

**ПРИЛОЖЕНИЕ I**

**КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА**

## 1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Симбикорт 160 микрограма/4,5 микрограма/впръскване, суспензия под налягане за инхалация  
Symbicort 160 micrograms/4.5 micrograms/actuation pressurised inhalation, suspension

## 2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка получена доза (дозата, преминаваща през мундщука), съдържа: будезонид (budesonide) 160 микрограма/впръскване и формотеролов фумарат дихидрат (formoterol fumarate dihydrate) 4,5 микрограма/впръскване.

Това е еквивалентно на измерена доза будезонид (budesonide) 200 микрограма/впръскване и формотеролов фумарат дихидрат (formoterol fumarate dihydrate) 6 микрограма/впръскване.

За пълния списък на помощните вещества, вижте точка 6.1.

## 3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Суспензия под налягане за инхалация.

Бяла суспензия в алуминиев контейнер, поместен в червен пулверизатор със сива капачка.

## 4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

### 4.1 Терапевтични показания

#### **Хронична обструктивна белодробна болест (ХОББ)**

Симбикорт е показан при възрастни на и над 18 години за симптоматично лечение при пациенти с ХОББ с форсиран експираторен обем за една секунда (ФЕО<sub>1</sub>) < 70 % от очаквания нормален (след бронходилататор) и анамнеза за екзацербации, въпреки редовното лечение с бронходилататори (вж. също точка 4.4).

### 4.2 Дозировка и начин на приложение

Начин на приложение: За инхалаторно приложение

#### **ХОББ**

*Препоръчителна дозировка:*

*Възрастни:* 2 впръсквания два пъти дневно.

#### **Обща информация**

*Специални групи пациенти:*

Няма специални изисквания за дозировката при пациенти в старческа възраст. Няма данни за употребата на Симбикорт при пациенти с чернодробно или бъбречноувреждане. Понеже будезонид и формотерол се елиминират основно чрез метаболизиране в черния дроб, при пациенти с тежка чернодробна цироза може да се очаква повишаване на експозицията.

*Педиатрична популация*

Няма съответно приложение на Симбикорт 160 микрограма/4,5 микрограма при деца на или под 11 години и при подрастващи на 12 до 17 години за симптоматично лечение на ХОББ.

#### **Инструкции за правилната употреба на Симбикорт:**

При впръскване на Симбикорт част от суспензията излиза от контейнера с висока скорост. Когато пациентът вдиша през мундщука по същото време, когато задейства инхалатора, субстанцията се увеличава от вдишания въздух в дихателните пътища.

Обикновено се препоръчва употреба на обемна камера (напр. AeroChamber Plus Flow Vu или AeroChamber Plus) със Симбикорт (суспензия под налягане за инхалация) особено при пациенти, които имат или е вероятно да изпитват затруднение да координират впръскването при инхалиране (вж. точка 5.2).

**Бележка:** Пациентите трябва да бъдат инструктирани за правилната употреба и грижа за техния инхалатор и обемна камера, а тяхната техника на инхалиране трябва да бъде проверена, за да осигури оптимално доставено количество от инхалираното лекарство в белите им дробове. Важно е пациентът да бъде инструктиран:

- Внимателно да прочете инструкциите за употреба в листовката за пациента, която е опакована с всеки инхалатор.
- Ако се използва обемна камера, внимателно да прочете инструкциите за употреба в листовката с инструкции, която е опакована с всяка обемна камера.
- Да не използва инхалатора, ако сушителят, който е в книжната обвивка, е изтекъл от опаковката си.
- Да разклаща инхалатора добре поне 5 секунди преди всяка употреба, за да се смеси съдържането му както трябва.
- Да подготвя инхалатора за първа употреба, като впръска два пъти във въздуха, когато инхалаторът е нов, не е използван повече от една седмица или ако е бил изпуснат.
- Да махне капачето на мундщука.
- Да държи инхалатора изправен.
- Да постави мундщука в устата. Докато вдишва бавно и дълбоко, да задържи пулверизатора здраво натиснат, за да се освободи лекарството. Да продължи да вдишва и да задържи дъх за около 10 секунди, или доколкото е комфортно. Да инхалира едновременно с впръскването от инхалатора, за да се подсигури достигане на активните субстанции до белите дробове.
- Да разклати инхалатора отново и да повтори.
- Да постави капачето на мундщука след употреба.
- Да изплаква устата си с вода след инхалиране на предписаната доза, за да сведе до минимум риска от развитие на орофарингеална кандидоза.
- Да почиства мундщука на инхалатора редовно, поне веднъж седмично със суха кърпа.
- Да не поставя инхалатора във вода.

