

## **VALMISTEYHTEENVETO**

## 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Symbicort 160 mikrog/4,5 mikrog/ inhalaatio, inhalaatiosumute, suspensio

## 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Jokainen potilaan saama annos/inhalaatio (annostelijasta vapautunut) sisältää: 160 mikrogrammaa budesonidia ja 4,5 mikrogrammaa formoterolifumaraattidihydraattia.

Tämä vastaa mitattuna annoksena 200 mikrogrammaa budesonidia ja 6 mikrogrammaa formoterolifumaraattidihydraattia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

## 3. LÄÄKEMUOTO

Inhalaatiosumute, suspensio

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

## 4. KLIINISET TIEDOT

### 4.1 Käyttöaiheet

#### **Keuhkoastma (COPD)**

Symbicort-valmiste on tarkoitettu aikuisille (vähintään 18-vuotiaille) keuhkoastman oireenmukaiseen hoitoon, kun uloshengityksen sekuntitilavuus (FEV<sub>1</sub>) on < 70 % viitearvosta (bronkodilataation jälkeen) ja kun potilaalla on ollut pahenemisvaiheita säännöllisestä bronkodilataattorihoidosta huolimatta (ks. myös kohta 4.4).

### 4.2 Annostus ja antotapa

Antoreitti: Inhalaatioon.

#### **Keuhkoastma**

*Suosittu annos:*

*Aikuiset:* 2 inhalaatiota kaksi kertaa vuorokaudessa.

#### **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, lisääntyneitä altistusta voidaan odottaa vaikeaa maksakirroosia sairastavilla potilailla.

*Pediatriset potilaat*

Symbicort 160 mikrog/4,5 mikrog -valmisteen käyttö lasten (11-vuotiaiden tai alle) ja nuorten (12–17-vuotiaiden) keuhkoastman oireenmukaiseen hoitoon ei ole asianmukaista.

#### **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, jolla 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 tilajatkepakkauksen mukana toimitetut käyttöohjeet
- olemaan käyttämättä inhalaattoria, jos kuivausaine on vuotanut suojapussin sisälle
- ravistamaan inhalaattoria hyvin vähintään viiden sekunnin ajan sisällön sekoittamiseksi ennen jokaista käyttökertaa
- saattamalla 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
- että suukappale asetetaan suuhun. Samalla kun hengitetään hitaasti ja syvään suun kautta sisään painetaan annoslaskuria tiukasti lääkeaineen vapauttamiseksi. Sisäänhengitystä jatketaan ja hengitystä pidätetään 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 hänelle määrätyn inhalaatioannoksen jälkeen suunielun hiivasieni-infektion riskin vähentämiseksi
- puhdistamaan inhalaattorin suukappale säännöllisesti, vähintään kerran viikossa puhtaalla kuivalla liinalla.
- että inhalaattoria ei saa laittaa veteen.

### 4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttaville aineille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

### 4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Potilaita on neuvottava pitämään oirelääke aina saatavilla.

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

On suositeltavaa, että Symbicort-hoitoa ei lopeteta ilman lääkärin valvontaa.

Jos potilas toteaa hoidon tehottomaksi, hänen on käännyttävä lääkärin puoleen. Äkillinen ja etenevä keuhkohtaumataudin 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.

Kliinistä tutkimustietoa ei ole saatavilla Symbicort-valmisteen käytöstä keuhkohtaumatautia sairastaville potilaille, joiden uloshengityksen sekuntitilavuus (FEV<sub>1</sub>) on ennen bronkodilataattoria > 50 % viitearvosta ja bronkodilataattorin jälkeen < 70 % viitearvosta (ks. kohta 5.1).

Kuten muunkin inhalaatiohoidon yhteydessä, paradoksaalista bronkospasmia 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 vähemmän todennäköistä kuin käytettäessä suun kautta otettavia kortikosteroideja. Mahdollisia systeemivaikutuksia ovat Cushingin oireyhtymä, Cushingin oireyhtymään liittyvät oireet, lisämunaisten 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 merkitsevää vaikutusta luun mineraalitiheyteen. Tietoja Symbicortin vaikutuksesta suuremmilla annoksilla ei ole.

Huolellisuutta on noudatettava siirrettäessä potilas Symbicort-hoitoon, jos on syytä epäillä, että lisämunaisten 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 lisämunaisten 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 lisämunaisten vajaatoimintariski pitkänkin ajan. Tällöin HPA-akselin toimintaa on seurattava säännöllisin väliajoin.

