

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Symbicort Turbuhaler 80 μικρογραμμάρια/4,5 μικρογραμμάρια/εισπνοή, κόνις για εισπνοή.

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε εισπνεόμενη δόση (δηλαδή η δόση που απελευθερώνεται από το επιστόμιο της συσκευής) περιέχει: βουδεσονίδη 80 μικρογραμμάρια/εισπνοή και διυδρική φουμαρική φορμοτερόλη 4,5 μικρογραμμάρια/εισπνοή.

Κάθε μετρούμενη δόση περιέχει: βουδεσονίδη 100 μικρογραμμάρια/εισπνοή και διυδρική φουμαρική φορμοτερόλη 6 μικρογραμμάρια/εισπνοή.

Έκδοχο με γνωστή δράση

Λακτόζη μονοϋδρική 810 μικρογραμμάρια ανά εισπνεόμενη δόση.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλέπε παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Κόνις για εισπνοή.

Λευκή κόνις.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το Symbicort ενδείκνυται σε ενήλικες, εφήβους και παιδιά ηλικίας από 6 ετών και άνω.

Το Symbicort ενδείκνυται στην τακτική θεραπεία του άσθματος, όπου η χορήγηση συνδυασμού (εισπνεόμενου κορτικοστεροειδούς και μακράς δράσης αγωνιστή των β₂-αδρενεργικών υποδοχέων) είναι κατάλληλη:

- ασθενείς που δεν ελέγχονται ικανοποιητικά με εισπνεόμενα κορτικοστεροειδή και κατ' επίκληση χρήση εισπνεόμενων αγωνιστών των β₂-αδρενεργικών υποδοχέων βραχείας δράσης.
- ή
- ασθενείς που ήδη ελέγχονται ικανοποιητικά με αμφοτέρα εισπνεόμενα κορτικοστεροειδή και αγωνιστές των β₂-αδρενεργικών υποδοχέων μακράς δράσης.

Σημείωση: Το Symbicort Turbuhaler 80 μικρογραμμάρια/4,5 μικρογραμμάρια/εισπνοή δεν είναι κατάλληλο για ασθενείς με σοβαρό άσθμα.

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Οδός χορήγησης: Χρήση δια εισπνοής

Δοσολογία

Το Symbicort δεν συνιστάται για την αρχική θεραπεία του άσθματος.

Η δοσολογία των επιμέρους συστατικών του Symbicort είναι εξατομικευμένη και πρέπει να προσαρμόζεται ανάλογα με τη βαρύτητα της πάθησης. Αυτό πρέπει να λαμβάνεται υπόψη όχι μόνο κατά την έναρξη της θεραπείας με προϊόντα σταθερού συνδυασμού αλλά και όταν γίνεται

προσαρμογή της δοσολογίας συντήρησης. Εάν για έναν συγκεκριμένο ασθενή απαιτείται διαφορετικός συνδυασμός δόσεων από αυτόν που διατίθεται με τη συσκευή εισπνοής σταθερού συνδυασμού, είναι απαραίτητη η συνταγογράφηση κατάλληλων δόσεων αγωνιστών των β₂-αδρενεργικών υποδοχέων και/ή κορτικοστεροειδών σε ανεξάρτητες συσκευές εισπνοής.

Η δόση θα πρέπει να τιτλοποιείται στη μικρότερη δυνατή με την οποία διατηρείται αποτελεσματικός έλεγχος των συμπτωμάτων. Οι ασθενείς θα πρέπει να επανεκτιμώνται τακτικά από τον ιατρό/επαγγελματία υγείας, έτσι ώστε η δόση του Symbicort που λαμβάνουν να παραμένει η καλύτερη δυνατή. Όταν επιτευχθεί ο μακροχρόνιος έλεγχος των συμπτωμάτων με τη μικρότερη συνιστώμενη δόση, τότε στο επόμενο στάδιο μπορεί να γίνει δοκιμή χορήγησης μόνο του εισπνεόμενου κορτικοστεροειδούς.

Υπάρχουν δύο εναλλακτικές επιλογές για την θεραπεία του άσθματος με Symbicort:

A. Symbicort ως θεραπεία συντήρησης: Το Symbicort λαμβάνεται ως τακτική θεραπεία συντήρησης μαζί με ένα ξεχωριστό βρογχοδιασταλτικό ταχείας δράσης ως θεραπεία διάσωσης (άμεση ανακούφιση των συμπτωμάτων).

B. Symbicort ως θεραπεία συντήρησης και ανακούφισης: Το Symbicort λαμβάνεται και ως τακτική θεραπεία συντήρησης και κατ'επίκληση για την αντιμετώπιση των συμπτωμάτων.

A. Symbicort ως θεραπεία συντήρησης:

Στους ασθενείς θα πρέπει να δίνεται η συμβουλή, να έχουν πάντα μαζί τους το ταχείας δράσης βρογχοδιασταλτικό τους ως θεραπεία διάσωσης (όποτε υπάρχει ανάγκη για ανακούφιση).

