

**LIITE I**  
**VALMISTEYHTEENVETO**

## 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Symbicort, 80 mikrog/2,25 mikrog/inhalaatio, inhalaatiosumute, suspensio

## 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Jokainen potilaan saama annos/inhalaatio (annostelijasta vapautunut) sisältää: 80 mikrogrammaa budesonidia ja 2,25 mikrogrammaa formoterolifumaraattidihydraattia. Tämä vastaa mitattuna annoksena 100:aa mikrogrammaa budesonidia ja 3:a mikrogrammaa formoterolifumaraattidihydraattia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

## 3. LÄÄKEMUOTO

Inhalaatiosumute, suspensio.

Valkoinen suspensio alumiinisäiliössä, joka on kiinnitetty punaiseen annostelijaan ja jossa on harmaa suojus.

## 4. KLIINiset TIEDOT

### 4.1 Käyttöaiheet

#### **Astma**

Symbicort-valmiste on tarkoitettu astman ylläpitohoitoon aikuisille ja nuorille (vähintään 12-vuotiaille), kun tarvitaan inhaloidun kortikosteroidin ja pitkävaikutteisen  $\beta_2$ -adrenoseptoriagonistin yhdistelmää:

- potilaille, joiden oireita ei ole saatu hallintaan inhaloidulla kortikosteroidilla ja käyttämällä tarvittaessa lyhytvaikutteista  $\beta_2$ -adrenoseptoriagonistia
- tai
- potilaille, joiden oireet on saatu riittävän hyvin hallintaan käyttämällä sekä inhaloitua kortikosteroidia että pitkävaikutteista  $\beta_2$ -adrenoseptoriagonistia.

### 4.2 Annostus ja antotapa

Antoreitti Inhalaatioon.

#### Annostus

#### **Astma**

Symbicort ei ole tarkoitettu astman aloitushoitoon. Symbicort-valmisteen vaikuttavien aineiden annostus on yksilöllinen ja se on säädettävä astman vaikeusasteen mukaisesti. Tämä on otettava huomioon ei ainoastaan aloitettaessa hoitoa yhdistelmävalmisteella, vaan myös ylläpitoannosta säädettäessä. Jos potilas tarvitsee muita annosyhdistelmiä kuin on saatavilla yhdistelmävalmisteesta, hänelle määrätään sopiva annos  $\beta_2$ -adrenoseptoriagonistia ja/tai kortikosteroidia erillisistä inhalaattoreista.

Annos säädetään pienimpään riittävän tehokkaaseen annokseen, jolla oireet pysyvät hallinnassa. Lääkärin on arvioitava potilaiden tilaa säännöllisesti, jotta Symbicort-annos säilyisi optimaalisena. Kun oireet pysyvät pitkään hallinnassa pienimmällä suositellulla annoksella, niin seuraava vaihe voi olla pelkän inhaloidun kortikosteroidin käytön kokeilu.

Symbicort-valmisteen kaksi hoitotapaa:

**A. Symbicort ylläpitohoito:** Symbicort-valmistetta käytetään säännölliseen ylläpitohoitoon erillisen nopeavaikutteisen keuhkoputkia avaavan lääkkeen kanssa.

**B. Symbicort ylläpitohoito ja käyttö tarvittaessa:** Symbicort-valmistetta käytetään säännölliseen ylläpitohoitoon sekä tarvittaessa astmaoireisiin.

**A. Symbicort ylläpitohoito**

Potilaita on neuvottava pitämään erillinen nopeavaikutteinen keuhkoputkia avaava lääke aina saatavilla.

*Suosittelut annokset:*

*Aikuiset (vähintään 18-vuotiaat):* 2–4 inhalaatiota kahdesti vuorokaudessa. Jotkut potilaat saattavat tarvita enimmillään 8 inhalaatiota kahdesti vuorokaudessa.

*Nuoret (12–17-vuotiaat):* 2–4 inhalaatiota kahdesti vuorokaudessa.

Kun astmaoireet on saatu hallintaan ottamalla lääke kahdesti vuorokaudessa, on mahdollista säätää lääkitys pienimpään tehokkaaseen annokseen siten, että Symbicort-valmistetta otetaan vain kerran vuorokaudessa, jos lääkäri katsoo pitkävaikutteisen bronkodilaattorin ja inhaloitavan kortikosteroidin yhdistelmän tarpeelliseksi ylläpitoohoidossa.

Lisääntynyt erillisen nopeavaikutteisen keuhkoputkia avaavan lääkkeen käyttö on merkki astman pahenemisesta ja antaa aiheen hoidon uudelleenarviointiin.

*Alle 12-vuotiaat lapset:* ylläpitohoitoa Symbicort (inhalaatiosumute, suspensio)

80 mikrogrammaa/2,25 mikrogrammaa/inhalaatio -valmisteella ei suositella lapsille, sillä tietoa sen käytöstä näille potilaille ei ole riittävästi.

**B. Symbicort-ylläpitohoito ja käyttö tarvittaessa**

Potilaat ottavat päivittäisen Symbicort-ylläpitoannoksen ja lisäksi tarvittaessa Symbicort-valmistetta astmaoireisiin. Potilaita on neuvottava pitämään Symbicort aina saatavilla astmaoireiden varalta.

Jos potilas käyttää Symbicort-valmistetta oirelääkkeenä, lääkärin on keskusteltava potilaan kanssa Symbicort-valmisteen ennaltaehkäisevästä käytöstä allergeenin tai rasituksen aiheuttaman bronkokonstriktion hoitoon; suositeltavassa käytössä on otettava huomioon, kuinka usein potilas tarvitsee valmistetta. Jos potilas tarvitsee usein bronkodilataatiota, mutta ei tarvitse vastaavasti suurempaa annosta inhaloitua kortikosteroidia, oirelääkkeenä on käytettävä jotakin toista valmistetta.

Symbicort-ylläpitohoitoa ja valmisteen käyttöä tarvittaessa on harkittava erityisesti potilaille:

- jotka ovat huonossa hoitotasapainossa ja tarvitsevat usein oirelääkettä
- joilla on ollut aiemmin lääketieteellistä interventiota vaatineita astman pahenemisvaiheita.

Potilaita, jotka käyttävät toistuvasti suuria määriä Symbicort-valmistetta tarpeen mukaan, on seurattava tarkkaan annoksesta riippuvien haittavaikutusten varalta.

*Suosittelut annokset:*

*Aikuiset ja nuoret (vähintään 12-vuotiaat):* Suositeltu ylläpitoannos on 4 inhalaatiota vuorokaudessa; joko 2 inhalaatiota aamuin illoin tai 4 inhalaatiota joko aamulla tai illalla. Joidenkin potilaiden ylläpitoohoidossa 4 inhalaatiota 2 kertaa vuorokaudessa voi olla tarpeen. Potilaan on otettava 2 lisäinhalaatiota tarvittaessa oireiden pahentuessa. Jos oireet jatkuvat vielä muutaman minuutin jälkeen, potilaan on otettava vielä 2 lisäinhalaatiota. Yhdellä kertaa ei pidä ottaa yli 12:tä inhalaatiota.

Suurempaa kuin 16 inhalaation vuorokautista kokonaisannosta ei normaalisti tarvita. Rajoitetun ajan voidaan kuitenkin käyttää 24 inhalaatiota vuorokaudessa. Potilaita, jotka käyttävät enemmän kuin 16 inhalaatiota vuorokaudessa, kehoitetaan ottamaan yhteyttä lääkäriin ylläpitoohoidon uudelleenarviointia varten.

*Lapset (alle 12-vuotiaat):* Symbicort-ylläpitohoitoa ja valmisteen käyttöä tarvittaessa ei suositella lapsille.

**Yleistä tietoa**

*Erityiset potilasryhmät:*

Iäkkäille potilaille ei ole erityisiä annossuosituksia. Symbicort-valmisteen käytöstä maksan tai munuaisten vajaatoimintapotilaille ei ole tietoa. Koska budesonidi ja formoteroli eliminoituvat pääasiassa maksan metabolian kautta, lisääntyntä altistusta voidaan odottaa vaikeaa maksakirroosia sairastavilla potilailla.

### **Ohjeet Symbicort-valmisteen oikeaan käyttöön**

Symbicort-valmistetta annosteltaessa suspensiota vapautuu säiliöstä suurella nopeudella. Kun potilas hengittää sisään suukappaleen kautta samalla kun vapauttaa annoksen inhalaattorista, lääkeaine kulkeutuu sisäänhengitetyn ilman mukana hengitysteihin.

Etenkin potilaille, joilla on tai joilla saattaa olla vaikeuksia sovittaa annoksen vapauttaminen sisäänhengitykseen, suositellaan tilajatkkeen käyttöä (esim. *AeroChamber Plus Flow Vu tai AeroChamber Plus*) Symbicort-valmisteen (inhalaatiosumute, suspensio) kanssa (ks. kohta 5.2).

**Huomaa:** Potilaille on neuvottava, miten inhalaattoria ja tilajatketta käytetään ja miten niistä huolehditaan oikein. Potilaiden inhalaatiotekniikka on tarkistettava, jotta varmistetaan, että hengitettävä lääke pääsee mahdollisimman hyvin keuhkoihin. On tärkeää neuvoa potilasta:

- lukemaan huolellisesti käyttöohjeet pakkauksessa olevasta pakkausselosteesta
- tilajatketta käytettäessä lukemaan huolellisesti tilajatkkepakkauksen mukana toimitetut käyttöohjeet
- olemaan käyttämättä inhalaattoria, jos kuivausaine on vuotanut suojapussin sisälle
- ravistamaan inhalaattoria hyvin vähintään viiden sekunnin ajan sisällön sekoittamiseksi ennen jokaista käyttökertaa
- saattamaan inhalaattori käyttövalmiiksi suihkauttamalla valmistetta kaksi kertaa ilmaan, kun inhalaattori on uusi, sitä ei ole käytetty yli seitsemään vuorokauteen tai jos se on pudonnut
- poistamaan suukappaleen suojus
- pitämään inhalaattoria pystyasennossa
- asettamaan suukappale suuhun. Samalla kun hengitetään hitaasti ja syvään suun kautta sisään painetaan annoslaskuria tiukasti lääkeaineen vapauttamiseksi. Sisäänhengitystä jatketaan ja hengitystä pidetään noin 10 sekuntia tai niin kauan kuin se on miellyttävää. Samanaikaisella sisäänhengityksellä ja annoksen vapauttamisella varmistetaan, että vaikuttavat aineet pääsevät keuhkoihin.
- ravistamaan inhalaattoria uudestaan ja toistamaan edellä kuvatut vaiheet
- asettamaan suukappaleen suojus takaisin käytön jälkeen
- huuhtelemaan suu ylläpitoannoksen inhaloinnin jälkeen suunielun hiivasieni-infektion riskin vähentämiseksi. Jos potilaalla ilmenee suunielun hiivasieni-infektio, hänen on huuhdeltava suu vedellä myös jokaisen tarvittaessa otetun inhalaation jälkeen.
- puhdistamaan inhalaattorin suukappale säännöllisesti, vähintään kerran viikossa puhtaalla kuivalla liinalla
- olemaan laittamatta inhalaattoria veteen.

### **4.3 Vasta-aiheet**

Yliherkkyys vaikuttaville aineille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

### **4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet**

On suositeltavaa, että annosta pienennetään asteittain ennen valmisteen käytön lopettamista. Hoitoa ei pidä keskeyttää äkillisesti. Inhaloitavan kortikosteroidin käytön kokonaan lopettamista ei pidä harkita, jollei se ole väliaikaisesti tarpeen astmadiagnoosin vahvistamiseksi.

Jos potilas toteaa hoidon tehottomaksi tai ylittää suurimman suositellun Symbicort-annoksen, on käännyttävä lääkärin puoleen (ks. kohta 4.2). Lisääntynyt oirelääkkeenä käytettävien keuhkoputkia avaavien lääkkeiden käyttö on merkki astman pahenemisesta ja antaa aiheen hoidon uudelleenarviointiin. Äkillinen ja etenevä astman paheneminen on henkeä uhkaava tilanne, ja silloin potilas tarvitsee välittömästi lääkärin arviointia. Tällaisessa tilanteessa on harkittava kortikosteroidilääkityksen tehostamista, esim. suun kautta otettavaa kortikosteroidikuuria, tai antibioottihoitoa, jos potilaalla on infektio.

Potilaita on neuvottava pitämään oirelääke aina saatavilla, joko Symbicort (potilailla, jotka käyttävät Symbicort-valmistetta ylläpitohoitoon ja tarvittaessa) tai erillinen nopeavaikutteinen keuhkoputkia avaava lääke (potilailla, jotka käyttävät Symbicort-valmistetta ainoastaan ylläpitohoitoon).

