

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ (SPC)

1. ΕΜΠΟΡΙΚΗ ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

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

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ & ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ σε δραστικά συστατικά

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.

Από το Symbicort Turbuhaler 80 μικρογραμμάρια/4,5 μικρογραμμάρια/εισπνοή απελευθερώνεται η ίδια ποσότητα βουδεσονίδης και φορμοτερόλης, που απελευθερώνεται από τα αντίστοιχα μη συνδυασμένα προϊόντα σε Turbuhaler δηλαδή βουδεσονίδη 100 μικρογραμμάρια /εισπνοή (μετρούμενη δόση) και φορμοτερόλη 6 μικρογραμμάρια/εισπνοή (μετρούμενη δόση) που εναλλακτικά αναγράφεται και ως 4,5 μικρογραμμάρια/εισπνοή (εισπνεόμενη δόση).

Έκδοχα: Λακτόζη μονοϋδρική 810 μικρογραμμάρια ανά δόση

Για πλήρη λίστα εκδόχων, βλέπε λήμμα 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Κόνις για εισπνοή

Λευκή κόνις

4. ΚΛΙΝΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

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

- ασθενείς που δεν ελέγχονται ικανοποιητικά με εισπνεόμενα κορτικοστεροειδή και κατ' επείγηση χρήση εισπνεόμενων β₂-διεγερτών βραχείας δράσης.

ή

- ασθενείς που ήδη ελέγχονται ικανοποιητικά με αμφότερα εισπνεόμενα κορτικοστεροειδή και β₂-διεγέρτες μακράς δράσης.

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

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Το Symbicort δεν συνιστάται για την αρχική θεραπεία του άσθματος. Η δοσολογία των επιμέρους συστατικών του Symbicort είναι ξεχωριστή 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 το προϊόν σταθερού συνδυασμού, είναι απαραίτητη η συνταγογράφηση κατάλληλων δόσεων β-διεγερτών και/ή κορτικοστεροειδών σε ανεξάρτητες συσκευές.

Η δόση θα πρέπει να προσαρμόζεται στη μικρότερη δυνατή με την οποία επιτυγχάνεται και διατηρείται αποτελεσματικός έλεγχος των συμπτωμάτων. Οι ασθενείς θα πρέπει να επανεκτιμούνται τακτικά από τον ιατρό, έτσι ώστε η δόση του Symbicort που λαμβάνουν να παραμένει η καλύτερη δυνατή. Όταν επιτευχθεί ο μακρόχρονος 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 θεραπεία συντήρησης: Το Symbicort λαμβάνεται ως τακτική θεραπεία συντήρησης μαζί με ένα ξεχωριστό βρογχοδιασταλτικό ταχείας δράσης για την ανακούφιση των συμπτωμάτων.
- B. Symbicort θεραπεία συντήρησης και ανακούφισης: Το Symbicort λαμβάνεται και ως τακτική θεραπεία συντήρησης και κατ'επίκληση για την αντιμετώπιση των συμπτωμάτων.

A. Symbicort θεραπεία συντήρησης:

Στους ασθενείς θα πρέπει να δίνεται η συμβουλή, να έχουν πάντα μαζί τους το ταχείας δράσης βρογχοδιασταλτικό τους, ώστε να το χρησιμοποιούν όποτε υπάρχει ανάγκη για ανακούφιση.

Συνιστώμενες δόσεις

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

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

Παιδιά (6 ετών και άνω): 2 εισπνοές, δυο φορές την ημέρα.

Στην καθημερινή κλινική πρακτική, όταν έχει επιτευχθεί ο έλεγχος των συμπτωμάτων με χορήγηση δυο φορές την ημέρα, η ρύθμιση 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 ταχείας δράσης βρογχοδιασταλτικό.

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

Παιδιά μικρότερα των 6 ετών: Το Symbicort δεν συνιστάται σε παιδιά μικρότερα των 6 ετών.

B. Θεραπεία συντήρησης και ανακούφισης με Symbicort:

Οι ασθενείς λαμβάνουν το Symbicort για την καθημερινή 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 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

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

Συνιστώμενες δόσεις:

Ενήλικοι (18 ετών και άνω): Η συνιστώμενη δόση συντήρησης είναι 2 εισπνοές την ημέρα, χορηγούμενες είτε 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 ανάλογα με τα συμπτώματα. Αν τα συμπτώματα επιμένουν μετά την πάροδο

λίγων λεπτών, θα πρέπει να λαμβάνεται μία επιπλέον εισπνοή. Δεν πρέπει να λαμβάνονται μαζί περισσότερες από 6 εισπνοές τη φορά.

