

## ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

### 1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Symbicort, 160 μικρογραμμάρια/4,5 μικρογραμμάρια/ψεκασμό εναιώρημα για εισπνοή υπό πίεση

### 2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε εισπνεόμενη δόση (εξερχόμενη από τη συσκευή χορήγησης [ex-actuator]) περιέχει: βουδεσονίδη 160 μικρογραμμάρια/ψεκασμό και διυδρική φουμαρική φορμοτερόλη 4,5 μικρογραμμάρια/ψεκασμό.

Αυτό ισοδυναμεί με μετρούμενη δόση που περιέχει βουδεσονίδη 200 μικρογραμμάρια/ψεκασμό και διυδρική φουμαρική φορμοτερόλη 6 μικρογραμμάρια/ψεκασμό.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

### 3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Εναιώρημα για εισπνοή υπό πίεση.

Λευκό εναιώρημα σε περιέκτη αλουμινίου προσαρμοσμένο σε κόκκινη συσκευή χορήγησης με γκρίζο κάλυμμα προστασίας από τη σκόνη.

### 4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

#### 4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

##### **Χρόνια Αποφρακτική Πνευμονοπάθεια (ΧΑΠ)**

Το Symbicort ενδείκνυται σε ενήλικες ηλικίας από 18 ετών και άνω, για τη συμπτωματική θεραπεία της Χρόνιας Αποφρακτικής Πνευμονοπάθειας (ΧΑΠ) σε ασθενείς με βίαια εκπνεόμενο όγκο εντός 1 δευτερολέπτου ( $FEV_1$ ) < 70% του προβλεπόμενου φυσιολογικού (μετά τη χορήγηση βρογχοδιασταλτικού) και ιστορικό παροξύνσεων παρά την τακτική θεραπεία με βρογχοδιασταλτικά (βλέπε επίσης παράγραφο 4.4).

#### 4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Οδός χορήγησης: Χρήση δια εισπνοής.

##### **ΧΑΠ**

*Συνιστώμενη δόση:*

*Ενήλικες:* 2 ψεκασμοί δυο φορές την ημέρα.

##### **Γενικές πληροφορίες**

*Ειδικές ομάδες ασθενών:*

Δεν απαιτείται ιδιαίτερη τροποποίηση της δοσολογίας σε ηλικιωμένους ασθενείς. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα σχετικά με τη χρήση του Symbicort σε ασθενείς με ηπατική ή νεφρική δυσλειτουργία. Καθώς η βουδεσονίδη και η φορμοτερόλη αποβάλλονται κυρίως μέσω ηπατικού μεταβολισμού, αναμένεται αύξηση της έκθεσης σε ασθενείς με σοβαρή κίρρωση του ήπατος.

*Παιδιατρικός Πληθυσμός:*

Δεν υπάρχει σχετική χρήση του Symbicort 160 μικρογραμμάρια/4,5 μικρογραμμάρια σε παιδιά ηλικίας από 11 ετών και κάτω ή σε εφήβους ηλικίας από 12 έως 17 ετών για τη συμπτωματική θεραπεία της ΧΑΠ.

## **Οδηγίες για τον σωστό τρόπο χρήσης του Symbicort**

Με την ενεργοποίηση του Symbicort, ένας όγκος του εναιωρήματος αποβάλλεται από τον περιέκτη με υψηλή ταχύτητα. Όταν ο ασθενής εισπνέει από το επιστόμιο ταυτόχρονα με την ενεργοποίηση της συσκευής εισπνοών, η ουσία εισέρχεται στους αεραγωγούς με τον εισπνεόμενο αέρα.

Η χρήση συσκευής αεροθαλάμου (π.χ. *AeroChamber Plus Flow Vu* ή *AeroChamber Plus*) συνιστάται συνήθως με το Symbicort (εναιώρημα για εισπνοή υπό πίεση), ειδικά σε ασθενείς, οι οποίοι έχουν ή ενδέχεται να έχουν δυσκολίες στον συντονισμό της ενεργοποίησης της συσκευής με την εισπνοή (βλέπε παράγραφο 5.2).

**Σημείωση:** Οι ασθενείς πρέπει να καθοδηγούνται για τη σωστή χρήση και φροντίδα της συσκευής εισπνοών και του αεροθαλάμου και η τεχνική εισπνοής τους πρέπει να ελέγχεται για να διασφαλιστεί η βέλτιστη παροχή των εισπνεόμενων φαρμάκων στους πνεύμονες. Είναι σημαντικό να καθοδηγείται ο ασθενής:

- Να διαβάξει προσεκτικά τις οδηγίες χρήσης της συσκευής που περιέχονται στο φύλλο οδηγιών χρήσης το οποίο υπάρχει σε κάθε συσκευασία συσκευής εισπνοών.
- Εάν πρόκειται να χρησιμοποιηθεί αεροθάλαμος, να διαβάξει προσεκτικά τις οδηγίες χρήσης της συσκευής που περιέχονται στο φύλλο οδηγιών χρήσης, το οποίο υπάρχει σε κάθε συσκευασία συσκευής αεροθαλάμου.
- Εάν η ξηραντική ουσία που βρίσκεται εντός του περιτυλίγματος παρουσιάζει διαρροή από την θήκη της, να μην χρησιμοποιεί τη συσκευή εισπνοών.
- Να ανακινεί καλά τη συσκευή εισπνοών για 5 τουλάχιστον δευτερόλεπτα πριν από κάθε χρήση προκειμένου να αναμιχθούν τα περιεχόμενά της.
- Να προετοιμάζει τη συσκευή εισπνοών ενεργοποιώντας την δις στον αέρα σε περίπτωση που η συσκευή είναι καινούρια, εάν δεν έχει χρησιμοποιηθεί για διάστημα μεγαλύτερο της μιας εβδομάδας ή εάν έχει πέσει κάτω.
- Να αφαιρεί το κάλυμμα του επιστομίου.
- Να κρατάει την συσκευή εισπνοών σε όρθια θέση.
- Να τοποθετεί το επιστόμιο εντός του στόματος. Ενώ εισπνέει αργά και βαθιά, να πιέζει τη συσκευή σταθερά προκειμένου να απελευθερωθεί το φάρμακο. Να συνεχίζει να εισπνέει και να κρατά την αναπνοή για διάστημα περίπου 10 δευτερολέπτων ή για όσο διάστημα αισθάνεται άνετα. Εισπνέοντας ταυτόχρονα με την ενεργοποίηση της συσκευής εισπνοών διασφαλίζεται ότι οι δραστικές ουσίες φθάνουν στους πνεύμονες.
- Να ανακινήσει ξανά τη συσκευή εισπνοών και να επαναλάβει.
- Να επανατοποθετεί το κάλυμμα του επιστομίου μετά τη χρήση.
- Να ξεπλένει το στόμα με νερό μετά από την εισπνοή της συνταγογραφηθείσας δόσης έτσι ώστε να ελαχιστοποιηθεί ο κίνδυνος εμφάνισης στοματοφαρυγγικής μυκητίασης.
- Να καθαρίζει τακτικά το επιστόμιο της συσκευής εισπνοών, τουλάχιστον μια φορά την εβδομάδα με ένα καθαρό στεγνό ύφασμα.
- Να μην τοποθετεί τη συσκευή εισπνοών σε νερό.

### **4.3 Αντενδείξεις**

Υπερευαισθησία στις δραστικές ουσίες ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.

### **4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση**

#### Συμβουλές για τη χορήγηση της δόσης

Στους ασθενείς θα πρέπει να δίνεται η συμβουλή, να έχουν πάντα μαζί τους το φάρμακο για άμεση ανακούφιση.

