**ZĀĻU APRAKSTS**

**1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Symbicort Turbuhaler 320 mikrogrami/9 mikrogrami/inhalācijā, inhalācijas pulveris

**2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS**

Katra deva, kas tiek inhalēta caur iemuti, satur: budezonīdu *(budesonidum)* 320 mikrogrami/inhalācijā un formoterola fumarāta dihidrātu (*formoteroli fumaras dihydricus*) 9 mikrogrami/inhalācijā.

Katra nomērītā deva satur: budezonīdu 400 mikrogrami/inhalācijā un formoterola fumarāta dihidrātu

12 mikrogrami/inhalācijā.

Palīgviela ar zināmu iedarbību:

Laktozes monohidrāts 491 mikrogrami piegādātā devā.

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

**3. ZĀĻU FORMA**

Inhalācijas pulveris.

Balts pulveris.

**4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA**

**4.1. Terapeitiskās indikācijas**

**Astma**

Symbicort Turbuhaler indicēts pieaugušajiem, un pusaudžiem vecumā no 12- 17 gadiem regulārai astmas ārstēšanai, ja ir piemērota zāļu kombinācijas (inhalējamo kortikosteroīdu un ilgstošas darbības β2-adrenoreceptoru agonistu) lietošana.

* Pacientiem, kam neizdodas astmas simptomus adekvāti novērst ar inhalējamiem kortikosteroīdiem, un pēc vajadzības inhalējot īslaicīgas darbības β2-adrenoreceptoru agonistus,

vai

* pacienti, kam astmas simptomi jau tiek adekvāti novērsti, lietojot gan inhalējamos

kortikosteroīdus, gan ilgstošas darbības β2-adrenoreceptoru agonistus.

**Hroniska obstruktīva plaušu slimība (HOPS)**

Symbicort Turbuhaler indicēts pieaugušajiem no 18 gadu vecuma; simptomātiskai terapijai pacientiem ar hronisku obstruktīvu plaušu slimību (HOPS), kuriem forsētās izelpas pirmās sekundes tilpums (FEV1) <70% no paredzētās normas (pēc bronhodilatatoru lietošanas) un kuriem ir paasinājumi slimības anamnēzē, neskatoties uz regulāru bronhodilatatoru terapiju (skatīt 4.4. apakšpunktu).

**4.2. Devas un lietošanas veids**

Lietošanas veids: inhalācijām

Devas

**Astma**

Symbicort Turbuhaler nav paredzēts astmas sākotnējai ārstēšanai. Symbicort Turbuhaler sastāvdaļu devu nosaka individuāli, ņemot vērā slimības smaguma pakāpi. Tas jāievēro, ne tikai sākot ārstēšanu ar kombinētām zālēm, bet arī piemērojot pamatdevu. Ja konkrētam pacientam nepieciešama cita devu kombinācija, nekā pieejama kombinācijas inhalatorā, jāordinē atbilstošas β2-adrenoreceptoru agonista un/vai kortikosteroīdu devas ar atsevišķiem inhalatoriem.

# *Ieteicamās devas*

*Pieaugušie (18 gadus veci un vecāki):* 1 inhalācija divas reizes dienā**.** Dažiem pacientiem var būt nepieciešamas līdz pat 2 inhalācijām divas reizes dienā.

*Pusaudži (12 – 17 gadus veci):* 1 inhalācija divas reizes dienā.

Pacientam regulāri jākonsultējas ar ārstu vai veselības aprūpes darbinieku, lai saglabātu optimālu Symbicort Turbuhalerdevu. Deva jātitrē, līdz tiek sasniegta mazākā deva, kas efektīvi novērš simptomus.

Tiklīdz sasniegta astmas kontrole, jāizvērtē pacienta ārstēšana un jāapsver, vai nevajadzētu samazināt zāļu lietošanu un turpmāk ordinēt tikai inhalējamo kortikosteroīdu vienu pašu.

Parasti praksē, ja astmas simptomi tiek novērsti, lietojot zāles divas reizes dienā, Symbicort Turbuhaler var nozīmēt vienu reizi dienā kā mazāko efektīvo devu, ja ārsts uzskata, ka astmas kontroles saglabāšanai nepieciešama terapija ar ilgstošas darbības bronhodilatatoru.

Ja pastiprināti jālieto atsevišķs ātras darbības bronhodilatators, tas norāda uz stāvokļa pasliktināšanos, kā dēļ nepieciešama astmas terapijas pārskatīšana.

*Bērni (6 gadus veci un vecāki)*

Bērniem no 6-11 gadiem ir pieejami mazāki zāļu stiprumi (80 mikrogrami/4,5 mikrogrami/ inhalācijā).

## Bērni, kuri jaunāki par 6 gadiem

Tā kā nav pietiekamas informācijas, Symbicort Turbuhaler nav ieteicams lietot bērniem, kuri jaunāki par 6 gadiem.

Symbicort Turbuhaler 320 mikrogrami/9 mikrogrami devā ieteicams lietot tikai kā pamata terapiju. Pieejami mazāki zāļu stiprumi, 80 mikrogrami/4,5 mikrogrami devā un 160 mikrogrami/4,5 mikrogrami devā, kas izmantojami Symbicort Turbuhaler pamata un papildus terapijā pēc vajadzības.

**HOPS**

*Ieteicamās devas*

Pieaugušiem: 1 inhalācija 2 reizes dienā.

