

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Symbicort Turbuhaler inhalaatiojauhe

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Jokainen inhaloitava annos (potilaan saama annos) sisältää 160 mikrogrammaa budesonidia ja 4,5 mikrogrammaa formoterolifumaraattidihydraattia.

Jokainen mitattavissa oleva annos sisältää 200 mikrogrammaa/inhalaatio budesonidia ja 6 mikrogrammaa/inhalaatio formoterolifumaraattidihydraattia.

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan

Laktoosimonohydraatti 730 mikrogrammaa/annos.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Inhalaatiojauhe.

Valkoinen jauhe.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Astma

Symbicort Turbuhaler -valmiste on tarkoitettu astman ylläpitohoitoon aikuisille ja nuorille (vähintään 12-vuotiaille), kun tarvitaan inhaloidun kortikosteroidin ja pitkävaikutteisen β_2 -adrenoseptoriagonistin yhdistelmää:

- potilaille, joiden oireita ei ole saatu hallintaan inhaloidulla kortikosteroidilla ja käyttämällä tarvittaessa lyhytvaikutteista β_2 -adrenoseptoriagonistia
- tai
- potilaille, joiden oireet on saatu riittävän hyvin hallintaan käyttämällä sekä inhaloitua kortikosteroidia että pitkävaikutteista β_2 -adrenoseptoriagonistia.

Keuhkohtaumatauti

Symbicort Turbuhaler -valmiste on tarkoitettu aikuisille (vähintään 18-vuotiaille) keuhkohtaumataudin (uloshengityksen sekuntikapasiteetti [FEV₁] < 70 % viitearvosta keuhkoputkia avaavan lääkkeen käytön jälkeen) oireenmukaiseen hoitoon, kun potilaalla on ilmennyt taudin pahenemisvaiheita huolimatta säännöllisestä hoidosta keuhkoputkia avaavalla lääkkeellä (ks. myös kohta 4.4).

4.2 Annostus ja antotapa

Antoreitti: Inhalaatioon

Annostus

Astma

Symbicort ei ole tarkoitettu astman aloitushoitoon. Symbicortin vaikuttavien aineiden annostus on yksilöllinen ja se tulee säätää astman vaikeusasteen mukaisesti. Tämä tulee ottaa huomioon ei ainoastaan aloitettaessa hoitoa yhdistelmävalmisteella, vaan myös ylläpitoannosta säädettyä. Jos potilas tarvitsee muita yhdistelmiä annoksista kuin on saatavilla yhdistelmävalmisteesta, tulee hänelle määrätä sopiva annos β_2 -adrenoseptoriagonistia ja/tai kortikosteroidia erillisistä inhalaattoreista.

Annos tulee säätää pienimpään riittävän tehokkaaseen annokseen, jolla oireet pysyvät hallinnassa. Lääkärin tulee arvioida 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.

Symbicortin kaksi hoitotapaa:

- A. Symbicort ylläpitohoito:** Symbicortia käytetään säännölliseen ylläpitohoitoon erillisen nopeavaikutteisen keuhkoputkia avaavan lääkkeen kanssa.
- B. Symbicort ylläpitohoito ja käyttö tarvittaessa:** Symbicortia käytetään säännölliseen ylläpitohoitoon sekä tarvittaessa astmaoireisiin.

A. Symbicort ylläpitohoito

Potilaita tulee neuvoa pitämään erillinen nopeavaikutteinen keuhkoputkia avaava lääke aina saatavilla.

Suosittelut annokset:

Aikuiset (vähintään 18-vuotiaat): 1-2 inhalaatiota kahdesti vuorokaudessa. Jotkut potilaat saattavat tarvita enimmillään 4 inhalaatiota kahdesti vuorokaudessa.

Nuoret (12–17 -vuotiaat): 1-2 inhalaatiota kahdesti vuorokaudessa.

