

## RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

### 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Symbicort, 160 mikrogrammi/4,5 mikrogrammi/pihustuses, inhalatsiooniaerosool, suspensioon

### 2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks pihustatud annus (annus, mis on huulikult pihustatud) sisaldab 160 mikrogrammi budesoniidi ja 4,5 mikrogrammi formoteroolfumaraatdihüdraati.

Mõõdetud annus sisaldab 200 mikrogrammi budesoniidi ja 6 mikrogrammi formoteroolfumaraatdihüdraati pihustuse kohta.

INN: *Budesonidum, formoterolum*

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

### 3. RAVIMVORM

Inhalatsiooniaerosool, suspensioon.

Valge suspensioon on alumiiniumist aerosooli konteineris, mis on sobitatud halli kattega punast värvi dosaatorisse.

### 4. KLIINILISED ANDMED

#### 4.1 Näidustused

#### **Krooniline obstruktiivne kopsuhaigus (KOK)**

KOKi (forsseeritud ekspiratoorne sekundimaht ehk  $FEV_1 < 70\%$  normist bronhodilataatori kasutamise järgselt) sümptomaatiline ravi 18-aastastel ja vanematel täiskasvanud patsientidel, kellel on anamneesis ägenemine vaatamata regulaarsele ravile bronhodilataatoritega (vt ka lõik 4.4).

#### 4.2 Annustamine ja manustamisviis

Manustamisviis: inhalatsiooniks.

#### **KOK**

*Soovitatav annus:*

*Täiskasvanud:* kaks pihustust korraga kaks korda ööpäevas.

#### **Üldine teave**

*Patsientide erirühmad:*

Puuduvad erinõuded ravimi annustamisel eakatele patsientidele. Puuduvad andmed Symbicorti kasutamise kohta maksa- või neerukahjustusega patsientidel. Kuna budesoniid ja formoterool eemaldatakse organismist peamiselt maksametabolismi teel, võib raske maksatsirroosiga patsientidel eeldada suuremat ekspositsiooni.

*Lapsed*

Puuduvad andmed Symbicorti kasutamise kohta KOKi sümptomaatiliseks raviks lastel ja noorukitel.

### **Juhised Symbicorti õigeks kasutamiseks**

Symbicortist satub suspensioon hingamisteedesse sissehingatava õhuvoo toimel. Kui patsient hingab huuliku kaudu sisse, satub aine koos sissehingatava õhuga hingamisteedesse.

Tavaliselt on soovitatav kasutada vahemahutit (nt AeroChamber Plus Flow Vu või AeroChamber Plus) koos Symbicortiga (inhalatsioonierosool, suspensioon), eriti patsientidel, kellel on või kellel võib tekkida raskusi sissehingamise ja pihustuse koordineerimisega (vt lõik 5.2).

**Tähelepanu!** Patsiente tuleb koolitada inhalaatori ja vahemahuti korrektse kasutamise ja hoolduse ning hingamistehnika osas, et tagada optimaalne inhaleeritavate ravimite transport kopsudesse. Oluline on patsientidele selgitada:

- et ta loeks tähelepanelikult kasutusjuhendit patsiendi infolehel, mis on iga inhalaatoriga kaasas;
- kui kasutatakse vahemahutit, et ta loeks hoolikalt iga vahemahutiga kaasas olevat kasutusjuhendit;
- et ta ei kasutaks seda inhalaatorit, kui pakendis kaasoleva kuivatusaine pakikesest on ainet välja tulnud;
- et ta raputaks enne igat kasutamiskorda inhalaatorit vähemalt 5 sekundit ainete korralikuks segunemiseks;
- et ta pihustaks inhalaatorist selle aktiveerimiseks kaks korda õhku enne inhalaatori esmakordset kasutamist, kui inhalaatorit ei ole üle ühe nädala kasutatud või kui see on maha kukkunud;
- et ta eemaldaks huuliku katte;
- et ta hoiaks inhalaatorit püstises asendis;
- et ta asetaks huuliku suhu ning vajutaks inhalaatorit ravimi väljutamiseks kindlalt aeglase ja sügava sissehingamise ajal, jätkaks sissehingamist ja hoiaks hinge kinni ligikaudu 10 sekundi jooksul või niikaua, kui see ei tekita ebamugavust. Sissehingamine samaaegselt inhalaatori vajutamisega tagab, et toimeained jõuavad kopsu;
- et ta raputaks inhalaatorit veel kord ja kordaks tegevust;
- et ta sulgeks huuliku kattega;
- et ta loputaks pärast annuse inhaleerimist suud veega, et vähendada riski suu ja neelu kandidiaasi tekkeks;
- et ta puhastaks huulikut regulaarselt, vähemalt üks korda nädalas, kuiva riidelapiga;
- et ta ei paneks inhalaatorit vette.

### **4.3 Vastunäidustused**

Ülitundlikkus toimeainete või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainetes suhtes.

### **4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel**

Patsiendile tuleb selgitada, et tal peab vajaduse korral alati käepärast olema kiiretoimeline bronhilõõgasti.

Patsiendile tuleb selgitada, et ta manustaks Symbicorti säilitusannust määratud annuses ka siis, kui sümptomeid ei esine.