Potilaita on muistutettava säännöllisen Symbicort-ylläpitoannoksen ottamisesta, vaikka oireita ei olisikaan.

Kun astman oireet ovat hallinnassa, voidaan harkita Symbicort-annoksen asteittaista vähentämistä. Potilaiden säännölliset kontrollit ovat tärkeitä lääkitystä vähennettäessä. Symbicort-hoidossa käytetään pienintä tehokkainta annosta (ks. kohta 4.2).

Potilaille ei pidä aloittaa Symbicort-hoitoa astman pahenemisvaiheen aikana tai jos kyseessä on merkittävästi huonontunut tai äkillisesti vaikeutunut astma.

Vakavia astmaan liittyviä haittavaikutuksia ja pahenemisvaiheita saattaa esiintyä Symbicort-hoidon aikana. Potilaita on neuvottava jatkamaan lääkitystään, mutta ottamaan yhteyttä lääkäriin, jos astmaoireet pysyvät hallitsemattomina tai pahenevat Symbicort-hoidon aloituksen jälkeen.

Kuten muunkin inhalaatiohoidon yhteydessä, paradoksaalista bronkospasmiä voi ilmetä, jolloin hengityksen vinkuminen ja hengenahdistus voivat lisääntyä välittömästi inhalaation jälkeen. Jos potilaalla on paradoksaalinen bronkospasmi, Symbicort-hoito on keskeytettävä välittömästi ja potilaan tila on arvioitava ja hänelle on tarvittaessa määrättävä vaihtoehtoinen hoito. Paradoksaalinen bronkospasmi reagoi hyvin inhaloitavaan, nopeasti vaikuttavaan bronkodilataattoriin, ja se on hoidettava välittömästi (ks. kohta 4.8).

Systeemisiä vaikutuksia voi ilmaantua kaikista inhaloiduista kortikosteroideista, varsinkin käytettäessä pitkään suuria annoksia. Näiden vaikutusten ilmeneminen on huomattavasti vähemmän todennäköistä kuin käytettäessä suun kautta otettavia kortikosteroideja. Mahdollisia systeemivaikutuksia ovat Cushingin oireyhtymä, Cushingin oireyhtymään liittyvät oireet, lisämunuaisten vajaatoiminta, pituuskasvun hidastuminen lapsilla ja nuorilla, luun mineraalitiheyden aleneminen, kaihi ja glaukooma sekä harvemmin psykologiset ja käyttäytymiseen liittyvät vaikutukset, kuten psykomotorinen hyperaktiivisuus, unihäiriöt, ahdistuneisuus, masentuneisuus tai aggressiivinen käyttäytyminen (erityisesti lapsilla) (ks. kohta 4.8).

Varsinkin hoidettaessa pitkään suurilla annoksilla potilaita, joilla on osteoporoosin riskitekijöitä, on luun mineraalitiheyden kohdistuvan vaikutuksen mahdollisuus otettava huomioon. Pitkän aikavälin tutkimuksissa, joissa lapsille annettiin keskimäärin 400 mikrogrammaa (mitattuna annoksena) tai aikuisille annettiin 800 mikrogrammaa (mitattuna annoksena) inhaloitavaa budesonidia vuorokaudessa, ei ilmennyt merkittävää vaikutusta luun mineraalitiheyteen. Tietoja Symbicort-valmisteen vaikutuksesta suuremmilla annoksilla ei ole.

Huolellisuutta on noudatettava siirrettäessä potilas Symbicort-hoitoon, jos on syytä epäillä, että lisämunuaisten toiminta on heikentynyt johtuen aiemmasta systeemisestä steroidihoidosta.

Inhaloidun budesonidihoidon edut vähentävät suun kautta otettavien steroidien tarvetta, mutta potilaan siirtyessä pois suun kautta otettavasta steroidihoidosta saattaa pidemmäksikin aikaa jäädä riski lisämunuaisten huonontuneesta toiminnasta. Palautuminen voi kestää huomattavan ajan suun kautta otettavan steroidihoidon lopetuksen jälkeen, ja siksi inhaloitavaan budesonidiin siirtyvillä potilailla, jotka ovat riippuvaisia suun kautta otettavista steroideista, voi olla lisämunuaisten vajaatoimintariski pitkänkin ajan. Tällöin HPA-akselin toimintaa on seurattava säännöllisin väliajoin.

Pitkään kestävä hoito inhaloitavien kortikosteroidien suurilla annoksilla (erityisesti annossuosituksella ylittävillä annoksilla) voi myös aiheuttaa kliinisesti merkittävää lisämunuaisten suppressiota. Tästä syystä on harkittava systeemisen kortikosteroidisuojan käyttöä stressitilanteissa, kuten vakavien infektioiden tai elektivisten kirurgisten toimenpiteiden yhteydessä. Steroidiannoksen nopea vähentäminen voi aiheuttaa akuutin Addisonin kriisin. Oireet ja merkit, joita voi ilmetä Addisonin kriisissä, saattavat olla jokseenkin epämääräisiä, mutta niihin sisältyvät ruokahaluttomuus, vatsakipu, painonlasku, väsymys, päänsärky, pahoinvointi, oksentelu, tajunnan heikentyminen, kouristuskohaukset, hypotensio ja hypoglykemia.

Systeemisen steroidiläsn tai inhaloitavan budesonidin käyttöä ei saa lopettaa äkillisesti.

Kun siirrytään suun kautta otettavasta hoidosta Symbicort-valmisteeseen, vähäisempi systeeminen steroidivaikutus voi aiheuttaa allergia- tai artriittioireita, kuten nuhaa, ekseemaa sekä lihas- ja nivelkipuja. Nämä oireet on hoidettava spesifisesti. Yleistä riittämätöntä glukokortikosteroidivaikutusta on syytä epäillä, jos potilaalla ilmenee väsymystä, päänsärkyä, pahoinvointia ja oksentelua. Tämä on kuitenkin harvinaista. Tällaisissa tapauksissa suun kautta otettavien glukokortikosteroidien annoksen tilapäinen suurentaminen voi joskus olla tarpeen.

Suunielun kandidainfektioiden minimoimiseksi (ks. kohta 4.8) on potilasta kehoitettava kurkkaamaan suunsa vedellä ja sylkemään se pois ylläpitoannoksen inhaloinnin jälkeen. Jos potilaalla ilmenee suunielun hiivasieni-infektio, hänen on huuhdeltava suu vedellä myös jokaisen tarvittaessa otetun inhalaation jälkeen.

Samanaikaista hoitoa itrakonatsolin, ritonaviirin tai muun voimakkaan CYP3A4:n estäjän kanssa on vältettävä (ks. kohta 4.5). Jos tämä ei ole mahdollista, on jätettävä mahdollisimman pitkä aika tällaisten toisiinsa vaikuttavien lääkkeiden ottamisen väliin. Voimakkaita CYP3A4:n estäjiä käyttäville potilaille ei suositella Symbicort-ylläpitohoitoa tai valmisteen käyttöä tarvittaessa.

Symbicort-valmistetta on käytettävä varoen, jos potilaalla on tyreotoksikoosi, feokromosytooma, diabetes, hoitamaton hypokalemia, hypertrofinen obstruktiivinen kardiomyopatia, idiopaattinen subvalvulaarinen aorttastenoosi, vaikea hypertensio, aneurysma tai jokin muu vaikea sydän-verisuonisairaus, kuten iskeeminen sydänsairaus, takyarytmioita tai vaikea-asteinen sydämen vajaatoiminta.

Varovaisuutta on noudatettava hoidettaessa potilaita, joiden QTc-aika on pidentynyt. Formoteroli itsessään saattaa aiheuttaa QTc-ajan pitenemistä.

Jos potilaalla on aktiivinen tai latentti keuhkotuberkuloosi tai hengitysteiden sieni- tai virusinfektio, on arvioitava uudelleen, tarvitaanko inhaloitavaa kortikosteroidia välttämättä tai olisiko annosta muutettava.

Suurten  $\beta_2$ -adrenoseptoriagonistiannosten käyttö voi johtaa potentiaalisesti vakavaan hypokalemiaan.  $\beta_2$ -adrenoseptoriagonistien mahdollinen hypokaleeminen vaikutus saattaa voimistua, jos niiden kanssa käytetään samanaikaisesti lääkkeitä, jotka voivat indusoida hypokalemiaa tai vahvistaa hypokaleemista vaikutusta, esim. ksantiinijohdannaisia, steroideja tai diureetteja. Erityistä varovaisuutta tarvitaan, jos potilaan astma on epävakaa ja keuhkoputkia avaavien lääkkeiden tarve vaihtelee, akuutissa vaikeassa astmassa, sillä hypoksia saattaa lisätä hypokalemian riskiä, ja muissa tilanteissa, joissa hypokalemian todennäköisyys on lisääntynyt. On suositeltavaa, että seerumin kaliumarvoja seurataan tällaisissa tapauksissa.

Kuten kaikkien  $\beta_2$ -adrenoseptoriagonistien käytön yhteydessä, diabeetikoille suositellaan ylimääräisiä verensokerin tarkistuksia.

Systeemisesti tai topikaalisesti käytettävien kortikosteroidien käytön yhteydessä saatetaan ilmoittaa näköhäiriöistä. Jos potilaalla esiintyy oireita, kuten näön hämärtymistä tai muita näköhäiriöitä, potilas on ohjattava silmälääkärille, joka arvioi oireiden mahdolliset syyt. Niitä voivat olla kaihi, glaukooma tai harvinaiset sairaudet, kuten sentraalinen seroosi korioretinopatia, joista on ilmoitettu systeemisten tai topikaalisten kortikosteroidien käytön jälkeen.

#### Pediatriset potilaat

On suositeltavaa, että inhaloitavia kortikosteroideja pitkäaikaisena hoitona käyttävän lapsen pituuskasvua seurataan säännöllisesti. Jos kasvu hidastuu, hoito on syytä arvioida uudestaan, jotta inhaloitavan kortikosteroidin annos voidaan mahdollisuuksien mukaan pienentää pienimpään annokseen, jolla astma voidaan pitää tehokkaasti hyvässä hoitotasapainossa. Kortikosteroidihoidon hyödyt ja mahdolliset kasvun hidastumisen riskit on arvioitava huolella. Lisäksi on harkittava, olisiko potilas ohjattava lasten keuhkosairauksiin perehtyneelle erikoislääkärille.

Niukat tiedot pitkäaikaistutkimuksista osoittavat, että suurin osa inhaloitua budesonidia käyttäneistä lapsista ja nuorista saavuttaa lopulta aikuisiän tavoitepituutensa. Pientä, mutta ohimenevää pituuskasvun hidastumista (noin 1 cm) on kuitenkin todettu. Tätä esiintyy yleensä ensimmäisen hoitovuoden aikana.

#### **4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset**

##### *Farmakokineettiset yhteisvaikutukset*

Voimakkaat CYP3A4:n estäjät (esim. ketokonatsoli, itrakonatsoli, vorikonatsoli, posakonatsoli, klaritromysiini, telitromysiini, nefatsodoni ja HIV-proteasainestäjät) suurentavat todennäköisesti plasman budesonidipitoisuutta huomattavasti, joten samanaikaista käyttöä on vältettävä. Jos tämä ei ole mahdollista, estäjä- ja budesonidilääkitysten ottamisen väliin on jätettävä mahdollisimman pitkä aika (ks. kohta 4.4). Voimakkaita CYP3A4:n estäjiä käyttäville potilaille ei suositella Symbicort-ylläpitohoitoa tai valmisteiden käyttöä tarvittaessa.

Voimakas CYP3A4:n estäjä, ketokonatsoli (200 mg kerran vuorokaudessa), suurensi samanaikaisesti suun kautta annetun budesonidin (3 mg kerta-annos) pitoisuuden plasmassa keskimäärin kuusinkertaiseksi. Kun ketokonatsolia annettiin 12 tuntia budesonidin jälkeen, pitoisuus suureni keskimäärin vain kolminkertaiseksi. Tämä osoittaa, että valmisteiden antaminen eri aikaan voi hillitä pitoisuuksien suurenemista plasmassa. Niukat tiedot tästä suuriannoksen inhaloitavan budesonidin yhteisvaikutuksesta viittaavat siihen, että pitoisuus plasmassa saattaa suurentua huomattavasti (keskimäärin nelinkertaiseksi), jos itrakonatsolia (200 mg kerran vuorokaudessa) annetaan samanaikaisesti inhaloitavan budesonidin (1 000 µg kerta-annos) kanssa.

