

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

SYMBICORT TURBUHALER, 80/4,5 mikrogrammi/annuses inhaleeritav pulber
SYMBICORT TURBUHALER, 160/4,5 mikrogrammi/annuses inhaleeritav pulber
SYMBICORT TURBUHALER, 320/9 mikrogrammi/annuses inhaleeritav pulber

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

1 annus sisaldab:

80 mikrogrammi budesoniidi ja 4,5 mikrogrammi formoteroolfumaraatdihüdraati,

160 mikrogrammi budesoniidi ja 4,5 mikrogrammi formoteroolfumaraatdihüdraati või

320 mikrogrammi budesoniidi ja 9 mikrogrammi formoteroolfumaraatdihüdraati.

Formoteroolfumaraatdihüdraati märkimiseks kasutatakse edaspidi lühendit "formoterool".

SYMBICORT TURBUHALER 80/4,5 mcg/annuses väljastab sama hulga budesoniidi ja formoterooli nagu vastavad TURBUHALERi üksikpreparaadid, st budesoniidi 100 mcg/annuses (mõõdetud annus) ja formoterooli 6 mcg/annuses (mõõdetud annus) ehk 4,5 mcg/annuses (manustatud annus).

SYMBICORT TURBUHALER 160/4,5 mcg/annuses väljastab sama hulga budesoniidi ja formoterooli nagu vastavad TURBUHALERi üksikpreparaadid, st budesoniidi 200 mcg/annuses (mõõdetud annus) ja formoterooli 6 mcg/annuses (mõõdetud annus) ehk 4,5 mcg/annuses (manustatud annus).

SYMBICORT TURBUHALER 320/9 mcg/annuses väljastab sama hulga budesoniidi ja formoterooli nagu vastavad TURBUHALERi üksikpreparaadid, st budesoniidi 400 mcg/annuses (mõõdetud annus) ja formoterooli 12 mcg/annuses (mõõdetud annus) ehk 9 mcg/annuses (manustatud annus).

INN. *Budesonidum, formoterolum*

Abiained vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Inhaleeritav pulber.

Inhaleeritav pulber on valget värvi.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Symbicort Turbuhaler, 80/4,5 µg/annuses inhalatsioonipulber

Bronhiaalastma regulaarne ravi pikatoimelise β 2-adrenomimeetikumi ja inhaleeritava glükokortikosteroidi kombinatsioonpreparaadiga on sobiv kui:

- inhaleeritavad glükokortikosteroidid ja "vastavalt vajadusele" inhaleeritav lühitoimeline β 2-adrenomimeetikum ei taga piisavat kontrolli astmanähtude üle
või

-on juba saavutatud piisav kontroll inhaleeritava glükokortikosteroidi ja pikatoimelise β 2-adrenomimeetikumiga.

Märkus: Väikseimat toimeaine annust (80/4,5 mcg/annuses) väljastav SYMBICORT TURBUHALER ei sobi raske astma ja kroonilise obstruktiivse kopsuhaiguse (KOK) raviks.

Symbicort Turbuhaler, 160/4,5 µg/annuses inhalatsioonipulber

Symbicort Turbuhaler, 320/9 µg/annuses inhalatsioonipulber

Bronhiaalastma regulaarne ravi pikatoimelise β 2-adrenomimeetikumi ja inhaleeritava glükokortikosteroidi kombinatsioonpreparaadiga on sobiv kui:

- inhaleeritavad glükokortikosteroidid ja “vastavalt vajadusele” inhaleeritav lühitoimeline β 2-adrenomimeetikum ei taga piisavat kontrolli astmanähtude üle

või

- on juba saavutatud piisav kontroll inhaleeritava glükokortikosteroidi ja pikatoimelise β 2-adrenomimeetikumiga.

Raske kroonilise obstruktiivse kopsuhaigusega (FEV1 <50% normist) ja korduvate ägenemiste anamneesiga patsientide sümptomaatiline ravi, kui väljendunud haigussümptomid püsivad vaatamata bronhilõõgasti regulaarsele kasutamisele.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Astma

SYMBICORT TURBUHALER ei ole ette nähtud astma ravi alustamiseks. SYMBICORT TURBUHALERi toimeainete vajadus on indiviiditi erinev ning annustamine vajab kohandamist vastavalt astma raskusastmele. Seda tuleks silmas pidada mitte ainult kombineeritud ravimite kasutamist alustades, vaid ka siis, kui sobiv annus on leitud. Kui patsient vajab ravimite selliseid kombineeritud annuseid, mida ei ole võimalik manustada kombinatsiooni sisaldavate inhalaatoritega, tuleks kasutada vaid ühte toimeainet sisaldavaid preparaate kas kombineeritud preparaadile lisaks või selle asemel.

SYMBICORT TURBUHALERi annuse valik sõltub haiguse raskusest. Kui kontroll astma üle on saavutatud, tuleb annust vähendada vähima võimaliku annuseni, mille juures säilib kontroll sümptomite üle. Kui madalaima soovitatud annuse juures säilib kontroll astmasümptomite üle, tuleb edasises ravis proovida, kas kontroll astmasümptomite üle säilib ka ainult inhaleeritava kortikosteroidiga.

Astma puhul on SYMBICORTil kaks erinevat kasutamisevõimalust: kasutamine **säilitusraviks** ning kasutamine **säilitus- ja hooraviks** (SYMBICORT SMART – *Symbicort maintenance and reliever therapy*).

SYMBICORT TURBUHALER 320/9 mcg/annuses tuleb kasutada ainult säilitusravina.