Υπό φυσιολογικές συνθήκες δεν απαιτούνται περισσότερες από 8 εισπνοές συνολικά στην διάρκεια της ημέρας, 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 και έφηβοι κάτω των 18 ετών: Το Symbicort ως θεραπεία συντήρησης και ανακούφισης δεν συνιστάται σε παιδιά και εφήβους.

Γενικές πληροφορίες

Ειδικές ομάδες ασθενών: Δεν απαιτείται ιδιαίτερη τροποποίηση της δοσολογίας σε ηλικιωμένους ασθενείς. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα στοιχεία σχετικά με τη χρήση του Symbicort σε ασθενείς με ηπατική ή νεφρική ανεπάρκεια. Καθώς η βουδεσονίδη και η φορμοτερόλη αποβάλλονται κυρίως μέσω ηπατικού μεταβολισμού, αναμένεται αύξηση της βιοδιαθεσιμότητας σε ασθενείς με σοβαρή κίρρωση του ήπατος.

Οδηγίες για το σωστό τρόπο χρήσης του Turbuhaler:

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

Σημείωση: είναι σημαντικό να καθοδηγείται ο ασθενής

- να διαβάζει προσεκτικά τις οδηγίες χρήσης της συσκευής που περιέχονται στο φύλλο οδηγιών χρήσης το οποίο υπάρχει σε κάθε συσκευασία
- να εισπνέει δυνατά και βαθιά μέσω του επιστομίου της συσκευής, έτσι ώστε να εξασφαλίζεται η εισπνοή ολόκληρης της δόσης του φαρμάκου
- να μην εκπνέει ποτέ μέσα στο επιστόμιο της συσκευής
- να βιδώνει το καπάκι του Symbicort Turbuhaler μετά τη χρήση
- να ξεπλένει το στόμα του 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 το Turbuhaler, επειδή η ποσότητα του εισπνεόμενου φαρμάκου είναι μικρή.

4.3 Αντενδείξεις

Υπερευαισθησία (αλλεργία) στη βουδεσονίδη, στη φορμοτερόλη ή στην λακτόζη (η οποία περιέχει ποσότητες πρωτεϊνών γάλατος).

4.4 Ιδιαίτερες προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

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

Αν οι ασθενείς βρίσκουν τη θεραπεία αναποτελεσματική ή υπερβαίνουν την υψηλότερη συνιστώμενη δόση του Symbicort, πρέπει να ζητήσουν ιατρική συμβουλή (βλέπε λήμμα 4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης). Αιφνίδια και προοδευτική επιδείνωση της κατάστασης και απώλεια του ελέγχου του άσθματος μπορεί να αποβεί απειλητική για τη ζωή του ασθενή και θα πρέπει να γίνει επείγουσα αξιολόγηση της κλινικής κατάστασης 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.

Στους ασθενείς θα πρέπει να δίνεται η συμβουλή, να έχουν πάντα μαζί τους το ανακουφιστικό φάρμακο, 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 για την ανακούφιση των συμπτωμάτων του άσθματος αλλά δεν προορίζονται για την συνήθη προφυλακτική χρήση π.χ. πριν την άσκηση. Για αυτή την χρήση πρέπει να εξετασθεί η χορήγηση ενός ξεχωριστού βρογχοδιασταλτικού ταχείας δράσης.

Εφόσον τα συμπτώματα του άσθματος τεθούν υπό έλεγχο, θα μπορούσε να εκτιμηθεί η ανάγκη σταδιακής μείωσης της δόσης του Symbicort. Η συστηματική

παρακολούθηση των ασθενών κατά τη φάση μείωσης της δόσης είναι σημαντική. Πρέπει να χορηγείται η χαμηλότερη δραστική δόση του Symbicort (βλ. λήμμα 4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης).

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

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

Όπως και με άλλες θεραπείες που χορηγούνται υπό μορφή εισπνοών, είναι πιθανή η εμφάνιση παράδοξου βρογχόσπασμου, με άμεση επίταση της δύσπνοιας μετά την εισπνοή της χορηγούμενης δόσης. Σε αυτή την περίπτωση το Symbicort πρέπει να διακόπτεται. Πρέπει να επανεκτιμάται η θεραπεία και να δίνεται άλλη εναλλακτική αγωγή, όταν κρίνεται αναγκαίο.

Είναι επίσης πιθανή η εμφάνιση συστηματικών επιδράσεων μετά τη χρήση κάποιου εισπνεόμενου κορτικοστεροειδούς, 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, παρά με τα από του στόματος χορηγούμενα κορτικοστεροειδή. Οι πιθανές συστηματικές επιδράσεις περιλαμβάνουν καταστολή των επινεφριδίων, καθυστέρηση της ανάπτυξης στα παιδιά και τους εφήβους, μείωση της οστικής πυκνότητας, καταρράκτη και γλαύκωμα.