Pitkään kestävä hoito inhaloitavien kortikosteroidien suurilla annoksilla (erityisesti annossuosituksia ylittävillä annoksilla) voi myös aiheuttaa kliinisesti merkitsevää lisämunaisten suppressiota. Tästä syystä on harkittava systeemisen kortikosteroidisuojaan käyttöä stressitilanteissa kuten vakavien infektioiden tai elektiiivisten 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, kouristuskohtaukset, hypotensio ja hypoglykemia.

Systeemisen steroidilääkityksen 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 olla joskus tarpeen.

Suunielun kandidainfektioiden minimoimiseksi (ks. kohta 4.8) on potilasta kehoitettava kurklaamaan suunsa vedellä ja sylkemään se pois inhaloinnin jälkeen.

Samanaikaista hoitoa itrakonatsolin, ritonaviirin tai muun voimakkaan CYP3A4:n estäjän kanssa on vältettävä (ks. kohta 4.5). Jos tämä ei ole mahdollista, on lääkkeiden ottovälin oltava mahdollisimman pitkä.

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 kortikosteroideja.

Suurten  $\beta_2$ -adrenoseptoriagonistien 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. ksantiinijohdannaiset, steroidit ja diureetit. 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.

#### Keuhkokuume keuhkohtaumatautipotilailla

Inhaloitavia kortikosteroideja saavilla keuhkohtaumatautipotilailla on havaittu keuhkokuumeen ilmaantuvuuden lisääntymistä, myös sairaalahoitoa vaativaa keuhkokuumetta. Keuhkokuumeriskin kasvusta steroidiannoksen kasvun myötä on jonkin verran näyttöä, mutta tätä ei ole voitu varmasti osoittaa kaikissa tutkimuksissa.

Luotettava näyttö keuhkokuumeriskin suuruuden luokansisäisistä eroista eri inhaloitavien kortikosteroidivalmisteiden välillä ei ole.

Lääkärien on seurattava keuhkohtaumatautipotilaiden tilaa valppaasti keuhkokuumeen mahdollisen kehittymisen varalta, sillä näiden infektioiden kliiniset piirteet ovat samankaltaisia keuhkohtaumataudin pahenemisvaiheen oireiden kanssa.

Keuhkohtaumatautipotilailla keuhkokuumeen riskitekijöitä ovat mm. tupakoinnin jatkuminen, korkea ikä, alhainen painoindeksi ja vaikea keuhkohtaumatauti.

## **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-proteaasinestäjät) 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).

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 kinidiinin, disopyramidin, prokaiinamidin, fentiatsiinien ja trisyklisten antidepressanttien kanssa voi pidentää QTc-aikaa ja lisätä kammiotymioiden 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 arytmiian riskiä.

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

Hypokalemia voi lisätä alttiutta arytmioille, kun potilasta hoidetaan digitalisglykosideilla.

## **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. Lisääntymistutkimuksissa hyvin suurilla systeemisillä altituksilla 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.

### Imetys

Budesonidi erittyy äidinmaitoon. Tällä ei kuitenkaan oleteta olevan merkitystä imetettävään lapseen käytettäessä terapeutisia 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. Lisääntymistutkimuksissa eläimillä suurten, systeemisesti annettujen formoteroliannosten on osoitettu vähentävän jonkin verran urosrottien hedelmällisyyttä (ks. kohta 5.3).

## 4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Symbicort-valmisteella ei ole haitallista vaikutusta ajokykyyn tai koneiden käyttökykyyn tai vaikutus on mitätön.

## 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 ovat alla listattuna 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>Elinjärjestelmä</b>	<b>Yleisyys</b>	<b>Haittavaikutus</b>
Infektiot	Yleinen	Suunielun kandidainfektiot Keuhkokuume (keuhkohtaumatautipotilailla)
Immuunijärjestelmä	Harvinainen	Välittömät ja viivästyneet yliherkkyysreaktiot, 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
Psyykkiset 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 välirikarsina	Yleinen	Lievä ärsytys kurkussa, yskä, käheys
	Harvinainen	Bronkospasmi
Ruoansulatuselimistö	Melko harvinainen	Pahoinvointi
Iho ja ihonalainen kudosis	Melko harvinainen	Mustelmat
Luusto, lihakset ja sidekudosis	Melko harvinainen	Lihaskrampit

Suunielun Candida-infektio johtuu lääkkeen depositiosta. Tämän minimoimiseksi potilaalle on hyvä antaa ohjeet huuhtoa suu vedellä jokaisen annoksen jälkeen. Suunielun Candida-infektio reagoi yleensä hyvin paikalliseen sienilääkehoitoon ilman, että inhaloitavan kortikosteroidin käyttö täytyy keskeyttää.