##### *Farmakodynaamiset yhteisvaikutukset*

Beetasalpaajat saattavat heikentää tai estää formoterolin vaikutusta. Siksi Symbicort-valmistetta ei pidä antaa samanaikaisesti beetasalpaajien (mukaan lukien silmätipat) kanssa, ellei ole pakottavia syitä.

Samanaikainen hoito kinidiinillä, disopyramidin, prokaiiniamidin, fentiatsiinien, antihistamiinien (terfenadiinin) ja trisyklisten antidepressanttien kanssa voi pidentää QTc-aikaa ja lisätä kammioarytmioiden riskiä.

Lisäksi levodopa, levotyroksiini, oksitosiini ja alkoholi voivat voimistaa  $\beta_2$ -sympatomimeettien vaikutusta sydämeen.

Samanaikainen hoito MAO:n estäjillä, mukaan lukien lääkeaineet, joilla on samankaltaisia vaikutuksia, kuten esim. furatsolidoni ja prokarbatsiini, saattaa aiheuttaa hypertensiivisiä reaktioita.

Samanaikainen anestesia halogenoiduilla hiilivedyillä lisää arytmiariskiä.

Samanaikaisella muiden beetasympatomimeettien tai antikolinergisten lääkkeiden käytöllä voi olla mahdollinen additiivinen bronkodilatoiva vaikutus.

Hypokalemia voi lisätä alttiutta arytmioille, kun potilasta hoidetaan digitaalisglykosideilla.

Hypokalemia saattaa johtua  $\beta_2$ -agonistihoidosta ja hypokalemia saattaa voimistua, jos samanaikaisesti käytetään ksantiinijohdannaisia, kortikosteroideja ja diureetteja (ks. kohta 4.4).

Budesonidilla ja formoterolilla ei ole todettu yhteisvaikutuksia muiden astman hoitoon käytettävien lääkkeiden kanssa.

##### Pediatriiset potilaat

Yhteisvaikutuksia on tutkittu vain aikuisilla tehdyissä tutkimuksissa.

#### **4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys**

##### Raskaus

Kliinistä tietoa raskauden ajalta ei ole Symbicort-valmisteen tai formoterolin ja budesonidin samanaikaisen käytön osalta. Rotilla tehdyn alkio-sikiökehitystutkimuksen tulokset eivät viitanneet siihen, että yhdistelmävalmisteella olisi lisävaikutuksia verrattuna formoteroliin tai budesonidiin yksin käytettyinä.

Formoterolin käytöstä raskauden aikana ei ole riittävästi tietoa. Lisäntymistutkimuksissa hyvin suurilla systeemisillä altistuksilla formoteroli on aiheuttanut eläimille haitallisia vaikutuksia (ks. kohta 5.3).

Tiedot noin 2 000 raskaudesta eivät osoita teratogeenisen riskin lisääntymistä inhaloidun budesonidin käytön yhteydessä. Eläinkokeissa glukokortikosteroidien on osoitettu aiheuttavan epämuodostumia (ks. kohta 5.3). Löydös ei todennäköisesti ole ihmisille relevantti, kun käytetään suositeltuja annoksia.

Lisäksi eläinkokeet ovat osoittaneet, että prenataaliaikana annetut suuret glukokortikoidiannokset (jotka kuitenkin ovat pienempiä kuin teratogeeniset annokset) lisäävät riskiä kohdunsisäisen kasvun hidastumiseen, aikuisiän sydän- ja verisuonisairauksiin ja pysyviin glukokortikoidireseptorien tiheyden, hermovälittäjäaineiden vaihtumisnopeuden ja käyttäytymisen muutoksiin.

Symbicort-valmistetta tulee käyttää raskauden aikana vain, kun sen käytöstä saadun hyödyn arvioidaan ylittävän mahdolliset riskit. Astman ylläpitoon käytetään pienintä riittävän tehokasta budesonidiannosta.

#### Imetys

Budesonidi erittyy äidinmaitoon. Tällä ei kuitenkaan oleteta olevan vaikutusta imetettävään lapseen käytettäessä terapeuttisia annoksia. Tiedot formoterolin kulkeutumisesta äidinmaitoon puuttuvat. Pieniä määriä formoterolia on löydetty imettävien rottaemojen maidosta. Symbicort-valmisteen käyttöä imetyksen aikana on harkittava ainoastaan silloin, kun äidin saama hyöty arvioidaan suuremmaksi kuin lapsen kohdistuvat mahdolliset riskit.

#### Hedelmällisyys

Budesonidin mahdollisesta vaikutuksesta hedelmällisyyteen ei ole tietoja. Lisäntymistutkimuksissa eläimillä suurten, systeemisesti annettujen formoteroliannosten on osoitettu vähentävän jonkin verran urosrottien hedelmällisyyttä (ks. kohta 5.3).

### **4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn**

Symbicort-valmisteella ei ole haitallista vaikutusta ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn.

### **4.8 Haittavaikutukset**

Koska Symbicort sisältää sekä budesonidia että formoterolia, voi ilmetä samanlaisia haittavaikutuksia kuin näillä lääkeaineilla erikseen käytettyinä. Haittavaikutusten ilmenemisen lisääntymistä ei ole todettu näiden kahden lääkeaineen samanaikaisen käytön yhteydessä. Tavallisimpia lääkkeeseen liittyviä haittavaikutuksia ovat farmakologisesti ennustettavat  $\beta_2$ -adrenoseptoriagonistihoidon haittavaikutukset, kuten vapina ja sydämentykytys. Nämä ovat luonteeltaan lieviä ja yleensä häviävät muutaman hoitopäivän kuluessa.

Haittavaikutukset, jotka liittyvät budesonidiin tai formoteroliin, on lueteltu alla elinjärjestelmän ja esiintyvyyden mukaan. Esiintyvyys on määritelty seuraavasti: hyvin yleinen ( $\geq 1/10$ ), yleinen ( $\geq 1/100$  ja  $< 1/10$ ), melko harvinainen ( $\geq 1/1\,000$  ja  $< 1/100$ ), harvinainen ( $\geq 1/10\,000$  ja  $< 1/1\,000$ ) ja hyvin harvinainen ( $< 1/10\,000$ ).

**Taulukko 1**

<b><u>Elinjärjestelmä</u></b>	<b><u>Yleisyys</u></b>	<b><u>Haittavaikutus</u></b>
Infektiot	Yleinen	Suunielun kandidaifektiot
Immuunijärjestelmä	Harvinainen	Välittömät ja viivästyneet yliherkkyysoireet, kuten eksanteema, urtikaria, kutina, dermatiitti, angioedeema ja anafylaktinen reaktio
Umpieritys	Hyvin harvinainen	Cushingin oireyhtymä, lisämunuaisten vajaatoiminta, pituuskasvun hidastuminen, luun mineraalitiheyden väheneminen



Aineenvaihdunta ja ravitsemus	Harvinainen	Hypokalemia
	Hyvin harvinainen	Hyperglykemia
Psykkiset häiriöt	Melko harvinainen	Aggressiivisuus, psykomotorinen hyperaktiivisuus, ahdistuneisuus, unihäiriöt
	Hyvin harvinainen	Masennus, käyttäytymismuutokset (pääosin lapsilla)
Hermosto	Yleinen	Päänsärky, vapina
	Melko harvinainen	Heitehuimaus
	Hyvin harvinainen	Makuhäiriöt
Silmät	Melko harvinainen	Näön hämärtyminen (ks. myös kohta 4.4)
	Hyvin harvinainen	Kaihi ja glaukooma
Sydän	Yleinen	Palpitaatio
	Melko harvinainen	Takykardia
	Harvinainen	Rytmihäiriöt, kuten eteisvärinä, supraventrikulaarinen takykardia, lisälyönnit
	Hyvin harvinainen	Angina pectoris, QTc-ajan piteneminen
Verisuonisto	Hyvin harvinainen	Verenpaineen vaihtelut
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	Yleinen	Lievä ärsytys kurkussa, yskä, käheys
	Harvinainen	Bronkospasmi
Ruoansulatuselimistö	Melko harvinainen	Pahoinvointi
Iho ja ihonalainen kudus	Melko harvinainen	Mustelmat
Luusto, lihakset ja sidekudos	Melko harvinainen	Lihaskrampit

Suunielun Candida-infektio johtuu lääkkeen depositiosta. Tämän minimoimiseksi potilaalle on hyvä antaa ohjeet huuhtoa suu vedellä jokaisen ylläpitoannoksen jälkeen. Suunielun Candida-infektio reagoi yleensä hyvin paikalliseen sienilääkehoitoon ilman, että inhaloitavan kortikosteroidin käyttö täytyy keskeyttää. Jos potilaalla ilmenee suunielun hiivasieni-infektio, hänen on huuhdeltava suu vedellä myös jokaisen tarvittaessa otetun inhalaation jälkeen.

Kuten muidenkin inhalaatiohoitojen yhteydessä, paradoksaalista bronkospasmiä voi ilmetä hyvin harvoin (alle yhdellä henkilöllä 10 000:sta), jolloin hengityksen vinkuminen ja hengenahdistus voivat lisääntyä välittömästi inhalaation jälkeen. Paradoksaalinen bronkospasmi on hoidettava välittömästi. Se reagoi hyvin inhaloitavaan, nopeasti vaikuttavaan bronkodilataattoriin. Symbicort-hoito täytyy keskeyttää välittömästi, ja potilaan tila on arvioitava ja hänelle on tarvittaessa määrättävä vaihtoehtoinen hoito (ks. kohta 4.4).

Inhaloitavien kortikosteroidien systeemisiä vaikutuksia voi ilmetä erityisesti, kun on käytetty suuria annoksia pitkään. Tällaisten vaikutusten ilmenemisen todennäköisyys on pienempi kuin suun kautta otettavien kortikosteroidien käytön yhteydessä. Mahdollisia systeemisiä vaikutuksia ovat Cushingin oireyhtymä, Cushingin oireyhtymään liittyvät oireet, lisämunuaisen suppressio, pituuskasvun hidastuminen lapsilla ja nuorilla, luun mineraalitiheyden lasku, kaihi ja glaukooma. Lisääntynyttä infektiolttiutta ja stressinsietokyvyn heikkenemistä voi myös ilmetä. Nämä vaikutukset ovat todennäköisesti riippuvaisia annoksesta, altistusajasta, samanaikaisesta ja aikaisemmasta steroidialtistuksesta sekä yksilöllisestä herkyydestä.

$\beta_2$ -adrenoseptoriagonistihoido saattaa aiheuttaa veren insuliini-, vapaiden rasvahappojen, glyseroli- ja ketoainepitoisuuksien nousun.

#### Pediatriset potilaat

Inhaloitavia kortikosteroideja pitkäaikaisena hoitona käyttävän lapsen pituuskasvun säännöllistä seuranta suositellaan (ks. kohta 4.4).

#### Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www- sivusto: [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi)

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

#### 4.9 Yliannostus

Formoterolin yliannostus aiheuttaa todennäköisesti  $\beta_2$ -adrenoseptoriagonisteille tyypillisiä haittavaikutuksia: vapinaa, päänsärkyä, sydämen tykyttelytuntemuksia. Sydämen tiheälyöntisyyttä, hyperglykemiaa, hypokalemiaa, pidentynyttä QTc-aikaa, arytmiaa, pahoinvointia ja oksentelua on raportoitu yksittäisinä tapauksina. Tilanteen hallintaan saatetaan tarvita tukihoidoa tai oireenmukaista hoitoa. Formoteroli 90 mikrog annos 3 tunnin kuluessa inhaloituna ei aiheuttanut edellä mainittuja oireita akuutin keuhko-obstruktion hoidossa.

Akuutti yliannostus budesonidilla suurillakaan annoksilla ei ole kliinisesti ongelmallinen. Jos budesonidia käytetään erittäin suurina annoksina jatkuvasti, saattaa ilmetä systeemisiä glukokortikosteroidien vaikutuksia, kuten hyperkortisolismiin oireita ja lisämunuaisen vajaatoimintaa.

Jos Symbicort-hoito keskeytetään yhdistelmävalmisteen formoteroliosan yliannostuksen vuoksi, on harkittava tarkoituksenmukaisen inhaloitavan kortikosteroidihoidon järjestämistä.

## 5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

### 5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Obstruktiivisten hengitystiesairauksien lääkkeet, adrenergiset inhalaatiot.