Θα πρέπει να υπενθυμίζεται στους ασθενείς να λαμβάνουν τη δόση συντήρησης με το Symbicort όπως τους έχει συνταγογραφηθεί, ακόμη και όταν δεν παρουσιάζουν συμπτώματα.

Για να μειωθεί ο κίνδυνος καντιντίασης του στοματοφάρυγγα, (βλέπε παράγραφο 4.8), θα πρέπει να

συνιστάται στον ασθενή να ξεπλένει το στόμα του με νερό μετά την εισπνοή της δόσης.

Συνιστάται να μη διακόπτεται η θεραπεία με το Symbicort χωρίς την επίβλεψη ιατρού.

#### Επιδείνωση της νόσου

Αν οι ασθενείς βρίσκουν τη θεραπεία αναποτελεσματική, πρέπει να ζητήσουν ιατρική συμβουλή. Αιφνίδια και προοδευτική επιδείνωση του ελέγχου της ΧΑΠ μπορεί να αποβεί απειλητική για τη ζωή του ασθενή και θα πρέπει να γίνει επείγουσα ιατρική αξιολόγηση του ασθενή. Σ' αυτήν την περίπτωση, πρέπει να επανεκτιμηθεί η ανάγκη αύξησης της δόσης των κορτικοστεροειδών π.χ. ένα σχήμα χορήγησης κορτικοστεροειδών από το στόμα, ή θεραπεία με αντιβιοτικά αν συνυπάρχει λοίμωξη.

#### Αλλαγή από την από του στόματος θεραπεία

Όταν υπάρχει υπόνοια διαταραχής της λειτουργίας των επινεφριδίων από προηγούμενη συστηματική θεραπεία με στεροειδή, η αλλαγή της θεραπείας των ασθενών σε θεραπεία με Symbicort πρέπει να γίνεται με προσοχή.

Τα οφέλη της θεραπείας με εισπνεόμενη βουδεσονίδη κανονικά ελαχιστοποιούν την ανάγκη χορήγησης στεροειδών από το στόμα. Στους ασθενείς όμως που αλλάζουν από τα από του στόματος στεροειδή ο κίνδυνος υπολειτουργίας των επινεφριδίων μπορεί να διατηρηθεί για αρκετό χρονικό διάστημα. Η ανάρρωση μετά τη διακοπή της θεραπείας με στεροειδή από το στόμα μπορεί να πάρει αρκετό χρονικό διάστημα και έτσι, στους ασθενείς που εξαρτώνται από τα από του στόματος στεροειδή και αλλάζουν σε εισπνεόμενη βουδεσονίδη, ο κίνδυνος υπολειτουργίας των επινεφριδίων μπορεί να διατηρηθεί για αρκετό χρονικό διάστημα. Σε τέτοιες περιπτώσεις η λειτουργία του άξονα υποθαλάμου-υπόφυσης-επινεφριδίων πρέπει να παρακολουθείται τακτικά.

Κατά την αλλαγή από την από του στόματος θεραπεία σε Symbicort, θα εμφανιστεί μία γενικά χαμηλότερη συστηματική δράση των στεροειδών που μπορεί να έχει ως αποτέλεσμα την εμφάνιση αλλεργικών ή αρθρικών συμπτωμάτων όπως ρινίτιδα, έκζεμα και μυαλγίες και αρθραλγίες. Για αυτές τις καταστάσεις πρέπει να ξεκινάει ειδική θεραπεία. Σε σπάνιες περιπτώσεις, εάν εμφανιστούν συμπτώματα όπως κούραση, κεφαλαλγία, ναυτία και έμετος, πρέπει να υπάρχουν υπόνοιες για γενική ανεπαρκή δράση των γλυκοκορτικοστεροειδών. Σε αυτές τις περιπτώσεις, είναι ορισμένες φορές απαραίτητη μία προσωρινή αύξηση στη δόση των από του στόματος γλυκοκορτικοστεροειδών.

#### Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα

Ταυτόχρονη θεραπεία με ιτρακοναζόλη, ριτοναβίρη ή άλλους ισχυρούς αναστολείς του CYP3A4 πρέπει να αποφεύγεται (βλ. παράγραφο 4.5). Αν αυτό δεν είναι εφικτό, πρέπει το χρονικό διάστημα που παρεμβάλλεται μεταξύ της χορήγησης των φαρμάκων που εμφανίζουν αλληλεπιδράσεις να είναι όσο το δυνατόν μεγαλύτερο.

#### Προσοχή με συγκεκριμένες νόσους

Το Symbicort πρέπει να χορηγείται με προσοχή σε ασθενείς με θυρεοτοξίκωση, φαιοχρωμοκύτωμα, σακχαρώδη διαβήτη, μη αντιμετωπισθείσα υποκαλιαιμία, υπερτροφική αποφρακτική μυοκαρδιοπάθεια, ιδιοπαθή υποβαλβιδική αορτική στένωση, σοβαρή υπέρταση, ανεύρυσμα ή άλλες σοβαρές καρδιαγγειακές παθήσεις, όπως ισχαιμική καρδιοπάθεια, ταχυαρρυθμίες, ή σοβαρή καρδιακή ανεπάρκεια.

Πρέπει να χορηγείται με προσοχή κατά τη θεραπεία ασθενών με παράταση του διαστήματος QTc. Η φορμότερόλη από μόνη της μπορεί να προκαλέσει παράταση του διαστήματος QTc.

Δυνητικά σοβαρή υποκαλιαιμία μπορεί να προκύψει σαν αποτέλεσμα υψηλών δόσεων αγωνιστών των β<sub>2</sub>-αδρενεργικών υποδοχέων. Η ταυτόχρονη χορήγηση αγωνιστών των β<sub>2</sub>-αδρενεργικών υποδοχέων με φάρμακα τα οποία μπορούν να προκαλέσουν υποκαλιαιμία ή να ενισχύσουν μια υποκαλιαιμική επίδραση π.χ. παράγωγα ξανθίνης, στεροειδή και διουρητικά, μπορεί να ενισχύσει την πιθανή δράση υποκαλιαιμίας του αγωνιστή των β<sub>2</sub>-αδρενεργικών υποδοχέων. Σε τέτοιες περιπτώσεις συνιστάται να ελέγχονται τα επίπεδα του καλίου στον ορό.

Όπως με όλους τους αγωνιστές των β<sub>2</sub>-αδρενεργικών υποδοχέων, σε διαβητικούς ασθενείς πρέπει να εξετάζεται η διενέργεια επιπρόσθετων ελέγχων της γλυκόζης στο αίμα.

Θα πρέπει να επανεκτιμηθεί η ανάγκη χορήγησης των εισπνεόμενων κορτικοστεροειδών σε ασθενείς με ενεργό ή λανθάνουσα πνευμονική φυματίωση, μυκητιασικές και ιογενείς λοιμώξεις των αεραγωγών.

