napi 2× + terbutalin 0,4 mg szükség szerint	1099	173	0,32
	Szalmeterol/flutikazon 2×25/125 mikrogramm napi 2× + terbutalin 0,4 mg szükség szerint	1119	208	0,38
<b>734. sz. vizsg.</b> 12 hónap	<b>Budezonid/formoterol 160/4,5 mikrogramm napi 2× + szükség szerint</b>	<b>1107</b>	<b>194</b>	<b>0,19<sup>b</sup></b>
	Budezonid/formoterol 160/4,5 mikrogramm napi 2× + formoterol 4,5 mikrogramm szükség szerint	1137	296	0,29
	Budezonid/formoterol 160/4,5 mikrogramm napi 2× + terbutalin 0,4 mg szükség szerint	1138	377	0,37

<sup>a</sup> Kórházi kezelés/kórházi sürgősségi ellátás vagy orális szteroid-kezelés

<sup>b</sup> Az exacerbációk gyakoriságának csökkenése statisztikailag szignifikáns ( $P$ -érték  $< 0,01$ ) / mindkét összehasonlításban

Serdülők és felnőttek körében végzett 6 kettős vak vizsgálatban összehasonlíthatónak bizonyult a hatásosság és a biztonságosság, a fentebb említett 5 vizsgálat adatai és egy további vizsgálat alapján, melyben 160/4,5 mikrogrammos fenntartó terápiát alkalmaztak magasabb dózissal, naponta kétszer két belégzéssel. Ez az értékelés 14 385 asztmás beteg adatain alapult, akiből 1847 volt serdülő. A budezonid/formoterol fenntartó és rohamoldó terápia részeként legalább egy napon belül több mint 8 belégzést alkalmazó serdülő betegek száma limitált volt és ez a használat nem volt gyakori.

További 2 klinikai vizsgálatban azoknál a betegeknél, akik akut asztmás tünetek miatt orvosi segítséget kértek, a budezonid/formoterol gyors és hatásos hörgőtágító hatást biztosított, a szalbutamolhoz és formoterolhoz hasonlóan.

### Krónikus obstruktív tüdőbetegség (COPD)

Két 12 hónapos klinikai vizsgálatban, közepesen súlyos és súlyos krónikus obstruktív tüdőbetegségben szenvedő betegeknél kiértékeltek a készítmény tüdőfunkcióra gyakorolt hatását és az exacerbációk gyakoriságát (az orális szteroid- és/vagy antibiotikum-kezelések, és/vagy a hospitalizáció szükségessége alapján határozták meg). Mindkét vizsgálatban a beválasztási kritérium szerint a bronchodilatátor előtti FEV<sub>1</sub>-érték a várható normál érték kevesebb, mint 50%-a volt. A bronchodilatátor utáni FEV<sub>1</sub> medián értéke a vizsgálatba történő bevonáskor a várható normálérték 42%-a volt.

Az exacerbációk évi átlagos száma (a fentiek alapján meghatározva) szignifikánsan csökkent a budezonid/formoterol-kezelés hatására, összehasonlítva a formoterol-monoterápiával, illetve a placebóval (átlagos érték 1,4 volt, összehasonlítva a placebo- és a formoterolcsoportban tapasztalt 1,8-1,9 értékkel). Az orális szteroid kezelési napok átlagos száma betegenként a 12 hónap alatt enyhén csökkent a budezonid/formoterol-csoportban (7-8 nap/beteg/évre, összehasonlítva a 11-12 és 9-12 nappal, amelyeket a placebo- illetve a formoterolcsoportban tapasztaltak). A tüdőfunkciót jellemző értékek, mint pl. a FEV<sub>1</sub> tekintetében, a budezonid/formoterol nem mutatkozott előnyösebb hatásúnak, mint a formoterol önmagában.

## 5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

### Felszívódás

A budezonid és formoterol fix kombinációja és a megfelelő egykomponensű Turbuhaler készítmények bioegyenértékűnek bizonyultak a budezonid, illetve a formoterol szisztémás expozícióját tekintve. Ennek ellenére a fix kombináció alkalmazását követően a kortizol-szuppresszió kismértékű növekedése volt tapasztalható a monokomponensű készítményekkel összehasonlítva. Ez a különbség nem befolyásolja a készítmény klinikai biztonságosságát.

Nincs bizonyíték a budezonid és a formoterol közötti farmakokinetikai kölcsönhatásra.

A hatóanyagok farmakokinetikai paraméterei a monokomponensű készítmények együttes alkalmazása során hasonlóak voltak a fix kombináció alkalmazásakor mért értékekhez.

Budezonid esetében az AUC kissé magasabb, a felszívódás gyorsabb, és a maximális plazmakoncentráció is magasabb volt a fix kombináció adását követően.

Formoterol esetében a maximális plazmakoncentráció hasonló volt a fix kombináció adásakor mért értékhez.

Az inhalált budezonid gyorsan felszívódik és 30 percen belül éri el a maximális plazmakoncentrációt. A budezonid átlagos tüdődepozíciója – a porinhaláló eszközből történő inhalációt követően – az eszközből belélegezhető adag 32-44%-a. A szisztémás biohasznosulás az eszközből belélegezhető adag kb. 49%-a. 6 és 16 év közötti gyermekek esetén a tüdődepozíció ugyanabba az értéktartományba esik, mint azonos dózis esetén felnőtteknél. A plazmakoncentrációkat nem határozták meg.

