

## REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

### 1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Symbicort 160 micrograme/4,5 micrograme/inhalație suspensie de inhalat presurizată

### 2. COMPOZIȚIA CANTITATIVĂ ȘI CALITATIVĂ

Fiecare doză administrată (doza care este eliberată prin piesa bucală) conține: budesonidă 160 micrograme/inhalație și fumarat de formoterol dihidrat 4,5 micrograme/inhalație.

Aceasta este echivalentă cu o doză măsurată care conține budesonidă 200 micrograme/inhalație și fumarat de formoterol dihidrat 6 micrograme/inhalație.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

### 3. FORMA FARMACEUTICĂ

Suspensie de inhalat presurizată.

Suspensie de culoare albă în flacon de aluminiu ambalat într-un dispozitiv de culoare roșie cu capac de protecție de culoare gri.

### 4. DATE CLINICE

#### 4.1 Indicații terapeutice

##### **Bronhopneumopatie obstructivă cronică (BPOC)**

Symbicort este indicat la adulți cu vârsta de 18 ani și peste, în tratamentul simptomatic al pacienților cu BPOC cu volumul expirator maxim în prima secundă (VEMS) < 70% din valoarea normală prezisă (post-bronhodilatator) și antecedente de exacerbări repetate în pofida terapiei cronice cu bronhodilatatoare cu durată lungă de acțiune (vezi și pct. 4.4).

#### 4.2 Doze și mod de administrare

Mod de administrare: administrare inhalatorie

##### **BPOC**

*Doza recomandată:*

*Adulți:* 2 inhalații de două ori pe zi.

##### **Informații generale**

*Grupe speciale de pacienți:*

Nu este necesară ajustarea dozelor la pacienții vârstnici. Nu există date disponibile cu privire la utilizarea Symbicort la pacienții cu insuficiență hepatică sau renală. Întrucât mecanismul principal de eliminare al budesonidei și formoterolului este metabolizarea hepatică, o expunere crescută poate fi de așteptat în cazul pacienților cu ciroză hepatică severă.

### *Copii și adolescenți*

Nu există date relevante privind utilizarea Symbicort 160 micrograme/4,5 micrograme la copii cu vârsta de 11 ani și mai mică și adolescenți cu vârsta de 12-17 ani ca tratament simptomatic în BPOC.

### **Instrucțiuni pentru utilizarea corectă a Symbicort**

La fiecare inhalatie de Symbicort, un volum de suspensie este expulzat din flacon cu viteză crescută. În momentul inhalării de către pacient prin piesa bucală, în același timp cu acționarea inhalatorului, substanța va urma aerul inspirat până la nivelul căilor respiratorii.

Utilizarea unui dispozitiv tip spacer (de exemplu *AeroChamber Plus Flow Vu sau AeroChamber Plus*) cu Symbicort (inhalatie suspensie de inhalat presurizată) este de obicei recomandată, în special în cazul pacienților care au sau pot avea dificultăți în coordonarea acționării inhalatorului cu inhalarea (vezi pct. 5.2).

**Notă:** Pacienții trebuie instruiți cu privire la utilizarea și întreținerea corectă a inhalatorului și dispozitivului tip spacer, iar tehnica de inhalare trebuie verificată pentru a asigura aportul optim de medicamente inhalatorii în plămâni. Este important ca pacientul să fie instruit:

- Să citească cu atenție instrucțiunile de utilizare specificate în prospectul care este ambalat împreună cu fiecare dispozitiv inhalator.
- Dacă este utilizat un dispozitiv tip spacer, să citească cu atenție instrucțiunile de utilizare din prospectul ambalat împreună cu fiecare dispozitiv tip spacer.
- Dacă agentul desicant, care se găsește în ambalaj, s-a scurs din pachet, să nu utilizeze inhalatorul.
- Să agite bine inhalatorul cel puțin 5 secunde înainte de fiecare utilizare pentru a amesteca conținutul în mod corespunzător.
- Să activeze inhalatorul acționându-l în aer de două ori atunci când inhalatorul este nou, nu a fost utilizat mai mult de o săptămână sau a fost scăpat.
- Să îndepărteze capacul piesei bucale.
- Să țină inhalatorul drept.
- Să așeze piesa bucală în gură. În timp ce inspiră încet și profund, să apese ferm dispozitivul pentru eliberarea medicației. Pacientul va continua să inspire și să își țină respirația aproximativ 10 secunde sau mai mult, cât de mult se simte confortabil. Inhalând în același timp cu eliberarea dozei, substanța activă ajunge la plămâni.
- Să agite inhalatorul din nou și să repete.
- Să acopere piesa bucală cu capacul.
- Să își clătească gura cu apă după inhalarea dozei prescrise pentru a reduce la minim riscul apariției unei candidoze orofaringiene.
- Să curețe piesa bucală a inhalatorului în mod regulat, cel puțin o dată pe săptămână, cu o cârpă curată și uscată.
- Să nu pună inhalatorul în apă.

