

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

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

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

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

Iga mõõdetud annus sisaldab 200 mikrogrammi budesoniidi ja 6 mikrogrammi formoteroolfumaraatdihüdraati.

INN. *Budesonidum, formoterolum*

Teadaolevat toimet omavad abiained: 730 mikrogrammi laktoosmonohüdraati pihustatud annuses.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Inhalatsioonipulber.

Inhaleeritav pulber on valge.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Astma

Astma regulaarseks raviks täiskasvanutel ja 12...17-aastastel noorukitel, kui inhaleeritava kortikosteroidi ja pikatoimelise beeta2-adrenoretseptori agonisti kombineeritud kasutamine on sobiv:

- patsientidel, kellel inhaleeritavad kortikosteroidid ja „vastavalt vajadusele“ inhaleeritavad lühitoimelised beeta2-adrenoretseptori agonistid ei taga piisavat kontrolli;

või

- patsientidel, kellel on juba saavutatud piisav kontroll inhaleeritavate kortikosteroidide ja pikatoimeliste beeta2-adrenoretseptori agonistidega.

Krooniline obstruktiivne kopsuhaigus (KOK)

Raske KOK'i ($FEV_1 < 50\%$ normist) ja korduvate ägenemiste anamneesiga 18-aastaste ja vanemate täiskasvanud patsientide sümptomaatiliseks raviks, kui väljendunud haigussümptomid püsivad vaatamata regulaarsele ravile pikatoimeliste bronhodilataatoritega.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Manustamisviis: inhalatsiooniks.

Annustamine

Astma

Symbicort Turbuhaler ei ole ette nähtud astma ravi alustamiseks. Symbicort Turbuhaleri toimeainete annustamine on individuaalne ja vajab kohandamist vastavalt astma raskusastmele. Seda tuleb arvestada mitte ainult kombineeritud ravimitega ravi alustamisel, vaid ka säilitusannuse kohandamisel. Kui patsient vajab ravimite annuseid, mida ei ole võimalik manustada nende kombinatsiooni sisaldava inhalaatoriga, siis tuleb asjakohased beeta2-agonistide ja/või kortikosteroidide annused määrata eraldi inhalaatoritena.

Annus tuleb kohandada vähima võimaliku annuseni, mis tagab efektiivse sümptomite kontrolli. Ravimi määranud arst või patsiendi raviarst peab patsiendi seisundit regulaarselt hindama selleks, et Symbicort Turbuhaleri annustus oleks optimaalne. Kui pikaajaline sümptomite kontroll saavutatakse vähima soovitatud annuse kasutamisel, siis võib järgmisena proovida ravi ainult kortikosteroidiga.

Symbicort Turbuhaleri kasutamisel rakendatakse kahte eri raviviisi:

A. Säilitusravi: Symbicort Turbuhalerit manustatakse regulaarselt säilitusraviks ning vajadusel kasutamiseks manustatakse eraldi kiiretoimelist bronhilõõgastit.

B. Säilitus- ja hooravi: Symbicort Turbuhalerit manustatakse regulaarselt säilitusraviks ning vajadusel ka tekkinud sümptomite pärssimiseks.

A. Säilitusravi

Patsientidele tuleb selgitada, et neil peab alati eraldi käepärast olema kiiretoimeline bronhilõõgasti vajadusel kasutamiseks.

Soovitatavad annused

Täiskasvanud (18-aastased ja vanemad): 1...2 inhalatsiooni kaks korda ööpäevas. Mõned patsiendid võivad vajada maksimaalselt kuni 4 inhalatsiooni kaks korda ööpäevas.

Noorukid (12...17-aastased): 1...2 inhalatsiooni kaks korda ööpäevas.

Tavapraktikas on juhul, kui kaks korda ööpäevas inhaleeritava ravimiga on saavutatud piisav kontroll sümptomite üle, võimalik vähima efektiivse annuse määramisel lugeda selleks üks kord ööpäevas Symbicort Turbuhaleri manustamine eeldusel, et ravimi määranud arsti arvates on pikatoimeline bronhilõõgasti vajalik sümptomite üle kontrolli säilitamiseks.

Kiiretoimelise bronhilõõgasti kasutamise suurenemine viitab seisundi halvenemisele ning vajadusel tuleb astma ravi optimaalsust uuesti hinnata.

Lapsed (6-aastased ja vanemad): Väiksema ravimisisaldusega ravim (80/4,5 mikrogrammi/annuses) on olemas 6...11-aastaste laste jaoks.

Alla 6-aastased lapsed: Teadaolevad andmed on puudulikud. Symbicort Turbuhaler ei ole soovitatav alla 6-aastastele lastele.