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

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

Lapset (vähintään 6-vuotiaat): 6-11 -vuotiaille lapsille on saatavana miedompi vahvuus (80 mikrogrammaa/4,5 mikrogrammaa/inhalaatio).

Alle 6-vuotiaat lapset: valmistetta ei suositella alle 6-vuotiaille lapsille, sillä tietoa sen käytöstä näille potilaille ei ole riittävästi.

B. Symbicort ylläpitohoito ja käyttö tarvittaessa

Potilaat ottavat päivittäisen Symbicort-ylläpitoannoksen ja lisäksi tarvittaessa Symbicortia astmaoireisiin. Potilaita tulee neuvoa 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 käyttöä tarvittaessa tulisi erityisesti harkita potilaille:

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

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

Suosittelut annokset:

Aikuiset ja nuoret (vähintään 12-vuotiaat): Suositeltu ylläpitoannos on 2 inhalaatiota vuorokaudessa; joko 1 inhalaatio aamuin illoin tai 2 inhalaatiota joko aamulla tai illalla. Joidenkin potilaiden ylläpitoahoidossa 2 inhalaatiota 2 kertaa vuorokaudessa voi olla tarpeellinen. Potilaan tulisi ottaa 1 lisäinhalaatio tarvittaessa oireiden pahentuessa. Jos oireet jatkuvat vielä muutaman minuutin jälkeen tulisi potilaan ottaa toinen lisäinhalaatio. Yhdellä kertaa ei tule ottaa yli 6 inhalaatiota.

Suurempaa kuin 8 inhalaation vuorokautista kokonaisuudesta ei normaalisti tarvita. Rajoitetun ajan voidaan kuitenkin käyttää 12 inhalaatiota vuorokaudessa. Potilaiden, jotka käyttävät enemmän kuin 8 inhalaatiota vuorokaudessa, kehoitetaan ottamaan yhteyttä lääkäriin ylläpitoahoidon uudelleenarviointia varten.

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

Keuhkoastma

Suosittelut annokset:

Aikuiset: 2 inhalaatiota kahdesti vuorokaudessa.

Yleisinformaatiota

Erityisryhmät:

Iäkkäille potilaille ei ole erityisiä annossuosituksia. Symbicortin käytöstä maksan tai munuaisten vajaatoimintaa sairastavien potilaiden hoitoon ei ole tietoa. Koska sekä budesonidi että formoteroli poistuvat pääasiassa maksametabolian kautta, saattaa potilaan altistus budesonidille lisääntyä, jos hänellä on vakava maksakirroosi.

Antotapa

Ohjeet Symbicort Turbuhalerin oikeaan käyttöön:

Symbicort Turbuhaler toimii sisäänhengityksen voimalla. Kun potilas hengittää sisään inhalaattorin suukappaleen kautta, lääkeaine kulkeutuu ilman mukana hengitysteihin.

Huom! On tärkeää neuvoa potilasta

- lukemaan huolellisesti käyttöohjeet pakkauksessa olevasta pakkausselosteesta
- hengittämään sisään voimakkaasti ja syvään suukappaleen kautta varmistuakseen optimaalisen annoksen kulkeutumisen keuhkoihin
- olemaan hengittämättä ulos suukappaleen kautta
- sulkemaan Symbicort Turbuhaler huolellisesti käytön jälkeen
- kurlaamaan suunsa vedellä ja sylkemään se pois jokaisen ylläpitoannoksen inhaloinnin jälkeen nielun sienitautien minimoimiseksi. Jos sammasta esiintyy, potilaan tulee kurlata suunsa vedellä ja sylkeä se pois myös jokaisen tarvittaessa otetun inhalaation jälkeen.

Potilas ei maista tai tunne lääkettä Symbicort Turbuhaler -inhalaattoria käyttäessään, johtuen pienestä lääkeainemäärästä lääkkeenottokertaa kohti.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttaville aineille tai kohdassa 6.1 mainitulle apuaineelle (laktoosille, joka sisältää pieniä

määriä maitoproteiineja).