### **4.3 Contraindicații**

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

### **4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare**

#### Recomandări de dozare

Pacienții trebuie sfătuiți să aibă la dispoziție în orice moment inhalatorul la nevoie.

Pacienților trebuie să le fie reamintită recomandarea administrării zilnice a Symbicort, conform prescripției, chiar și în perioadele asimptomatice.

Pentru a reduce la minim riscul apariției unei infecții candidozice orofaringiene (vezi pct. 4.8), pacienții trebuie sfătuiți să își clătească gura cu apă după inhalarea dozei.

Se recomandă ca tratamentul cu Symbicort să nu fie oprit fără supravegherea unui medic.

#### Agravarea bolii

Dacă tratamentul este considerat ineficace de către pacienți, trebuie solicitat consult medical. Deteriorarea bruscă și progresivă a controlului BPOC poate pune viața în pericol și pacientul trebuie supus de urgență unei evaluări medicale. În această situație, trebuie luată în considerare necesitatea unei terapii mai agresive cu corticosteroizi, de exemplu o cură cu corticosteroizi pe cale orală sau terapie cu antibiotice în cazul prezenței unei infecții.

#### Schimbarea tratamentului de la terapia orală

Dacă există vreun motiv de a presupune că funcția glandelor suprarenale este alterată din cauza unei terapii sistemice anterioare cu corticosteroizi, se recomandă prudență la schimbarea tratamentului la Symbicort.

Beneficiile terapiei inhalatorii cu budesonidă se reflectă în mod normal în reducerea necesității utilizării corticosteroizilor orali, dar pacienții care sunt transferați de pe tratament cu corticosteroizi orali pot rămâne cu riscul afectării funcției suprarenale pentru o perioadă considerabilă de timp. După întreruperea tratamentului cu corticosteroizi sistemici, recuperarea poate necesita o perioadă lungă de timp și, de aceea, pacienții corticodependenți la care se înlocuiește această terapie cu budesonidă administrată inhalator pot fi considerați pacienți cu risc de afectare a funcției glandei suprarenale pentru o perioadă lungă de timp. În aceste circumstanțe, trebuie monitorizată regulat funcția axului hipotalamo-hipofizo-corticosuprarenalian.

În timpul schimbării tratamentului de la terapie orală la Symbicort, poate fi observată o scădere a acțiunii corticosteroizilor sistemici, care poate duce la apariția de simptome alergice sau artritice, cum sunt rinita, eczema și durerea musculară și articulară. În aceste cazuri trebuie inițiat un tratament specific. În cazuri rare, la apariția unor simptome, cum sunt oboseală, cefalee, greață și vărsături, se poate suspecta un efect insuficient al glucocorticosteroizilor sistemici. În aceste cazuri este uneori necesară o creștere temporară a dozei de glucocorticosteroizi sistemici.

#### Interacțiuni cu alte medicamente

Trebuie evitat tratamentul concomitent cu itraconazol și ritonavir sau alți inhibitori puternici ai CYP3A4 (vezi pct. 4.5). Dacă acest lucru nu este posibil, intervalul de timp dintre administrările medicamentelor care interacționează trebuie prelungit pe cât posibil.

#### Precauții legate de anumite boli

Symbicort trebuie administrat cu precauție la pacienții cu tireotxicoză, feocromocitom, diabet zaharat, hipokaliemie netratată, cardiomiopatie hipertrofică obstructivă, stenoză aortică subvalvulară idiopatică, hipertensiune arterială severă, anevrism sau alte afecțiuni cardiovasculare severe, cum sunt boala cardiacă ischemică, tahiaritmiile sau insuficiența cardiacă severă.

Tratamentul pacienților cu interval QT prelungit trebuie făcut cu precauție. Formoterolul în sine poate induce prelungirea intervalului QT.

Hipokaliemia potențial gravă poate să apară ca urmare a administrării de doze mari de agoniști beta<sub>2</sub>-adrenergici. Tratamentul concomitent cu agoniști beta<sub>2</sub>-adrenergici și medicamente care pot induce hipokaliemie sau pot potența un efect hipokaliemiant, de exemplu derivați xantینici, steroizi și diuretice, poate contribui la un posibil efect hipokaliemiant al agonistului beta<sub>2</sub>-adrenergic. În aceste condiții, este recomandat ca valorile potasiului seric să fie monitorizate.

Similar tuturor agoniștilor beta<sub>2</sub>-adrenergici, trebuie luate în considerare determinări suplimentare ale glicemiei la pacienții cu diabet zaharat.

Necesitatea administrării, precum și doza de corticosteroizi inhalatori trebuie reevaluate la pacienții cu tuberculoză pulmonară activă sau latentă, precum și la cei cu infecții fungice sau virale ale căilor respiratorii.

#### Reacții adverse sistemice

Pot apărea reacții adverse sistemice la corticosteroizii inhalatorii, în special la doze mari, prescrise pe perioade lungi de timp. Aceste reacții adverse apar mai puțin decât în cazul corticosteroizilor administrați pe cale orală. Reacțiile adverse sistemice posibile includ Sindrom Cushing, caracteristice cushinoide, supresia glandelor suprarenale, retard de creștere la copii și adolescenți, scăderea densității minerale osoase, cataractă, glaucom și mai rar, un complex de efecte psihologice sau de comportament, inclusiv hiperactivitate psihomotorie, tulburări de somn, anxietate, depresie, agresivitate (mai ales la copii) (vezi pct.4.8).