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. 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 πνευμονολόγο που ειδικεύεται στα παιδιά.

Περιορισμένα στοιχεία από μακροχρόνιες μελέτες έδειξαν ότι τα περισσότερα παιδιά και οι περισσότεροι έφηβοι που λαμβάνουν εισπνεόμενα κορτικοστεροειδή τελικά επιτυγχάνουν το αναμενόμενο ύψος ως ενήλικες. Ωστόσο, έχει παρατηρηθεί στην αρχή

μια μικρή αλλά παροδική μείωση στην ανάπτυξη (περίπου 1 cm). Αυτό συνήθως παρουσιάζεται μέσα στον πρώτο χρόνο θεραπείας.

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.

Όταν υπάρχει υπόνοια πιθανής καταστολής της λειτουργίας των επινεφριδίων από προηγούμενη συστηματική θεραπεία με στεροειδή, η αλλαγή της θεραπείας των ασθενών σε θεραπεία με Symbicort Turbuhaler 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 χορηγούμενα στεροειδή ο κίνδυνος υπολειτουργίας των επινεφριδίων μπορεί να διατηρηθεί για αρκετό χρονικό διάστημα. Επίσης κίνδυνος μπορεί να αντιμετωπίζουν και οι ασθενείς που στο παρελθόν χρειάστηκαν επείγοντως θεραπεία με υψηλές δόσεις κορτικοστεροειδών ή παρατεταμένη θεραπεία με υψηλές δόσεις εισπνεόμενων κορτικοστεροειδών. Θα πρέπει να εξετάζεται η προσθήκη θεραπείας με συστηματικά χορηγούμενα κορτικοστεροειδή κατά τις περιόδους καταπόνησης (stress) ή συγκεκριμένων χειρουργικών επεμβάσεων.

Για να μειωθεί ο κίνδυνος μυκητίασης του στοματοφάρυγγα 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 και μετά από τις κατ' επίκληση εισπνοές.

Ταυτόχρονη θεραπεία με ιπρακοναζόλη, ριτοναβίρη ή άλλους ισχυρούς αναστολείς του CYP3A4 πρέπει να αποφεύγεται (βλ. λήμμα 4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φάρμακα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης). 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.

Το Symbicort πρέπει να χορηγείται με προσοχή σε ασθενείς με θυρεοειδοτοξίκωση,

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.

Απαιτείται να δοθεί με προσοχή σε ασθενείς με επιμήκυνση του QTc-διαστήματος. Η φορμοτερόλη από μόνη της μπορεί να προκαλέσει επιμήκυνση του QTc-διαστήματος.

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

Δυνητικά σοβαρή υποκαλιαιμία μπορεί να προκύψει σαν αποτέλεσμα υψηλών δόσεων β_2 -διεγερτών. Η ταυτόχρονη χορήγηση β_2 -διεγερτών με φάρμακα, τα οποία μπορούν να προκαλέσουν υποκαλιαιμία ή να ενισχύσουν τις συνέπειες της υποκαλιαιμίας π.χ. παράγωγα ξανθίνης, στεροειδή και διουρητικά, μπορεί να αυξήσει την πιθανότητα πρόκλησης υποκαλιαιμίας των β_2 -διεγερτών. Ιδιαίτερη προσοχή απαιτείται σε ασθενείς με ασταθές άσθμα που χρησιμοποιούν διάφορα βρογχοδιασταλτικά για άμεση ανακούφιση, με 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 των ανεπιθύμητων ενεργειών της υποκαλιαιμίας. Σε τέτοιες περιπτώσεις συνιστάται να ελέγχονται τα επίπεδα του καλίου.

Όπως με όλους τους β_2 -διεγέρτες, σε διαβητικούς ασθενείς πρέπει να εξετάζεται η διενέργεια συχνότερου ελέγχου των επιπέδων της γλυκόζης στο αίμα.

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

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φάρμακα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης Φαρμακοκινητικές αλληλεπιδράσεις

Ο μεταβολισμός της βουδεσονίδης παρεμποδίζεται από ουσίες που μεταβολίζονται από το CYP P4503A4 (π.χ. ιπρακοναζόλη, ριτοναβίρη). Τα επίπεδα της βουδεσονίδης στο πλάσμα μπορεί να αυξηθούν κατά τη συγχορήγησης της με αυτούς τους ισχυρούς

αναστολείς του CYP P450 3A4. Πρέπει να αποφεύγεται η συγχορήγηση αυτών των φαρμάκων εκτός αν το όφελος υπερτερεί του αυξημένου κινδύνου για συστηματικές ανεπιθύμητες ενέργειες. Το Symbicort ως θεραπεία συντήρησης και ανακούφισης δεν συνιστάται σε ασθενείς που χρησιμοποιούν ισχυρούς αναστολείς του CYP3A4.