**Vispārēja informācija**

## *Īpašas pacientu grupas*

Gados vecākiem pacientiem nav atšķirīgs lietošanas režīms. Nav pieejami dati par Symbicort Turbuhaler lietošanu pacientiem ar aknu vai nieru darbības traucējumiem. Tā kā budezonīds un formoterols izdalās galvenokārt metabolisma ceļā caur aknām, pacientiem ar smagu aknu cirozi var pastiprināties zāļu iedarbība.

Lietošanas veids

# *Norādījumi par pareizu Symbicort Turbuhaler lietošanu*

Symbicort Turbuhaler ir ar ieelpu darbināms inhalators. Tas nozīmē, ka, pacientam ieelpojot caur iemutni, viela ar ieelpoto gaisu nokļūst elpceļos.

# Piezīme

Ir svarīgi pacientam dot šādus norādījumus.

* Uzmanīgi izlasīt norādījumus lietošanas instrukcijā, kas iesaiņota kopā ar katru Symbicort Turbuhaler inhalatoru.
* Caur iemutni ieelpot spēcīgi un dziļi, lai plaušās nokļūtu optimāla zāļu deva.
* Nekad neizdarīt izelpu iemutnī.
* Uzlikt vāciņu pēc Symbicort Turbuhaler inhalatora lietošanas.
* Pēc pamatdevas inhalēšanas izskalot muti ar ūdeni, lai mazinātu mutes un rīkles kandidozes risku. Ja rodas mutes un rīkles kandidoze, pacientam jāizskalo mute ar ūdeni arī pēc papildus inhalāciju lietošanas pēc vajadzības.

Lietojot Symbicort Turbuhaler inhalatoru, pacients var nejust inhalāciju un tās garšu, jo zāles izdalās nelielā daudzumā.

 **4.3. Kontrindikācijas**

Paaugstināta jutība pret aktīvo(-ajām) vielu(-ām) vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām (laktozi, kas satur nelielu daudzumu piena proteīnu).

**4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā**

Ieteikumi dozēšanai

Tiklīdz ir panākta astmas simptomu kontrole, var apsvērt pakāpenisku Symbicort Turbuhalerdevas samazināšanu. Zāļu devas mazināšanas laikā ir svarīgi regulāri vērtēt pacienta veselību. Jālieto mazākā Symbicort Turbuhalerefektīvā deva (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Pacients jāinformē, ka vienmēr jābūt pieejamam glābšanas inhalatoram.

Pacients jāinformē, ka Symbicort Turbuhaler pamatdeva jālieto regulāri kā nozīmēts, pat ja simptomu nav.

Lai mazinātu mutes un rīkles kandidu infekcijas risku (skatīt 4.8. apakšpunktu), pacientam pēc pamatdevas inhalācijas jāizskalo mute ar ūdeni.

Ārstēšanu pārtraucot, devu ieteicams samazināt pakāpeniski, lietošanu nedrīkst pārtraukt pēkšņi.

Slimības pasliktināšanās

Symbicort Turbuhaler lietošanas laikā var rasties smagi ar astmu saistīti nevēlami notikumi un astmas uzliesmojumi. Pacienti jāaicina turpināt ārstēšanos. Tomēr, ja pēc Symbicort Turbuhaler lietošanas sākšanas astmas simptomi joprojām netiek kontrolēti vai pastiprinās, pacienti jāaicina vērsties pie ārsta.

Ja pacientam ārstēšana šķiet neefektīva vai tiek pārsniegta lielākā ieteicamā Symbicort Turbuhaler deva, jākonsultējas ar ārstu (skatīt 4.2. apakšpunktu). Pastiprināta glābšanas bronhodilatatoru lietošana norāda uz pamatslimības gaitas pasliktināšanos un nepieciešamību pārskatīt astmas terapiju. Pēkšņa un progresējoša astmas vai HOPS simptomu pasliktināšanās ir dzīvībai bīstama, tādēļ nekavējoties jāveic pacienta medicīniska izmeklēšana. Šādā situācijā jāapsver nepieciešamība pastiprināt ārstēšanu ar kortikosteroīdiem, piemēram, perorālu kortikosteroīdu kursu vai antibakteriālu ārstēšanu, ja ir infekcija.

Nedrīkst sākt pacientam ordinēt Symbicort Turbuhalerastmas uzliesmojuma laikā, kā arī tad, ja astmas gaita būtiski pasliktinās vai astmas lēkmes laikā.

Pāreja no perorālas terapijas

Ja ir kāds iemesls uzskatīt, ka iepriekšējas sistēmiskas steroīdu terapijas dēļ ir pavājināta virsnieru dziedzeru darbība, pacientiem terapija ar Symbicort Turbuhaler jāsāk uzmanīgi.

Ārstēšana ar inhalējamo budezonīdu parasti mazina nepieciešamību pēc perorāliem steroīdiem. Pacientiem, kuri pēc perorālu steroīdu lietošanas sāk lietot inhalējamu budezonīdu, zināmu laiku var saglabāties samazinātu perorālo steroīdu ietekme uz virsnieru dziedzeru funkciju. Pēc perorālo steroīdu lietošanas pārtraukšanas funkcijas atgūšana var būt ilgstoša, tāpēc no perorāliem steroīdiem atkarīgiem pacientiem, zināmu laiku pēc inhalējamo budezonīdu lietošanas uzsākšanas saglabājas pavājinātas virsnieru dziedzeru darbības risks. Šādos gadījumos regulāri jānosaka izmaiņas hipotalāma-hipofīzes-virsnieru asī.