Posibilele efecte asupra densității minerale osoase trebuie luate în considerare, în special la pacienții aflați în tratament de lungă durată cu doze mari care prezintă factori de risc coexistenți pentru osteoporoză. Studiile pe termen lung cu budesonidă administrată pe cale inhalatorie la copii în doze medii de 400 micrograme (doza măsurată) sau la adulți în doze zilnice de 800 micrograme (doza măsurată) nu au demonstrat efecte semnificative asupra densității minerale osoase. Nu sunt disponibile informații cu privire la efectul Symbicort în doze mai mari.

Tulburările de vedere pot apărea în cazul utilizării sistemice și topice de corticosteroizi. Dacă pacientul se prezintă cu simptome cum sunt vedere încețoșată sau alte tulburări de vedere, trebuie luată în considerare trimiterea sa la un oftalmolog pentru evaluarea cauzelor, posibile care pot include cataractă, glaucom sau boli rare, precum corioretinopatia centrală seroasă (CRSC), care au fost raportate după utilizarea sistemică și topică de corticosteroizi.

#### Funcția suprarenală

Nu se recomandă întreruperea bruscă a tratamentului cu corticosteroizi sistemici adiționali.

Tratamentul de lungă durată cu doze mari de corticosteroizi inhalatori, în special cu doze mai mari decât cele recomandate, poate duce, de asemenea, la o supresie a funcției glandelor suprarenale semnificativă clinic. Prin urmare, o terapie adițională cu corticosteroizi sistemici trebuie luată în considerare în timpul perioadelor de stres, cum sunt infecțiile severe sau intervențiile chirurgicale programate. Reducerea rapidă a dozei de corticosteroizi poate induce o criză suprarenală acută. Semnele și simptomele care pot fi observate în criza suprarenală acută pot fi vagi, dar pot include anorexie, durere abdominală, scădere în greutate, oboseală, cefalee, greață, vărsături, modificări ale stării de conștiență, convulsii, hipotensiune arterială și hipoglicemie.

#### Bronhospasmul paradoxal

Similar celorlalte terapii administrate inhalator, este posibilă apariția bronhospasmului paradoxal, cu intensificarea imediată a wheezing-ului și dificultăți la respirație după administrarea dozei. Dacă pacientul prezintă bronhospasm paradoxal, administrarea Symbicort trebuie întreruptă imediat; tratamentul trebuie reevaluat și, dacă este necesar, se instituie o terapie alternativă. Bronhospasmul paradoxal răspunde la bronhodilatatoare cu acțiune rapidă și trebuie tratat imediat (vezi pct. 4.8).

#### Pacienți cu BPOC

Nu sunt disponibile studii clinice cu Symbicort la pacienți cu BPOC și VEMS pre-bronhodilatator >50% din valoarea normală prezisă și VEMS post-bronhodilatator <70% din valoarea normală prezisă (vezi pct. 5.1).

S-a observat o creștere a incidenței pneumoniei, inclusiv a pneumoniei care necesită spitalizare, la pacienții cu BPOC care urmează tratament cu corticosteroizi administrați prin inhalare. Există unele dovezi de creștere a riscului de pneumonie odată cu creșterea dozei de steroizi, dar această ipoteză nu a fost demonstrată în mod clar în studiile efectuate.

Nu există dovezi clinice concludente de diferențe în cadrul acestei clase de medicamente în ceea ce privește anvergura riscului de pneumonie în rândul produselor administrate prin inhalare care conțin corticosteroizi.

Medicii trebuie să își păstreze vigilența pentru depistarea posibilei apariții a pneumoniei la pacienții cu BPOC, deoarece caracteristicile clinice ale acestor infecții și simptomele de exacerbare a BPOC se suprapun.

Factorii de risc pentru pneumonie la pacienții cu BPOC includ fumatul în prezent, vârsta înaintată, indice de masă corporală (IMC) scăzut și BPOC severă.

## 4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

### *Interacțiuni farmacocinetice*

Inhibitorii puternici ai CYP3A4 (de exemplu ketoconazol, itraconazol, voriconazol, posaconazol, claritromicină, telitromicină, nefazodonă și inhibitori ai proteazei HIV) pot crește semnificativ concentrația plasmatică a budesonidei, iar administrarea concomitentă trebuie evitată. Dacă acest lucru nu este posibil, intervalul de timp dintre administrarea inhibitorului și budesonidei trebuie să fie cât mai mare posibil (vezi pct. 4.4).