Φαρμακοδυναμικές αλληλεπιδράσεις

Οι αποκλειστές των β-αδρενεργικών υποδοχέων 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 β-αποκλειστών), εκτός αν υπάρχει επιτακτική ανάγκη.

Η συγχορήγηση με κινιδίνη, δισοπυραμίδη, προκαΐναμίδη, φαινοθειαζίνες, αντιισταμινικά (τερφεναδίνη), αναστολείς της μονοαμινο-οξειδάσης 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 οξυτοκίνη και η αλκοόλη μπορεί να επηρεάσουν δυσμενώς την καρδιακή ανοχή έναντι των β₂-συμπαθητικομιμητικών παραγόντων.

Ταυτόχρονη θεραπεία με αναστολείς της μονοαμινο-οξειδάσης ή παράγοντες με παρόμοιες ιδιότητες, όπως η φουραζολιδόνη και προκαρβαζίνη, μπορεί να προκαλέσει υπερτασική αντίδραση.

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

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

Η υποκαλιαιμία μπορεί να επιτείνει την προδιάθεση για αρρυθμίες σε ασθενείς στους οποίους χορηγούνται καρδιοτονωτικές γλυκοσίδες (δακτυλίτιδα).

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

4.6 Κύηση και γαλουχία

Δεν υπάρχουν διαθέσιμα κλινικά στοιχεία για το Symbicort ή για τη συγχορήγηση

βουδεσονίδης με φορμοτερόλη κατά τη διάρκεια της κύησης. Στοιχεία από μία μελέτη εμβρυϊκής ανάπτυξης σε ποντικούς, δεν έδειξαν κάποια πρόσθετη δράση από τον συνδυασμό.

Δεν υπάρχουν επαρκή στοιχεία από τη χρήση της φορμοτερόλης σε εγκύους. Σε μελέτες αναπαραγωγής σε πειραματόζωα η φορμοτερόλη προκάλεσε ανεπιθύμητες ενέργειες σε πολύ υψηλά επίπεδα έκθεσης (βλ. λήμμα 5.3 Προκλινικά στοιχεία για την ασφάλεια).

Στοιχεία που προέκυψαν από 2000 περίπου κυήσεις δεν δείχνουν αύξηση του κινδύνου τερατογένεσης, η οποία να σχετίζεται με τη χορήγηση εισπνεόμενης βουδεσονίδης. Σε μελέτες που πραγματοποιήθηκαν σε πειραματόζωα στα οποία χορηγήθηκαν γλυκοκορτικοστεροειδή, παρατηρήθηκε ότι προκλήθηκαν δυσπλασίες (βλ. λήμμα 5.3 Προκλινικά στοιχεία για την ασφάλεια). Πιθανότατα το γεγονός αυτό δεν αφορά τους ανθρώπους κατά τη χορήγηση των συνιστώμενων θεραπευτικών δόσεων.

Από μελέτες σε πειραματόζωα φαίνεται ότι η χορήγηση υπερβολικών δόσεων γλυκοκορτικοστεροειδών πριν τον τοκετό έχει κάποια σχέση με αυξημένο κίνδυνο επιβράδυνσης της ενδομήτριας ανάπτυξης του εμβρύου, εμφάνισης καρδιαγγειακής νόσου στους ενήλικους και εμφάνισης μόνιμων μεταβολών 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 αντισταθμίζουν τους πιθανούς κινδύνους. Η χορηγούμενη δοσολογία θα πρέπει να είναι η μικρότερη δυνατή που απαιτείται για τον ικανοποιητικό έλεγχο του άσθματος.

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

4.7 Επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Το Symbicort δεν έχει καμία ή έχει αμελητέα επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και

χειρισμού μηχανημάτων.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Επειδή το Symbicort περιέχει βουδεσονίδη και φορμοτερόλη, μπορεί να εμφανισθούν οι ίδιες ανεπιθύμητες ενέργειες που έχουν 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 είναι οι φαρμακολογικά αναμενόμενες παρενέργειες της θεραπείας με β_2 -διεγέρτες, όπως τρόμος και αίσθημα παλμών. Αυτές τείνουν να είναι ήπιες και συνήθως εξαφανίζονται μέσα στις πρώτες μέρες της θεραπείας.