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

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

Jos potilas toteaa hoidon tehottomaksi tai ylittää suurimman suositellun Symbicort-annoksen, tulee hänen kääntyä lääkärin puoleen (ks. kohta 4.2). Äkillinen ja etenevä astman tai keuhkohtaumataudin paheneminen on henkeä uhkaava tilanne ja potilas tarvitsee tuolloin välittömästi lääkärin arviointia. Tällaisessa tilanteessa tulee harkita kortikosteroidilääkityksen tehostamista esim. oraalista kortikosteroidikuuria tai antibioottihoitoa, jos potilaalla on infektio.

Potilaita tulisi neuvoa pitämään oirelääke aina saatavilla joko Symbicort (astmapotilailla, jotka käyttävät Symbicortia ylläpitohoitoon ja tarvittaessa käyttöön) tai erillinen nopeavaikutteinen keuhkoputkia avaava lääke (potilailla, jotka käyttävät Symbicortia ainoastaan ylläpitohoitoon).

Potilaita tulee muistuttaa säännöllisen Symbicortin ylläpitoannoksen ottamisesta, vaikka oireita ei esiintyisikään.

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

Potilaille ei tule 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 tulee neuvoa jatkamaan lääkitystään, mutta ottamaan yhteyttä lääkärin, jos oireet pysyvät hallitsemattomina tai pahenevat Symbicort-hoidon aloituksen jälkeen.

Kliinisiä tutkimustuloksia ei ole Symbicort Turbuhaler-valmisteen käytöstä keuhkohtaumatautipotilaille, joiden FEV₁ olisi ollut ennen keuhkoputkia avaavan lääkkeen käyttöä > 50 % ja keuhkoputkia avaavan lääkkeen käytön jälkeen < 70 % viitearvosta (ks. kohta 5.1).

Kuten muunkin inhalaatiohoidon yhteydessä, paradoksaalista bronkospasmia voi esiintyä, ja hengityksen vinkuminen ja hengenahdistus voivat lisääntyä välittömästi inhalaation jälkeen. Jos potilaalla on paradoksaalista bronkospasmia, Symbicort-hoito täytyy keskeyttää 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 esiintyminen on vähemmän todennäköistä kuin käytettäessä oraalisia kortikosteroideja. Mahdollisia systeemivaikutuksia ovat Cushingin oireyhtymä, Cushingin oireyhtymään liittyvät oireet, lisämunaisten vajaatoiminta, lasten ja nuorten pituuskasvun hidastuminen, 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 mineraalitiheyteen kohdistuvan vaikutuksen mahdollisuus otettava huomioon. Tutkimuksissa, joissa

lapsille annettiin pitkään keskimäärin 400 mikrog (mitattuna annoksena) ja aikuisille 800 mikrog (mitattuna annoksena) inhaloitavaa budesonidia vuorokaudessa, ei ilmennyt merkitsevää vaikutusta luun mineraalitiheyteen. Tietoja Symbicortin vaikutuksesta suuremmilla annoksilla ei ole.

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

Inhaloidun budesonidihoidon edut vähentävät oraalisten steroidien tarvetta, mutta potilaan siirtyessä pois oraalisesta 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 annossuositukset ylittävillä annoksilla) voi myös aiheuttaa kliinisesti merkitsevää lisämunuaisten suppressiota. Tästä syystä on harkittava systeemisen kortikosteroidisuojan käyttöä stressitilanteissa kuten vakavien infektioiden tai elektiivisten kirurgisten toimenpiteiden yhteydessä. Steroidiannoksen nopea vähentäminen voi aiheuttaa akuutin Addisonin kriisin. Oireet ja merkit, joita voi esiintyä Addisonin kriisissä, saattavat olla jokseenkin epämääräisiä, mutta niihin sisältyvät ruokahaluttomuus, vatsakipu, painonlasku, väsymys, päänsärky, pahoinvointi, oksentelu, tajunnan heikentyminen, kouristuskohtaukset, hypotensio ja hypoglykemia. Systeemisen steroidiläsnä 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 esiintyy väsymystä, päänsärkyä, pahoinvointia ja oksentelua. Tämä on kuitenkin harvinaista. Tällaisissa tapauksissa suun kautta otettavien glukokortikosteroidien annoksen tilapäinen suurentaminen voi olla joskus tarpeen.