Symbicorti manustamist ei soovitata katkestada ilma arsti nõusolekuta.

Kui ravi ei ole patsiendi arvates efektiivne, tuleb pöörduda arsti poole. Äkiline ja progresseeruv seisundi halvenemine KOKi korral on potentsiaalselt eluohtlik ja patsient vajab erakorralist meditsiinilist abi. Selles olukorras tuleb arvestada vajadusega suurendada kortikosteroidi annust (nt

alustada ravikuuri suukaudsete kortikosteroididega) või antibiootikumravi vajadusega infektsiooni korral.

Symbicorti kohta ei ole saadaval andmeid kliinilistest uuringutest KOKiga patsientidel, kelle bronhilõõgasti-eelne FEV<sub>1</sub> >50% eeldatavast väärtusest ja bronhilõõgasti-järgne FEV<sub>1</sub> <70% eeldatavast väärtusest (vt lõik 5.1).

Nagu teistegi inhaleeritavate ravimite puhul, võib tekkida paradoksaalne bronhospasm, millega kaasneb vilistava hingamise tugevnemine ja õhupuudus kohe pärast ravimi inhaleerimist. Sel juhul tuleb ravi Symbicortiga kohe lõpetada, hinnata patsiendi seisundit ja alustada vajaduse korral ravi teiste ravimitega. Paradoksaalne bronhospasm laheneb kiiretoimelise bronhilõõgasti toimel ja seda tuleb kohe ravida (vt lõik 4.8).

Süsteemsed toimed võivad avalduda ükskõik milliste inhaleeritavate kortikosteroidide kasutamisel, eriti aga suures annuses ja pikaks perioodiks määratud kortikosteroidide korral. Süsteemne toime on siiski palju vähem tõenäoline inhaleeritavate kui suukaudsete kortikosteroididega. Võimalik süsteemne toime võib avalduda Cushingi sündroomi, Cushingi-laadsete tunnuste, neerupealiste talitluse pärssimise, laste ja noorukite kasvupeetuse, luu mineraalse tiheduse vähenemise, katarakti ja glaukoomina ning harvem erinevate psühholoogiliste või käitumishäiretena, nagu psühhomotoorne hüperaktiivsus, unehäired, ärevus, depressioon või agressiivsus (eriti lastel) (vt lõik 4.8).

Võimalikku toimet luu mineraalsele tihedusele peab eelkõige arvesse võtma patsientide puhul, kes saavad ravi pikaajaliselt suurtes annustes ja kelle esinevad lisaks osteoporoosi riskitegurid. Pikaajalistes uuringutes inhaleeritava budesoniidiga lastel keskmise ööpäevase annusega 400 mikrogrammi (mõõdetud annus) või täiskasvanutel ööpäevase annusega 800 mikrogrammi (mõõdetud annus) ei ole tuvastatud mingit olulist mõju luu mineraalsele tihedusele. Andmed Symbicorti suuremate annuste toime kohta puuduvad.

Kui esineb mingi kahtlus, et neerupealiste talitlushäire on tekkinud varasema süsteemse steroidravi tõttu, tuleb olla ettevaatlik patsiendi üleviimisel ravile Symbicortiga.

Inhaleeritava budesoniidravi kasulik toime võimaldab tavaliselt vähendada vajadust suukaudsete steroidide järele, kuid patsiendi suukaudse steroidravi lõpetamisel võib jääda pikaks ajaks püsima risk neerupealiste talitlushäire tekkeks. Suukaudse steroidravi lõpetamise järel võib taastumine kesta pikka aega, mistõttu inhaleeritavale budesoniidravile üleviidud patsientidel võib säilida risk neerupealiste funktsioonihäire tekkeks pika aja jooksul. Sellisel juhul tuleb hüpfüüsi-hüpotaalamuse telje funktsiooni regulaarselt jälgida.

Pikaajaline ravi suurtes annustes inhaleeritavate kortikosteroididega, eriti soovitatud annustest suuremate annustega, võib tulemuseks anda ka kliiniliselt olulise neerupealiste funktsiooni pärssimise. Seetõttu tuleb arvestada täiendava süsteemse kortikosteroidravi vajadusega stressiperioodidel, nagu raske infektsioon või plaaniline operatsioon. Steroidi annuse kiire vähendamine võib vallandada ägeda neerupealiste puudulikkuse. Ägeda neerupealiste puudulikkuse sümptomid ja nähud võivad olla ebamäärased, kuid võivad hõlmata söögiisu puudumist, kõhuvalu, kehakaalu langust, väsimust, peavalu, iiveldust, oksendamist, teadvuse hägunemist, krampe, hüpotensiooni ja hüpotähtsust.

Täiendavat ravi süsteemsete steroidhormoonidega ei tohi järsult katkestada.

Patsiendi üleviimisel suukaudselt steroidravilt Symbicortile ilmneb vähem steroidi süsteemset toimet, mistõttu võib tekkida allergia või artriidi sümptomeid, nagu nohu, ekseem ja lihas- ning liigesvalu. Nende seisundite raviks tuleb kasutada vastavat ravi. Glükokortikoidide toime puudulikkust tuleb kahtlustada nendel harvadel juhtudel, kui tekivad sellised sümptomid nagu väsimus, peavalu, iiveldus ja oksendamine. Nendel juhtudel võib osutada vajalikuks suukaudse glükokortikosteroidi annuse ajutine suurendamine.