Säilitus- ja hooravimina kasutatakse SYMBICORT TURBUHALER 80/4,5 mcg/annuses ja 160/4,5 mcg/annuses.

Säilitusravi SYMBICORTiga:

SYMBICORT TURBUHALER manustatuna regulaarselt säilitusraviks, millele lisaks kasutatakse hooravimina täiendavat kiiretoimelist bronhilõõgastit. Patsiente tuleb õpetada hooravimina manustatavat täiendavat kiiretoimelist bronhilõõgastit alati käepärast hoidma.

Soovitatavad annused.

Täiskasvanud (18-aastased ja vanemad):

SYMBICORT TURBUHALER 80/4,5 mcg/annuses ja 160/4,5 mcg/annuses: 1...2 inhalatsiooni kaks korda ööpäevas. Täiskasvanutel: mõnedel juhtudel on vajalik kasutada säilitusannusena või ajutiselt astma ägenemise korral kuni 4 inhalatsiooni kaks korda ööpäevas.

SYMBICORT TURBUHALER 320/9 mcg/annuses: 1 inhalatsioon kaks korda ööpäevas.
Täiskasvanutel: mõnedel juhtudel on vajalik kasutada säilitusannusena või ajutiselt astma ägenemise korral kuni 2 inhalatsiooni kaks korda ööpäevas.

Noorukid (12-17 aastased):

SYMBICORT TURBUHALER 80/4,5 mcg/annuses ja 160/4,5 mcg/annuses: 1...2 inhalatsiooni kaks korda ööpäevas.

SYMBICORT TURBUHALER 320/9 mcg/annuses: 1 inhalatsioon kaks korda ööpäevas.

Lapsed vanuses 6-11 aastat:

SYMBICORT TURBUHALER 80/4,5 mcg/annuses: 1...2 inhalatsiooni kaks korda ööpäevas.

SYMBICORT TURBUHALER 160/4,5 mcg/annuses: 6-11 aastastel lastel soovitatakse kasutada inhalaatorit SYMBICORT 80/4,5 mcg/annuses.

Lastel ei ole läbi viidud efektiivsuse ja ohutuse uuringuid SYMBICORT TURBUHALER 320/9 mcg/annuses kohta.

Lapsed vanuses alla 6. eluaastat:

SYMBICORT TURBUHALERit ei soovitata kasutada alla 6-aastastel lastel.

Säilitus- ja hooravi SYMBICORTiga:

SYMBICORT TURBUHALERit kasutatakse nii regulaarselt säilitus- kui hooravimina sümptomite leevendamiseks. Patsientidel tuleb soovitada SYMBICORTi kui hooravimit alati enesega kaasas kanda.

Säilitus- ja hooravi SYMBICORTiga on mõeldud patsientidele, kellel on

- ebapiisav kontroll astmasümptomite üle ning sage vajadus hooravimi järgi
- anamneesis astma ägenemised, mis nõudsid meditsiinilist sekkumist

Soovitavad annused

Täiskasvanud (18-aastased ja vanemad):

SYMBICORT TURBUHALER 80/4,5 mcg/annuses ja 160/4,5 mcg/annuses: säilitusraviks 2 inhalatsiooni ööpäevas, manustatud kas 1 inhalatsioonina hommikul või õhtul või 2 inhalatsiooni korraga kas hommikul või õhtul. Mõnedel juhtudel on säilitusannusena vajalik SYMBICORTi 160/4,5 mcg/annuses 2 inhalatsiooni kaks korda ööpäevas.

Hooraviks manustada üks lisaannus; kui sümptomid püsivad, võib mõne minuti pärast manustada veel ühe lisaannuse. Mingil juhul ei tohi SYMBICORTi hooravimina manustada enam kui 6 annust ööpäevas.

Päevas ei ole tavaliselt vaja manustada enam kui 8 annust; siiski võib piiratud perioodi jooksul kasutada päevas kuni 12 annust. Patsientidel, kes kasutavad päevas enam kui 8 annust, soovitatakse tungivalt pöörduda arsti poole seisundi ning säilitusravi hindamiseks.

Lapsed ja noorukid (alla 18-aastased):

Säilitus- ja hooravi SYMBICORTiga ei ole soovitatav lastele ja noorukitele.

Krooniline obstruktiivne kopsuhaigus (KOK)

Soovitavad annused

Täiskasvanud (alates 18. eluaastast):

SYMBICORT TURBUHALER 160/4,5 mcg/annuses: 2 inhalatsiooni 2 korda ööpäevas.

SYMBICORT TURBUHALER 320/9 mcg/annuses: 1 inhalatsioon 2 korda ööpäevas.

Üldine teave

Eakate puhul ei ole annuse kohaldamine vajalik.

SYMBICORT TURBUHALERi kasutamise kohta neeru- ja maksapuudulikkusega patsientidel puuduvad andmed. Kuna nii budesoniidi kui formoterooli esmane metabolism toimub maksas, siis võib eeldada, et väljendunud maksatsirroosiga patsientidel on toimeainete süsteemne kontsentratsioon suurenenud.

Juhised TURBUHALERi õigeks kasutamiseks:

TURBUHALER töötab sissehingatava õhuvoolu toimel. See tähendab, et kui patsient hingab läbi huuliku sisse, satub toimeainete segu koos sissehingatava õhuga hingamisteedesse.