Suunielun sienitautien minimoimiseksi (ks. kohta 4.8) on potilasta kehoitettava kurlaamaan suunsa vedellä ja sylkemään se pois jokaisen ylläpitoannoksen inhaloinnin jälkeen. Jos sammasta esiintyy, potilaan on kurlattava suu vedellä ja sylkeä se pois myös jokaisen tarvittaessa otetun inhalaation jälkeen.

Samanaikaista hoitoa itrakonatsolin, ritonaviirin tai muun voimakkaan CYP3A4:n estäjän kanssa tulee välttää (ks. kohta 4.5). Jos tämä ei ole mahdollista on lääkkeiden ottovälin oltava mahdollisimman pitkä. Voimakkaita CYP3A4:n estäjiä käyttäville potilaille ei suositella Symbicort ylläpitohoitoa ja käyttöä tarvittaessa.

Symbicortia tulee käyttää varoen, jos potilaalla on tyreotoksikoosi, feokromosytooma, diabetes, hoitamaton hypokalemia, hypertrofisen obstruktiivinen kardiomyopatia, idiopaattinen subvalvulaarinen aorttastenoosi, vaikea hypertensio, aneurysma tai jokin muu vakava sydän-verisuonisairaus, kuten iskeeminen sydänsairaus, takyarytmioita tai vaikea-asteinen sydämen vajaatoiminta.

Varovaisuutta tulee noudattaa hoidettaessa potilaita, joilla on pidentynyt QT-aika. Formoteroli saattaa itse pidentää QT-aikaa.

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

Suurten β_2 -adrenoseptoriagonistiannosten käyttö voi johtaa potentiaalisesti vakavaan hypokalemiaan. β_2 -adrenoseptoriagonistien mahdollinen hypokaleeminen vaikutus saattaa voimistua, jos niiden kanssa

käytetään samanaikaisesti lääkkeitä, jotka voivat indusoida hypokaleemiaa tai vahvistaa hypokaleemista vaikutusta (esim. ksantiinijohdannaiset, steroidit ja diureetit). 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 kaliumpitoisuutta seurataan näissä tilanteissa.

Kuten kaikkien β_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.

Symbicort Turbuhaler sisältää laktoosimonohydraattia (alle 1 mg/inhalaatio). Tämä määrä ei normaalisti aiheuta ongelmia laktoosi-intoleranteille. Apuaineena käytetty laktoosi sisältää pieniä määriä maitoproteiineja, jotka saattavat aiheuttaa allergisia reaktioita.

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.

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.

Luotettavaa näyttöä 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, itraakonatsoli, vorikonatsoli, posakonatsoli, klaritromysiini, telitromysiini, nefatsodoni ja HIV-proteaasimestäjät) suurentavat todennäköisesti plasman

budesonidipitoisuutta huomattavasti, joten samanaikaista käyttöä on vältettävä. Jos tämä ei ole mahdollista, estäjä- ja budesonidilääkitysten ottamisen väliin tulee jättää mahdollisimman pitkä aika (ks. kohta 4.4). Voimakkaita CYP3A4:n estäjiä käyttäville potilaille ei suositella Symbicort ylläpitohoitoa ja käyttöä tarvittaessa.

Voimakas CYP3A4:n estäjä, ketokonatsoli (200 mg kerran vuorokaudessa), suurensi samanaikaisesti suun kautta annetun budesonidin (3 mg kerta-annos) pitoisuuden plasmassa keskimäärin kuusin-kertaiseksi. Kun ketokonatsolia annettiin 12 tuntia budesonidin jälkeen, pitoisuus suureni keskimäärin vain kolminkertaiseksi. Tämä osoittaa, että valmistaiden 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 Symbicortia ei tule antaa samanaikaisesti beetasalpaajien (mukaan lukien silmätipat) kanssa, ellei ole pakottavia syitä.