Suu ja neelu kandidiaasi (vt lõik 4.8) tekkeriski vähendamiseks tuleb patsiendile selgitada, et ta loputaks pärast annuse inhaleerimist suud veega.

Samaaegset ravi itrakonasooli, ritonaviiri või teiste tugevatoimeliste CYP3A4 inhibiitoritega tuleb vältida (vt lõik 4.5). Kui see ei ole võimalik, peab koostoimet omavate ravimite manustamise vaheline aeg olema nii pikk kui võimalik.

Symbicorti tuleb ettevaatusega manustada türeotoksikoosi, feokromotsütoomi, suhkurtõve, ravimata hüpokaleemia, hüpertroofilise obstruktiivse kardiomiopaatia, idiopaatilise subvalvulaarse aordistenoosi, raske hüpertensiooni, aneurüsmi või teiste raskete kardiovaskulaarsete häiretega (nt südame isheemiatõbi, tahhüarütmia või raske südamepuudulikkus) patsientidele.

Ettevaatlik tuleb olla pikenenud QTc-intervalliga patsientide ravi korral. Formoterool ise võib põhjustada QTc-intervalli pikenedamist.

Vajadust inhaleeritavate kortikosteroidide järele ja nende annust tuleb ümber hinnata aktiivse või latentse kopsutuberkuloosi ning hingamisteede seen- või viirusinfektsiooniga patsientidel.

Suurtes annustes beeta2-agonistide manustamisel võib tekkida potentsiaalselt tõsine hüpokaleemia. Samaaegne ravi beeta2-agonistide ja hüpokaleemiat tekitavate või hüpokaleemilist toimet tugevdavate ravimitega, nagu ksantiini derivaadid, steroidid ja diureetikumid, võib beeta2-agonistide võimalikku hüpokaleemilist toimet tugevdada. Selliste seisundite ajal on soovitatav kontrollida kaaliumi sisaldust seerumis.

Nagu kõigi beeta2-agonistide kasutamisel, tuleb diabeediga patsientidel täiendavalt kontrollida vere glükoosisisaldust.

Kortikosteroidide süsteemsel ja paiksel kasutamisel võib esineda nägemishäireid. Kui patsiendil tekib nägemise ähmastumine või muid nägemishäireid, tuleb kaalutleda patsiendi suunamist silmaarsti juurde, et uurida võimalikke põhjusi, milleks võivad olla näiteks kae, glaukoom või harvikaugused, näiteks tsentraalne seroosne korioretinopaatia (*central serous chorioretinopathy*, CSCR), mida on täheldatud kortikosteroidide süsteemsel ja paiksel kasutamisel.

#### Pneumoonia KOKiga patsientidel

Inhaleeritavate kortikosteroididega ravitud KOKiga patsientidel on täheldatud pneumoonia, sealhulgas haiglaravi vajava pneumoonia esinemissageduse suurenemist. Leitud on mõningaid tõendeid pneumoonia tekkeriski suurenemise kohta steroidide annuse suurendamisel, aga seda ei ole kõigi uuringute lõikes lõplikult tõestatud.

Puuduvad veenvad kliinilised tõendid inhaleeritavate kortikosteroidpreparaatide klassisiseste erinevuste kohta seoses pneumoonia tekkeriski raskusastmega.

Arstid peavad jääma valvsaks võimaliku pneumoonia tekkimise suhtes KOKiga patsientidel, sest selliste infektsioonide kliinilised tunnused kattuvad KOKi ägenemise sümptomitega.

KOKiga patsientide pneumoonia riskitegurite hulka kuuluvad suitsetamine, kõrgem vanus, madal kehamassiindeks (KMI) ja raske KOK.

## **4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed**

### *Farmakokineetilised koostoimed*

Tugevatoimelised CYP3A4 inhibiitorid (nt ketokonasool, itrakonasool, vorikonasool, posakonasool, klaritromütsiin, telitromütsiin, nefasodoon ja HIV-proteaasi inhibiitorid) võivad tõenäoliselt oluliselt suurendada budesoniidi sisaldust plasmas, mistõttu tuleb vältida nende ravimite samaaegset

kasutamist. Kui see ei ole võimalik, peab inhibiitori ja budesoniidi manustamise vahele jääv aeg olema nii pikk kui võimalik (vt lõik 4.4).

Tugevatoimelise CYP3A4 inhibiitori, ketokonasooli, manustamisel annuses 200 mg üks kord ööpäevas suurenes samal ajal suukaudselt manustatud budesoniidi (3 mg üksikannuses) plasmasisaldus keskmiselt kuus korda. Kui ketokonasooli manustati 12 tundi pärast budesoniidi, suurenes kontsentratsioon keskmiselt ainult kolm korda, viidates sellele, et manustamisaegade eraldamine vähendab plasmasisalduse suurenemist. Piiratud andmed suures annuses inhaleeritava budesoniidi koostoime kohta näitavad, et plasmasisaldus võib oluliselt suurened (keskmiselt neli korda), kui itrakonasooli annuses 200 mg üks kord ööpäevas manustatakse samal ajal inhaleeritava budesoniidiga (1000 mikrogrammi üksikannuses).