#### 4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активните вещества или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

#### 4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Пациентите трябва да бъдат съветвани винаги да носят у себе си инхалатора си за лечение „при нужда“.

На пациентите трябва да се напомня да приемат тяхната поддържаща доза Симбикорт, както им е предписано, дори когато нямат симптоми.

Препоръчва се спирането на лечението със Симбикорт да не става без наблюдението на лекар.

Ако даден пациент смята, че лечението му е неефикасно трябва да потърси медицинска помощ. Внезапното и прогресивно влошаване на контрола на ХОББ е потенциално животозастрашаващо и пациентът трябва да бъде преоценен спешно. В подобна ситуация трябва да се има предвид

необходимостта от интензифициране на кортикостероидното лечение, напр. чрез провеждане на курс с перорални кортикостероиди или чрез антибиотично лечение, ако има данни за инфекция.

Няма налични данни от клинични проучвания със Симбикорт при пациенти с ХОББ с  $\text{ФЕО}_1 > 50\%$  от очаквания нормален преди бронходилататор и с  $\text{ФЕО}_1 < 70\%$  от очаквания нормален след бронходилататор (вж. точка 5.1).

Както и при други инхалаторни лекарствени продукти, може да се развие парадоксален бронхоспазъм със засилване на хриповете и задуха непосредствено след приема. Ако се развие парадоксален бронхоспазъм, приложението на Симбикорт трябва да се прекрати незабавно; състоянието на пациента трябва да се преоцени и, ако това е необходимо, да се започне алтернативно лечение. Парадоксалният бронхоспазъм се повлиява от бързодействащи инхалаторни бронходилататори и трябва да се лекува незабавно (вж. точка 4.8).

При приложение, на който и да е инхалаторен кортикостероид, могат да се развият системни ефекти, особено при предписването му във високи дози за продължително време. Вероятността за развитие на такива ефекти е много по-малка при инхалаторно лечение, отколкото при лечение с перорални кортикостероиди. Възможните системни ефекти включват синдром на Cushing, къшингоиден хабитус, надбъбречна супресия, забавяне на растежа при деца и юноши, понижаване на минералната костна плътност, катаракта и глаукома, и по-рядко редица психологически или поведенчески ефекти, включително психомоторна хиперактивност, нарушение на съня, безпокойство, депресия или агресия (особено при деца) (вж. точка 4.8).

Трябва да се имат предвид потенциалните ефекти върху костната плътност, особено при пациенти на лечение във високи дози за продължително време и със съпътстващи рискови фактори за развитие на остеопороза. Дългосрочните проучвания на лечение с инхалаторен будезонид при деца на средна дневна доза 400 микрограма (измерена доза) или при възрастни на дневна доза 800 микрограма (измерена доза) не показват значими ефекти върху минералната костна плътност. Няма налична информация относно ефекта на Симбикорт в по-високи дози.

Ако има някаква причина да се предполага, че надбъбречната функция може да е нарушена в резултат на предшестващо лечение с кортикостероиди, преминаването към лечение със Симбикорт трябва да се осъществява с повишено внимание.

Ползите от инхалаторната терапия с будезонид обикновено ще сведе до минимум необходимостта от прием на перорални кортикостероиди, но пациентите, преминаващи от перорални на инхалаторни кортикостероиди могат да останат в риск от нарушаване на надбъбречния резерв за значителен период от време. Възстановяването след спиране на перорална кортикостероидна терапия може да отнеме значително време и следователно, при пациентите, зависими от перорална кортикостероидна терапия, които се прехвърлят на инхалаторен будезонид, рискът от нарушена надбъбречна функция може да остане за значителен период от време. При такива обстоятелства, функцията на оста хипоталамус-хипофиза-надбъбрек трябва да се проследява редовно.

Продължителното лечение с високи дози инхалаторни кортикостероиди, по-специално с по-високи от препоръчителните дози, също може да доведе до клинично значима адренална супресия. Следователно, по време на периоди на стрес като тежки инфекции или планови операции, трябва да се има предвид допълнително системно обезпечаване с кортикостероиди. Бързото намаляване на дозата на кортикостероидите може да отключи остра надбъбречна недостатъчност. Белезите и симптомите на острата надбъбречна недостатъчност могат да са неясни, като могат да включват анорексия, загуба на тегло, болка в корема, отпадналост, главоболие, гадене, повръщане, подтиснато съзнание, гърчове, хипотония и хипогликемия.