Samanaikainen hoito kinidiinin, disopyramidin, prokaiinamidin, fentiatsiinien, antihistamiinien (terfenadiini) ja trisyklisten antidepressanttien kanssa voi pidentää QT-aikaa ja lisätä kammioarytmioiden riskiä.

Lisäksi levodopa, levotyroksiini, oksitosiini ja alkoholi voivat voimistaa β_2 -sympatomimeettien vaikutusta sydämeen.

Samanaikainen hoito MAO:n estäjillä, mukaan lukien lääkaineet, 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 digitaalisglykosideilla.

Hypokalemia saattaa johtua β_2 -agonistihoidosta ja hypokalemia saattaa voimistua, jos samanaikaisesti käytetään ksantiinjohdannaisia, kortikosteroideja ja diureetteja (ks. kohta 4.4).

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

Pediatriset potilaat

Yhteisvaikutuksia on tutkittu vain aikuisille tehdyissä tutkimuksissa.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

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

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

Tiedot noin 2000 raskaudesta eivät osoita teratogeenisen riskin lisääntymistä inhaloidun budesonidin käytön yhteydessä. Eläinkokeissa glukokortikosteroidien on osoitettu aiheuttavan epämuodostumia (ks. kohta 5.3.). Löydös ei todennäköisesti ole relevantti ihmisille, 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.

Raskauden aikana Symbicortia tulee käyttää vain kun sen käytöstä saadun hyödyn arvioidaan ylittävän mahdolliset riskit. Pienintä riittävän tehokasta budesonidiannosta tulee käyttää astman ylläpitohoitoon.

Imetys

Budesonidi erittyy äidinmaitoon. Tällä ei kuitenkaan oleteta olevan merkitystä imettävään lapseen käytettäessä terapeutisia annoksia. Tiedot formoterolin kulkeutumisesta äidinmaitoon puuttuvat. Pieniä määriä formoterolia on löydetty imettävien rottaemojen maidosta. Symbicortin käyttöä imetyksen aikana tulee harkita 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

Symbicortilla ei ole haitallista vaikutusta ajokykyyn tai koneiden käyttökykyyn tai vaikutus on vähäinen.

4.8 Haittavaikutukset

Koska Symbicort sisältää sekä budesonidia että formoterolia, voi samanlaisia haittavaikutuksia esiintyä kuin näillä lääkeaineilla on erikseen käytettyinä. Haittavaikutusten esiintymisen lisääntymistä ei ole todettu näiden kahden lääkeaineen samanaikaisen käytön yhteydessä. Tavallisimpia lääkkeeseen liittyviä haittavaikutuksia ovat farmakologisesti ennustettavat β_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 ($\geq 1/1000$ ja $< 1/100$), harvinainen ($\geq 1/10\ 000$ ja $< 1/1000$) ja hyvin harvinainen ($< 1/10\ 000$).

Elinjärjestelmä	Yleisyys	Haittavaikutus
Infektiot	Yleinen	Suunielun kandidainfektiot Keuhkokuume (keuhkoahautautipotilailla)
Immuunijärjestelmä	Harvinainen	Välittömät ja viivästyneet yliherkkyysoireet, kuten eksanteema, urtikaria, kutina, dermatiitti, angioedeema ja anafylaktinen reaktio.
Umpieritys	Hyvin harvinainen	Cushingin oireyhtymä, lisämunaisten vajaatoiminta, pituuskasvun hidastuminen, luun mineraalitiheyden väheneminen
Aineenvaihdunta ja	Harvinainen	Hypokalemia

ravitsemus		
	Hyvin harvinainen	Hyperglykemia
Psyykkiset häiriöt	Melko harvinainen	Aggressiivisuus, psykomotorinen hyperaktiivisuus, ahdistuneisuus, unihäiriöt
	Hyvin harvinainen	Masennus, käyttäytymismuutokset (erityisesti 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, QT-ajan pidentyminen
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 sammasta esiintyy, potilaan on kurlattava suu vedellä myös jokaisen tarvittaessa otetun inhalaation jälkeen.