#### *Farmakodünaamilised koostoimed*

Beeta-adrenoblokaatorid võivad nõrgendada või pärssida formoterooli toimet. Sellepärast ei tohi Symbicorti manustada koos teiste beeta-adrenoblokaatoritega (sh silmatilgad), kui selleks ei ole vältimatuid põhjusi.

Samaaegne ravi kinidiini, disopüramiidi, prokaiinamiidi, fenotiasiini, antihistamiinikumide (terfenadiin) ja tritsükliliste antidepressantidega võib pikendada QTc-intervalli ja suurendada ventrikulaarsete rütmihäirete tekkeriski.

Lisaks võivad südame taluvust beeta2- sümpatomimeetikumide suhtes halvendada veel levodopa, levotüroksiin, oksütotsiin ja alkohol.

Samaaegne ravi monoamiini oksüdaasi inhibiitoritega, sh ainetega, millel on sarnased omadused, nagu furasolidoon ja prokarbasiin, võib põhjustada hüpertensiivseid reaktsioone.

Samaaegne anesteesia halogeenitud süsivesinikega suurendab patsientidel rütmihäirete riski.

Samaaegne teiste beeta-adrenergiliste või antikolinergiliste ravimite kasutamine võib potentsiaalselt tugevdada bronhodilateerivat toimet.

Hüpokaleemia võib suurendada digitaalsete glükosiididega ravitud patsientidel rütmihäirete tekkeriski.

## **4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine**

### Rasedus

Kliinilised andmed Symbicorti või formoterooli ja budesoniidi samaaegse kasutamise kohta raseduse ajal puuduvad. Rottidel tehtud embrüofetaalse arengu uuringutes ei tuvastatud kombineeritud ravi kasutamisel mingeid lisatoimeid.

Formoterooli kasutamise kohta rasedatel ei ole piisavalt andmeid. Väga suurtes annustes süsteemselt manustatud formoterool põhjustas loomkatsete reproduktiooniuringutes kõrvaltoimeid (vt lõik 5.3).

Ligikaudu 2000 ravi saanud raseda andmed osutavad, et inhaleeritava budesoniidi kasutamisega ei kaasnenud suurenenud teratogeenset riski. Loomkatsetes on tõendatud, et glükokortikosteroidid tekitavad väärarendeid (vt lõik 5.3). See ei ole soovitatud annuste kasutamise korral tõenäoliselt inimeste puhul oluline.

Samuti on loomkatsetes tõendatud, et glükokortikosteroidide liig sünnieelsel perioodil võib suurendada emakasisesse kasvupeetuse, täiskasvanueas avalduva südame- ja veresoonkonnahaiguse, glükokortikoidide retseptorite tiheduse ja närvikoe virgatsainete ringluse püsivate muutuste ning käitumishäirete riski ka teratogeenselt annusest väiksemate annuste korral.

Raseduse ajal võib Symbicorti kasutada ainult siis, kui selle võimalik kasu on võimalikust riskist suurem.

#### Imetamine

Budesoniid eritub rinnapiima. Terapeutilistes annustes ei ole siiski ette näha mingit mõju rinnapiima saavatele imikutele. Ei ole teada, kas formoterool eritub inimese rinnapiima. Loomkatsetes rottidel on leitud formoterooli väikese koguse eritumist emapiima. Symbicorti määramist imetavatele emadele võib kaaluda ainult siis, kui ravi eeldatav kasu emale on suurem mis tahes võimalikust riskist lapsele.

#### Fertiilsus

Budesoniidi võimaliku toime osas fertiilsusele andmed puuduvad. Loomade reproduktsiooniuringutes on täheldatud süsteemselt suures annuses formoterooli manustamisel mõningast fertiilsuse vähenemist isastel rottidel (vt lõik 5.3).

### **4.7 Toime reaktsioonikiirusele**

Symbicort ei mõjuta või mõjutab ebaoluliselt autojuhtimise ja masinate käsitsemise võimet.

### **4.8 Kõrvaltoimed**

Kuna Symbicort sisaldab nii budesoniidi kui ka formoterooli, võivad tekkida mõlemale ainele iseloomulikud teadaolevad kõrvaltoimed. Kõrvaltoimete esinemissageduse suurenemist mõlema toimeaine koosmanustamisel ei ole täheldatud. Kõige tavalisemad ravimiga seotud kõrvaltoimed on farmakoloogiliselt prognoositavad beeta2-agonistide kasutamise seotud kõrvaltoimed, nagu treemor ja südamepekslemine. Need on enamasti kerged ja kaovad tavaliselt mõne päeva järel ravi algusest.

Kõrvaltoimed, mida seostatakse budesoniidi või formoterooliga, on toodud allolevas tabelis organsüsteemi klasside ja esinemissageduste alusel. Sagedus on määratletud järgmiselt: väga sage ( $\geq 1/10$ ), sage ( $\geq 1/100$  kuni  $< 1/10$ ), aeg-ajalt ( $\geq 1/1000$  kuni  $< 1/100$ ), harv ( $\geq 1/10\ 000$  kuni  $< 1/1000$ ) ja väga harv ( $< 1/10\ 000$ ).