#### Συστηματικές επιδράσεις

Είναι πιθανή η εμφάνιση συστηματικών επιδράσεων με οποιοδήποτε εισπνεόμενο κορτικοστεροειδές, ιδιαίτερα κατά τη συνταγογράφηση υψηλών δόσεων για μεγάλες χρονικές περιόδους. Η εμφάνιση αυτών των επιδράσεων είναι πολύ λιγότερο πιθανή με τη θεραπεία υπό μορφή εισπνοών, σε σύγκριση με τα από του στόματος χορηγούμενα κορτικοστεροειδή. Οι πιθανές συστηματικές επιδράσεις περιλαμβάνουν σύνδρομο Cushing, χαρακτηριστικά που προσομοιάζουν με το σύνδρομο Cushing, καταστολή των επινεφριδίων, καθυστερημένη ανάπτυξη σε παιδιά και εφήβους, μείωση της οστικής πυκνότητας, καταρράκτη και γλαύκωμα και πιο σπάνια, μια σειρά ψυχολογικών επιδράσεων ή επιδράσεων στη συμπεριφορά, όπου συμπεριλαμβάνονται ψυχοκινητική υπερδραστικότητα, διαταραχές του ύπνου, άγχος, κατάθλιψη ή επιθετικότητα (ιδιαίτερα σε παιδιά) (βλέπε παράγραφο 4.8).

Πρέπει να λαμβάνονται υπόψη οι πιθανές επιδράσεις στην οστική πυκνότητα, ιδιαίτερα σε ασθενείς που χορηγούνται υψηλές δόσεις για μεγάλο διάστημα και οι οποίοι έχουν συνυπάρχοντες παράγοντες κινδύνου για οστεοπόρωση. Μακροχρόνιες μελέτες με εισπνεόμενη βουδεσονίδη σε παιδιά με μέση ημερήσια δοσολογία 400 μικρογραμμάρια (μετρούμενη δόση) ή σε ενήλικες με ημερήσια δοσολογία 800 μικρογραμμάρια (μετρούμενη δόση), δεν έδειξαν κάποια σημαντική επίδραση στην οστική πυκνότητα. Δεν υπάρχουν διαθέσιμες πληροφορίες σχετικά με την επίδραση του Symbicort σε υψηλότερες δόσεις.

Ενδέχεται να αναφερθεί οπτική διαταραχή με τη συστηματική και τοπική χρήση κορτικοστεροειδών. Εάν ένας ασθενής παρουσιάζει συμπτώματα, όπως θολή όραση ή άλλες οπτικές διαταραχές, τότε θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο παραπομπής του ασθενούς σε οφθαλμίατρο για την αξιολόγηση των πιθανών αιτιών που ενδέχεται να περιλαμβάνουν καταρράκτη, γλαύκωμα ή σπάνιες ασθένειες όπως κεντρική ορώδης χοριοαμφιβληστροειδοπάθεια (ΚΟΧΑ) που έχουν αναφερθεί μετά τη χρήση συστηματικών και τοπικών κορτικοστεροειδών.

#### Λειτουργία των επινεφριδίων

Η θεραπεία με συμπληρωματικά συστηματικά στεροειδή δεν πρέπει να διακόπτεται απότομα.

Η παρατεταμένη θεραπεία με υψηλές δόσεις εισπνεόμενων κορτικοστεροειδών, ιδιαίτερα με δόσεις υψηλότερες από τις συνιστώμενες, μπορεί επίσης να έχει ως αποτέλεσμα κλινικώς σημαντική καταστολή των επινεφριδίων. Ως εκ τούτου, πρέπει να εξετάζεται η επιπρόσθετη κάλυψη με συστηματικά κορτικοστεροειδή κατά τη διάρκεια περιόδων πίεσης όπως σοβαρών λοιμώξεων ή προγραμματισμένων χειρουργικών επεμβάσεων. Η ταχεία μείωση της δόσης των στεροειδών μπορεί να προκαλέσει οξεία επινεφριδιακή κρίση. Τα συμπτώματα και σημεία που μπορεί να παρατηρηθούν σε οξεία επινεφριδιακή κρίση μπορεί να είναι κάπως ασαφή, αλλά μπορεί να περιλαμβάνουν ανορεξία, κοιλιακό άλγος, απώλεια βάρους σώματος, κόπωση, κεφαλαλγία, ναυτία, έμετο, μειωμένο επίπεδο συνείδησης, σπασμούς, υπόταση και υπογλυκαιμία.

#### Παράδοξος βρογχόσπασμος

Όπως και με άλλες θεραπείες υπό μορφή εισπνοών, είναι πιθανή η εμφάνιση παράδοξου βρογχόσπασμου, με άμεση αύξηση του συριγμού και της δύσπνοιας μετά τη χορήγηση της δόσης. Σε περίπτωση που ο ασθενής εμφανίσει παράδοξο βρογχόσπασμο το Symbicort πρέπει να διακόπτεται άμεσα, ο ασθενής θα πρέπει να επανεκτιμάται και να δίνεται άλλη εναλλακτική αγωγή, όταν κρίνεται αναγκαίο. Ο παράδοξος βρογχόσπασμος ανταποκρίνεται στα εισπνεόμενα βρογχοδιασταλτικά ταχείας δράσης και πρέπει να αντιμετωπίζεται άμεσα (βλέπε παράγραφο 4.8).

#### Πληθυσμός με ΧΑΠ

Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα κλινικών μελετών για το Symbicort από ασθενείς με ΧΑΠ με τιμή

προ της χορήγησης βρογχοδιασταλτικού  $FEV_1 > 50\%$  της προβλεπόμενης φυσιολογικής και τιμή μετά τη χορήγηση βρογχοδιασταλτικού  $FEV_1 < 70\%$  της προβλεπόμενης φυσιολογικής (βλέπε παράγραφο 5.1).

Έχει παρατηρηθεί αύξηση της συχνότητας εμφάνισης πνευμονίας, συμπεριλαμβανομένης πνευμονίας που απαιτεί νοσηλεία σε νοσοκομείο, σε ασθενείς με ΧΑΠ που λαμβάνουν εισπνεόμενα κορτικοστεροειδή. Υπάρχουν ορισμένα στοιχεία για αυξημένο κίνδυνο πνευμονίας με αυξανόμενη δόση στεροειδών, αλλά αυτό δεν έχει αποδειχθεί με βεβαιότητα σε όλες τις μελέτες.

Δεν υπάρχουν οριστικά κλινικά στοιχεία για διαφορές εντός της κατηγορίας μεταξύ των προϊόντων εισπνεόμενων κορτικοστεροειδών ως προς το μέγεθος του κινδύνου για πνευμονία.

Οι γιατροί πρέπει να παραμένουν σε επαγρύπνηση για πιθανή ανάπτυξη πνευμονίας σε ασθενείς με ΧΑΠ καθώς τα κλινικά χαρακτηριστικά τέτοιων λοιμώξεων αλληλοεπικαλύπτονται με τα συμπτώματα παρόξυνσης της ΧΑΠ.

Οι παράγοντες κινδύνου για πνευμονία σε ασθενείς με ΧΑΠ περιλαμβάνουν ισχύον κάπνισμα, μεγάλη ηλικία, χαμηλό δείκτη μάζας σώματος (BMI) και σοβαρή ΧΑΠ.

#### **4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης**

##### *Φαρμακοκινητικές αλληλεπιδράσεις*

Οι ισχυροί αναστολείς του CYP3A4 (π.χ. κετοконаζόλη, ιτρακοναζόλη, βορικοναζόλη, ποσακοναζόλη, κλαριθρομυκίνη, τελιθρομυκίνη, νεφαζοδόνη και αναστολείς της πρωτεάσης του HIV) είναι πιθανό να αυξήσουν σημαντικά τα επίπεδα της βουδεσονίδης στο πλάσμα και η ταυτόχρονη χρήση πρέπει να αποφεύγεται. Εάν αυτό δεν είναι εφικτό, το μεσοδιάστημα μεταξύ της χορήγησης του αναστολέα και της βουδεσονίδης πρέπει να είναι όσο το δυνατόν μεγαλύτερο (βλέπε παράγραφο 4.4).