B. Säilitus- ja hooravi

Patsiendid manustavad päevase säilitusannuse ja lisaks manustavad nad Symbicort Turbuhalerit ka sümptomite tekkimisel vastavalt vajadusele. Patsientidele tuleb selgitada, et neil peab vajadusel kasutamiseks alati Symbicort Turbuhaler käepärast olema.

Säilitus- ja hooravi Symbicort Turbuhaleriga tuleb eriti kaaluda patsientide puhul, kelle:

- astmaravi on olnud ebaefektiivne ja kes vajavad sageli ravimit haigushoogude pärssimiseks;
- astma ägenemine on varem nõudnud meditsiinilist sekkumist.

Hoolikalt tuleb seirata võimalikke annusest sõltuvaid kõrvaltoimeid patsientidel, kes sageli inhaleerivad Symbicort Turbuhaleri suuri annuseid vajadusel.

Soovitavad annused

Täiskasvanud (18-aastased ja vanemad): Soovitav säilitusannus on 2 inhalatsiooni ööpäevas, mida inhaleeritakse üks kord hommikul ja üks kord õhtul või 2 annust korraga kas hommikul või õhtul. Mõned patsiendid võivad säilitusraviks vajada 2 inhalatsioonist koosnevat annust kaks korda ööpäevas. Vajadusel peavad patsiendid sümptomite tekkimisel inhaleerima 1 täiendava annuse nende pärssimiseks. Kui sümptomid ei taandu mõne minutiga, tuleb manustada lisaannus. Üle 6 annuse ei tohi ühelgi juhul manustada.

Tavaliselt ei ületa ööpäevane koguanus 8 inhaleeritud annust; vaatamata sellele võib piiratud aja vältel päevase koguanusena inhaleerida kuni 12 annust. Patsientidele, kes inhaleerivad ööpäevas üle 8 annuse, tuleb tungival soovitada arsti poole pöördumist. Nende seisundit tuleb uuesti hinnata ja säilitusravi korrigeerida.

Lapsed ja alla 18-aastased noorukid: Säilitus- ja hooravi ei ole soovitatav lastele ja noorukitele.

KOK (krooniline obstruktiivne kopsuhaigus)

Soovitavad annused

Täiskasvanud: 2 inhalatsiooni kaks korda ööpäevas.

Üldine teave

Patsientide erirühmad:

Eraldi annustust eakatele ei ole. Puuduvad andmed Symbicort Turbuhaleri kasutamise kohta maksa- või neerukahjustusega patsientidel. Kuna budesoniidi ja formoterooli eemaldatakse põhiliselt maksa ainevahetuse kaudu, võib eeldada suuremat mõjutust toimeainega raske maksatsirroosiga patsientidel.

Manustamisviis

Juhised Symbicort Turbuhaleri õigeks kasutamiseks:

Inhalaator töötab sissehingatava õhuvoo toimel: kui patsient hingab huuliku kaudu sisse, satub aine koos sissehingatava õhuga hingamisteedesse.

Tähelepanu! Patsiendile tuleb selgitada, et ta:

- loeks tähelepanelikult kasutusjuhendit patsiendi infolehel, mis on kaasas iga inhalaatoriga;
- hingaks huuliku kaudu tugevalt ja sügavalt sisse, et tagada optimaalse annuse jõudmine kopsudesse;
- ei hingaks kunagi huuliku kaudu välja;
- sulgeks Symbicort Turbuhaleri pärast kasutamist kattega;
- loputaks suud veega pärast säilitusannuse inhaleerimist, et vähendada suu ja neelu kandidiaasi teket. Kui suu- ja neelukandidiaas on juba tekkinud, tuleb patsiendil loputada suud veega ka pärast ravimi vajadusel inhaleerimist.

Symbicort Turbuhaleri kasutamisel ei pruugi patsiendid tunda ravimit ega selle maitset, sest pihustatava ravimi kogus on väike.

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeainete või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiaine suhtes (laktoos, mis sisaldab väikest kogust piimavalke).

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Ravi lõpetamisel on soovitatav vähendada annust järk-järgult, ravi ei tohi järsult lõpetada.

Kui patsiendi arvates on ravi ebaefektiivne või kui ta ületab suurimat lubatud Symbicort Turbuhaleri annust, tuleb pöörduda arsti poole (vt lõik 4.2). Äkiline ja progresseeruv seisundi halvenemine kontrolli all oleva astma või KOK'i korral on potentsiaalselt eluohtlik ning patsient vajab erakorralist meditsiinilist abi. Selles olukorras tuleb arvestada vajadusega suurendada kortikosteroidravi, nt alustada ravikuuri suukaudsete kortikosteroididega, või antibiootikumravi vajadusega, infektsiooni korral.

Patsiendile tuleb selgitada, et neil peab alati vajadusel kasutamiseks olema käepärast kas Symbicort Turbuhaler (patsientidel, kes kasutavad Symbicort Turbuhalerit nii säilitus- kui ka haigushoo ravimina) või säilitusravimist eraldi kasutatav kiiretoimeline bronhilõõgasti (patsientidel, kes kasutavad Symbicort Turbuhalerit ainult säilitusraviks).