Лечението с допълнителните системни кортикостероиди не трябва да се спира рязко.

По време на преминаване от перорална терапия към Симбикорт, ще се претърпи значително по-ниско системно кортикостероидно действие, което може да доведе до появата на алергични или артритни

симптоми, като ринит, екзема и мускулна и ставна болка. За тези състояния трябва да се започне специфично лечение. Трябва да се подозира ефект на обща глюкокортикоидна недостатъчност, ако, в редки случаи, се появят симптоми като умора, главоболие, гадене и повръщане. В такива случаи понякога е необходимо временно повишаване на дозата на пероралния глюкокортикоид.

За да се сведе до минимум рискът от развитие на орофарингеална кандидоза (вж. точка 4.8), пациентите трябва да бъдат съветвани да изплакват устата си с вода след всяка инхалация на доза.

Трябва да се избягва едновременното лечение с итраконазол, ритонавир или други мощни инхибитори на СYP3A4 (вж. точка 4.5). Ако това не е възможно, интервалът между приемите на взаимодействащите си медикаменти трябва да е максимално дълъг.

Симбикорт трябва да се прилага с повишено внимание при пациенти с тиреотоксикоза, феохромоцитом, захарен диабет, нелекувана хипокалиемия, хипертрофична обструктивна кардиомиопатия, идиопатична подклапна аортна стеноза, тежка артериална хипертония, аневризма или друго тежко сърдечно-съдово заболяване като исхемична болест на сърцето, тахиаритмия или тежка сърдечна недостатъчност.

С повишено внимание трябва да се подхожда при лечение на пациенти с удължен QTc интервал. Самият формотерол може да предизвика удължаване на QTc интервала.

Необходимостта от лечението и дозировката на инхалаторните кортикостероиди трябва да бъдат преоценени при пациенти с активна или латентна белодробна туберкулоза, гъбични и вирусни инфекции на дихателните пътища.

Във високи дози  $\beta_2$ -адренорецепторните миметици могат да предизвикат развитието на потенциално сериозна хипокалиемия. Едновременният прием на  $\beta_2$ -адренорецепторни миметици с лекарства, които могат да предизвикат хипокалиемия или да потенцират хипокалиемичен ефект, напр. ксантинови производни, стероиди и диуретици, може да засили възможния хипокалиемичен ефект на  $\beta_2$ -адренорецепторния миметик. Препоръчва се проследяване на серумните нива на калий по време при тези условия.

Както при приложение на всички  $\beta_2$ -адренорецепторни миметици, при пациентите с диабет трябва да се има предвид допълнителен контрол на кръвната захар.

При системно и локално приложение на кортикостероиди са възможни съобщения за зрителни смущения. Ако при пациент са налице симптоми като замъглено зрение или други зрителни смущения, пациентът трябва да бъде насочен за консултация с офталмолог за оценка на възможните причини, които могат да включват катаракта, глаукома или редки състояния и заболявания като централна серозна хориоретинопатия (ЦСХ), за които се съобщава след системно и локално използване на кортикостероиди.

#### Пневмония при пациенти с ХОББ

Наблюдава се повишена честота на пневмония, включително пневмония налагаща хоспитализация, при пациенти с ХОББ, които приемат инхалаторни кортикостероиди. Има някои данни за повишен риск от пневмония при повишаване на стероидната доза, но това не се демонстрира убедително в рамките на всички проучвания.

Няма убедително клинично доказателство за разлики в рамките на класа между инхалаторните кортикостероидни продукти, относно големината на риска от пневмония.

Лекарите трябва да проследяват за възможно развитие на пневмония при пациенти с ХОББ, тъй като клиничната картина на тези инфекции се прекрива със симптомите на екзацербации на ХОББ.

Рисковите фактори за пневмония при пациенти с ХОББ включват настоящо тютюнопушене, по-напреднала възраст, нисък индекс на телесна маса и тежка ХОББ.

## 4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

### *Фармакокинетични взаимодействия*

Мощните инхибитори на CYP3A4 (напр. кетоконазол, итраконазол, вориконазол, позаконазол, кларитромицин, телитромицин, нефазодон и HIV протеазни инхибитори) могат значително да повишат плазмените нива на будезонид и едновременното им приложение трябва да се избягва. Ако това не е възможно, времето между приложението на инхибитора и приложението на будезонид трябва да е възможно най-дълго (вж. точка 4.4).