**Tabel 1**

<b>Organsüsteemi klass</b>	<b>Esinemissagedus</b>	<b>Kõrvaltoime</b>
Infektsioonid ja infestatsioonid	Sage	Suu ja neelu kandidiaas Kopsupõletik (KOKiga patsientidel)
Immuunsüsteemi häired	Harv	Kiiret ja aeglast tüüpi ülitundlikkusreaktsioonid, nt eksanteem, urtikaaria, sügelus, dermatiit, angioödeem ja anafülaktiline reaktsioon
Endokriinsüsteemi häired	Väga harv	Cushingi sündroom, neerupealiste talitluse pärssimine, kasvupeetus, luu mineraalse tiheduse vähenemine
Ainevahetus- ja toitumishäired	Harv	Hüpokaleemia
	Väga harv	Hüperglükeemia
Psühhiaatrilised häired	Aeg-ajalt	Agressiivsus, psühhomotoorne hüperaktiivsus, ärevus, unehäired
	Väga harv	Depressioon, muutused käitumises (peamiselt lastel)
Närvisüsteemi häired	Sage	Peavalu, treemor
	Aeg-ajalt	Pearinglus
	Väga harv	Maitsetundlikkuse häired
Silma kahjustused	Aeg-ajalt	Nägemise ähmastumine (vt ka lõik 4.4)
	Väga harv	Kae ja glaukoom
Südame häired	Sage	Südamepekslemine
	Aeg-ajalt	Tahhükardia

	Harv	Südame rütmihäired, nt kodade virvendus, supraventrikulaarne tahhükardia, ekstrasüstolid
	Väga harv	Stenokardia, QTc-intervalli pikenemine
Vaskulaarsed häired	Väga harv	Vererõhu muutused
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired	Sage	Kerge kõriärritus, köha, hääle kähedus
	Harv	Bronhospasm
Seedetrakti häired	Aeg-ajalt	Iiveldus
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	Aeg-ajalt	Verevalumid
Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused	Aeg-ajalt	Lihaskrambid

Suu ja neelu kandidiaas võib tekkida ravimi sadestumisest. Riski vähendamiseks tuleb patsiendile soovitada iga annuse manustamise järel veega suu loputamist. Suu ja neelu kandidiaas allub tavaliselt paiksele seenevastasele ravile, ilma et tekiks vajadust katkestada inhaleeritav kortikosteroidravi.

Nagu muu inhalatsioonravi korral, võib väga harvadel juhtudel (vähem kui ühel juhul 10 000 inimese kohta) tekkida paradoksaalne bronhospasm, millega kaasneb vilistava hingamise tugevnemine ja õhupuudus kohe pärast ravimi inhaleerimist. Paradoksaalne bronhospasm laheneb kiiretoimelise bronhilõõgasti toime ja seda tuleb kohe ravida. Sel juhul tuleb ravi Symbicortiga kohe lõpetada, hinnata patsiendi seisundit ja alustada vajaduse korral ravi teiste ravimitega (vt lõik 4.4).

Süsteemsed toimed võivad avalduda kõikide inhaleeritavate kortikosteroidide puhul, iseäranis siis, kui kasutatakse pikka aega suuri annuseid. Süsteemne toime on siiski palju vähem tõenäoline inhaleeritavate kui suukaudsete kortikosteroididega. Võimalik süsteemne toime võib avalduda Cushingi sündroomi, Cushingi sündroomi laadsete tunnuste, neerupealiste pärssimise, laste ja noorukite kasvupeetuse, luu mineraalse tiheduse vähenemise, katarakti ja glaukoomina. Lisaks võib esineda suurenenud vastuvõtlikkust infektsioonidele ja võimetust kohaneda stressiga. Toimed sõltuvad tõenäoliselt annusest, ekspositsiooniajast, käesolevast ja varasemast steroidi annusest ning individuaalsest tundlikkusest.

Ravi beeta2-agonistidega võib põhjustada veres insuliini, vabade rasvhapete, glütserooli ja ketokehade sisalduse suurenemist.

#### Võimalikest kõrvaltoimetest teavitamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teavitada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse teavitada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest [www.ravimiamet.ee](http://www.ravimiamet.ee) kaudu.

#### **4.9 Üleannustamine**

Formoterooli üleannustamisel tekivad tõenäoliselt beeta2-adrenoretseptori agonistidele omased toimed: treemor, peavalu, südamepekslemine. Üksikjuhtudel on teatatud tahhükardia, hüperglükeemia, hüpokaleemia, QTc-intervalli pikenemise, südame rütmihäirete, iivelduse ja oksendamise esinemisest. Vajaduse korral võib määrata toetava ja sümptomaatilise ravi. Kolme tunni jooksul formoterooli 90 mikrogrammi annuse manustamine ägeda bronhiaalse obstruktsiooniga patsientidele ei põhjustanud terviseprobleeme.

Budesoniidi suurte, isegi ülisuurte annustega üleannustamise korral ei teki teadaolevalt kliinilisi probleeme. Kui ravimit üleannustatakse pikka aega, võivad avalduda glükokortikoidide süsteemsed toimed, nagu hüperkortsism ja neerupealiste talitluse pärssimine.