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που σχετίζονται με τη βουδεσονίδη και τη φορμοτερόλη αναφέρονται κατωτέρω, ταξινομημένες σύμφωνα με την κατηγορία του οργανικού συστήματος και την συχνότητα. Η συχνότητα προσδιορίζεται ως: πολύ συχνές ($\geq 1/10$), συνήθεις ($\geq 1/100$, $< 1/10$), ασυνήθεις ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), σπάνιες ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$) και πολύ σπάνιες ($< 1/10\ 000$).

Καρδιακές διαταραχές	<i>Συνήθεις</i>	Αίσθημα παλμών
	<i>Ασυνήθεις</i>	Ταχυκαρδία
	<i>Σπάνιες</i>	Καρδιακές αρρυθμίες π.χ.κολπική μαρμαρυγή, υπερκοιλιακή ταχυκαρδία, εκτακτοσυστολές
	<i>Πολύ σπάνιες</i>	Στηθάγχη
Διαταραχές του ενδοκρινικού συστήματος	<i>Πολύ σπάνιες</i>	Σημεία ή συμπτώματα των συστηματικών ανεπιθύμητων ενεργειών των γλυκοκορτικοστεροειδών π.χ καταστολή των επινεφριδίων, καθυστέρηση της ανάπτυξης, μείωση της οστικής πυκνότητας, καταρράκτη και γλαύκωμα
Διαταραχές του γαστρεντερικού συστήματος	<i>Ασυνήθεις</i>	Ναυτία
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος	<i>Σπάνιες</i>	Άμεσες και καθυστερημένες αντιδράσεις υπερευαισθησίας π.χ εξάνθημα, κνίδωση, κνησμός, δερματίτιδα, αγγειοοίδημα και αναφυλακτική αντίδραση
Λοιμώξεις και παρασιτώσεις	<i>Συνήθεις</i>	Καντιντίαση του στοματοφάρυγγα
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης	<i>Σπάνιες</i>	Υποκαλιαιμία

	<i>Πολύ σπάνιες</i>	Υπεργλυκαιμία
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού	<i>Ασυνήθεις</i>	Επώδυνες μυϊκές συσπάσεις
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	<i>Συνήθεις</i>	Κεφαλαλγία, τρόμος
	<i>Ασυνήθεις</i>	Ζάλη
	<i>Πολύ σπάνιες</i>	Διαταραχές της γεύσης
Ψυχιατρικές διαταραχές	<i>Ασυνήθεις</i>	Διέγερση, ανησυχία, νευρικότητα, διαταραχές ύπνου
	<i>Πολύ σπάνιες</i>	Κατάθλιψη, διαταραχές της συμπεριφοράς (κυρίως στα παιδιά)
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωρακίου	<i>Συνήθεις</i>	Ήπιος ερεθισμός του λάρυγγα, βήχας, βράγχος φωνής
	<i>Σπάνιες</i>	Βρογχόσπασμος
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	<i>Ασυνήθεις</i>	Εκχυμώσεις
Αγγειακές διαταραχές	<i>Πολύ σπάνιες</i>	Μεταβολές της αρτηριακής πίεσης

Όπως συμβαίνει με όλα τα εισπνεόμενα φάρμακα, σε πολύ σπάνιες περιπτώσεις, μπορεί να παρατηρηθεί παράδοξος βρογχόσπασμος (Βλέπε λήμμα 4.4 Ιδιαίτερες προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση).

Η θεραπεία με β_2 -διεγέρτες μπορεί να έχει σαν αποτέλεσμα αύξηση στα επίπεδα στο αίμα της ινσουλίνης, των ελεύθερων λιπαρών οξέων, της γλυκερόλης και των κετονών.

4.9 Υπερδοσολογία

Η υπερδοσολογία της φορμοτερόλης πιθανά να οδηγήσει σε συμπτωματολογία τυπική της δράσης των β_2 -αδρενεργικών διεγερτών: τρόμο, κεφαλαλγία, αίσθημα παλμών. Συμπτώματα που έχουν αναφερθεί σε μεμονωμένες περιπτώσεις είναι ταχυκαρδία, υπεργλυκαιμία, υποκαλιαιμία, παράταση του QTc-διαστήματος, αρρυθμία, ναυτία και

έμετος. Συνιστάται υποστηρικτική και συμπτωματική αντιμετώπιση. Χορήγηση 90 mcg φορμοτερόλης κατά τη διάρκεια 3 ωρών σε ασθενείς με οξεία απόφραξη των αεραγωγών δεν δημιούργησε ερωτηματικά σχετικά με την ασφάλεια του φαρμάκου.