Kuten muidenkin inhalaatiohoitojen yhteydessä, paradoksaalista bronkospasmiä voi esiintyä hyvin harvoin (alle yhdellä henkilöllä 10 000:sta), ja 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 esiintyä erityisesti, kun on käytetty suuria annoksia pitkään. Tällaisten vaikutusten esiintymisen todennäköisyys on pienempi kuin nieltävien kortikosteroidien käytön yhteydessä. Mahdollisia systeemisiä vaikutuksia ovat Cushingin oireyhtymä, Cushingin oireyhtymään liittyvät oireet, lisämunuaisen suppressio, lasten ja nuorten kasvun hidastuminen, luun mineraalitiheyden lasku, kaihi ja glaukooma. Lisääntynyttä infektioltautta ja stressinsietokyvyn heikkenemistä voi myös esiintyä. Nämä vaikutukset ovat todennäköisesti riippuvaisia annoksesta, altistusajasta, samanaikaisesta ja aikaisemmasta steroidialtistuksesta sekä yksilöllisestä herkyydestä.

β_2 -adrenoseptoriagonisti hoito 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. Terveydenhuollon ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

Formoterolin yliannostus aiheuttaa todennäköisesti β_2 -adrenoseptoriagonisteille tyypillisiä haittavaikutuksia: vapinaa, päänsärkyä, sydämen tykyttelytuntemuksia. Sydämen tiheälyöntisyyttä, hyperglykemiaa, hypokalemiaa, pidentynyttä QT-aikaa, arytmiata, pahoinvointia ja oksentelua on raportoitu yksittäisinä tapauksina. Tilanteen hallintaan saatetaan tarvita tukilääkitystä 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 esiintyä systeemisiä glukokortikosteroidien vaikutuksia, kuten hyperkortisolismia oireita ja lisämunuaisen vajaatoimintaa.

Jos Symbicort-hoito keskeytetään yhdistelmävalmisteen formoteroliosan yliannostuksen vuoksi, tulee harkita 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 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 mekanisme ei täysin tunneta.

Formoteroli

Formoteroli on selektiivinen β_2 -adrenoseptoriagonisti, joka inhaloituna aiheuttaa nopean ja

pitkävaikutteisen relaksaation keuhkoputkien sileässä lihaksistossa potilaille, joilla on reversiibeli hengitysteiden ahtauma. Vaikutus on annosriippuvainen ja alkaa 1–3 minuutissa. Vaikutus kestää noin 12 tuntia kerta-annoksen oton jälkeen.

Kliininen teho ja turvallisuus

Astma

Budesonidi/formoteroli ylläpitohoidon kliininen teho

Aikuisille tehdyissä kliinisissä tutkimuksissa formoterolin lisääminen budesonidiin on vähentänyt astman oireita sekä pahenemisvaiheita ja parantanut keuhkofunktiota. Kahdessa 12 viikon tutkimuksessa budesonidi/formoterolin vaikutus keuhkofunktioon oli sama kuin budesonidin ja formoterolin erikseen inhaloituina, mutta parempi kuin budesonidin yksin. Kaikissa hoitoryhmissä käytettiin lyhytvaikutteista β_2 -adrenoseptoriagonistia tarvittaessa. Tänä aikana ei ole tullut esiin merkkejä antiastmaattisen vaikutuksen vähenemisestä.