Tähelepanu! Patsiendile tuleb selgitada, et ta

- loeks enne ravimi kasutamist hoolikalt pakendi infolehel olevat kasutusjuhendit,
- hingaks läbi huuliku sisse jõuliselt ja sügavalt, tagamaks optimaalse ravimikoguse jõudmise kopsudesse,
- ei hingaks kunagi läbi huuliku välja,
- pärast kasutamist sulgeks SYMBICORT TURBUHALERi huuliku kattega,
- loputaks pärast ravimi vajaliku annuse manustamist suud, vältimaks neeluärritust ning neelu ja suuõõne kandidoosi.

Kuna inhalaatorist väljuva pulbri kogus on väike, ei pruugi patsient selle maitset pärast TURBUHALERi kasutamist tunda.

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus budesoniidi, formoterooli või inhaleeritava laktoosi suhtes.

4.4 Hoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Pikaajalise ravi lõpetamisel on soovitatav ööpäevase annuse järk-järguline vähendamine.

Kui patsiendile tundub ravi või selle annus ebapiisav, peab ta pöörduma arsti juurde selle muutmiseks. Suurenenud vajadus täiendava kiiretoimelise bronhilõõgasti järele viitab seisundi halvenemisele ning nõuab astma ravi korrigeerimist. Äkiline astma või KOKi süvenemine on potentsiaalselt eluohtlik, mistõttu patsient vajab viivitamatult meditsiinilist abi. Sellisel juhul tuleb kaaluda inhaleeritava kortikosteroidi annuse suurendamist või süsteemse põletikuvastase ravi, näiteks suu kaudu manustatavate kortikosteroidide kuuri lisamist; hingamisteede nakkuse korral võib osutada vajalikuks ravi antibakteriaalsete preparaatidega.

Patsientidele tuleb soovitada hoida kiiretoimelist bronhilõõgastit alati käepärast. Kiiretoimelise bronhilõõgastina võib kasutada kas SYMBICORTi (astma patsiendid, kes kasutavad SYMBICORTi säilitus- ja hooraviks) või täiendavat kiiretoimelist bronhilõõgastit (astma patsiendid, kes kasutavad SYMBICORTi ainult säilitusraviks).

Patsientidele tuleb rõhutada, et nad kasutaksid SYMBICORT TURBUHALERit vastavalt arsti ettekirjutusele iga päev, isegi kui haigussümptomid puuduvad. SYMBICORTi profülaktilist kasutamist, nt enne kehalist koormust, ei ole uuritud. Hooravimina tuleb SYMBICORTi kasutada ainult sümptomite olemasolul, mitte sümptomite regulaarseks ennetamiseks, nt enne kehalist koormust. Sümptomite regulaarseks ennetamiseks tuleb kasutada eraldiseisvat kiiretoimelist bronhilõõgastit.

Kui astma sümptomid on saadud kontrolli alla, võib alustada SYMBICORT TURBUHALERi annuse järk-järgulist vähendamist. Annuse vähendamise perioodil on oluline patsiente regulaarselt jälgida. Kasutada tuleb SYMBICORT TURBUHALERi väikseimat efektiivset annust (vt lõik 4.2).

Ravi SYMBICORT TURBUHALERiga ei tohi alustada astma ägenemise ajal või kui astma on oluliselt halvenenud või astma sümptomid süvenevad kiiresti.

Ravi ajal SYMBICORT TURBUHALERiga võivad tekkida rasked astmaga seotud kõrvalnähud ja ägenemised. Patsientidele tuleb soovitada jätkata ravi, kuid kui kontrolli astmasümptomite üle ei saavutata või sümptomid süvenevad, tuleb pöörduda arsti poole.

Nagu kõigi inhaleeritavate ravimite kasutamisel, võib ka vahetult pärast SYMBICORT TURBUHALERi manustamist tekkida paradoksaalne bronhospasm koos sellega kaasneva vilistava hingamisega. Sellisel juhul tuleb ravi SYMBICORT TURBUHALERiga katkestada: hinnata ümber raviskeem ja vajadusel võtta kasutusele alternatiivsed ravimid.

Mistahes inhaleeritava glükokortikosteroidi kasutamisel võivad ilmned selle süsteemsed toimed, eriti kui ravimite kasutatakse pikaajaliselt suurtes annustes. Siiski on võrreldes nende suukaudse manustamisega glükokortikosteroidide inhalatsiooni teel manustamisel nimetatud kõrvaltoimete tekkeoht väiksem. Võimalike süsteemsete toimete hulka kuuluvad neerupealiste talitluse pärssumine, kasvupeetus lastel ja noorukitel, osteoporoos, katarakti või glaukoomi teke.

On soovitatav regulaarselt jälgida pikkuskasvu lastel, kes saavad pikaajalist ravi inhaleeritavate glükokortikosteroididega. Kui kasv on aeglustunud, tuleb raviskeem ümber hinnata eesmärgiga vähendada inhaleeritava glükokortikosteroidi annust. Hoolikalt tuleb kaaluda kortikosteroidravist saadava kasu ning võimaliku kasvupeetuse riski vahekorda. Lisaks tuleb kaaluda võimalust saata patsient laste pulmonoloogi jälgmisele.

Piiratud andmed pika-ajalistest kliinilistest uuringutest viitavad sellele, et enamus lapsi ning noorukeid, kes on saanud ravi inhaleeritava budesoniidiga, lõppkokkuvõttes täiskasvanuna saavutavad neile omase kasvu. Siiski on täheldatud esimese raviaasta jooksul väikest ning mööduvat kasvupeetust (ligikaudu 1 cm).

