

# Symbicort® 160/4,5

Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto

## 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Symbicort Turbohaler, 160 microgrammi/4,5 microgrammi/inalazione, polvere per inalazione.

## 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni dose inalata (dose che fuoriesce dal boccaglio) contiene: budesonide 160 microgrammi/inalazione e formoterolo fumarato diidrato 4,5 microgrammi/inalazione. Ogni dose erogata contiene: budesonide 200 microgrammi/inalazione e formoterolo fumarato diidrato 6 microgrammi/inalazione. Eccipienti con effetti noti: lattosio monoidrato 730 microgrammi contenuti in ogni dose erogata. Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

## 3. FORMA FARMACEUTICA

Polvere per inalazione. Polvere bianca.

## 4. INFORMAZIONI CLINICHE

**4.1 Indicazioni terapeutiche** **Asma** Symbicort Turbohaler è indicato negli adulti e negli adolescenti (dai 12 anni in su), per il regolare trattamento dell'asma quando l'uso di una terapia di associazione (corticosteroidi per via inalatoria e  $\beta_2$ -adrenorecettore agonista a lunga durata d'azione) è appropriato in: • pazienti che non sono adeguatamente controllati con corticosteroidi per via inalatoria e con  $\beta_2$ -adrenorecettori agonisti a breve durata d'azione usati "al bisogno" o • pazienti che sono già adeguatamente controllati sia con corticosteroidi per via inalatoria che con  $\beta_2$ -adrenorecettori agonisti a lunga durata d'azione. **Broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO)** Symbicort Turbohaler è indicato negli adulti di età uguale o superiore ai 18 anni, per il trattamento sintomatico di pazienti con BPCO grave con un volume espiratorio forzato in 1 secondo (FEV<sub>1</sub>) < 50% del normale) e storia di ripetute riacutizzazioni, con sintomi significativi nonostante la terapia regolare con broncodilatatori a lunga durata d'azione.

**4.2 Posologia e modo di somministrazione** Via di somministrazione: Per uso inalatorio. **Posologia** **Asma** Symbicort non è destinato alla gestione iniziale dell'asma. La dose dei componenti di Symbicort è individuale e deve essere adattata alla gravità della malattia. Ciò deve essere tenuto in considerazione non solo quando si inizia un trattamento con prodotti in associazione ma anche quando il dosaggio di mantenimento viene modificato. Se un singolo paziente necessita di un dosaggio diverso da quello disponibile in associazione nell'inalatore, si devono prescrivere dosi appropriate di  $\beta_2$ -adrenorecettori agonisti e/o di corticosteroidi con inalatori separati. La dose deve essere regolata al livello più basso al quale viene mantenuto il controllo effettivo dei sintomi. I pazienti devono essere rivalutati regolarmente dal medico in modo che la dose di Symbicort rimanga ottimale. Quando il controllo a lungo termine dei sintomi viene mantenuto con il dosaggio più basso raccomandato, il passo successivo può prevedere, a titolo di prova, la somministrazione del solo corticosteroide inalatorio. Per Symbicort ci sono due modalità di trattamento: **A. Terapia di mantenimento con Symbicort:** Symbicort è assunto come trattamento di mantenimento regolare con un altro broncodilatatore a rapida azione da utilizzarsi al bisogno. **B. Terapia di mantenimento e al bisogno con Symbicort:** Symbicort è assunto sia quale trattamento di mantenimento regolare sia al bisogno in risposta ai sintomi. **A. Terapia di mantenimento con Symbicort** Ai pazienti si deve consigliare di avere sempre a disposizione l'altro broncodilatatore a rapida azione per l'uso al bisogno. *Dosi raccomandate: Adulti (dai 18 anni in su):* 1-2 inalazioni due volte al giorno. Alcuni pazienti possono necessitare fino a un massimo di 4 inalazioni 2 volte al giorno. *Adolescenti (12-17 anni):* 1-2 inalazioni due volte al giorno. Nella pratica corrente, quando viene raggiunto il controllo dei sintomi con il regime posologico di due volte al giorno, l'aggiustamento del dosaggio al livello più basso terapeuticamente efficace potrebbe includere la somministrazione di Symbicort una volta al giorno nel caso in cui, nell'opinione del medico, sia richiesto l'uso di un broncodilatatore a lunga durata d'azione in combinazione con un corticosteroide per via inalatoria, in terapia di mantenimento. Un ricorso crescente ad altri broncodilatatori a rapida azione indica un peggioramento delle condizioni di base e richiede una rivalutazione della terapia per l'asma. *Bambini (da 6 anni in su):* per i bambini da 6 a 11 anni è disponibile una formulazione a dosaggio inferiore (80 microgrammi/4,5 microgrammi/inalazione). *Bambini sotto i 6 anni di età:* poiché sono disponibili solo dati limitati, Symbicort non è raccomandato nei bambini di età inferiore ai 6 anni. **B. Terapia di mantenimento e al bisogno con Symbicort** I pazienti assumono una dose giornaliera di mantenimento di Symbicort e inoltre assumono Symbicort al bisogno in risposta ai sintomi. Ai pazienti si deve consigliare di avere sempre Symbicort disponibile per l'uso al bisogno. Per i pazienti che assumono Symbicort al bisogno, l'uso preventivo di Symbicort per broncostrizione indotta da esposizione ad allergeni o dall'esercizio fisico deve essere discusso tra medico e paziente; per l'uso raccomandato si deve prendere in considerazione la frequenza del bisogno. In caso di frequente bisogno di broncodilatazione senza corrispondente necessità di un aumento della dose di corticosteroidi per inalazione, deve essere usato un farmaco al bisogno alternativo. La terapia di mantenimento e al bisogno con Symbicort deve essere considerata specialmente per i pazienti con: • controllo dell'asma inadeguato e in presenza di un uso frequente di farmaco al bisogno; • riacutizzazioni dell'asma che hanno richiesto, in passato, un intervento medico. Nei pazienti che assumono frequentemente un alto numero di inalazioni al bisogno di Symbicort è necessario uno stretto monitoraggio degli eventi avversi correlati alla dose. *Dosaggi raccomandati: Adulti e adolescenti (dai 12 anni in su):* La dose di mantenimento raccomandata è di 2 inalazioni al giorno, assunte sia come una inalazione al mattino ed una alla sera o come 2 inalazioni o al mattino o alla sera. Per alcuni pazienti una dose di mantenimento di 2 inalazioni due volte al giorno può essere appropriata. I pazienti devono assumere una ulteriore inalazione al bisogno in risposta ai sintomi. Se i sintomi persistono dopo alcuni minuti, deve essere assunta un'ulteriore inalazione. Non devono essere assunte più di 6 inalazioni in ogni singola occasione. Di norma non è necessaria una dose giornaliera

di più di 8 inalazioni; tuttavia possono essere assunte per un periodo limitato dosi giornaliere totali fino a 12 inalazioni. Ai pazienti che assumono più di 8 inalazioni al giorno deve essere fortemente raccomandato di richiedere un parere medico. Essi devono essere rivalutati e la loro terapia di mantenimento deve essere riconsiderata. *Bambini al di sotto dei 12 anni:* la terapia di mantenimento e al bisogno con Symbicort non è raccomandata nei bambini. **BPCO** *Dosi raccomandate: Adulti:* 2 inalazioni 2 volte al giorno. **Informazioni generali Speciali gruppi di pazienti:** Non ci sono requisiti particolari riguardo il dosaggio nei pazienti anziani. Non vi sono dati disponibili sull'uso di Symbicort nei pazienti con danno epatico o renale. Poiché budesonide e formoterolo sono eliminati principalmente tramite metabolismo epatico, ci si può aspettare un'aumentata esposizione al farmaco nei pazienti affetti da grave cirrosi epatica. **Modo di somministrazione Istruzioni per il corretto uso di Symbicort Turbohaler:** L'inalatore è azionato dal flusso inspiratorio; ciò significa che quando un paziente inala attraverso il boccaglio, la sostanza entra nelle vie aeree con l'aria inspirata. **Nota:** è importante istruire il paziente a • leggere attentamente le istruzioni per l'uso riportate nel foglio illustrativo contenuto in ogni confezione di Symbicort Turbohaler; • inspirare con forza e profondamente attraverso il boccaglio per assicurare che la dose ottimale giunga ai polmoni; • non espirare mai attraverso il boccaglio; • riposizionare il cappuccio su Symbicort Turbohaler dopo l'uso; • sciacquare la bocca con acqua dopo aver inalato la dose di mantenimento per minimizzare il rischio di candidosi a livello orofaringeo. Se si verifica candidosi orofaringea, i pazienti devono sciacquare la bocca con acqua anche dopo le inalazioni al bisogno. Il paziente può non avvertire alcun sapore o alcuna sensazione di medicinale durante l'uso di Symbicort Turbohaler a causa della piccola quantità di farmaco che viene somministrata.

**4.3 Controindicazioni** Ipersensibilità ai principi attivi o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1 (lattosio che contiene piccole quantità di proteine del latte).

**4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego** Si raccomanda una diminuzione graduale del dosaggio quando si pone fine al trattamento, che non deve essere interrotto bruscamente. La sospensione completa dei corticosteroidi per via inalatoria non deve essere presa in considerazione a meno che non sia temporaneamente necessario per confermare la diagnosi di asma. Se i pazienti rilevano inefficacia del trattamento o se superano le più alte dosi raccomandate di Symbicort, si deve richiedere un parere medico (vedere paragrafo 4.2). Peggioramenti improvvisi e progressivi nel controllo dell'asma o della BPCO rappresentano un potenziale pericolo di vita e il paziente deve essere sottoposto a una visita medica d'urgenza. In tale situazione si deve considerare la necessità di aumentare la terapia con corticosteroidi, per esempio con un ciclo di corticosteroidi per via orale o di intraprendere un trattamento antibiotico in caso di infezione. Ai pazienti si deve consigliare di avere a disposizione in ogni momento il proprio inalatore al bisogno, sia Symbicort (per i pazienti asmatici che assumono Symbicort quale terapia di mantenimento e al bisogno) o un separato broncodilatatore a rapida azione (per tutti i pazienti che assumono Symbicort solo come terapia di mantenimento). Si deve ricordare ai pazienti di assumere la propria dose di mantenimento di Symbicort, come prescritto, anche in assenza di sintomi. Una volta che i sintomi dell'asma sono sotto controllo, si può considerare la riduzione graduale della dose di Symbicort. Il monitoraggio regolare dei pazienti è importante quando il trattamento inizia a prevedere riduzioni di dosaggio. Deve essere utilizzata la dose efficace più bassa di Symbicort (vedere paragrafo 4.2). I pazienti non devono iniziare la terapia con Symbicort durante una riacutizzazione, oppure se presentano significativi peggioramenti o deterioramenti acuti dell'asma. Durante il trattamento con Symbicort possono presentarsi eventi avversi seri collegati all'asma e riacutizzazioni. Ai pazienti deve essere richiesto di continuare il trattamento ma anche di chiedere il consiglio del medico qualora i sintomi dell'asma rimangano incontrollati o peggiorino dopo l'inizio della terapia con Symbicort. Come con altre terapie inalatorie, si può osservare broncospasmo paradossale, con un incremento immediato del respiro sibilante e corto dopo l'assunzione. Se il paziente prova un broncospasmo paradossale Symbicort deve essere sospeso immediatamente, il paziente deve essere valutato e, se necessario, istituita una terapia alternativa. Il broncospasmo paradossale risponde all'inalazione di broncodilatatori a rapida azione e deve essere trattato immediatamente (vedere paragrafo 4.8). Effetti sistemici si possono verificare con qualsiasi corticosteroide inalato, soprattutto a dosi alte e prescritte per lunghi periodi. La comparsa di questi effetti è molto meno probabile con il trattamento per via inalatoria che con i corticosteroidi per via orale. I possibili effetti sistemici includono sindrome di Cushing, manifestazioni cushingoidi, soppressione surrenalica, ritardo della crescita in bambini ed adolescenti, diminuzione della densità minerale ossea, cataratta e glaucoma, e più raramente una gamma di effetti psicologici o comportamentali che includono iperattività psicomotoria, disturbi del sonno, ansia, depressione o aggressività (in particolare nei bambini) (vedere paragrafo 4.8). Devono essere presi in considerazione i potenziali effetti sulla densità ossea, specialmente in pazienti trattati con alte dosi, per periodi prolungati, con coesistenti fattori di rischio per l'insorgenza di osteoporosi. Studi a lungo termine con budesonide per via inalatoria in bambini a dosi medie giornaliere di 400 microgrammi (dose erogata) o in adulti a dosi giornaliere di 800 microgrammi (dose erogata) non hanno mostrato effetti significativi sulla densità minerale ossea. Non sono disponibili informazioni sull'effetto di Symbicort a dosi più elevate. Se sussistono ragioni per supporre una compromissione della funzionalità surrenalica causata da una precedente terapia sistemica con steroidi, si deve porre attenzione quando si avvia la terapia con Symbicort. I benefici della terapia con budesonide per via inalatoria dovrebbero normalmente ridurre al minimo la necessità di steroidi per via orale, ma nei pazienti che già provengono da una terapia con steroidi per via orale può permanere il rischio di compromissione surrenalica per un lungo periodo di tempo. Il recupero può richiedere un lungo periodo di tempo dopo l'interruzione della terapia con steroidi orali e quindi i pazienti steroido-dipendenti che passano a budesonide per via inalatoria possono rimanere a rischio

