

## REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

### 1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Symbicort Turbuhaler 320 micrograme /9 micrograme/inhalație, pulbere de inhalat

### 2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare doză administrată (doza care este eliberată prin piesa bucală) conține: budesonidă 320 micrograme/inhalație și fumarat de formoterol dihidrat 9 micrograme/inhalație.

Fiecare doză măsurată conține budesonidă 400 micrograme/inhalație și fumarat de formoterol dihidrat 12 micrograme/inhalație.

#### Excipient cu efect cunoscut

Lactoză monohidrat 491 micrograme pe doză eliberată.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

### 3. FORMA FARMACEUTICĂ

Pulbere de inhalat

Pulbere de culoare albă.

### 4. DATE CLINICE

#### 4.1 Indicații terapeutice

##### **Astm bronșic**

Symbicort Turbuhaler este indicat la adulți și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 12-17 ani în tratamentul cronic al astmului bronșic, în cazurile în care este adecvată utilizarea unei asocieri (corticosteroid și agonist beta<sub>2</sub>-adrenergic cu durată lungă de acțiune, inhalatori):

- pacienți care nu sunt controlați în mod adecvat cu corticosteroizi inhalatori și cu agonști beta<sub>2</sub>-adrenergici inhalatori cu durată scurtă de acțiune sau
- pacienți care sunt deja controlați adecvat prin utilizarea atât a corticosteroizilor inhalatori, cât și a agoniștilor beta<sub>2</sub>-adrenergici inhalatori cu durată lungă de acțiune.

##### **Bronhopneumopatia cronică obstructivă (BPOC)**

Symbicort Turbuhaler este indicat la adulți cu vârsta de 18 ani și peste în tratamentul simptomatic al pacienților cu BPOC cu volum expirator maxim în prima secundă (VEMS) < 70% din valoarea

normală prezisă (post-bronhodilatator) și un episod de exacerbare în pofida terapiei constante cu bronhodilatatoare (vezi de asemenea pct 4.4).

## **4.2 Doze și mod de administrare**

Mod de administrare: administrare inhalatorie.

### **Doze**

#### **Astm bronșic**

Symbicort Turbuhaler nu este recomandat în tratamentul inițial al astmului bronșic. Dozajul componentelor medicamentului Symbicort Turbuhaler este individualizat și trebuie ajustat în funcție de severitatea afecțiunii. Acest aspect trebuie luat în considerare nu numai la inițierea tratamentului cu medicamente combinate, ci și în cazul ajustării dozelor de întreținere. Dacă un anumit pacient necesită o combinație a dozelor diferită de cea disponibilă în medicamentul combinat inhalator, trebuie prescrise dozele corespunzătoare de agoniști beta<sub>2</sub>-adrenergici și/sau corticosteroizi în medicamente inhalatorii separate.

*Doze recomandate:*

*Adulți (cu vârsta de 18 ani și peste):* 1 inhalatie, de două ori pe zi. Unii pacienți pot necesita până la maxim 2 inhalatii, de două ori pe zi.

*Adolescenți (12-17 ani):* 1 inhalatie, de două ori pe zi.

Pacienții trebuie reevaluați periodic de către medicul curant, astfel încât dozajul de Symbicort Turbuhaler să rămână la optim. Doza trebuie ajustată până la cea mai mică doză care menține un control eficace al simptomelor. Când se ajunge la menținerea de lungă durată a controlului simptomelor cu cea mai mică doză recomandată de medicament, se poate trece la pasul următor care include un test de utilizare a unui corticosteroid inhalator în monoterapie.

În practica uzuală, în cazul realizării unui control adecvat al simptomelor prin schema de administrare de două ori pe zi, scăderea treptată a dozei până la doza minimă eficace ar putea include administrarea Symbicort Turbuhaler, o dată pe zi, dacă în opinia medicului, ar fi necesar un bronhodilatator cu durată lungă de acțiune, pentru menținerea controlului.

O creștere a frecvenței de utilizare a unui bronhodilatator cu durată scurtă de acțiune, indică o agravare a bolii și necesită o reevaluare a terapiei astmului bronșic.

*Copii (cu vârsta de 6 ani și peste):* pentru copii cu vârsta cuprinsă între 6 și 11 ani este disponibilă o variantă cu concentrații mai mici (80 micrograme/4,5 micrograme/inhalatie).