Συνιστώμενες δόσεις:

Ενήλικες (ηλικίας από 18 ετών και άνω): 1-2 εισπνοές, δύο φορές την ημέρα. Μερικοί ασθενείς μπορεί να χρειαστούν μέχρι τη μέγιστη δόση των 4 εισπνοών δύο φορές την ημέρα.

Έφηβοι (ηλικίας από 12-17 ετών): 1-2 εισπνοές, δύο φορές την ημέρα.

Παιδιά (ηλικίας από 6 ετών και άνω): 2 εισπνοές δύο φορές την ημέρα.

Στην καθημερινή πρακτική, όταν έχει επιτευχθεί ο έλεγχος των συμπτωμάτων με χορήγηση δύο φορές την ημέρα, η τιτλοποίηση στη μικρότερη αποτελεσματική δόση μπορεί να γίνει με Symbicort χορηγούμενο μια φορά την ημέρα, όταν σύμφωνα με την γνώμη του γιατρού, για την διατήρηση του ελέγχου απαιτείται ένα μακράς δράσης βρογχοδιασταλτικό σε συνδυασμό με ένα εισπνεόμενο κορτικοστεροειδές.

Η αυξανόμενη χρήση ενός ξεχωριστού βρογχοδιασταλτικού ταχείας δράσης είναι ένδειξη επιδείνωσης της υποκείμενης κατάστασης και επιβάλλει επανεκτίμηση της αντιασθματικής θεραπείας.

Παιδιά ηλικίας κάτω των 6 ετών: Καθώς υπάρχουν διαθέσιμα μόνο περιορισμένα δεδομένα, το Symbicort δεν συνιστάται σε παιδιά μικρότερα από 6 ετών.

B. Symbicort ως θεραπεία συντήρησης και ανακούφισης:

Οι ασθενείς λαμβάνουν μια ημερήσια δόση Symbicort για θεραπεία συντήρησης και επιπλέον λαμβάνουν το Symbicort και κατ'επίκληση για την αντιμετώπιση των συμπτωμάτων. Στους ασθενείς θα πρέπει να δίνεται η συμβουλή, να έχουν πάντα μαζί τους το Symbicort ως θεραπεία διάσωσης (για κατ'επίκληση χρήση).

Η χορήγηση Symbicort ως θεραπεία συντήρησης και ανακούφισης πρέπει να λαμβάνεται υπόψη ιδιαίτερα σε ασθενείς με:

- μη επαρκή έλεγχο του άσθματος και με ανάγκη συχνής λήψης ανακουφιστικού φαρμάκου.
- ιστορικό παροξύνσεων άσθματος για τις οποίες απαιτήθηκε ιατρική παρέμβαση.

Οι ασθενείς που λαμβάνουν συχνά μεγάλο αριθμό εισπνοών Symbicort κατ'επίκληση χρειάζονται προσεκτική παρακολούθηση για δοσοεξαρτώμενες ανεπιθύμητες ενέργειες.

Συνιστώμενες δόσεις:

Ενήλικες και έφηβοι (ηλικίας από 12 ετών και άνω): Η συνιστώμενη δόση συντήρησης είναι 2 εισπνοές την ημέρα, χορηγούμενες είτε ως μία εισπνοή το πρωί και μία το βράδυ ή 2 εισπνοές μαζί το πρωί ή το βράδυ. Οι ασθενείς θα πρέπει να λαμβάνουν 1 επιπλέον εισπνοή κατ' επίκληση όταν παρουσιάζουν συμπτώματα. Αν τα συμπτώματα επιμένουν μετά την πάροδο λίγων λεπτών, θα πρέπει να λαμβάνεται μία επιπλέον εισπνοή. Δεν πρέπει να λαμβάνονται περισσότερες από 6 εισπνοές τη φορά.

Υπό φυσιολογικές συνθήκες δεν απαιτούνται περισσότερες από 8 εισπνοές συνολικά ημερησίως, ωστόσο μέχρι και 12 εισπνοές συνολικά ημερησίως μπορεί να χρησιμοποιηθούν για περιορισμένο χρονικό διάστημα. Στους ασθενείς που χρησιμοποιούν περισσότερες από 8 εισπνοές ημερησίως συστήνεται έντονα να αναζητήσουν ιατρική συμβουλή. Πρέπει να επαναξιολογηθούν και να επανεκτιμηθεί η θεραπεία συντήρησής τους.

Παιδιά ηλικίας κάτω των 12 ετών: Το Symbicort ως θεραπεία συντήρησης και ανακούφισης δεν συνιστάται σε παιδιά.

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.

Τρόπος χορήγησης

Οδηγίες για το σωστό τρόπο χρήσης του Symbicort Turbuhaler:

Το Symbicort Turbuhaler είναι μια συσκευή που ενεργοποιείται με την εισπνοή, δηλαδή όταν ο ασθενής εισπνέει από το επιστόμιο της συσκευής, η ουσία εισέρχεται στους αεραγωγούς με τον εισπνεόμενο αέρα.