di funzionalità surrenalica ridotta per un periodo di tempo considerevole. In tale circostanza la funzionalità dell'asse ipotalamo-ipofisi-surrene dovrebbe essere monitorata con regolarità. Il trattamento prolungato con alte dosi di corticosteroidi per via inalatoria particolarmente più alte rispetto a quelle raccomandate può anche comportare una soppressione surrenalica clinicamente significativa. Quindi la copertura aggiuntiva con corticosteroidi sistemici deve essere considerata durante periodi di stress come in caso di infezioni severe o chirurgia d'elezione. La rapida riduzione della dose di steroidi può indurre crisi surrenali acute. I sintomi e i segni che si possono osservare nelle crisi surrenali acute possono essere piuttosto vaghi ma possono includere anoressia, dolori addominali, perdita di peso, stanchezza, cefalea, nausea, vomito, riduzione dei livelli di coscienza, convulsioni, ipotensione, ipoglicemia. Il trattamento con steroidi sistemici aggiuntivi o budesonide per via inalatoria non deve essere interrotto improvvisamente. Durante il passaggio dalla terapia orale a Symbicort si può verificare un'attività sistemica degli steroidi generalmente di lieve entità che può risultare nella comparsa di sintomi allergici o artrici come riniti, eczema o dolori muscolari ed articolari. In questi casi deve essere iniziato un trattamento specifico. L'effetto sistemico da carenza da glucocorticosteroidi deve essere sospettato in rari casi se dovessero comparire sintomi come stanchezza, cefalea, nausea e vomito. In questi casi un temporaneo aumento nella dose di glucocorticosteroidi è a volte necessaria. Per ridurre al minimo il rischio di infezione da candida (vedere paragrafo 4.8) a livello orofaringeo si deve istruire il paziente a sciacquare la bocca con acqua dopo l'inalazione della dose di mantenimento. Se si verifica candidosi orofaringea i pazienti devono sciacquare la bocca con acqua anche dopo le inalazioni al bisogno. Il trattamento concomitante con itraconazolo, ritonavir o con altri potenti inibitori del CYP3A4 deve essere evitato (vedere paragrafo 4.5). Se ciò non fosse possibile, l'intervallo di tempo tra la somministrazione dei farmaci che interagiscono tra loro deve essere il più lungo possibile. Nei pazienti che utilizzano potenti inibitori del CYP3A4, non è raccomandata la terapia di mantenimento e al bisogno con Symbicort. Symbicort deve essere somministrato con cautela nei pazienti con tireotossicosi, feocromocitoma, diabete mellito, ipopotassiemia non trattata, cardiomiopatia ipertrofica ostruttiva, stenosi aortica subvalvolare idiopatica, ipertensione severa, aneurisma o altri gravi disordini cardiovascolari quali ischemia cardiaca, tachiaritmia o insufficienza cardiaca grave. Deve essere osservata cautela nel trattamento di pazienti con prolungamento dell'intervallo QTc. Il formoterolo stesso può indurre un prolungamento dell'intervallo QTc. Devono essere rivalutate la necessità e la dose di corticosteroidi inalatori in pazienti con tubercolosi polmonare attiva o quiescente, infezioni micotiche e virali delle vie aeree. Una ipopotassiemia potenzialmente grave può essere causata da dosaggi elevati di  $\beta_2$ -adrenorecettori agonisti. L'effetto di un trattamento concomitante con  $\beta_2$ -adrenorecettori agonisti e farmaci che possono indurre ipopotassiemia o potenziare un effetto ipopotassiemico, quali ad esempio derivati xantinnici, steroidi e diuretici, può sommarsi ad un possibile effetto ipopotassiemico dei  $\beta_2$ -adrenorecettori agonisti. Si raccomanda particolare cautela nell'asma instabile che necessita di un uso variabile di broncodilatatori al bisogno, nell'asma acuta grave, poiché il rischio di ipopotassiemia può essere aumentato dall'ipossia e in altre condizioni in cui la probabilità di insorgenza di ipopotassiemia è aumentata. In tali circostanze si raccomanda di controllare i livelli di potassio sierico. Come per tutti i  $\beta_2$ -adrenorecettori agonisti, si devono eseguire controlli supplementari del livello di glicemia nei pazienti diabetici. Con l'uso di corticosteroidi sistemici e topici possono essere riferiti disturbi visivi. Se un paziente si presenta con sintomi come visione offuscata o altri disturbi visivi, è necessario considerare il rinvio a un oculista per la valutazione delle possibili cause, che possono includere cataratta, glaucoma o malattie rare come la corioretinopatia sierosa centrale (CSCR), che sono state segnalate dopo l'uso di corticosteroidi sistemici e topici. Symbicort Turbohaler contiene lattosio monoidrato (<1 mg/inalazione). Questa quantità non causa normalmente problemi nei soggetti con intolleranza al lattosio. L'eccezionale lattosio contiene piccole quantità di proteine del latte che possono causare reazioni allergiche. **Popolazione pediatrica** Si raccomanda di controllare regolarmente la statura dei bambini in trattamento prolungato con corticosteroidi inalatori. Se la crescita è rallentata si deve rivalutare la terapia in atto per ridurre la dose del corticosteroide inalatorio fino alla dose più bassa alla quale si ha un effettivo controllo dell'asma, se possibile. Si devono valutare con attenzione i benefici della terapia corticosteroidea rispetto ai possibili rischi di soppressione della crescita. Si deve inoltre considerare l'opportunità di una visita specialistica da parte di uno pneumologo pediatrico. Dati limitati emersi in studi a lungo termine suggeriscono che la maggior parte dei bambini e degli adolescenti trattati con budesonide per via inalatoria raggiunge un'adeguata statura da adulto nonostante sia stata osservata una riduzione iniziale leggera ma transitoria nell'accrescimento (circa 1 cm), generalmente durante il primo anno di trattamento. **Polmonite nei pazienti con BPCO** Un aumento della incidenza di polmonite, tra cui polmonite che richiede il ricovero in ospedale, è stata osservata in pazienti con BPCO in trattamento con corticosteroidi per via inalatoria. Vi è qualche evidenza di un aumentato rischio di polmonite con l'aumento della dose di steroidi ma questo non è stato dimostrato in maniera conclusiva dagli studi. Non c'è evidenza clinica conclusiva di differenze all'interno della classe circa l'entità del rischio di polmonite tra i corticosteroidi inalatori. I medici devono rimanere vigili per il possibile sviluppo di polmonite nei pazienti con BPCO poiché le manifestazioni cliniche di questo tipo di infezioni si sovrappongono ai sintomi delle riacutizzazioni di BPCO. I fattori di rischio della polmonite in pazienti con BPCO comprendono il fumo, l'età avanzata, il basso indice di massa corporea (BMI) e la BPCO grave.

**4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione** **Interazioni farmacocinetiche** Potenti inibitori del CYP3A4 (per esempio ketoconazolo, itraconazolo, voriconazolo, posaconazolo, claritromicina, telitromicina, nefazodone e inibitori delle proteasi dell'HIV) possono incrementare in modo marcato i livelli plasmatici di budesonide e l'uso concomitante deve essere evitato. Se ciò non fosse possibile, l'intervallo di tempo tra la somministrazione dell'inibitore e budesonide deve essere il più lungo possibile (vedere paragrafo 4.4). Nei pazienti che utilizzano potenti inibitori del CYP3A4, non è raccomandata la terapia di mantenimento e al bisogno con Symbicort. La somministrazione di 200 mg una volta al giorno di ketoconazolo, un potente inibitore del CYP3A4, ha incrementato in media di sei volte i livelli plasmatici di budesonide co-somministrata per via orale (dose singola 3 mg). Quando ketoconazolo è stato somministrato 12 ore dopo budesonide, la concentrazione è aumentata in media di sole tre volte mostrando che l'allontanamento dei tempi di somministrazione può ridurre l'aumento dei livelli plasmatici. I dati limitati su tale interazione per alte dosi di budesonide per via inalatoria indicano che aumenti marcati dei livelli plasmatici (in media quattro volte) possono verificarsi se itraconazolo, 200 mg una volta al giorno, viene co-somministrato con budesonide per via inalatoria (dose singola di 1.000 µg). **Interazioni farmacodinamiche** I  $\beta$ -bloccanti adrenergici possono indebolire o inibire l'effetto del formoterolo. Pertanto, Symbicort non deve essere somministrato contemporaneamente ai  $\beta$ -bloccanti adrenergici (compresi i colliri) a meno che ciò non sia indispensabile. Il trattamento concomitante con chinidina, disopiramide, procainamide, fenotiazine, antistaminici (terfenadina) e antidepressivi triciclici può prolungare l'intervallo QTc e aumentare il rischio di aritmie ventricolari. Inoltre, L-dopa, L-tiroxina, ossitocina e alcool possono indebolire la tolleranza cardiaca nei confronti dei  $\beta_2$ -simpaticomimetici. Il trattamento concomitante con inibitori delle monoaminoossidasi compresi farmaci con proprietà simili quali, furazolidone e procarbazine, può scatenare crisi ipertensive. Esiste un rischio elevato di aritmie in pazienti sottoposti contemporaneamente ad anestesia con idrocarburi alogenati. L'uso concomitante di altri farmaci  $\beta$ -adrenergici o anticolinergici può avere un potenziale effetto broncodilatatore additivo. L'ipotassiemia può accrescere la tendenza alle aritmie nei pazienti trattati con glicosidi digitalici. L'ipotassiemia può insorgere a seguito di una terapia con beta2-agonisti e può essere potenziata dal trattamento concomitante con derivati xantinnici, corticosteroidi e diuretici (vedere paragrafo 4.4). Non sono state osservate interazioni di budesonide e di formoterolo con altri farmaci utilizzati nel trattamento dell'asma. **Popolazione pediatrica** Studi d'interazione sono stati condotti solo negli adulti.

**4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento** **Gravidanza** Non sono disponibili dati clinici sulla somministrazione di Symbicort o di formoterolo e budesonide somministrati contemporaneamente in gravidanza. I dati di uno studio sullo sviluppo embrio-fetale nel ratto non hanno mostrato alcuna evidenza di effetto addizionale dovuto all'associazione. Non sono disponibili dati adeguati sull'uso di formoterolo in donne in gravidanza. In studi di riproduzione animale il formoterolo, a livelli di esposizione sistemica molto elevati, ha causato effetti avversi (vedere paragrafo 5.3). I dati su circa 2.000 gravidanze di pazienti esposte all'uso di budesonide per via inalatoria indicano che non vi è un aumento di rischio di teratogenicità associato all'uso del farmaco. In studi sugli animali i glucocorticosteroidi hanno indotto malformazioni (vedere paragrafo 5.3). Ciò non sembra rilevante per l'uomo nel caso delle dosi raccomandate. Studi sugli animali, ad esposizioni inferiori alle dosi teratogeniche, hanno anche identificato che un eccesso di glucocorticoidi in età prenatale è coinvolto nell'aumentato rischio di crescita intrauterina ritardata, disturbi cardiovascolari nell'animale adulto, modifiche permanenti di densità dei recettori glucocorticoidi, del turnover e funzionalità dei neurotrasmettitori. Durante la gravidanza Symbicort deve essere somministrato solo se i benefici sono superiori ai potenziali rischi. La budesonide deve essere somministrata alla dose più bassa terapeuticamente efficace, necessaria per il mantenimento del controllo adeguato dell'asma. **Allattamento** Budesonide viene escreta nel latte materno. Tuttavia alle dosi terapeutiche non sono attesi effetti sui lattanti. Non è noto se formoterolo passi nel latte materno umano. Nel ratto, piccole quantità di formoterolo sono state riscontrate nel latte materno. La somministrazione di Symbicort a donne che allattano al seno deve essere presa in considerazione solo se i benefici attesi per la madre sono maggiori di ogni possibile rischio per il bambino. **Fertilità** Non ci sono dati disponibili sui potenziali effetti di budesonide sulla fertilità. Gli studi di riproduzione animale con formoterolo hanno dimostrato una certa riduzione della fertilità nei ratti maschi dopo elevata esposizione sistemica (vedere paragrafo 5.3).

**4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari** Symbicort ha effetti irrilevanti o non ha alcun effetto sulla capacità di guidare veicoli o di usare macchinari.

**4.8 Effetti indesiderati** Poiché Symbicort contiene sia budesonide che formoterolo, si può verificare lo stesso quadro di effetti indesiderati osservato relativamente a queste sostanze. Non è stato osservato alcun aumento di incidenza di reazioni avverse in seguito alla somministrazione concomitante dei due composti. Le reazioni avverse più comuni correlate al farmaco sono gli effetti indesiderati farmacologicamente prevedibili della terapia con  $\beta_2$ -adrenorecettori agonisti, come tremori e palpitazioni. Questi effetti tendono a essere di grado lieve e solitamente scompaiono entro pochi giorni dall'inizio del trattamento. Le reazioni avverse associate a budesonide o formoterolo sono indicate di seguito ed elencate per classe organo-sistema e frequenza. Le frequenze sono definite come: molto comune ( $\geq 1/10$ ), comune ( $\geq 1/100$ , < 1/10), non comune ( $\geq 1/1.000$ , < 1/100), raro ( $\geq 1/10.000$ , < 1/1.000) e molto raro (< 1/10.000).

Tabella 1

Classificazione per organi e sistemi	Frequenza	Reazione avversa
Infezioni e infestazioni	Comune	Infezione da candida nel tratto orofaringeo. Polmonite (nei pazienti con BPCO)
Disturbi del sistema immunitario	Raro	Reazioni di ipersensibilità immediata e ritardata quali esantema, orticaria, prurito, dermatite, angioedema e reazione anafilattica.
Patologie endocrine	Molto raro	Sindrome di Cushing, soppressione della funzione surrenalica, ritardo nella crescita, riduzione della densità minerale ossea
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Raro	Ipotassiemia
	Molto raro	Iperglicemia
Disturbi psichiatrici	Non comune	Aggressività, iperattività psicomotoria, ansia, disturbi del sonno.
	Molto raro	Depressione, modificazioni del comportamento (prevalentemente nei bambini)
Patologie del sistema nervoso	Comune	Cefalea, tremore
	Non comune	Capogiri
	Molto raro	Disturbi del gusto
Patologie dell'occhio	Non comune	Visione offuscata (vedere anche il paragrafo 4.4)
	Molto raro	Cataratta e glaucoma
Patologie cardiache	Comune	Palpitazioni
	Non comune	Tachicardia
	Raro	Aritmie cardiache quali fibrillazioni atriali, tachicardie sopraventricolari, extrasistoli
	Molto raro	Angina pectoris, prolungamento dell'intervallo QTc
Patologie vascolari	Molto raro	Variazione della pressione arteriosa
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Comune	Lieve irritazione alla gola, tosse, raucedine
	Raro	Broncospasmo
Patologie gastrointestinali	Non comune	Nausea
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Non comune	Ecchimosi
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	Non comune	Crampi muscolari

L'infezione da candida nel tratto orofaringeo è dovuta al deposito del farmaco. Avisare il paziente di risciacquare la bocca con acqua dopo ogni dose di mantenimento per minimizzare il rischio. Le infezioni da candida nel tratto orofaringeo di solito rispondono a trattamenti con anti-fungini topici senza la necessità di sospendere i corticosteroidi per via inalatoria. Se si verifica candida nel tratto orofaringeo, i pazienti devono quindi risciacquare la bocca con acqua dopo le inalazioni al bisogno. Come con altre terapie inalatorie, il broncospasmo paradossale potrebbe verificarsi molto raramente, interessando meno di 1 persona su 10.000, con la comparsa subito dopo la somministrazione di respiro sibilante e corto. Il broncospasmo paradossale risponde all'inalazione di un broncodilatatore ad azione rapida e deve essere trattato immediatamente. Symbicort deve essere sospeso immediatamente, si deve valutare il paziente e se necessario iniziare una terapia alternativa (vedere paragrafo 4.4). Potrebbero verificarsi effetti sistemici con l'inalazione di corticosteroidi, particolarmente ad alto dosaggio e prescritti per un lungo periodo. Questi effetti si verificano meno frequentemente che con i corticosteroidi orali. I possibili effetti sistemici includono la sindrome di Cushing, manifestazioni cushingoidi, soppressione della funzione surrenalica, ritardo della crescita in bambini ed adolescenti, riduzione della densità minerale ossea, cataratta e glaucoma.

Potrebbe verificarsi maggiore suscettibilità alle infezioni e compromissione dell'abilità ad adattarsi allo stress. Gli effetti dipendono probabilmente dalla dose, dal tempo di esposizione, dalla concomitante e precedente esposizione a steroidi e dalla sensibilità individuale. Il trattamento con  $\beta_2$ -adrenorecettori agonisti può causare un aumento dei livelli ematici di insulina, degli acidi grassi liberi, di glicerolo e dei corpi chetonici. Popolazione pediatrica Si raccomanda di controllare regolarmente la statura dei bambini in trattamento prolungato con corticosteroidi inalatori (vedere paragrafo 4.4). Segnalazione delle reazioni avverse sospette La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo <https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>.

**4.9 Sovradosaggio** Un sovradosaggio di formoterolo provocherebbe effetti tipici dei  $\beta_2$ -adrenorecettori agonisti: tremore, cefalea, palpitazioni. I sintomi riportati da casi isolati sono tachicardia, iperglicemia, ipotassiemia, prolungamento dell'intervallo QTc, aritmia, nausea e vomito. Possono essere indicati trattamenti di supporto e sintomatici. Una dose di 90 microgrammi di formoterolo somministrata nel corso di tre ore in pazienti con ostruzioni bronchiali acute non ha destato preoccupazioni circa la sicurezza. Un sovradosaggio acuto di budesonide, anche a dosi molto elevate, non si ritiene possa causare problemi clinici. Se budesonide viene utilizzata cronicamente in dosi eccessive, si possono verificare gli effetti sistemici da glucocorticosteroidi, come ipercorticismo e soppressione surrenalica. In caso di sospensione della terapia con Symbicort a causa di un sovradosaggio del formoterolo (componente dell'associazione) si deve prendere in considerazione un'adeguata terapia con un corticosteroide inalatorio.