Kui ravi Symbicortiga tuleb lõpetada formoterooli üleannustamise tõttu, tuleb kaaluda ravi jätkamist sobiva inhaleeritava kortikosteroidiga.

## 5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

### 5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: hingamisteede obstruktiivsete haiguste raviks kasutatavad ained: inhaleeritavad adrenergilised ained.

ATC kood: R03AK07

#### Toimemehhanism ja farmakodünaamilised toimed

Symbicort sisaldab formoterooli ja budesoniidi, millel on erinevad toimemehhanismid ja üksteist võimendavad toimed KOKi ägenemiste ärahoidmisel.

#### *Budesoniid*

Budesoniid on glükokortikosteroid, millel on inhaleerituna annusest sõltuv põletikuvastane toime hingamisteedes, mille tulemusel sümptomid leevenevad ja esineb vähem KOKi ägenemisi. Inhaleeritaval budesoniidil on vähem raskeid kõrvaltoimeid kui süsteemsetel kortikosteroididel. Glükokortikoidide põletikuvastase toime täpne mehhanism ei ole teada.

#### *Formoterool*

Formoterool on selektiivne beeta2-adrenoretseptori agonist, mis inhaleerituna põhjustab patsientidel kiiret ja pikatoimelist bronhide silelihaste lõõgastumist. Bronhe laiendav toime sõltub annusest ja algab 1...3 minuti jooksul. Toime kestab pärast ühekordset inhaleerimist vähemalt 12 tundi.

#### Kliiniline efektiivsus ja ohutus

Symbicorti 160 mikrogrammi/4,5 mikrogrammi efektiivsust ja ohutust KOKi sümptomaatilistes ravis hinnati kahes 12 kuud kestnud uuringus (uuringud 001 ja 003) ja ühes 6 kuud kestnud uuringus (uuring 002). Symbicort 160 mikrogrammi/4,5 mikrogrammi manustatuna kahe inhalatsioonina kaks korda ööpäevas võrreldi vastava formoteroolfumaraatdihüdraadi annusega (4,5 mikrogrammi, kaks inhalatsiooni kaks korda ööpäevas) uuringutes 001, 002 ja 003 ning budesoniidi vastava annusega (160 mikrogrammi, kaks inhalatsiooni kaks korda ööpäevas) uuringus 002.

Esmased tulemusnäitajad oli annusele eelnev FEV<sub>1</sub> ja FEV<sub>1</sub> mõõdetuna 1 tund pärast annust (Uuring 001 ja 002) ning KOKi ägenemine (Uuring 003). 4887 mõõduka kuni raske KOKiga patsienti randomiseeriti kolme uuringusse. Nendest patsientidest 1178 kasutasid Symbicorti annuses 160/4,5 µg. Uuringusse kaasamise kriteeriumiks kõigis kolmes uuringus oli bronhilõõgasti-eelne FEV<sub>1</sub> <50% eeldatavast väärtusest. Keskmise bronhilõõgasti-järgne FEV<sub>1</sub> oli uuringusse kaasamisel 39% eeldatavast väärtusest.

Uuringutes 001 ja 002 oli Symbicort 160 mikrogrammi/4,5 mikrogrammi parem kui platseebo manustamise järgse FEV<sub>1</sub> osas (keskmise suurenemine vastavalt 180 ml ja 170 ml) ning annuse eelse FEV<sub>1</sub> osas (keskmise suurenemine vastavalt 90 ml ja 80 ml).

Uuringutes 001 ja 002 oli Symbicort 160 mikrogrammi/4,5 mikrogrammi samuti parem kui formoterool manustamise järgse FEV<sub>1</sub> osas (keskmise suurenemine vastavalt 30 ml ja 40 ml) ning annuse eelse FEV<sub>1</sub> osas (keskmise suurenemine vastavalt 40 ml ja 40 ml).

12 kuud kestnud uuringus (001) leiti, et Symbicort 160 mikrogrammi/4,5 mikrogrammi rühmas toimus statistiliselt oluline ja kliinilist tähendust omav raskete ägenemiste vähenemine (defineeritud kui KOKi ägenemine, mis vajab suukaudsete glükokortikoidide kasutamist ja/või hospitaliseerimist), 37%-line ägenemise määra vähenemine ( $p < 0,001$ ) võrreldes platseeboga ja 25%-line ägenemise määra vähenemine ( $p = 0,004$ ) võrreldes formoterooliga. Symbicortiga vähenes märkimisväärselt esimese raske ägenemise risk võrreldes platseeboga 34% ( $p < 0,001$ ) ja võrreldes formoterooliga 23% ( $p = 0,015$ ).



Symbicort 160 mikrogrammi/4,5 mikrogrammi vähendas samuti märkimisväärselt õhupuudustunnet, päevast hooravimi kasutust, öiseid ärkamisi ja parandas elukvaliteeti (mõõdetud St. George'i respiratoorse küsimustiku kogupunktihulgaga) mõlemas uuringus võrreldes platseeboga.