Patsientidele tuleb korduvalt selgitada, et nad võtaksid Symbicort Turbuhalerit määratud annuses, ka siis kui sümptomeid ei esine. Symbicort Turbuhaleri kasutamist sümptomite ennetamiseks, nt enne füüsilist koormust, ei ole uuritud. Vajadusel Symbicort Turbuhaleri inhaleerimine on mõeldud äkki tekkinud astma sümptomite pärssimiseks, mitte regulaarseks sümptomite tekkimise ennetuseks, nt enne füüsilist koormust kasutamiseks. Sel juhul tuleb kaaluda eraldi kiiretoimelise bronhilõõgasti kasutamise vajadust.

Kui astma sümptomid on saadud kontrolli alla, siis võib mõelda Symbicort Turbuhaleri annuse järg-järgulisele vähendamisele. Raviannuse vähendamisel on oluline regulaarne patsientide seisundi jälgimine. Tuleb kasutada vähimat efektiivset Symbicort Turbuhaleri annust (vt lõik 4.2).

Ravi Symbicort Turbuhaleriga ei tohi alustada astma ägenemise ajal või kui patsiendi astma kulg on oluliselt või äkiliselt halvenenud.

Ravi ajal Symbicort Turbuhaleriga võivad tekkida astmaga seotud tõsised kõrvalnähud ja seisundi ägenemine. Patsiendile tuleb selgitada, et ta jätkaks ravi, kuid pöörduks arsti poole, kui astma sümptomid ei taandu või kui need süvenevad pärast ravi alustamist Symbicort Turbuhaleriga.

Nagu teistegi inhaleeritavate ravimite korral, võib tekkida ootamatu bronhospasm, millega kaasneb vilistava hingamise suurenemine ning õhupuudus kohe pärast ravimi inhaleerimist. Sel juhul tuleb ravi Symbicort Turbuhaleriga kohe lõpetada, hinnata patsiendi seisundit ja vajadusel alustada ravi teiste ravimitega. Paradoksaalne bronhospasm laheneb kiiretoimelise bronhilõõgasti toimele ning seda tuleb koheselt ravida (vt lõik 4.8).

Süsteemsed toimed võivad avalduda mistahes 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 pärsituse, laste ja noorukite kasvupeetusena, 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 mõju luutihedusele tuleb arvestada, eriti suurtes annustes pikaajaliselt ravimit saavatel patsientidel, kel esineb kaasvalt osteoporoosi riskifaktoreid. Pikaajalistes uuringutes inhaleeritava budesoniidi kasutamisest lastel annuses 400 mikrogrammi ööpäevas (mõõdetud annus) või täiskasvanutel annuses 800 mikrogrammi ööpäevas (mõõdetud annus) ei ole tuvastatud selle olulist mõju luu mineraalsele tihedusele. Andmed Symbicort Turbuhaleri suuremate annuste toime kohta puuduvad.

Kui esineb kahtlus, et neerupealiste talitlushäire on tekkinud varasema steroidravi tõttu, tuleb olla ettevaatlik patsiendi üleviimisel ravile Symbicort Turbuhaleriga.

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

Pikaajaline ravi suurtes annustes inhaleeritavate kortikosteroididega, eriti soovitatud annustest kõrgemates annustes, võib tulemuseks anda ka kliiniliselt olulise neerupealiste funktsiooni pärssumise. Seetõttu tuleb arvestada täiendava süsteemse kortikosteroidravi vajadusega stressi perioodidel, nagu raske infektsioon või plaaniline operatsioon. Steroidiannuse kiire vähendamine võib vallandada ägeda neerupealiste puudulikkuse. Ägeda neerupealiste puudulikkuse sümptomid ja nähud võivad olla ebaselged, kuid võivad hõlmata söögiisu puudumist, kõhuvalu, kehakaalu langust, väsimust, peavalu, iiveldust, oksendamist, teadvuse hägunemist, krampe, hüpotensiooni ja hüpopüüsi.

Täiendavat ravi süsteemsete steroidhormoonide või inhaleeritava budesoniidiga ei tohi järsult katkestada.

Patsiendi üleviimisel suukaudselt steroidravilt Symbicort Turbuhalerile, ilmneb süsteemset steroidi toimet vähem, 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 sümptomid, nagu väsimus, peavalu, iiveldus ja oksendamine. Nendel juhtudel võib osutada vajalikuks suukaudse glükokortikosteroidi annuse ajutine tõstmine.

Suu- ja neelukandidiaasi tekkeriski vähendamiseks (vt lõik 4.8) tuleb patsiendile selgitada, et ta loputaks suud veega pärast säilitusannuse inhaleerimist. Kui suu- ja neelukandidiaas on juba tekkinud, siis tuleb patsiendil loputada suud veega ka pärast ravimi vajadusel inhaleerimist.