## 5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

**5.1 Proprietà farmacodinamiche** Categoria farmacoterapeutica: Farmaci per le sindromi ostruttive delle vie respiratorie: Adrenergici, farmaci per inalazione. Codice ATC: R03AK07 **Meccanismo d'azione ed effetti farmacodinamici** Symbicort contiene formoterolo e budesonide, che mostrano meccanismi d'azione diversi e presentano effetti additivi in termini di riduzione delle riacutizzazioni dell'asma. Le proprietà specifiche della budesonide e del formoterolo permettono alla combinazione di essere utilizzata sia come terapia di mantenimento e al bisogno sia come trattamento di mantenimento per l'asma. **Budesonide** Budesonide è un glucocorticoide che quando inalato ha un'azione antinfiammatoria dose-dipendente sulle vie respiratorie, con conseguente riduzione dei sintomi e minori riacutizzazioni dell'asma. La budesonide inalata comporta minori effetti avversi gravi rispetto alla somministrazione sistemica dei corticosteroidi. L'esatto meccanismo di azione, responsabile dell'effetto antinfiammatorio dei glucocorticoidi, non è noto. **Formoterolo** Formoterolo è un agonista selettivo  $\beta_2$ -adrenorecettore che quando inalato produce un rapido e prolungato rilassamento del muscolo liscio bronchiale in pazienti con ostruzione reversibile delle vie aeree. L'effetto broncodilatatore è dose dipendente, con un inizio dell'effetto entro 1-3 minuti. La durata dell'effetto è almeno di 12 ore dopo una singola dose. **Efficacia e sicurezza clinica Asma** **Efficacia clinica della terapia di mantenimento con budesonide/formoterolo** Gli studi clinici negli adulti hanno dimostrato che l'aggiunta di formoterolo a budesonide ha migliorato i sintomi dell'asma e la funzionalità polmonare, e ridotto le riacutizzazioni. In due studi di 12 settimane l'effetto sulla funzionalità polmonare di budesonide/formoterolo era uguale a quello di una associazione libera di budesonide e formoterolo e superiore a quello della sola budesonide. In tutti i gruppi di trattamento è stato usato al bisogno un  $\beta_2$ -adrenorecettore agonista a breve durata di azione. Non vi è stato segno di attenuazione dell'effetto antiasmatico nel tempo. Sono stati condotti due studi pediatrici di 12 settimane, nei quali 265 bambini di età compresa tra i 6 e gli 11 anni sono stati trattati con la dose di mantenimento di budesonide/formoterolo (2 inalazioni da 80 microgrammi/ 4,5 microgrammi/inalazione 2 volte/die) e con un  $\beta_2$ -adrenorecettore agonista a breve durata d'azione al bisogno. In entrambi gli studi, la funzionalità polmonare è migliorata ed il trattamento è stato ben tollerato rispetto alla dose corrispondente di budesonide assunta singolarmente. **Efficacia clinica della terapia di mantenimento e al bisogno con budesonide/formoterolo** Un totale di 12.076 pazienti affetti da asma sono stati coinvolti in 5 studi clinici in doppio cieco di efficacia e di sicurezza (4.447 sono stati randomizzati alla terapia di mantenimento e al bisogno con budesonide/formoterolo) della durata di 6 o 12 mesi. I pazienti dovevano essere sintomatici nonostante l'uso giornaliero di glucocorticoidi per inalazione. La terapia di mantenimento e al bisogno con budesonide/formoterolo ha comportato riduzioni clinicamente e statisticamente significative delle riacutizzazioni gravi rispetto a tutti i trattamenti di confronto in tutti e 5 gli studi. Questi includono un confronto con budesonide/formoterolo alla dose di mantenimento più alta con terbutalina al bisogno (nello studio 735) e budesonide/formoterolo alla medesima dose di mantenimento con o formoterolo o terbutalina al bisogno (studio 734) (Tabella 2). Nello studio 735, la funzionalità polmonare, il controllo dei sintomi e l'uso al bisogno erano simili in tutti i gruppi di trattamento. Nello studio 734, i sintomi e l'uso al bisogno erano ridotti e la funzionalità polmonare era migliorata, rispetto ad entrambi i trattamenti di confronto. Nei 5 studi esaminati insieme, i pazienti che hanno assunto la terapia di mantenimento e al bisogno con budesonide/formoterolo non hanno usato, in media, inalazioni al bisogno nel 57% dei giorni di trattamento. Non si è osservata alcuna evidenza di sviluppo di tolleranza nel tempo.

**Tabella 2 Riepilogo delle riacutizzazioni gravi negli studi clinici**

Numero dello Studio, durata	Gruppi di trattamento	n	Riacutizzazioni gravi <sup>a</sup>	
			Numero di eventi	Eventi/pazientanno
<b>Studio 735, 6 mesi</b>	<b>Budesonide/formoterolo 160/4,5 µg bd + "al bisogno"</b>	<b>1.103</b>	<b>125</b>	<b>0,23<sup>b</sup></b>
	Budesonide/formoterolo 320/9 µg bd + terbutalina 0,4 mg "al bisogno"	1.099	173	0,32
	Salmeterolo/fluticasone 2x25/125 µg bd + terbutalina 0,4 mg "al bisogno"	1.119	208	0,38
<b>Studio 734, 12 mesi</b>	<b>Budesonide/formoterolo 160/4,5 µg bd + "al bisogno"</b>	<b>1.107</b>	<b>194</b>	<b>0,19<sup>b</sup></b>
	Budesonide/formoterolo 160/4,5 µg bd + formoterolo 4,5 µg "al bisogno"	1.137	296	0,29
	Budesonide/formoterolo 160/4,5 µg bd + terbutalina 0,4 mg "al bisogno"	1.138	377	0,37

<sup>a</sup> Ospedalizzazione/trattamento di emergenza o trattamento con steroidi orali

<sup>b</sup> La riduzione del tasso di riacutizzazioni è statisticamente significativa (valore di p <0,01) per entrambi i confronti

Sono state dimostrate efficacia e sicurezza comparabili negli adolescenti e negli adulti, in 6 studi in doppio-cieco, di cui 5 studi sopramenzionati e uno studio aggiuntivo in cui è stata utilizzata una dose di mantenimento più alta pari a 160/4,5 microgrammi, due inalazioni due volte al giorno. Queste valutazioni sono basate su un totale di 14.385 pazienti con asma di cui 1.847 erano adolescenti. Il numero di pazienti adolescenti che hanno assunto più di 8 inalazioni in almeno un giorno, come parte della terapia di mantenimento e al bisogno con budesonide/formoterolo è stato limitato e tale uso non è stato frequente. In altri 2 studi condotti con pazienti che richiedevano l'intervento del medico per sintomi di asma acuti, budesonide/formoterolo ha indotto una rapida ed efficace riduzione della broncocostrizione in modo simile a salbutamolo e formoterolo. **BPCO** In due studi di 12 mesi condotti su pazienti affetti da BPCO grave è stato valutato l'effetto sulla funzionalità polmonare e sulla frequenza di riacutizzazioni (definite come cicli di steroidi orali e/o di antibiotici e/o ospedalizzazioni). La mediana del FEV<sub>1</sub> all'inclusione negli studi era il 36% del normale. Il numero medio di riacutizzazioni/ anno (secondo la definizione sopra citata) era significativamente ridotto con budesonide/formoterolo rispetto al trattamento con formoterolo da solo o al placebo (frequenza media 1,4 rispetto a 1,8-1,9 nel gruppo placebo/formoterolo). Il numero medio di giorni di terapia con corticosteroidi orali/paziente durante i 12 mesi era lievemente ridotto nel gruppo budesonide/formoterolo (7-8 giorni/paziente/anno rispetto a 11-12 e 9-12 giorni rispettivamente nel gruppo placebo e formoterolo). Budesonide/formoterolo non era superiore al trattamento con formoterolo da solo per quanto riguarda le modifiche dei parametri di funzionalità polmonare quale il FEV<sub>1</sub>.

**5.2 Proprietà farmacocinetiche** Assorbimento La combinazione di una dose fissa di budesonide e formoterolo, e i monoproducti corrispondenti hanno dimostrato di essere bioequivalenti in relazione alla esposizione sistemica rispettivamente di budesonide e formoterolo. Nonostante ciò, un leggero aumento della soppressione di cortisolo è stato osservato dopo la somministrazione della combinazione fissa rispetto ai monoproducti. La differenza è considerata priva di impatto sulla sicurezza clinica. Non vi è alcuna evidenza di interazioni farmacocinetiche tra budesonide e formoterolo. I parametri farmacocinetici per le rispettive sostanze erano confrontabili dopo la somministrazione di budesonide e formoterolo in quanto monoproducti o in quanto combinazione di una dose fissa. Per budesonide, l'AUC era lievemente più elevata, il tasso di assorbimento più rapido e la concentrazione di picco nel plasma più alta dopo la somministrazione della associazione fissa. Per formoterolo, la concentrazione di picco nel plasma era simile dopo la somministrazione della associazione fissa. Budesonide per via inalatoria viene rapidamente assorbita e la concentrazione di picco nel plasma viene raggiunta entro 30 minuti dopo l'inalazione. Negli studi, la deposizione polmonare media di budesonide dopo inalazione tramite inalatore di polvere variava dal 32% al 44% della dose inalata. La biodisponibilità sistemica è di circa il 49% della dose erogata. Nei bambini di età compresa tra 6 e 16 anni, la deposizione polmonare rientra nello stesso intervallo di valori degli adulti per la stessa dose somministrata. Le concentrazioni plasmatiche risultanti non sono state determinate. Formoterolo per via inalatoria viene rapidamente assorbito e la concentrazione di picco nel plasma viene raggiunta entro 10 minuti

dopo l'inalazione. Negli studi, la deposizione polmonare media di formoterolo dopo inalazione tramite inalatore della polvere variava dal 28% al 49% della dose inalata. La biodisponibilità sistemica è di circa il 61% della dose inalata. Distribuzione e biotrasformazione Il legame alle proteine plasmatiche è di circa il 50% per formoterolo e 90% per budesonide. Il volume di distribuzione è di circa 4 l/kg per formoterolo e 3 l/kg per budesonide. Formoterolo è inattivato tramite reazioni di coniugazione (si formano metaboliti attivi O-demetilati e deformilati, per lo più rilevati come coniugati inattivi). Budesonide subisce un grado esteso (circa 90%) di biotrasformazione in metaboliti a bassa attività glucocorticosteroidica al primo passaggio epatico. L'attività glucocorticosteroidica dei metaboliti principali, 6-beta-idrossi-budesonide e 16-alfa-idrossi-prednisolone, è inferiore all'1% di quella di budesonide. Non esistono indicazioni di alcuna interazione metabolica o recettoriale tra formoterolo e budesonide. Eliminazione La maggior parte di una dose di formoterolo viene trasformata tramite metabolismo epatico seguito da eliminazione renale. Dopo inalazione, dall'8% al 13% della dose inalata di formoterolo viene escreta non metabolizzata nelle urine. Formoterolo ha un elevato livello di eliminazione sistemica (circa 1,4 l/min) e l'emivita terminale è in media 17 ore. Budesonide viene eliminata per via metabolica principalmente catalizzata dall'enzima CYP3A4. I metaboliti di budesonide sono eliminati nelle urine come tali o in forma coniugata. Sempre nelle urine sono stati riscontrati solo livelli trascurabili di budesonide immoificata. Budesonide ha un'elevata eliminazione sistemica (circa 1,2 l/min) e l'emivita di eliminazione plasmatica dopo somministrazione i.v. è in media 4 ore. Le farmacocinetiche di budesonide o di formoterolo in pazienti con insufficienza renale non sono note. L'esposizione di budesonide e formoterolo può risultare aumentata in pazienti con alterazione della funzionalità epatica. Linearità/Non linearità L'esposizione sistemica a budesonide e formoterolo è correlata in modo lineare alla dose somministrata.

**5.3 Dati preclinici di sicurezza** La tossicità osservata negli studi nell'animale con budesonide e formoterolo, somministrati in associazione o separatamente, è data da effetti associati ad attività farmacologica esagerata. Negli studi di riproduzione animale, i corticosteroidi come budesonide hanno dimostrato di indurre malformazioni (palatoschisi, malformazioni scheletriche). Tuttavia, tali risultati sperimentali nell'animale non paiono di rilevanza nell'uomo se ci si attiene alle dosi raccomandate. Gli studi di riproduzione animale con formoterolo hanno dimostrato una certa riduzione della fertilità nei ratti maschi dopo elevata esposizione sistemica e perdite degli impianti embrionali, così come sono state osservate, ad una esposizione sistemica molto più elevata rispetto a quella raggiunta durante l'uso clinico, aumentata mortalità postnatale e riduzione del peso alla nascita. Comunque, questi risultati sperimentali nell'animale non paiono rilevanti nell'uomo.

## 6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

**6.1 Elenco degli eccipienti** Lattosio monoidrato (contenente proteine del latte)

**6.2 Incompatibilità** Non pertinente.

**6.3 Periodo di validità** 3 anni.

**6.4 Precauzioni particolari per la conservazione** Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

**6.5 Natura e contenuto del contenitore** Symbicort Turbhaler è un inalatore multidose per polveri, azionato dal flusso inspiratorio. L'inalatore è bianco con una ghiera rotante di colore rosso ed è costituito da diversi materiali plastici (PP, PC, HDPE, LDPE, LLDPE, PBT). In ogni confezione secondaria vi sono 1, 2, 3, 10 o 18 inalatori contenenti 60 (oppure 120) dosi. È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

**6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento** Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

## 7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

AstraZeneca S.p.A. - Palazzo Ferraris, Via Ludovico il Moro 6/C - Basiglio (MI) 20080

## 8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Symbicort Turbhaler 160 microgrammi/4,5 microgrammi/inalazione, polvere per inalazione 1 inalatore da 60 dosi A.I.C. 035194012 - Symbicort Turbhaler 160 microgrammi/4,5 microgrammi/ inalazione, polvere per inalazione 2 inalatori da 60 dosi A.I.C. 035194048 - Symbicort Turbhaler 160 microgrammi/4,5 microgrammi/inalazione, polvere per inalazione 3 inalatori da 60 dosi A.I.C. 035194036 - Symbicort Turbhaler 160 microgrammi/4,5 microgrammi/inalazione, polvere per inalazione 10 inalatori da 60 dosi A.I.C. 035194024 - Symbicort Turbhaler 160 microgrammi/ 4,5 microgrammi/inalazione, polvere per inalazione 18 inalatori da 60 dosi A.I.C. 035194051 - Symbicort Turbhaler 160 microgrammi/4,5 microgrammi/inalazione, polvere per inalazione 1 inalatore da 120 dosi A.I.C. 035194063 - Symbicort Turbhaler 160 microgrammi/4,5 microgrammi/inalazione, polvere per inalazione 2 inalatori da 120 dosi A.I.C. 035194087 - Symbicort Turbhaler 160 microgrammi/4,5 microgrammi/inalazione, polvere per inalazione 3 inalatori da 120 dosi A.I.C. 035194075 - Symbicort Turbhaler 160 microgrammi/4,5 microgrammi/inalazione, polvere per inalazione 10 inalatori da 120 dosi A.I.C. 035194099 - Symbicort Turbhaler 160 microgrammi/ 4,5 microgrammi/inalazione, polvere per inalazione 18 inalatori da 120 dosi A.I.C. 035194101

## 9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Maggio 2001/Febrero 2015

## 10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

5 novembre 2019

# Symbicort® 320/9

## Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto

### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Symbicort Turbohaler, 320 microgrammi/9 microgrammi/inalazione, polvere per inalazione.