*Copii cu vârsta sub 6 ani:* întrucât datele disponibile sunt limitate, Symbicort Turbuhaler nu este recomandat copiilor cu vârsta sub 6 ani.

Symbicort Turbuhaler 320 micrograme/9 micrograme/inhalatie trebuie utilizat doar ca terapie de întreținere. Pentru terapia de întreținere cu Symbicort Turbuhaler și de ameliorare a simptomelor sunt disponibile scheme de administrare cu concentrații mai mici (160 micrograme/4,5 micrograme/inhalatie și 80 micrograme/4,5 micrograme/inhalatie).

### **BPOC**

*Doze recomandate*

*Adulți:* 1 inhalatie, 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 Turbuhaler 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.

#### Mod de administrare

##### *Instrucțiuni de utilizare corectă a Symbicort Turbuhaler*

Symbicort Turbuhaler are un mecanism de conducere a fluxului de aer în inspir, ceea ce înseamnă că, în momentul inhalării de către pacient prin piesa bucală, substanța va urma aerul inspirat până la nivelul căilor respiratorii.

**Notă:** Este important să instruiți pacientul:

- să citească cu atenție instrucțiunile de utilizare specificate în prospectul care este ambalat împreună cu fiecare dispozitiv inhalator
- să inspire puternic și adânc prin piesa bucală pentru a asigura eliberarea unei doze optime către plămâni
- să nu expire niciodată prin piesa bucală
- să reînșurubeze capacul după utilizare a inhalatorului Symbicort Turbuhaler
- să își clătească gura cu apă după inhalarea dozei de întreținere pentru a reduce la minim riscul apariției unei candidoze orofaringiene.

E posibil ca pacientul să nu simtă gustul sau să nu simtă în niciun fel medicamentul în cazul utilizării inhalatorului Symbicort Turbuhaler, din cauza cantității mici de medicament eliberate.

### **4.3 Contraindicații**

Hipersensibilitate la substanța activă sau oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1 (lactoză, care conține mici cantități de proteine din lapte).

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

#### Recomandări de dozare

În momentul în care simptomele de astm bronșic sunt controlate, trebuie avută în vedere reducerea treptată a dozei de Symbicort Turbuhaler. Este importantă reevaluarea frecvență a tratamentului pacienților din momentul reducerii dozei. Trebuie utilizată cea mai mică doză eficientă de Symbicort Turbuhaler (vezi pct. 4.2).

Pacienții trebuie sfătuiți să aibă la dispoziție în orice moment un inhalator de urgență.

Pacienților trebuie să le fie reamintită recomandarea administrării zilnice a Symbicort Turbuhaler, 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 de întreținere.

Se recomandă ca dozele să fie scăzute progresiv în cazul întreruperii tratamentului; acesta nu trebuie oprit brusc.

#### Agravarea bolii

Evenimentele adverse grave legate de astmul bronșic și exacerbările pot apărea în timpul tratamentului cu Symbicort Turbuhaler. Pacienții trebuie rugați să continue tratamentul, dar să solicite consult medical dacă simptomele de astm bronșic rămân necontrolate sau se agravează după începerea tratamentului cu Symbicort Turbuhaler.

Dacă tratamentul este considerat ineficient de către pacienți sau implică depășirea dozei maxime de Symbicort Turbuhaler, trebuie informat medicul (vezi pct. 4.2). Utilizarea cu frecvență crescândă a bronhodilatatoarelor de urgență indică o agravare a afecțiunii și implică necesitatea reevaluării terapiei antiastmatice. Deteriorarea bruscă și progresivă a controlului astmului bronșic sau al 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.

Terapia cu Symbicort Turbuhaler nu trebuie inițiată în cursul unei exacerbări, în timpul agravării semnificative a simptomelor sau deteriorării acute a astmului bronșic.

#### Trecerea de la terapia orală

Dacă există vreun motiv de a presupune că funcția suprarenalei este alterată datorită unei terapii sistemice anterioare cu corticosteroizi, trecerea pacienților pe terapia cu Symbicort Turbuhaler trebuie făcută cu prudență.