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. Tugevatoimelisi CYP3A4 inhibiitoreid kasutavatel patsientidel ei ole säilitus- ega hooravi Symbicort Turbuhaleriga soovitatav.

Symbicort Turbuhalerit tuleb ettevaatusega manustada türeotoksikoosi, feokromotsütoomi, suhkurtõve, ravimata hüpokaleemia, hüpertroofilise obstruktiivse kardiomiopaatia, idiopaatilise subvalvulaarse aordistenoosi, raske hüpertensiooni, aneurüsmi või muude raskete kardiovaskulaarsete häiretega, nagu 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 ning nende annust tuleb ümber hinnata aktiivse või latentse kopsutuberkuloosi ning hingamisteede seen- või viirusinfektsiooniga patsientidel.

Potentsiaalselt tõsine hüpokaleemia võib tekkida suurtes annustes beeta2-agonistide manustamisel. Samaaegne ravi beeta2-agonistide ja hüpokaleemiat tekitavate või hüpokaleemilist toimet tugevdavate ravimitega (nt ksantiini derivaadid, steroidid ja diureetikumid), võib beeta2-agonistide võimalikku hüpokaleemilist toimet süvendada. Eriline ettevaatus on soovitatav ebastabiilse astma korral, kui vajadusel võetavate bronhilõõgastite kasutus on muutlik; ägeda raske astmahoo korral, kui

hüpokaleemiaga seotud riski võib suurendada hüpoksia; ning muude seisundite korral, kui on suurenenud hüpokaleemia tekkimise tõenäosus. Sellistel seisundite ajal on soovitatav seirata kaaliumi sisaldust seerumis.

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

Symbicort Turbuhaler sisaldab laktoosmonohüdraati (< 1 mg/annuses). See kogus ei põhjusta tavaliselt probleeme laktoositalumatusega patsientidel. Abiaine laktoos sisaldab väikest kogust piimavalke, mis võivad põhjustada allergilisi reaktsioone.

Lapsed

Inhaleeritavate kortikosteroididega pikaajalist ravi saavate laste pikkust on soovitatav regulaarselt mõõta. Kui kasv on aeglustunud, tuleb raviskeem ümber hinnata eesmärgiga vähendada inhaleeritava kortikosteroidi annust võimalusel väikseima efektiivse annuseni kontrolli säilitamiseks astma sümptomite üle. Tuleb hoolikalt kaaluda kortikosteroidravi kasulikkust ning kasvu pärssimise võimalikke riske. Lisaks tuleb kaaluda vajadust suunata patsient laste pulmonoloogi vastuvõtule.

Piiratud hulk pikaajaliste uuringute andmeid viitab sellele, et enamik inhaleeritud budesoniidiga ravitud lastest ja noorukitest saavutavad lõpuks neile omase täiskasvanuea pikkuse. Ravi alguses on siiski täheldatud väikest ent mööduvat kasvu pidurdumist (ligikaudu 1 cm). Tavaliselt avaldub see ravi esimesel aastal.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Farmakokineetilised koostoimed

Tugevatoimelised CYP3A4 inhibiitorid (nt ketokonasool, itrakonasool, vorikonasool, posakonasool, klaritromütsiin, telitromütsiin, nefasodoon ja HIV-proteasi inhibiitorid) võivad tõenäoliselt 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). Tugevatoimelisi CYP3A4 inhibiitoreid kasutataval patsientidel ei ole säilitus- ega hooravi Symbicort Turbuhaleriga soovitatav.

Tugevatoimelise CYP3A4 inhibiitori ketokonasooli manustamisel annuses 200 mg üks kord ööpäevas tõusis samaaegselt oralselt manustatud budesoniidi (3 mg üksikannuses) plasmatase keskmiselt kuuekordselt. Kui ketokonasooli manustati 12 tundi pärast budesoniidi, tõusis kontsentratsioon keskmiselt kolmekordselt, viidates sellele, et manustamisaegade eraldamine vähendab plasmatase tõusu. Piiratud andmed suures annuses inhaleeritava budesoniidi koostoime kohta näitavad, et plasmatase võib tõusta oluliselt (keskmiselt neljakordselt), kui itrakonasooli annuses 200 mg üks kord ööpäevas manustatakse samaaegselt inhaleeritava budesoniidiga (1000 mikrogrammi üksikannuses).

Farmakodünaamilised koostoimed

Beetaadrenoblokaatorid võivad nõrgendada või pärssida formoterooli toimet. Sellepärast ei tohi Symbicort Turbuhalerit manustada koos teiste beetaadrenoblokaatoritega (sh silmatilgad), kui selleks ei ole vältimatuid põhjusi.