### 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni dose inalata (dose che fuoriesce dal boccaglio) contiene: budesonide 320 microgrammi/inalazione e formoterolo fumarato diidrato 9 microgrammi/inalazione. Ogni dose erogata contiene: budesonide 400 microgrammi/inalazione e formoterolo fumarato diidrato 12 microgrammi/inalazione. Eccipienti con effetti noti: lattosio monoidrato 491 microgrammi contenuti in ogni dose erogata. Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

### 3. FORMA FARMACEUTICA

Polvere per inalazione. Polvere bianca.

### 4. INFORMAZIONI CLINICHE

#### 4.1 Indicazioni terapeutiche

##### Asma

Symbicort Turbohaler è indicato negli adulti e negli adolescenti di età compresa tra i 12- 17 anni, per il regolare trattamento dell'asma quando l'uso di una terapia di associazione (corticosteroide per via inalatoria e  $\beta_2$ -adrenorecettore agonista a lunga durata d'azione) è appropriato in: • pazienti che non sono adeguatamente controllati con corticosteroidi per via inalatoria e con  $\beta_2$ -adrenorecettori agonisti a breve durata d'azione usati "al bisogno" o • pazienti che sono già adeguatamente controllati sia con corticosteroidi per via inalatoria che con  $\beta_2$ -adrenorecettori agonisti a lunga durata d'azione. **Broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO)** Symbicort è indicato negli adulti, di età uguale o superiore ai 18 anni, per il trattamento sintomatico di pazienti con BPCO grave con volume espiratorio forzato in 1 secondo ( $FEV_1$ ) < 50% del normale e storia di ripetute riacutizzazioni, con sintomi significativi nonostante la terapia regolare con broncodilatatori a lunga durata d'azione.

#### 4.2 Posologia e modo di somministrazione

Via di somministrazione: Per uso inalatorio

##### Posologia

##### Asma

Symbicort non è destinato alla gestione iniziale dell'asma. Il dosaggio dei componenti di Symbicort è individuale e deve essere adattato in relazione alla gravità della malattia. Ciò deve essere tenuto in considerazione non solo quando si inizia un trattamento con prodotti in associazione ma anche quando il dosaggio di mantenimento viene modificato. Se un singolo paziente necessita di una combinazione di dosi diversa da quello disponibile in associazione nell'inalatore, si devono prescrivere dosi appropriate di  $\beta_2$ -adrenorecettori agonisti e/o di corticosteroidi in inalatori separati.

##### Dosi raccomandate:

**Adulti (dai 18 anni in su):** 1 inalazione due volte al giorno. Alcuni pazienti possono necessitare fino a un massimo di 2 inalazioni 2 volte al giorno.

**Adolescenti (12-17 anni):** 1 inalazione due volte al giorno.

I pazienti devono essere rivalutati regolarmente dal medico affinché il dosaggio di Symbicort rimanga ottimale. La dose deve essere ridotta a quella più bassa alla quale viene mantenuto un effettivo controllo dei sintomi. Quando viene raggiunto il controllo a lungo termine dei sintomi con il dosaggio più basso raccomandato, il passo successivo può prevedere, a titolo di prova, la somministrazione del solo corticosteroide inalatorio. Nella pratica corrente, quando viene raggiunto il controllo dei sintomi con il regime posologico di due volte al giorno, l'aggiustamento del dosaggio al livello più basso terapeuticamente efficace potrebbe includere la somministrazione di Symbicort una volta al giorno se, nell'opinione del medico, sia necessario l'uso di un broncodilatatore a lunga durata d'azione per il mantenimento del controllo. Un ricorso crescente ad altri broncodilatatori a rapida azione indica un peggioramento delle condizioni di base e richiede una rivalutazione della terapia per l'asma.

**Bambini (dai 6 anni in su):** per i bambini da 6 a 11 anni è disponibile una formulazione a dosaggio inferiore (80 microgrammi/4,5 microgrammi/inalazione).

**Bambini sotto i 6 anni:** poiché i dati disponibili sono limitati, Symbicort non è raccomandato nei bambini di età inferiore ai 6 anni. Symbicort deve essere usato solo come terapia di mantenimento. Dosaggi più bassi di Symbicort sono disponibili per la terapia di mantenimento e al bisogno (160 microgrammi/4,5 microgrammi/inalazione e 80 microgrammi/4,5 microgrammi/inalazione).

##### BPCO

##### Dosi raccomandate:

**Adulti:** 1 inalazione 2 volte al giorno.

##### Informazioni generali

**Popolazioni speciali di pazienti:** Non ci sono requisiti particolari riguardo il dosaggio nei pazienti anziani. Non vi sono dati disponibili per l'uso di Symbicort nei pazienti con danno epatico o renale. Poiché budesonide e formoterolo sono eliminati principalmente tramite metabolismo epatico, ci si può aspettare un'augmentata esposizione al farmaco nei pazienti affetti da grave cirrosi epatica.

##### Modo di somministrazione

*Istruzioni per il corretto uso di Symbicort Turbohaler:*

L'inalatore è azionato dal flusso inspiratorio; ciò significa che quando un paziente inala attraverso

il boccaglio, la sostanza entra nelle vie aeree seguendo l'aria inspirata.

**Nota:** è importante istruire il paziente a:

- leggere attentamente le istruzioni per l'uso riportate nel foglio illustrativo contenuto in ogni confezione di Symbicort Turbohaler;
- inspirare con forza e profondamente attraverso il boccaglio per assicurare che la dose ottimale giunga ai polmoni;
- non espirare mai attraverso il boccaglio;
- riposizionare il cappuccio su Symbicort Turbohaler dopo l'uso;
- sciacquare la bocca con acqua dopo aver inalato la dose di mantenimento per minimizzare il rischio di candidosi a livello orofaringeo.

Il paziente può non avvertire alcun sapore o alcuna sensazione di medicinale durante l'uso di Symbicort Turbohaler a causa della piccola quantità di farmaco che viene somministrata.

#### 4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità ai principi attivi o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1 (lattosio che contiene piccole quantità di proteine del latte).

#### 4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Si raccomanda una diminuzione graduale del dosaggio quando si pone fine al trattamento, che non deve essere interrotto bruscamente. Se i pazienti rilevano inefficacia del trattamento o se eccedono le massime dosi raccomandate di Symbicort, si deve richiedere un parere medico (vedere paragrafo 4.2). Un ricorso crescente ai broncodilatatori al bisogno indica un peggioramento delle condizioni di base e richiede una rivalutazione della terapia antiasmatica. Peggioramenti improvvisi e progressivi nel controllo dell'asma o della BPCO rappresentano un potenziale pericolo di vita e il paziente deve essere sottoposto a una visita medica d'urgenza. In tale situazione si deve considerare la necessità di aumentare la terapia con corticosteroidi, quale un ciclo di corticosteroidi per via orale, o un trattamento antibiotico in caso di infezione. Ai pazienti si deve consigliare di avere sempre a disposizione il proprio inalatore da utilizzare al bisogno. Si deve ricordare ai pazienti di assumere la dose di mantenimento di Symbicort secondo prescrizione medica, anche in assenza di sintomi. Una volta che i sintomi dell'asma sono sotto controllo, si può considerare la riduzione graduale della dose di Symbicort. Il monitoraggio regolare dei pazienti è importante quando il trattamento inizia a prevedere riduzioni di dosaggio. Deve essere utilizzata la dose efficace più bassa di Symbicort (vedere paragrafo 4.2). I pazienti non devono iniziare la terapia con Symbicort durante una riacutizzazione, oppure se presentano significativi peggioramenti o deterioramenti acuti dell'asma. Durante il trattamento con Symbicort possono presentarsi eventi avversi seri collegati all'asma e riacutizzazioni. Ai pazienti deve essere richiesto di continuare il trattamento ma anche di chiedere il consiglio del medico qualora i sintomi dell'asma rimangono non controllati o peggiorino dopo l'inizio della terapia di Symbicort. Come con altre terapie inalatorie, si può osservare broncospasmo paradossale, con un incremento immediato di sibili e dispnea dopo l'assunzione. Se il paziente ha un broncospasmo paradossale Symbicort deve essere sospeso immediatamente, il paziente deve essere valutato e, se necessario, istituita una terapia alternativa. Il broncospasmo paradossale risponde all'inalazione di broncodilatatori a rapida azione e deve essere trattato immediatamente (vedere Paragrafo 4.8). Effetti sistemici si possono verificare con qualsiasi corticosteroide inalatorio, soprattutto a dosi alte e prescritte per lunghi periodi. La comparsa di questi effetti è molto meno probabile con il trattamento per via inalatoria che con i corticosteroidi per via orale. Effetti sistemici possibili includono sindrome di Cushing, manifestazioni cushingoidi, soppressione surrenalica, ritardo della crescita in bambini ed adolescenti, diminuzione della densità minerale ossea, cataratta e glaucoma, e più raramente una gamma di effetti psicologici o comportamentali che includono iperattività psicomotoria, disturbi del sonno, ansia, depressione o aggressività (in particolare nei bambini) (vedere paragrafo 4.8). Devono essere presi in considerazione potenziali effetti sulla densità ossea, specialmente in pazienti trattati con alte dosi, per periodi prolungati, con coesistenti fattori di rischio per l'insorgenza di osteoporosi. Studi a lungo termine con budesonide per via inalatoria in bambini a dosi medie giornaliere di 400 microgrammi (dose erogata) o in adulti a dosi giornaliere di 800 microgrammi (dose erogata) non hanno mostrato effetti significativi sulla densità minerale ossea. Non sono disponibili informazioni sull'effetto di Symbicort a dosi più elevate. Se sussistono ragioni per supporre una compromissione della funzionalità surrenalica causata da una precedente terapia sistemica con steroidi, si deve porre attenzione quando si avvia la terapia con Symbicort. I benefici della terapia con budesonide per via inalatoria dovrebbero normalmente ridurre al minimo la necessità di steroidi orali ma nei pazienti che provengono da una terapia con steroidi orali può permanere il rischio di compromissione surrenalica per un lungo periodo di tempo. Il recupero può richiedere un lungo periodo di tempo dopo l'interruzione della terapia con steroidi orali e quindi i pazienti steroide-dipendenti che passano a budesonide per via inalatoria possono rimanere a rischio di funzionalità surrenalica ridotta per un periodo di tempo considerevole. In tale circostanza la funzionalità dell'asse ipotalamo-ipofisi-surrene dovrebbe essere monitorata con regolarità. Il trattamento prolungato con alte dosi di corticosteroidi per via inalatoria, soprattutto se più alte rispetto a quelle raccomandate, può anche comportare una soppressione surrenale clinicamente significativa. Quindi la copertura aggiuntiva con corticosteroidi sistemici deve essere considerata durante periodi di stress come in caso di infezioni severe o chirurgia d'elezione. La riduzione rapida della dose di steroidi può indurre crisi surrenali acute. I sintomi e i segni che si possono osservare nelle crisi surrenali acute possono essere piuttosto vaghi ma possono includere anoressia, dolori addominali, perdita di

# Symbicort® 320/9

peso, stanchezza, cefalea, nausea, vomito, riduzione dei livelli di coscienza, convulsioni, ipotensione, ipoglicemia. Il trattamento con steroidi sistemici aggiuntivi o budesonide per via inalatoria non deve essere interrotto improvvisamente. Durante il passaggio dalla terapia orale a Symbicort si può verificare un'attività sistemica degli steroidi generalmente di lieve entità che può risultare nella comparsa di sintomi allergici o artrici, come riniti, eczema o dolori muscolari ed articolari. In questi casi deve essere iniziato un trattamento specifico. L'effetto sistemico da carenza da glucocorticosteroidi deve essere sospettato in rari casi se dovessero comparire sintomi come stanchezza, cefalea, nausea e vomito. In questi casi un temporaneo aumento nella dose di glucocorticosteroidi è a volte necessario. Per ridurre al minimo il rischio di infezione da candida (vedere paragrafo 4.8) a livello orofaringeo si deve istruire il paziente a sciacquare la bocca con acqua dopo l'inalazione della dose di mantenimento. Il trattamento concomitante con itraconazolo, ritonavir o con altri potenti inibitori del CYP3A4 deve essere evitato (vedere paragrafo 4.5). Se ciò non fosse possibile, l'intervallo di tempo tra la somministrazione dei farmaci che interagiscono tra loro deve essere il più lungo possibile. Symbicort deve essere somministrato con cautela nei pazienti con tireotossicosi, feocromocitoma, diabete mellito, ipopotassiemia non trattata, cardiomiopatia ipertrofica ostruttiva, stenosi aortica subvalvolare idiopatica, ipertensione severa, aneurisma o altri gravi disordini cardiovascolari quali ischemia cardiaca, tachiaritmia o insufficienza cardiaca grave. Deve essere osservata cautela nel trattamento di pazienti con prolungamento dell'intervallo QTc. Il formoterolo stesso può indurre un prolungamento dell'intervallo QTc. La necessità e la dose di corticosteroidi inalatori devono essere rivalutate in pazienti con tubercolosi polmonare attiva o quiescente, infezioni micotiche e virali delle vie aeree. Una ipopotassiemia potenzialmente grave può risultare da dosaggi elevati di  $\beta_2$ -adrenorecettori agonisti. L'effetto di un trattamento concomitante con  $\beta_2$ -adrenorecettori agonisti e farmaci che possono indurre ipopotassiemia o potenziare un effetto ipopotassiemico, quali ad esempio derivati xantini, steroidi e diuretici, può sommarsi ad un possibile effetto ipopotassiemico dei  $\beta_2$ -adrenorecettori agonisti. Si raccomanda particolare cautela nell'asma instabile, che necessita di un uso variabile di broncodilatatori al bisogno, nell'asma acuta grave poiché il rischio di ipopotassiemia può essere aumentato dall'ipossia e in altre condizioni in cui la probabilità di insorgenza di ipopotassiemia è aumentata. Si raccomanda di controllare i livelli di potassio sierico in tali circostanze. Come per tutti i  $\beta_2$ -adrenorecettori agonisti, si devono eseguire controlli supplementari del livello di glicemia nei pazienti diabetici. Con l'uso di corticosteroidi sistemici e topici possono essere riferiti disturbi visivi. Se un paziente si presenta con sintomi come visione offuscata o altri disturbi visivi, è necessario considerare il rinvio a un oculista per la valutazione delle possibili cause, che possono includere cataratta, glaucoma o malattie rare come la corioretinopatia sierosa centrale (CSCR), che sono state segnalate dopo l'uso di corticosteroidi sistemici e topici. Symbicort Turbohaler contiene lattosio monoidrato (< 1 mg/inalazione). Questa quantità non causa normalmente problemi nei soggetti con intolleranza al lattosio. L'eccezione lattosio contiene piccole quantità di proteine del latte che possono causare reazioni allergiche.

#### Popolazione pediatrica

Si raccomanda di controllare regolarmente la statura dei bambini in trattamento prolungato con corticosteroidi inalatori. Se la crescita è rallentata si deve rivalutare la terapia in atto per ridurre la dose del corticosteroide inalatorio fino alla dose più bassa alla quale si ha un effettivo controllo dell'asma, se possibile. Si devono valutare con attenzione i benefici della terapia corticosteroidea rispetto ai possibili rischi di soppressione della crescita. Si deve inoltre considerare l'opportunità di una visita specialistica da parte di uno pneumologo pediatrico. Dati limitati emersi in studi a lungo termine suggeriscono che la maggior parte dei bambini e degli adolescenti trattati con budesonide per via inalatoria raggiunge un'adeguata statura da adulto nonostante sia stata osservata una riduzione iniziale leggera ma transitoria nell'accrescimento (circa 1 cm), generalmente durante il primo anno di trattamento.