Kuten muidenkin inhalaatiohoitojen yhteydessä, paradoksaalista bronkospasmia 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 infektioalttiutta ja stressinsietokyvyn heikkenemistä voi myös ilmetä. Nämä vaikutukset ovat todennäköisesti riippuvaisia annoksesta, altistusajasta, samanaikaisesta ja aikaisemmasta steroidialituksesta sekä yksilöllisestä herkyydestä.

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

#### Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden tutkimuskeskusta 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 tykittelytunteita. Sydämen tiheälyöntisyyttä, hyperglykemiaa, hypokaleemiaa, pidentynyttä QTc-aikaa, arytmiaa, pahoinvointia ja oksentelua on raportoitu yksittäisinä tapauksina. Tilanteen hallintaan saatetaan tarvita tukihoitoa 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 hyperkortisolismia 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 budesonidia ja formoterolia, joilla on erilaiset vaikutustavat ja niillä näyttää olevan additiivista vaikutusta keuhkohtaumataudin pahenemisvaiheiden vähentymisessä.

#### *Budesonidi*

Budesonidi on glukokortikosteroidi, jolla inhaloituna on annosriippuvainen tulehdusta vähentävä vaikutus hengitysteissä, mikä vähentää keuhkohtaumataudin 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 noin 12 tuntia kerta-annoksen jälkeen.

#### Kliininen teho ja turvallisuus

Symbicort 160 mikrog/4,5 mikrog -valmisteen (inhalaatiosumute, suspensio) tehoa ja turvallisuutta keuhkohtaumatautipotilaiden oireenmukaisessa hoidossa tutkittiin kahdessa 12 kuukauden pituisessa tutkimuksessa (tutkimukset 001 ja 003) ja yhdessä 6 kuukauden pituisessa tutkimuksessa (tutkimus 002). Tutkimuksissa 001, 002 ja 003 Symbicort 160 mikrog/4,5 mikrog -valmistetta (kaksi inhalaatiota kahdesti vuorokaudessa) verrattiin vastaaviin formoterolifumaraattidihydraattiannoksiin (4,5  $\mu\text{g}$ , kaksi inhalaatiota kahdesti vuorokaudessa) ja tutkimuksessa 002 vastaaviin budesonidiannoksiin (160  $\mu\text{g}$ , kaksi inhalaatiota kahdesti vuorokaudessa).

Ensisijaiset päätetapahtumat tutkimuksissa 001 ja 002 olivat uloshengityksen sekuntitilavuus ( $\text{FEV}_1$ ) ennen annostelua ja  $\text{FEV}_1$  tunti annostelun jälkeen sekä keuhkohtaumataudin pahenemisvaiheet tutkimuksessa 003. Kolmessa tutkimuksessa satunnaistettiin yhteensä 4 887 keskivaikeaa tai vaikeaa keuhkohtaumatautia sairastavaa potilasta, joista 1 178 satunnaistettiin saamaan Symbicort 160 mikrog/4,5 mikrog -valmistetta. Kaikkien kolmen tutkimuksen sisäänottokriteeri oli uloshengityksen sekuntitilavuus ( $\text{FEV}_1$ ) < 50 % viitearvosta ennen bronkodilataattoria. Bronkodilataattorin jälkeinen uloshengityksen sekuntitilavuuden ( $\text{FEV}_1$ ) mediaani tutkimusten seurantahetkellä oli 39 % viitearvosta.

Tutkimuksissa 001 ja 002 Symbicort 160 mikrog/4,5 mikrog -valmiste paransi annostelun jälkeistä uloshengityksen sekuntitilavuutta,  $\text{FEV}_1$  (keskimääräinen lisäys oli 180 ml tutkimuksessa 001 ja 170 ml tutkimuksessa 002), sekä uloshengityksen sekuntitilavuutta,  $\text{FEV}_1$ , ennen annostelua (jäännösarvo) (keskimääräinen lisäys oli 90 ml tutkimuksessa 001 ja 80 ml tutkimuksessa 002) lumelääkkeeseen verrattuna.