ATC-koodi: R03AK07

#### Vaikutusmekanismi ja farmakodynaamiset vaikutukset

Symbicort sisältää formoterolia ja budesonidia, joilla on erilaiset vaikutustavat ja additiivisia vaikutuksia astman pahenemisvaiheiden vähentymisessä. Budesonidin ja formoterolin erityisominaisuuksien ansiosta yhdistelmää voidaan käyttää joko astman ylläpito- ja kohtaushoitona tai pelkkänä ylläpitohoitona.

#### *Budesonidi*

Budesonidi on glukokortikosteroidi, jolla inhaloituna on annosriippuvainen tulehdusta vähentävä vaikutus hengitysteissä, mikä vähentää astman oireita ja pahenemisvaiheita. Inhaloidulla budesonidilla on vähemmän vakavia haittavaikutuksia kuin systeemisesti käytetyillä kortikosteroideilla. Glukokortikosteroidien tulehdusta vähentävän vaikutuksen mekanismeja ei täysin tunneta.

#### *Formoteroli*

Formoteroli on selektiivinen  $\beta_2$ -adrenoseptoriagonisti, joka inhaloituna aiheuttaa nopean ja pitkävaikutteisen relaksaation keuhkoputkien sileässä lihaksistossa potilailla, joilla on hengitystieahtauma. Vaikutus on annosriippuvainen ja alkaa 1–3 minuutissa. Vaikutus kestää vähintään 12 tuntia kerta-annoksen jälkeen.

#### Kliininen teho ja turvallisuus

Symbicort 80  $\mu\text{g}/2,25 \mu\text{g}$  -valmisteen kliininen suorituskyky on dokumentoitu käyttämällä yhdistämisstrategiaa, jossa käytettiin *in vitro* -tietoja samankaltaisuuden osoittamiseen suuremman vahvuuden paineistettuun annosinhalaattoriin (pMDI, 160  $\mu\text{g}/4,5 \mu\text{g}$ ) nähden ja jossa käytettiin farmakokineettisiä tietoja paineistetun annosinhalaattorin ja Symbicort Turbuhaler -inhalaattorin vertailuun ja osoitettiin, että vaikuttavaa ainetta vapautui systeemiseen verenkiertoon saman verran (ks. kohta 5.2).

Yhdessä satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa, rinnakkaisryhmillä toteutetussa vaiheen III monikeskustutkimuksessa verrattiin paineistetun Symbicort-annosinhalaattorin (160/4,5  $\mu\text{g}$ , 2 inhalaatiota

kaksi kertaa vuorokaudessa, potilaan saama annos) tehoa ja turvallisuutta paineistetun Pulmicort-annosinhalaattorin (budesonidi 200 µg, 2 inhalaatiota kaksi kertaa vuorokaudessa, mitattu annos) ja Symbicort Turbuhaler -inhalaattorin (budesonidi ja formoteroli 160/4,5 µg, 2 inhalaatiota kaksi kertaa vuorokaudessa, potilaan saama annos) tehoon ja turvallisuuteen astmaa sairastavilla nuorilla ja aikuisilla. Paineistettu Symbicort-annosinhalaattori osoittautui paineistettua budesonidiannosinhalaattoria paremmaksi aamulla mitatun uloshengityksen huippuvirtauksen (PEF) suhteen (keskimääräinen ero 28,6 l/min; 95 %:n luottamusväli: 20,9–36,4 l/min;  $p < 0,001$ ). Symbicort-lääkemuodoilla (paineistettu annosinhalaattori ja Turbuhaler) saatiin vastaavanlaiset tulokset; arvioitu ero oli -2,8 l/min (95 %:n luottamusväli: -10,4–4,9 l/min).

#### *Budesonidi-/formoteroliylläpitohoidon kliininen teho*

Aikuisille tehdyissä kliinisissä tutkimuksissa formoterolin lisääminen budesonidiin on vähentänyt astman oireita sekä pahenemisvaiheita ja parantanut keuhkojen toimintaa. Kahdessa 12 viikon tutkimuksessa budesonidi/formoterolin (Turbuhaler) vaikutus keuhkojen toimintaan oli sama kuin budesonidin ja formoterolin erikseen inhaloituna, mutta parempi kuin budesonidin yksin. Kaikissa hoitoryhmissä käytettiin lyhytvaikutteista  $\beta_2$ -adrenoseptoriagonistia tarvittaessa. Tänä aikana ei tullut esiin merkkejä antiastmaattisen vaikutuksen vähenemisestä.

Kahdessa kliinisessä tutkimuksessa, joihin osallistui 1 107 aikuista ja nuorta astmapotilasta, osoitettiin, että Symbicort-valmisteella (80/4,5 ja 160/4,5 µg/inhalaatio, inhalaatiosumute, suspensio) oli parempi teho keuhkojen toiminnan parantamisessa kuin sen kummallakaan yksittäisellä komponentilla (uloshengityksen sekuntitilavuus [FEV<sub>1</sub>] ennen annostelua ja FEV<sub>1</sub> 12 tunnin kuluttua). Budesonidiin ja formoteroliin verrattuna Symbicort-valmisteen käytön yhteydessä todettiin merkitseviä parannuksia, jotka koskivat oireettomia päiviä, elämänlaatua ja ennalta määriteltäviä astmatapahtumia.

Symbicort-valmisteen (80/4,5 ja 160/4,5 µg/inhalaatio, inhalaatiosumute, suspensio) pitkän aikavälin turvallisuutta ja tehoa verrattuna budesonidiin (80 ja 160 µg/inhalaatio) arvioitiin 26 viikon pituisessa turvallisuutta ja tehoa koskeneessa tutkimuksessa 11 963 aikuisella ja nuorella astmapotilaalla. Riskisuhde, jolla verrattiin vakavien astmaan liittyvien tapahtumien riskiä Symbicort-valmisteen ja budesonidin välillä yhdistelmäpääteuuttujan (astmaan liittyvät kuolemat, intuboinnit ja sairaalahoidot) avulla, oli 1,07 (95 %:n luottamusväli: 0,70–1,70). Tilastollinen vähintään samanveroisuus (non-inferiority) osoitettiin 95 %:n luottamusvälin ylärajan perusteella riskisuhteelle  $< 2$ . Symbicort oli tilastollisesti parempi kuin budesonidi, kun arviointiperusteina olivat aika ensimmäiseen vaikeaan astman pahenemisvaiheeseen ja oireiden hallinnan mittarit.

#### *Budesonidi-/formoteroliylläpitohoidon ja tarvittaessa käytön kliininen teho*

Kaikkiaan 12 076 astmapotilasta osallistui 5 kaksoissokkoutettuun teho- ja turvallisuustutkimukseen (4 447 jaettiin satunnaisesti budesonidi-/formoteroliylläpitohoito ja käyttö tarvittaessa -ryhmiin) 6 tai 12 kuukauden ajan. Potilailla tuli olla oireita säännöllisestä inhaloitavasta glukokortikosteroidilääkityksestä huolimatta.

Budesonidin ja formoterolin yhdistelmällä (Turbuhaler) toteutettu ylläpitohoito ja käyttö tarvittaessa vähensi tilastollisesti ja kliinisesti merkitsevästi vaikeita pahenemisvaiheita verrattuna muihin hoitoihin kaikissa 5 tutkimuksessa. Vertailukohtina olivat budesonidi/formoteroli (Turbuhaler) suuremmalla ylläpitoannoksella, terbutaliinin ollessa tarvittaessa käytetty oirelääke (tutkimus 735), sekä budesonidi/formoteroli (Turbuhaler) samalla ylläpitoannoksella, joko formoterolin tai terbutaliinin ollessa tarvittaessa otettava oirelääke (tutkimus 734) (taulukko 2). Tutkimuksessa 735 keuhkojen toiminta, oireiden hallinta ja tarvittaessa otettavan lääkkeen käyttö olivat samanlaisia kaikissa hoitoryhmissä. Tutkimuksessa 734 oireet ja tarvittaessa otettavan lääkkeen käyttö vähenevät ja keuhkojen toiminta parani verrattuna molempiin vertailuhoitoihin. Kun viiden tutkimuksen tulokset yhdistettiin, keskimäärin 57 % hoitopäivistä oli sellaisia, etteivät budesonidia/formoterolia (Turbuhaler) ylläpitohoitona ja tarvittaessa käyttäneet potilaat ottaneet oirelääkettä inhalaationa. Merkkejä toleranssin kehittymisestä ei ollut.

**Taulukko 2 Yhteenveto vaikeista astman pahenemisvaiheista kliinisissä tutkimuksissa**

Tutkimusnro Kesto	Hoitoryhmä	n	Vaikeat pahenemisvaiheet <sup>a</sup>	
			Tapahtumat	Tapahtumat /potilasvuosi
Tutkimus 735 6 kuukautta	<b>Budesonidi/formoteroli 160/4,5 mikrog kahdesti vuorokaudessa + tarvittaessa</b>	<b>1 103</b>	<b>125</b>	<b>0,23<sup>b</sup></b>
	Budesonidi/formoteroli 320/9 mikrog kahdesti vuorokaudessa + terbutaliini 0,4 mg tarvittaessa	1 099	173	0,32
	Salmeteroli/flutikasoni 2 x 25/125 mikrog kahdesti vuorokaudessa + terbutaliini 0,4 mg tarvittaessa	1 119	208	0,38
Tutkimus 734 12 kuukautta	<b>Budesonidi/formoteroli 160/4,5 mikrog kahdesti vuorokaudessa + tarvittaessa</b>	<b>1 107</b>	<b>194</b>	<b>0,19<sup>b</sup></b>
	Budesonidi/formoteroli 160/4,5 mikrog kahdesti vuorokaudessa + formoteroli 4,5 mikrog tarvittaessa	1 137	296	0,29
	Budesonidi/formoteroli 160/4,5 mikrog kahdesti vuorokaudessa + terbutaliini 0,4 mg tarvittaessa	1 138	377	0,37

<sup>a</sup> Hoito sairaalassa tai ensiavussa tai hoito suun kautta otettavilla steroideilla

<sup>b</sup> Pahenemisvaiheiden määrän väheneminen on tilastollisesti merkitsevä (p-arvo < 0,01) molemmille vertailuhoidoille

Nuorilla ja aikuisilla osoitettiin vastaava teho ja turvallisuus kuudessa kaksoissokkoutetussa tutkimuksessa, jotka sisälsivät viisi edellä mainittua tutkimusta ja lisäksi tutkimuksen, jossa käytettiin suurempaa ylläpitoannosta (kaksi 160/4,5 mikrog inhalaatiota kahdesti vuorokaudessa). Nämä arviot perustuvat yhteensä 14 385 astmapotilaaseen, joista 1 847 oli nuoria. Nuoria potilaita, jotka ottivat enemmän kuin 8 inhalaatiota ainakin yhtenä päivänä käytettäessä budesonidi/formoterolia ylläpitohoitoon ja tarvittaessa, oli vähän, ja tällainen käyttö oli harvinaista.

Kahdessa muussa tutkimuksessa potilaille, jotka hakeutuivat lääkäriin äkillisten astmaoireiden takia, budesonidi/formoteroli (Turbuhaler) sai aikaan yhtä nopean ja tehokkaan bronkokonstriktion lievittymisen kuin salbutamoli ja formoteroli.

Ks. kohta 4.2 ohjeet käytöstä pediatrien potilaiden hoidossa.

## 5.2 Farmakokineetiikka

### Imeytyminen

Kerta-annostutkimuksessa terveille vapaaehtoisille annettiin 8 inhalaatiota Symbicort 160 mikrog/4,5 mikrog -valmistetta (inhalaatiosumute, suspensio) (kokonaisannos 1 280/36 µg). Budesonidi ja formoteroli imeytyivät nopeasti: budesonidin huippupitoisuus plasmassa saavutettiin 15 minuutissa inhalaatiosta ja formoterolin huippupitoisuus plasmassa saavutettiin 6 minuutissa inhalaatiosta. Symbicort-valmisteella (inhalaatiosumute, suspensio) vastaava määrä vaikuttavaa lääkeainetta imeytyi systeemiseen verenkiertoon kuin Symbicort Turbuhaler -valmisteella (kokonaisannos 1 280/36 µg). Symbicort-valmisteen (inhalaatiosumute, suspensio) budesonidiosan AUC oli 90 % Turbuhaler-vertailuvalmisteen AUC:sta. Symbicort-valmisteen (inhalaatiosumute, suspensio) formoteroliosan AUC oli 116 % Turbuhaler-vertailuvalmisteen AUC:sta.

Symbicort-valmisteen (inhalaatiosumute, suspensio, 160 mikrogrammaa / 4,5 mikrogrammaa) aikaansaamat systeemiset budesonidi- ja formoterolialtistukset joko *AeroChamber Plus Flow Vu* -tilajatkkeen kanssa tai ilman sitä arvioitiin terveillä vapaaehtoisilla tehdyssä tutkimuksessa.