#### Polmonite nei pazienti con BPCO

Un aumento della incidenza di polmonite, tra cui polmonite che richiede il ricovero in ospedale, è stata osservata in pazienti con BPCO in trattamento con corticosteroidi per via inalatoria. Vi è qualche evidenza di un aumentato rischio di polmonite con l'aumento della dose di steroidi ma questo non è stato dimostrato in maniera conclusiva dagli studi. Non c'è evidenza clinica conclusiva di differenze all'interno della classe circa l'entità del rischio di polmonite tra i corticosteroidi inalatori. I medici devono rimanere vigili per il possibile sviluppo di polmonite nei pazienti con BPCO poiché le manifestazioni cliniche di questo tipo di infezioni si sovrappongono ai sintomi delle riacutizzazioni di BPCO. I fattori di rischio della polmonite in pazienti con BPCO comprendono il fumo, l'età avanzata, il basso indice di massa corporea (BMI) e la BPCO grave.

#### **4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione**

##### *Interazioni farmacodinamiche*

Potenti inibitori del CYP3A4 (per esempio ketoconazolo, itraconazolo, voriconazolo, posaconazolo, claritromicina, telitromicina, nefazodone e inibitori delle proteasi dell'HIV) possono incrementare in modo marcato i livelli plasmatici di budesonide e l'uso concomitante deve essere evitato. Se ciò non fosse possibile, l'intervallo di tempo tra la somministrazione dell'inibitore e budesonide deve essere il più lungo possibile (vedere paragrafo 4.4). La somministrazione di 200 mg una volta al giorno di ketoconazolo, un potente inibitore del CYP3A4, ha incrementato in media di sei volte i livelli plasmatici di budesonide co-

somministrata per via orale (dose singola 3 mg). Quando ketoconazolo è stato somministrato 12 ore dopo budesonide, la concentrazione è aumentata in media di sole tre volte mostrando che l'allontanamento dei tempi di somministrazione può ridurre l'aumento dei livelli plasmatici. I dati limitati su tale interazione per alte dosi di budesonide per via inalatoria indicano che aumenti marcati dei livelli plasmatici (in media quattro volte) possono verificarsi se itraconazolo, 200 mg una volta al giorno, viene somministrato con budesonide per via inalatoria (dose singola di 1.000 µg).

##### *Interazioni farmacodinamiche*

I  $\beta$ -bloccanti adrenergici possono indebolire o inibire l'effetto del formoterolo. Pertanto, Symbicort non deve essere somministrato contemporaneamente ai  $\beta$ -bloccanti adrenergici (compresi i colliri) a meno che ciò non sia indispensabile. Il trattamento concomitante con chinidina, disopiramide, procainamide, fenotiazine, antistaminici (terfenadina) e antidepressivi triciclici può prolungare l'intervallo QTc e aumentare il rischio di aritmie ventricolari. Inoltre, L-dopa, L-tiroxina, ossitocina e alcool possono indebolire la tolleranza cardiaca nei confronti dei  $\beta_2$ -simpaticomimetici. Il trattamento concomitante con inibitori delle monoaminoossidasi compresi farmaci con proprietà simili quali furazolidone e procarbazine può scatenare crisi ipertensive. Esiste un rischio elevato di aritmie in pazienti sottoposti contemporaneamente ad anestesia con idrocarburi alogenati. L'uso concomitante di altri farmaci  $\beta$ -adrenergici o anticolinergici può avere un potenziale effetto broncodilatatore additivo. L'ipotassiemia può accrescere la tendenza alle aritmie nei pazienti trattati con glicosidi digitalici. Non sono state osservate interazioni di budesonide e di formoterolo con nessun altro farmaco utilizzato nel trattamento dell'asma.

##### Popolazione pediatrica

Studi d'interazione sono stati condotti solo negli adulti.

#### **4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento**

##### Gravidanza

Non sono disponibili dati clinici sulla somministrazione di Symbicort o di formoterolo e budesonide somministrati contemporaneamente in gravidanza. I dati di uno studio sullo sviluppo embryo-fetale nel ratto non hanno mostrato alcuna evidenza di effetto addizionale dovuto all'associazione. Non sono disponibili dati adeguati sull'uso di formoterolo in donne in gravidanza. In studi di riproduzione animale il formoterolo, a livelli di esposizione sistemica molto elevati, ha causato effetti indesiderati (vedere paragrafo 5.3). Dati su circa 2.000 gravidanze in pazienti esposte all'uso di budesonide per via inalatoria indicano che non vi è un aumento di rischio di teratogenicità associato all'uso del farmaco. In studi sugli animali i glucocorticosteroidi hanno indotto malformazioni (vedere paragrafo 5.3). Ciò non sembra rilevante per l'uomo nel caso delle dosi raccomandate. Studi sugli animali, ad esposizioni inferiori alle dosi teratogeniche, hanno anche identificato che un eccesso di glucocorticoidi in età prenatale è coinvolto nell'aumentato rischio di crescita intrauterina ritardata, disturbi cardiovascolari nell'animale adulto, modifiche permanenti di densità dei recettori glucocorticoidi, del turnover e funzionalità dei neurotrasmettitori. Durante la gravidanza Symbicort deve essere somministrato solo se i benefici sono superiori ai potenziali rischi. La budesonide deve essere somministrata alla dose più bassa terapeutica efficace necessaria per il mantenimento del controllo adeguato dell'asma.

##### Allattamento

Budesonide viene escreta nel latte materno. Tuttavia alle dosi terapeutiche non sono attesi effetti sui lattanti. Non è noto se formoterolo passi nel latte materno umano. Nel ratto, piccole quantità di formoterolo sono state riscontrate nel latte materno. La somministrazione di Symbicort a donne che allattano al seno deve essere presa in considerazione solo se i benefici attesi per la madre sono maggiori di ogni possibile rischio per il bambino.

##### Fertilità

Non ci sono dati disponibili sui potenziali effetti di budesonide sulla fertilità. Gli studi di riproduzione animale con formoterolo hanno dimostrato una certa riduzione della fertilità nei ratti maschi dopo elevata esposizione sistemica (vedere paragrafo 5.3).

#### **4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari**

Symbicort ha effetti irrilevanti o non ha alcun effetto sulla capacità di guidare veicoli o di usare macchinari.

#### **4.8 Effetti indesiderati**

Poiché Symbicort contiene sia budesonide che formoterolo, si può verificare lo stesso quadro di effetti indesiderati osservato relativamente a queste sostanze. Non è stato osservato alcun aumento di incidenza di reazioni avverse in seguito alla somministrazione concomitante dei due composti. Le reazioni avverse più comuni correlate al farmaco sono gli effetti indesiderati farmacologicamente prevedibili della terapia con  $\beta_2$ -agonisti, come tremori e palpitazioni. Questi effetti tendono a essere di grado lieve e solitamente scompaiono entro pochi giorni dall'inizio del trattamento. Le reazioni avverse associate a budesonide o formoterolo sono indicate di seguito ed elencate per classe organo-sistema e frequenza. Le frequenze sono definite come: molto comune ( $\geq 1/10$ ), comune ( $\geq 1/100$ , < 1/10), non comune ( $\geq 1/1.000$ , < 1/100), raro ( $\geq 1/10.000$ , < 1/1.000) e molto raro (< 1/10.000).

**Tabella 1**

Classificazione per organi e sistemi	Frequenza	Reazione avversa
Infezioni e infestazioni	Comune	Infezione da candida nel tratto orofaringeo. Polmonite (nei pazienti con BPCO)
Disturbi del sistema immunitario	Raro	Reazioni di ipersensibilità immediata e ritardata quali esantema, orticaria, prurito, dermatite, angioedema e reazione anafilattica.
Patologie endocrine	Molto raro	Sindrome di Cushing, soppressione della funzione surrenalica, ritardo nella crescita, riduzione della densità minerale ossea
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Raro	Ipotassiemia
	Molto raro	Iperglicemia
Disturbi psichiatrici	Non comune	Aggressività, iperattività psicomotoria, ansia, disturbi del sonno.
	Molto raro	Depressione, modificazioni del comportamento (prevalentemente nei bambini)
Patologie del sistema nervoso	Comune	Cefalea, tremore
	Non comune	Capogiri
	Molto raro	Disturbi del gusto
Patologie dell'occhio	Non comune	Visione offuscata (vedere anche il paragrafo 4.4)
	Molto raro	Cataratta e glaucoma
Patologie cardiache	Comune	Palpitazioni
	Non comune	Tachicardia
	Raro	Aritmie cardiache quali fibrillazioni atriali, tachicardie sopraventricolari, extrasistoli
	Molto raro	Angina pectoris, prolungamento dell'intervallo QTc
Patologie vascolari	Molto raro	Variazione della pressione arteriosa
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Comune	Lieve irritazione alla gola, tosse, raucedine
	Raro	Broncospasmo
Patologie gastrointestinali	Non comune	Nausea
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Non comune	Ecchimosi
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	Non comune	Crampi muscolari

L'infezione da candida nel tratto orofaringeo è dovuta al deposito del farmaco. Avvisare il paziente di risciacquare la bocca con acqua dopo ogni dose di mantenimento per minimizzare il rischio. Le infezioni da candida nel tratto orofaringeo di solito rispondono a trattamenti con antifungini topici senza la necessità di sospendere i corticosteroidi per via inalatoria. Se si verifica candida nel tratto orofaringeo, i pazienti devono quindi risciacquare la bocca con acqua dopo le inalazioni al bisogno. Come con altre terapie inalatorie, il broncospasmo paradossico potrebbe verificarsi molto raramente, interessando meno di 1 persona su 10.000, con la comparsa subito dopo la somministrazione di respiro corto e sibilante. Il broncospasmo paradossico risponde all'inalazione di un broncodilatatore ad azione rapida e deve essere trattato immediatamente. Symbicort deve essere sospeso immediatamente, si deve valutare il paziente e se necessario iniziare una terapia alternativa (vedere paragrafo 4.4). Potrebbero verificarsi effetti sistemici con l'inalazione di corticosteroidi, in particolare ad alto dosaggio prescritto per un lungo periodo. Questi effetti si verificano meno frequentemente che con i corticosteroidi orali. I possibili effetti sistemici includono la sindrome di Cushing, manifestazioni cushingoidi, soppressione della funzione surrenalica, ritardo nella crescita nei bambini e negli adolescenti, riduzione della densità minerale ossea, cataratta e glaucoma. Potrebbe verificarsi maggiore suscettibilità alle infezioni e compromissione dell'abilità ad adattarsi allo stress. Gli effetti dipendono probabilmente dalla dose, dal tempo di esposizione, dalla concomitante e precedente esposizione a steroidi e dalla sensibilità individuale. Il trattamento con  $\beta_2$ -agonisti può causare un aumento dei livelli ematici di insulina, degli acidi grassi liberi, di glicerolo e corpi chetonici.

#### Popolazione pediatrica

Si raccomanda di controllare regolarmente la statura dei bambini che ricevono un trattamento prolungato con corticosteroidi inalatori (vedere paragrafo 4.4).

#### Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo <http://www.agenziafarmaco.gov.it/content/come-segnalare-una-sospetta-reazioneavversa>.

#### 4.9 Sovradosaggio

Un sovradosaggio di formoterolo provocherebbe effetti tipici dei  $\beta_2$ -adrenorecettori agonisti: tremore, cefalea, palpitazioni. I sintomi riportati da casi isolati sono tachicardia, iperglicemia, ipotassiemia, prolungamento dell'intervallo QTc, aritmia, nausea e vomito. Possono essere indicati trattamenti di supporto e sintomatici. Una dose di 90 microgrammi somministrata nel corso di tre ore in pazienti con ostruzioni bronchiali acute non ha destato preoccupazioni circa la sicurezza. Non si ritiene che un sovradosaggio acuto di budesonide, anche a dosi molto elevate, possa causare problemi clinici. Se budesonide viene utilizzata cronicamente in dosi eccessive, si possono verificare effetti sistemici da glucocorticosteroidi come ipercorticismo e soppressione surrenalica. In caso di sospensione della terapia con Symbicort a causa di un sovradosaggio del formoterolo (componente dell'associazione) si deve prendere in considerazione una terapia con un corticosteroide inalatorio adeguato.

### 5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

#### 5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Farmaci per le sindromi ostruttive delle vie respiratorie. Adrenergici, farmaci per inalazione Codice ATC: R03AK07

#### Meccanismo d'azione ed effetti farmacodinamici

Symbicort contiene formoterolo e budesonide, che hanno un meccanismo d'azione diverso e presentano effetti additivi in termini di riduzione delle riacutizzazioni dell'asma. I meccanismi d'azione delle due sostanze sono discussi di seguito.

#### Budesonide

Budesonide è un glucocorticoide che, quando inalato, ha un'azione antinfiammatoria dose-dipendente sulle vie respiratorie, con conseguente riduzione dei sintomi e minori riacutizzazioni dell'asma. La budesonide inalata comporta minori effetti avversi rispetto alla somministrazione sistemica dei corticosteroidi. L'esatto meccanismo di azione responsabile dell'effetto antinfiammatorio dei glucocorticoidi non è noto.

#### Formoterolo

Formoterolo è un agonista selettivo  $\beta_2$ -adrenorecettore che quando inalato produce un rapido e prolungato rilassamento del muscolo liscio bronchiale in pazienti con ostruzione reversibile delle vie aeree. L'effetto broncodilatatore è dose dipendente, con un inizio dell'effetto entro 1-3 minuti. La durata dell'effetto è almeno di 12 ore dopo una singola dose.

#### Efficacia e sicurezza clinica

#### Asma

Gli studi clinici negli adulti hanno dimostrato che l'aggiunta di formoterolo a budesonide ha migliorato i sintomi dell'asma e la funzionalità polmonare, riducendo le riacutizzazioni. In due studi di 12 settimane l'effetto sulla funzionalità polmonare di budesonide/formoterolo era uguale a quello di una associazione libera di budesonide e formoterolo e superiore a quello della sola budesonide. In tutti i gruppi di trattamento è stato usato al bisogno un  $\beta_2$ -adrenorecettore agonista a breve durata d'azione. Non vi è stato segno di attenuazione dell'effetto antiasmatico nel tempo. Sono stati condotti due studi pediatrici di 12 settimane, nei quali 265 bambini di età compresa tra i 6 e gli 11 anni sono stati trattati con la dose di mantenimento di budesonide/formoterolo (2 inalazioni da 80 microgrammi/4,5 microgrammi/inalazione 2 volte/die) e con un  $\beta_2$ -adrenorecettore agonista a breve durata d'azione al bisogno. In entrambi gli studi, la

# Symbicort® 320/9

funzionalità polmonare è migliorata ed il trattamento è stato ben tollerato rispetto alla dose corrispondente di budesonide assunta singolarmente.