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

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

Samaaegne ravi monoamiini oksüdaasi inhibiitoritega sh ainetega, millel on sarnased omadused, nagu furasolidoon ja prokarbasiin, võib põhjustada vererõhu äkilist tõusu.

Samaaegne anesteesia halogeenitud süsivesinikega suurendab patsientidel rütmihäirete riski.

Samaaegne teiste beetaadrenergiliste või antikolinergiliste ravimite kasutamine võib potentsiaalselt bronhodilateerivat toimet tugevdada.

Hüpokaleemia võib suurendada digitaalsete glükosiididega ravitud patsientidel rütmihäirete tekkeriski.

Budesoniidil ja formoteroolil ei ole täheldatud koostoimeid teiste astmaravimitega.

Lapsed

Koostoimete uuringud on läbi viidud ainult täiskasvanutel.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

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

Formoterooli kasutamise kohta rasedatel ei ole piisavalt andmeid. Loomkatsetes põhjustas väga suurtes annustes süsteemselt manustatud formoterool kõrvaltoimeid reproduksioonile (vt lõik 5.3).

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

Samuti on loomkatsetes tõendatud, et glükokortikosteroidide liiasus sünnieelses perioodis võib suurendada emakasise kasvupeetuse, täiskasvanueas avalduva südameveresoonehaiguse, glükokortikoidide retseptorite tiheduse ja närvikoe virgatsainete ringluse püsivate muutuste ning käitumishäirete riski ka teratogeensetest annustest väiksemate annuste korral.

Raseduse ajal võib Symbicort Turbuhalerit kasutada ainult siis, kui selle potentsiaalne kasu on võimalikult riskist suurem. Piisava kontrolli säilitamiseks astma üle tuleb kasutada budesoniidi väikseimat efektiivset annust.

Imetamine

Budesoniid eritub rinnapiima. Terapeutilistes annustes ei ole siiski ette näha mingit mõju rinnapiima saavatele imikutele. Ei ole teada, kas formoterool eritub rinnapiima. Rottidel tehtud katsetes on kindlaks tehtud formoterooli väikese koguse eritumine emapiima. Symbicort Turbuhaleri määramist imetavatele emadele võib kaaluda ainult siis, kui ravi eeldatav kasu emale on suurem mistahes võimalikust ohust lapsele.

Fertiilsus

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

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Symbicort Turbuhaleril ei ole või on ebaoluline toime autojuhtimise ja masinate käsitsemise võimele.

4.8 Kõrvaltoimed

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

KOK'i haigetel on teatatud pneumooniast, mis on tekkinud inhaleeritavate glükokortikosteroidide manustamise järgselt. Juhtkontrolluuringus ilmnes pneumoonia riski tõus äsjadiagnoositud KOK'i patsientidel, kes alustasid inhaleeritavate glükokortikosteroidide kasutamist. 8 summeeritud kliinilise uuringu kaalutud analüüsil, mis hõlmasid 4643 budesoniidiga ravitud KOK'i patsienti ja 3643 mitte-inhaleeritavat glükokortikosteroidravi saavat patsienti, ei ilmnenu siiski pneumoonia riski tõusu. Kaheksast uuringust seitsme kohta on avaldatud metaanalüüs.

Kõrvaltoimed, mida seostatakse budesoniidi või formoterooliga, on toodud allolevas tabelis vastavalt organsüsteemide klassidele ja esinemissagedustele. 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

Organsüsteemi klass	Esinemissagedus	Kõrvaltoime
Infektsioonid ja infestatsioonid	Sage	Suu- ja neelukandidiaas
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	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 nahaaluskoeh kahjustused	Aeg-ajalt	Verevalumid
Lihaskskeleti ja sidekoeh kahjustused	Aeg-ajalt	Lihaskrambid

Suu- ja neelukandidiaas võib tekkida ravimi sadestumisest. Riski vähendamiseks tuleb patsiendile soovitada loputada suud iga säilitusannuse manustamise järel. Suu- ja neelukandidiaas allub tavaliselt paiksele seenevastasele ravile, ilma et tekiks vajadust katkestada inhaleeritav steroidravi. Suu- ja neelukandidiaasi tekkimisel peavad patsiendid suud loputama ka iga vajadusel võetud annuse manustamise järel.

Nagu ka muu inhalatsioonravi korral võib väga harvadel juhtudel, vähem kui ühel juhul 10000 inimese kohta, tekkida paradoksaalne bronhospasm, millega kaasneb vilistava hingamise suurenemine ja õhupuudus kohe pärast ravimi inhaleerimist. Paradoksaalne bronhospasm laheneb kiiretoimelise bronhilõõgasti toime ning seda tuleb koheselt ravida. Ravi Symbicort Turbuhaleriga tuleb koheselt katkestada, patsienti tuleb hinnata ning vajadusel alustada alternatiivse raviga (vt lõik 4.4).