Pika-ajaliste kliiniliste uuringute käigus inhaleeritava budesoniidiga lastel ööpäevase mõõdetud annusega 400 mikrogrammi, või täiskasvanutel ööpäevase mõõdetud annusega 800 mikrogrammi, ei ole täheldatud olulisi toimeid luukoe tihedusele. Andmed puuduvad SYMBICORTi suuremate annuste kasutamise kohta.

Kui esineb kahtlus, et varasema suukaudse glükokortikosteroidravi tulemusel on tekkinud patsiendil neerupealise talitlushäire, siis tuleb ravi SYMBICORT TURBUHALERiga alustada ettevaatlikult.

Inhaleeritavad glükokortikosteroidid võimaldavad enamasti suukaudselt manustatavate hormoonpreparaatide kasutamise lõpetada, kuid sellest tingitud neerupealise talitlushäire tekkeoht ei möödu koheselt. Selline oht esineb ka patsientidel, kellel on varem esmaabi korras kasutatud glükokortikosteroidide suurtes annustes, või kes on saanud pikaajalist ravi inhaleeritavate glükokortikosteroidide suurima soovitusliku annusega. Stressolukordades või plaanilise operatsiooni korral tuleb kaaluda vajadust manustada täiendavalt süsteemset glükokortikosteroidi. Suu ja neelu kandidoosi tekkeohtu vähendamiseks tuleb patsientidele soovitada suu veega loputamist pärast ravimi iga manustamiskorda. Suu ja neelu kandidoosi korral tuleb patsiendil suud veega loputada ka pärast hooravimina võetud inhalatsioone.

SYMBICORT TURBUHALERiga samaaegset itrakonasooli ja ritonaviiri või teiste tugevatoimeliste CYP3A4 inhibiitorite manustamist tuleb vältida (vt lõik 4.5). Kui see ei ole võimalik, tuleb koostoimet omavate ravimite manustamise vahelist aega maksimaalselt pikendada. Patsientidel, kes kasutavad tugevatoimelisi CYP3A4 inhibiitoreid, ei ole soovitatav teostada säilitus- ja hooravi SYMBICORTiga.

SYMBICORT TURBUHALERit tuleb manustada ettevaatusega türeotoksikoosi, feokromotsütoomi, suhkurtõve, ravimata hüpokaleemia, hüpertroofilise obstruktiivse kardiomiopaatia, idiopaatilise subvalvulaarse aordistenoosi, raskekujulise hüpertensiooni, aneurüsmi või mõne muu tõsise südameveresoonehaire, nagu südame isheemiatõve, tahhüarütmia või tõsise südamepuudulikkusega patsientidele.

Ettevaatlik tuleb olla pikenenud QT-intervalliga patsientide ravimisel. Formoterool võib põhjustada ka ise QT-intervalli pikenedamist.

Inhaleeritavate glükokortikosteroidide vajadus ning annus tuleb ümber hinnata patsientide puhul, kellel esineb aktiivne või latentne tuberkuloos, hingamisteede seen- või viirusinfektsioon.

β_2 -adrenomimeetikumide suurte annuste manustamisel võib tekkida potentsiaalselt eluohtlik hüpokaleemia. Samaaegne ravi β_2 -adrenomimeetikumidega ning teiste hüpokaleemiat põhjustavate või hüpokaleemilist toimet tugevdavate ravimitega (nt ksantiini derivaadid, steroidid, diureetikumid), võib β_2 -adrenomimeetikumide suurte annuste hüpokaleemilist toimet süvendada. Erilist ettevaatust tuleb rakendada ebastabiilse astma korral, kui kasutatakse erinevaid kiiretoimelisi bronhodilataatoreid; raske astma ägenemise korral, kuna hüpoksia võib seisundit veelgi halvendada ning muude seisundite korral, mille puhul hüpokaleemia tekkeoht on kasvanud. Selliste seisundite esinemise korral soovitatakse kaaliumisisaldust plasmas regulaarselt kontrollida.

Nagu kõigi β -agonistide kasutamisel tuleb diabeediga patsientidel regulaarselt kontrollida vere glükoosisisaldust.

SYMBICORT TURBUHALER sisaldab laktoosi (<1 mg/annuses). Harilikult ei põhjusta selline kogus laktoositalumatus patsientidel probleeme.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Farmakokineetilised koostoimed.

Budesoniidi ainevahetust vahendab põhiliselt CYP3A4. Selle ensüümi pärssijad, nagu nt itrakonasool või ritonaviir võivad seetõttu organismi ekspositsiooni budesoniidile suurendada. Nende ravimite samaaegset kasutamist tuleb vältida, see võib toimuda ainult juhul, kui saadav kasu kaalub üles süsteemsete kõrvaltoimete tekkeohtu. Kui patsiendid kasutavad tugevatoimelisi CYP3A4 inhibiitoreid, ei soovitata rakendada säilitus- ja hooravi SYMBICORTiga.

Farmakodünaamilised koostoimed.

β -blokaatorid võivad nõrgendada või pärssida formoterooli toimet. Seetõttu ei ole ilma mõjuva põhjuseta SYMBICORT TURBUHALERi ja β -blokaatorite (k.a silmatilkade) samaaegne manustamine soovitatav.

Samaaegne ravi kinidiini, disopüramiidi, prokaiinamidi, fenotiasiini, antihistamiinikumide (nt terfenadiini), MAO inhibiitorite või tritsükliliste antidepressantidega võib pikendada QT-intervalli ja suurendada ventrikulaarsete rütmihäirete riski.