*AeroChamber Plus Flow Vu* -tilajatkkeen kautta annetun Symbicort-valmisteen (inhalaatiosumute, suspensio, 160 mikrogrammaa / 4,5 mikrogrammaa) systeeminen kokonaisaltistus suureni verrattuna valmisteen antoon

ilman tilajatketta: keskimääräinen AUC suureni budesonidilla 68 % ja formoterolilla 77 %. Altistuksen havaittiin kuitenkin suurenevan tilajatkkeen käytön yhteydessä eniten niillä tutkittavilla, joilla altistus ilman tilajatketta oli pieni (mitä todennäköisimmin huonon inhalaatiotekniikan vuoksi).

Farmakokineettisiä yhteisvaikutuksia budesonidin ja formoterolin välillä ei ole todettu.

#### Jakautuminen ja biotransformaatio

Formoteroli sitoutuu noin 50-prosenttisesti ja budesonidi 90-prosenttisesti plasman proteiineihin. Jakautumistilavuudet ovat noin 4 l/kg formoterolille ja 3 l/kg budesonidille. Formoteroli inaktivoituu konjugaation kautta (aktiivisia O-demetyloituneita ja deformatiivisia metabolitteja muodostuu, mutta niitä ilmenee lähinnä inaktiivisten konjugaattien muodossa). Budesonidi käy läpi laajan ensikierron metabolian maksassa (noin 90 %) ja metaboloituu heikon glukokortikosteroidisen tehon omaaviksi metaboliteiksi. Päämetaboliittien, 6-beetahydroksibudesonidin ja 16-alfahydroksiprednisolonin, glukokortikosteroidinen teho on alle 1 % budesonidin tehosta. Merkkejä metabolisista yhteisvaikutuksista tai muista syrjäytysreaktioista formoterolin ja budesonidin välillä ei ole.

#### Eliminaatio

Suurin osa formoteroliannoksesta metaboloituu maksassa, mitä seuraa eliminaatio munuaisten kautta. Inhalaation jälkeen 8–13 % inhaloidusta formoteroliannoksesta erittyy muuttumattomana virtsaan. Formoterolilla on suuri systeeminen puhdistuma (noin 1,4 l/min) ja sen terminaalinen puoliintumisaika on keskimäärin 17 tuntia.

Budesonidi eliminoituu pääasiassa CYP3A4-entsyymien katalysoiman metabolian kautta. Budesonidin metaboliitit poistuvat virtsaan joko sellaisinaan tai konjugaatteina. Virtsaasta on tavattu vain häviävän pieniä määriä muuttumatonta budesonidia. Budesonidilla on suuri systeeminen puhdistuma (noin 1,2 l/min) ja sen puoliintumisaika plasmassa laskimoon annon jälkeen on keskimäärin 4 tuntia.

Budesonidin ja formoterolin farmakokinetiikkaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavien potilaiden elimistössä ei tunneta. Jos potilaalla on maksasairaus, saattaa hänen altistuksensa budesonidille ja formoterolille lisääntyä.

#### Lineaarisuus/ei-lineaarisuus

Systeeminen altistus sekä budesonidille että formoterolille korreloi lineaarisesti annosteltuun annokseen.

### **5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta**

Budesonidin ja formoterolin, annettuna yhdistelmänä tai erikseen, tuottama toksisuus eläinkokeissa liittyi korostuneeseen farmakologiseen aktiivisuuteen.

Lisäntymistutkimuksissa eläimillä kortikosteroidien, kuten budesonidin, on osoitettu lisäävän epämuodostumia (suulakihalkio, luuston epämuodostumat). Näiden eläinkokeiden tuloksilla ei kuitenkaan näytä olevan merkitystä ihmiselle käytettäessä suositeltuja annoksia. Lisäntymistutkimuksissa eläimillä suurten, systeemisesti annettujen formoteroliannosten on osoitettu vähentävän urosrottien hedelmällisyyttä sekä lisäävän keskenmenoja ja vähentävän varhaista syntymänjälkeistä eloonjääntä ja syntymäpainoa. Annokset ovat olleet huomattavasti suurempia kuin kliinisissä tutkimuksissa käytetyt. Näiden eläinkokeiden tuloksilla ei kuitenkaan näytä olevan merkitystä ihmiselle.

## **6. FARMASEUTTISET TIEDOT**

### **6.1 Apuaineet**

Apafuraani (HFA 227)

Povidoni

Makrogoli

### **6.2 Yhteensopimattomuudet**

Ei oleellinen.

### **6.3 Kesto aika**

Symbicort-valmisteen kesto aika myyntipakkauksessa on 2 vuotta. Kesto aika ensimmäisen avaamisen jälkeen on 3 kuukautta.

### **6.4 Säilytys**

Parhaan tuloksen saavuttamiseksi tämä lääkevalmiste on säilytettävä huoneenlämmössä ennen käyttöä. Älä säilytä kylmässä. Ei saa jäätyä. Suojaa kylmältä ja suoralta auringonvalolta.

Aseta suukappaleen suojus tiiviisti takaisin ja napsauta se paikalleen käytön jälkeen.

Useimpien painepakkaukseen pakattujen inhalaatiovalmisteiden tavoin myös tämän lääkevalmisteen teho heikkenee, kun säiliö on kylmä. Tämä lääkevalmiste on säilytettävä huoneenlämmössä ennen käyttöä. Säiliö sisältää paineistettua nestettä. Ei saa altistaa yli 50 °C:n lämpötiloille. Älä puhkaise säiliötä. Säiliötä ei saa rikkoa, puhkaista tai polttaa edes tyhjänä.

### **6.5 Pakkaustyyppi ja pakkaus koot**

Paineistettu, sisäpuolelta päällystetty alumiinisäiliö, joka on suljettu annoksen mittaavalla venttiilillä ja yhdistetty annoslaskuriin. Säiliö on kiinnitetty punaiseen muoviseen annostelijaan, jossa on valkoinen muovinen suukappale ja integroitu harmaa muovinen suojus. Jokaisesta inhalaattorista saa 60 tai 120 annosta (inhalaatiota) budesonidia/formoterolifumaraattidihydraattia 80/2,25 mikrogrammaa käyttökuntoon saattamisen jälkeen. Jokainen inhalaattori on yksittäispakattu foliolaminaattipussiin kuivausaineen kanssa.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

### **6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle**

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

## **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

AstraZeneca Oy  
Itsehallintokuja 4  
02600 Espoo

## **8. MYYNTILUVAN NUMERO**

37039

## **9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä:

## **10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

3.7.2020

**BILAGA I**  
**PRODUKTRESUMÉ**

## 1. LÄKEMEDLETS NAMN

Symbicort, 80 mikrogram/2,25 mikrogram/puff inhalationsspray, suspension.

## 2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje avgiven dos (som lämnar inhalatorn) innehåller: budesonid 80 mikrogram/puff och formoterolfumaratdihydrat 2,25 mikrogram/puff. Detta är ekvivalent med en uppmätt dos som innehåller budesonid 100 mikrogram/puff och formoterolfumaratdihydrat 3 mikrogram/puff.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

## 3. LÄKEMEDELFORM

Inhalationsspray, suspension.

Vit suspension i en aluminiumbehållare monterad i en röd inhalator med en grå skyddskåpa.

## 4. KLINISKA UPPGIFTER

### 4.1 Terapeutiska indikationer

#### Astma

Symbicort är indicerad för regelbunden behandling av astma hos vuxna och ungdomar (från 12 år), när kombinationsbehandling (inhalationssteroid och långverkande  $\beta$ 2-adrenoceptoragonist) är lämplig för:

- patienter som inte uppnår adekvat symtomkontroll med inhalationssteroid och behovsmedicinering med inhaled kortverkande  $\beta$ 2-adrenoceptoragonist
- eller
- patienter som redan har adekvat symtomkontroll med inhalationssteroid och långverkande  $\beta$ 2-adrenoceptoragonist.

### 4.2 Dosering och administreringsätt

Administreringsätt: Användning för inhalation

#### Dosering

##### Astma

Symbicort är inte avsett som initial astmabehandling. Doseringen av de i Symbicort ingående komponenterna är individuell och ska anpassas efter sjukdomens svårighetsgrad. Detta ska beaktas både vid insättande av kombinationspreparat, och när underhållsdosen justeras. Om enskilda patienter skulle behöva en doskombination utöver vad som finns tillgängligt i kombinationsinhalatorn, bör lämplig dos av  $\beta$ 2-adrenoceptoragonist och/eller kortikosteroid i separata inhalatorer ordineras.

Dosen ska titreras till den lägsta dos vid vilken effektiv symtomkontroll uppnås. Patienten ska regelbundet kontrolleras av läkare/sjukvårdspersonal för optimal inställning av doseringen. När symtomkontroll bibehållits under en längre tid med lägsta rekommenderade dos kan nästa steg vara ett försök med enbart inhalationssteroid.

Det finns två behandlingssätt med Symbicort:

**A. Symbicort underhållsbehandling:** Symbicort används som underhållsbehandling med en separat snabbverkande bronkdilaterare för symtomlindring.



**B. Symbicort underhålls- och vidbehovsbehandling:** Symbicort används som underhållsbehandling men även som vidbehovsbehandling för symtomlindring.

**A. Symbicort underhållsbehandling**

Patienter bör instrueras att alltid ha en separat snabbverkande bronkdilaterare tillgänglig för symtomlindring.

*Rekommenderad dosering:*

*Vuxna (från 18 år):* 2–4 puffar 2 gånger dagligen. Vissa patienter kan behöva upp till maximalt 8 puffar 2 gånger dagligen.

*Ungdomar (12–17 år):* 2–4 puffar 2 gånger dagligen.

När symtomkontroll uppnåtts med dosering 2 gånger dagligen kan Symbicort, efter att läkare bedömt att en långverkande bronkdilaterare i kombination med en inhalerad kortikosteroid behövs för att nå symtomkontroll, ges 1 gång om dagen för att eftersträva lägsta effektiva dos.

Ökad användning av snabbverkande bronkdilaterare indikerar en försämring av den underliggande sjukdomen och motiverar en omvärdering av astmabehandlingen.

*Barn under 12 år:* Symbicort, 80 mikrogram/2,25 mikrogram/puff inhalationsspray, suspension rekommenderas inte till barn eftersom tillgängliga data är begränsade.

**B. Symbicort underhålls- och vidbehovsbehandling**

Patienten tar en daglig underhållsdos av Symbicort och som tillägg tas Symbicort vid behov för symtomlindring. Patienter bör instrueras att alltid ha sin Symbicort tillgänglig för symtomlindring.

För patienter som tar Symbicort som vidbehovsbehandling bör förebyggande användning av Symbicort för allergen- och ansträngningsutlöst bronkkonstriktion diskuteras mellan läkare och patient; rekommenderad användning bör ta hänsyn till hur ofta behov uppstår. Om bronkdilaterare behövs ofta, utan att motsvarande behov av en ökad dos inhalerade kortikosteroider föreligger, ska en alternativ vidbehovsbehandling användas.

Symbicort underhålls- och vidbehovsbehandling bör särskilt övervägas för patienter med:

- otillfredsställande astmakontroll och som ofta är i behov av symtomlindring
- tidigare episoder av exacerbationer som krävt medicinsk intervention.

Patienter som ofta inhalerar ett stort antal vidbehovsdoser Symbicort bör följas noggrant med avseende på dosrelaterade biverkningar.

*Rekommenderad dosering:*

*Vuxna och ungdomar (från 12 år):* Rekommenderad underhållsdos är 4 puffar dagligen, antingen 2 puffar 2 gånger morgon och kväll eller 4 puffar antingen morgon eller kväll. För vissa patienter kan en underhållsdos om 4 puffar två gånger dagligen vara lämplig. Patienter bör ta 2 extra puffar vid behov för symtomlindring. Ytterligare 2 puffar bör tas om symtomen kvarstår efter några minuter. Fler än 12 puffar ska inte tas vid samma tillfälle.

En dygnsdos på mer än 16 puffar behövs vanligtvis inte, men upp till 24 puffar per dygn kan användas under begränsad tid. De patienter som använder fler än 16 puffar per dygn bör rekommenderas att söka vård. Astman bör utvärderas på nytt och underhållsbehandlingen omvärderas.

*Barn under 12 år:* Symbicort underhålls- och vidbehovsbehandling rekommenderas inte till barn.