Võivad avalduda inhaleeritavate kortikosteroidide süsteemsed toimed, eriti suurte annuste pikaajalise kasutamise korral. Süsteemne toime on siiski palju vähem tõenäoline inhaleeritavate kui suukaudsete kortikosteroididega. Võimalik süsteemne toime võib avalduda Cushingi sündroomi, Cushingi-laadsete tunnuste, neerupealiste pärstuse, lastel ja noorukitel kasvupeetuse, luu mineraalse tiheduse vähenemise, katarakti ja glaukoomina. Lisaks võib esineda suurenenud vastuvõtlikkus infektsioonidele ja võimetus 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.

Lapsed

Soovitatav on regulaarselt jälgida pikaajaliselt inhaleeritavaid glükokortikosteroidide saavate laste pikkuskasvu (vt lõik 4.4).

Võimalikest kõrvaltoimetest teavitamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teavitada ka pärast ravimi müügiloo väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse teavitada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest www.ravimiamet.ee kaudu.

4.9 Üleannustamine

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

Budesoniidi ägeda, isegi ülisuurtes annustes, üleannustamise korral ei teki teadaolevalt kliinilisi probleeme. Kui ravimit üleannustatakse pikaajaliselt, võivad avalduda glükokortikoidide süsteemsed toimed, nagu hüperkortsism ja neerupealiste talitluse pärssimine.

Kui ravi Symbicort Turbuhaleriga tuleb lõpetada formoterooli üleannustamise tõttu, tuleb kaaluda ravi jätkamist asjakohase inhaleeritava kortikosteroidiga.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: adrenergilised ja teised hingamisteede obstruktiivsete haiguste raviks kasutatavad ained
ATC-kood: R03AK07

Toimemehhanism ja farmakodünaamilised toimed

Symbicort Turbuhaler sisaldab formoterooli ja budesoniidi, millel on erinevad toimemehhanismid, kuid mõlemad vähendavad astma ägenemisi. Budesoniidi ja formoterooli eriomadused võimaldavad nende kombinatsiooni kasutada korraga nii säilitus- kui ka hooraviks või ainult säilitusraviks.

Budesoniid

Budesoniid on glükokortikosteroid, mis inhaleeritult omab annusest sõltuvat hingamisteede põletikuvastast toimet, mis põhjustab sümptomite pärssimist ja vähendab astma ägenemisi. Inhaleeritava budesoniidil on vähem raskeid kõrvaltoimeid kui süsteemsetel kortikosteroididel. Glükokortikoidide põletikuvastase toime täpne mehhanism ei ole teada.

Formoterool

Formoterool on selektiivne beeta2-agonist, mis inhaleerituna põhjustab kiiret ja pikatoimelist bronhide silelihaste lõõgastumist hingamisteede mööduva sulguse korral. Bronhe laiendav toime sõltub annusest ning algab 1...3 minuti jooksul. Mõju kestab vähemalt 12 tundi pärast ühekordset inhaleerimist.

Kliiniline efektiivsus ja ohutus

Astma

Kliiniline efektiivsus budesoniidi/formoterooli säilitusravi korral

Täiskasvanutel tehtud kliinilistes uuringutes on tuvastatud, et formoterooli lisamine budesoniidile leevendas astma sümptomeid ja parandas kopsufunktsiooni ning vähendas astma ägenemisi. Kahes 12-nädala pikkuses uuringus oli budesoniidi/formoterooli toime kopsufunktsioonile võrdne budesoniidi ja formoterooli eraldi manustamisel saavutatuga ning ületas üksikravimina võetud budesoniidi toimet. Kõigis uuringurühmades kasutati vajadusel lühitoimelist beeta2-agonisti. Astmavastase toime nõrgenemist aja jooksul ei täheldatud.

Kahes laste 12-nädala pikkuses uuringus raviti 265 last vanuses 6...11 aastat budesoniidi/formoterooli säilitusannusega (2 inhalatsiooni 80 mikrogrammi/4,5 mikrogrammi annuses kaks korda ööpäevas) ning vajadusel manustati lühitoimelist beeta2-agonisti. Mõlemas uuringus paranes kopsufunktsioon ning lapsed talusid ravi hästi, võrreldes vastava budesoniidi üksikannusega.

Kliiniline efektiivsus budesoniidi/formoterooli säilitus- ja hooravi korral

12076 astma patsienti (nendest 4447 kasutasid budesoniidi/formoterooli säilitus- ja hooravimina) osales kokku viies topeltpimedas kliinilises uuringus 6...12 kuud. Kaasati vaid patsiendid, kelle sümptomid ei taandunud vaatamata ravile inhaleeritavate glükokortikosteroididega.