Mõlemas uuringus, nii 001 kui ka 002, tehti patsientide alarühmades 12 tunni jooksul korduvaid FEV<sub>1</sub> mõõtmisi. Symbicort 160 mikrogrammi/4,5 mikrogrammi saanud patsientidel oli bronhodilatatiivse toime alguse keskmine aeg (FEV<sub>1</sub> väärtuste paranemine > 15%) 5 minutit. FEV<sub>1</sub> maksimaalne paranemine ilmnis ligikaudu 2 tundi pärast annuse manustamist ja manustamisjärgne bronhodilatatiivne toime säilis üldiselt 12 tunni jooksul.

Teises 12-kuulises uuringus (003) toimus Symbicort 160 mikrogrammi/4,5 mikrogrammi rühmas raskete ägenemiste osas statistiliselt oluline vähenemine võrreldes formoterooliga, 35%-line ägenemiste arvu vähenemine ( $P < 0,001$ ) ja esimese ägenemise riski 21%-line vähenemine ( $p = 0,026$ ).

Ravi oli hästi talutav. Ohutuse hindamine kolmes uuringus näitas, et Symbicorti ohutusprofiil on sarnane teadaoleva Symbicort Turbuhaleri ohutusprofiiliga ning sellega, mis on leitud inhaleeritava budesoniidi ja formoterooli monoterapia korral.

### Lapsed

Puuduvad andmed Symbicorti 160 mikrogrammi/4,5 mikrogrammi kasutamise kohta KOKi sümptomaatiliseks raviks lastel või noorukitel.

## **5.2 Farmakokineetilised omadused**

### Imendumine

Pärast Symbicort 160 mikrogrammi/4,5 mikrogrammi manustamist (kaks või neli inhalatsiooni kaks korda ööpäevas) 5 päeva jooksul tervetele vabatahtlikele suurenes budesoniidi plasmakontsentratsioon üldiselt proportsionaalselt annusega. Akumulatsiooni indeks selles rühmas, kes tegid kaks inhalatsiooni kaks korda ööpäevas, oli budesoniidi puhul 1,32 ja formoterooli puhul 1,77.

Ühekordse annusega uuringus manustati KOKiga patsientidele 12 inhalatsiooni Symbicorti 80 mikrogrammi /4,5 mikrogrammi (annus kokku 960/54 mikrogrammi). Keskmine budesoniidi maksimaalne plasmakontsentratsioon 3,3 nmol/l saabus 30 minutit pärast inhaleerimist, samal ajal kui maksimaalne formoterooli plasmakontsentratsioon 167 pmol/l saavutati kiiresti 15 minutit pärast manustamist.

Ühekordse annusega uuringus manustati tervetele vabatahtlikele 8 Symbicorti 160 mikrogrammi /4,5 mikrogrammi annust (koguannus 1280/36 µg) ja Symbicort Turbuhaler 160 mikrogrammi/4,5 mikrogrammi annust (koguannus 1280/36 µg). Symbicorti inhalatsiooniaerosooliga läks süsteemsesse ringesse sama suur hulk toimeainet kui Symbicort Turbuhaleriga. Budesoniidi plasmakontsentratsiooni kõveraalne pindala (AUC) oli Symbicorti inhalatsiooniaerosooliga 90% sellest, mis saavutati võrdluseks oleva Turbuhaleriga. Formoterooli plasmakontsentratsiooni kõveraalne pindala (AUC) oli Symbicorti inhalatsiooniaerosooliga 116% sellest, mis saavutati võrdluseks oleva Turbuhaleriga.

Tervetel vabatahtlikel läbi viidud uuringus hinnati süsteemset budesoniidi ja formoterooli, mis pärines Symbicortist (inhalatsiooniaerosool, suspensioon) 160 mikrogrammi/4,5 mikrogrammi koos **AeroChamber Plus Flow Vu** vahemahutiga ja ilma.

**AeroChamber Plus Flow Vu** vahemahuti kaudu manustatud Symbicorti (inhalatsiooniaerosool, suspensioon) süsteemne ekspositsioon oli suurem, kui ilma vahemahutita manustatud Symbicortil, kusjuures keskmine AUC on budesoniidi ja formoterooli puhul vastavalt 68% ja 77% kõrgem. Siiski täheldati suurimat süsteemset ekspositsiooni koos vahemahutiga nendel patsientidel, kellel täheldati ilma vahemahutita vähest ekspositsiooni (tõenäoliselt tänu kehvale inhalatsioonitehnikale).

Budesoniidi ja formoterooli farmakokineetilise koostoime kohta tõendeid ei olnud.

#### Jaotumine ja biotransformatsioon

Plasmavalkudega seondub ligikaudu 50% formoteroolist ja 90% budesoniidist. Jaotusruumala on ligikaudu 4 l/kg formoterooli ja 3 l/kg budesoniidi korral. Formoterool inaktiveeritakse konjugeerimise teel (moodustuvad aktiivsed O-demetüülitud ja deformüülitud metaboliidid, kuid need esinevad enamasti inaktiivsete konjugaatidena). Budesoniidi biotransformatsioon vähese glükokortikosteroidse aktiivsusega metaboliitideks on maksa esmasel läbimisel suur (ligikaudu 90%). Peamiste metaboliitide 6-beeta- hüdroksübudesoniidi ja 16-alfa-hüdroksüprednisolooni glükokortikosteroidne aktiivsus on alla 1% budesoniidi aktiivsusest. Puuduvad tõendid mis tahes ainevahetuslike koostoimete või omavaheliste asendusreaktsioonide kohta formoterooli ja budesoniidi vahel.