**Allmänt**

*Speciella patientgrupper:*

Ingen dosjustering krävs till äldre patienter. Erfarenhet från behandling av patienter med nedsatt lever- eller njurfunktion saknas för Symbicort. Eftersom budesonid och formoterol elimineras till största delen genom levermetabolism kan en ökad exponering förväntas hos patienter med allvarlig levercirros.

### **Anvisningar för korrekt användning av Symbicort**

Vid aktivering av Symbicort sprutas en volym av suspensionen med hög hastighet ut ur behållaren. När patienten inhalerar genom munstycket samtidigt som inhalatorn aktiveras, följer substansen med den inandade luften ner i luftvägarna.

Användning av en spacer (t.ex. *AeroChamber Plus Flow Vu* eller *AeroChamber Plus*) tillsammans med Symbicort ((inhalationsspray, suspension) brukar rekommenderas, särskilt för patienter som har, eller sannolikt har, svårt att samordna aktivering med inandning (se avsnitt 5.2).

**Obs:** Patienter ska erhålla instruktioner om korrekt användning och skötsel av inhalator och spacer, och deras inhalationsteknik bör kontrolleras för att säkerställa att inhalede läkemedel tillförs optimalt till lungorna. Det är viktigt att patienten får instruktioner om att:

- noggrant läsa igenom bruksanvisningen i bipacksedeln som medföljer varje inhalator.
- om en spacer ska användas, noggrant läsa igenom bruksanvisningen i bipacksedeln som medföljer varje spacer.
- inte använda inhalatorn om torkmedlet inuti omslaget har läckt ut ur sin påse.
- skaka inhalatorn väl i minst 5 sekunder före varje användning för att blanda innehållet ordentligt.
- fylla inhalatorn genom att spruta ut två puffar i luften (s.k. priming) när inhalatorn är ny, om man inte har använt den på mer än en vecka eller om man har tappat den.
- ta av locket från munstycket.
- hålla inhalatorn upprätt.
- stoppa in munstycket i munnen; att andas in långsamt och djupt och under tiden trycka hårt på inhalatorn för att frigöra läkemedlet; att fortsätta att andas in och hålla andan i cirka 10 sekunder eller så länge som det känns bra. Inhalering samtidigt som aktivering av inhalatorn säkerställer att aktiv substans når lungorna.
- skaka inhalatorn igen och upprepa inhalationen.
- sätta tillbaka locket på munstycket efter användning.
- skölja munnen med vatten efter inhalation av den ordinerade dosen för att minimera risken för candidainfektion i munhåla och svalg. Om Candidainfektion uppstår bör patienten även skölja ur munnen med vatten efter varje dos som tas vid behov.
- rengöra munstycket på inhalatorn regelbundet, minst en gång i veckan, med en ren torr trasa.
- inte doppa ner inhalatorn i vatten.

### **4.3 Kontraindikationer**

Överkänslighet mot de aktiva substanserna eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

### **4.4 Varningar och försiktighet**

Vid utsättning av medicineringsen rekommenderas nedtrappning av dosen i stället för abrupt utsättning. Fullständig utsättning av inhalede kortikosteroider bör inte övervägas såvida det inte tillfälligt är nödvändigt för att bekräfta astmadiagnos.

Om patienten upplever att behandlingen inte ger önskad effekt, eller om den ordinerade dagliga maxdosen av Symbicort överskrids, ska patienten uppmanas att kontakta läkare (se avsnitt 4.2). Ökad användning av bronkdilaterare för symtomlindring indikerar en försämring av den underliggande sjukdomen och motiverar en omvärdering av astmabehandlingen. Plötslig och progressiv försämrad kontroll av astma är potentiellt livshotande, varför patienten ska uppmanas att kontakta läkare för bedömning. I denna situation bör ökad dosering av kortikosteroider övervägas, t.ex. en kur orala kortikosteroider, eller antibiotikabehandling om det föreligger en infektion.

Patienten ska instrueras att alltid ha sin vidbehovsmedicin tillgänglig, antingen Symbicort (för astmapatienter som använder Symbicort som underhålls- och vidbehovsbehandling) eller en separat snabbverkande bronkdilaterare (för patienter som använder Symbicort enbart som underhållsbehandling).

Patienten ska påminnas om att ta sin underhållsdos av Symbicort enligt läkarens ordination, även vid symtomfrihet.

När symtomen är under kontroll bör man överväga en gradvis nedtrappning av dosen. Regelbunden uppföljning av patienterna även under nedtrappningen är viktigt. Den lägsta effektiva dosen ska användas (se avsnitt 4.2).

Behandling med Symbicort ska inte påbörjas under en akut svår astmaexacerbation eller vid en akut eller markant försämring av astman.

Allvarliga astmarelaterade biverkningar och exacerbationer kan inträffa under behandling med Symbicort. Patienter ska uppmanas att fortsätta behandlingen men samtidigt rådgöra med läkare om astmasymtomen kvarstår eller försämras efter initiering av behandling med Symbicort.

Som vid annan inhalationsterapi kan paradoxal bronkospasm inträffa med en omedelbar ökning av väsende andning och andnöd efter dosering. Om patienten upplever paradoxal bronkospasm ska Symbicort sättas ut omedelbart, patienten utvärderas på nytt och vid behov alternativ behandling ges. Paradoxal bronkospasm svarar på snabbverkande inhalede bronkdilaterare och ska behandlas genast (se avsnitt 4.8).

Systempåverkan kan förekomma vid inhalationsbehandling med alla kortikosteroider, särskilt vid höga doser under långa perioder. Det är betydligt mindre troligt att denna påverkan uppträder vid inhalationsbehandling jämfört med när kortikosteroider ges oralt. Eventuella systembiverkningar inkluderar Cushings syndrom, cushingoida symtom, binjuresuppression, tillväxthämning hos barn och ungdomar, minskad bentäthet, katarakt och glaukom, och i mer sällsynta fall en rad psykologiska störningar eller beteendestörningar innefattande psykomotorisk hyperaktivitet, sömnstörningar, ångest, depression eller aggression (särskilt hos barn) (se avsnitt 4.8).

Man bör ha de potentiella effekterna på bentätheten i åtanke, i synnerhet för patienter som får långvarig behandling med höga doser och samtidigt har riskfaktorer för osteoporos. Långtidsstudier med inhaled budesonid hos barn vid dagliga medeldoser på 400 mikrogram (uppmätt dos) eller hos vuxna vid dagliga doser på 800 mikrogram (uppmätt dos) har inte visat några signifikanta effekter på bentäthet. Det finns ingen information om effekten av högre doser av Symbicort.

Om det finns någon anledning att anta att binjurfunktionen är nedsatt efter tidigare systemisk steroidbehandling, bör försiktighet iaktas vid överföring av patienter till behandling med Symbicort.

Fördelarna med inhaled budesonid minimerar normalt behovet av orala steroider, men patienter som överförs från orala steroider kan ha en kvarstående risk för nedsatt binjurereserv under avsevärd tid. Återhämtning kan ta en avsevärd tid efter avslutad oral steroidterapi och därför kan patienter som är beroende av orala steroider och som överförs till budesonid ha en kvarstående risk för nedsatt binjurfunktion under avsevärd tid. I sådana fall bör funktionen hos HPA-axeln monitoreras regelbundet.

Långvarig behandling med höga doser av inhalede kortikosteroider, i synnerhet i högre doser än de rekommenderade, kan också förorsaka kliniskt relevant binjuresuppression. Därför bör ytterligare systemiskt kortikosteroidskydd övervägas under perioder av stress, t.ex. vid allvarliga infektioner eller elektiva kirurgiska ingrepp. Snabb reduktion av steroiddosen kan orsaka akut adrenal kris. De symtom och tecken som kan ses vid akut adrenal kris kan vara något otydliga men kan innefatta anorexi, buksmärter, viktnedgång, trötthet, huvudvärk, illamående, kräkningar, sänkt medvetandegrad, konvulsioner, hypotoni och hypoglykemi.

Tilläggsbehandling med systemiska steroider eller inhaled budesonid ska inte avbrytas abrupt.

Under övergång från oral terapi till Symbicort upplevs en generellt lägre systemisk steroideffekt som kan leda till allergiska symtom eller artritssymtom, t.ex. rinit, eksem och muskel- och ledsmärta. Specifik behandling bör sättas in för dessa tillstånd. Ett generellt tillstånd av glukokortikoidinsufficiens bör

misstänkas i sällsynta fall om patienten har symtom som trötthet, huvudvärk, illamående och kräkningar. I dessa fall kan det vara nödvändigt att tillfälligt öka dosen orala glukokortikosteroider.

För att minimera risken för candidainfektion i munhåla och svalg (se avsnitt 4.8) bör patienten instrueras att skölja ur munnen med vatten efter att ha inhaledat dosen. Om Candidainfektion uppstår bör patienten även skölja ur munnen med vatten efter varje dos som tas vid behov.

Samtidig behandling med itraconazol, ritonavir eller andra potenta CYP3A4 hämmande läkemedel bör undvikas (se avsnitt 4.5). Om detta ej är möjligt bör tidsintervallet mellan administreringarna av de interagerande läkemedlen vara så långt som möjligt. Symbicort underhålls- och vidbehovsbehandling rekommenderas inte till patienter som använder starka CYP3A4- hämmare.

Symbicort ska ges med försiktighet till patienter med tyreotoxikos, feokromocytom, diabetes mellitus, obehandlad hypokalemi, hypertrof obstruktiv kardiomyopati, idiopatisk subvalvulär aortstenos, allvarlig hypertoni, aneurysm eller andra allvarliga hjärt-kärlsjukdomar som ischemisk hjärtsjukdom, takarytmier eller svår hjärtsvikt.

Försiktighet bör iaktas vid behandling av patienter med förlängning av Qtc-intervallet. Formoterol kan i sig själv inducera förlängning av QTc-intervallet.

Behovet och dosen av inhaled kortikosteroid bör utvärderas på nytt hos patienter med aktiv eller inaktiv lungtuberkulos, svamp- eller virusinfektion i luftvägarna.

Potentiellt allvarlig hypokalemi kan uppstå vid höga doser av  $\beta_2$  adrenoceptoragonister. Samtidig behandling med  $\beta_2$  adrenoceptoragonister och läkemedel som kan inducera hypokalemi eller potentiella hypokalemiska effekter, t.ex. xantinderivat, steroider och diuretika, kan förstärka en eventuell hypokalemisk effekt av  $\beta_2$  adrenoceptoragonister. Särskild försiktighet rekommenderas vid instabil astma med varierande behov av anfällskuperande bronkvidgande läkemedel, vid akut svår astma eftersom den därmed förknippade risken kan förstärkas vid hypoxi och vid andra tillstånd där sannolikheten för komplikation i form av hypokalemi är ökad. Rekommendationen är att nivåerna av serumkalium övervakas under dessa omständigheter.

Som för andra  $\beta_2$  adrenoceptoragonister bör utökade blodglukosmätningar övervägas för patienter med diabetes.

Synrubbing kan rapporteras vid systemisk och topisk användning av kortikosteroider. Om en patient inkommer med symtom såsom dimsyn eller andra synrubbingar bör man överväga att remittera patienten till en oftalmolog för utredning av möjliga orsaker. Dessa kan innefatta katarakt, glaukom eller sällsynta sjukdomar såsom central serös korioretinopati (CSCR), som har rapporterats efter användning av systemiska och topiska kortikosteroider.

#### Pediatrik population

Det rekommenderas att längden hos barn som får långvarig behandling med inhaled kortikosteroider regelbundet kontrolleras. Om tillväxten avtar, ska behandlingen utvärderas på nytt med målsättning att minska dosen inhaled kortikosteroid till lägsta möjliga dos vid vilken effektiv astmakontroll kan bibehållas, om möjligt. Fördelarna med kortikosteroidbehandling och den möjliga risken för tillväxthämning måste noggrant vägas mot varandra. Dessutom ska remittering av patienten till en pediatrik lungspecia list övervägas.

Begränsade data från långtidsstudier indikerar att de flesta barn och ungdomar som behandlas med inhaled budesonid slutligen når sin vuxna mållängd. En liten initial, men övergående, minskning i tillväxt (ca 1 cm) har dock observerats. Tillväxtminskningen uppstår oftast under det första behandlingsåret.

## **4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner**

### *Farmakokinetiska interaktioner*

Det är sannolikt att potenta hämmare av CYP3A4 (t.ex. ketokonazol, itraconazol, vorikonazol, posakonazol, klaritromycin, telitromycin, nefazodon och HIV-proteashämmare) markant ökar plasmanivåerna av

budesonid och samtidig användning bör undvikas. Om detta inte är möjligt bör tidsintervallet mellan administrering av hämmaren och budesonid vara så långt som möjligt (avsnitt 4.4). Symbicort underhålls- och vidbehovsbehandling rekommenderas inte till patienter som använder starka CYP3A4- hämmare.