Οξεία υπερδοσολογία με βουδεσονίδη, ακόμα και σε υπερβολικές δόσεις, δεν αναμένεται να αποτελέσει κλινικό πρόβλημα. Σε μακροχρόνια χρήση υπερβολικών δόσεων γλυκοκορτικοστεροειδών είναι δυνατό να παρουσιασθούν οι γνωστές συστηματικές ανεπιθύμητες ενέργειες, όπως 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 εξασφάλιση κατάλληλης θεραπείας με εισπνεόμενο κορτικοστεροειδές.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Αδρενεργικά και άλλα φάρμακα για αποφρακτικές νόσους των αεραγωγών

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 τη μείωση των παροξύνσεων του άσθματος. Οι ιδιαίτερες ιδιότητες της βουδεσονίδης και της φορμοτερόλης επιτρέπουν την χορήγηση του συνδυασμού 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 δοσοεξαρτώμενη αντιφλεγμονώδη δράση στους αεραγωγούς, με αποτέλεσμα τη μείωση των συμπτωμάτων και την εκδήλωση λιγότερων παροξύνσεων του άσθματος. Η εισπνεόμενη βουδεσονίδη έχει λιγότερο σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες από τα κορτικοστεροειδή που χορηγούνται συστηματικά. Ο ακριβής μηχανισμός, εκ του οποίου προκύπτει η αντιφλεγμονώδης δράση των γλυκοκορτικοειδών, δεν είναι γνωστός.

Φορμοτερόλη

Η φορμοτερόλη είναι ένας εκλεκτικός αγωνιστής των β_2 -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 την εφάπαξ χορήγηση.

Symbicort Turbuhaler

Κλινική αποτελεσματικότητα του Symbicort ως θεραπεία συντήρησης

Κλινικές μελέτες με ενήλικες έδειξαν ότι η προσθήκη της φορμοτερόλης στη θεραπεία του άσθματος με βουδεσονίδη συνέβαλε στη βελτίωση των συμπτωμάτων της νόσου και της πνευμονικής λειτουργίας, όπως επίσης και στη μείωση των παροξύνσεων.

Σε δύο μελέτες διάρκειας 12 εβδομάδων η επίδραση του Symbicort στη λειτουργία των πνευμόνων ήταν ίδια με αυτή του ελεύθερου συνδυασμού της φορμοτερόλης και της βουδεσονίδης και μεγαλύτερη από αυτή της βουδεσονίδης μόνης. Όλες οι ομάδες θεραπείας χρησιμοποίησαν ένα β_2 -διεγέρτη βραχείας δράσης κατ' επίκληση. Δεν υπάρχουν ενδείξεις εξασθένησης της αντιασθματικής δράσης με την πάροδο του χρόνου.

Σε μια παιδιατρική μελέτη 12 εβδομάδων σε 85 παιδιά ηλικίας 6-11 ετών, χορηγήθηκε Symbicort ως θεραπεία συντήρησης (2 εισπνοές των 80 μικρογραμμάρια/4,5 μικρογραμμάρια/εισπνοή δύο φορές την ημέρα), μαζί με β_2 -διεγέρτη βραχείας δράσης κατ' επίκληση. Η πνευμονική λειτουργία βελτιώθηκε και η θεραπεία ήταν καλά ανεκτή συγκριτικά με την αντίστοιχη δόση βουδεσονίδης Turbuhaler.

Κλινική αποτελεσματικότητα του Symbicort ως θεραπεία συντήρησης και ανακούφισης

Συνολικά 12076 ασθματικοί ασθενείς συμπεριελήφθησαν σε πέντε διπλές-τυφλές κλινικές μελέτες αποτελεσματικότητας και ασφάλειας (4447 τυχαιοποιήθηκαν σε Symbicort ως θεραπεία συντήρησης και ανακούφισης) για 6 ή 12 μήνες. Οι ασθενείς έπρεπε να έχουν συμπτώματα παρά την καθημερινή χρήση εισπνεόμενου γλυκοκορτικοστεροειδούς.