Мощният инхибитор на CYP3A4 кетоконазол, 200 mg веднъж дневно, повишава плазмените нива на едновременно перорално приложен будезонид (единична доза от 3 mg) приблизително шест пъти. Когато кетоконазол е приложен 12 часа след будезонид, концентрацията се повишава средно само три пъти, което показва, че самостоятелното приложение може да понижи повишаването на плазмените нива. Ограничени данни за това взаимодействие при високи дози инхалаторен будезонид показват, че значително повишаване на плазмените нива (средно четири пъти) може да настъпи, ако итраконазол, 200 mg веднъж дневно, се прилага едновременно с инхалаторен будезонид (еднократна доза от 1 000 µg).

### *Фармакодинамични взаимодействия*

Бета-адренорецепторните блокери могат да отслабят или да инхибират ефекта на формотерол. Поради това, Симбикорт не трябва да се дава едновременно с бета-адренорецепторни блокери (включително и капки за очи), освен ако причините за това не са особено сериозни.

Едновременното лечение с хинидин, дизопирамид, прокаинамид, фенотиазини, антихистамини (терфенадин) и трициклични антидепресанти, може да предизвика удължаване на QTc интервала и да увеличи риска от развитие на камерни аритмии.

В допълнение приемът на L-Дора, L-тироксин, окситоцин и алкохол може да наруши сърдечния толеранс към  $\beta_2$ -симпатикомиметиците.

Едновременното лечение с инхибитори на моноаминооксидазата, включително и с медикаменти със сходни свойства като фуразолидон и прокарбазин, може да предизвика хипертонични реакции.

При пациенти, получаващи анестезия с халогенирани въглеводороди, съществува повишен риск от развитие на аритмии.

Едновременното приложение с други  $\beta$ -адренергични лекарства или антихолинергични лекарства може да има потенциално адитивен бронходилатиращ ефект.

Хипокалиемията може да повиши склонността за развитие на аритмии при пациенти, които са на лечение със сърдечни гликозиди.

## 4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

### Бременност

Липсват клинични данни за експозиция към Симбикорт или едновременно лечение с формотерол и будезонид по време на бременност. Данните от проучванията за ембриофетално развитие при плъхове не говорят за наличие на допълнителен ефект на комбинацията.

Липсват достатъчно данни от употребата на формотерол при бременни жени. В проучванията за репродуктивна токсичност при животни формотерол предизвиква развитие на нежелани реакции само при много високи системни експозиции (вж. точка 5.3).

Данните от приблизително 2 000 експозиции по време на бременност не говорят за повишен тератогенен риск, свързан с приложението на инхалаторен будезонид. От проучванията при животни

има данни, че глюкокортикостероидите предизвикват развитие на малформации (вж. точка 5.3). Предвид препоръчителните дози, не се очаква това да е от практическо значение при хора.

Проучванията при животни показват също така участие на повишените глюкокортикостероидни нива пренатално в повишаването на риска от интраутеринна ретардация на растежа, развитие на сърдечно-съдови заболявания и трайни промени в гъстотата на глюкокортикоидните рецептори, невротрансмитерния търновър и промени в поведението при експозиции под тератогенния дозов праг.

По време на бременността Симбикорт трябва да се използва само тогава, когато ползите надвишават потенциалните рискове.

#### Кърмене

Будезонид се екскретира в кърмата. При терапевтични дози обаче, не се очакват ефекти върху кърмачето. Не е известно дали при хора формотерол се екскретира в кърмата. При плъхове в млякото се откриват малки количества формотерол. Приложение на Симбикорт при жени, които кърмят, може да се има предвид само тогава, когато очакваната полза за майката надвишава възможните рискове за детето.

#### Фертилитет

Липсват данни за потенциалния ефект от употребата на будезонид върху фертилитета. Изпитванията за репродуктивна токсичност на формотерол при животни, показват леко намален фертилитет при мъжки плъхове, при висока системна експозиция (вж. точка 5.3).

### **4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини**

Симбикорт не повлиява или повлиява пренебрежимо способността за шофиране и работа с машини.

### **4.8 Нежелани лекарствени реакции**

Понеже Симбикорт съдържа и будезонид, и формотерол, при него могат да се развият същите нежелани реакции като съобщаваните за тези вещества. При едновременно приложение на двете съставки не е наблюдавано развитие на нежелани реакции с повишена честота. Най-честите, свързани с лекарствения продукт нежелани реакции, са фармакологично предвидими нежелани реакции на лечението с  $\beta_2$ -адренорецепторни миметици като тремор и палпитации. Те обичайно са леки и обикновено изчезват в рамките на няколко дни от началото на лечението.