Den potenta CYP3A4 hämmaren ketokonazol, 200 mg en gång dagligen, ökade plasmanivåerna av samtidigt oralt administrerad budesonid (en singeldos på 3 mg) i genomsnitt sex gånger. När ketokonazol administrerades 12 timmar efter budesonid ökade koncentrationen i genomsnitt endast tre gånger, vilket visar att skilda administreringstidpunkter kan minska ökningen av plasmanivåerna. Begränsade data om denna interaktion med höga doser inhalerad budesonid tyder på att markanta öknings av plasmanivåerna (i genomsnitt fyra gånger) kan förekomma om itrakonazol, 200 mg en gång dagligen, administreras samtidigt som inhalerad budesonid (en singeldos på 1 000 µg).

#### *Farmakodynamiska interaktioner*

Beta adrenerga blockerare kan försvaga eller upphäva effekten av formoterol. Symbicort ska därför ej ges tillsammans med beta-adrenerga blockerare (inklusive ögondroppar) såvida ej särskilda skäl föreligger.

Samtidig behandling med kinidin, disopyramid, prokainamid, fentiaziner, antihistaminer (terfenadin) och tricykliska antidepressiva kan förlänga QTc intervallet och öka risken för ventrikulära arytmier.

Dessutom kan L dopa, L tyroxin, oxytocin och alkohol påverka hjärtats tolerans för  $\beta_2$  sympatomimetika.

Samtidig behandling med monoaminoxidashämmare, inklusive substanser med liknande egenskaper såsom furazolidin och prokarbazin, kan leda till blodtrycksstegring.

Det finns en ökad risk för arytmier hos patienter som samtidigt får anestesi med halogenerade kolväten.

Samtidig användning av andra beta-adrenerga medel eller antikolinerga läkemedel kan ha en potentiellt additiv bronkdilaterande effekt.

Hypokalemi kan öka benägenheten för arytmier hos patienter som behandlas med digitalisglykosider.

Behandling med  $\beta_2$ -agonister kan leda till hypokalemi och effekten kan öka vid samtidig behandling med xantinderivat, kortikosteroider och diuretika (se avsnitt 4.4).

Inga interaktioner mellan budesonid respektive formoterol och andra astmamediciner är kända.

#### Pediatrik population

Interaktionsstudier har endast utförts på vuxna.

## **4.6 Fertilitet, graviditet och amning**

### Graviditet

För Symbicort eller samtidig behandling med formoterol och budesonid saknas kliniska data från exponerade graviteter. Data från en studie av embryofetal utveckling hos råttor visade inte någon ytterligare effekt av kombinationen.

Det finns inga adekvata data från användningen av formoterol i gravida kvinnor. I djurstudier har formoterol orsakat oönskade effekter i reproduktionsstudier vid mycket höga systemexponeringar (se avsnitt 5.3).

Data från ungefär 2 000 exponerade graviteter tyder inte på någon ökad risk för missbildningar associerad med användning av inhalerad budesonid. I djurstudier har glukokortikosteroider visat sig inducera missbildningar (se avsnitt 5.3), men detta bedöms inte vara relevant för människa vid rekommenderad dosering.

Djurstudier har också visat att prenatal överexponering för glukokortikoider kan ha ett samband med ökad risk för intrauterin tillväxthämning, kardiovaskulär sjukdom i vuxen ålder och permanenta förändringar av

glukokortikoidreceptortätheten, omsättningen av neurotransmittorer och beteendet, vid exponering understigande det teratogena dosintervallet.

Under graviditet bör Symbicort endast ges när nyttan uppväger de potentiella riskerna. Lägsta effektiva dos av budesonid ska eftersträvas samtidigt som risken för ett försämrat astmatillstånd beaktas.

#### Amning

Budesonid utsöndras i bröstmjolk. Vid terapeutiska doser förväntas dock ingen påverkan på det ammade barnet. Det är inte känt om formoterol passerar över i bröstmjolk. Hos råttor har små mängder formoterol uppmätts i mjölken. Behandling med Symbicort av kvinnor som ammar ska endast övervägas om den förväntade nyttan för modern överväger varje potentiell risk för barnet.

#### Fertilitet

Det saknas data om budesonids eventuella effekt på fertiliteten. Reproduktionsstudier med formoterol på djur har visat en något minskad fertilitet hos hanrättor vid hög systemexponering (se avsnitt 5.3).

### 4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Symbicort har ingen eller försumbar effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

### 4.9 Biverkningar

Eftersom Symbicort innehåller både budesonid och formoterol förväntas samma biverkningsmönster som finns rapporterat för dessa substanser. Ingen ökad incidens av biverkningar har observerats efter samtidig administrering av de båda substanserna. De vanligaste biverkningarna är farmakologiskt förutsägbara biverkningar av  $\beta_2$  adrenoceptoragonister såsom tremor och palpitationer. Dessa är vanligen lindriga och försvinner oftast efter några dagars behandling.

Biverkningar, relaterade till budesonid eller formoterol, redovisas nedan enligt organklass och frekvens. Frekvenserna definieras enligt följande: mycket vanliga ( $\geq 1/10$ ), vanliga ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), mindre vanliga ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ), sällsynta ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ), mycket sällsynta ( $< 1/10\ 000$ ).

**Tabell 1**

<b>Klassificering av organsystem</b>	<b>Frekvens</b>	<b>Biverkning</b>
Infektioner och infestationer	Vanliga	Candidainfektioner i munhåla och svalg
Immunsystemet	Sällsynta	Omedelbara eller fördröjda överkänslighetsreaktioner, t.ex. exantem, urtikaria, pruritus, dermatit, angioödem och anafylaktisk reaktion
Endokrina systemet	Mycket sällsynta	Cushings syndrom, binjuresuppression, hämmad längdtillväxt, minskad bentäthet
Metabolism och nutrition	Sällsynta	Hypokalemi
	Mycket sällsynta	Hyperglykemi
Psykiska störningar	Mindre vanliga	Aggression, psykomotorisk hyperaktivitet, ångest, sömnstörningar
	Mycket sällsynta	Depression, beteendeförändringar (främst hos barn)
Centrala och perifera nervsystemet	Vanliga	Huvudvärk, tremor
	Mindre vanliga	Yrsel
	Mycket sällsynta	Smakförändringar
Ögon	Mindre vanliga	Dimsyn (se även avsnitt 4.4)
	Mycket sällsynta	Katarakt och glaukom
Hjärtat	Vanliga	Palpitationer
	Mindre vanliga	Takykardi

	Sällsynta	Hjärtarytmier, t.ex. förmaksflimmer, supraventrikulär takykardi, extrasystoli
	Mycket sällsynta	Angina pectoris. Förlängning av QTc-intervallet
Blodkärl	Mycket sällsynta	Variationer i blodtryck
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	Vanliga	Lätt halsirritation, hosta, heshet
	Sällsynta	Bronkospasm
Magtarmkanalen	Mindre vanliga	Illamående
Hud och subkutan vävnad	Mindre vanliga	Blåmärken
Muskuloskeletala systemet och bindväv	Mindre vanliga	Muskelkramper

Candidainfektion i munhåla och svalg beror på deponering av läkemedel. Genom att instruera patienten att skölja munnen med vatten efter varje underhållsdos minimerar man risken. Candidainfektion i munhåla och svalg svarar vanligen på topikal antimykotisk behandling utan att man behöver sätta ut den inhalede kortikosteroiden. Om Candidainfektion uppstår bör patienten även skölja ur munnen med vatten efter varje dos som tas vid behov.

Som med annan inhalationsterapi kan paradoxal bronkospasm förekomma i mycket sällsynta fall, hos färre än 1 av 10 000 användare, med plötsligt ökad pipande andning eller andnöd efter inhalation. Paradoxal bronkospasm svarar på snabbverkande inhalede bronkdilaterare och ska behandlas genast. Symbicort ska sättas ut omedelbart, patienten ska utvärderas och alternativ terapi sättas in vid behov (se avsnitt 4.4).

Systemeffekter av inhalede kortikosteroider kan ses speciellt efter höga doser förskrivna under lång tid. Dessa effekter förekommer dock i mycket lägre omfattning än efter orala kortikosteroider. Eventuella systemeffekter innefattar Cushings syndrom, cushingoida symtom, binjuresuppression, tillväxthämning hos barn och ungdomar, minskad bentäthet, katarakt och glaukom. Ökad infektionskänslighet och nedsatt stresstålighet kan också förekomma. Effekterna är sannolikt beroende av dos, exponeringstid, samtidig och tidigare steroidexponering och individuell känslighet.

Behandling med  $\beta_2$  adrenoceptoragonister kan orsaka ökade halter i blodet av insulin, fria fettsyror, glycerol och ketonkroppar.

#### Pediatrik population

Det rekommenderas att längden kontrolleras regelbundet hos barn som får långvarig behandling med inhalede kortikosteroider (se avsnitt 4.4).

#### Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till:

webbplats: [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi)

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 FIMEA

## 4.9 Överdoser

En överdos av formoterol leder sannolikt till effekter typiska för  $\beta_2$  adrenoceptoragonister: tremor, huvudvärk, palpitationer. Från enskilda fall har följande symtom rapporterats: takykardi, hyperglykemi, hypokalemi, förlängt QTc intervall, arytmier, illamående och kräkningar. Stödjande och symptomatisk behandling kan vara indicerad. En dos på 90 mikrogram formoterol given under tre timmar till patienter med akut bronkialobstruktion gav inte upphov till några säkerhetsproblem.

Akut överdosering med budesonid, även i mycket höga doser, förväntas inte medföra några kliniska problem. Vid kronisk användning i mycket höga doser kan systemiska glukokortikosteroideffekter såsom hyperkortisolism och binjuresuppression uppkomma.

Om behandlingen med Symbicort måste sättas ut till följd av en överdos av formoterolkomponenten i läkemedlet måste administrering av lämplig inhalerad kortikosteroid övervägas.

## 5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

### 5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Medel vid obstruktiva luftvägssjukdomar: Adrenergika, inhalationer.

ATC-kod: R03AK07

#### Verkningsmekanismer och farmakodynamiska effekter

Symbicort innehåller budesonid och formoterol, vilka har olika verkningsmekanismer och visar additiva effekter med avseende på reduktion av astmaexacerbationer. De specifika egenskaperna hos budesonid och formoterol gör att kombinationen kan användas antingen som underhålls- och vidbehovsbehandling, eller som enbart underhållsbehandling av astma.

#### *Budesonid*

Budesonid är en glukokortikosteroid som har en dosberoende antiinflammatorisk effekt i luftvägarna efter inhalation, vilket resulterar i färre astmasymtom och färre exacerbationer. Inhalerat budesonid har färre allvarliga biverkningar än systemiskt administrerade kortikosteroider. Den exakta verkningsmekanismen för den antiinflammatoriska effekten av glukokortikosteroider är inte känd.

#### *Formoterol*

Formoterol är en selektiv  $\beta_2$ -adrenoceptoragonist, som efter inhalation ger snabb och långverkande avslappning av den glatta muskulaturen i bronkerna hos patienter med reversibel luftvägsobstruktion. Den bronkdilaterande effekten är dosberoende med ett effekttillslag inom 1–3 minuter. Effekten varar i åtminstone 12 timmar efter en engångsdos.

#### Klinisk effekt och säkerhet

Den kliniska prestationsförmågan av Symbicort 80  $\mu\text{g}/2,25 \mu\text{g}$  är dokumenterad genom en överbryggningsstrategi där *in vitro*-data har använts för att visa likvärdighet med en dosaerosol med högre styrka (pMDI, 160  $\mu\text{g}/4,5 \mu\text{g}$ ) och där farmakokinetiska data har använts för att jämföra dosaerosolen med Symbicort Turbuhaler (se avsnitt 5.2). Detta visade att en jämförbar mängd aktiv substans överfördes till systemcirkulationen (se avsnitt 5.2).

En randomiserad, dubbelblind, fas III multicenterstudie med parallellgrupper jämförde effekten och säkerheten av Symbicort dosaerosol (160/4,5  $\mu\text{g}$  2 puffar två gånger dagligen, levererad dos) med effekten och säkerheten av Pulmicort dosaerosol (budesonid 200  $\mu\text{g}$  2 puffar två gånger dagligen, uppmätt dos) och Symbicort Turbulaher (budesonid/formoterol 160/4,5  $\mu\text{g}$  2 inhalationer två gånger dagligen, levererad dos) hos ungdomar och vuxna med astma. Symbicort dosaerosol var överlägsen budesonid dosaerosol med avseende på det maximala utandningsflödet (PEF) på morgonen (genomsnittlig skillnad 28,6 l/min; 95 % KI: 20,9–36,4 l/min;  $p < 0,001$ ). Resultaten var jämförbara mellan de olika Symbicort-beredningarna (dosaerosol och Turbuhaler) med en beräknad skillnad på -2,8 l/min; 95 % (KI: -10,4–4,9 l/min).

