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.

Eccipiente 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 (corticosteroide per via inalatoria e β_2-adrenorecettore agonista a lunga durata d'azione) è appropriato in:

- pazienti che non sono adeguatamente controllati con corticosteroidi per via inalatoria e con β_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 β_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 con un volume espiratorio forzato in 1 secondo (FEV_1) <70% del valore stimato normale (post-broncodilatatore) e una 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.

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 β_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 per via inalatoria.

Per Symbicort ci sono due modalità di trattamento:

A. Terapia di mantenimento con Symbicort: Symbicort è assunto come trattamento di mantenimento regolare con un broncodilatatore separato 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 il loro broncodilatatore separato 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 broncocostrizione 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 totale 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

Raccomandazioni sulla somministrazione

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).

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.

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.

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.

Aggravamento della malattia
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.

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.

I pazienti non devono iniziare la terapia con Symbicort durante una riacutizzazione, oppure se presentano significativi peggioramenti o deterioramenti acuti dell'asma.

Trasferimento dalla terapia orale
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 compromissione della funzionalità surrenalica per un periodo di tempo considerevole. In tale circostanza la funzionalità dell'asse ipotalamo-ipofisi-surrene dovrebbe essere monitorata con regolarità.

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 artritici 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 per via orale è a volte necessaria.

Eccipienti
Symbicort Turbohaler contiene lattosio monoidrato (< 1 mg/inalazione). Questa quantità non causa normalmente problemi nei soggetti con intolleranza al lattosio. L'eccipiente lattosio contiene piccole quantità di proteine del latte che possono causare reazioni allergiche.

Interazioni con altri medicinali
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.

Cautela con malattie speciali
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.

Una ipopotassiemia potenzialmente grave può essere causata da dosaggi elevati di β_2-adrenorecettori agonisti. L'effetto di un trattamento concomitante con β_2-adrenorecettori agonisti e farmaci che possono indurre ipopotassiemia o potenziare un effetto ipopotassiemico, quali ad esempio derivati xantinici, steroidi e diuretici, può sommarsi ad un possibile effetto ipopotassiemico del β_2-adrenorecettore agonista. Si raccomanda particolare cautela nell'asma instabile che necessita di un uso variabile di broncodilatatori al bisogno, nell'asma acuta grave, poiché il rischio associato 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 β_2- adrenorecettori agonisti, si devono eseguire controlli supplementari del livello di glicemia nei pazienti diabetici.

Devono essere rivalutate la necessità e la dose di corticosteroidi per via inalatoria in pazienti con tubercolosi polmonare attiva o quiescente, infezioni micotiche e virali delle vie aeree.

Effetti sistemici
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.

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.

Funzione surrenale
Il trattamento con steroidi sistemici aggiuntivi o budesonide per via inalatoria non deve essere interrotto improvvisamente.

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.

Broncospasmo paradosso
Come con altre terapie per via inalatoria, si può osservare broncospasmo paradosso, con un incremento immediato del respiro sibilante e corto dopo l'assunzione. Se il paziente prova un broncospasmo paradosso Symbicort deve essere sospeso immediatamente, il paziente deve essere valutato e, se necessario, istituita una terapia alternativa. Il broncospasmo paradosso risponde all'inalazione di broncodilatatori a rapida azione e deve essere trattato immediatamente (vedere paragrafo 4.8).

Popolazione pediatrica
Si raccomanda di controllare regolarmente la statura dei bambini in trattamento prolungato con corticosteroidi per via inalatoria. Se la crescita è rallentata si deve rivalutare la terapia in atto per ridurre la dose del corticosteroide per via inalatoria 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 pediatra.

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. Tuttavia, è stata osservata una riduzione iniziale leggera ma transitoria nell'accrescimento (circa 1 cm). Ciò si verifica generalmente entro il primo anno di trattamento.

Popolazione con BPCO
Non ci sono dati disponibili di studi clinici su Symbicort Turbohaler nei pazienti con BPCO con un FEV_1 >50% pre-broncodilatatore e un FEV_1 <70% post-broncodilatatore del valore stimato normale (vedere paragrafo 5.1).

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 per via inalatoria.

I medici devono rimanere vigili per il possibile sviluppo di polmonite nei pazienti con BPCO poichè 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 β-bloccanti adrenergici possono indebolire o inibire l'effetto del formoterolo. Pertanto, Symbicort non deve essere somministrato contemporaneamente ai β-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 β_2-simpaticomimetici.

Il trattamento concomitante con inibitori delle monoaminoossidasi compresi farmaci con proprietà simili quali, furazolidone e procarbazina, 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 β-adrenergici o anticolinergici può avere un potenziale effetto broncodilatatore additivo.

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

L'ipopotassiemia può insorgere a seguito di una terapia con beta$_2$-agonisti e può essere potenziata dal trattamento concomitante con derivati xantinici, 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.