Нежеланите реакции, свързани с приема на будезонид или формотерол, са представени по-долу, групирани по системо-органи класове и честота. Честотите се дефинират като: много чести ( $\geq 1/10$ ), чести ( $\geq 1/100$  до  $< 1/10$ ), нечести ( $\geq 1/1\,000$  до  $< 1/100$ ), редки ( $\geq 1/10\,000$  до  $< 1/1\,000$ ) и много редки ( $< 1/10\,000$ ).

**Таблица 1**

<b>СОК</b>	<b>Честота</b>	<b>Нежелана лекарствена реакция</b>
Инфекции и инфестации	Чести	Орофарингеална кандидоза Пневмония (при пациенти с ХОББ)
Нарушения на имунната система	Редки	Бързи и късни реакции на свръхчувствителност, напр. екзантем, уртикария, пруритус, дерматит, ангиоедем и анафилактични реакции
Нарушения на ендокринната система	Много редки	Синдром на Cushing, надбъбречна супресия, забавяне на растежа, понижаване на минералната костна плътност
Нарушения на метаболизма и храненето	Редки	Хипокалиемия
	Много редки	Хипергликемия
Психични нарушения	Нечести	Агресия, психомоторна хиперактивност,

		безпокойство, нарушения на съня
	Много редки	Депресия, поведенчески промени (предимно при деца)
Нарушения на нервната система	Чести	Главоболие, тремор
	Нечести	Виене на свят
	Много редки	Нарушения на вкуса
Нарушения на очите	Нечести	Замъглено зрение (вж. също точка 4.4)
	Много редки	Катаракта и глаукома
Сърдечни нарушения	Чести	Палпитации
	Нечести	Тахикардия
	Редки	Аритмии, напр. предсърдно мъждене, надкамерна тахикардия, екстрасистоли
	Много редки	Ангина пекторис, удължаване на QTc интервала
Съдови нарушения	Много редки	Колебания на артериалното налягане
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	Чести	Леко дразнене на гърлото, кашлица, дрезгав глас
	Редки	Бронхоспазъм
Стомашно-чревни нарушения	Нечести	Гадене
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Нечести	Кръвонасядания
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	Нечести	Мускулни крампи

Орофарингеалната кандидоза се дължи на отлагане на лекарствения продукт в орофаринкса. За да намалят този риск, пациентите трябва да бъдат съветвани след прием на всяка доза да изплакват устата си с вода. Орофарингеалната кандидозна инфекция обикновено отговаря на локалното противогъбично лечение, без да е необходимо да се прекратява инхалаторния кортикостероид.

Както и при други инхалаторни медикаменти, много рядко – при по-малко от 1 на всеки 10 000 човека, може да се развие парадоксален бронхоспазъм, проявяващ се със засилване на хриповете и задуха непосредствено след приема на дозата. Парадоксалният бронхоспазъм се повлиява от бързодействащи инхалаторни бронходилататори и трябва да се лекува незабавно. Приложението на Симбикорт трябва да се спре незабавно, състоянието на пациента да се преоцени и, ако това е необходимо, да се започне алтернативно лечение (вж. точка 4.4).

При приложение, на който и да е инхалаторен кортикостероид, могат да се развият системни ефекти, особено при предписването му във високи дози за продължително време. Вероятността за развитие на такива ефекти е много по-малка, отколкото при лечение с перорални кортикостероиди. Възможните системни ефекти включват синдром на Къшинг (Cushing), къшингоиден хабитус, надбъбречна супресия, забавяне на растежа при деца и юноши, понижаване на минералната костна плътност, катаракта и глаукома. Може да се развият и повишена податливост към инфекции и нарушена способност за приспособяване към стрес. Тези ефекти вероятно зависят от дозата, времето на експозиция, съпътстващия или предшестваша прием на кортикостероиди и индивидуалната чувствителност.

Лечението с  $\beta_2$ -адренорецепторни миметици може да доведе до повишаване на стойностите на инсулина, свободните мастни киселини, глицерола и кетотелата в кръвта.

#### Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция до:

## **България**

Изпълнителна агенция по лекарствата

ул. „Дамян Груев” № 8

1303 София

Тел.: +359 2 8903417

уебсайт: [www.bda.bg](http://www.bda.bg).

### **4.9 Предозиране**

Предозирането с формотерол вероятно би довело до развитие на ефекти, които са типични за  $\beta_2$ -адренорецепторните миметици: тремор, главоболие, палпитации. Симптомите, за които има съобщения от изолирани случаи, са тахикардия, хипергликемия, хипокалиемия, удължен QTc интервал, аритмия, гадене и повръщане. Може да е показано провеждането на поддържащо и симптоматично лечение. Доза от 90 микрограма, приложена за три часа при пациенти с остра бронхообструкция, не е предизвикала развитие на проблеми по отношение на безопасността.