Pārejas laikā no perorālas terapijas uz Symbicort Turbuhaler parasti novērota vājāka sistēmisko steroīdu darbība, kas var izraisīt alerģiskus vai artrīta simptomus, piemēram, rinītu, ekzēmu, muskuļu un locītavu sāpes. Jāsāk šiem stāvokļiem atbilstoša ārstēšana. Ja retos gadījumos parādās tādi simptomi kā nogurums, galvassāpes, slikta dūša, vemšana, jādomā par vispārēju glikokortikosteroīdu nepietiekamību. Šādos gadījumos dažkārt nepieciešams uz laiku palielināt perorālo glikokortikosteroīdu devu.

Palīgvielas

Symbicort Turbuhaler sastāvā ir laktozes monohidrāts (<1 mg/inhalācijā). Šis daudzums parasti nerada problēmas cilvēkiem, kuri nepanes laktozi. Palīgviela laktoze satur nelielu daudzumu piena proteīnu, kas var izraisīt alerģiskas reakcijas.

Mijiedarbība ar citām zālēm

Jāizvairās no vienlaicīgas itrakonazola un ritonavīra vai citu spēcīgu CYP3A4 inhibitoru lietošanas (skatīt 4.5. apakšpunktu). Ja tas nav iespējams, laika intervālam starp zāļu, kas savā starpā mijiedarbojas, lietošanu jābūt pēc iespējas lielākam.

Piesardzība noteiktu slimību gadījumā

Symbicort Turbuhaler uzmanīgi jālieto pacientiem ar tireotoksikozi, feohromocitomu, cukura diabētu, neārstētu hipokaliēmiju, hipertrofisku obstruktīvu kardiomiopātiju, idiopātisku subvalvulāru aortas stenozi, smagu hipertensiju, aneirismu vai ar citām nopietnām sirds un asinsvadu sistēmas slimībām, piemēram, ar sirds išēmisko slimību, tahiaritmijām vai smagu sirds mazspēju.

Uzmanīgi jāārstē pacienti, kuriem ir pagarināts QTc intervāls. Arī formoterols pats var izraisīt QTc intervāla pagarināšanos.

Lielas β2-adrenoreceptoru agonistu devas var izraisīt potenciāli nopietnu hipokaliēmiju. Vienlaicīga ārstēšana ar zālēm, kas var izraisīt hipokaliēmiju vai potencēt hipokaliēmisko efektu, piemēram, ksantīna atvasinājumi, steroīdi un diurētiski līdzekļi, var pastiprināt iespējamo β2-adrenoreceptoru agonista hipokaliēmisko efektu. Īpašu piesardzību ieteicams ievērot nestabilas astmas gadījumā, glābšanas bronhodilatatorus lietojot neregulāri, un smagas akūtas astmas gadījumā, jo hipoksija var palielināt iespējamo risku, kā arī citos gadījumos, kad pieaug hipokaliēmijas risks. Šajos gadījumos ieteicams kontrolēt kālija līmeni serumā.

Līdzīgi kā lietojot citus β2-adrenoreceptoru agonistus, pacientiem ar cukura diabētu jāapsver glikozes līmeņa papildkontrole asinīs.

Inhalējamo kortikosteroīdu nepieciešamība un deva atkārtoti jāizvērtē pacientiem ar aktīvu vai latentu plaušu tuberkulozi, elpceļu sēnīšu un vīrusu infekcijām.

Sistēmiska iedarbība

Lietojot inhalējamus kortikosteroīdus, īpaši lielā devā un ilglaicīgi, var rasties sistēmiskas blakusparādības. Inhalējamiem kortikosteroīdiem šo blakusparādību iespējamība ir daudz mazāka nekā iekšķīgi lietojamiem. Iespējamās sistēmiskās blakusparādības ir: Kušinga sindroms, kušingoīdas pazīmes, virsnieru dziedzeru darbības nomākums, aizkavēta augšana bērniem un pusaudžiem, samazināts kaulu mineralizācijas blīvums, katarakta, glaukoma un vēl retāk – virkne psihisku un uzvedības traucējumu, to vidū psihomotora hiperaktivitāte, miega traucējumi, nemiers, depresija vai agresivitāte (īpaši bērniem) (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Jāņem vērā iespējama ietekme uz kaulu blīvumu, īpaši pacientiem, kuri lieto zāles ilgstoši un lielās devās, un kuriem vienlaikus ir citi osteoporozes riska faktori. Ilgtermiņa pētījumos ar inhalējamu budezonīdu bērniem, lietojot vidēji 400 mikrogramus dienā (nomērītā deva), vai pieaugušajiem, lietojot 800 mikrogramus dienā (nomērītā deva), nav novērota nekāda ievērojama ietekme uz kaulu mineralizācijas blīvumu. Nav pieejama informācija par Symbicort Turbuhaler iedarbību, lietojot to lielākās devās.

Saistībā ar sistēmisku un lokālu kortikosteroīdu lietošanu var tikt ziņots par redzes traucējumiem. Ja pacientam ir tādi simptomi kā neskaidra redze vai citi redzes traucējumi, jāapsver pacienta norīkošana pie oftalmologa, lai novērtētu to iespējamos cēloņus, kas var būt, piemēram, katarakta, glaukoma vai tāda reta slimība kā centrāla seroza horioretinopātija (CSHR), par ko ziņots pēc kortikosteroīdu sistēmiskas un lokālas lietošanas.

Virsnieru funkcija

Terapiju ar papildus sistēmiskajiem steroīdiem vai inhalējamo budezonīdu nedrīkst pārtraukt pēkšņi.