Ο ισχυρός αναστολέας του CYP3A4 κετοконаζόλη, 200 mg άπαξ ημερησίως, αύξησε τα επίπεδα στο πλάσμα της συγχωρηγούμενης από του στόματος βουδεσονίδης (εφάπαξ δόση των 3 mg) 6 φορές κατά μέσο όρο. Όταν η κετοконаζόλη χορηγήθηκε 12 ώρες μετά τη βουδεσονίδα η συγκέντρωση αυξήθηκε μόνο τρεις φορές κατά μέσο όρο, υποδεικνύοντας ότι ο χρονικός διαχωρισμός των χορηγήσεων μπορεί να μειώσει την αύξηση στα επίπεδα του πλάσματος. Περιορισμένα δεδομένα σχετικά με αυτή την αλληλεπίδραση της εισπνεόμενης σε υψηλές δόσεις βουδεσονίδης υποδεικνύει ότι μπορεί να παρουσιαστεί σημαντική αύξηση στα επίπεδα του πλάσματος (τέσσερις φορές κατά μέσο όρο) σε περίπτωση που συγχωρηγηθεί ιτρακοναζόλη, 200 mg άπαξ ημερησίως, μαζί με εισπνεόμενη βουδεσονίδα (εφάπαξ δόση των 1.000 µg).

##### *Φαρμακοδυναμικές αλληλεπιδράσεις*

Οι β-αδρενεργικοί αποκλειστές μπορεί να μειώσουν ή να αναστείλουν τη δράση της φορμοτερόλης. Επομένως, το Symbicort δεν πρέπει να χορηγείται μαζί με β-αδρενεργικούς αποκλειστές (συμπεριλαμβάνονται οι οφθαλμικές σταγόνες), εκτός αν υπάρχει επιτακτική ανάγκη.

Η συγχωρήγηση με κινιδίνη, δισοπυραμίδα, προκαϊναμίδη, φαινοθειαζίνες και τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά μπορεί να επιμηκύνει το διάστημα QTc και να αυξήσει τον κίνδυνο κοιλιακών αρρυθμιών.

Επιπλέον, η L-Dopa, η L-θυροξίνη, η ωκυτοκίνη και το αλκοόλ μπορεί να μειώσουν την καρδιακή ανοχή έναντι των β<sub>2</sub>-συμπαθητικομιμητικών παραγόντων.

Ταυτόχρονη θεραπεία με αναστολείς της μονοαμινο-οξειδάσης συμπεριλαμβανομένων παραγόντων με παρόμοιες ιδιότητες, όπως η φουραζολιδόνη και προκαρβαζίνη, μπορεί να προκαλέσει υπερτασικές αντιδράσεις.

Υπάρχει αυξημένος κίνδυνος εμφάνισης αρρυθμιών σε ασθενείς που υποβάλλονται ταυτόχρονα σε αναισθησία με αλογονωμένους υδρογονάνθρακες.

Η ταυτόχρονη χορήγηση άλλων β-αδρενεργικών φαρμάκων ή αντιχολινεργικών φαρμάκων μπορεί να έχει δυνητικά αθροιστική βρογχοδιασταλτική δράση.

Η υποκαλιαιμία μπορεί να επιτείνει την προδιάθεση για αρρυθμίες σε ασθενείς στους οποίους χορηγούνται γλυκοσίδες της δακτυλίτιδας.

#### **4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία**

##### Κύηση

Δεν υπάρχουν διαθέσιμα κλινικά δεδομένα σχετικά με έκθεση κατά την κύηση σε Symbicort ή σε συγχορήγηση βουδεσονίδης με φορμοτερόλη. Στοιχεία από μία μελέτη εμβρυϊκής ανάπτυξης σε αρουραίους, δεν έδειξαν κάποια πρόσθετη δράση από τον συνδυασμό.

Δεν υπάρχουν επαρκή δεδομένα από τη χρήση της φορμοτερόλης σε εγκύους. Σε μελέτες αναπαραγωγής σε πειραματόζωα η φορμοτερόλη προκάλεσε ανεπιθύμητες ενέργειες σε πολύ υψηλά επίπεδα συστηματικής έκθεσης (βλέπε παράγραφο 5.3).

Δεδομένα από 2.000 περίπου εκτεθειμένες κυήσεις δεν δείχνουν αύξηση του κινδύνου τερατογένεσης, η οποία να σχετίζεται με τη χορήγηση εισπνεόμενης βουδεσονίδης. Σε μελέτες σε πειραματόζωα στα οποία χορηγήθηκαν γλυκοκορτικοστεροειδή, παρατηρήθηκε ότι προκλήθηκαν δυσπλασίες (βλέπε παράγραφο 5.3). Πιθανότατα το γεγονός αυτό δεν σχετίζεται με τον άνθρωπο κατά τη χορήγηση των συνιστώμενων δόσεων.

Από μελέτες σε πειραματόζωα έχει εντοπιστεί συσχέτιση της χορήγησης υπερβολικών δόσεων γλυκοκορτικοστεροειδών πριν τον τοκετό με αυξημένο κίνδυνο επιβράδυνσης της ενδομήτριας ανάπτυξης του εμβρύου, καρδιαγγειακή νόσο στους ενήλικες και μόνιμες μεταβολές στην πυκνότητα των υποδοχέων των γλυκοκορτικοστεροειδών, στον μεταβολισμό και τη λειτουργία των νευροδιαβιβαστών σε επίπεδα έκθεσης μικρότερα των δόσεων που προκαλούν τερατογένεση.

Κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, το Symbicort πρέπει να χορηγείται μόνο όταν τα οφέλη υπερτερούν έναντι των πιθανών κινδύνων.

##### Θηλασμός

Η βουδεσονίδα απεκκρίνεται στο μητρικό γάλα. Ωστόσο, σε θεραπευτικές δόσεις δεν αναμένεται καμία επίδραση στα παιδιά που θηλάζουν. Δεν είναι γνωστό αν η φορμοτερόλη διέρχεται στο ανθρώπινο μητρικό γάλα. Σε αρουραίους, ανιχνεύθηκαν μικρές ποσότητες φορμοτερόλης στο μητρικό γάλα. Η χορήγηση του Symbicort σε γυναίκες που θηλάζουν πρέπει να εξετάζεται μόνο εφόσον θεωρηθεί ότι το αναμενόμενο όφελος για τη μητέρα είναι μεγαλύτερο από τον πιθανό κίνδυνο για το παιδί.

##### Γονιμότητα

Δεν διατίθενται δεδομένα σχετικά με την πιθανή επίδραση της βουδεσονίδης στη γονιμότητα. Μελέτες αναπαραγωγής με φορμοτερόλη σε ζώα κατέδειξαν κάπως μειωμένη γονιμότητα σε άρρενες αρουραίους σε υψηλή συστηματική έκθεση (βλέπε παράγραφο 5.3).

#### **4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων**

Το Symbicort δεν έχει καμία ή έχει ασήμαντη επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων.

#### **4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες**

Επειδή το Symbicort περιέχει βουδεσονίδα και φορμοτερόλη, μπορεί να εμφανισθεί το ίδιο μοτίβο ανεπιθύμητων ενεργειών που έχει αναφερθεί για τα συστατικά αυτά. Δεν έχει παρατηρηθεί αύξηση στη συχνότητα εμφάνισης των ανεπιθύμητων ενεργειών μετά τη συγχορήγηση των δυο συστατικών. Οι πιο συχνά εμφανιζόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες που σχετίζονται με το φάρμακο είναι οι

φαρμακολογικά αναμενόμενες παρενέργειες της θεραπείας με αγωνιστές των β<sub>2</sub>-αδρενεργικών υποδοχέων, όπως ο τρόμος και το αίσθημα παλμών. Αυτές τείνουν να είναι ήπιες και συνήθως εξαφανίζονται μετά από μερικές μέρες θεραπείας.