Не се очаква остро предозиране на будезонид, дори и в изключително високи дози, да представлява клиничен проблем. При продължителния му прием във високи дози, могат да се развият системни глюкокортикостероидни ефекти като хиперкортицизъм и надбъбречна супресия.

Ако се налага лечението със Симбикорт да се спре поради предозиране на формотероловата компонента на медикамента, трябва да се има предвид обезпечаването на подходящо лечение с инхалаторен кортикостероид.

## **5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА**

### **5.1 Фармакодинамични свойства**

Фармакотерапевтична група: Лекарства за обструктивни заболявания на дихателните пътища:  
Адренергични медикаменти за инхалаторно приложение

АТС код: R03AK07

#### Механизъм на действие и фармакодинамични ефекти

Симбикорт съдържа формотерол и будезонид, които имат различни механизми на действие и показват адитивни ефекти по отношение на намаляване на екзацербациите на ХОББ.

#### *Будезонид*

Будезонид е глюкокортикостероид, който, инхалиран, има дозозависим противовъзпалителен ефект в дихателните пътища, водещ до подтискане на симптомите и намаляване на броя на екзацербациите на ХОББ. Инхалаторният будезонид има по-слабо изразени нежелани ефекти от системните кортикостероиди. Точният механизъм, отговорен за противовъзпалителното действие на глюкокортикостероидите, не е известен.

#### *Формотерол*

Формотерол е селективен  $\beta_2$ -адренорецепторен миметик, който инхалиран, води до бърза и продължителна релаксация на бронхиалната гладка мускулатура при пациенти с обструкция на дихателните пътища. Бронходилаторният му ефект е дозозависим, с начало на ефекта в рамките на 1-3 минути. Продължителността на ефекта му е поне 12 часа след еднократен прием.

#### Клинична ефикасност и безопасност

Ефикасността и безопасността на Симбикорт (суспензия под налягане за инхалация)

160 микрограма/4,5 микрограма при симптоматично лечение на пациенти с ХОББ са оценени две 12-месечни проучвания (Проучване 001 и 003) и едно 6-месечно проучване (Проучване 002). Симбикорт 160 микрограма/4,5 микрограма, 2 инхалации два пъти дневно, е сравнен със съответната доза

формотеролов фумарат дихидрат (4,5 µg, 2 инхалации два пъти дневно) в проучване 001, 002 и 003, и съответната доза будезонид (160 µg, 2 инхалации два пъти дневно) в проучване 002.

Първичните крайни точки са предозовия ФЕО<sub>1</sub> и едночасовия постдозов ФЕО<sub>1</sub> (Проучване 001 и 002), и ХОББ екзацербации (Проучване 003). Общо 4 887 пациенти с умерена до тежка степен на ХОББ са рандомизирани в трите проучвания, от които 1 178 са приемали Симбикорт 160 микрограма/4,5 микрограма. Включващият критерий за всички три проучвания е ФЕО<sub>1</sub> < 50 % от очаквания нормален. Средният постбронходилататорен ФЕО<sub>1</sub> при скриниране в проучванията е 39 % от очаквания нормален.

В Проучвания 001 и 002, Симбикорт 160 микрограма/4,5 микрограма превъзхожда плацебо по отношение на постдозовия ФЕО<sub>1</sub> (съответно 180 ml и 170 ml средно повишение) и предозовия (в края на дозовия интервал) ФЕО<sub>1</sub> (съответно 90 ml и 80 ml средно повишение).

В Проучвания 001 и 002, Симбикорт 160 микрограма/4,5 микрограма превъзхожда също и формотерол по отношение на постдозовия ФЕО<sub>1</sub> (съответно 30 ml и 40 ml средно повишение) и предозовия (в края на дозовия интервал) ФЕО<sub>1</sub> (съответно 40 ml и 40 ml средно повишение).

В 12-месечното проучване (001), Симбикорт 160 микрограма/4,5 микрограма води до статистически значимо и клинично значимо намаляване на броя на тежките екзацербации (дефинирани като влошаване на ХОББ, което налага употребата на перорални кортикостероиди и/или хоспитализация), с 37 % намаляване на екзацербациите (p<0,001) спрямо плацебо и 25 % намаляване на екзацербациите (p=0,004) спрямо формотерол. Симбикорт значително намалява риска от първа тежка екзацербация със 34 % спрямо плацебо (p<0,001) и със 23 % спрямо формотерол (p=0,015).