Σημείωση: Είναι σημαντικό να καθοδηγείται ο ασθενής

- να διαβάσει προσεκτικά τις οδηγίες χρήσης της συσκευής που περιέχονται στο φύλλο οδηγιών χρήσης το οποίο υπάρχει σε κάθε συσκευασία συσκευής εισπνοών Symbicort Turbuhaler.
- να εισπνέει δυνατά και βαθιά μέσω του επιστομίου της συσκευής, έτσι ώστε να εξασφαλίζεται η χορήγηση της βέλτιστης δόσης του φαρμάκου στους πνεύμονες
- να μην εκπνέει ποτέ μέσα στο επιστόμιο της συσκευής
- να βιδώνει το καπάκι της συσκευής εισπνοών Symbicort Turbuhaler μετά τη χρήση
- να ξεπλένει το στόμα με νερό μετά από την εισπνοή της δόσης συντήρησης έτσι ώστε να ελαχιστοποιηθεί ο κίνδυνος εμφάνισης στοματοφαρυγγικής μυκητίασης. Αν παρουσιαστεί στοματοφαρυγγική μυκητίαση, ο ασθενής θα πρέπει να ξεπλένει το στόμα του με νερό και μετά από τις κατ' επίκληση εισπνοές.

Ο ασθενής μπορεί να μην αισθανθεί καμία απολύτως γεύση ή να μην αισθανθεί καθόλου το φάρμακο όταν χρησιμοποιεί τη συσκευή εισπνοών Symbicort Turbuhaler, επειδή η ποσότητα του χορηγούμενου φαρμάκου είναι μικρή.

4.3 Αντενδείξεις

Υπερευαισθησία στις δραστικές ουσίες ή στο έκδοχο που αναφέρεται στην παράγραφο 6.1 (λακτόζη, η οποία περιέχει μικρές ποσότητες πρωτεϊνών του γάλακτος).

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Συμβουλές για τη χορήγηση της δόσης

Εφόσον τα συμπτώματα του άσθματος τεθούν υπό έλεγχο, θα μπορούσε να εξεταστεί η σταδιακή μείωση της δόσης του Symbicort. Η συστηματική παρακολούθηση των ασθενών κατά τη φάση μείωσης της δόσης είναι σημαντική. Πρέπει να χορηγείται η χαμηλότερη αποτελεσματική δόση του

Symbicort (βλέπε παράγραφο 4.2).

Στους ασθενείς θα πρέπει να δίνεται η συμβουλή, να έχουν πάντα μαζί τους το φάρμακο για άμεση ανακούφιση, είτε το Symbicort (για τους ασθενείς που χρησιμοποιούν το Symbicort ως θεραπεία συντήρησης και ανακούφισης) ή ένα ξεχωριστό βρογχοδιασταλτικό ταχείας δράσης (για τους ασθενείς που χρησιμοποιούν το Symbicort ως θεραπεία συντήρησης μόνο).

Θα πρέπει να υπενθυμίζεται στους ασθενείς να λαμβάνουν τη δόση συντήρησης με το Symbicort όπως τους έχει συνταγογραφηθεί ακόμη και όταν δεν παρουσιάζουν συμπτώματα. Η προφυλακτική χρήση του Symbicort, π.χ. πριν την άσκηση δεν έχει μελετηθεί. Οι κατ' επίκληση εισπνοές του Symbicort πρέπει να λαμβάνονται όταν παρουσιάζονται συμπτώματα του άσθματος αλλά δεν προορίζονται για τη συνήθη προφυλακτική χρήση π.χ. πριν την άσκηση. Για αυτή την χρήση πρέπει να εξετασθεί η χορήγηση ενός ξεχωριστού βρογχοδιασταλτικού ταχείας δράσης.

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 συντήρησης. Αν παρουσιαστεί στοματοφαρυγγική μυκητίαση, ο ασθενής θα πρέπει επίσης να ξεπλένει το στόμα του με νερό μετά από τις κατ' επίκληση εισπνοές.

Σε περίπτωση διακοπής της θεραπείας, συνιστάται η δόση να μειώνεται σταδιακά και να μην διακόπτεται απότομα.

Επιδείνωση της νόσου

Κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Symbicort, μπορεί να παρουσιασθούν σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες που σχετίζονται με το άσθμα καθώς και παροξύνσεις αυτού. Αν τα συμπτώματα του άσθματος δεν ελέγχονται ή επιδεινώνονται μετά την έναρξη της χορήγησης του Symbicort, θα πρέπει να συνιστάται στους ασθενείς να συνεχίζουν μεν τη θεραπεία, αλλά να ζητούν επίσης ιατρική συμβουλή.

Αν οι ασθενείς βρίσκουν τη θεραπεία αναποτελεσματική ή υπερβαίνουν την υψηλότερη συνιστώμενη δόση του Symbicort, πρέπει να ζητήσουν ιατρική συμβουλή (βλέπε παράγραφο 4.2). Αιφνίδια και προοδευτική επιδείνωση του ελέγχου του άσθματος 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.