## **BPCO**

In due studi di 12 mesi condotti su pazienti affetti da BPCO grave è stato valutato l'effetto sulla funzionalità polmonare e la frequenza di riacutizzazioni (definite come cicli di steroidi orali e/o di antibiotici e/o ospedalizzazioni). La mediana del FEV<sub>1</sub> all'inclusione negli studi era il 36% del normale. Il numero medio di riacutizzazioni/anno (secondo la definizione sopra citata) era significativamente ridotto con budesonide/formoterolo rispetto al trattamento con formoterolo da solo o al placebo (frequenza media 1,4 rispetto a 1,8-1,9 nel gruppo placebo/formoterolo). Il numero medio di giorni di terapia con corticosteroidi orali/paziente durante i 12 mesi era lievemente ridotto nel gruppo budesonide/formoterolo (7-8 giorni/paziente/anno rispetto a 11-12 e 9-12 giorni rispettivamente nel gruppo placebo e formoterolo). Budesonide/formoterolo non era superiore al trattamento con formoterolo da solo per quanto riguarda le modifiche dei parametri di funzionalità polmonare quale il FEV<sub>1</sub>.

## **5.2 Proprietà farmacocinetiche**

### Assorbimento

La combinazione a dose fissa di budesonide e formoterolo e i monoproducti corrispondenti hanno dimostrato di essere bioequivalenti in relazione alla biodisponibilità sistemica rispettivamente di budesonide e formoterolo. Nonostante ciò, un leggero aumento della soppressione di cortisolo è stato osservato dopo la somministrazione della combinazione a dose fissa rispetto ai monoproducti. La differenza è considerata priva di impatto sulla sicurezza clinica. Non vi è alcuna evidenza di interazioni farmacocinetiche tra budesonide e formoterolo. I parametri farmacocinetici per le rispettive sostanze erano confrontabili dopo la somministrazione di budesonide e formoterolo in quanto monoproducti o in quanto combinazione a dose fissa. Per budesonide, l'AUC era lievemente più elevata, il tasso di assorbimento più rapido e la concentrazione di picco nel plasma più alta dopo la somministrazione della associazione fissa. Per formoterolo, la concentrazione di picco nel plasma era simile dopo la somministrazione della associazione fissa. Budesonide per via inalatoria viene rapidamente assorbita e la concentrazione di picco nel plasma viene raggiunta entro 30 minuti dopo l'inalazione. Negli studi, la deposizione polmonare media di budesonide dopo inalazione tramite polvere inalatoria variava dal 32% al 44% della dose inalata. La biodisponibilità sistemica è di circa il 49% della dose inalata. Nei bambini di età compresa tra 6 e 16 anni, la deposizione polmonare rientra nello stesso intervallo di valori degli adulti per la stessa dose somministrata. Le concentrazioni plasmatiche risultanti non sono state determinate. Formoterolo per via inalatoria viene rapidamente assorbito e la concentrazione di picco nel plasma viene raggiunta entro 10 minuti dopo l'inalazione. Negli studi, la deposizione polmonare media di formoterolo dopo inalazione tramite inalatore della polvere variava dal 28% al 49% della dose inalata. La biodisponibilità sistemica è di circa il 61% della dose inalata.

### Distribuzione e biotrasformazione

Il legame alle proteine plasmatiche è di circa il 50% per formoterolo e 90% per budesonide. Il volume di distribuzione è di circa 4 l/kg per formoterolo e 3 l/kg per budesonide. Formoterolo è inattivato tramite reazioni di coniugazione (si formano metaboliti attivi O-demetilati e deformilati, per lo più rilevati come coniugati inattivi). Budesonide subisce un grado esteso (circa 90%) di biotrasformazione in metaboliti a bassa attività glucocorticosteroidica al primo passaggio epatico. L'attività glucocorticosteroidica dei metaboliti principali, 6-beta-idrossi-budesonide e 16-alfaidrossi-prednisolone, è inferiore all'1% di quella di budesonide. Non esistono indicazioni di alcuna interazione metabolica o recettoriale tra formoterolo e budesonide.

### Eliminazione

La maggior parte di una dose di formoterolo viene trasformata tramite metabolismo epatico seguito da eliminazione renale. Dopo inalazione, dall'8% al 13% della dose inalata di formoterolo viene escreta non metabolizzata nelle urine. Formoterolo ha un elevato livello di eliminazione sistemica (circa 1,4 l/min) e l'emivita terminale è in media 17 ore. Budesonide viene eliminata per via metabolica principalmente catalizzata dall'enzima CYP3A4. I metaboliti di budesonide sono eliminati nelle urine come tali o in forma coniugata. Sono stati riscontrati solo livelli trascurabili di budesonide immodificata nelle urine. Budesonide ha un'elevata eliminazione sistemica (circa 1,2 l/min) e l'emivita di eliminazione plasmatica dopo somministrazione i.v. è in media 4 ore. La farmacocinetica di budesonide o di formoterolo in bambini e in pazienti

con insufficienza renale non è nota. L'esposizione di budesonide e formoterolo può risultare aumentata in pazienti con alterazione della funzionalità epatica.

### Linearità/Non linearità

L'esposizione sistemica a budesonide e formoterolo è correlata in modo lineare alla dose somministrata.

## **5.3 Dati preclinici di sicurezza**

La tossicità osservata negli studi nell'animale con budesonide e formoterolo somministrati in associazione o separatamente si è dimostrata sotto forma di effetti associati ad attività farmacologica esagerata. Negli studi di riproduzione animale, i corticosteroidi come budesonide hanno dimostrato di indurre malformazioni (palatoschisi, malformazioni scheletriche). Tuttavia, tali risultati sperimentali nell'animale non paiono di rilevanza nell'uomo se ci si attiene alle dosi raccomandate. Gli studi di riproduzione animale con formoterolo hanno dimostrato una certa riduzione della fertilità nei ratti maschi dopo elevata esposizione sistemica e perdite degli impianti embrionali, così come sono state osservate, ad una esposizione sistemica molto più elevata rispetto a quella raggiunta durante l'uso clinico, aumentata mortalità postnatale e riduzione del peso alla nascita. Comunque, questi risultati sperimentali nell'animale non paiono rilevanti nell'uomo.

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

Lattosio monoidrato (contenente proteine del latte).

### **6.2 Incompatibilità**

Non pertinente

### **6.3 Periodo di validità**

3 anni.

### **6.4 Precauzioni particolari per la conservazione**

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

### **6.5 Natura e contenuto del contenitore**

Symbicort Turbohaler è un inalatore multidose per polveri, azionato dal flusso inspiratorio. L'inalatore è bianco con una ghiera rotante di colore rosso ed è costituito da diversi materiali plastici (PP, PC, HDPE, LDPE, LLDPE, PBT). In ogni confezione secondaria ci sono 1, 2, 3, 10 oppure 18 inalatori contenenti 60 dosi. È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

### **6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento**

Nessuna istruzione particolare.

## **7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

AstraZeneca S.p.A.

Palazzo Ferraris, Via Ludovico il Moro 6/C

Basiglio (MI) 20080

## **8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Symbicort Turbohaler 320 microgrammi/9 microgrammi/inalazione,

polvere per inalazione 1 inalatore da 60 dosi A.I.C. 035194214

Symbicort Turbohaler 320 microgrammi/9 microgrammi/inalazione,

polvere per inalazione 2 inalatori da 60 dosi A.I.C. 035194226

Symbicort Turbohaler 320 microgrammi/9 microgrammi/inalazione,

polvere per inalazione 3 inalatori da 60 dosi A.I.C. 035194238

Symbicort Turbohaler 320 microgrammi/9 microgrammi/inalazione,

polvere per inalazione 10 inalatori da 60 dosi A.I.C. 035194240

Symbicort Turbohaler 320 microgrammi/9 microgrammi/inalazione,

polvere per inalazione 18 inalatori da 60 dosi A.I.C. 035194253

## **9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**

Gennaio 2006/Febrero 2015

## **10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

07/02/19

Medicinale soggetto a prescrizione medica con dispensazione a carico del SSN. Classe A/RR.

Symbicort Turbohaler 60 dosi da 320/9 mcg: prezzo al pubblico € 65.69 temporaneamente ridotto a € 62.41 come da Determinazione AIFA del 3 luglio 2006, Supplemento ordinario della G.U. n° 156 del 7 luglio 2006 e Legge n° 147 del 27 dicembre 2013, G.U. n.302 del 27 dicembre 2013.

© AstraZeneca - Cod. IT042708

Depositato presso AIFA in data xx/xx/2020

AstraZeneca 



### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Symbicort, 160 microgrammi/4,5 microgrammi/erogazione, sospensione pressurizzata per inalazione

### 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni dose erogata (dose che fuoriesce dall'erogatore) contiene: budesonide 160 microgrammi/erogazione e formoterolo fumarato diidrato 4,5 microgrammi/erogazione. Questa è equivalente ad una dose pre-dosata contenente budesonide 200 microgrammi/erogazione e formoterolo fumarato diidrato 6 microgrammi/erogazione. Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

### 3. FORMA FARMACEUTICA

Sospensione pressurizzata per inalazione.

Sospensione bianca contenuta in una bomboletta di alluminio inserita in un erogatore rosso munito di un cappuccio grigio di protezione.

### 4. INFORMAZIONI CLINICHE

#### 4.1 Indicazioni terapeutiche

##### Broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO)

Symbicort è indicato negli adulti di età pari o superiore ai 18 anni, per il trattamento sintomatico di pazienti con BPCO con volume espiratorio massimo in 1 secondo (FEV<sub>1</sub>) <70% del valore normale previsto (dopo l'impiego del broncodilatatore) e storia di riacutizzazioni nonostante la terapia regolare con broncodilatatori (vedere anche paragrafo 4.4).

#### 4.2 Posologia e modo di somministrazione

Via di somministrazione: per uso inalatorio.

##### BPCO

Dosi raccomandate:

Adulti: 2 erogazioni due volte al giorno.

##### Informazioni generali

Gruppi speciali di pazienti:

Non ci sono requisiti particolari riguardo il dosaggio nei pazienti anziani. Non vi sono dati disponibili sull'uso di Symbicort nei pazienti con compromissione epatica o danno renale. Poiché budesonide e formoterolo sono eliminati principalmente tramite metabolismo epatico, ci si può aspettare un'aumentata esposizione al farmaco nei pazienti affetti da grave cirrosi epatica.

Popolazione pediatrica

Non esistono indicazioni relative all'uso di Symbicort 160 microgrammi/4,5 microgrammi nei bambini di età pari o inferiore agli 11 anni o negli adolescenti dai 12 ai 17 anni di età per il trattamento sintomatico della BPCO.

##### Istruzioni per il corretto uso di Symbicort

Al momento dell'erogazione di Symbicort, un volume di sospensione è emesso ad alta velocità dalla bomboletta. Quando il paziente inala attraverso il boccaglio e aziona contemporaneamente l'erogatore, la sostanza entra nelle vie aeree con l'aria inspirata. L'uso di un dispositivo spaziatore (ad esempio *AeroChamber Plus Flow Vu* o *AeroChamber Plus*) con Symbicort (sospensione pressurizzata per inalazione) è generalmente raccomandato, specialmente nei pazienti che hanno o potrebbero avere difficoltà nel coordinare l'erogazione con l'inalazione (vedere paragrafo 5.2).

**Nota:** i pazienti devono essere istruiti sull'uso corretto e sulla cura del proprio inalatore e dello spaziatore, e la loro tecnica di inalazione deve essere controllata per assicurare una distribuzione ottimale dei farmaci inalati nei polmoni. È importante istruire il paziente a:

- Leggere attentamente le istruzioni per l'uso riportate nel foglio illustrativo allegato ad ogni inalatore.
- Se deve usato uno spaziatore, leggere attentamente le istruzioni per l'uso riportate nel foglio illustrativo allegato ad ogni dispositivo spaziatore.
- Se l'agente essiccante, contenuto nell'involucro, è fuoriuscito dalla confezione, l'inalatore non deve essere utilizzato.
- Agitare bene l'inalatore per almeno 5 secondi prima di ogni utilizzo per mescolare correttamente il contenuto.
- Caricare l'inalatore effettuando due spruzzi nell'aria quando il dispositivo è nuovo, non è stato usato per più di una settimana o è caduto a terra.
- Rimuovere il cappuccio del boccaglio.
- Tenere l'inalatore in posizione verticale.
- Mettere il boccaglio in bocca. Mentre si inspira lentamente e profondamente, premere con forza il dispositivo per rilasciare il medicinale. Continuare a inspirare e trattene il respiro per circa 10 secondi o il più a lungo possibile. Inalare nello stesso momento in cui viene azionato l'inalatore, assicura che i principi attivi raggiungano i polmoni.
- Agitare nuovamente l'inalatore e ripetere l'operazione.
- Rimettere il cappuccio sul boccaglio dopo l'uso.
- Sciacquare la bocca con acqua dopo avere inalato la dose prescritta per ridurre al minimo il rischio di infezione da candida nel tratto orofaringeo.
- Pulire regolarmente il boccaglio dell'inalatore, almeno una volta alla settimana con un panno asciutto e pulito.
- Non mettere l'inalatore nell'acqua.

#### 4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità ai principi attivi o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

#### 4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Ai pazienti si deve consigliare di avere sempre a disposizione il proprio inalatore da utilizzare al bisogno. Si deve ricordare ai pazienti di assumere la propria dose di mantenimento di Symbicort, come prescritto, anche in assenza di sintomi.

Si raccomanda di non interrompere il trattamento con Symbicort senza la supervisione di un medico. Se i pazienti rilevano inefficacia del trattamento, si deve richiedere un parere medico. Peggioramenti improvvisi e progressivi nel controllo della BPCO rappresentano un potenziale pericolo per la vita e il paziente deve essere sottoposto ad una visita medica d'urgenza. In tale situazione si deve considerare la necessità di aumentare la terapia con corticosteroidi, ad esempio con un ciclo di corticosteroidi per via orale o di intraprendere un trattamento antibiotico in caso di infezione.

Non sono disponibili dati di studi clinici sull'impiego di Symbicort in pazienti affetti da BPCO con FEV<sub>1</sub> >50% del valore normale previsto prima dell'uso del broncodilatatore e FEV<sub>1</sub> <70% del valore normale previsto dopo l'uso del broncodilatatore (vedere paragrafo 5.1). Come con altre terapie inalatorie, si può osservare broncospasmo paradossale, con un incremento immediato del respiro sibilante e corto dopo l'assunzione. Se il paziente prova un broncospasmo paradossale Symbicort deve essere sospeso immediatamente, il paziente deve essere valutato e, se necessario, istituita una terapia alternativa. Il broncospasmo paradossale risponde all'inalazione di broncodilatatori a rapida azione e deve essere trattato immediatamente (vedere paragrafo 4.8). Effetti sistemici si possono verificare con qualsiasi corticosteroide inalato, soprattutto a dosi alte prescritte per lunghi periodi. La comparsa di questi effetti è molto meno probabile con il trattamento per via inalatoria che con i corticosteroidi per via orale. I possibili effetti sistemici includono sindrome di Cushing, manifestazioni cushingoidi, soppressione surrenalica, ritardo della crescita in bambini e adolescenti, diminuzione della densità minerale ossea, cataratta e glaucoma, e più raramente una gamma di effetti psicologici o comportamentali che includono iperattività psicomotoria, disturbi del sonno, ansia, depressione o aggressività (in particolare nei bambini) (vedere paragrafo 4.8). Devono essere presi in considerazione i potenziali effetti sulla densità ossea, specialmente in pazienti trattati con alte dosi, per periodi prolungati, con coesistenti fattori di rischio per l'osteoporosi. Studi a lungo termine con budesonide per via inalatoria in bambini a dosi medie giornaliere di 400 microgrammi (dose pre-dosata) o in adulti a dosi giornaliere di 800 microgrammi (dose pre-dosata) non hanno mostrato effetti significativi sulla densità minerale ossea. Non sono disponibili informazioni sull'effetto di Symbicort a dosi più elevate. Se sussistono ragioni per sopprimere una compromissione della funzionalità surrenalica causata da una precedente terapia sistemica con steroidi, si deve usare cautela quando i pazienti passano alla terapia con Symbicort. I benefici della terapia con budesonide per via inalatoria dovrebbero normalmente ridurre al minimo la necessità di steroidi per via orale, ma nei pazienti che già provengono da una terapia con steroidi per via orale può permanere il rischio di compromissione surrenalica per un lungo periodo di tempo. Il recupero può richiedere un lungo periodo di tempo dopo l'interruzione della terapia con steroidi orali e quindi i pazienti steroide-dipendenti che passano a budesonide per via inalatoria possono rimanere a rischio di funzionalità surrenalica compromessa per un periodo di tempo considerevole. In tale circostanza la funzionalità dell'asse ipotalamo-ipofisi-surrene deve essere monitorata con regolarità. Il trattamento prolungato con alte dosi di corticosteroidi per via inalatoria, particolarmente più alte rispetto a quelle raccomandate, può anche comportare una soppressione surrenalica clinicamente significativa. Quindi la copertura aggiuntiva con corticosteroidi sistemici deve essere considerata durante periodi di stress come in caso di infezioni gravi o chirurgia d'elezione. La rapida riduzione della dose di steroidi può indurre crisi surrenaliche acute. I sintomi e i segni che si possono osservare nelle crisi surrenaliche acute possono essere piuttosto vaghi ma possono includere anoressia, dolori addominali, perdita di peso, stanchezza, cefalea, nausea, vomito, riduzione dei livelli di coscienza, convulsioni, ipotensione e ipoglicemia.