<u>Popolazione pediatrica</u>
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 il β_2-adrenorecettore agonista, 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 (≥ 1/10), comune (≥1/100, < 1/10), non comune (≥1/1 000, < 1/100), raro (≥1/10 000, < 1/1 000) e molto raro (< 1/10 000).

Tabella 1

Classificazione per organi e	**Frequenza**	**Reazione avversa**

sistemi		
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	Ipopotassiemia
	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 fibrillazione atriale, tachicardia sopraventricolare, extrasistoli
	Molto raro	Angina pectoris, prolungamento dell'intervallo QTc
Patologie vascolari	Molto rare	Variazione della pressione arteriosa
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Comune	Lieve irritazione alla gola, tosse, disfonia inclusa

		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. L'infezione da candida nel tratto orofaringeo di solito risponde al trattamento con anti-fungino topico 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 per via inalatoria, il broncospasmo paradosso 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 paradosso 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 β_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 per via inalatoria (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 β_2-adrenorecettori agonisti: tremore, cefalea, palpitazioni. I sintomi riportati da casi isolati sono tachicardia, iperglicemia, ipopotassiemia, prolungamento dell'intervallo QTc, aritmia, nausea e vomito. Può essere indicato un trattamento di

supporto e sintomatico. 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 per via inalatoria.

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 β_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 β_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 β2-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 [a]**	
			Numero di eventi	**Eventi/pazienti-anno**
Studio 735, 6 mesi	**Budesonide/formoterolo 160/4,5 µg bd + "al bisogno"**	**1103**	**125**	**0,23 [b]**
	Budesonide/formoterolo 320/9 µg bd + terbutalina 0,4 mg "al bisogno"	1099	173	0,32
	Salmeterolo/fluticasone 2x25/125 µg bd + terbutalina 0,4 mg "al bisogno"	1119	208	0,38
Studio 734, 12 mesi	Budesonide/formoterolo 160/4,5 µg bd + "al bisogno"	1107	194	0,19 b
	Budesonide/formoterolo 160/4,5 µg bd + formoterolo 4,5 µg "al bisogno"	1137	296	0,29
	Budesonide/formoterolo 160/4,5 µg bd + terbutalina 0,4 mg "al bisogno"	1138	377	0,37

a Ospedalizzazione/trattamento di emergenza o trattamento con steroidi orali
b 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 da moderata a 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). Il criterio di inclusione per entrambi gli studi era un FEV_1 pre-broncodilatatore <50% del valore stimato normale. La mediana del FEV_1 post-broncodilatatore all'inclusione negli studi era del 42 % del valore stimato 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_1.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento
La combinazione di una dose fissa di budesonide e formoterolo, e i monoprodotti 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 monoprodotti. 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 monoprodotti 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 glucocorticosteroidea al primo passaggio epatico. L'attività glucocorticosteroidea 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 immodificata. 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 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 vi è un inalatore contenente 30 dosi o 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.
Viale Decumano 39, 20157 Milano

8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Symbicort Turbohaler 160 microgrammi/4,5 microgrammi/inalazione, polvere per inalazione 1 inalatore da 30 dosi A.I.C. 035194277
Symbicort Turbohaler 160 microgrammi/4,5 microgrammi/inalazione, polvere per inalazione 1 inalatore da 60 dosi A.I.C. 035194012
Symbicort Turbohaler 160 microgrammi/4,5 microgrammi/inalazione, polvere per inalazione 2 inalatori da 60 dosi A.I.C. 035194048
Symbicort Turbohaler 160 microgrammi/4,5 microgrammi/inalazione, polvere per inalazione 3 inalatori da 60 dosi A.I.C. 035194036
Symbicort Turbohaler 160 microgrammi/4,5 microgrammi/inalazione, polvere per inalazione 10 inalatori da 60 dosi A.I.C. 035194024
Symbicort Turbohaler 160 microgrammi/4,5 microgrammi/inalazione, polvere per inalazione 18 inalatori da 60 dosi A.I.C. 035194051
Symbicort Turbohaler 160 microgrammi/4,5 microgrammi/inalazione, polvere per inalazione 1 inalatore da 120 dosi A.I.C. 035194063
Symbicort Turbohaler 160 microgrammi/4,5 microgrammi/inalazione, polvere per inalazione 2 inalatori da 120 dosi A.I.C. 035194087
Symbicort Turbohaler 160 microgrammi/4,5 microgrammi/inalazione, polvere per inalazione 3 inalatori da 120 dosi A.I.C. 035194075
Symbicort Turbohaler 160 microgrammi/4,5 microgrammi/inalazione, polvere per inalazione 10 inalatori da 120 dosi A.I.C. 035194099
Symbicort Turbohaler 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/Febbraio 2015

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

31 Ottobre 2023