Οι ασθενείς δεν πρέπει να ξεκινούν το Symbicort κατά τη διάρκεια μιας παρόξυνσης ή αν έχουν σημαντική επιδείνωση ή οξεία επιδείνωση του άσθματος.

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 του στόματος. 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 του στόματος 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.

Έκδοχα

Το Symbicort Turbuhaler περιέχει λακτόζη μονοϋδρική (< 1 mg ανά εισπνοή). Η ποσότητα αυτή συνήθως δεν προκαλεί προβλήματα σε ασθενείς με δυσανεξία στη λακτόζη. Το έκδοχο λακτόζη περιέχει μικρές ποσότητες πρωτεϊνών γάλακτος, οι οποίες μπορεί να προκαλέσουν αλλεργική αντίδραση.

Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα

Ταυτόχρονη θεραπεία με ιτρακοναζόλη, ριτοναβίρη ή άλλους ισχυρούς αναστολείς του CYP3A4 πρέπει να αποφεύγεται (βλέπε 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. Το Symbicort ως θεραπεία συντήρησης και ανακούφισης δεν συνιστάται σε ασθενείς που χρησιμοποιούν ισχυρούς αναστολείς του CYP3A4.

Προσοχή με συγκεκριμένες νόσους

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

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

Δυνητικά σοβαρή υποκαλιαιμία μπορεί να προκύψει σαν αποτέλεσμα υψηλών δόσεων αγωνιστών των β₂-αδρενεργικών υποδοχέων. Η ταυτόχρονη χορήγηση αγωνιστών των β₂-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 β₂-αδρενεργικών υποδοχέων. Ιδιαίτερη προσοχή απαιτείται σε ασθενείς με ασταθές άσθμα που χρησιμοποιούν διάφορα βρογχοδιασταλτικά για άμεση ανακούφιση, σε οξεία κρίση σοβαρού άσθματος, καθώς ο σχετικός κίνδυνος υποκαλιαιμίας μπορεί να ενισχυθεί από την υποξία και σε άλλες καταστάσεις που είναι αυξημένη η πιθανότητα εμφάνισης υποκαλιαιμίας. Σε τέτοιες περιπτώσεις, συνιστάται να ελέγχονται τα επίπεδα του καλίου του ορού.

Όπως με όλους τους αγωνιστές των β₂-αδρενεργικών υποδοχέων, σε διαβητικούς ασθενείς πρέπει να εξετάζεται η διενέργεια επιπρόσθετων ελέγχων της γλυκόζης στο αίμα.

Θα πρέπει να επανεκτιμηθεί η ανάγκη χορήγησης και η δόση 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, καθυστέρηση της ανάπτυξης στα παιδιά και τους εφήβους, μείωση της οστικής πυκνότητας, καταρράκτη και γλαύκωμα και πιο σπάνια, μια σειρά ψυχολογικών επιδράσεων ή επιδράσεων στη συμπεριφορά, όπου συμπεριλαμβάνονται ψυχοκινητική υπερδραστηριότητα, διαταραχές του ύπνου, άγχος, κατάθλιψη ή επιθετικότητα (ιδιαίτερα σε παιδιά) (βλέπε παράγραφο 4.8).

Μακροχρόνιες μελέτες σε παιδιά με εισπνεόμενη βουδεσονίδη, 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 ή με εισπνεόμενη βουδεσονίδη 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 καταπόνησης 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).

Παιδιατρικός πληθυσμός

Συνιστάται ο τακτικός έλεγχος του ύψους των παιδιών που λαμβάνουν μακροχρόνια θεραπεία με εισπνεόμενα κορτικοστεροειδή. Αν η ανάπτυξη επιβραδυνθεί, θα πρέπει να επαναξιολογείται η θεραπεία με σκοπό την μείωση της δόσης των εισπνεόμενων κορτικοστεροειδών, στη μικρότερη δυνατή δόση με την οποία επιτυγχάνεται αποτελεσματικός έλεγχος του άσθματος, εάν αυτό είναι δυνατό. Τα οφέλη της θεραπείας με κορτικοστεροειδή θα πρέπει να σταθμίζονται προσεκτικά έναντι του πιθανού κινδύνου αναστολής της ανάπτυξης. Επιπλέον, πρέπει να εξετάζεται η πιθανότητα να παραπέμπεται ο ασθενής σε ειδικό παιδοπνευμονολόγο.

Περιορισμένα στοιχεία από μακροχρόνιες μελέτες έδειξαν ότι τα περισσότερα παιδιά και οι περισσότεροι έφηβοι που λαμβάνουν εισπνεόμενη βουδεσονίδη τελικά επιτυγχάνουν το αναμενόμενο ύψος ως ενήλικες. Ωστόσο, έχει παρατηρηθεί στην αρχή μια μικρή αλλά παροδική μείωση στην ανάπτυξη (περίπου 1 cm). Αυτό συνήθως συμβαίνει μέσα στον πρώτο χρόνο θεραπείας.