Ilgstoša terapija ar lielām inhalējamo kortikosteroīdu devām, īpaši lielākām par ieteicamajām devām, arī var izraisīt klīniski nozīmīgu virsnieru dziedzeru darbības nomākumu. Tāpēc stresa periodos, piemēram, smagas infekcijas vai plānotas ķirurģiskas manipulācijas gadījumā, jāapsver papildus sistēmisko kortikosteroīdu lietošana. Strauja steroīdu devas samazināšana var izraisīt akūtu virsnieru krīzi. Simptomi un pazīmes, kas norāda uz akūtu virsnieru krīzi, var būt nespecifiskas, bet uz to var norādīt anoreksija, vēdera sāpes, ķermeņa masas mazināšanās, nogurums, galvassāpes, slikta dūša, vemšana, apziņas pavājināšanās, krampji, hipotensija un hipoglikēmija.

Paradoksālas bronhu spazmas

Līdzīgi kā veicot ārstēšanu ar citiem inhalējamiem līdzekļiem, var attīstīties paradoksālas bronhu spazmas, kad tūlīt pēc devas inhalēšanas pastiprinās sēkšana un elpas trūkums. Ja pacientam attīstās paradoksāla bronhu spazma, nekavējoties jāpārtrauc Symbicort Turbuhaler lietošana, jāpārskata ārstēšana un nepieciešamības gadījumā jāveic alternatīva terapija. Paradoksālas bronhu spazmas jāārstē nekavējoties ar ātras darbības inhalējamiem bronhodilatatoriem (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Pediatriskā populācija

Bērniem, kuri saņem ilgstošu inhalējamo kortikosteroīdu terapiju, ieteicams regulāri novērot auguma garumu. Ja augšana ir palēnināta, ir svarīgi terapiju pārskatīt un, ja iespējams, samazināt inhalējamo kortikosteroīdu devu līdz mazākajai devai, ar kuru saglabājas efektīva astmas kontrole. Rūpīgi jāapsver kortikosteroīdu terapijas ieguvums un iespējams augšanas nomākuma risks. Jāapsver bērnu pulmonologa konsultācijas nepieciešamība.

Dati no ilgtermiņa pētījumiem norāda, ka lielākā daļa bērnu un pusaudžu, kuri tiek ārstēti ar budezonīdu, sasniedz savu paredzēto augumu pieaugušo vecumā. Tomēr tiek novērota sākotnēja neliela (apmēram 1 cm), bet pārejoša augšanas aizture. Parasti tas notiek terapijas pirmā gada laikā.

HOPS slimnieku populācija

Nav pieejamu klīnisko datu par Symbicort Turbuhaler lietošanu HOPS pacientiem ar FEV1> 50% no paredzētās normas pirms bronhodilatatoru lietošanas un FEV1 <70% no paredzētās normas pēc bronhodilatatoru lietošanas (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Inhalējamos kortikosteroīdus lietojošiem HOPS slimniekiem novērots palielināts pneimonijas, arī tādas pneimonijas, kuras dēļ nepieciešama hospitalizācija, biežums. Ir daži pierādījumi par pneimonijas riska pieaugumu līdz ar steroīdu devas palielināšanos, taču tas nav viennozīmīgi pierādīts visos pētījumos.

Pārliecinošu klīnisko pierādījumu pneimonijas riska apmēra atšķirībām starp dažādiem vienas grupas inhalējamiem kortikosteroīdiem nav.

Ārstiem jāsaglabā modrība attiecībā uz pnemonijas iespējamo rašanos HOPS slimniekiem, jo šādu infekciju klīniskās pazīmes pārklājas ar HOPS paasinājumu simptomiem.

Pneimonijas riska faktori HOPS slimniekiem ir smēķēšana, lielāks vecums, zems ķermeņa masas indekss (ĶMI) un smaga HOPS.

**4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi**

# *Farmakokinētiskā mijiedarbība*

Spēcīgi CYP3A4 inhibitori (piemēram, ketokonazols, itrakonazols, vorikonazols, posakonazols, klaritromicīns, telitromicīns, nefazodons un HIV proteāzes inhibitori) var palielināt budezonīda līmeni plazmā, jāizvairās no šo zāļu vienlaicīgas lietošanas. Ja tas nav iespējams, laika intervālam starp inhibitora un budezonīda lietošanu jābūt pēc iespējas lielākam (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Vienlaicīga spēcīga CYP3A4 inhibitora ketokonazola, vienreiz dienā pa 200 mg, lietošana kopā ar perorālu budezonīdu (vienreizēja deva pa 3 mg) palielināja līmeni plazmā vidēji 6 reizes. Kad ketokonazolu lietoja 12 stundas pēc budezonīda, koncentrācija vidēji palielinājās tikai 3 reizes, pierādot, ka zāļu lietošanas atdalīšana var samazināt palielinātu koncentrāciju plazmā. Ierobežoti dati par augstu devu inhalējamā budezonīda mijiedarbību parāda, ka itrakonazola (200 mg vienu reizi dienā) koncentrācijas līmenis plazmā var palielināties (vidēji četras reizes), ja to lieto vienlaicīgi ar inhalējamo budezonīdu (vienreizēja deva 1000 mikrogrami).

# *Farmakodinamiskā mijiedarbība*

Bēta adrenerģiskie blokatori var pavājināt vai nomākt formoterola iedarbību. Tādēļ Symbicort Turbuhaler nedrīkst lietot kopā ar bēta adrenerģiskiem blokatoriem (arī ar acu pilieniem), ja vien nav būtiskas indikācijas.

Vienlaicīga ārstēšana ar hinidīnu, dizopiramīdu, prokaīnamīdu, fenotiazīniem, prethistamīna līdzekļiem (terfenadīnu) un tricikliskiem antidepresantiem var pagarināt QTc intervālu un palielināt kambaru aritmiju risku.