Il trattamento aggiuntivo con steroidi sistemici non deve essere interrotto improvvisamente. Durante il passaggio dalla terapia orale a Symbicort si verificherà un'attività steroidea sistemica generalmente inferiore, che può portare alla comparsa di sintomi allergici o artrici come riniti, eczema e dolori muscolari ed articolari. In questi casi deve essere iniziato un trattamento specifico. Una carenza glucocorticosteroidea sistemica deve essere sospettata se, in rari casi, se dovessero comparire sintomi come stanchezza, cefalea, nausea e vomito. In questi casi, è a volte necessario un temporaneo aumento della dose di glucocorticosteroidi per via orale. Per ridurre al minimo il rischio di infezione da candida a livello orofaringeo (vedere paragrafo 4.8) si deve istruire il paziente a sciacquare la bocca con acqua dopo l'inalazione della dose. Il trattamento concomitante con itraconazolo, ritonavir o con altri potenti inibitori del CYP3A4 deve essere evitato (vedere paragrafo 4.5). Se ciò non fosse possibile, l'intervallo di tempo tra la somministrazione dei farmaci che interagiscono tra loro deve essere il più lungo possibile. Symbicort deve essere somministrato con cautela nei pazienti con tireotossicosi, feocromocitoma, diabete

mellito, ipopotassiemia non trattata, cardiomiopatia ipertrofica ostruttiva, stenosi aortica subvalvolare idiopatica, ipertensione grave, aneurisma o altri gravi disordini cardiovascolari quali ischemia cardiaca, tachiaritmia o insufficienza cardiaca grave. Si deve prestare attenzione nel trattamento di pazienti con prolungamento dell'intervallo QTc. Il formoterolo stesso può indurre un prolungamento dell'intervallo QTc. La necessità del trattamento con corticosteroidi inalatori deve essere rivalutata nei pazienti con tubercolosi polmonare attiva o quiescente, infezioni micotiche e virali delle vie aeree. Una ipopotassiemia potenzialmente grave può essere causata da dosaggi elevati di agonisti dei recettori  $\beta_2$ -adrenergici. Il trattamento concomitante di agonisti dei recettori  $\beta_2$ -adrenergici con medicinali che possono indurre ipopotassiemia o potenziare un effetto ipopotassiemico, quali ad esempio derivati xantini, steroidi e diuretici, può sommarsi ad un possibile effetto ipopotassiemico degli agonisti dei recettori  $\beta_2$ -adrenergici. In questi casi, si raccomanda di monitorare i livelli sierici di potassio.

Come per tutti gli agonisti dei recettori  $\beta_2$ -adrenergici, nei pazienti diabetici devono essere presi in considerazione controlli aggiuntivi del livello di glucosio nel sangue. Con l'uso di corticosteroidi sistemici e topici possono essere riferiti disturbi visivi. Se un paziente si presenta con sintomi come visione offuscata o altri disturbi visivi, è necessario considerare il rinvio a un oculista per la valutazione delle possibili cause, che possono includere cataratta, glaucoma o malattie rare come la corioretinopatia sierosa centrale (CSCR), che sono state segnalate dopo l'uso di corticosteroidi sistemici e topici.

#### Polmonite nei pazienti con BPCO

Un aumento della incidenza di polmonite, tra cui polmonite che richiede il ricovero in ospedale, è stato osservato in pazienti con BPCO in trattamento con corticosteroidi per via inalatoria. Vi è qualche evidenza di un aumentato rischio di polmonite con l'aumento della dose di steroidi ma questo non è stato dimostrato in maniera conclusiva dagli studi. Non c'è evidenza clinica conclusiva di differenze all'interno della classe circa l'entità del rischio di polmonite tra i corticosteroidi inalatori.

I medici devono rimanere vigili per il possibile sviluppo di polmonite nei pazienti con BPCO poiché le manifestazioni cliniche di questo tipo di infezioni si sovrappongono ai sintomi delle riacutizzazioni di BPCO. I fattori di rischio della polmonite in pazienti con BPCO comprendono il fumo, l'età avanzata, il basso indice di massa corporea (BMI) e la BPCO grave.

#### 4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

##### Interazioni farmacocinetiche

Potenti inibitori del CYP3A4 (ad esempio ketoconazolo, itraconazolo, voriconazolo, posaconazolo, claritromicina, telitromicina, nefazodone e inibitori delle proteasi dell'HIV) possono incrementare in modo marcato i livelli plasmatici di budesonide e l'uso concomitante deve essere evitato. Se ciò non fosse possibile, l'intervallo di tempo tra la somministrazione dell'inibitore e budesonide deve essere il più lungo possibile (vedere paragrafo 4.4).

La somministrazione di 200 mg una volta al giorno di ketoconazolo, un potente inibitore del CYP3A4, ha incrementato in media di sei volte i livelli plasmatici di budesonide co-somministrata per via orale (dose singola di 3 mg). Quando ketoconazolo è stato somministrato 12 ore dopo budesonide, la concentrazione è aumentata in media di sole tre volte, mostrando che l'allungamento dell'intervallo dei tempi di somministrazione, può ridurre l'aumento dei livelli plasmatici. I dati limitati su tale interazione per alte dosi di budesonide per via inalatoria indicano che aumenti marcati dei livelli plasmatici (in media quattro volte) possono verificarsi se itraconazolo, 200 mg una volta al giorno, viene co-somministrato con budesonide per via inalatoria (dose singola di 1.000  $\mu$ g).

##### Interazioni farmacodinamiche

I  $\beta$ -bloccanti adrenergici possono indebolire o inibire l'effetto del formoterolo. Pertanto, Symbicort non deve essere somministrato contemporaneamente ai  $\beta$ -bloccanti adrenergici (compresi i colliri) a meno che ciò non sia indispensabile.

Il trattamento concomitante con chinidina, disopiramide, procainamide, fenotiazine e antidepressivi triciclici può prolungare l'intervallo QTc e aumentare il rischio di aritmie ventricolari. Inoltre, L-dopa, L-tiroxina, ossitocina e alcool possono indebolire la tolleranza cardiaca nei confronti dei  $\beta_2$ -simpaticomimetici.

Il trattamento concomitante con inibitori delle monoaminoossidasi compresi farmaci con proprietà simili quali, furazolidone e procarbazine, può scatenare crisi ipertensive.

Esiste un rischio elevato di aritmie in pazienti sottoposti contemporaneamente ad anestesia con idrocarburi alogenati.

L'uso concomitante di altri farmaci  $\beta$ -adrenergici o anticolinergici può avere un potenziale effetto broncodilatatore additivo.

L'ipotassiemia può accrescere la tendenza alle aritmie nei pazienti trattati con glicosidi digitalici.

#### 4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

##### Gravidanza

Non sono disponibili dati clinici sulla somministrazione di Symbicort o di formoterolo e budesonide somministrati contemporaneamente in gravidanza. I dati di uno studio sullo sviluppo embrio-fetale nel ratto non hanno mostrato alcuna evidenza di effetto

aggiuntivo dovuto all'associazione. Non sono disponibili dati adeguati sull'uso di formoterolo in donne in gravidanza. In studi di riproduzione negli animali, il formoterolo, a livelli di esposizione sistemica molto elevati, ha causato effetti avversi (vedere paragrafo 5.3). I dati su circa 2.000 gravidanze esposte all'uso di budesonide per via inalatoria indicano che non vi è un aumento di rischio di teratogenicità associato all'uso del farmaco. In studi sugli animali i glucocorticosteroidi hanno mostrato di indurre malformazioni (vedere paragrafo 5.3).

Ciò non sembra rilevante per l'uomo alle dosi raccomandate.

Studi sugli animali, ad esposizioni inferiori alle dosi teratogeniche, hanno anche identificato un coinvolgimento di un eccesso di glucocorticoidi nella fase prenatale, nell'aumento del rischio di crescita intrauterina ritardata, disturbi cardiovascolari nell'adulto, modifiche permanenti di densità dei recettori glucocorticoidi, del turnover e funzionalità dei neurotrasmettitori. Durante la gravidanza Symbicort deve essere somministrato solo se i benefici sono superiori ai potenziali rischi.

##### Allattamento

Budesonide viene escreta nel latte materno. Tuttavia, alle dosi terapeutiche non sono attesi effetti sui lattanti. Non è noto se formoterolo è escreto nel latte materno. Nei ratti, piccole quantità di formoterolo sono state riscontrate nel latte materno. La somministrazione di Symbicort a donne che allattano al seno deve essere presa in considerazione solo se i benefici attesi per la madre sono maggiori di ogni possibile rischio per il bambino.

##### Fertilità

Non ci sono dati disponibili sui potenziali effetti di budesonide sulla fertilità. Studi di riproduzione negli animali con formoterolo hanno dimostrato una certa riduzione della fertilità nei ratti maschi dopo elevata esposizione sistemica (vedere paragrafo 5.3).

#### 4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Symbicort non altera o altera in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari.

#### 4.8 Effetti indesiderati

Poiché Symbicort contiene sia budesonide che formoterolo, si può verificare lo stesso quadro di effetti indesiderati osservato per queste sostanze. Non è stato osservato alcun aumento di incidenza di reazioni avverse in seguito alla somministrazione concomitante dei due composti. Le reazioni avverse più comuni correlate al farmaco, come tremori e palpitazioni, sono gli effetti indesiderati farmacologicamente prevedibili della terapia con agonisti dei recettori  $\beta_2$ -adrenergici. Questi effetti tendono a essere di grado lieve e solitamente scompaiono entro pochi giorni dall'inizio del trattamento.

Le reazioni avverse associate a budesonide o formoterolo sono indicate di seguito ed elencate per classe organo-sistema e frequenza. Le frequenze sono definite come: molto comune ( $\geq 1/10$ ), comune ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), non comune ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ), raro ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ) e molto raro ( $< 1/10.000$ ).

Tabella 1

Classificazione per organi e sistemi	Frequenza	Reazione avversa
Infezioni e infestazioni	Comune	Infezione da candida nel tratto orofaringeo Polmonite (nei pazienti con BPCO)
Disturbi del sistema immunitario	Raro	Reazioni di ipersensibilità immediata e ritardata quali esantema, orticaria, prurito, dermatite, angioedema e reazione anafilattica
Patologie endocrine	Molto raro	Sindrome di Cushing, soppressione della funzione surrenalica, ritardo nella crescita, riduzione della densità minerale ossea
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Raro	Ipotassiemia
	Molto raro	Iperglicemia
Disturbi psichiatrici	Non comune	Aggressività, iperattività psicomotoria, ansia, disturbi del sonno
	Molto raro	Depressione, modificazioni del comportamento (principalmente nei bambini)

Patologie del sistema nervoso	Comune	Cefalea, tremore
	Non comune	Capogiri
	Molto raro	Disturbi del gusto
Patologie dell'occhio	Non comune	Visione offuscata (vedere anche il paragrafo 4.4)
	Molto raro	Cataratta e glaucoma
Patologie cardiache	Comune	Palpitazioni
	Non comune	Tachicardia
	Raro	Aritmie cardiache quali fibrillazioni atriali, tachicardie sopraventricolari, extrasistoli
	Molto raro	Angina pectoris, prolungamento dell'intervallo QTc
Patologie vascolari	Molto raro	Variazione della pressione arteriosa
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Comune	Lieve irritazione alla gola, tosse, raucedine
	Raro	Broncospasmo
Patologie gastrointestinali	Non comune	Nausea
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Non comune	Ecchimosi
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	Non comune	Crampi muscolari

L'infezione da candida nel tratto orofaringeo è dovuta alla deposizione del farmaco. Avvisare il paziente di risciacquare la bocca con acqua dopo ogni dose minimizzerà il rischio. Le infezioni da candida nel tratto orofaringeo di solito rispondono a trattamenti con antifungini locali senza la necessità di sospendere i corticosteroidi per via inalatoria. Come con altre terapie inalatorie, il broncospasmo paradossale potrebbe verificarsi molto raramente, interessando meno di 1 persona su 10.000, con la comparsa immediata di respiro sibilante e corto dopo la somministrazione. Il broncospasmo paradossale risponde all'inalazione di un broncodilatatore ad azione rapida e deve essere trattato immediatamente. Symbicort deve essere sospeso immediatamente, si deve valutare il paziente e se necessario iniziare una terapia alternativa (vedere paragrafo 4.4). Potrebbero verificarsi effetti sistemici con l'inalazione di corticosteroidi, particolarmente ad alto dosaggio prescritti per un lungo periodo. Questi effetti si verificano meno frequentemente che con i corticosteroidi orali. I possibili effetti sistemici includono la sindrome di Cushing, manifestazioni cushingoidi, soppressione della funzione surrenalica, ritardo della crescita in bambini e adolescenti, riduzione della densità minerale ossea, cataratta e glaucoma. Potrebbe verificarsi maggiore suscettibilità alle infezioni e compromissione dell'abilità ad adattarsi allo stress. Gli effetti dipendono probabilmente dalla dose, dal tempo di esposizione, dalla concomitante e precedente esposizione a steroidi e dalla sensibilità individuale.

Il trattamento con agonisti dei recettori  $\beta_2$ -adrenergici può causare un aumento dei livelli ematici di insulina, degli acidi grassi liberi, di glicerolo e dei corpi chetonici.

#### Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo <http://www.agenziafarmaco.gov.it/content/come-segnalare-una-sospetta-reazione-avversa>.

#### **4.9 Sovradosaggio**

Un sovradosaggio di formoterolo provocherebbe effetti tipici degli agonisti dei recettori  $\beta_2$ -adrenergici: tremore, cefalea, palpitazioni. I sintomi riportati da casi isolati sono tachicardia, iperglicemia, ipopotassiemia, prolungamento dell'intervallo QTc, aritmia, nausea e vomito. Possono essere indicati trattamenti di supporto e sintomatici. Una dose di 90 microgrammi di formoterolo somministrata nel corso di tre ore in pazienti con ostruzioni bronchiali acute non ha destato preoccupazioni circa la sicurezza. Un sovradosaggio acuto di budesonide, anche a dosi molto elevate, non si ritiene possa causare problemi clinici. Se budesonide viene utilizzata cronicamente in dosi eccessive, si possono verificare gli effetti sistemici da glucocorticosteroidi, come ipercorticismi e soppressione surrenalica.