Tutkimuksissa 001 ja 002 Symbicort 160 mikrog/4,5 mikrog -valmiste paransi annostelun jälkeistä uloshengityksen sekuntitilavuutta,  $\text{FEV}_1$  (keskimääräinen lisäys oli 30 ml tutkimuksessa 001 ja 40 ml tutkimuksessa 002), sekä uloshengityksen sekuntitilavuutta,  $\text{FEV}_1$ , ennen annostelua (jäännösarvo) (keskimääräinen lisäys oli 40 ml tutkimuksessa 001 ja 40 ml tutkimuksessa 002) myös formoteroliin verrattuna.

Symbicort 160 mikrog/4,5 mikrog -valmiste vähensi 12 kuukauden pituisessa tutkimuksessa (001) tilastollisesti ja kliinisesti merkitsevästi vaikeita pahenemisvaiheita (määriteltiin keuhkoastmataudin pahenemiseksi, joka vaatii suun kautta otettavien kortikosteroidien käyttöä ja/tai sairaalahoitoa). Pahenemisvaiheet vähenivät 37 % ( $p < 0,001$ ) lumelääkkeeseen verrattuna ja 25 % ( $p = 0,004$ ) formoteroliin verrattuna. Symbicort pienensi merkittävästi ensimmäisen vaikean pahenemisvaiheen riskiä 34 % lumelääkkeeseen verrattuna ( $p < 0,001$ ) ja 23 % formoteroliin verrattuna ( $p = 0,015$ ).

Symbicort 160 mikrog/4,5 mikrog -valmiste vähensi molemmissa tutkimuksissa myös merkittävästi hengenahdistusta, päivittäistä oirelääkkeen käyttöä, yöheräämisiä ja paransi terveyteen liittyvää elämänlaatua (St. George's Respiratory Questionnaire (SGRQ) -kyselyn kokonaispistemäärä) lumelääkkeeseen verrattuna.

Molemmissa tutkimuksissa 001 ja 002 osalta potilaita mitattiin useita FEV<sub>1</sub> arvoja 12 tunnin ajalta. Mediaaniaika bronkodilataation alkuun (FEV<sub>1</sub> parani > 15 %) oli 5 minuuttia Symbicort 160 mikrog/4,5 mikrog -valmistetta saavilla potilailla. FEV<sub>1</sub>-arvon maksimaalinen parannus ilmeni noin kahden tunnin kuluttua annoksesta ja keuhkoputkia laajentava vaikutus säilyi yleensä tämän 12 tunnin ajan.

Toisessa 12 kuukauden pituisessa tutkimuksessa (003) Symbicort 160 mikrog/4,5 mikrog -valmiste vähensi tilastollisesti merkitsevästi vaikeiden pahenemisvaiheiden määrää 35 % ( $p < 0,001$ ) ja riskiä saada ensimmäinen pahenemisvaihe 21 % ( $p = 0,026$ ) formoteroliin verrattuna.

Hoito oli hyvin siedetty. Turvallisuuden arviointi kolmessa tutkimuksessa osoitti, että Symbicort-valmisteen turvallisuusprofiili oli yhdenmukainen Symbicort Turbuhaler -valmisteen ja inhaloitavien budesonidia tai formoterolia sisältävien erillisvalmisteiden kanssa.

#### Pediatriset potilaat

Symbicort 160 mikrog/4,5 mikrog -valmisteen käyttö lasten ja nuorten keuhkoastmataudin oireenmukaiseen hoitoon ei ole asianmukaista.

## **5.2 Farmakokineetiikka**

### Imeytyminen

Kun Symbicort 160 mikrog/4,5 mikrog -valmistetta (inhalaatiosumute, suspensio) annosteltiin (kaksi tai neljä inhalaatiota kahdesti vuorokaudessa) viiden päivän ajan terveille vapaaehtoisille tutkittaville, budesonidin pitoisuus plasmassa yleensä suureni suhteessa annokseen. Kumuloitumisindeksi oli budesonidiryhmässä 1,32 ja formoteroliryhmässä 1,77, kun annos oli kaksi inhalaatiota kahdesti vuorokaudessa.