Ketoconazolul, un inhibitor CYP3A4 puternic, administrat o dată pe zi în doză de 200 mg a crescut concentrațiile plasmatică ale budesonidei administrate oral concomitent (în doză unică de 3 mg) în medie de aproximativ șase ori. Când ketoconazolul s-a administrat la 12 ore după administrarea budesonidei, concentrația a crescut în medie doar de trei ori, demonstrând că îndepărtarea timpilor de administrare poate reduce creșterea concentrațiilor plasmatică. Datele limitate despre această interacțiune pentru doze mari de budesonidă administrată inhalator arată că o creștere importantă a concentrațiilor plasmatică (în medie de patru ori) poate apărea dacă itraconazol 200 mg o dată pe zi este administrat concomitent cu budesonidă inhalatorie (în doză unică de 1000 μg).

### *Interacțiuni farmacodinamice*

Blocantele beta-adrenergice pot reduce sau inhiba efectul formoterolului. Ca urmare, Symbicort nu trebuie administrat în asociere cu blocantele beta-adrenergice (inclusiv cele din picăturile oftalmice), cu excepția cazurilor riguros motivate.

Tratamentul concomitent cu chinidină, disopiramidă, procainamidă, fenotiazină și antidepresive triciclice poate determina prelungirea intervalului QT<sub>c</sub> și creșterea riscului de apariție a aritmiilor ventriculare.

În plus, L-Dopa, L-tiroxina, oxitocina și alcoolul etilic pot afecta tolerabilitatea cardiacă față de β<sub>2</sub>-simpatomimetice.

Tratamentul concomitent cu inhibitori ai monoaminoxidazei, inclusiv cu medicamente cu proprietăți similare, cum sunt furazolidona și procarbazona, poate precipita reacțiile hipertensive.

Există un risc crescut de apariție a aritmiilor la pacienții aflați concomitent sub anestezie cu hidrocarburi halogenate.

Utilizarea concomitentă a altor medicamente beta-adrenergice sau anticolinergice poate avea un efect bronhodilatator aditiv.

Hipokaliemia poate crește predispoziția la aritmii la pacienții tratați cu glicozide digitale.

## 4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

### Sarcina

Nu sunt disponibile date clinice privind expunerea în timpul sarcinii la administrarea Symbicort sau la tratamentul concomitent cu formoterol și budesonidă. Datele dintr-un studiu de dezvoltare embrion-fetală la șobolan nu au arătat niciun efect adițional al utilizării combinației.

Nu există date adecvate privind utilizarea formoterolului la femeile gravide. În studii privind efectele asupra funcției de reproducere la animale, formoterolul a provocat reacții adverse, la valori foarte mari ale expunerii sistemice (vezi pct. 5.3).

Date cu privire la aproximativ 2000 de sarcini expuse nu au indicat creșterea riscului teratogen asociat utilizării budesonidei pe cale inhalatorie. În studiile la animale, glucocorticoizii au dovedit că induc apariția malformațiilor (vezi pct. 5.3). Acest fapt nu pare a avea relevanță în cazul dozelor recomandate la om.

De asemenea, studiile la animale au identificat o implicare a excesului prenatal de glucocorticoizi în creșterea riscurilor de întârziere a creșterii intrauterine, de boli cardiovasculare la vârsta adultă și de

modificări permanente ale densității receptorilor pentru glucocorticoizi, ale turnover-ului neurotransmițătorilor și ale comportamentului, la expuneri inferioare intervalului de doze teratogene.

În timpul sarcinii, Symbicort trebuie utilizat numai în cazul în care beneficiile depășesc riscurile potențiale.

#### Alăptarea

Budesonida este excretată în laptele matern. Cu toate acestea, la doze terapeutice, nu se anticipează niciun efect asupra copiilor alăptați. Nu se știe dacă formoterolul trece în laptele matern. La șobolani, au fost detectate cantități mici de formoterol în laptele matern. Administrarea Symbicort la femeile care alăptează trebuie luată în considerare numai dacă beneficiul potențial matern este mai mare decât oricare dintre riscurile posibile pentru sugar.

#### Fertilitatea

Nu există date disponibile privind potențialul efect al budesonidei asupra fertilității. Studiile privind efectele formoterolului asupra funcției de reproducere la animale au evidențiat, în cazul expunerii sistemice mari, reducerea într-un anumit grad a fertilității la șobolani masculi (vezi pct. 5.3).

### **4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje**

Symbicort nu are influență sau are o influență neglijabilă asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

### **4.8 Reacții adverse**

Deoarece Symbicort conține atât budesonidă cât și formoterol, poate să apară același tip de reacții adverse ca și cel raportat în cazul acestor medicamente administrate. Nu a fost observată o incidență crescută a reacțiilor adverse consecutiv administrării concomitente a celor doi compuși. Cele mai frecvente reacții adverse legate de medicament sunt reprezentate de reacțiile adverse previzibile ale terapiei  $\beta_2$ -agoniste, cum sunt tremorul și palpitațiile. Acestea tind să fie ușoare și dispar în mod obișnuit în decurs de câteva zile de tratament.

Reacțiile adverse, care au fost asociate budesonidei sau formoterolului, sunt prezentate mai jos, clasificate pe aparate, sisteme și organe și în funcție de frecvență. Frecvențele se definesc ca: foarte frecvente ( $\geq 1/10$ ), frecvente ( $\geq 1/100$  și  $< 1/10$ ), mai puțin frecvente ( $\geq 1/1000$  și  $< 1/100$ ), rare ( $\geq 1/10000$  și  $< 1/1000$ ) și foarte rare ( $< 1/10000$ ).