In caso di sospensione della terapia con Symbicort a causa di un sovradosaggio del formoterolo, componente dell'associazione, si deve prendere in considerazione una adeguata terapia con un corticosteroide inalatorio.

## **5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE**

### **5.1 Proprietà farmacodinamiche**

Categoria farmacoterapeutica: Farmaci per le sindromi ostruttive delle vie respiratorie: Adrenergici, farmaci per inalazione.

Codice ATC: R03AK07

Meccanismo d'azione ed effetti farmacodinamici

Symbicort contiene formoterolo e budesonide, che mostrano meccanismi d'azione diversi e presentano effetti additivi in termini di riduzione delle riacutizzazioni della BPCO.

#### *Budesonide*

Budesonide è un glucocorticoide che quando inalato ha un'azione antinfiammatoria dose-dipendente sulle vie respiratorie, con conseguente riduzione dei sintomi e minori riacutizzazioni della BPCO. La budesonide inalata comporta minori effetti avversi severi rispetto alla somministrazione sistemica dei corticosteroidi. L'esatto meccanismo di azione, responsabile dell'effetto antinfiammatorio dei glucocorticoidi, non è noto.

#### *Formoterolo*

Formoterolo è un agonista selettivo dei recettori  $\beta_2$ -adrenergici che quando inalato produce un rapido e prolungato rilassamento del muscolo liscio bronchiale nei pazienti con ostruzione delle vie aeree. L'effetto broncodilatatore è dose dipendente, con un inizio dell'effetto entro 1-3 minuti. La durata dell'effetto è almeno di 12 ore dopo una singola dose.

#### Efficacia e sicurezza clinica

L'efficacia e la sicurezza di Symbicort (sospensione pressurizzata per inalazione) 160 microgrammi/4,5 microgrammi nel trattamento sintomatico dei pazienti con BPCO sono state valutate in due sperimentazioni cliniche della durata di 12 mesi (Studi 001 e 003) e in una sperimentazione clinica di 6 mesi (Studio 002). Symbicort 160 microgrammi/4,5 microgrammi, 2 inalazioni due volte al giorno, è stato confrontato con la dose corrispondente di formoterolo fumarato diidrato (4,5  $\mu$ g, 2 inalazioni due volte al giorno) negli Studi 001, 002 e 003 e con la dose corrispondente di budesonide (160  $\mu$ g, 2 inalazioni due volte al giorno) nello Studio 002.

Gli endpoint primari erano il FEV<sub>1</sub> prima della somministrazione della dose e il FEV<sub>1</sub> 1 ora dopo l'assunzione della dose (Studi 001 e 002) e le riacutizzazioni della BPCO (Studio 003). Nelle tre sperimentazioni sono stati randomizzati in totale 4.887 pazienti affetti da BPCO di entità da moderata a grave, di cui 1.178 erano in terapia con Symbicort 160 microgrammi/4,5 microgrammi. Il criterio di inclusione per tutti e tre gli studi era FEV<sub>1</sub> <50% del valore normale previsto prima dell'uso del broncodilatatore. Nelle sperimentazioni la mediana del FEV<sub>1</sub> dopo l'uso del broncodilatatore alla visita di screening era pari al 39% del valore normale previsto. Negli Studi 001 e 002, Symbicort 160 microgrammi/4,5 microgrammi è risultato superiore al placebo in termini di FEV<sub>1</sub> dopo la somministrazione della dose (aumento medio rispettivamente di 180 mL e 170 mL) e di FEV<sub>1</sub> prima della dose (trough FEV<sub>1</sub>) (aumento medio rispettivamente di 90 mL e 80 mL).

Negli Studi 001 e 002, Symbicort 160 microgrammi/4,5 microgrammi è risultato superiore anche a formoterolo in termini di FEV<sub>1</sub> dopo la somministrazione della dose (aumento medio rispettivamente di 30 mL e 40 mL) e di FEV<sub>1</sub> prima della dose (trough FEV<sub>1</sub>) (aumento medio rispettivamente di 40 mL e 40 mL).

Nello studio della durata di 12 mesi (001), il trattamento con Symbicort 160 microgrammi/4,5 microgrammi ha determinato riduzioni statisticamente significative e clinicamente rilevanti delle riacutizzazioni gravi (definite come un peggioramento della BPCO che richiedeva l'uso di steroidi orali e/o il ricovero in ospedale), registrando una diminuzione del tasso di riacutizzazioni pari al 37% (p<0,001) in confronto al placebo e una riduzione del tasso di riacutizzazioni pari al 25% (p=0,004) in confronto a formoterolo. Symbicort ha ridotto significativamente il rischio di comparsa della prima riacutizzazione grave del 34% in confronto al placebo (p<0,001) e del 23% in confronto a formoterolo (p=0,015).

In entrambi gli studi il trattamento con Symbicort 160 microgrammi/4,5 microgrammi ha ridotto significativamente anche la dispnea, l'uso quotidiano di farmaci al bisogno, i risvegli notturni e ha migliorato la qualità della vita correlata allo stato di salute (secondo quanto valutato in base al punteggio totale ottenuto nel questionario St. George's Respiratory Questionnaire), in confronto al placebo.

In entrambi gli Studi 001 e 002 sono state ottenute misurazioni seriali del FEV<sub>1</sub> nell'arco di 12 ore in sottogruppi di pazienti. Il tempo mediano all'esordio della broncodilatazione (miglioramento del FEV<sub>1</sub> >15%) era pari a 5 minuti nei pazienti trattati con Symbicort 160 microgrammi/4,5 microgrammi. Il miglioramento massimo del FEV<sub>1</sub> è stato registrato circa 2 ore dopo l'assunzione della dose e l'effetto broncodilatatore ottenuto in seguito alla somministrazione della dose è stato mantenuto generalmente per 12 ore.

In un secondo studio della durata di 12 mesi (003), il trattamento con Symbicort 160 microgrammi/4,5 microgrammi ha determinato riduzioni statisticamente significative delle riacutizzazioni gravi in confronto a formoterolo, registrando una diminuzione del numero di riacutizzazioni pari al 35% (p<0,001) e una riduzione del rischio di comparsa della prima riacutizzazione pari al 21% (p=0,026).

Il trattamento è stato ben tollerato. La valutazione della sicurezza nei 3 studi clinici ha rivelato un profilo di sicurezza di Symbicort compatibile con i profili stabiliti per

Symbicort Turbohaler e i monoprodotti a base di budesonide e formoterolo per via inalatoria.

#### Popolazione pediatrica

Non esistono indicazioni relative all'uso di Symbicort 160 microgrammi/4,5 microgrammi nei bambini o negli adolescenti per il trattamento sintomatico della BPCO.

### 5.2 Proprietà farmacocinetiche

#### Assorbimento

In seguito alla somministrazione di Symbicort (sospensione pressurizzata per inalazione) 160 microgrammi/4,5 microgrammi (due o quattro inalazioni due volte al giorno) per 5 giorni in soggetti sani, la concentrazione plasmatica di budesonide è aumentata generalmente in proporzione alla dose. L'indice di accumulo per il gruppo che ha ricevuto due inalazioni due volte al giorno era pari a 1,32 per budesonide e a 1,77 per formoterolo.

In uno studio a dose singola, 12 inalazioni di Symbicort (sospensione pressurizzata per inalazione) 80 microgrammi/4,5 microgrammi (dose totale pari a 960/54 µg) sono state somministrate a pazienti affetti da BPCO. La concentrazione plasmatica media di picco di budesonide pari a 3,3 nmol/L è stata rilevata 30 minuti dopo la somministrazione, mentre la concentrazione plasmatica media di picco di formoterolo pari a 167 pmol/L è stata ottenuta rapidamente a distanza di 15 minuti dalla somministrazione.

In uno studio a dose singola, 8 inalazioni di Symbicort (sospensione pressurizzata per inalazione) 160 microgrammi/4,5 microgrammi (dose totale pari a 1.280/36 µg) e di Symbicort Turbohaler 160 microgrammi/4,5 microgrammi (dose totale pari a 1.280/36 µg) sono state somministrate a volontari sani. Symbicort (sospensione pressurizzata per inalazione) ha rilasciato una quantità di principio attivo nella circolazione sistemica paragonabile a quella di Symbicort Turbohaler. L'AUC del componente budesonide contenuto in Symbicort (sospensione pressurizzata per inalazione) era pari al 90% del farmaco di confronto Turbohaler. L'AUC del componente formoterolo contenuto in Symbicort (sospensione pressurizzata per inalazione) era pari al 116% del farmaco di confronto Turbohaler.

L'esposizione sistemica a budesonide e formoterolo contenuti in Symbicort (sospensione pressurizzata per inalazione) 160 microgrammi/4,5 microgrammi con e senza il dispositivo spaziatore AeroChamber Plus Flow Vu è stata valutata in uno studio condotto su volontari sani.

L'esposizione sistemica totale di Symbicort (sospensione pressurizzata per inalazione) somministrato attraverso il dispositivo spaziatore AeroChamber Plus Flow Vu è risultata aumentata rispetto alla somministrazione senza dispositivo spaziatore, con AUC media superiore del 68% e del 77% rispettivamente per budesonide e formoterolo. Tuttavia, i maggiori aumenti nell'esposizione con il dispositivo spaziatore sono stati osservati in soggetti che hanno mostrato bassa esposizione senza dispositivo spaziatore (molto probabilmente a causa di una cattiva tecnica di inalazione). Non vi è alcuna evidenza di interazioni farmacocinetiche tra budesonide e formoterolo.

#### Distribuzione e biotrasformazione

Il legame alle proteine plasmatiche è di circa il 50% per formoterolo e 90% per budesonide. Il volume di distribuzione è di circa 4 l/kg per formoterolo e 3 l/kg per budesonide. Formoterolo è inattivato tramite reazioni di coniugazione (si formano metaboliti attivi O-demetilati e deformati, per lo più rilevati come coniugati inattivi). Budesonide subisce un grado esteso (circa 90%) di biotrasformazione in metaboliti a bassa attività glucocorticosteroidica al primo passaggio epatico. L'attività glucocorticosteroidica dei metaboliti principali, 6-beta-idrossi-budesonide e 16-alfa-idrossi-prednisolone, è inferiore all'1% di quella di budesonide. Non esistono indicazioni di alcuna interazione metabolica o spiazzamento recettoriale tra formoterolo e budesonide.

#### Eliminazione

La maggior parte di una dose di formoterolo viene trasformata tramite metabolismo epatico seguito da eliminazione renale. Dopo inalazione, dall'8% al 13% della dose inalata di formoterolo viene escreta non metabolizzata nelle urine. Formoterolo ha un elevato livello di eliminazione sistemica (circa 1,4 l/min) e l'emivita terminale di eliminazione è in media 17 ore. Budesonide viene eliminata per via metabolica principalmente catalizzata dall'enzima CYP3A4. I metaboliti di budesonide sono eliminati nelle urine come tali o in forma coniugata. Sempre nelle urine sono stati riscontrati solo livelli trascurabili di budesonide immo modificata. Budesonide ha un'elevata eliminazione sistemica (circa 1,2 l/min) e l'emivita di eliminazione plasmatica dopo somministrazione i.v. è in media 4 ore.

Le farmacocinetiche di budesonide o di formoterolo in pazienti con insufficienza renale non sono note. L'esposizione di budesonide e formoterolo può risultare aumentata in pazienti con epatopatia.

#### Linearità/non-linearità

L'esposizione sistemica a budesonide e formoterolo è correlata in modo lineare alla dose somministrata.

### 5.3 Dati preclinici di sicurezza

La tossicità osservata negli studi nell'animale con budesonide e formoterolo, somministrati in associazione o separatamente, è data da effetti associati ad attività farmacologica esagerata. Negli studi di riproduzione negli animali, i corticosteroidi come budesonide hanno dimostrato di indurre malformazioni (palatoschisi, malformazioni scheletriche). Tuttavia, tali risultati sperimentali nell'animale non paiono di rilevanza nell'uomo se ci si attiene alle dosi raccomandate. Gli studi di riproduzione negli animali con formoterolo hanno dimostrato una certa riduzione della fertilità nei ratti maschi dopo elevata esposizione sistemica e perdite degli impianti embrionali, così come sono state osservate aumentata mortalità postnatale precoce e riduzione del peso alla nascita ad una esposizione sistemica molto più elevata, rispetto a quella raggiunta durante l'uso clinico. Comunque, questi risultati sperimentali nell'animale non paiono rilevanti nell'uomo.

Dati preclinici riguardanti il propellente privo di CFC HFA 227 non rivelano alcun pericolo particolare per l'uomo sulla base di studi convenzionali di safety pharmacology, tossicità a dosi ripetute, genotossicità, potenziale cancerogeno e tossicità per la riproduzione e lo sviluppo.

## 6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

### 6.1 Elenco degli eccipienti

Apafurano (HFA 227)

Povidone

Macrogol 1000

### 6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

### 6.3 Periodo di validità

Il periodo di validità di Symbicort, confezionato per la vendita, è 2 anni. Il periodo di validità dopo la prima apertura è 3 mesi.

### 6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Per ottenere i migliori risultati, questo medicinale deve essere a temperatura ambiente prima dell'uso. Non refrigerare o congelare.

Proteggere dal gelo e dalla luce solare diretta.

Rimettere il cappuccio saldamente e farlo scattare in posizione dopo l'uso.

Come riscontrato con la maggior parte dei medicinali per via inalatoria confezionati in contenitori sotto pressione, l'effetto terapeutico di questo medicinale diminuisce quando il contenitore è freddo. Questo medicinale deve essere a temperatura ambiente prima dell'uso. La bomboletta contiene un liquido pressurizzato. Non esporre a temperature superiori a 50°C. Non forare la bomboletta. Non rompere, forare né bruciare la bomboletta, anche quando sembra vuota.

### 6.5 Natura e contenuto del contenitore

Contenitore sotto pressione comprendente una bomboletta rivestita internamente di alluminio, sigillata con una valvola dosatrice e collegata a un indicatore della dose. La bomboletta è inserita in un erogatore di plastica rossa che comprende un boccaglio di plastica bianca e un cappuccio di protezione di plastica grigio integrato. Ogni inalatore effettua 120 erogazioni di budesonide/formoterolo fumarato diidrato 160/4,5 microgrammi dopo la preparazione iniziale. Ogni inalatore è avvolto singolarmente in un sacchetto di alluminio laminato contenente un agente essiccante.

### 6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Nessuna istruzione particolare.

## 7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

AstraZeneca S.p.A.

Palazzo Ferraris

Via Ludovico il Moro 6/C

Basiglio (MI) 20080

## 8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

035194265 - "160 microgrammi/4,5 microgrammi/erogazione, sospensione pressurizzata per inalazione" 1 Inalatore da 120 erogazioni

## 9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

07 giugno 2016

## 10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

01/02/2019

Medicinale soggetto a prescrizione medica con dispensazione a carico del SSN. Classe A/RR.

Symbicort 120 dosi da 160/4,5 mcg: prezzo al pubblico € 65,70 temporaneamente ridotto a € 62,42 come da Determinazione AIFA del 3 luglio 2006, Supplemento ordinario della GU n° 156 del 7 luglio 2006 e Legge n° 147 del 27 dicembre 2013, GU n.302 del 27 dicembre 2013.

© AstraZeneca - Cod. IT042708

Depositato presso AIFA in data xx/xx/2020

**Symbicort®**  
budesonide/formoterolo