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που σχετίζονται με τη βουδεσονίδη ή τη φορμοτερόλη αναφέρονται κατωτέρω, ταξινομημένες σύμφωνα με την κατηγορία οργανικού συστήματος (ΚΟΣ) και τη συχνότητα. Οι συχνότητες προσδιορίζονται ως: πολύ συχνές (≥1/10), συχνές (≥1/100 έως <1/10), όχι συχνές (≥1/1.000 έως <1/100), σπάνιες (≥1/10.000 έως <1/1.000) και πολύ σπάνιες (<1/10.000).

**Πίνακας 1**

<b>ΚΟΣ</b>	<b>Συχνότητα</b>	<b>Ανεπιθύμητη Ενέργεια Φαρμάκου</b>
Λοιμώξεις και παρασιτώσεις	Συχνές	Καντιντίαση του στοματοφάρυγγα Πνευμονία (σε ασθενείς με ΧΑΠ)
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος	Σπάνιες	Άμεσες και καθυστερημένες αντιδράσεις υπερευαισθησίας π.χ. εξάνθημα, κνίδωση, κνησμός, δερματίτιδα, αγγειοοίδημα και αναφυλακτική αντίδραση
Διαταραχές του ενδοκρινικού συστήματος	Πολύ σπάνιες	Σύνδρομο Cushing, καταστολή των επινεφριδίων, καθυστέρηση της σωματικής ανάπτυξης, μείωση της οστικής πυκνότητας
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης	Σπάνιες	Υποκαλιαιμία
	Πολύ σπάνιες	Υπεργλυκαιμία
Ψυχιατρικές διαταραχές	Όχι συχνές	Επιθετικότητα, ψυχοκινητική υπερδραστηριότητα, άγχος, διαταραχές του ύπνου
	Πολύ σπάνιες	Κατάθλιψη, αλλαγές της συμπεριφοράς (κυρίως σε παιδιά)
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	Συχνές	Κεφαλαλγία, τρόμος
	Όχι συχνές	Ζάλη
	Πολύ σπάνιες	Διαταραχές της γεύσης
Οφθαλμικές διαταραχές	Όχι συχνές	Όραση θολή (βλέπε επίσης παράγραφο 4.4)
	Πολύ σπάνιες	Καταρράκτης και γλαύκωμα
Καρδιακές διαταραχές	Συχνές	Αίσθημα παλμών
	Όχι συχνές	Ταχυκαρδία
	Σπάνιες	Καρδιακές αρρυθμίες π.χ. κοιλική μαρμαρυγή, υπερκοιλιακή ταχυκαρδία, έκτακτες συστολές
	Πολύ σπάνιες	Στηθάγγη, παράταση του διαστήματος QTc
Αγγειακές διαταραχές	Πολύ σπάνιες	Μεταβολές της αρτηριακής πίεσης
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου	Συχνές	Ήπιος ερεθισμός του λάρυγγα, βήχας, δυσφωνία συμπεριλαμβανομένου βράγχους φωνής
	Σπάνιες	Βρογχόσπασμος
Διαταραχές του γαστρεντερικού	Όχι συχνές	Ναυτία
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	Όχι συχνές	Εκχυμώσεις
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού	Όχι συχνές	Μυϊκές κράμπες

Η καντιντίαση του στοματοφάρυγγα οφείλεται στην εναπόθεση του φαρμάκου. Ο κίνδυνος θα μειωθεί συμβουλευόντας τον ασθενή να ξεπλένει το στόμα του με νερό μετά από κάθε δόση. Η καντιντίαση του στοματοφάρυγγα συνήθως ανταποκρίνεται σε τοπική αντι-μυκητιασική θεραπεία χωρίς να χρειάζεται διακοπή του εισπνεόμενου κορτικοστεροειδούς.

Όπως συμβαίνει με άλλα εισπνεόμενα φάρμακα, σε πολύ σπάνιες περιπτώσεις, μπορεί να παρατηρηθεί παράδοξος βρογχόσπασμος, επηρεάζοντας λιγότερους από 1 στους 10.000 ανθρώπους, με άμεση αύξηση του συριγμού και της δύσπνοιας μετά τη λήψη της δόσης. Ο παράδοξος βρογχόσπασμος ανταποκρίνεται στα εισπνεόμενα βρογχοδιασταλτικά ταχείας δράσης και πρέπει να αντιμετωπίζεται άμεσα. Το Symbicort πρέπει να διακόπτεται άμεσα, ο ασθενής θα πρέπει να επανεκτιμάται και να δίνεται άλλη εναλλακτική αγωγή, όταν κρίνεται αναγκαίο (βλέπε παράγραφο 4.4).

Είναι πιθανή η εμφάνιση συστηματικών επιδράσεων από εισπνεόμενα κορτικοστεροειδή, ιδιαίτερα κατά τη συνταγογράφηση υψηλών δόσεων για μεγάλα χρονικά διαστήματα. Οι επιδράσεις αυτές είναι πολύ λιγότερο πιθανόν να εμφανισθούν από ότι με τα από του στόματος κορτικοστεροειδή. Οι πιθανές συστηματικές επιδράσεις περιλαμβάνουν σύνδρομο Cushing, χαρακτηριστικά που προσομοιάζουν με το σύνδρομο Cushing, καταστολή των επινεφριδίων, καθυστερημένη ανάπτυξη σε παιδιά και εφήβους, μείωση της οστικής πυκνότητας, καταρράκτη και γλαύκωμα. Μπορεί επίσης να εμφανιστεί αυξημένη ευαισθησία σε λοιμώξεις και διαταραχή της ικανότητας προσαρμογής σε περιόδους καταπόνησης (stress). Οι επιδράσεις πιθανόν να εξαρτώνται από τη δόση, τον χρόνο έκθεσης, την ταυτόχρονη και προηγούμενη έκθεση σε στεροειδή και από την ατομική ευαισθησία.

Η θεραπεία με β<sub>2</sub>-αδρενεργικούς αγωνιστές μπορεί να έχει σαν αποτέλεσμα αύξηση των επιπέδων στο αίμα της ινσουλίνης, των ελεύθερων λιπαρών οξέων, της γλυκερόλης και των κετονοσωμάτων.

#### Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιεσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς:

Ελλάδα

Εθνικό Οργανισμό Φαρμάκων,

Μεσογείων 284,

GR-15562 Χολαργός,

Αθήνα, Τηλ: + 30 21 32040380/337,

Φαξ: + 30 21 06549585,

Ιστότοπος: <http://www.eof.gr>

#### Κύπρος

Φαρμακευτικές Υπηρεσίες

Υπουργείο Υγείας

CY-1475 Λευκωσία

Τηλ: + 357 22608607

Φαξ: + 357 22608669

Ιστότοπος: [www.moh.gov.cy/phs](http://www.moh.gov.cy/phs)

## **4.9 Υπερδοσολογία**

Η υπερδοσολογία της φορμοτερόλης μπορεί να οδηγήσει σε επιδράσεις τυπικές των αγωνιστών των β<sub>2</sub> αδρενεργικών υποδοχέων: τρόμο, κεφαλαλγία, αίσθημα παλμών. Συμπτώματα που έχουν αναφερθεί σε μεμονωμένες περιπτώσεις είναι ταχυκαρδία, υπεργλυκαιμία, υποκαλιαμία, παράταση του QTc-διαστήματος, αρρυθμία, ναυτία και έμετος. Συνιστάται υποστηρικτική και συμπτωματική αντιμετώπιση. Χορήγηση δόσης 90 mcg κατά τη διάρκεια 3 ωρών σε ασθενείς με οξεία βρογχική απόφραξη δεν προκάλεσε ανησυχία σχετικά με την ασφάλεια.