Η χορήγηση Symbicort 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 Symbicort σε υψηλότερη δόση συντήρησης με τερβουταλίνη ως ανακουφιστικό

φάρμακο (στη μελέτη 735) και του Symbicort σε ίδια δόση συντήρησης με φορμοτερόλη ή τερβουταλίνη ως ανακουφιστικό φάρμακο (μελέτη 734) (πίνακας 1). Στην μελέτη 735, η πνευμονική λειτουργία, ο έλεγχος των συμπτωμάτων, και η λήψη ανακουφιστικής αγωγής ήταν όμοια σε όλες τις ομάδες θεραπείας. Συνολικά και στις 5 μελέτες, οι ασθενείς που λάμβαναν το Symbicort 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 1 Γενική επισκόπηση των σοβαρών παροξύνσεων στις κλινικές μελέτες

No Μελέτης, Διάρκεια	Ομάδες θεραπείας	N	Σοβαρές παροξύνσεις/ ^α	
			Αριθμός Επεισοδίων	Παροξύνσεις/ ασθενή-έτος
Μελέτη 735, 6 μήνες	Symbicort 160/4.5 mcg bd + κατ'επίκληση	1103	125	0.23 ^β
	Symbicort 320/9 mcg bd + terbutaline 0.4 mg κατ'επίκληση	1099	173	0.32
	Salmeterol/fluticasone 2x25/125 mcg bd + terbutaline 0.4 mg κατ'επίκληση	1119	208	0.38
Μελέτη 734, 12 μήνες	Symbicort 160/4.5 mcg bd + κατ'επίκληση	1107	194	0.19 ^β
	Symbicort 160/4.5 mcg bd + formoterol 4.5 mcg κατ'επίκληση	1137	296	0.29
	Symbicort 160/4.5 mcg bd + terbutaline 0.4 mg κατ'επίκληση	1138	377	0.37

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

^β Η μείωση της συχνότητας των παροξύνσεων είναι στατιστικά σημαντική ($P < 0.01$) και για τις δύο συγκρίσεις

Σε 2 άλλες μελέτες με ασθενείς που χρειάζονταν ιατρική φροντίδα λόγω οξέων συμπτωμάτων άσθματος, το Symbicort παρείχε γρήγορη και αποτελεσματική ανακούφιση από τον βρογχόσπασμο όμοια με τη σαλβουταμόλη και τη φορμοτερόλη.

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Απορρόφηση

Το Symbicort Turbuhaler και τα επιμέρους συστατικά του σε ελεύθερο συνδυασμό έχουν δείξει ότι είναι βιοϊσοδύναμα σε σχέση με τη συστηματική βιοδιαθεσιμότητα της βουδεσονίδης και της φορμοτερόλης, αντίστοιχα. Ωστόσο, έχει παρατηρηθεί μικρού

βαθμού επίταση της καταστολής της κορτιζόλης μετά τη χορήγηση του Symbicort σε σύγκριση με αυτή των επιμέρους συστατικών σε ελεύθερο συνδυασμό. Η συγκεκριμένη διαφορά δεν θεωρείται ότι έχει επίπτωση στην κλινική ασφάλεια του προϊόντος.

Δεν υπάρχει ένδειξη φαρμακοκινητικής αλληλεπίδρασης μεταξύ βουδεσονίδης και φορμοτερόλης.

Οι φαρμακοκινητικές παράμετροι για τις αντίστοιχες ουσίες ήταν συγκρίσιμες μετά τη χορήγηση της βουδεσονίδης και της φορμοτερόλης είτε μεμονωμένα σε ελεύθερο συνδυασμό είτε σαν Symbicort Turbuhaler. Για τη βουδεσονίδα, 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 ίδια μετά τη χορήγηση του σταθερού συνδυασμού.

Η εισπνεόμενη βουδεσονίδα απορροφάται ταχέως και η μέγιστη συγκέντρωση στο πλάσμα επιτυγχάνεται μέσα σε 30 λεπτά μετά την εισπνοή. Όπως αποδείχθηκε από κλινικές μελέτες, η μέση τιμή εναπόθεσης της βουδεσονίδης στους πνεύμονες, μετά την εισπνοή μέσω του Turbuhaler, κυμαίνεται από 32% έως 44% της εισπνεόμενης δόσης. Η συστηματική βιοδιαθεσιμότητα είναι περίπου το 49% της εισπνεόμενης δόσης. Σε παιδιά ηλικίας 6-16 ετών η εναπόθεση στους πνεύμονες κυμαίνεται σε όμοια επίπεδα με αυτά των ενηλίκων κατά τη χορήγηση ίδιων δόσεων, η δε συγκέντρωση στο πλάσμα δεν προσδιορίστηκε.

Η εισπνεόμενη φορμοτερόλη απορροφάται ταχέως και η μέγιστη συγκέντρωση στο πλάσμα επιτυγχάνεται μέσα σε 10 λεπτά μετά την εισπνοή. Όπως αποδείχθηκε από κλινικές μελέτες, η μέση τιμή εναπόθεσης της φορμοτερόλης στους πνεύμονες, μετά την εισπνοή μέσω του Turbuhaler κυμαίνεται από 28% έως 49% της εισπνεόμενης δόσης. Η συστηματική βιοδιαθεσιμότητα είναι περίπου το 61% της εισπνεόμενης δόσης.