L-DOPA, L-türoksiin, oksütotsiin ja alkohol tugevdavad β -adrenomimeetikumide kardiaalseid kõrvaltoimeid.

Samaaegne ravi MAO inhibiitorite, nagu furasolidooni või prokarbasiiniga sarnaste ainetega, võib põhjustada vererõhu tõusu.

Halogeniseeritud üldanesteetikumide samaaegsel kasutamisel suureneb oht südame rütmihäirete tekkeks.

Hüpokaleemia soodustab samaaegselt südameglükosiide kasutavatel patsientidel südame rütmihäirete tekkeohtu.

Budesoniidi ja teiste astmaravimite samaaegsel kasutamisel ei ole soovimatuid koostoimeid täheldatud.

4.6 Rasedus ja imetamine

SYMBICORT TURBUHALERi või formoterooli ja budesoniidi samaaegse kasutamise kohta rasedatel andmed puuduvad. Rottidel läbiviidud embrüofetaalse arengu uuringu tulemused näitasid, et kombineeritud ravi ei oma mingit lisatoimet.

Formoterooli kasutamise kohta rasedatel ei ole kliinilised kogemused piisavad. Loomkatsetes põhjustas suurtes annustes süsteemselt manustatud formoterool kõrvaltoimeid reproduktiivsusele (vt lõik 5.3).

Umbes 2000 rasedalt kogutud andmed ei viita inhaleeritava budesoniidi manustamisega seotud väärarendite tekkeohu suurenemisele. Glükokortikosteroidid on loomkatsetes põhjustanud loodete väärarendeid (vt lõik 5.3), kuid soovitatud annustes kliinisel kasutamisel on see väheolulise tähtsusega.

Loomkatsetest on selgunud, et juba teratogeensetest väiksemas annuses manustatuna võivad glükokortikosteroidid suurendada sünnieelsel perioodil emakasisesel kasvupeetuse, täiskasvanueas väljenduvate südame-veresoonkonna talitlushäirete, glükokortikosteroidide retseptorite tiheduse pöördumatu muutuse, neuromediaatorite ainevahetushäirete ja käitumishäirete tekkeohtu.

Raseduse ajal võib SYMBICORT TURBUHALERit kasutada ainult siis, kui ravist oodatav kasu kaalub üles võimalike kõrvaltoimete tekkeohu, kusjuures ravimit võib manustada vaid väikseimas astmanähtude kontrolli tagavas ööpäevases annuses.

Budesoniid eritub inimese rinnapiima. Kui imetavad emad kasutavad SYMBICORT TURBUHALERit terapeutilistes annustes, ei ole tõenäoline, et see lapsele mingit toimet avaldaks. Formoterooli eritumise kohta rinnapiima andmed puuduvad. Rottidel on täheldatud formoterooli väikeste koguste jõudmist emapiima.

Imetavatele emadele tohib SYMBICORT TURBUHALERi määramist kaaluda vaid siis, kui ravist loodetav kasu emale kaalub üles võimaliku ohu lapsele.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

SYMBICORT TURBUHALER ei oma tõenäoliselt märkimisväärset toimet autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimele.

4.8 Kõrvaltoimed

Kuna SYMBICORT TURBUHALER sisaldab nii budesoniidi kui formoterooli, võivad selle kasutamisel tekkida kummalegi toimeainele iseloomulikud kõrvaltoimed. Formoterooli ja budesoniidi koosmanustamisel ei ole täheldatud kõrvaltoimete esinemissageduse suurenemist. Kõige sagedasemad on β_2 -adrenomimeerikumide eeldatavad kõrvaltoimed, nagu treemor ja südamepekslemine. Kõrvaltoimed on enamasti kerged ja kaovad tavaliselt paari päeva möödudes pärast ravi algust. 3 aastases budesoniidi kliinilises uuringus KOK haigete hulgas täheldati nahaverevalumeid ja pneumooniat vastavalt 10% ja 6%-l haigetest, võrreldes 4% ja 3% platseebo rühmas (vastavalt $p < 0,001$ ja $p < 0,01$).

Budesoniidi ja formoterooliga seostatavad kõrvaltoimed on toodud tabelis 1.

Tabel 1. Kõrvaltoimed organsüsteemi ja esinemissageduse järgi

Organsüsteemi klass	Esinemissagedus	Kõrvaltoime
<i>Infektsioonid ja infestatsioonid:</i>	Sage ($>1/100$, $<1/10$)	Neelu kandidoos