Kerta-annostutkimuksessa keuhkoastmatautipotilaille annettiin 12 inhalaatiota Symbicort 80 mikrog/4,5 mikrog -valmistetta (inhalaatiosumute, suspensio) (kokonaisannos 960/54 µg). Budesonidin keskimääräinen huippupitoisuus 3,3 nmol/l plasmassa saavutettiin 30 minuutin kuluttua annostelusta kun taas formoterolin keskimääräinen huippupitoisuus 167 pmol/l plasmassa saavutettiin nopeasti 15 minuutin kuluttua annostelusta.

Kerta-annostutkimuksessa terveille vapaaehtoisille annettiin 8 inhalaatiota Symbicort 160 mikrog/4,5 mikrog -valmistetta (inhalaatiosumute, suspensio) (kokonaisannos 1 280/36 µg) ja Symbicort Turbuhaler 160 mikrog/4,5 mikrog -valmistetta (kokonaisannos 1280/36 µg). Symbicort-valmisteella (inhalaatiosumute, suspensio) vastaava määrä vaikuttavaa lääkeainetta imeytyi systeemiseen verenkiertoon kuin Symbicort Turbuhaler -valmisteella. 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-valmisteeseen (inhalaatiosumute, suspensio) systeeminen kokonaisaltistus suureni verrattuna valmisteeseen 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 %:sti ja budesonidi 90 %:sti plasman proteiineihin. Jakautumistilavuudet ovat noin 4 l/kg formoterolille ja 3 l/kg budesonidille. Formoteroli inaktivoituu konjugaation kautta (aktiivisia O-demetyloituneita ja deformatiiviteja muodostuu, mutta niitä ilmenee lähinnä inaktiivisten konjugaattien muodossa). Budesonidi käy läpi laajan ensikierron metabolian maksassa (noin 90 %) ja metaboloituu heikon glukokortikosteroidisen tehon omaaviksi metaboliiteiksi. Päämetaboliittien, 6-beeta-hydroksibudesonidi ja 16-alfahydroksiprednisoloni, 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, jota 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.

Budesonidin metabolia välittyy pääasiassa CYP3A4-entsyymien kautta. Budesonidin metaboliitit poistuvat virtsaan joko sellaisinaan tai konjugaatteina. Virtsasta on tavattu vain häviävän pieniä määriä puhdasta 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.

Lisääntymistutkimuksissa eläimillä kortikosteroidien, kuten budesonidin, on osoitettu lisäävän epämuodostumia (suulakihalkio, luuston epämuodostumat). Näiden eläinkokeiden tuloksilla ei kuitenkaan näytä olevan merkitystä ihmiselle käytettäessä suositeltuja annoksia.

Lisääntymistutkimuksissa eläimillä suurten, systeemisesti annettujen formoteroliannosten on osoitettu vähentävän urosrottien hedelmällisyyttä sekä lisäävän keskenmenoja että vähentävän varhaista syntymänjälkeistä eloonjääntä ja syntymäpainoa. Annokset ovat olleet huomattavasti suurempia kuin kliinisissä tutkimuksissa käytetyt. Näiden eläinkokeiden tuloksilla ei kuitenkaan näytä olevan merkitystä ihmiselle.

Farmakologista turvallisuutta, toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta, genotoksisuutta, karsinogeenisuutta sekä lisääntymis- ja kehitystoksisuutta koskevien konventionaalisten tutkimusten prekliiniset tulokset HFA-227-ponneaineesta, joka ei sisällä kloorifluorihiihivetyä (CFC:tä), eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmisille.

## **6. FARMASEUTTISET TIEDOT**

### **6.1 Apuaineet**

Apafluraani (HFA 227)

Povidoni

Makrogoli 1000

### **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 jäätymä. Suojaa kylmältä ja suoralta auringonvalolta.

Aseta suukappaleen suojusta 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 lämpötiloille. Älä puhkaise säiliötä. Säiliötä ei saa rikkoa, puhkaista tai polttaa edes tyhjänä.

### **6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko**

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 suojusta. Jokaisesta inhalaattorista saa 120 annosta (inhalaatiota) budesonidia/formoterolifumaraattidihydraattia 160/4,5 mikrogrammaa käyttökuntoon saattamisen jälkeen. Jokainen inhalaattori on yksittäispakattu foliolaminaattipussiin kuivausaineen kanssa.

### **6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle**

Ei erityisvaatimuksia.

## **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

AstraZeneca Oy

Itsehallintokuja 4

02600 Espoo

## **8. MYYNTILUVAN NUMERO**

32753

**9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 25.08.2016

**10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

31.5.2018