**Tabelul 1**

<b><u>Aparate, sisteme și organe</u></b>	<b><u>Frecvență</u></b>	<b><u>Reacție adversă</u></b>
Infecții și infestări	Frecvente	Infecții candidozice orofaringiene Pneumonie (la pacienții cu BPOC)
Tulburări ale sistemului imunitar	Rare	Reacții de hipersensibilitate imediată și întârziată, de exemplu, exantem, urticarie, prurit, dermatită, angioedem și reacție anafilactică
Tulburări endocrine	Foarte rare	Sindrom Cushing, supresia glandelor suprarenale, întârzierea creșterii, scăderea densității minerale osoase
Tulburări metabolice și de nutriție	Rare	Hipokaliemie
	Foarte rare	Hiperglicemie
Tulburări psihice	Mai puțin frecvente	Agresivitate, hiperactivitate psihomotorie, anxietate, tulburări de somn
	Foarte rare	Depresie, tulburări de comportament (mai ales la copii)
Tulburări ale sistemului nervos	Frecvente	Cefalee, tremor
	Mai puțin frecvente	Amețeli
	Foarte rare	Tulburări ale gustului
Tulburări oculare	Mai puțin frecvente	Vedere încetoșată (vezi, de asemenea, pct. 4.4)

	Foarte rare	Cataractă și glaucom
Tulburări cardiace	Frecvente	Palpitații
	Mai puțin frecvente	Tahicardie
	Rare	Aritmii cardiace, de exemplu, fibrilație atrială, tahicardie supraventriculară, extrasistole
	Foarte rare	Angină pectorală, prelungirea intervalului QTc
Tulburări vasculare	Foarte rare	Variații ale tensiunii arteriale
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale	Frecvente	Iritație ușoară la nivelul faringelui, tuse, disfonie, inclusiv răgușeală
	Rare	Bronhospasm
Tulburări gastrointestinale	Mai puțin frecvente	Greață
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Mai puțin frecvente	Echimoze
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv	Mai puțin frecvente	Crampe musculare

Infecții candidozice orofaringiene sunt cauzate de depunerea medicamentului la acest nivel. Sfătuiră pacientului să-și clătească gura după fiecare doză va minimiza riscul. Infecțiile candidozice orofaringiene răspund, de regulă, la tratament topic antifungic fără a necesita întreruperea corticosteroidului administrat pe cale inhalatorie.

Similar celorlalte terapii administrate inhalator, poate apărea, în cazuri foarte rare, care afectează mai puțin de 1 din 10000 pacienți, bronhospasmul paradoxal cu intensificarea imediată a wheezing-ului și apariția dificultăților la respirație după administrarea dozei. Bronhospasmul paradoxal răspunde la bronhodilatatoare cu acțiune rapidă administrate inhalator și trebuie tratat imediat. Administrarea Symbicort trebuie întreruptă imediat, tratamentul trebuie reevaluat și, dacă este necesar, se instituie o terapie alternativă (vezi pct. 4.4).

Reacțiile adverse sistemice ale corticosteroidelor administrați pe cale inhalatorie pot apărea, în special, la doze mari prescrise pe perioade lungi de timp. Probabilitatea de apariție a acestor efecte este mult mai mică decât în cazul corticosteroidelor administrați oral. Posibilele reacții adverse sistemice includ Sindromul Cushing, caracteristici cushingoide, supresia suprarenală, retard de creștere la copii și adolescenți, scăderea densității minerale osoase, cataractă și glaucom. Mai pot apărea sensibilitatea crescută la infecții și afectarea capacității de adaptare la stres. Aceste reacții sunt probabil dependente de doză, timpul de expunere, expunerea concomitentă sau anterioară la corticosteroidi și sensibilitatea individuală.

Tratamentul cu  $\beta_2$ -agoniști poate avea ca rezultat creșterea valorilor plasmatică ale insulinei, acizilor grași liberi, glicerolului și corpurilor cetonice.

#### Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul sistemului național de raportare, ale cărui detalii sunt publicate pe web-site-ul Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România <http://www.anm.ro>.

Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România

Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1

București 011478- RO

e-mail: [adr@anm.ro](mailto:adr@anm.ro).

## 4.9 Supradozaj

Este foarte probabil ca supradozajul formoterolului să fie urmat de dezvoltarea unor reacții adverse tipice agoniștilor  $\beta_2$ -adrenergici: tremor, cefalee, palpitații. Simptomele raportate în cazuri izolate sunt tahicardie, hiperglicemie, hipokaliemie, prelungirea intervalului QT<sub>c</sub>, aritmii, greață și vărsături. Poate fi indicat

tratament simptomatic și de susținere a funcțiilor vitale. Doza de 90 micrograme de formoterol administrată în decurs de trei ore pacienților cu obstrucție bronșică acută nu a ridicat probleme legate de siguranța terapeutică.