<i>Immuunsüsteemi häired:</i>	Harv ($>1/10000$, $<1/1000$)	Vahetut ja hilist tüüpi ülitundlikkuse reaktsioonid, nt dermatiit, eksanteem, urtikaaria, sügelus, angioödeem ja anafülaktiline reaktsioon
<i>Endokriinsüsteemi häired:</i>	Väga harv ($<1/10000$)	Glükokortikosteroidide süsteemse toime nähud, nt neerupealiste alatalitus
<i>Ainevahetus- ja toitumishäired:</i>	Harv ($>1/10000$, $<1/1000$)	Hüpokaleemia
	Väga harv ($<1/10000$)	Hüperglükeemia
<i>Psühhiaatrilised häired:</i>	Aeg-ajalt ($>1/1000$, $<1/100$)	Ärevus, rahutus, närvilisus, unehäired
	Väga harv ($<1/10000$)	Depressioon, käitumishäired
<i>Närvsüsteemi häired:</i>	Sage ($>1/100$, $<1/10$)	Peavalu, treemor
	Aeg-ajalt ($>1/1000$, $<1/100$)	Pearinglus
<i>Südame häired:</i>	Sage ($>1/100$, $<1/10$)	Südamepekslemine
	Aeg-ajalt ($>1/1000$, $<1/100$)	Tahhükardia
	Harv ($>1/10000$, $<1/1000$)	Südame arütmiaid, nt kodade virvendus, supraventrikulaarne tahhükardia, ekstrasüstolid
	Väga harv ($<1/10000$)	Stenokardia
<i>Vaskulaarsed häired:</i>	Väga harv ($<1/10000$)	Vererõhu muutused
<i>Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired:</i>	Sage ($>1/100$, $<1/10$)	Kerge kõriärritus, kõhaärritus, häälekähedus
	Harv ($>1/10000$, $<1/1000$)	Bronhospasm
<i>Seedetrakti häired:</i>	Aeg-ajalt ($>1/1000$, $<1/100$)	Iiveldus
<i>Naha ja nahaaluskoe kahjustused:</i>	Aeg-ajalt ($>1/1000$, $<1/100$)	Verevalumid
<i>Lihaskoe ja sidekoe kahjustused:</i>	Aeg-ajalt ($>1/1000$, $<1/100$)	Lihaskrambid

Nagu ka kõikide teiste inhaleeritavate ravimitega, võib preparaadi kasutamisel väga harva tekkida paradoksaalne bronhospasm (vt lõik 4.4).

Inhaleeritavate glükokortikosteroidide süsteemsed toimed võivad ilmneda just suurte annuste pikaajalisel kasutamisel (vt lõik 4.4). Võimalikeks süsteemseteks kõrvaltoimeteks on neerupealiste funktsiooni pärssumine, lastel ja noorukitel kasvupeetus, luude mineraalainete sisalduse langus, katarakt ning glaukoom.

Ravi β 2-adrenomimeetikumidega võib põhjustada insuliini, vabade rasvhapete, glütserooli ning ketokehade sisalduse tõusu veres.

4.9 Üleannustamine

Formoterooli üleannustamisel ilmnevad tüüpilised β 2-adrenomimeetikumidele omased toimed: treemor, peavalu, südamepekslemine. Üksikjuhtudel on esinenud tahhükardia, hüperglükeemia, hüpokaleemia, QT-intervalli pikenemine, arütmia, iiveldus ja oksendamine. Üleannustamisel tuleb rakendada toetavat ja sümptomaatilist ravi. Manustades formoterooli annuses 90 mikrogrammi ägeda hingamisteede obstruktsiooniga patsientidele 3 tunni vältel, olulisi kõrvalnähte ei tekkinud.

Budesoniidi äge üleannustamine, isegi ülisuurtes annustes, ei tekita eeldatavasti kliinilisi probleeme. Pikaajalisel suurte annuste manustamisel võivad tekkida glükokortikosteroidide süsteemsed toimed.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline grupp: adrenergilised ja teised astmavastased ained, ATC-kood: R03AK83

Toimemehhanism

SYMBICORT TURBUHALER sisaldab formoterooli ja budesoniidi, mis pärsivad erinevalt toimides ja üksteise toimet tugevdades astma ägenemise aluseks olevaid protsesse. Kahe toimeaine toimemehhanismi on kirjeldatud allpool.

Budesoniid

Soovitatud annuses inhaleeritav glükokortikosteroid budesoniid avaldab kopsudes annusest sõltuvat põletikuvastast toimet, mille tulemusel astma ägenemise nähud taanduvad ja ägenemise esinemissagedus väheneb. Inhaleerides tekib vähem kõrvaltoimeid võrreldes süsteemselt manustatud glükokortikosteroididega.

Põletikuvastase toime täpne mehhanism on veel teadmata.

Formoterool

Formoterool on selektiivne β 2-adrenomimeetikum, mille bronhide silelihaseid lõõgastav toime saabub pöörduva hingamisteede ahenemisega patsientidel kiiresti ja on kestev. Bronhe laiendav toime saabub kiiresti, 1...3 minuti jooksul pärast inhaleerimist, selle tugevus sõltub annusest ning kestab pärast ühekordset manustamist vähemalt 12 tundi.

Symbicort Turbuhaler

Astma

Kliiniline efektiivsus SYMBICORTi kasutamisel säilitusravina astma korral

Kliinilistes uuringutes on tõestatud, et formoterooli lisamine budesoniidile leevendab astmasümptomeid, parandab kopsufunktsiooni ja vähendab ägenemisi. Kahes 12-nädalases uuringus avaldas SYMBICORT TURBUHALER säilitusannuses täiskasvanute kopsufunktsioonile samasugust toimet nagu budesoniid ja formoterool eraldi ning täiskasvanutel ja lastel tugevamat toimet kui budesoniid üksi inhaleerituna. Kõikides uuringurühmades manustati vajadusel lühitoimelist β 2-adrenomimeetikumi. Astmavastase toime vähenemist aja jooksul ei täheldatud.

12-nädalases uuringus, kus 85 lapsel (vanuses 6...11 aastat) kasutati SYMBICORTi 2 inhalatsiooni kaks korda ööpäevas (80/4,5 mikrogrammi/annuses), täheldati patsientide kopsutalitluse paranemist. Lapsed talusid ravi hästi.