Turklāt L-dopa, L-tiroksīns, oksitocīns un alkohols var palielināt sirds jutību pret β2-adrenoreceptoru simpatomimētiskiem līdzekļiem.

Vienlaicīga ārstēšana ar monoamīnoksidāzes inhibitoriem, to vidū ar līdzekļiem, kam ir līdzīgas īpašības, piemēram, ar furazolidonu un prokarbazīnu, var veicināt hipertensīvas reakcijas.

Pacientiem, kuri vienlaicīgi saņem anestēziju ar halogenētiem ogļūdeņražiem, ir palielināts aritmiju risks.

Vienlaicīgi lietojot citus bēta adrenerģiskus vai antiholīnerģiskus līdzekļus, to darbība var pastiprināt bronhodilatējošo efektu.

Pacientiem, kuri tiek ārstēti ar sirds glikozīdiem, hipokaliēmija var palielināt aritmiju rašanās iespējamību.

Nav novērota budezonīda mijiedarbība ar kādu citu astmas ārstēšanai izmantotu līdzekli.

Pediatriskā populācija

Mijiedarbības pētījumi veikti tikai pieaugušajiem.

**4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti**

Grūtniecība

Nav pieejami klīniskie dati par Symbicort Turbuhaler lietošanu vai par vienlaicīgu ārstēšanu ar formoterolu un budezonīdu grūtniecības laikā. Nav veikti pētījumi ar dzīvniekiem par šīs kombinācijas reproduktīvo toksicitāti.

Nav adekvātu datu par formoterola lietošanu grūtniecēm. Pētījumos ar dzīvniekiem formoterols izraisīja nevēlamas reakcijas vairošanās pētījumos, ja tā sistēmiskās iedarbības līmenis bija ļoti augsts (skatīt 5.3. apakšpunktu).

Analizējot datus par apmēram 2000 grūtniecēm, nekonstatēja palielinātu teratogenitātes risku, kas būtu saistīts ar inhalējamā budezonīda lietošanu. Pētījumos ar dzīvniekiem pierādīts, ka glikokortikoīdi izraisa anomālijas (skatīt 5.3. apakšpunktu). Tas nav attiecināms uz zāļu lietošanu cilvēkiem ieteiktās devās.

Pētījumos ar dzīvniekiem konstatēts, ka pārmērīga prenatāla glikokortikoīdu ietekme, ja deva ir mazāka par teratogēno devu, saistīta ar palielinātu risku attīstīties intrauterīnai augšanas aizturei, pieaugušo sirds un asinsvadu slimībām un paliekošām glikokortikoīdu receptoru blīvuma, neiromediatoru aprites un uzvedības pārmaiņām.

Grūtniecības laikā Symbicort Turbuhaler drīkst lietot tikai tad, ja ieguvums attaisno iespējamo risku. Jālieto mazākā budezonīda deva, kas nepieciešama, lai nodrošinātu astmas simptomu novēršanu.

Barošana ar krūti

Budezonīds izdalās mātes pienā. Tomēr, lietojot terapeitiskās devās, nav sagaidāma ietekme uz ar krūti barojamo bērnu. Nav zināms, vai formoterols cilvēkam izdalās ar mātes pienu. Žurkām formoterols nelielā daudzumā konstatēts mātīšu pienā. Symbicort Turbuhaler sievietēm bērna barošanas ar krūti laikā drīkst dot tikai tad, ja gaidāmais ieguvums mātei ir lielāks nekā iespējamais risks bērnam.

Fertilitāte

Nav pieejami dati par budezonīda potenciālo ietekmi uz fertiliāti. Dzīvnieku vairošanās pētījumos ar formoterolu konstatēta neliela auglības mazināšanās žurku tēviņiem, pakļaujot tos izteiktai sistēmiskai iedarbībai (skatīt 5.3. apakšpunktu).

**4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus**

Symbicort Turbuhaler neietekmē vai nedaudz ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus.

**4.8. Nevēlamās blakusparādības**

Tā kā Symbicort Turbuhaler sastāvā ir gan budezonīds, gan formoterols, var rasties blakusparādības, kas raksturīgas abām šīm vielām. Lietojot abas sastāvdaļas vienlaicīgi, nav novērota blakusparādību biežuma palielināšanās. Biežākās blakusparādības, kas saistītas ar zāļu lietošanu, ir farmakoloģiski paredzamās β2-adrenoreceptoru agonistu terapijas blakusparādības, piemēram, trīce un sirdsklauves. Tās ir vieglas un parasti izzūd dažu dienu laikā, turpinot ārstēšanu.

Ar budezonīdu vai formoterolu saistītās nevēlamās blakusparādības, kas norādītas zemāk, ir sakārtotas pēc orgānu sistēmu klases un biežuma. Biežumi definēti šādi: ļoti bieži (≥1/10), bieži (≥1/100 līdz <1/10), retāk (≥1/1 000 līdz < 1/100), reti (≥1/10 000 līdz < 1/1000) un ļoti reti (<1/10 000).