A vizsgálatok szerint az inhalált formoterol gyorsan felszívódik és csúcskoncentrációját a plazmában az inhaláció után 10 percen belül éri el. A formoterol átlagos tüdődepozíciója – a porinhaláló eszközből történő inhalációt követően – az eszközből belélegezhető adag 28-49%-a. A szisztémás biohasznosulás az eszközből belélegezhető adag kb. 61%-a.

### Eloszlás és biotranszformáció

A plazmafehérjékhez való kötődés mértéke a formoterol esetében mintegy 50%, a budezonid esetében pedig 90%. Az eloszlási térfogat a formoterol esetében körülbelül 4 liter/ttkg, a budezonid esetében pedig 3 liter/ttkg.

A formoterol konjugációs reakciók révén inaktiválódik (aktív O-demetilált és deformatilált metabolitok keletkeznek, de azok elsősorban inaktívált konjugált származékok formájában láthatóak).

A budezonid az ún. *first pass*-effektus révén nagymértékű (kb. 90%-os) biotranszformáción megy keresztül, és csekély glükokortikoid-aktivitással rendelkező anyagcseretermékekkel alakul. A legfőbb metabolitok, a 6-béta-hidroxi-budezonid és a 16-alfa-hidroxi-prednizolon glükokortikoszteroid-aktivitása a budezonidénak kevesebb, mint 1%-a.

Nincs jel arra, hogy a formoterol és a budezonid között bármilyen metabolikus kölcsönhatás vagy kizorítási reakció lenne.

### Elimináció

A formoterol adagjának nagyobbik része a májban metabolizálódik, majd a vesén keresztül ürül a szervezetből. Belélegzés után a formoterol belélegezhető adagjának 8-13%-a ürül ki változatlan formában a vizelettel. A formoterol szisztémás clearance értéke magas (mintegy 1,4 liter/perc), a terminális eliminációs felezési idő pedig átlagosan 17 óra.

A budezonid főleg a CYP 3A4 enzim által katalizált anyagcsere-folyamatok révén eliminálódik a szervezetből. A metabolitok változatlanul vagy konjugált formában választódnak ki a vizelettel. Változatlan formában a budezonid a vizeletben elhanyagolható mennyiségben volt kimutatható. A budezonid szisztémás clearance értéke magas (1,2 liter/perc), a plazmából való eliminációs felezési ideje intravénás adás után pedig átlagosan 4 óra.

Veseelégtelenségben szenvedő betegeknél a budezonid és a formoterol farmakokinetikája nem ismert. Májbetegségben szenvedő betegek fokozott budezonid- és formoterol-hatásnak lehetnek kitéve.

Linearitás/nem-linearitás

A szisztémás expozíció a budezonid és a formoterol esetében is egyenesen arányos az alkalmazott adaggal.

**5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei**

Állatkísérletekben a kombinációban vagy külön-külön adott budezonid és formoterol alkalmazása során észlelt toxicitás olyan tünetekben nyilvánult meg, amelyek felfokozott farmakológiai hatásokkal állnak összefüggésben.

Állatokon végzett reprodukciós vizsgálatokban a glükokortikoidokról, mint amilyen pl. a budezonid, kimutatták, hogy fejlődési rendellenességeket (szájpada-hasadék, csontváz-rendellenességek) idéznek elő. Ezek az állatkísérletekben kapott eredmények azonban nem tűnnek relevánsnak a szer terápiás adagjaival kezelt embereknél. Reprodukciós állatkísérletek során a formoterol terápiás dózist jóval meghaladó szisztémás adagjainak alkalmazásakor a hím patkányokon kissé csökkent fertilitást, továbbá vemhes nőstényeken implantációs veszteségeket, valamint a korai postnatalis túlélési arány és a születési súly csökkenését észlelték. Ezek az állatkísérletekben kapott eredmények azonban embernél nem tűnnek relevánsnak.

**6. GYÓGYSZERÉSZETI ADATOK****6.1 Segédanyagok felsorolása**

Laktóz-monohidrát (amely kismennyiségű tejfehérjét is tartalmazhat).

**6.2 Inkompatibilitások**

Nem értelmezhető.

**6.3 Felhasználhatósági időtartam**

3 év

**6.4 Különleges tárolási előírások**

Ez a gyógyszer nem igényel különleges tárolást.

**6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése**

A Turbuhaler egy fehér színű, piros adagolócsavarral ellátott többadagos, különböző műanyagokból (PP, PC, HDPE, LDPE, LLDPE, PBT) készült porinhaláló eszköz, melyből a belégzéssel áramlik a gyógyszer a légutakba.

A dobozban 1 porinhaláló eszköz található, mely 30 adag gyógyszert tartalmaz, vagy 1, 2, 3, 10 vagy 18 db porinhaláló eszköz található, amelyek 60 vagy 120 adag gyógyszert tartalmaznak.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

**6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések és egyéb, a készítmény kezelésével kapcsolatos információk**

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

Lásd mellékelten /HASZNÁLATI UTASÍTÁS a Symbicort Turbuhaler-hez

**Megjegyzés:** ✖✖ (két keresztes)

Osztályozás: **II. csoport**

Kizárólag orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer (V).

## **7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA**

AstraZeneca AB  
151 85 Södertälje  
Svédország

## **8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA**

OGYI-T-8492/04	(120 adag, 1×)
OGYI-T-8492/08	( 60 adag, 3×)
OGYI-T-8492/09	(120 adag, 3×)
OGYI-T-8492/12	( 30 adag, 1×)

## **9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK / MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA**

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2002. július 08.

A forgalomba hozatali engedély legutóbbi megújításának dátuma: 2014. augusztus 12.

## **10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA**

2021. május 5.