Κατανομή και μεταβολισμός

Η σύνδεση με τις πρωτεΐνες του πλάσματος είναι περίπου 50% για τη φορμοτερόλη και 90% για τη βουδεσονίδα. Ο όγκος κατανομής είναι περίπου 4L/kg για τη φορμοτερόλη και 3L/kg για τη βουδεσονίδα. Η φορμοτερόλη απενεργοποιείται μέσω αντιδράσεων σύζευξης (σχηματίζονται δραστικοί Ο-απομεθυλιωμένοι και αποφορμουλιωμένοι μεταβολίτες, αλλά απαντώνται κυρίως ως μη δραστικά μόρια σύζευξης). Η

βουδεσονίδη υφίσταται εκτεταμένη βιομετατροπή (περίπου 90%) κατά την πρώτη δίοδο από το ήπαρ, σε μεταβολίτες με μικρή γλυκοκορτικοειδική δραστικότητα. Η γλυκοκορτικοειδική δραστικότητα των κυριότερων μεταβολιτών της βουδεσονίδης, δηλ. της 6-β-hydroxybudesonide και της 16-α-hydroxy-prednisolone, είναι μικρότερη του 1% της βουδεσονίδης. Δεν υπάρχει καμιά ένδειξη μεταβολικής αλληλεπίδρασης και αντίδρασης εκτόπισης μεταξύ φορμοτερόλης και βουδεσονίδης.

Απομάκρυνση

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

Η βουδεσονίδη απομακρύνεται μέσω μεταβολισμού και διασπάται κυρίως από το ένζυμο CYP3A4. Οι μεταβολίτες της βουδεσονίδης απομακρύνονται με τα ούρα αμετάβλητοι ή σε συζευγμένη μορφή. Μόνο μια αμελητέα ποσότητα αμετάβλητης βουδεσονίδης ανιχνεύεται 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 υπολογίζεται κατά μέσο όρο στις 4 ώρες.

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

5.3 Προκλινικά στοιχεία για την ασφάλεια

Από μελέτες τοξικότητας σε πειραματόζωα της βουδεσονίδης και φορμοτερόλης σε ελεύθερη μορφή ή σταθερό συνδυασμό, παρατηρήθηκαν επιδράσεις, οι οποίες συσχετίζονται με την υπερβολική φαρμακολογική δραστικότητα.

Σε μελέτες αναπαραγωγής σε πειραματόζωα, τα κορτικοστεροειδή, όπως η βουδεσονίδη, έδειξαν ότι προκαλούν δυσμορφίες (υπερωϊοσχιστία ή σκελετικές δυσμορφίες). Ωστόσο, τα αποτελέσματα αυτά των δοκιμασιών σε πειραματόζωα δεν φαίνεται να αφορούν τον άνθρωπο στις συνιστώμενες δόσεις. Μελέτες αναπαραγωγής σε πειραματόζωα με τη φορμοτερόλη έδειξαν μια ελαφρά μείωση της γονιμότητας των αρρένων επιμύων 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. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

6.1 Έκδοχα

Λακτόζη μονοϋδρική (η οποία περιέχει πρωτεΐνες γάλατος)

6.2 Ασυμβατότητες

Δεν εφαρμόζεται.

6.3 Διάρκεια ζωής

2 χρόνια

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Να μη φυλάσσεται σε θερμοκρασία άνω των 30° C. Ο περιέκτης να φυλάσσεται καλά κλεισμένος.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Το Symbicort Turbuhaler είναι συσκευή εισπνοών, πολλαπλών δόσεων, ξηράς σκόνης. Η συσκευή είναι λευκού χρώματος με περιστρεφόμενη λαβή, κόκκινου χρώματος. Η συσκευή αποτελείται από διαφορετικά πλαστικά υλικά (PP, PC, HDPE, LDPE, LLDPE, PBT). Κάθε συσκευή περιέχει 60 ή 120 δόσεις. Σε κάθε εξωτερικό περιέκτη υπάρχουν 1, 2, 3, 10 ή 18 συσκευές εισπνοών. Μπορεί να μην κυκλοφορούν στην αγορά όλες οι συσκευασίες.

6.6 Οδηγίες χρήσης

Δεν υπάρχουν ιδιαίτερες απαιτήσεις.

6.7 Κάτοχος άδειας κυκλοφορίας

AstraZeneca A.E.,

Θεοτοκοπούλου 4 & Αστροναυτών,

151 25 Μαρούσι

7. ΑΡΙΘΜΟΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

60736/03.10.2006

**8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ
ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

04.05.2001/03.10.2006

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

17.02.2009