1. tabula

| **Orgānu sistēmu klasifikācija** | **Sastopamības biežums** | **Nevēlamā blakusparādība** |
| --- | --- | --- |
| **Infekcijas un infestācijas** | Bieži  | Kandidu infekcija mutē un rīklēPneimonija (HOPS slimniekiem) |
| **Imūnās sistēmas traucējumi** | Reti | Nekavējošas un novēlotas hipersensitivitātes reakcijas, piemēram, eksantēma, nātrene, nieze, dermatīts, angioedēma un anafilaktiskas reakcijas |
| **Endokrīnās sistēmas traucējumi** | Ļoti reti  | Kušinga sindroms, pavājināta virsnieru darbība, augšanas aizture, kaulu minerālvielu blīvuma samazināšanās |
| **Vielmaiņas un uztures traucējumi** | Reti | Hipokaliēmija |
| Ļoti reti | Hiperglikēmija |
| **Psihiskie traucējumi** | Retāk | Agresivitāte, psihomotora hiperaktivitāte, nemiers, miega traucējumi |
| Ļoti reti | Depresija, uzvedības pārmaiņas (galvenokārt bērniem) |
| **Nervu sistēmas traucējumi** | Bieži | Galvassāpes, trīce |
| Retāk | Reibonis |
| Ļoti reti | Garšas sajūtas traucējumi |
| **Acu bojājumi** | Retāk | Neskaidra redze (skatīt arī 4.4. apakšpunktu) |
| Ļoti reti | Katarakta un glaukoma |
| Sirds funkcijas traucējumi | Bieži  | Sirdsklauves |
| Retāk  | Tahikardija |
| Reti  | Sirds aritmijas, piemēram, priekškambaru mirdzēšana, supraventrikulāra tahikardija, ekstrasistoles  |
| Ļoti reti | Stenokardija, QTc-intervāla pagarināšanās |
| **Asinsvadu sistēmas traucējumi** | Ļoti reti  | Asinsspiediena pārmaiņas |
| **Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības** | Bieži | Viegls kairinājums rīklē, klepus, disfonija, ieskaitot aizsmakumu |
| Reti | Bronhu spazmas |
| **Kuņģa-zarnu trakta traucējumi** | Retāk  | Slikta dūša |
| **Ādas un zemādas audu bojājumi** | Retāk | Asinsizplūdumi  |
| **Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi** | Retāk | Muskuļu krampji |

Kandidu infekcija mutē un rīklē ir saistīta ar zāļu nogulsnēšanos. Ieteikums pacientiem skalot muti ar ūdeni pēc katras pamatdevas inhalācijas mazinās risku. Mutes un rīkles kandidu infekciju parasti ārstē ar topisku pretsēnīšu terapiju, nepārtraucot inhalējamo kortikosteroīdu lietošanu. Ja rodas mutes un rīkles kandidoze, pacientiem jāizskalo mute ar ūdeni arī pēc papildus inhalāciju lietošanas pēc vajadzības.

Tāpat kā, lietojot citus inhalējamus līdzekļus, ļoti retos gadījumos var attīstīties paradoksālas bronhu spazmas retāk kā 1 no 10 000 cilvēkiem, kad nekavējoties pēc inhalācijas pieaug sēkšana un elpas trūkums. Paradoksālas bronhu spazmas jāārstē nekavējoties ar ātras darbības inhalējamiem bronhodilatatoriem. Nekavējoties jāpārtrauc Symbicort Turbuhaler lietošana, jāpārskata ārstēšana un nepieciešamības gadījumā jānozīmē alternatīva terapija (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Lietojot lielas devas ilgstoši, var rasties sistēmiski inhalējamo kortikosteroīdu efekti. Tie ir daudz mazāk iespējami, salīdzinot ar perorāliem kortikosteroīdiem. Iespējamā sistēmiskā glikokortikoīdu iedarbība ietver Kušinga sindromu, kušingoīdas pazīmes, virsnieru dziedzeru darbības nomākumu, augšanas aizturi bērniem un pusaudžiem, samazinātu kaulu mineralizācijas blīvumu, kataraktu un glaukomu. Var būt arī palielināta uzņēmība pret infekcijām un traucēta spēja pielāgoties stresam. Iespējams, blakusparādības ir atkarīgas no devas, lietošanas ilguma, vienlaicīgas un iepriekšējas steroīdu terapijas un individuālā jutīguma.

Ārstēšanas ar β2-adrenoreceptoru agonistiem rezultātā var paaugstināties insulīna, brīvo taukskābju, glicerīna un ketonvielu līmenis asinīs.

Pediatriskā populācija

Bērniem, kuri saņem ilgstošu inhalējamo kortikosteroīdu terapiju, ieteicams regulāri novērot auguma garumu (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvumu/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādām iespējamām nevēlamām blakusparādībām Zāļu valsts aģentūrai, Jersikas ielā 15, Rīgā, LV-1003. Tīmekļa vietne – [www.zva.gov.lv](http://www.zva.gov.lv).

**4.9.** **Pārdozēšana**

Formoterola pārdozēšana var izraisīt β2-adrenoreceptoru adrenerģiskiem agonistiem raksturīgās reakcijas: trīci, galvassāpes un sirdsklauves. Atsevišķos gadījumos ziņotie simptomi ir tahikardija, hiperglikēmija, hipokaliēmija, pagarināts QTc intervāls, aritmija, slikta dūša un vemšana. Var būt indicēta uzturoša un simptomātiska ārstēšana. 90 mikrogramu devas lietošana trīs stundu laikā pacientiem ar akūtu bronhu obstrukciju neradīja bažas par drošumu.

Akūta budezonīda pārdozēšana pat ļoti lielās devās neradīs klīniskus sarežģījumus. Pārāk lielas devas lietojot ilgstoši, var attīstīties sistēmiska glikokortikoīdu ietekme, piemēram, hiperkorticisms un virsnieru dziedzeru darbības nomākums.

Ja terapija ar Symbicort Turbuhaler jāpārtrauc formoterola komponenta pārdozēšanas dēļ, jāapsver piemērotas inhalējamo kortikosteorīdu terapijas nodrošināšana.