Budesoniidi/formoterooli säilitus- ja hooravi tagas statistiliselt olulise ning kliiniliselt tähendusliku raskete ägenemiste vähenemise kõigi 5 uuringu kõigis võrdlusrühmades. See hõlmas suuremas säilitusannuses budesoniidi/formoterooli ja vajadusel võetava terbutaliini (uuring 735) ning samas säilitusannuses budesoniidi/formoterooli ja vajadusel võetava formoterooli või terbutaliini (uuring 734) võrdlust (tabel 2). Uuringus 735 olid kopsufunktsioon, kontroll sümptomite üle ja ravimi kasutamine vastavalt vajadusele ühesugused kõigis uuringurühmades. Uuringus 734 vähenesid sümptomid ja

vajadusel kasutamine ning paranes kopsufunktsioon võrreldes võrdlusravimitega ravimisel. Viie uuringu tulemuste kombineerimisel ilmnes, et budesoniidi/formoterooli säilitus- ja hooravina saavad patsiendid ei vajanud keskmiselt 57% ravipäevadest hooravi. Ravimresistentsust aja jooksul ei tekkinud.

Tabel 2 Ülevaade rasketest ägenemistest kliinilistes uuringutes

Uuringu nr Kestus	Ravirühmad	N	Rasked ägenemised ^a	
			Ägenemiste arv	Ägenemised patsient-aasta kohta
Uuring 735 6 kuud	Budesoniid/formoterool 160/4,5 mikrogrammi 2 korda päevas + vajadusel	1103	125	0,23^b
	Budesoniid/formoterool 320/9 mikrogrammi 2 korda päevas + terbutaliin 0,4 mg vajadusel	1099	173	0.32
	Salmeterool/flutikasoon 2 × 25/125 mikrogrammi 2 korda päevas + terbutaliin 0,4 mg vajadusel	1119	208	0.38
Uuring 734 12 kuud	Budesoniid/formoterool 160/4,5 mikrogrammi 2 korda päevas + vajadusel	1107	194	0,19^b
	Budesoniid/formoterool 160/4,5 mikrogrammi 2 korda päevas + formoterool 4,5 mikrogrammi vajadusel	1137	296	0.29
	Budesoniid/formoterool 160/4,5 mikrogrammi 2 korda päevas + terbutaliin 0,4 mg vajadusel	1138	377	0.37

^a Hospitaliseerimine/ravi erakorralise meditsiini osakonnas või ravi suukaudsete kortikosteroididega

^b Ägenemiste määra vähenemine on statistiliselt oluline (p-väärtus < 0,01) mõlema võrdlusuuringu korral

Teises kahes uuringus, kus patsiendid pöördusid astma tõttu meditsiiniabi saamiseks arsti poole, osutus budesoniid/formoterool kiireks ja efektiivseks bronhilõõgastiks, millel oli sarnane toime salbutamooli ja formoterooliga.

KOK (krooniline obstruktiivne kopsuhaigus)

Kahes 12-kuulises uuringus hinnati kopsufunktsiooni ja ägenemiste määra (määratleti kui ravikuur suukaudsete steroidide ja/või antibiootikumidega ja/või hospitaliseerimisvajadus) KOK-patsientidel. Keskmise FEV₁ oli uuringusse kaasamisel 36% eeldatavast väärtusest. Keskmise ägenemiste arv aastas (eelpool nimetatud määratluse järgi) vähenes oluliselt budesoniidi/formoterooli ravi korral võrreldes ainult formoteroolravi või platseeboga (keskmise määr 1,4, võrreldes 1,8...1,9 platseebo/formoterooli rühmas). Keskmise suukaudsete kortikosteroididega ravipäevade arv patsiendi kohta 12 kuu jooksul vähenes budesoniidi/formoterooli rühmas (7...8 päeva/patsient/aasta, võrreldes vastavalt 11...12 ja 9...12 päeva platseebo- ja formoterooli rühmas). Kopsufunktsiooni näitajate, selliste nagu FEV₁, suhtes ei olnud budesoniidil/formoteroolil eeliseid ainult formoterooli kasutamisega võrreldes.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Imendumine

Budesoniidi ja formoterooli fikseeritud annuses kombinatsioon ja vastavad üksikult manustatavad ravimid on süsteemsel kokkupuutel tõendatult bioekvivalentsed budesoniidi ja formoterooliga. Vaatamata sellele täheldati budesoniidi ja formoterooli fikseeritud annuses kombinatsiooni kasutamisel kortisooli pärssimise vähest suurenemist võrreldes üksikult kasutatavate ravimitega. Seda toime erinevust ei peeta kliiniliselt oluliseks.

Budesoniidi ja formoterooli farmakokineetilise koostoime kohta tõendeid ei olnud.