#### Eritumine

Enamik formoteroolist metaboliseerub maksas ja eritub neerude kaudu. Pärast inhalatsiooni eritub 8...13% manustatud formoteroolist muutumatu uriiniga. Formoterooli süsteemne kliirens on kiire (ligikaudu 1,4 l/min) ja lõplik eritumise poolväärtusaeg on keskmiselt 17 tundi.

Budesoniid elimineeritakse ainevahetusreaktsioonide kaudu, mida katalüüsib peamiselt ensüüm CYP3A4. Budesoniidi metaboliidid erituvad uriiniga muutumatu või konjugeeritult. Uriinis on määratud muutumatu kujul vaid tühised kogused budesoniidi. Budesoniidi süsteemne kliirens on kiire (ligikaudu 1,2 l/min) ja lõplik eritumise poolväärtusaeg pärast intravenooset manustamist on keskmiselt 4 tundi.

Budesoniidi või formoterooli farmakokineetika neerupuudlikkuse korral ei ole teada. Budesoniidi ja formoterooli kontsentratsioon võib maksahaigusega patsientidel suurenedada.

#### Lineaarsus/mittelineaarsus

Nii budesoniidi kui ka formoterooli süsteemne saadavus on lineaarses seoses manustatud annusega.

### **5.3 Prekliinilised ohutusandmed**

Loomkatsetes täheldatud nii kombineeritult kui ka eraldi manustatud budesoniidi ja formoterooli toksilisus oli seotud suurenenud farmakoloogilisest aktiivsusest tingitud toimetega.

Reproduktsiooniuringutes loomadel on kortikosteroidid (nagu budesoniid) tõendatult indutseerinud väärandeid (suulaelõhe, skeleti väärandid). Nende loomkatsete tulemused ei ole siiski tõenäoliselt asjakohased inimesel kliiniliselt soovitatud annuste kasutamisel. Loomade reproduktsiooniuringutes on täheldatud süsteemselt suures annuses formoterooli manustamisel mõningast fertiilsuse vähenemist isastel rottidel ning viljastatud munaraku implanteerimise häireid, samuti varajase postnataalse elulemuse vähenemist ja loote kaalu langust märkimisväärselt suuremate süsteemsete annuste kasutamisel, kui ravimi kliinilisel kasutamisel. Nimetatud loomkatsete tulemused ei ole siiski inimeste jaoks olulised.

Farmakoloogilise ohutuse, korduvtoksilisuse, genotoksilisuse, kantserogeensuse, reproduktsiooni- ja arengutoksilisuse mittekliiniliste uuringute prekliinilised andmed kloorfluorsüsinikku (CFC) mitte sisaldava propellandi HFA 227 kohta ei ole näidanud kahjulikku toimet inimesele.

## **6. FARMATSEUTILISED ANDMED**

### **6.1 Abiainete loetelu**

Apaflooraan (HFA 227)

Povidoon

Makrogool 1000

## **6.2 Sobimatus**

Ei kohaldata.

## **6.3 Kõlblikkusaeg**

Müügipakend: 2 aastat.

Pärast esmakordset avamist: 3 kuud.

## **6.4 Säilitamise eritingimused**

Parima tulemuse saamiseks tuleb seda ravimit hoida enne kasutamist toatemperatuuril. Mitte hoida külmkapis, mitte lasta külmuda. Kaitsta külmumise ja otsese päikesevalguse eest.

Enne kasutamist eemaldada kate huulikult, pärast kasutamist tuleb see tagasi asetada.

Sarnaselt teiste inhaleeritavate ravimitega väheneb selle ravimi ravitoime, kui konteiner on külm. Seda ravimit tuleb enne kasutamist hoida toatemperatuuril. Konteiner sisaldab surve all olevat vedelikku. Mitte hoida temperatuuril üle 50 °C. Konteinerit mitte katki torgata. Konteinerit ei tohi purustada, avada ega põletada, isegi kui see näib olevat tühi.

## **6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu**

Rõhu all olev seestpoolt kaetud alumiiniumist konteiner, mis on ühendatud dosaatori klapiga ja annuse indikaatoriga. Konteiner on sobitatud punasesse plastikust dosaatorisse, millel on valgest plastikust huulik koos halli plastikust kattega. Iga annus sisaldab 160/4,5 mikrogrammi budesoniidi/formoteroolfumaraatdihüdraati. Pärast esmast ettevalmistust on inhalaatoris 120 annust. Iga inhalaator on üksikult pakitud fooliumkotikesse, mis sisaldab kuivatusainet.

## **6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks**

Erinõuded puuduvad.

## **7. MÜÜGILOA HOIDJA**

AstraZeneca AB  
151 85 Södertälje  
Rootsi

## **8. MÜÜGILOA NUMBER**

910316

## **9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV**

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 10.05.2016

## **10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV**

juuni 2019