#### *Klinisk effekt av budesonid/formoterol underhållsbehandling:*

I kliniska prövningar hos vuxna har tillägg av formoterol till budesonid visat sig förbättra astmasymtom och lungfunktion samt reducera exacerbationer. Effekten av budesonid/formoterol (Turbuhaler) på lungfunktion har i två 12-veckors studier visats likvärdig med den fria kombinationen av budesonid och formoterol, och bättre än budesonid givet som monoterapi. I samtliga behandlingsarmar fanns en kortverkande  $\beta_2$ -adrenoceptoragonist för vidbehovsanvändning. Det fanns inga tecken på en minskad antiastmatisk effekt med tiden.



Två kliniska studier på 1 107 vuxna och ungdomar med astma visade att effekten av Symbicort (80/4,5 och 160/4,5 µg/puff, inhalationsspray, suspension) var överlägsen var och en av dess monokomponenter med avseende på förbättring av lungfunktionen (FEV<sub>1</sub> före dosering och FEV<sub>1</sub> efter 12 timmar). Symtomfria dagar, livskvalitet och fördefinierade astmaepisoder förbättrades signifikant med Symbicort jämfört med budesonid och formoterol.

Långtidssäkerheten och -effekten av Symbicort (80/4,5 och 160/4,5 µg/puff, inhalationsspray, suspension) jämfört med budesonid (80 och 160 µg/puff) utvärderades i en 26-veckors säkerhets- och effektivitetsstudie på 11 963 vuxna och ungdomar med astma. Riskkvoten som jämför risken för allvarliga astmarelaterade händelser mellan Symbicort och budesonid utvärderad genom det sammansatta effektmåttet astmarelaterade dödsfall, intubationer och sjukhusinläggning, var 1,07 (95 % KI: 0,70–1,70). Statistisk icke-underlägsenhet visades baserat på den övre gränsen för 95 % KI för riskkvoten <2. Symbicort var statistiskt överlägsen budesonid utvärderat genom tid från första svåra astmaexacerbation och mätare för symtomkontroll.

#### *Klinisk effekt av budesonid/formoterol underhålls- och vidbehovsbehandling*

Totalt 12 076 astmapatienter inkluderades i fem dubbelblindade effekt- och säkerhetsstudier som pågick i 6 eller 12 månader (4 447 patienter var randomiserade till budesonid/formoterol (Turbuhaler) som underhålls- och vidbehovsbehandling). De inkluderade patienterna skulle ha astmasymtom trots inhalationssteroider.

Budesonid/formoterol (Turbuhaler) underhålls- och vidbehovsbehandling gav en statistisk signifikant och kliniskt relevant reduktion av antalet svåra exacerbationer jämfört med alla andra behandlingsarmar i alla 5 studierna. Det inkluderar jämförelse med budesonid/formoterol (Turbuhaler) vid högre underhållsdos och terbutalin som vidbehovsbehandling (studie 735) och budesonid/formoterol (Turbuhaler) med samma underhållsdos och antingen formoterol eller terbutalin som vidbehovsbehandling (studie 734) (tabell 2). I studie 735 var lungfunktion, symtomkontroll och vidbehovsanvändning likvärdiga i alla behandlingsarmarna. I studie 734 minskade symtomen och vidbehovsanvändningen samtidigt som lungfunktionen förbättrades jämfört med båda jämförelsearmarna. I samtliga 5 studierna använde patienterna som fick budesonid/formoterol (Turbuhaler) underhålls- och vidbehovsbehandling, i genomsnitt, inga vidbehovsdoser under 57 % av behandlingsdagarna. Det fanns inga tecken på toleransutveckling med tiden.

**Tabell 2. Översikt av svåra exacerbationer i de kliniska studierna**

Studie nr Löptid	Behandlingsarmar	n	Svåra exacerbationer <sup>a</sup>	
			Antal	Antal/ patientår
Studie 735 6 månader	<b>Budesonid/formoterol 160/4,5 µg bd + vid behov</b>	<b>1 103</b>	<b>125</b>	<b>0,23<sup>b</sup></b>
	Budesonid/formoterol 320/9 µg bd + terbutalin 0,4 mg vid behov	1 099	173	0,32
	Salmeterol/flutikason 2 x 25/125 µg bd + terbutalin 0,4 mg vid behov	1 119	208	0,38
Studie 734 12 månader	<b>Budesonid/formoterol 160/4,5 µg bd + vid behov</b>	<b>1 107</b>	<b>194</b>	<b>0,19<sup>b</sup></b>
	Budesonid/formoterol 160/4,5 µg bd + formoterol 4,5 µg vid behov	1 137	296	0,29
	Budesonid/formoterol 160/4,5 µg bd + terbutalin 0,4 mg vid behov	1 138	377	0,37

<sup>a</sup> Sjukhusinläggning, behandling på akuten eller behandling med orala steroider

<sup>b</sup> Reduktionen i antalet exacerbationer är statistisk signifikant (p <0,01) i förhållande till båda jämförelsearmarna

Jämförbar effektivitet och säkerhet hos ungdomar och vuxna visades i 6 dubbelblinda studier som omfattade de 5 studierna ovan och en extra studie som använde en högre underhållsdos på 160/4,5 mikrogram, två inhalationer två gånger per dygn. Dessa bedömningar baserades på totalt 14 385 astmapatienter av vilka 1 847 var ungdomar. Antalet unga patienter som tog mer än 8 inhalationer per dygn under minst ett dygn

som en del av budesonid/formoterol-underhålls- och vidbehovsbehandling var begränsat och sådan användning var ovanlig.

I två andra studier på vårdsökande patienter med akuta astmasymtom gav budesonid/formoterol (Turbuhaler) snabb och effektiv symtomlindring av bronkkonstriktion, liknande salbutamol och formoterol.

Se avsnitt 4.2. för information om användning för pediatrik population.

## 5.2 Farmakokinetiska egenskaper

### Absorption

I en singeldosstudie gavs 8 inhalationer av Symbicort (inhalationsspray, suspension) 160 mikrogram/4,5 mikrogram (total dos 1 280/36 µg) till friska frivilliga. Budesonid och formoterol absorberas snabbt och maximal plasmakoncentration uppnås inom 15 minuter respektive 6 minuter efter inhalation. Symbicort (inhalationsspray, suspension) tillförde en mängd aktivt läkemedel till systemcirkulationen som var jämförbar med den för Symbicort Turbuhaler (total dos 1 280/36 mikrogram). AUC för budesonidkomponenten i Symbicort (inhalationsspray, suspension) var 90 % av värdet med Turbuhaler-komparatorn. AUC för formoterolkomponenten i Symbicort (inhalationsspray, suspension) var 116 % av värdet med Turbuhaler-komparatorn.

Den systemiska exponeringen för budesonid och formoterol från Symbicort (inhalationsspray, suspension) 160 mikrogram/4,5 mikrogram med och utan *AeroChamber Plus Flow Vu* spacer utvärderades i en studie som utfördes på friska frivilliga försökspersoner.

Den totala systemiska exponeringen för Symbicort (inhalationsspray, suspension) administrerat via *AeroChamber Plus Flow Vu*-spacern ökade jämfört med utan spacer, med en medel-AUC som var 68 % och 77 % högre för budesonid respektive formoterol. De största ökningarna av exponering med spacer observerades dock hos försökspersoner som visade låg exponering utan spacer (mest sannolikt på grund av dålig inhalationsteknik).

Det finns inga evidens för farmakokinetiska interaktioner mellan budesonid och formoterol.

### Distribution och metabolism

Plasmaproteinbindningen är cirka 50 % för formoterol och 90 % för budesonid. Distributionsvolymen är cirka 4 l/kg för formoterol och 3 l/kg för budesonid. Formoterol inaktiveras via konjugeringsreaktioner (aktiva O-demetylerade och deformylerade metaboliter bildas, men dessa förekommer huvudsakligen som inaktiverade konjugat). Budesonid genomgår en omfattande (cirka 90 procentig) första-passage-metabolism i levern till metaboliter med låg glukokortikosteroidaktivitet. Glukokortikosteroidaktiviteten för huvudmetaboliterna, 6-beta-hydroxibudesonid och 16-alfa-hydroxiprednisolon, är mindre än 1 % av den för budesonid. Det finns inga indikationer på någon metabolisk interaktion eller bortträngningsinteraktion (displacement) mellan formoterol och budesonid.

### Eliminering

Större delen av en dos formoterol omvandlas genom metabolism i levern följt av renal utsöndring. Efter inhalation utsöndras 8 % till 13 % av den tillförda dosen formoterol ometaboliserad i urinen. Formoterol har en hög systemisk clearance (cirka 1,4 l/min) och den terminala halveringstiden är i medeltal 17 timmar.

Budesonid elimineras genom metabolism som främst katalyseras av enzymet CYP3A4. Budesonids metaboliter utsöndras i urinen i oförändrad eller i konjugerad form. Endast försumbara mängder oförändrat budesonid har påvisats i urinen. Budesonid har hög systemisk clearance (cirka 1,2 l/min) och halveringstiden i plasma efter intravenös dosering uppgår i medeltal till 4 timmar.

Budesonids och formoterols farmakokinetik hos patienter med nedsatt njurfunktion är okänd. Exponeringen för budesonid och formoterol kan vara ökad hos patienter med leversjukdom.

### Linjäritet/icke-linjäritet

Systemisk exponering för både budesonid och formoterol korrelerar på ett linjärt sätt med given dos.

### **5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter**

Den toxicitet som observerats i djurstudier med budesonid och formoterol, givna i kombination eller var för sig, var effekter relaterade till förstärkt farmakologisk aktivitet.

I reproduktionsstudier på djur har kortikosteroider, såsom budesonid, visat sig kunna ge upphov till missbildningar (gomspalt, skelettmissbildningar). De djurexperimentella resultaten förefaller dock inte ha någon relevans för människa vid rekommenderade doser. Reproduktionsstudier med formoterol på djur har visat en något minskad fertilitet hos hanråttor vid hög systemexponering, samt implantationsförluster och sänkt tidig postnatal överlevnad och sänkt födelsevikt vid avsevärt högre systemexponeringar än vad som nås vid klinisk användning. De djurexperimentella resultaten förefaller dock inte ha någon relevans för människa.

## **6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER**

### **6.1 Förteckning över hjälpämnen**

Apafluran (HFA 227)

Povidon

Makrogol

### **6.2 Inkompatibiliteter**

Ej relevant.

### **6.3 Hållbarhet**

Hållbarheten för Symbicort i öppnad förpackning är 2 år. Hållbarheten i öppnad förpackning är 3 månader.

### **6.4 Särskilda förvaringsanvisningar**

För bästa resultat bör läkemedlet förvaras i rumstemperatur före användning. Får inte kylas eller frysas. Skyddas mot frost och direkt solljus.

Sätt tillbaka locket på munstycket ordentligt och knäpp på plats efter användning.

I likhet med de flesta inhalede läkemedel i tryckbehållare, minskar behandlingseffekten av detta läkemedel när behållaren är kall. Detta läkemedel bör förvaras i rumstemperatur före användning. Behållaren innehåller en vätska under tryck. Får ej utsättas för temperaturer högre än 50 °C. Stick inte hål på behållaren. Behållaren får inte brytas isär, punkteras eller brännas. Detta gäller även när den verkar tom.

### **6.6 Förpackningstyp och innehåll**

En tryckbehållare i form av en ytbehandlad aluminiumburk, försluten med en doseringsventil och fäst vid en doseringsindikator. Behållaren sitter monterad i en röd inhalator av plast som har ett vitt munstycke i plast och en integrerad grå skyddskåpa i plast. Varje inhalator levererar 60–120 puffar med budesonid/formoterolfumaratdihydrat 80/2,25 mikrogram efter den initiala sprayningen av två puffar i luften (primningen). Varje inhalator är individuellt förpackad i en folielaminatpåse med ett torkmedel.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

### **6.6 Särskilda anvisningar för destruktion**

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

**7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

AstraZeneca Oy  
Itsehallintokuja 4  
02600 Espoo

**8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

37039

**9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE**

Datum för det första godkännandet:

**10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN**

3.7.2020