Vastavate ainete farmakokineetilised näitajad olid võrreldavad budesoniidi ja formoterooli eraldi manustamisel ning fikseeritud annuses kombinatsiooni kasutamisel. Budesoniidi plasmakontsentratsiooni kõveraalne pindala (AUC) oli mõnevõrra suurem, imendumine kiirem ja manustamisjärgne maksimaalne plasmakontsentratsioon suurem kui kombineeritud ravimil. Formoterooli maksimaalne plasmakontsentratsioon oli samasugune kui pärast kombineeritud ravimi manustamist. Inhaleeritud budesoniid imendub kiiresti ja selle maksimaalne plasmakontsentratsioon saavutatakse 30 minutit pärast inhalatsiooni. Uuringutes tuvastati, et pärast inhaleerimist inhalaatoriga ladestus budesoniidist kopsudes keskmiselt 32%...44% manustatud annusest. Süsteemne biosaadavus oli ligikaudu 49% manustatud annusest. 6...16-aastastel lastel oli kopsudes ladestunud ravimi määr sama annuse korral samasugune kui täiskasvanutel, vastavaid plasmakontsentratsioone ei määratud.

Inhaleeritud formoterool imendub kiiresti ja selle maksimaalne plasmakontsentratsioon saavutatakse 10 minutit pärast inhalatsiooni. Uuringutes tuvastati, et pärast inhaleerimist inhalaatoriga ladestus formoteroolist kopsudes keskmiselt 28%...49% manustatud annusest. Süsteemne biosaadavus oli ligikaudu 61% manustatud annusest.

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 inaktiivsetena konjugaatides). 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 väiksem kui 1% budesoniidi omast. Puuduvad tõendid mistahes ainevahetuslike koostoimete või omavaheliste asendusreaktsioonide kohta formoterooli ja budesoniidi vahel.

Eritumine

Enamik formoteroolist metaboliseerub maksas ja eritub neerude kaudu. Pärast inhalatsiooni eritub 8%...to13% manustatud formoteroolist muutumatult uriiniga. Formoterooli süsteemne kliirens on kiire (ligikaudu 1,4 l/min) ja lõplik elimineerimise poolväärtusaeg keskmiselt 17 tundi.

Budesoniid elimineeritakse ainevahetusreaktsioonide kaudu, mida katalüüsib peamiselt ensüüm CYP3A4. Budesoniidi metaboliidid erituvad uriiniga muutumatult või konjugeeritult. Uriinist on määratud muutumatul kujul vaid tühiseid koguseid budesoniidi. Budesoniidi süsteemne kliirens on kiire (ligikaudu 1,2 l/min) ja lõplik elimineerimise poolväärtusaeg pärast intravenooset manustamist on keskmiselt 4 tundi.

Budesoniidi või formoterooli farmakokineetika lastel ja neerupuudulikkusega patsientidel ei ole teada. Kokkupuude budesoniidi ja formoterooliga võib olla suurem maksahaigusega patsientidel.

Lineaarsus/mittelineaarsus

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

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Loomkatsetes täheldatud budesoniidi ja formoterooli, nii kombinatsioonis kui ka eraldi manustatuna, toksilisus oli seotud farmakoloogilisest aktiivsusest tingitud toimetega.

Reproduktiooniuringutel loomadel on kortikosteroidid, nagu budesoniid, tõendatult indutseerinud vääraarendeid (suulaelõhe, skeleti vääraarendid). Nende loomkatsete tulemused ei ole tõenäoliselt asjakohased inimesel kliiniliselt soovitatud annuste kasutamisel. Loomade reproduktiooniuringutes on täheldatud süsteemselt suures annuses formoterooli manustamisel mõningast fertiilsuse langust isastel

rottidel ning viljastatud munaraku implanteerumise häireid, samuti varajase postnataalse elulemuse vähenemist ja loote kaalu langust märkimisväärselt suuremate süsteemsete annuste kasutamisel, kui ravimi kliinilisel kasutamisel. Nimetatud loomkatsete tulemused ei näi siiski olevat olulised inimeste jaoks.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Laktoosmonohüdraat (sisaldab piimavalke).

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

2 aastat

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida temperatuuril kuni 30 °C. Hoida pakend tihedalt suletuna, niiskuse eest kaitstult.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Symbicort Turbuhaler on sissehingatava õhuvoo toimel töötav paljuannuseline pulberinhalaator. Inhalaator on valge korpusega ja punase keeratava käepidemega. Inhalaator on valmistatud erinevatest plastmaterjalidest (PP, PC, HDPE, LDPE, LLDPE, PBT). Iga inhalaator sisaldab 60 (või 120) annust. Pakendis on 1, 2, 3, 10 või 18 inhalaatorit. Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks

Erinõuded puuduvad.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

AstraZeneca AB
151 85 Södertälje
Rootsi

8. MÜÜGILOA NUMBER

378502

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 22.10.2010

Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 15.09.2014

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Ravimiametis kinnitatud septembris 2014