Supradozajul acut al budesonidei, chiar și în doze excesive, nu pare a reprezenta o problemă clinică. În cazul utilizării cronice în doze excesive, pot să apară reacții adverse sistemice ale glucocorticoizilor, cum sunt hipercorticismul și supresia glandelor suprarenale.

Dacă terapia cu Symbicort trebuie întreruptă din cauza supradozajului formoterolului, trebuie luată în considerare asigurarea unui tratament adecvat cu corticosteroizi pe cale inhalatorie.

## **5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE**

### **5.1 Proprietăți farmacodinamice**

Grupa farmacoterapeutică: adrenergice și alte medicamente pentru tratamentul bolilor respiratorii obstructive: adrenergice, inhalatorii, codul ATC: R03AK07

#### Mecanism de acțiune și efecte farmacodinamice

Symbicort conține formoterol și budesonidă, care au moduri diferite de acțiune și prezintă efecte aditive în ceea ce privește reducerea exacerbărilor BPOC.

#### *Budesonidă*

Budesonida este un glucocorticosteroid care, atunci când este administrat pe cale inhalatorie, are o acțiune antiinflamatorie dependentă de doză la nivelul căilor aeriene, având drept rezultat reducerea simptomatologiei și exacerbărilor BPOC. Budesonida administrată pe cale inhalatorie se asociază cu mai puține reacții adverse severe decât corticosteroizii administrați pe cale sistemică. Mecanismul exact răspunzător pentru acest efect antiinflamator al glucocorticoizilor nu este cunoscut.

#### *Formoterol*

Formoterolul este un agonist  $\beta_2$ -adrenergic selectiv care, atunci când este administrat pe cale inhalatorie, determină relaxarea rapidă și de lungă durată a musculaturii netede bronșice la pacienții cu obstrucție a căilor respiratorii. Efectul bronhodilatator este dependent de doză, cu debutul efectului la aproximativ 1-3 minute de la inhalare. Durata efectului este de cel puțin 12 ore după administrarea unei doze unice.

#### Eficacitate și siguranță clinică

Eficacitatea și siguranța Symbicort (suspensie de inhalat presurizată) 160 micrograme/4,5 micrograme în tratamentul simptomatic al pacienților cu BPOC au fost evaluate în două studii clinice cu durata de 12 luni (Studiile 001 și 003) și într-un studiu cu durata de 6 luni (Studiul 002). Symbicort 160 micrograme/4,5 micrograme, 2 inhalatii de două ori pe zi, a fost comparat cu doza corespunzătoare de fumarat de formoterol dihidrat (4,5  $\mu$ g, 2 inhalatii de două ori pe zi) în Studiile 001, 002 și 003 și cu doza corespunzătoare de budesonide (160  $\mu$ g, 2 inhalatii de două ori pe zi) în Studiul 002.

Criteriul de evaluare primar a fost VEMS pre-doză și VEMS la 1 oră post-doză (studiile 001 și 002) și a exacerbărilor BPOC (studiul 003). În total, în cele 3 studii au fost randomizați 4887 de pacienți cu BPOC moderat sau sever, din care 1178 au primit Symbicort 160 micrograme/4,5 micrograme. În toate cele trei studii, unul dintre criteriile de includere a fost VEMS <50% din valoarea normală prezisă. În perioada de screening a studiilor, valoarea mediană a VEMS post-bronhodilatator a fost 39% din valoarea prezisă.

În studiile 001 și 002, Symbicort 160 micrograme/4,5 micrograme a fost superior placebo în ceea ce privește valorile VEMS post-doză (creștere medie cu 180 ml și, respectiv, 170 ml) și pre-doză (minim) (creștere medie cu 90 ml și, respectiv, 80 ml).



De asemenea, în studiile 001 și 002, Symbicort 160 micrograme/4,5 micrograme a fost superior față de formoterol în ceea ce privește valorile VEMS post-doză (creștere medie cu 30 ml și, respectiv, 40 ml) și pre-doză (minim) (creștere medie cu câte 40 ml).

În primul studiu cu durată de 12 luni (001), Symbicort 160 micrograme/4,5 micrograme a determinat reducerea semnificativă statistic și clinic a exacerbărilor severe (definite ca agravarea simptomelor BPOC, care a necesitat utilizarea corticosteroizilor orali și/sau spitalizare), cu o reducere de 37% a ratei exacerbărilor ( $p < 0,001$ ) comparativ cu placebo și reducere de 25% a ratei exacerbărilor ( $p = 0,004$ ) comparativ cu formoterol. Symbicort a redus semnificativ riscul de apariție a primei exacerbări severe cu 34% comparativ cu placebo ( $p < 0,001$ ) și cu 23% comparativ cu formoterol ( $p = 0,015$ ).

De asemenea, Symbicort 160 micrograme/4,5 micrograme a redus semnificativ dificultățile la respirație, utilizarea zilnică a medicației la nevoie, trezirile pe timpul nopții și a îmbunătățit calitatea vieții asociată stării de sănătate (măsurată prin scorul total al Chestionarului St. George al simptomelor respiratorii) comparativ cu placebo în ambele studii.