Kliiniline efektiivsus SYMBICORTi säilitus- ja hooraviga astma korral

12076 astma patsienti (nendest 4447 kasutasid SYMBICORT TURBUHALERit säilitus- ja hooravimina) osales kokku viies topeltpimedas kliinilises uuringus 6...12 kuud. Patsientide valikul lähtuti nõudest, et patsientidel esines sümptomeid hoolimata igapäevaselt inhaleeritavatest kortikosteroididest. SYMBICORTi säilitus- ja hooravi andis statistiliselt ning kliiniliselt olulise raskete ägenemiste vähenemise kõigis viies uuringus. Siia hulka kuulub võrdlus SYMBICORTi kõrgema säilitusannuse ja terbutaliini kui hooravimi kombinatsiooniga (uuring 735) ning

SYMBICORTi kõrgema säilitusannuse ja terbutaliini või formoterooli kui hooravimi kombinatsiooniga (uuring 734) (Tabel 2). Uuringus 735 oli kontroll sümptomite üle, kopsufunktsioon ning hooravimi kasutamine kõikides uuringurühmades sarnane. Uuringus 734 vähenesid sümptomid ning hooravimi kasutamine ja paranes kopsufunktsioon võrreldes mõlema võrdlusrühmaga. 5 uuringu tulemuste kombineerimisel ilmnis, et patsiendid, kes kasutasid säilitus- ja hooravi SYMBICORTiga, ei vajanud hooravi 57%-l ravipäevadest. Astmavastase toime vähenemist aja jooksul ei täheldatud.

Tabel 2 Ülevaade kliinilistes uuringutes täheldatud astma rasketest ägenemistest

Uuringu nr, vanuserühm	Ravirühmad	N	Rasked ägenemised ^a	
			Ägenemiste arv	Ägenemised patsient-aasta kohta
Uuring 735, 6 kuud	SYMBICORT 160/4,5 mcg x 2 + hooravimina	1103	125	0,23 ^b
	SYMBICORT 320/9 mcg x 2 + terbutaliin 0,4 mg hooravimina	1099	173	0,32
	Salmeterool/flutikasoon 2x25/125 mcg x 2 + terbutaliin 0,4 mg hooravimina	1119	208	0,38
Uuring 734, 12 kuud	SYMBICORT 160/4,5 mcg x 2 + hooravimina	1107	194	0,19 ^b
	SYMBICORT 160/4,5 mcg x 2 + formoterool 4,5 mcg hooravimina	1137	296	0,29
	SYMBICORT 160/4,5 mcg x 2 + terbutaliin 0,4 mg hooravimina	1138	377	0,37

^a Määratletud kui hospitaliseerimine/ravi erakorralise meditsiini osakonnas või ravi suukaudsete kortikosteroididega

^b Ägenemiste hulga vähenemine on statistiliselt oluline ($p < 0,01$) mõlemas võrdlusrühmas

Kahes uuringus patsientidega, kes vajasisid meditsiinilist abi ägedate astmasümptomite tõttu, andis SYMBICORT kiire ja tõhusa bronhilõõgastava toime sarnaselt salbutamoolile ja formoteroolile.

Krooniline obstruktiivne kopsuhaigus (KOK)

Kahes 12-kuulises KOK-i haigete uuringus mõõdeti raske KOK-iga haigetel SYMBICORTi toimet kopsufunktsioonile ning ägenemiste hulka (määratletud kui suukaudse hormoonravi kuurid ja/või antibakteriaalse ravi kuurid ja/või hospitaliseerimised). Uuringuga liitumisel oli haigete FEV₁ mediaan 36% normist. Keskmise ägenemiste hulk aastas (üaltoodud määratluse alusel) vähenes SYMBICORT-raviga oluliselt, võrreldes vaid formoteroolravi või platseeboga (keskmise sagedus 1,4, võrreldes 1,8...1,9 platseebo/formoterooli grupis). Keskmise suukaudse kortikosteroidravi päevade arv 12 kuu vältel haige kohta SYMBICORTi rühmas veidi vähenes (7...8 päeva haige kohta aastas, võrreldes 11...12 ja 9...12 päevaga vastavalt platseebo ja formoterooli gruppides.) Toime osas kopsufunktsiooni näitajatele SYMBICORT formoteroolravi ei ületanud.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Imendumine.

Budesoniid ja formoterool on nii üksikult kui kombineeritult manustatuna bioekvivalentsed. SYMBICORT TURBUHALERI kasutamisel on täheldatud neerupealiste koore talitluse pärssumist veidi sagedamini kui üksikpreparaatide kasutamisel. Nimetatud erinevus on kliinilise ohutuse seisukohast väheoluline. Budesoniidi ja formoterooli farmakokineetilise koostoime(te) kohta puuduvad tõendid.

Toimeainete farmakokineetilisi parameetreid võrreldi nii eraldi manustatuna kui ka pärast SYMBICORT TURBUHALERi kasutamist. Budesoniidi plasmakontsentratsiooni kõveraallene pindala (AUC) oli veidi suurem, imendumine kiirem ja maksimaalne plasmakontsentratsioon veidi suurem kombineeritud preparaadi kasutamisel. Formoterooli manustamisjärgne maksimaalne plasmakontsentratsioon oli sarnane kombineeritud preparaadi omale.

Inhaleerimise järgselt imendub budesoniid kiiresti ja selle plasmakontsentratsioon saavutab maksimumi 30 minutit pärast. Kliinilistes uuringutes moodustas PULMICORT TURBUHALERi abil manustatud budesoniidi kopsudepositsioon 32...44% manustatud annusest. Süsteemne biosaadavus on ligikaudu 49% manustatud annusest. 6...16 aastastel lastel jääb plasma kontsentratsioon samasse vahemikku kui täiskasvanutel, lõplikke plasma kontsentratsioone ei määratud.