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). Το Symbicort ως θεραπεία συντήρησης και ανακούφισης δεν συνιστάται σε ασθενείς που χρησιμοποιούν ισχυρούς αναστολείς του CYP3A4.

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 παρουσιαστούν σημαντικές αυξήσεις 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, δισοπυραμίδη, προκαϊναμίδη, φαινοθειαζίνες, αντισταμινικά (τερφεναδίνη) και τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά μπορεί να επιμηκύνει το διάστημα QTc του ΗΚΓ/φήματος 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 β₂-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.

Η υποκαλιαιμία μπορεί να προέλθει από θεραπεία με β₂-αγωνιστές και μπορεί να ενισχυθεί από τη συγχωρήγηση παραγώγων ξανθίνης, κορτικοστεροειδών και διουρητικών (βλέπε παράγραφο 4.4.).

Δεν έχει παρατηρηθεί αλληλεπίδραση της βουδεσονίδης και της φορμοτερόλης με τα άλλα φάρμακα που χορηγούνται για τη θεραπεία του άσθματος.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Μελέτες αλληλεπιδράσεων έχουν πραγματοποιηθεί μόνο σε ενήλικες.

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Κύηση

Δεν υπάρχουν διαθέσιμα κλινικά δεδομένα σχετικά με έκθεση κατά την κύηση σε Symbicort ή σε συγχωρήγηση βουδεσονίδης με φορμοτερόλη. Δεδομένα 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. Η μικρότερη αποτελεσματική δοσολογία βουδεσονίδης που απαιτείται για τη διατήρηση ικανοποιητικού ελέγχου του άσθματος θα πρέπει να χρησιμοποιείται.

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 Επίδρασεις 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 δύο συστατικών. Οι πιο συχνά εμφανιζόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες που σχετίζονται με το φάρμακο είναι οι φαρμακολογικά αναμενόμενες παρενέργειες της θεραπείας με αγωνιστές των β₂-αδρενεργικών υποδοχέων, όπως τρόμος και αίσθημα παλμών. Αυτές τείνουν να είναι ήπιες και συνήθως εξαφανίζονται μετά από μερικές μέρες θεραπείας.

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

Πίνακας 1

| ΚΟΣ | Συχνότητα | Ανεπιθύμητη Ενέργεια Φαρμάκου |
|--|------------------|---|
| Λοιμώξεις και παρασιτώσεις | Συχνές | Καντιντίαση του στοματοφάρυγγα |
| Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος | Σπάνιες | Άμεσες και καθυστερημένες αντιδράσεις υπερευαισθησίας π.χ. εξάνθημα, κνίδωση, κνησμός, δερματίτιδα, αγγειοοίδημα και αναφυλακτική αντίδραση |
| Διαταραχές του ενδοκρινικού | Πολύ σπάνιες | Σύνδρομο Cushing, καταστολή των επινεφριδίων, |

| | | |
|--|--------------|--|
| συστήματος | | 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 στα 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 | Στηθάγχη, 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 συντήρησης. Η καντιντίαση του στοματοφάρυγγα συνήθως ανταποκρίνεται σε τοπική αντι-μυκητιασική θεραπεία χωρίς να χρειάζεται διακοπή του εισπνεόμενου κορτικοστεροειδούς. Εάν παρουσιασθούν άφθες του στοματοφάρυγγα, οι ασθενείς θα πρέπει επίσης να ξεπλένουν το στόμα τους μετά τις κατ' επίκληση εισπνοές.

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, καθυστέρηση της ανάπτυξης στα παιδιά και τους 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 ή προηγούμενη έκθεση σε στεροειδή και από την ατομική ευαισθησία.

Η θεραπεία με β₂-αδρενεργικούς αγωνιστές μπορεί να έχει σαν αποτέλεσμα αύξηση στα επίπεδα στο αίμα της ινσουλίνης, των ελεύθερων λιπαρών οξέων, της γλυκερόλης και των κετονών.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Συνιστάται ο τακτικός έλεγχος του ύψους των παιδιών που λαμβάνουν παρατεταμένη θεραπεία με εισπνεόμενα κορτικοστεροειδή (βλέπε παράγραφο 4.4).

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 οποιοδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες στον Εθνικό Οργανισμό Φαρμάκων, Μεσογείων 284, 15562 Χολαργός, Αθήνα, Τηλ: 213 2040380/337, Φαξ: 210 6549585, Ιστότοπος: <http://www.eof.gr>.