Măsurarea seriată a valorilor VEMS pe 12 ore a fost obținută în subseturi de pacienți, în ambele studii, 001 și 002. Timpul median până la debutul bronhodilatației (creștere  $> 15\%$  a valorii VEMS) a fost de 5 minute la pacienții care au primit Symbicort 160 micrograme/4,5 micrograme. Creșterea maximală a VEMS a fost observată la aproximativ 2 ore post-doză, iar efectul bronhodilatator post-doză s-a menținut în general pe o perioadă de 12 ore.

În cel de al doilea studiu cu durată de 12 luni (003), Symbicort 160 micrograme/4,5 micrograme a determinat reducerea semnificativă statistic a exacerbărilor severe comparativ cu formoterol, cu o reducere de 35% a numărului exacerbărilor ( $p < 0,001$ ) și cu 21% a riscului de apariție a primei exacerbări ( $p = 0,026$ ).

Tratamentul a fost bine tolerat. Evaluarea siguranței în cele 3 studii a arătat că profilul de siguranță Symbicort a fost similar profilului stabilit al Symbicort Turbuhaler și componentelor budesonidă și formoterol administrate inhalator.

## **Copii și adolescenți**

Nu există date relevante privind utilizarea Symbicort 160 micrograme/4,5 micrograme la copii sau adolescenți în tratamentul simptomatic al BPOC.

## **5.2 Proprietăți farmacocinetice**

### Absorbție

După administrarea Symbicort (suspensie de inhalat presurizată) 160 micrograme/4,5 micrograme (două sau patru inhalatii de două ori pe zi) timp de 5 zile la voluntari sănătoși, concentrațiile plasmatice de budesonidă au crescut în general direct proporțional cu doza. Indexul de acumulare pentru grupul care a primit două inhalatii de două ori pe zi a fost 1,32 pentru budesonidă și 1,77 pentru formoterol.

Într-un studiu cu doză unică, pacienților cu BPOC le-au fost administrate 12 inhalatii de Symbicort (suspensie de inhalat presurizată) 80/4,5  $\mu\text{g}$  (doză totală 960/54  $\mu\text{g}$ ). Valoarea medie a concentrației plasmatice de vârf pentru budesonidă de 3,3 mmol/l a fost observată la 30 de minute după administrare, iar valoarea medie a concentrației plasmatice de vârf pentru formoterol de 167 pmol/l a fost obținută rapid la 15 minute după administrare.

Într-un studiu cu doză unică, 8 inhalatii de Symbicort (suspensie de inhalat presurizată) 160 micrograme/4,5 micrograme (doză totală 1280/36  $\mu\text{g}$ ) și Symbicort Turbuhaler 160 micrograme/4,5 micrograme (doză totală 1280/36  $\mu\text{g}$ ) au fost administrate la voluntari sănătoși. Symbicort (suspensie de inhalat presurizată) a eliberat în circulația sistemică o cantitate de substanță activă comparabilă cu Symbicort Turbuhaler. ASC pentru componenta budesonidă din Symbicort (suspensie de inhalat presurizată) a fost de 90% din cea a comparatorului activ Turbuhaler. ASC pentru componenta formoterol din Symbicort (suspensie de inhalat presurizată) a fost de 116% din comparatorul Turbuhaler.

Expunerea sistemică la budesonidă și formoterol din Symbicort (suspensie de inhalat presurizată) 160 micrograme /4,5 micrograme cu și fără dispozitiv tip spacer *AeroChamber Plus Flow Vu* a fost evaluată într-un studiu cu voluntari sănătoși.

Expunerea sistemică totală la Symbicort (suspensie de inhalat presurizată) administrat prin dispozitiv tip spacer *AeroChamber Plus Flow Vu* a crescut comparativ cu utilizarea fără dispozitiv tip spacer, ASC medii fiind cu 68% și 77% mai mari pentru budesonideă și respectiv formoterol. Cu toate acestea, cele mai mari creșteri ale expunerii la utilizarea dispozitivului tip spacer au fost observate la subiecții cu expuneri scăzute la administrarea fără dispozitiv tip spacer (cel mai probabil din cauza tehnicii de inhalare deficitară).

Nu există dovezi ale interacțiunilor farmacocinetice între budesonidă și formoterol.

#### Distribuție și metabolizare

Legarea de proteinele plasmatică se face în proporție de aproximativ 50% pentru formoterol și 90% pentru budesonidă. Volumul de distribuție este de aproximativ 4 l/kg în cazul formoterolului și 3 l/kg în cazul budesonidei. Formoterolul este inactivat prin intermediul unor reacții de conjugare (are loc formarea metaboliților activi O-demetilați și deformilați, însă aceștia sunt observați în principal sub forma conjugatilor inactivi). Budesonida suferă un amplu proces (în proporție de aproximativ 90%) de metabolizare la primul pasaj hepatic în metaboliți cu activitate glucocorticoidă mică. Activitatea glucocorticoidă a metaboliților principali, 6-beta-hidroxi-budesonidă și 16-alfa-hidroxi-prednisolon, reprezintă mai puțin de 1% din cea a budesonidei. Nu există dovezi ale unor interacțiuni metabolice sau ale unor reacții de deplasare de pe proteinele plasmatică între formoterol și budesonidă.