Симбикорт 160 микрограма/4,5 микрограма също така значително намалява случаите на задух, дневната употреба на облекчаваша терапия, събужданията през нощта и подобрява качеството на живот по отношение на здравето (отчетено чрез общия скор от Респираторния въпросник на St. George [St. George Respiratory Questionnaire]), спрямо плацебо в двете проучвания.

Направени са няколко измервания на ФЕО<sub>1</sub> в рамките на 12 часа, в подгрупи пациенти в двете Проучвания 001 и 002. Средното време до настъпване на бронходилатация (> 15 % повишение на ФЕО<sub>1</sub>) се наблюдава на 5-тата минута при пациенти, които получават Симбикорт 160 микрограма/4,5 микрограма. Максималното подобрение на ФЕО<sub>1</sub> настъпва приблизително 2 часа след прием на дозата и бронходилатиращият ефект след дозиране в повечето случаи се запазва в продължение на 12 часа.

Във второ 12-месечно проучване (003), Симбикорт 160 микрограма/4,5 микрограма води до статистически значимо намаляване на тежките екзацербации в сравнение с формотерол, с 35 % понижение на броя на екзацербациите (P<0,001) и 21 % понижение на риска от първа екзацербация (p=0,026).

Лечението се толерира добре. Оценка на безопасността в трите проучвания установява профил на безопасност на Симбикорт, който съответства на установените профили на Симбикорт Турбухалер и инхалаторните монопродукти будезонид и формотерол.

#### Педиатрична популация

Няма релевантна употреба на Симбикорт 160 микрограма/4,5 микрограма при деца и подрастващи за симптоматично лечение на ХОББ.

## **5.2 Фармакокинетични свойства**

#### Абсорбция

След прием на Симбикорт (суспензия под налягане за инхалация) 160 микрограма/4,5 микрограма (две или четири инхалации два пъти дневно), за 5 дни при здрави пациенти, плазмената концентрация

на будезонид се е повишила съразмерно с дозата. Индексът на акумулиране за групата, която получава две инхалации два пъти дневно е 1,32 за будезонид и 1,77 за формотерол.

В едно проучване с еднократно дозиране 12 инхалации Симбикорт (суспензия под налягане за инхалация) 80 микрограма/4,5 микрограма (обща доза 960/54 µg), са приложени на пациенти с ХОББ. Средната максимална плазмена концентрация на будезонид 3,3 nmol/L настъпва на 30-тата минута от дозиране, докато средната максимална плазмена концентрация на формотерол 167 pmol/l е достигната бързо на 15-тата минута от дозиране.

В едно проучване с еднократно дозиране 8 инхалации Симбикорт (суспензия под налягане за инхалация) - 160 микрограма/4,5 микрограма (обща доза 1280/36 µg) и Симбикорт Турбухалер 160 микрограма/4,5 микрограма (обща доза 1280/36 µg), са приложени на здрави доброволци. Симбикорт (суспензия под налягане за инхалация) доставя сравнимо количество активно вещество до системната циркулация като Симбикорт Турбухалер. AUC за компонентата будезонид в Симбикорт - (суспензия под налягане за инхалация) е 90 % от тази на сравнителния Турбухалер. AUC за компонентата формотерол в Симбикорт (суспензия под налягане за инхалация) е 116 % от тази на сравнителния Турбухалер.

Системната експозиция на будезонид и формотерол в Симбикорт (суспензия под налягане за инхалация) 160 микрограма/4,5 микрограма със и без обемна камера AeroChamber Plus Flow Vu е оценена в проучване проведено при здрави доброволци.

Общата системна експозиция на Симбикорт (суспензия под налягане за инхалация) приложена през обемна камера AeroChamber Plus Flow Vu е повишена в сравнение с общата системна експозиция приложена без обемна камера, съответно със средна AUC 68% и 77% по-висока за будезонид и формотерол. Все пак, най-високите повишения в експозицията с обемна камера са наблюдавани при пациенти, показващи слаба експозиция без обемна камера (най-вероятно поради лоша техника на инхалиране).

Няма данни за фармакокинетични взаимодействия между будезонид и формотерол.