Inhaleerimise järgselt imendub formoterool kiiresti ja selle plasmakontsentratsioon saavutab maksimumi 10 minuti pärast. Kliinilistes uuringutes moodustas OXIS TURBUHALERi abil manustatud formoterooli kopsudepositsioon 28...49% manustatud annusest. Süsteemne biosaadavus on ligikaudu 61% manustatud annusest.

Jaotumine ja metabolism.

Plasmavalkudega seondub formoterool umbes 50% ja budesoniid umbes 90% ulatuses. Jaotusruumala on formoteroolil 4 l/kg ja budesoniidil 3 l/kg. Formoterool inaktiveeritakse konjugeerimise teel (moodustuvad terapeutiliselt inaktiivsed O-demetüleeritud ja deformüleeritud metaboliidid). Budesoniid metaboliseerub suurel määral (u 90% ulatuses) esmase maksapassaaži käigus madala glükokortikosteroidse aktiivsusega metaboliitideks. Peamiste metaboliitide, 6- β -hüdroksübudesoniidi ja 16- α -hüdroksüprenidolooni kortikosteroidne aktiivsus moodustab vähem kui 1% budesoniidi aktiivsusest. Ei ole ilmnenud mingeid tõendeid formoterooli ja budesoniidi vaheliste asendusreaktsioonide või metaboolsete koostoimete kohta.

Eliminatsioon.

Suurem osa manustatud formoterooli annusest metaboliseerub maksas ja eritub neerude kaudu. Pärast inhaleerimist eritub 8...13% manustatud annusest muutumatul kujul uriiniga. Formoteroolil on kõrge süsteemne kliirens (umbes 1,4 l/min); lõplik poolväärtusaeg on ligikaudu 17 tundi.

Budesoniid lagundatakse ensüüm CYP3A4 poolt katalüüsitud protsesside abil. Budesoniidi metaboliidid erituvad uriiniga muutumatult või konjugeeritult. Uriinist on leitud budesoniidi muutumatul kujul vaid tühistes kogustes. Ka budesoniidil on kõrge süsteemne kliirens (u 1,2 l/min); plasma eliminatsiooni poolväärtusaeg pärast intravenooset manustamist on ligikaudu 4 tundi.

Formoterooli farmakokineetika kohta lastel puuduvad andmed. Puuduvad andmed budesoniidi ja formoterooli farmakokineetika kohta neerupuudulikkusega patsientidel. Maksahaigusega patsientidel võib olla budesoniidi ja formoterooli biosaadavus suurenenud.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Budesoniidi ja formoterooli toksilisust on loomkatsetes uuritud nii toimeainete eraldi kui kombineeritult manustamisel. Toimeid seostati farmakoloogiliste toimetega ning need olid annusest sõltuvad.

Reproduktiivsusuuringutes loomadel on glükokortikosteroidid, nagu budesoniid, põhjustanud väärarenduid (suulaelõhe, skeleti väärarendid), kuid inimeste hulgas soovitatud annustes kliinilisel kasutamisel on see väheolulise tähtsusega.

Loomkatsetes on süsteemselt suures annuses formoterooli manustamisega kaasnevalt täheldatud mõningast fertiilsuse langust isastel rottidel ning viljastatud munaraku implanteerumise häireid, samuti langenud varajast postnataalset elulemust ja loote kaalu langust. Kasutatud süsteemselt manustatud annused olid aga oluliselt suuremad, kui ravimi kliiniliselt kasutatavad annused, mistõttu ei ole võimalik nimetatud loomkatsete tulemusi otseselt inimestele üle kanda.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Laktoosmonohüdraat (sisaldab piima proteiine).

6.2 Sobimatus

Ei ole kohaldatav.

6.3 Kõlblikusaeg

2 aastat.

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida temperatuuril kuni 30 °C.

Hoida pakend tihedalt suletuna.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

SYMBICORT TURBUHALER on sissehingatava õhu toimel töötav mitmeannuseline pulberinhalaator. Inhalaator on valge, punase pööratava käepidemega ning valmistatud erinevatest plastikmaterjalidest (PP, PC, HDPE, LDPE, LLDPE, PBT).

Üks SYMBICORT TURBUHALERi (80/4,5 mikrogrammi/annuses, 160/4,5 mikrogrammi/annuses ja 320/9 mikrogrammi/annuses) inhalaator sisaldab 60 või 120 annust.

6.6 Kasutamise- ja käsitsemisjuhend

Vt lõik 4.2

7. MÜÜGILOA HOIDJA

AstraZeneca AB
S-151 85 Södertälje
Rootsi

8. MÜÜGILOA NUMBRID

SYMBICORT TURBUHALER (80/4,5 mikrogrammi/annuses) 378402

SYMBICORT TURBUHALER (160/4,5 mikrogrammi/annuses) 378502

SYMBICORT TURBUHALER (320/9 mikrogrammi/annuses) 502705

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

SYMBICORT TURBUHALER (80/4,5 mikrogrammi/annuses): 01.04.2002/09.03.2007

SYMBICORT TURBUHALER (160/4,5 mikrogrammi/annuses): 01.04.2002/09.03.2007

SYMBICORT TURBUHALER (320/9 mikrogrammi/annuses): 09.12.2005/21.04.2010

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Ravimiametis kinnitatud aprillis 2010