Οξεία υπερδοσολογία με βουδεσονίδη, ακόμα και σε υπερβολικές δόσεις, δεν αναμένεται να αποτελέσει κλινικό πρόβλημα. Σε μακροχρόνια χρήση υπερβολικών δόσεων είναι δυνατό να παρουσιασθούν οι συστηματικές επιδράσεις των γλυκοκορτικοστεροειδών, όπως υπερλειτουργία του φλοιού των επινεφριδίων (υπερέκκριση κορτιζόλης) και καταστολή της λειτουργίας των επινεφριδίων.



Σε περίπτωση που η θεραπεία με Symbicort πρέπει να διακοπεί λόγω υπερδοσολογίας του επιμέρους συστατικού του φαρμάκου, της φορμοτερόλης, θα πρέπει να εξετασθεί η χορήγηση κατάλληλης θεραπείας με εισπνεόμενο κορτικοστεροειδές.

## 5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

### 5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Φάρμακα για αποφρακτικές νόσους των αεραγωγών: Αδρενεργικά, Εισπνεόμενα.

Κωδικός ATC: R03AK07

#### Μηχανισμός δράσης και Φαρμακοδυναμικές επιδράσεις

Το Symbicort περιέχει φορμοτερόλη και βουδεσονίδη, οι οποίες έχουν διαφορετικό μηχανισμό δράσης και παρουσιάζουν αθροιστική δράση όσον αφορά στη μείωση των παροξύνσεων της ΧΑΠ.

#### *Βουδεσονίδη*

Η βουδεσονίδη είναι ένα γλυκοκορτικοστεροειδές το οποίο όταν εισπνέεται έχει δοσοεξαρτώμενη αντιφλεγμονώδη δράση στους αεραγωγούς, με αποτέλεσμα τη μείωση των συμπτωμάτων και τις λιγότερες παροξύνσεις της ΧΑΠ. Η εισπνεόμενη βουδεσονίδη έχει λιγότερο σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες από τα συστηματικά κορτικοστεροειδή. Ο ακριβής μηχανισμός, εκ του οποίου προκύπτει η αντιφλεγμονώδης δράση των γλυκοκορτικοστεροειδών, δεν είναι γνωστός.

#### *Φορμοτερόλη*

Η φορμοτερόλη είναι ένας εκλεκτικός αγωνιστής των  $\beta_2$ -αδρενεργικών υποδοχέων, η οποία όταν εισπνέεται έχει σαν αποτέλεσμα την γρήγορη και παρατεταμένη χάλαση των λείων μυϊκών ινών των βρόγχων στους ασθενείς με απόφραξη των αεραγωγών. Η βρογχοδιασταλτική δράση είναι δοσοεξαρτώμενη, με έναρξη του αποτελέσματος εντός 1-3 λεπτών. Η δράση διαρκεί τουλάχιστον 12 ώρες μετά από εφάπαξ χορήγηση.

#### Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια

Η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια του Symbicort (εναιώρημα για εισπνοή υπό πίεση) 160 μικρογραμμάρια/4,5 μικρογραμμάρια στη συμπτωματική θεραπεία των ασθενών με ΧΑΠ έχει αξιολογηθεί σε δύο μελέτες διάρκειας 12 μηνών (Μελέτες 001 και 003) και μια μελέτη διάρκειας 6 μηνών (Μελέτη 002). Το Symbicort 160 μικρογραμμάρια/4,5 μικρογραμμάρια, χορηγούμενο με 2 εισπνοές δις ημερησίως, συγκρίθηκε με την αντίστοιχη δόση διυδρικής φουμαρικής φορμοτερόλης (4,5  $\mu\text{g}$ , 2 εισπνοές δις ημερησίως) στις Μελέτες 001, 002 και 003 και την αντίστοιχη δόση βουδεσονίδης (160  $\mu\text{g}$ , 2 εισπνοές δις ημερησίως) στη Μελέτη 002.

Τα κύρια καταληκτικά σημεία ήταν ο  $\text{FEV}_1$  πριν τη χορήγηση της δόσης και ο  $\text{FEV}_1$  μία ώρα μετά τη χορήγηση της δόσης (Μελέτη 001 και 002) και οι παροξύνσεις της ΧΑΠ (Μελέτη 003). Τυχαιοποιήθηκε στις 3 δοκιμές ένα σύνολο 4.887 ασθενών με μέτρια έως βαριά ΧΑΠ εκ των οποίων οι 1.178 έλαβαν Symbicort 160 μικρογραμμάρια/4,5 μικρογραμμάρια. Τα κριτήρια ένταξης και για τις τρεις μελέτες ήταν  $\text{FEV}_1 < 50\%$  του προβλεπόμενου φυσιολογικού προ της χορήγησης βρογχοδιασταλτικού. Ο διάμεσος  $\text{FEV}_1$  μετά τη χορήγηση βρογχοδιασταλτικού στη φάση της διαλογής στις δοκιμές ήταν 39% του προβλεπόμενου φυσιολογικού.

Στις Μελέτες 001 και 002, το Symbicort 160 μικρογραμμάρια/4,5 μικρογραμμάρια ήταν ανώτερο του εικονικού φαρμάκου αναφορικά με τον  $\text{FEV}_1$  μετά τη χορήγηση της δόσης (μέση αύξηση 180 ml και 170 ml αντίστοιχα) και τον κατώτατο (trough)  $\text{FEV}_1$  πριν τη χορήγηση της δόσης (μέση αύξηση 90 ml και 80 ml αντίστοιχα).

Στις Μελέτες 001 και 002, το Symbicort 160 μικρογραμμάρια/4,5 μικρογραμμάρια ήταν επίσης ανώτερο της φορμοτερόλης αναφορικά με τον  $\text{FEV}_1$  μετά τη χορήγηση της δόσης (μέση αύξηση 30 ml και 40 ml αντίστοιχα) και τον κατώτατο (trough)  $\text{FEV}_1$  πριν τη χορήγηση της δόσης (μέση αύξηση

40 ml και 40 ml αντίστοιχα).

Στη μελέτη διάρκειας 12 μηνών (001), το Symbicort 160 μικρογραμμάρια/4,5 μικρογραμμάρια επέφερε στατιστικά σημαντικές και κλινικά ουσιώδεις μειώσεις των σοβαρών παροξύνσεων (οριζόμενων ως επιδείνωση της ΧΑΠ που απαιτεί από του στόματος χρήση στεροειδών και/ή νοσηλεία), με μείωση του ποσοστού παροξύνσεων κατά 37% ( $p < 0,001$ ) σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο και μείωση του ποσοστού παροξύνσεων κατά 25% ( $p = 0,004$ ) σε σύγκριση με τη φορμοτερόλη. Το Symbicort μείωσε σημαντικά τον κίνδυνο της πρώτης σοβαρής παρόξυνσης κατά 34% σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο ( $p < 0,001$ ) και κατά 23% σε σύγκριση με τη φορμοτερόλη ( $p = 0,015$ ).