**5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS**

**5.1. Farmakodinamiskās īpašības**

Farmakoterapeitiskā grupa: zāles obstruktīvu elpceļu slimību ārstēšanai: inhalējami adrenerģiski līdzekļi

ATĶ kods: R03AK07

# Darbības mehānisms un farmakodinamiskā iedarbība

Symbicort Turbuhaler sastāvā ir budezonīds un formoterols; katram no tiem ir atšķirīgs darbības mehānisms, un tie pastiprina viens otra iedarbību, lai likvidētu astmas uzliesmojumu. Zemāk aprakstīti abu vielu darbības mehānismi.

## *Budezonīds*

Budezonīds ir glikokortikosteorīds, kuru inhalējot ir no devas atkarīga pretiekaisuma darbība elpceļos, tādējādi samazinot simptomus un padarot retākus astmas uzliesmojumus. Budezonīdam inhalācijās ir vieglākas blakusparādības nekā sistēmiskiem kortikosteroīdiem. Precīzs glikokortikosteroīdu pretiekaisuma darbības mehānisms nav zināms.

### *Formoterols*

Formoterols ir selektīvs β2-adrenoreceptoru adrenerģisks agonists, kas inhalāciju veidā ātri un ilgstoši atslābina bronhu gludo muskulatūru pacientiem ar atgriezenisku elpceļu obstrukciju. Bronhodilatējoša darbība ir atkarīga no devas un sākas – 1 – 3 minūšu laikā pēc inhalācijas. Pēc vienreizējas devas inhalēšanas efekts ilgst vismaz 12 stundas.

Klīniskā efektivitāte un drošums

**Astma**

Klīniskos pētījumos pieaugušajiem formoterola pievienošana budezonīdam efektīvāk mazināja astmas simptomus, uzlaboja plaušu funkciju un samazināja uzliesmojumu skaitu.

Divos 12 nedēļas ilgos pētījumos budezonīda/formoterola ietekme uz plaušu funkciju bija līdzvērtīga brīvai budezonīda un formoterola kombinācijai, un labāka nekā tikai budezonīdam. Visās ārstēšanas grupās lietoja īslaicīgas darbības β2-adrenoreceptoru agonistu pēc vajadzības. Netika novērota pretastmas darbības pavājināšanās laika gaitā.

Ir veikti divi 12 nedēļas ilgi pētījumi, kuros 265 bērnus vecumā no 6 – 11 gadiem ārstēja ar budezonīda/formoterola pamatdevu (2 inhalācijas 80/4,5 mikrogrami/inhalācijā divas reizes dienā) un īslaicīgas darbības β2-adrenoreceptoru agonistu pēc vajadzības. Abos pētījumos uzlabojās plaušu funkcija un terapijas panesamība bija laba, salīdzinot ar atsevišķi lietotu attiecīgo budezonīda devu.

##### HOPS

Divos 12 mēnešu garos pētījumos pacientiem ar smagu vai vidēji smagu HOPS tika novērtēta ietekme uz plaušu funkciju un uzliesmojumu biežumu (kas bija par iemeslu perorālo steroīdu un/vai antibiotiku lietošanai un/vai hospitalizācijai). Iekļaušanas kritērijs abiem pētījumiem bija FEV1<50% no paredzētās normas pirms bronhodilatatora lietošanas. Mediānais FEV1 rādītājs pēc bronhodilatatora lietošanas pētījumu iekļaušanas laikā bija 42% no paredzētās normas.

Lietojot budezonīdu/formoterolu, vidējais uzliesmojumu skaits gadā (kā definēts iepriekš) ievērojami samazinājās, salīdzinot ar atsevišķa formoterola vai placebo terapiju (vidējais rādītājs bija 1,4, salīdznot ar 1,8-1,9 placebo/formoterola grupā). Vidējais dienu skaits, kad tika lietoti perorālie kortikosteroīdi, uz vienu pacientu 12 mēnešu laikā budezonīda/formoterola grupā bija nedaudz mazāks (7-8 dienas/uz pacientu/gadā, salīdzinot ar attiecīgi 11-12 un 9-12 dienām placebo un formoterola grupās). Attiecībā uz izmaiņām plaušu funkcijas parametros, piemēram, FEV1, budezonīds/formoterols nebija pārāks par atsevišķa formoterola terapiju.

* 1. **Farmakokinētiskās īpašības**

# Uzsūkšanās

Pierādīts, ka budezonīda un formoterola fiksētās devas kombinācija un atbilstošās atsevišķās vielas ir bioloģiski vienādas attiecībā uz budezonīda un formoterola sistēmisku iedarbību. Neskatoties uz to, pēc fiksētās kombinācijas lietošanas novēroja nedaudz izteiktāku kortizola supresiju, salīdzinot ar atsevišķu vielu lietošanu. Uzskata, ka šī atšķirība neietekmē klīnisko drošumu.

Netika konstatēta farmakokinētiska mijiedarbība starp budezonīdu un formoterolu.

Attiecīgo vielu farmakokinētiskie raksturlielumi bija līdzīgi pēc budezonīda un formoterola lietošanas atsevišķu vielu veidā vai fiksētas kombinācijas veidā. Pēc fiksētās kombinācijas lietošanas budezonīda LZL (laukums zem līknes) bija nedaudz lielāks, uzsūkšanās ātrāka un maksimālā koncentrācija plazmā augstāka. Formoterola maksimālā koncentrācija plazmā bija līdzīga pēc fiksētās kombinācijas lietošanas. Inhalēts budezonīds ātri uzsūcas, un maksimālā koncentrācija plazmā tiek sasniegta 30 minūšu laikā pēc inhalācijas. Pētījumos budezonīda vidējā uzkrāšanās plaušās pēc inhalēšanas caur pulverinhalatoru bija 32 – 44% no inhalētās devas. Sistēmiskā bioloģiskā pieejamība ir apmēram 49% no inhalētās devas. 6-16 gadus veciem bērniem plaušu depozīcija tika novērota tādā pašā intervālā kā pieaugušajiem, lietojot vienādas devas, bet koncentrācija plazmā netika noteikta.