Beneficiile terapiei inhalatorii cu budesonidă se reflectă în mod normal în reducerea necesității corticosteroizilor orali, dar pacienții care sunt transferați de pe tratament cu corticosteroizi orali pot rămâne cu riscul afectării funcției glandei suprarenale pentru o perioadă considerabilă de timp. După întreruperea tratamentului cu corticosteroizi sistemici, recuperarea poate necesita o perioadă lungă de timp și, de aceea, pacienți 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 trecerii de la terapie orală la Symbicort Turbuhaler, 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 oboseala, cefaleea, greața și vărsăturile, se poate suspecta un efect insuficient al glucocorticosteroizilor sistemici. În aceste cazuri este uneori necesară o creștere temporară a dozei de glucocorticosteroizi sistemici.

#### Excipienți

Symbicort Turbuhaler 320 micrograme/9 micrograme/inhalatie conține lactoză (< 1 mg pe inhalatie). Această cantitate nu produce, în mod normal, probleme la cei cu intoleranță la lactoză. Excipientul lactoză conține cantități mici de proteine din lapte, care pot determina reacții alergice.

#### Interacțiuni cu alte medicamente

Trebuie evitat tratamentul concomitent cu itraconazol și ritonavir sau alți inhibitori puternici ai enzimei 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 Turbuhaler trebuie administrat cu precauție la pacienții cu tireotoxicoză, 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  $\beta$ 2-adrenergici. Tratamentul concomitent cu agoniști beta2-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 beta2-adrenergic. Sunt recomandate precauții speciale în cazul astmului bronșic instabil, cu utilizarea în diverse grade a bronhodilatatoarelor de urgență, precum și în cazul unui episod acut de astm bronșic sever, deoarece riscul asociat poate fi amplificat de către hipoxie și alte condiții în care probabilitatea dezvoltării reacțiilor adverse hipokaliemice este crescută. În aceste cazuri, se recomandă monitorizarea concentrațiilor plasmatiche ale potasiului.

Similar tuturor agoniștilor beta2-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 includ Sindrom Cushing, caracteristice cushinoide, supresia glandei suprarenale, retard de creștere la copii și adolescenți, scăderea densității 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 și adolescenți) (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 zilnice 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 Turbuhaler în doze 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 sau budesonidă inhalatorie.

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 glandei 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 scurtarea respirației după administrarea dozei. Dacă pacientul prezintă bronhospasm paradoxal, administrarea Symbicort Turbuhaler 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).

#### Copii și adolescenți

Este recomandat ca înălțimea copiilor cărora li se administrează tratament de lungă durată cu corticosteroizi pe cale inhalatorie să fie monitorizată în mod regulat. În cazul întârzierii creșterii, terapia trebuie reevaluată în scopul reducerii dozei de corticosteroid inhalator, la cea mai mică doză la care este menținut controlul eficace al astmului bronșic, dacă este posibil. Beneficiile terapiei cu corticosteroizi, precum și riscurile posibile ale întârzierii creșterii trebuie evaluate atent. În plus,

trebuie luată în considerare și recomandarea unui consult efectuat de un pediatru specializat în boli respiratorii.

Datele limitate din studii realizate pe termen lung sugerează faptul că majoritatea copiilor și adolescenților tratați cu budesonidă pe cale inhalatorie vor atinge în cele din urmă înălțimea corespunzătoare vârstei adulte. Cu toate acestea, a fost observată o reducere inițială de mică amploare, dar tranzitorie, a creșterii (de aproximativ 1 cm). Acest fenomen apare în mod obișnuit în decursul primului an de tratament.

#### Pacienți cu BPOC

Nu sunt disponibile date din studii clinice cu Symbicort Turbuhaler la pacienți cu BPOC cu un VEMS pre-bronhodilatator >50% din valoarea normală prezisă și un 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 nivelele 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 nivelelor plasmatică. Datele limitate despre această interacțiune pentru doze mari de budesonidă administrată inhalator arată că o creștere importantă a nivelelor plasmatică (în medie de patru ori) poate apărea dacă itraconazol 200 mg, administrat 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 Turbuhaler 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, fenotiazine, antihistaminice (terfenadină) și antidepressiv triciclice poate duce la prelungirea intervalului QT<sub>c</sub> și la creșterea riscului de apariție a aritmiilor ventriculare.

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

Tratamentul concomitent cu inhibitori ai monoaminooxidazei, 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 digitalice.