Το Symbicort 160 μικρογραμμάρια/4,5 μικρογραμμάρια μείωσε επίσης σημαντικά τη δύσπνοια, την ημερήσια χρήση του ανακουφιστικού φαρμάκου, τις νυκτερινές αφυπνίσεις και βελτίωσε τη σχετική με την υγεία ποιότητα ζωής (όπως μετρήθηκε από τη συνολική βαθμολογία του Ερωτηματολογίου Αναπνευστικής Λειτουργίας St. George - St. George's Respiratory Questionnaire) σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο και στις δύο μελέτες.

Και στις δύο μελέτες 001 και 002 ελήφθη σειρά μετρήσεων FEV<sub>1</sub> επί 12 ώρες από υπο-ομάδες ασθενών. Ο διάμεσος χρόνος για την έναρξη βρογχοδιαστολής (>15% βελτίωση του FEV<sub>1</sub>) παρατηρήθηκε μετά από 5 λεπτά σε ασθενείς που έλαβαν Symbicort 160 μικρογραμμάρια/4,5 μικρογραμμάρια. Η μέγιστη βελτίωση του FEV<sub>1</sub> εμφανίστηκε σε περίπου 2 ώρες μετά τη χορήγηση της δόσης και η επίδραση του βρογχοδιασταλτικού μετά τη χορήγηση της δόσης διατηρήθηκε σε γενικές γραμμές επί 12 ώρες.

Σε μια δεύτερη μελέτη διάρκειας 12 μηνών (003), το Symbicort 160 μικρογραμμάρια/4,5 μικρογραμμάρια επέφερε στατιστικά σημαντικές μειώσεις των σοβαρών παροξύνσεων συγκριτικά με τη φορμοτερόλη, με 35% μείωση του αριθμού των παροξύνσεων ( $P < 0,001$ ) και 21% μείωση του κινδύνου της πρώτης παρόξυνσης ( $p = 0,026$ ).

Η θεραπεία ήταν καλά ανεκτή. Η αξιολόγηση της ασφάλειας στις 3 δοκιμές ανέδειξε ένα προφίλ ασφάλειας του Symbicort που συνάδει με τα τεκμηριωμένα προφίλ των Symbicort Turbuhaler και των προϊόντων μονοθεραπείας εισπνεόμενης βουδεσονίδης και φορμοτερόλης.

#### Παιδιατρικός πληθυσμός

Δεν υπάρχει σχετική χρήση του Symbicort 160 μικρογραμμάρια/4,5 μικρογραμμάρια σε παιδιά ή εφήβους για τη συμπτωματική θεραπεία της ΧΑΠ.

## **5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες**

#### Απορρόφηση

Μετά τη χορήγηση του Symbicort (εναιώρημα για εισπνοή υπό πίεση) 160 μικρογραμμάρια/4,5 μικρογραμμάρια (δύο ή τέσσερις εισπνοές δις ημερησίως) επί 5 ημέρες σε υγιή άτομα, η συγκέντρωση πλάσματος της βουδεσονίδης αυξήθηκε σε γενικές γραμμές αναλογικά προς τη δόση. Ο δείκτης συσσώρευσης για την ομάδα που έλαβε δύο εισπνοές δις ημερησίως ήταν 1,32 για τη βουδεσονίδα και 1,77 για τη φορμοτερόλη.

Σε μια μελέτη εφάπαξ δόσης, χορηγήθηκαν 12 εισπνοές Symbicort (εναιώρημα για εισπνοή υπό πίεση) 80 μικρογραμμάρια/4,5 μικρογραμμάρια (συνολική δόση 960/54 μg) σε ασθενείς με ΧΑΠ. Μέση μέγιστη συγκέντρωση πλάσματος της βουδεσονίδης 3,3 nmol/L εμφανίστηκε μετά από 30 λεπτά από τη χορήγηση της δόσης, ενώ μέση μέγιστη συγκέντρωση πλάσματος της φορμοτερόλης 167 pmol/l επιτεύχθηκε ταχέως μετά από 15 λεπτά από τη χορήγηση της δόσης.

Σε μια μελέτη εφάπαξ δόσης, χορηγήθηκαν 8 εισπνοές Symbicort (εναιώρημα για εισπνοή υπό πίεση) 160 μικρογραμμάρια/4,5 μικρογραμμάρια (συνολική δόση 1.280/36 μg) και Symbicort Turbuhaler 160 μικρογραμμάρια/4,5 μικρογραμμάρια (συνολική δόση 1.280/36 μg) σε υγιείς εθελοντές. Το Symbicort (εναιώρημα για εισπνοή υπό πίεση) απέδωσε συγκρίσιμη ποσότητα δραστικού φαρμάκου στη συστηματική κυκλοφορία με το Symbicort Turbuhaler. Η επιφάνεια κάτω από την καμπύλη

(AUC) για την περιεχόμενη βουδεσονίδη στο Symbicort (εναιώρημα για εισπνοή υπό πίεση) ήταν 90% του συγκριτικού φαρμάκου Turbuhaler. Η επιφάνεια κάτω από την καμπύλη (AUC) για την περιεχόμενη φορμοτερόλη στο Symbicort (εναιώρημα για εισπνοή υπό πίεση) ήταν 116% του συγκριτικού φαρμάκου Turbuhaler.

Η συστηματική έκθεση σε βουδεσονίδη και φορμοτερόλη από το Symbicort (εναιώρημα για εισπνοή υπό πίεση) 160 μικρογραμμάρια/4,5 μικρογραμμάρια με και χωρίς τη συσκευή αεροθάλαμου *AeroChamber Plus Flow Vu* αξιολογήθηκε σε μια μελέτη που διεξήχθη σε υγιείς εθελοντές.

Η συνολική συστηματική έκθεση του Symbicort (εναιώρημα για εισπνοή υπό πίεση) που χορηγήθηκε μέσω του αεροθάλαμου *AeroChamber Plus Flow Vu* αυξήθηκε σε σύγκριση με τη χορήγηση χωρίς αεροθάλαμο, με τη μέση τιμή AUC να είναι 68% και 77% υψηλότερη για τη βουδεσονίδη και τη φορμοτερόλη αντίστοιχα. Ωστόσο, οι υψηλότερες αυξήσεις στην έκθεση με τον αεροθάλαμο παρατηρήθηκαν σε άτομα που έδειξαν χαμηλή έκθεση χωρίς αεροθάλαμο (πιθανότατα λόγω κακής τεχνικής εισπνοής).

Δεν υπάρχει ένδειξη φαρμακοκινητικών αλληλεπιδράσεων μεταξύ βουδεσονίδης και φορμοτερόλης.

#### Κατανομή και βιομετασχηματισμός

Η σύνδεση με τις πρωτεΐνες του πλάσματος είναι περίπου 50% για τη φορμοτερόλη και 90% για τη βουδεσονίδη. Ο όγκος κατανομής είναι περίπου 4 l/kg για τη φορμοτερόλη και 3 l/kg για τη βουδεσονίδη. Η φορμοτερόλη απενεργοποιείται μέσω αντιδράσεων σύζευξης (σχηματίζονται δραστικοί Ο-απομεθυλιωμένοι και αποφορμυλιωμένοι μεταβολίτες, αλλά απαντώνται κυρίως ως μη δραστικά μόρια σύζευξης). Η βουδεσονίδη υφίσταται εκτεταμένο μεταβολισμό (περίπου 90%) πρώτης διόδου στο ήπαρ, σε μεταβολίτες με μικρή γλυκοκορτικοειδική δραστηριότητα. Η γλυκοκορτικοειδική δραστηριότητα των κυριότερων μεταβολιτών της βουδεσονίδης, δηλ. της 6-β-υδροξυ-βουδεσονίδης και της 16-α-υδροξυ-πρεδνιζολόνης, είναι μικρότερη του 1% εκείνης της βουδεσονίδης. Δεν υπάρχει καμιά ένδειξη μεταβολικής αλληλεπίδρασης ή αντίδρασης εκτόπισης μεταξύ φορμοτερόλης και βουδεσονίδης.