4.9 Υπερδοσολογία

Η υπερδοσολογία της φορμοτερόλης μπορεί να οδηγήσει σε επιδράσεις τυπικές των αγωνιστών των β₂-αδρενεργικών υποδοχέων: τρόμο, κεφαλαλγία, αίσθημα παλμών. Συμπτώματα που έχουν αναφερθεί σε μεμονωμένες περιπτώσεις είναι ταχυκαρδία, υπεργλυκαιμία, υποκαλιαίμια, παράταση του QTc-διαστήματος, αρρυθμία, ναυτία και έμετος. Συνιστάται υποστηρικτική και συμπτωματική αντιμετώπιση. Χορήγηση δόσης 90 μικρογραμμαρίων 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 (υπερκορτικοειδισμός) 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 του άσθματος. Οι ιδιαίτερες ιδιότητες της βουδεσονίδης και της φορμοτερόλης επιτρέπουν την χορήγηση του συνδυασμού τους στο άσθμα τόσο ως θεραπεία συντήρησης και ανακούφισης, όσο και ως θεραπεία συντήρησης μόνο.

Βουδεσονίδη

Η βουδεσονίδη είναι ένα γλυκοκορτικοστεροειδές το οποίο όταν εισπνέεται έχει δόσοεξαρτώμενη αντιφλεγμονώδη δράση στους αεραγωγούς, με αποτέλεσμα τη μείωση των συμπτωμάτων και τις λιγότερες παροξύνσεις του άσθματος. 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 β₂-αδρενεργικών υποδοχέων, η οποία όταν

εισπνέεται έχει σαν αποτέλεσμα την γρήγορη και παρατεταμένη χάλαση των λείων μυϊκών ινών των βρόγχων σε ασθενείς με αναστρέψιμη 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

Κλινική αποτελεσματικότητα βουδεσονίδης/φορμοτερόλης ως θεραπεία συντήρησης

Κλινικές μελέτες σε ενήλικες έδειξαν ότι η προσθήκη της φορμοτερόλης στη βουδεσονίδα συνέβαλε στη βελτίωση των συμπτωμάτων του άσθματος και της πνευμονικής λειτουργίας, όπως επίσης και στη μείωση των παροξύνσεων. Σε δύο μελέτες διάρκειας 12 εβδομάδων η επίδραση του σταθερού συνδυασμού βουδεσονίδης/φορμοτερόλης στη λειτουργία των πνευμόνων ήταν ίδια με αυτή του ελεύθερου συνδυασμού της φορμοτερόλης και της βουδεσονίδης και μεγαλύτερη από αυτήν της βουδεσονίδης μόνο. Όλες οι ομάδες θεραπείας χρησιμοποίησαν έναν βραχείας δράσης αγωνιστή των β₂-αδρενεργικών υποδοχέων κατ' επίκληση. Δεν υπάρχουν ενδείξεις εξασθένησης της αντιασθματικής δράσης με την πάροδο του χρόνου.

Έχουν πραγματοποιηθεί δυο παιδιατρικές μελέτες 12 εβδομάδων στις οποίες σε 265 παιδιά ηλικίας από 6-11 ετών χορηγήθηκε δόση συντήρησης του συνδυασμού βουδεσονίδης/φορμοτερόλης (2 εισπνοές των 80 μικρογραμμάτων/4,5 μικρογραμμάτων/εισπνοή δύο φορές την ημέρα), και ένας αγωνιστής των β₂-αδρενεργικών υποδοχέων βραχείας δράσης, κατ' επίκληση. Και στις δυο μελέτες, η πνευμονική λειτουργία βελτιώθηκε και η θεραπεία ήταν καλά ανεκτή συγκριτικά με την αντίστοιχη δόση της βουδεσονίδης μόνο.

Κλινική αποτελεσματικότητα βουδεσονίδης/φορμοτερόλης ως θεραπεία συντήρησης και ανακούφισης

Συνολικά 12.076 ασθματικοί ασθενείς συμπεριελήφθησαν σε πέντε διπλά-τυφλές κλινικές μελέτες αποτελεσματικότητας και ασφάλειας (4.447 τυχαιοποιήθηκαν σε συνδυασμό βουδεσονίδης/φορμοτερόλης ως θεραπεία συντήρησης και ανακούφισης) για 6 ή 12 μήνες. Οι ασθενείς έπρεπε να έχουν συμπτώματα παρά την χρήση εισπνεόμενων γλυκοκορτικοστεροειδών.