Nu au fost observate interacțiuni ale budesonidei și formoterolului cu alte medicamente utilizate în tratamentul astmului bronșic.

#### Copii și adolescenți

Studii cu privire la interacțiuni au fost realizate numai la adulți.

### **4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea**

#### Sarcina

Nu sunt disponibile date clinice privind expunerea în timpul sarcinii la administrare de Symbicort Turbuhaler sau la terapie concomitentă cu formoterol și budesonidă. Datele dintr-un studiu de dezvoltare embrio-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 un risc teratogen crescut asociat utilizării budesonidei pe cale inhalatorie. În studiile la animale, glucocorticoizii s-au dovedit a induce malformații congenitale (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 Turbuhaler trebuie utilizat numai în cazul în care beneficiile terapeutice pentru mamă depășesc riscurile potențiale fetale. Trebuie utilizată doza minimă eficace de budesonidă necesară menținerii unui control adecvat al astmului bronșic.

#### Alăptarea

Budesonida este excretată în laptele matern. Cu toate acestea, la doze terapeutice, nu se anticipează niciun efect asupra copiilor alăptați la sân. Nu se știe dacă formoterolul trece în laptele matern. La șobolani, au fost detectate cantități mici de formoterol în laptele matern.

Administrarea Symbicort Turbuhaler femeilor 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 o fertilitate redusă într-un oarecare grad a șobolanilor masculi în cazul expunerii sistemice mari (vezi pct. 5.3).

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

Symbicort Turbuhaler 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 Turbuhaler conține atât budesonidă cât și formoterol, poate să apară același tip de reacții adverse ca și cel raportat în cazul acestor medicamente administrate în monoterapie. 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 efectele secundare farmacologice previzibile ale terapiei beta<sub>2</sub>-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 ( $< 1/10000$ ).

**Tabel 1**

<b>Aparate, sisteme și organe</b>	<b>Frecvență</b>	<b>Reacția adversă</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, supresie a glandelor suprarenale, întârziere a creșterii, scădere a 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 gastro-intestinale	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 datorate depunerii medicamentului la acest nivel. Sfătuirea pacientului să-și clătească gura după fiecare doză de întreținere va minimiza riscul. Infecțiile candidozice orofaringiene răspund, de regulă, la tratament topic antifungic fără a necesita întreruperea corticosteroidului administrat pe cale inhalatorie. În cazul în care apare candidoza orofaringiană, pacientul trebuie să își clătească gura cu apă și după inhalarea dozelor „la nevoie”.

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 scurtării respirației după administrarea dozei. Bronhospasmul paradoxal răspunde la bronhodilatatoare cu acțiune rapidă administrate inhalator și trebuie tratat imediat. Administrarea Symbicort Turbuhaler 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 apariției acestor reacții este mult mai mică în cazul terapiei inhalatorii decât în cazul corticosteroidelor administrați oral. Posibilele reacții adverse sistemice includ Sindromul Cushing, caracteristici cushingoide, supresia suprarenală, întârzierea creșterii la copii și adolescenți, scăderea densității minerale osoase, cataracta și glaucomul. Mai pot apărea sensibilitatea crescută la infecții și afectarea capacității de a adapta la stres. Aceste reacții sunt probabil dependente de doză, timpul de expunere, expunerea concomitentă sau anterioară la corticosteroidi și sensibilitatea individuală.

Tratamentul cu beta<sub>2</sub>-agoniști poate avea ca rezultat creșterea valorilor plasmaticice ale insulinei, acizilor grași liberi, glicerolului și corpilor cetonici.

#### Copii și adolescenți

Este recomandat ca înălțimea copiilor cărora li se administrează tratament de lungă durată cu corticosteroidi pe cale inhalatorie să fie monitorizată în mod regulat (vezi pct. 4.4).

#### 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  
 Bucuresti 011478- RO  
 e-mail: [adr@anm.ro](mailto:adr@anm.ro).

## **4.9 Supradozaj**

Supradozajul formoterolului conduce foarte probabil la dezvoltarea unor reacții adverse tipice agoniștilor beta<sub>2</sub>-adrenergici: tremor, cefalee, palpitații. Simptomele raportate în cazuri izolate sunt tahicardia, hiperglicemia, hipokaliemia, prelungirea intervalului QT<sub>c</sub>, aritmia, greața și vărsăturile. Poate fi indicat tratament simptomatic și de susținere a funcțiilor vitale. Doza de 90 micrograme 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 Turbuhaler trebuie întreruptă datorită supradozajului formoterolului, trebuie luată în considerare asigurarea unui tratament adecvat cu corticosteroizi pe cale inhalatorie.