Tehtiin kaksi 12 viikon tutkimusta, joissa oli mukana 265 iältään 6–11-vuotiasta lasta, joiden astman ylläpitohoitona oli budesonidi/formoteroli (80 mikrogrammaa / 4,5 mikrogrammaa / inhalaatio, 2 inhalaatiota kahdesti vuorokaudessa) ja tarvittaessa käytettiin lyhytvaikutteista β_2 -adrenoseptoriagonistia. Molemmista tutkimuksista keuhkojen toiminta parani ja hoito siedettiin hyvin verrattuna vastaavaan budesonidiannokseen yksin otettuna.

Budesonidi/formoteroli ylläpitohoidon ja tarvittaessa käytön kliininen teho

Kaikkiaan 12076 astmapotilasta osallistui 5 kaksoissokkoutettuun teho- ja turvallisuustutkimukseen (4447 jaettiin satunnaisesti budesonidi/formoteroli ylläpitohoito ja käyttö tarvittaessa -ryhmiin) 6 tai 12 kuukauden ajaksi. Potilailla tuli olla oireita säännöllisestä inhaloitavasta glukokortikosteroidilääkityksestä huolimatta.

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

Taulukko 2 Yhteenveto vaikeista astman pahenemisvaiheista kliinisissä tutkimuksissa

Tutkimusno Kesto	Hoitoryhmä	n	Vaikeat pahenemisvaiheet ^a	
			Vaiheet/ yhteensä	Vaiheet/ yhteensä
Tutkimus 735 6 kuukautta	Budesonidi/formoteroli 160/4,5 mikrog kahdesti vuorokaudessa + tarvittaessa	1103	125	0,23^b
	Budesonidi/formoteroli 320/9 mikrog kahdesti vuorokaudessa + terbutaliini 0,4 mg tarvittaessa	1099	173	0,32
	Salmeteroli/flutikasoni 2 x 25/125 mikrog kahdesti vuorokaudessa + terbutaliini 0,4 mg tarvittaessa	1119	208	0,38
Tutkimus 734 12 kuukautta	Budesonidi/formoteroli 160/4,5 mikrog kahdesti vuorokaudessa + tarvittaessa	1107	194	0,19^b
	Budesonidi/formoteroli 160/4,5 mikrog kahdesti vuorokaudessa + formoteroli 4,5 mikrog tarvittaessa	1137	296	0,29

Tutkimusnro Kesto	Hoitoryhmä	n	Vaikeat pahenemisvaiheet ^a	
			Vaiheet/ yhteensä	Vaiheet/ yhteensä
	Budesonidi/formoteroli 160/4,5 mikrog kahdesti vuorokaudessa + terbutaliini 0,4 mg tarvittaessa	1138	377	0,37

- a Hoito sairaalassa, ensiavussa tai hoito suun kautta otettavilla steroideilla
b 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 astmaoireiden takia, budesonidi/formoteroli sai aikaan yhtä nopean ja tehokkaan bronkokonstriktion lievittymisen kuin salbutamoli ja formoteroli.

Keuhkoahautautauti

Keskivaikeaa tai vaikeaa keuhkoahautautautia sairastaville potilaille tehtiin kaksi 12 kuukautta kestänyttä tutkimusta, joissa mitattiin Symbicortin vaikutusta keuhkojen toimintaan ja taudin pahenemisvaiheisiin, jotka määriteltiin suun kautta otettavan steroidilääkityksen ja/tai antibioottilääkityksen ja/tai sairaalahoidon tarpeen perusteella. Kummankin tutkimuksen sisäännottokriteerinä oli, että uloshengityksen sekuntitilavuus (FEV₁) oli < 50 % viitearvosta ennen keuhkoputkia avaavan lääkkeen käyttöä. Tutkimusten alussa uloshengityksen sekuntitilavuuden (FEV₁) mediaaniarvo oli 42 % viitearvosta keuhkoputkia avaavan lääkkeen käytön jälkeen.