#### Eliminare

Cea mai mare parte din doza de formoterol este transformată prin metabolizare hepatică, apoi este eliminată pe cale renală. După inhalare, 8-13% din doza eliberată de formoterol este excretată prin urină sub formă nemetabolizată. Formoterolul prezintă un clearance sistemic mare (aproximativ 1,4 l/minut) și timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare este în medie de 17 ore.

Budesonida este eliminată prin metabolizare, catalizată în principal de enzimele CYP3A4. Metaboliții budesonidei sunt eliminați prin urină ca atare sau sub formă conjugată. În urină au fost detectate numai cantități neglijabile de budesonidă nemodificată. Budesonida prezintă o valoare mare a clearance-ului sistemic (aproximativ 1,2 l/min) și timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare după administrare intravenoasă este în medie de 4 ore.

Farmacocinetica budesonidei sau a formoterolului la pacienții cu insuficiență renală este necunoscută. Expunerea la budesonidă și formoterol poate fi crescută la pacienții cu afecțiuni hepatice.

#### Linearitate/Non-linearitate

Expunerea sistemică la budesonidă și formoterol se corelează linear cu doza administrată.

### **5.3 Date preclinice de siguranță**

Toxicitatea observată în cadrul studiilor la animale cu budesonidă și formoterol, administrate separat sau în combinație, a constat în efectele asociate acțiunii farmacologice exagerate.

În studiile privind efectele asupra funcției de reproducere la animale, corticosteroizii, cum este budesonida, au determinat apariția unor malformații congenitale (palatoschizis, malformații scheletice). Cu toate acestea, aceste rezultate din studii experimentale la animale nu par a avea relevanță la om în cazul administrării în dozele recomandate. Studiile privind efectele formoterolului asupra funcției de reproducere la animale au evidențiat reducerea într-un anumit grad a fertilității șobolanilor masculi în cazul expunerii sistemice mari, pierderea produsului de implantare, precum și o rată redusă a supraviețuirii precoce postnatale și scăderea greutateii la naștere, în cazul unor expuneri sistemice considerabil mai mari decât cele realizate în practica clinică. Cu toate acestea, aceste rezultate experimentale la animale nu par a avea relevanță la om.

Datele preclinice privind propulsorul HFA 227, care nu conține CFC, nu au arătat niciun risc special pentru om, pe baza studiilor convenționale de siguranță farmacologică, toxicitate la doze repetate, genotoxicitate, de evaluare a potențialului carcinogenic și toxicitate asupra funcției de reproducere și a dezvoltării.

## **6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE**

### **6.1 Lista excipienților**

Povidonă K 25  
Macrogol 1000  
Apafluran (HFA 227)

### **6.2 Incompatibilități**

Nu este cazul.

### **6.3 Perioada de valabilitate**

Perioada de valabilitate pentru Symbicort, în forma de prezentare pentru comercializare, este de 2 ani.  
Perioada de valabilitate după prima deschidere este de 3 luni.

### **6.4 Precauții speciale pentru păstrare**

Pentru cele mai bune rezultate, acest medicament trebuie să fie la temperatura camerei înainte de utilizare. A nu se congela; a nu se păstra la frigider. A se proteja de îngheț și ferit de lumina directă a soarelui.

Acoperiți piesa bucală cu capacul cu fermitate și fixați-o în poziția corespunzătoare, după utilizarea inhalatorului.

Ca în cazul celor mai multe medicamente inhalatorii furnizate în flacoane presurizate, efectul terapeutic al acestui medicament scade atunci când flaconul este rece. Medicamentul trebuie să fie la temperatura camerei înainte de utilizare. Flaconul conține un lichid presurizat. A nu se expune la temperaturi mai mari de 50°C. A nu se perfora flaconul. Inhalatorul nu trebuie spart, perforat sau ars, chiar dacă pare gol.

### **6.5 Natura și conținutul ambalajului**

Un flacon presurizat care cuprinde un recipient căptușit la interior cu aluminiu, închis cu o valvă cu sistem de măsurare și atașat unui indicator al dozelor. Flaconul este inclus într-un dispozitiv inhalator roșu de plastic, cu o piesă bucală și capac de plastic gri, pentru protecție împotriva prafului. Fiecare inhalator eliberează 120 de doze de budesonidă/fumarat de formoterol dihidrat 160/4,5 micrograme după armarea inițială. Fiecare inhalator este ambalat individual într-o pungă de folie laminată care conține un desicant.

### **6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor**

Fără cerințe speciale.

## **7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

AstraZeneca AB  
SE-151 85 Södertälje  
Suedia

**8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

13866/2021/01

**9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI**

Data primei autorizări: Mai 2016

Data ultimei reînnoiri a autorizației: Aprilie 2021

**10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI**

Martie 2022