## 5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

### 5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: medicamente pentru tratamentul bolilor respiratorii obstructive: adrenergice, inhalatorii.

Codul ATC: R03AK07.

#### Mecanisme de acțiune și efecte farmacodinamice

Symbicort Turbuhaler conține formoterol și budesonidă, componente cu mecanisme diferite de acțiune și care prezintă efecte aditive în ceea ce privește reducerea exacerbărilor astmatice. Mecanismele de acțiune ale celor două substanțe, pentru fiecare în parte, sunt prezentate în cele ce urmează.

#### *Budesonidă*

Budesonida este un glucocorticosteroid care administrată pe cale inhalatorie are o acțiune antiinflamatorie la nivelul căilor respiratorii dependentă de doză, având drept rezultat reducerea simptomatologiei și exacerbărilor astmatice. Budesonida administrată pe cale inhalatorie provoacă mai puține reacții adverse severe decât corticosteroizii administrați pe cale sistemică. Mecanismul exact răspunzător pentru acest efect antiinflamator al glucocorticosteroizilor nu este cunoscut.

#### *Formoterol*

Formoterolul este un agonist beta<sub>2</sub>-adrenergic selectiv care administrat pe cale inhalatorie determină relaxarea rapidă și de lungă durată a musculaturii netede bronșice la pacienții cu obstrucție reversibilă a căilor respiratorii. Efectul bronhodilatator dependent de doză, se dezvoltă rapid, la aproximativ 1-3 minute de la inhalare și are o durată de cel puțin 12 ore după administrarea unei singure doze.

#### Eficacitate și siguranță clinică

##### **Astm bronșic**

În studiile clinice la adulți, asocierea formoterolului cu budesonida a ameliorat simptomele astmatice și funcția pulmonară și a redus exacerbările. În două studii realizate pe o perioadă de 12 săptămâni fiecare, efectul budesonidă/formoterol asupra funcției pulmonare a fost egal cu cel al asocierii libere de budesonidă și formoterol și l-a depășit pe cel al budesonidei administrată în monoterapie. În toate brațele de tratament s-a utilizat un beta-agonist cu durată scurtă de acțiune, la nevoie. Nu a fost observat vreun semn de reducere în timp a efectului antiastmatic.

În două studii clinice la copii cu durată de 12 săptămâni, 265 de copii cu vârsta cuprinsă între 6 și 11 ani au primit tratament de întreținere cu budesonidă/formoterol (2 inhalatii de 80 micrograme/4,5 micrograme/inhalatie, de două ori pe zi) și un beta<sub>2</sub>-agonist cu durată scurtă de acțiune, la nevoie. În ambele studii, funcția pulmonară s-a îmbunătățit și tratamentul a fost bine tolerat în comparație doza corespunzătoare de budesonidă administrată în monoterapie.

##### **BPOC**

În două studii realizate pe o perioadă de 12 luni fiecare, a fost evaluat efectul budesonidă/formoterol asupra funcției pulmonare și asupra ratei exacerbărilor (definită ca numărul de cure de corticosteroizi orali și/sau cure de antibiotice și/sau spitalizări) la pacienții cu BPOC moderată până la severă. Criteriul de includere pentru ambele studii a fost VEMS pre-bronhodilatator <50% din valoarea normală prezisă. Valoarea mediană a VEMS post-bronhodilatator în momentul includerii în studii a fost de 42% din valoarea normală prezisă.

Numărul mediu de exacerbări pe an (conform definiției de mai sus) s-a redus semnificativ prin utilizarea budesonidă/formoterol comparativ cu formoterol în monoterapie sau cu placebo (rata medie

1,4 comparativ cu 1,8-1,9 în grupul tratat cu placebo/formoterol). Numărul mediu de zile de tratament oral cu corticosteroizi/pacient pe parcursul celor 12 luni a fost puțin mai mic în cazul grupului tratat cu budesonidă/formoterol (7-8 zile/pacient/an, în comparație cu 11-12 și 9-12 zile în cazul grupurilor tratate cu placebo, respectiv formoterol). Din punct de vedere al modificării parametrilor funcției pulmonare, cum este VEMS, budesonidă/formoterol nu s-a dovedit superior monoterapiei cu formoterol.