Inhalētais formoterols ātri uzsūcas, un maksimālā koncentrācija plazmā tiek sasniegta 10 minūšu laikā pēc inhalācijas. Pētījumos formoterola vidējā uzkrāšanās plaušās pēc inhalēšanas caur pulverinhalatoru bija 28 – 49% no inhalētās devas. Sistēmiskā bioloģiskā pieejamība ir apmēram 61% no inhalētās devas.

# Izkliede un biotransformācija

Apmēram 50% formoterola un apmēram 90% budezonīda saistās ar plazmas olbaltumiem. Formoterola izkliedes tilpums ir apmēram 4 l/kg, budezonīda izkliedes tilpums ir apmēram 3 l/kg. Formoterols tiek inaktivēts ar konjugācijas reakcijām (veidojas aktīvi O-demetilēti un deformilēti metabolīti, bet tie atrodami galvenokārt neaktīvu savienojumu veidā). Budezonīds tiek pakļauts izteiktai (apmēram 90%) pirmā loka biotransformācijai aknās par metabolītiem, kam ir zema glikokortikosteroīdu aktivitāte. Nozīmīgāko metabolītu, 6-bēta-hidroksi-budezonīda un 16-alfa-hidroksi-prednizolona, glikokortikosteroīdu aktivitāte ir mazāk nekā 1% no budezonīda aktivitātes. Nav norādījumu par metabolisku mijiedarbību vai aizstāšanas reakcijām starp formoterolu un budezonīdu.

# Eliminācija

Lielākā formoterola devas daļa tiek pārveidota aknās un izvadīta caur nierēm. Pēc inhalēšanas 8 – 13% inhalētās formoterola devas izdalās nemainītā veidā ar urīnu. Formoterolam ir augsts sistēmiskais klīrenss (apmēram 1,4 l/min), un terminālais eliminācijas pusperiods vidēji ir 17 stundas.

Budezonīda eliminācija notiek metabolizējoties, galvenokārt ar enzīma CYP3A4 palīdzību. Budezonīda metabolīti izdalās ar urīnu brīvā veidā vai savienojumu formā. Urīnā budezonīds nemainītā veidā konstatēts tikai niecīgā daudzumā. Budezonīdam ir augsts sistēmiskais klīrenss (apmēram 1,2 l/min), un plazmas eliminācijas pusperiods pēc I/V ievadīšanas vidēji ir 4 stundas.

Budezonīda un formoterola farmakokinētika bērniem un pacientiem ar nieru mazspēju nav zināma. Budezonīda un formoterola iedarbība pacientiem ar aknu slimību var būt pastiprināta.

Linearitāte/ne-linearitāte

Budezonīda un formoterola sistēmiskā iedarbība norādītajās devās ir lineāra.

* 1. **Preklīniskie dati par drošumu**

Pētījumos ar dzīvniekiem novērotā budezonīda un formoterola toksicitāte, lietojot tos kombinācijā vai atsevišķi, bija saistīta ar pārmērīgu farmakoloģisko aktivitāti.

Dzīvnieku vairošanās pētījumos pierādīts, ka kortikosteroīdi, piemēram, budezonīds, izraisa anomālijas (aukslēju šķeltni, skeleta anomālijas). Tomēr šie eksperimentāli ar dzīvniekiem iegūtie, rezultāti nav attiecināmi uz zāļu lietošanu cilvēkam ieteiktās devās. Dzīvnieku vairošanās pētījumos ar formoterolu konstatēta neliela auglības mazināšanās žurku tēviņiem, pakļaujot tos izteiktai sistēmiskai iedarbībai, un implantācijas traucējumi, kā arī samazināta agrīnā izdzīvošana pēc dzimšanas un samazināta dzimšanas masa, pakļaujot žurkas ievērojami lielākai sistēmiskai iedarbībai, nekā tiek sasniegta klīniskas lietošanas laikā. Tomēr šie eksperimentāli ar dzīvniekiem iegūtie rezultāti nav attiecināmi uz cilvēku.

**6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA**

**6.1. Palīgvielu saraksts**

Laktozes monohidrāts (satur piena proteīnus).

**6.2. Nesaderība**

Nav piemērojama.

**6.3. Uzglabāšanas laiks**

3 gadi.

**6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi**

Šīm zālēm nav nepieciešami īpaši uzglabāšanas apstākļi.

**6.5. Iepakojuma veids un saturs**

Symbicort Turbuhaler ir ar ieelpu darbināms, daudzdevu pulverinhalators. Inhalators ir balts ar sarkanu pagriežamu rokturi. Inhalators gatavots no dažādiem plastmasas materiāliem (*PP, PC, HDPE, LDPE, LLDPE, PBT*). Katrā ārējā iepakojumā ir 1, 2, 3, 10 vai 18 inhalatori, kas satur 60 devas.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

**6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai**

Nav īpašu prasību.

**7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS**

AstraZeneca AB

SE-151 85 Södertälje

Zviedrija

**8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS**

10-0467

**9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/ PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS**

Reģistrācijas datums: 2010. gada 1. oktobris

Pēdējās pārreģistrācijas datums: 2014. gada 10. septembris

**10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS**

02.2021.