Budesonidi/formoteroli vähensi keskimääräistä taudin pahenemisvaiheiden määrää merkitsevästi enemmän kuin pelkkä formoteroli tai lumelääke (1,4 vs 1,8-1,9 pahenemisvaihetta/vuosi). Budesonidi/formoteroli lyhensi hieman myös suun kautta otettuja kortikosteroidikuureja (kesto keskimäärin 7-8 verrattuna lumelääkittyjen 11-12 ja formoterolilla lääkittyjen 9-12 vrk/potilas/vuosi). Keuhkofunktioarvoja, kuten FEV₁, budesonidi/formoteroli ei parantanut merkitsevästi enempää kuin pelkkä formoteroli.

5.2 Farmakokineetiikka

Imeytyminen

Budesonidin ja formoterolin kiinteäannoksen yhdistelmä ja sitä vastaavat erillisvalmisteet ovat osoittautuneet bioekvivalenteiksi budesonidin ja formoterolin systeemisen altistuksen suhteen. Tästä riippumatta hieman suurempaa kortisolin erityksen suppressiota on todettu kiinteäannoksen yhdistelmän käytön jälkeen verrattuna erillisvalmisteisiin. Tällä erolla ei katsota olevan vaikutusta kliiniseen turvallisuuteen.

Farmakokineettisiä yhteisvaikutuksia budesonidin ja formoterolin välillä ei ole todettu.

Kummankin vaikuttavan aineen farmakokineettiset parametrit olivat suunnilleen samat käytettäessä budesonidia ja formoterolia joko erillisvalmisteina tai Symbicort Turbuhalerina. Budesonidin AUC on hieman suurempi, imeytymisnopeus nopeampi sekä huippupitoisuus plasmassa korkeampi, kun aine inhaloidaan kiinteästä yhdistelmästä. Formoterolin huippupitoisuus plasmassa oli kiinteästä yhdistelmästä sama kuin erillisvalmisteesta. Inhaloitu budesonidi imeytyy nopeasti ja huippupitoisuus plasmassa saavutetaan noin 30 minuutissa inhalaatiosta. Kliinisissä tutkimuksissa jauheinhaloitusta budesonidiannoksesta kulkeutui keuhkoihin noin 32–44 %. Budesonidin systeeminen hyötöosuus on noin

49 % inhaloidusta annoksesta. 6–16-vuotiaissa lapsissa keuhkocodepositio on samantasoista kuin samaa annosta käyttävissä aikuisissa. Niistä seuraavia pitoisuuksia plasmassa ei määritetty.

Inhaloitu formoteroli imeytyy nopeasti ja huippupitoisuus plasmassa saavutetaan noin 10 minuutissa. Kliinisissä tutkimuksissa Turbuhalerilla inhaloidusta formoteroliannoksesta kulkeutui keuhkoihin noin 28–49 %. Formoterolin systeeminen hyötöosuus on noin 61 % inhaloidusta annoksesta.

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 deformyloituneita metaboliitteja muodostuu, mutta niitä esiintyy lähinnä inaktiivisten konjugaattien muodossa). Budesonidi läpikäy laajan ensikierron metabolian maksassa (noin 90 %) ja metaboloituu heikon glukokortikosteroidisen tehon omaaviksi metaboliiteiksi. Päämetaboliittien, 6-beeta-hydroksibudesonidi ja 16-alfa-hydroksiprednisoloni, 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. Virtsaasta 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 lasten ja 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.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Laktoosimonohydraatti (sisältää maitoproteiineja).

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

3 vuotta.

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

Symbicort Turbuhaler on sisäänhengityksen voimalla toimiva moniannosjauheinhalaattori. Turbuhaler on valkoinen, jossa on punainen kierrettävä rengas. Turbuhaler on valmistettu eri muovimateriaaleista (PP, PC, HDPE, LDPE, LLDPE, PBT). Kukin ulkopakkaus sisältää 1 inhalaattorin, jossa on 30 annosta tai 1, 2, 3, 10 tai 18 inhalaattoria, joissa on 60 tai 120 annosta.

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

16151

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 15.1.2001
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 24.7.2014

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

6.8.2019