## 5.2 Proprietăți farmacocinetice

### Absorbție

Combinția cu doză fixă budesonidă/formoterol și componentele neasociate corespunzătoare s-au demonstrat a fi bioechivalente în ceea ce privește expunerea sistemică la budesonidă, respectiv formoterol. În pofida acestui fapt, a fost observată o creștere mică a supresiei corticosuprarenaliene după administrarea combinației cu doză fixă, în comparație cu componentele neasociate. Diferența nu este considerată a avea vreun impact asupra siguranței terapeutice.

Nu au existat dovezi ale unor interacțiuni farmacocinetice între budesonidă și formoterol.

Parametrii farmacocinetici ai substanțelor respective au fost comparabili în urma administrării budesonidei și formoterolului ca medicamente neasociate sau sub combinației cu doză fixă. Pentru budesonidă, ASC (aria de sub curba concentrației plasmatice în funcție de timp) a avut valori ușor mai mari, viteza absorbției a fost mai rapidă, iar concentrația plasmatică maximă mai mare în cazul administrării asocierii fixe. Pentru formoterol, concentrația plasmatică maximă a fost similară celei din cazul administrării asocierii fixe. Budesonida administrată pe cale inhalatorie este absorbită rapid și concentrația plasmatică maximă este atinsă în decurs de 30 minute de la inhalare. În studii, depunerile pulmonare medii ale budesonidei după inhalare prin inhalator au variat între 32 și 44% din doza eliberată. Biodisponibilitatea sistemică reprezintă aproximativ 49% din doza eliberată. La copii cu vârsta cuprinsă între 6 și 16 ani, depunerea pulmonară este cuprinsă în același interval ca la adulți la aceleași doze. Concentrațiile plasmatice nu au fost determinate.

Formoterolul inhalat este absorbit rapid și concentrația plasmatică maximă este atinsă în decurs de 10 minute de la inhalare. În studii, depunerea pulmonară medie a formoterolului după inhalarea prin inhalator a variat între 28 și 49% din doza eliberată. Biodisponibilitatea sistemică reprezintă aproximativ 61% din doza eliberată.

### Distribuție și biotransformare

Legarea de proteinele plasmatice 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 în cursul primului pasaj hepatic în metaboliți cu activitate glucocorticoidă mică. Activitatea glucocorticoidă a metaboliților principali, 6-beta-hidroxi-budesonida și 16-alfa-hidroxi-prednisolonul, 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 plasmatice 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/min) și timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare este în medie de 17 ore.

Budesonida este eliminată prin metabolizare, catalizată în principal de către enzima CYP3A4. Metaboliții budesonidei sunt eliminați prin urină ca atare sau sub formă conjugată. În urină au fost detectate 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 dovedit că induc 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 o fertilitate redusă într-un oarecare grad a șobolanilor masculi în cazul expunerii sistemice mari, pierderi ale produsului de implantare, precum și o rată redusă a supraviețuirii precoce postnatale și scăderea greutateii la naștere, în cazul unor expuneri considerabil mai mari decât cele realizate în practica clinică. Cu toate acestea, aceste rezultate experimentale la animale nu par a avea relevanță la om.

## **6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE**

### **6.1 Lista excipienților**

Lactoză monohidrat (care conține proteine din lapte)

### **6.2 Incompatibilități**

Nu este cazul.

### **6.3 Perioada de valabilitate**

3 ani

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

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

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

Symbicort Turbuhaler este un dispozitiv de conducere a fluxului de aer prevăzut cu un dispozitiv indicator al numărului de doze. Inhalatorul este de culoare albă cu un disc roșu care se rotește. Inhalatorul este fabricat din diferite materiale plastice (PP, PC, PEÎD, PEJD, PEJDL, PBT) cu 60 de doze. În fiecare ambalaj secundar există 1, 2, 3, 10 sau 18 inhalatoare.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

### **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 AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

7052/2014/01-05

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

Data ultimei reînnoiri a autorizației: 23 octombrie 2014

**10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI**

Martie 2022