Η χορήγηση του συνδυασμού βουδεσονίδης/φορμοτερόλης ως θεραπεία συντήρησης και ανακούφισης παρείχε στατιστικά και κλινικά σημαντική μείωση των σοβαρών παροξύνσεων σε σχέση με όλες τις θεραπείες σύγκρισης και στις 5 μελέτες. Σε αυτές συμπεριλαμβάνονται η σύγκριση του συνδυασμού βουδεσονίδης/φορμοτερόλης σε υψηλότερη δόση συντήρησης με τερβουταλίνη ως ανακουφιστικό φάρμακο (στη μελέτη 735) και του συνδυασμού βουδεσονίδης/φορμοτερόλης σε ίδια δόση συντήρησης με φορμοτερόλη ή τερβουταλίνη ως ανακουφιστικό φάρμακο (μελέτη 734) (πίνακας 2). Στην μελέτη 735, η πνευμονική λειτουργία, ο έλεγχος των συμπτωμάτων και η χρήση ανακουφιστικής αγωγής ήταν παρόμοια σε όλες τις ομάδες θεραπείας. Στη μελέτη 734, τα συμπτώματα και η χρήση ανακουφιστικής αγωγής ήταν μειωμένα και η πνευμονική λειτουργία ήταν βελτιωμένη σε σύγκριση και με τις δύο συγκρινόμενες θεραπείες. Συνολικά και στις 5 μελέτες, οι ασθενείς που λάμβαναν συνδυασμό βουδεσονίδης/φορμοτερόλης ως θεραπεία συντήρησης και ανακούφισης, δεν χρειάστηκαν κατ' επίκληση εισπνοές για ανακούφιση, κατά μέσο όρο στο 57% των ημερών της θεραπείας. Δεν υπήρχε καμία ένδειξη ανάπτυξης ανοχής σε αυτό το χρονικό διάστημα.

Πίνακας 2 Γενική επισκόπηση των σοβαρών παροξύνσεων στις κλινικές μελέτες

| Αρ. Μελέτης, Διάρκεια | Ομάδες θεραπείας | n | Σοβαρές παροξύνσεις ^α | |
|-----------------------|--|-------|----------------------------------|-------------------------|
| | | | Αριθμός Επεισοδίων | Παροξύνσεις/ασθενή-έτος |
| Μελέτη 735, 6 μήνες | Βουδεσονίδα/φορμοτερόλη 160/4,5 mcg bd + κατ'επίκληση | 1.103 | 125 | 0,23 ^β |
| | Βουδεσονίδα/φορμοτερόλη 320/9 mcg bd + τερβουταλίνη 0,4 mg κατ' επίκληση | 1.099 | 173 | 0,32 |
| | Σαλμετερόλη/φλουτικαζόνη 2x25/125 mcg bd + τερβουταλίνη 0,4 mg κατ' επίκληση | 1.119 | 208 | 0,38 |
| Μελέτη 734, 12 μήνες | Βουδεσονίδα/φορμοτερόλη 160/4,5 mcg bd + κατ'επίκληση | 1.107 | 194 | 0,19 ^β |
| | Βουδεσονίδα/φορμοτερόλη 160/4,5 mcg bd + φορμοτερόλη 4,5 mcg κατ' επίκληση | 1.137 | 296 | 0,29 |

| Αρ. Μελέτης, Διάρκεια | Ομάδες θεραπείας | n | Σοβαρές παροξύνσεις/ ^α | |
|-----------------------|--|-------|-----------------------------------|-------------------------|
| | | | Αριθμός Επεισοδίων | Παροξύνσεις/ασθενή-έτος |
| | Βουδεσονίδη/φορμοτερόλη 160/4,5 mcg bd + τερβουταλίνη 0,4 mg κατ' επίκληση | 1.138 | 377 | 0,37 |

^α Νοσηλεία σε Νοσοκομείο/θεραπεία σε Τμήμα Επειγόντων Περιστατικών ή θεραπεία με από του στόματος στεροειδή

^β Η μείωση της συχνότητας των παροξύνσεων είναι στατιστικά σημαντική (τιμή P<0,01) και για τις δύο συγκρινόμενες θεραπείες

Σε 6 διπλά-τυφλές μελέτες, αποτελούμενες από τις 5 μελέτες που αναφέρονται παραπάνω και μία επιπρόσθετη μελέτη, με χρήση μίας υψηλότερης δόσης συντήρησης των 160/4,5 μικρογραμμαρίων, δύο εισπνοές δύο φορές την ημέρα, καταδείχθηκε συγκρίσιμη αποτελεσματικότητα και ασφάλεια σε εφήβους και ενήλικες. Αυτές οι εκτιμήσεις βασίστηκαν σε ένα σύνολο 14.385 ασθενών με άσθμα, από τους οποίους 1.847 ήταν έφηβοι. Ο αριθμός των εφήβων ασθενών που έλαβαν περισσότερες από 8 εισπνοές για τουλάχιστον μία ημέρα, ως μέρος της θεραπείας συντήρησης και ανακούφισης με συνδυασμό βουδεσονίδης/φορμοτερόλης, ήταν περιορισμένος, και η χρήση αυτή δεν ήταν συχνή.

Σε 2 άλλες μελέτες με ασθενείς που χρειάζονταν ιατρική φροντίδα λόγω οξέων συμπτωμάτων άσθματος, ο συνδυασμός βουδεσονίδης/φορμοτερόλης παρείχε γρήγορη και αποτελεσματική ανακούφιση από τη βρογχοσυστολή παρόμοια με τη σαλβουταμόλη και τη φορμοτερόλη.