#### Αποβολή

Το μεγαλύτερο μέρος της δόσης της φορμοτερόλης μεταβολίζεται στο ήπαρ και στη συνέχεια απομακρύνεται μέσω των νεφρών. Μετά από την εισπνοή το 8% έως 13% της εισπνεόμενης δόσης της φορμοτερόλης αποβάλλεται αναλλοίωτο στα ούρα. Η φορμοτερόλη έχει υψηλή συστηματική κάθαρση (περίπου 1,4 L/min) και ο τελικός χρόνος ημίσειας ζωής της απομάκρυνσης είναι κατά μέσο όρο 17 ώρες.

Η βουδεσονίδη αποβάλλεται μέσω μεταβολισμού και καταλύεται κυρίως από το ένζυμο CYP3A4. Οι μεταβολίτες της βουδεσονίδης αποβάλλονται με τα ούρα αμετάβλητοι ή σε συζευγμένη μορφή. Μόνο μια αμελητέα ποσότητα αμετάβλητης βουδεσονίδης έχει ανιχνευθεί στα ούρα. Η βουδεσονίδη έχει υψηλή συστηματική κάθαρση (περίπου 1,2 l/min) και ο χρόνος ημίσειας ζωής της απομάκρυνσης στο πλάσμα μετά από ενδοφλέβια χορήγηση είναι κατά μέσο όρο 4 ώρες.

Η φαρμακοκινητική της βουδεσονίδης ή της φορμοτερόλης σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια δεν είναι γνωστή. Η έκθεση στη βουδεσονίδη και στη φορμοτερόλη μπορεί να αυξηθεί σε ασθενείς με ηπατική νόσο.

#### Γραμμικότητα/μη γραμμικότητα

Η συστηματική έκθεση αμφότερα στη βουδεσονίδη και τη φορμοτερόλη συσχετίζεται γραμμικά με την χορηγούμενη δόση.

### **5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια**

Η τοξικότητα που παρατηρήθηκε σε μελέτες σε πειραματόζωα με βουδεσονίδη και φορμοτερόλη χορηγούμενες σε σταθερό συνδυασμό ή μεμονωμένα, ήταν επιδράσεις, οι οποίες συσχετίζονται με την υπερβολική φαρμακολογική δραστηριότητα.

Σε μελέτες αναπαραγωγής σε πειραματόζωα, τα κορτικοστεροειδή, όπως η βουδεσονίδη, έδειξαν ότι προκαλούν δυσμορφίες (λυκόστομα ή σκελετικές δυσμορφίες). Ωστόσο, τα αποτελέσματα αυτά των δοκιμασιών σε πειραματόζωα δεν φαίνεται να αφορούν στον άνθρωπο στις συνιστώμενες δόσεις. Μελέτες αναπαραγωγής σε πειραματόζωα με τη φορμοτερόλη έδειξαν μια ελαφρά μείωση της γονιμότητας των αρρένων αρουραίων σε υψηλά επίπεδα συστηματικής έκθεσης, αποβολή των εμφυτευμάτων καθώς και μείωση της επιβίωσης την πρώιμη περίοδο μετά τη γέννηση και του βάρους γέννησης σε εξαιρετικά υψηλότερα επίπεδα συστηματικής έκθεσης σε σχέση με αυτά που επιτυγχάνονται κατά τη διάρκεια της κλινικής χρήσης. Ωστόσο, τα πειραματικά αυτά δεδομένα σε πειραματόζωα δεν φαίνεται να σχετίζονται με τον άνθρωπο.

Τα προκλινικά δεδομένα για τον ελεύθερο χλωροφθορανθράκων (CFC) προωθητικό παράγοντα HFA 227 δεν αποκαλύπτουν κανέναν ιδιαίτερο κίνδυνο για τον άνθρωπο με βάση συμβατικές μελέτες φαρμακολογικής ασφάλειας, τοξικότητας επαναλαμβανόμενων δόσεων, γονοτοξικότητας, καρκινογόνου δυναμικού και τοξικότητας στην αναπαραγωγή και την ανάπτυξη.

## **6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ**

### **6.1 Κατάλογος εκδόχων**

Αποφλουράνιο (HFA 227)  
Ποβιδόνη  
Πολυαιθυλενογλυκόλη 1000

### **6.2 Ασυμβατότητες**

Δεν εφαρμόζεται.

### **6.3 Διάρκεια ζωής**

Η διάρκεια ζωής του Symbicort στη συσκευασία προς πώληση είναι 2 χρόνια. Η διάρκεια ζωής μετά το πρώτο άνοιγμα είναι 3 μήνες.

### **6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά την φύλαξη του προϊόντος**

Για καλύτερα αποτελέσματα, το φάρμακο αυτό πρέπει να έχει θερμοκρασία δωματίου πριν από τη χρήση. Μην ψύχετε ή καταψύχετε. Προστατέψτε από την ψύξη και το άμεσο ηλιακό φως.

Επανατοποθετήστε το κάλυμμα του επιστομίου σταθερά και ασφαλίστε το στη θέση του μετά τη χρήση.

Όπως με τα περισσότερα εισπνεόμενα φαρμακευτικά προϊόντα εντός περιεκτών υπό πίεση, το θεραπευτικό αποτέλεσμα αυτού του φαρμακευτικού προϊόντος μειώνεται όταν ο περιέκτης είναι κρύος. Το φάρμακο πρέπει να έχει θερμοκρασία δωματίου πριν από τη χρήση. Ο περιέκτης περιέχει υγρό υπό πίεση. Να μην εκτίθεται σε θερμοκρασίες υψηλότερες των 50°C. Μην τρυπάτε τον περιέκτη. Ο περιέκτης δεν πρέπει να σπάσει, να τρυπηθεί ή να καεί, ακόμη κι όταν φαίνεται άδειος.

### **6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη**

Περιέκτης υπό πίεση που αποτελείται από ένα δοχείο αλουμινίου το οποίο φέρει εσωτερική επικάλυψη, σφραγισμένο με μια δοσιμετρική βαλβίδα και συνδεδεμένο με έναν δείκτη δόσης. Το δοχείο είναι προσαρμοσμένο σε μια κόκκινη πλαστική συσκευή χορήγησης με ενσωματωμένο ένα λευκό πλαστικό επιστόμιο και με γκρίζο πλαστικό κάλυμμα για προστασία από τη σκόνη. Κάθε συσκευή εισπνοών αποδίδει 120 ψεκασμούς βουδεσονίδης/διυδρικής φουμαρικής φορμοτερόλης 160/4,5 μικρογραμμάρια μετά την αρχική ενεργοποίηση. Κάθε συσκευή εισπνοών συσκευάζεται μεμονωμένα σε μια θήκη από φύλλο αλουμινίου που περιέχει αφυγραντική ουσία.

## **6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης**

Καμία ειδική υποχρέωση.

## **7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

**AstraZeneca AB**

Forskargatan 18,

SE-151 85 Södertälje

Sweden

## **8. ΑΡΙΘΜΟΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

Ελλάδα : 78929/31.10.2016

Κύπρος : 022403

## **9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ / ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ**

Ελλάδα:

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 31.10.2016

Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης:

Κύπρος:

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 22 Νοεμβρίου 2016

Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: 18 Νοεμβρίου 2021

## **10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ**

18 Νοεμβρίου 2021