#### Разпределение и биотрансформация

За формотерол свързането с плазмените протеини е приблизително 50 %, а за будезонид – 90 %. Обемът на разпределение на формотерол е около 4 l/kg, а на будезонид – 3 l/kg. Формотерол се инактивира чрез конюгиране (образуват се активни О-деметирирани и деформилирани метаболити, но те се откриват главно като инактивирани конюгати). Будезонид се подлага на интензивна (в приблизително 90 %) биотрансформация при първото преминаване през черния дроб, при което се образуват метаболити с ниска глюкокортикостероидна активност. Глюкокортикостероидната активност на главните метаболити, 6-β-хидроксибудезонид и 16-α-хидроксипреднизолон, е под 1 % от тази на будезонид. Няма данни за взаимодействия на метаболитите или за изместване между формотерол и будезонид.

#### Елиминиране

Основната част от приетия формотерол се трансформира чрез чернодробен метаболизъм и се елиминира през бъбреците. След инхалиране 8 % до 13 % от получената доза формотерол се елиминира непроменена с урината. Формотерол има висок системен клирънс (приблизително 1,4 l/min), а терминалният му полуживот е приблизително 17 часа.

Будезонид се елиминира чрез метаболизиране, катализирано главно от ензима CYP3A4. Метаболитите на будезонид се елиминират с урината като такива или конюгирани. В урината се открива само пренебрежимо количество непроменен будезонид. Будезонид има висок системен клирънс (приблизително 1,2 l/min), а плазменият му полуживот след интравенозно инжектиране е средно 4 часа.

Фармакокинетиката на будезонид или формотерол при пациенти с бъбречна недостатъчност не е известна. Възможно е експозициите на будезонид и формотерол да се повишават при пациенти с чернодробни заболявания.

#### Линейност/нелинейност

Системната експозиция на будезонид и формотерол е в линейна корелация с приложената доза.

### **5.3 Предклинични данни за безопасност**

Токсичността, наблюдавана при проучвания с животни на будезонид и формотерол, прилагани в комбинация или поотделно, се изразява в ефекти, свързани със засилена фармакологична активност.

В проучванията за репродуктивна токсичност при животни, кортикостероидите като будезонид предизвикват малформации (вълча уста, скелетни малформации). Изглежда обаче, че тези резултати при животни не са съотносими за хора при прием в препоръчителните дози. Проучванията за репродуктивна токсичност на формотерол при животни показват леко намален фертилитет при мъжки плъхове при високи системни експозиции и нарушена нидация, както и понижена ранна постнатална преживяемост и понижено тегло на новороденото при значително по-високи системни експозиции от достиганите в клиничната практика. Изглежда обаче, че тези резултати не са съотносими за хора.

Предклинични данни за свободния от CFC пропелант HFA 227 не показват специфична вреда при хора въз основа на конвенционални фармакологични проучвания за безопасност, токсичност при многократно прилагане, генотоксичност, канцерогенен потенциал и репродуктивна токсичност и токсичност за развитието.

## **6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ**

### **6.1 Списък на помощните вещества**

Апафлуран (HFA 227)

Повидон

Макрогол 1 000

### **6.2 Несъвместимости**

Неприложимо.

### **6.3 Срок на годност**

Срокът на годност на Симбикорт, както е опакован за продажба е 2 години. Срокът на годност след първо отваряне е 3 месеца.

### **6.4 Специални условия на съхранение**

За най-добри резултати това лекарство трябва да е на стайна температура преди употреба. Да не се съхранява в хладилник или фризер. Да се пази от замръзване и директна слънчева светлина.

Затваряйте здраво капачето на мундшука да щракне на позиция след употреба.

Както при повечето лекарствени продукти в контейнери под налягане, терапевтичният ефект на лекарствения продукт намалява, когато контейнерът е студен. Това лекарство трябва да е на стайна температура преди употреба. Металният контейнер съдържа течност под налягане. Не излагайте на температура над 50°C. Не пробивайте металния контейнер. Контейнерът не трябва да се чупи, пробива или гори, дори когато изглежда празен.

## **6.5 Вид и съдържание на опаковката**

Инхалатор под налягане, който съдържа алуминиев контейнер, с дозиращ вентил, закрепен към индикатор на дозите. Контейнерът е поставен в червен пластмасов пулверизатор, който съдържа бял пластмасов мундшук и вградено сиво пластмасово капаче. Всеки инхалатор доставя 120 впръсквания от будезонид/формотеролов фумарат дихидрат 160/4,5 микрограма след първоначална подготовка. Всеки инхалатор е индивидуално опакован във торбичка от ламинирано фолио, която съдържа сушител.

## **6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне**

Няма специални изисквания.

## **7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

AstraZeneca AB  
S-151 85 Södertälje  
Швеция

## **8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

20160189

## **9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Дата на първо разрешаване: 08 юни 2016 г.

## **10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА**

16 август 2018 г.