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Απορρόφηση

Ο σταθερός συνδυασμός βουδεσονίδης και φορμοτερόλης και τα αντίστοιχα συστατικά του ως μονοθεραπεία έχουν δείξει ότι είναι βιοϊσοδύναμα όσον αφορά στη συστηματική έκθεση της βουδεσονίδης και της φορμοτερόλης, αντίστοιχα. Ωστόσο, έχει παρατηρηθεί μικρού βαθμού αύξηση της καταστολής της κορτιζόλης μετά τη χορήγηση του σταθερού συνδυασμού σε σύγκριση με αυτή των επιμέρους συστατικών ως μονοθεραπεία. Η συγκεκριμένη διαφορά δεν θεωρείται ότι έχει κάποια επίπτωση στην κλινική ασφάλεια.

Δεν υπάρχει ένδειξη φαρμακοκινητικών αλληλεπιδράσεων μεταξύ βουδεσονίδης και φορμοτερόλης.

Οι φαρμακοκινητικές παράμετροι για τις αντίστοιχες ουσίες ήταν συγκρίσιμες μετά τη χορήγηση της βουδεσονίδης και της φορμοτερόλης είτε μεμονωμένα είτε σαν σταθερός συνδυασμός. Για τη βουδεσονίδη, το εμβαδόν κάτω από την καμπύλη της συγκέντρωσης ως προς το χρόνο (AUC) ήταν ελάχιστα υψηλότερο, ο ρυθμός απορρόφησης πιο ταχύς και η μέγιστη συγκέντρωση στο πλάσμα μεγαλύτερη μετά τη χορήγηση του σταθερού συνδυασμού. Για τη φορμοτερόλη η μέγιστη συγκέντρωση στο πλάσμα ήταν παρόμοια μετά τη χορήγηση του σταθερού συνδυασμού. Η εισπνεόμενη βουδεσονίδη απορροφάται ταχέως και η μέγιστη συγκέντρωση στο πλάσμα επιτυγχάνεται μέσα σε 30 λεπτά μετά την εισπνοή. Σε μελέτες, η μέση τιμή εναπόθεσης της βουδεσονίδης στους πνεύμονες, μετά την εισπνοή μέσω της συσκευής εισπνοής κόνεως, κυμαινόταν από το 32% έως το 44% της εισπνεόμενης δόσης. Η συστηματική βιοδιαθεσιμότητα είναι περίπου το 49% της εισπνεόμενης δόσης. Στα παιδιά ηλικίας από 6-16 ετών η εναπόθεση στους πνεύμονες κυμαίνεται στα ίδια επίπεδα με αυτά των ενηλίκων για την ίδια χορηγούμενη δόση. Οι συγκεντρώσεις που προκύπτουν στο πλάσμα δεν έχουν προσδιοριστεί.

Η εισπνεόμενη φορμοτερόλη απορροφάται ταχέως και η μέγιστη συγκέντρωση στο πλάσμα επιτυγχάνεται μέσα σε 10 λεπτά μετά την εισπνοή. Σε μελέτες, η μέση τιμή εναπόθεσης της φορμοτερόλης στους πνεύμονες, μετά την εισπνοή μέσω της συσκευής εισπνοής κόνεως κυμαινόταν από το 28% έως το 49% της εισπνεόμενης δόσης. Η συστηματική βιοδιαθεσιμότητα είναι περίπου το 61% της εισπνεόμενης δόσης.

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 δραστηριοί Ο-απομεθυλιωμένοι και αποφορμυλιωμένοι μεταβολίτες, αλλά απαντώνται κυρίως ως μη δραστηρικά 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-hydroxy-budesonide και της 16-α-hydroxy-prednisolone, 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 το 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 φορμοτερόλης σε παιδιά δεν έχει μελετηθεί. Η φαρμακοκινητική της βουδεσονίδης και 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 στη 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 μεμονωμένα ή σε σταθερό συνδυασμό, 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 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.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Λακτόζη μονοϋδρική (η οποία περιέχει πρωτεΐνες γάλακτος)

6.2 Ασυμβατότητες

Δεν εφαρμόζεται.

6.3 Διάρκεια ζωής

3 χρόνια

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά την φύλαξη του προϊόντος

Το φαρμακευτικό αυτό προϊόν δεν απαιτεί ιδιαίτερες συνθήκες φύλαξης.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Το Symbicort Turbuhaler είναι μια συσκευή εισπνοής κόνεως, πολλαπλών δόσεων, που ενεργοποιείται με την εισπνοή. Η συσκευή εισπνοής είναι λευκού χρώματος με περιστρεφόμενη κόκκινη λαβή. Η συσκευή εισπνοής αποτελείται από διαφορετικά πλαστικά υλικά (PP, PC, HDPE, LDPE, LLDPE, PBT). Σε κάθε εξωτερική συσκευασία υπάρχουν 1, 2, 3, 10 ή 18 συσκευές εισπνοών που περιέχουν 60 (ή 120) δόσεις.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης

Καμία ειδική υποχρέωση.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

AstraZeneca A.E.
Αγησιλάου 6-8,
151 23 Μαρούσι
Ελλάδα

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

64264/09.09.2016

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 04.05.2001
Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: 09.09.2016

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

27.09.2021