

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 ylläpitoehdoissa 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 ylläpitoehdon uudelleenarviointia varten.

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

Keuhkoahdistauti

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

Annostusohje

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).

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.

Suunielun sienitautien minimoimiseksi (ks. kohta 4.8) on potilasta kehotettava 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.

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.

Sairauden paheneminen

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.

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.

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

Siirtyminen suun kautta annettavasta hoidosta

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 oraalista 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.

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.

Apuaineet

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.

Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa

Samanaikaista hoitoa itakonatsolin, 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.

Varovaisuus tiettyjen sairauksien yhteydessä

Symbicortia tulee käyttää varoen, jos potilaalla on tyreotoksikoosi, feokromosytooma, diabetes, hoitamaton hypokalemia, hypertrofinen 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.

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 hypokalemiaa 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.

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

Systeemiset vaikutukset

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, lisämunuaisten 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 mineraalitiheyden 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.

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.

Lisämunuaisten toiminta

Systeemisen steroidiläsän tai inhaloitavan budesonidin käyttöä ei saa lopettaa äkillisesti.

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 elektivisten 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.

Paradoksaalinen bronkospasmi

Kuten muunkin inhalaatiohoidon yhteydessä, paradoksaalista bronkospasmiä voi esiintyä, ja hengityksen vinkuminen ja hengenahdistus voivat lisääntyä välittömästi inhalaation jälkeen. Jos potilaalla on paradoksaalista bronkospasmiä, 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).

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. Kortikosteroidihoitoon 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.

Keuhkohtaumatautipotilaat

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).

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.

Lääkärrien 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, itraconatsoli, 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 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 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 itraconatsolia (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 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 digitaalisglykosideilla.

Hypokalemia saattaa johtua β_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.

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 ylläpitoon.

Imetys

Budesonidi erittyy äidinmaitoon. Tällä ei kuitenkaan oleteta olevan merkitystä imetettävään lapseen käytettäessä terapeuttisia 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 koneidenkäyttökykyyn

Symbicortilla ei ole haitallista vaikutusta ajokykyyn tai koneidenkäyttökykyyn tai vaikutus on vähäinen.

4.8 Haittavaikutukset

Koska Symbicort sisältää sekä budesonidia että formoterolia, voi samanlaisia haittavaikutuksia esiintyä kuin näillä lääkeaineilla on erikseen käytettynä. 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. Esiintyvyyden määrittely 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 (keuhkohtaumatautipotilailla)
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
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, dysfonia, mukaan lukien käheys
	Harvinainen	Bronkospasmi
Ruoansulatuselimistö	Melko harvinainen	Pahoinvointi
Iho ja ihonalainen kudος	Melko harvinainen	Mustelmat
Luusto, lihakset ja sidekudos	Melko harvinainen	Lihaskrampit

Suunielun Candida-infektio johtuu lääkkeen deponiosta. 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 infektioalttiutta 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-haittatasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden 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, hypokaleemiaa, pidentynyttä QT-aikaa, arytmiaa, 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 inhalaattorit, 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 mekanismeja 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 keuhkofunktion 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

Tutkimusnro 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
	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.

Keuhkoahaumatauti

Keskivaikeaa tai vaikeaa keuhkoahaumatautia 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 sisäänottokriteerinä 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 kiinteäannoksinen yhdistelmä ja sitä vastaavat erillisvalmisteet ovat osoittautuneet bioekvivalenteiksi budesonidin ja formoterolin systeemisen altistuksen suhteen. Tästä riippumatta hieman suurempaa kortisolin erityksen suppressiota on todettu kiinteäannoksisen 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 hyötyosuus on noin 49 % inhaloitusta annoksesta. 6–16-vuotiaissa lapsissa keuhkodepositio 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 inhaloitusta formoteroliannoksesta kulkeutui keuhkoihin noin 28–49 %. Formoterolin systeeminen hyötyosuus on noin 61 % inhaloitusta 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 deformatiivisia metabolitteja muodostuu, mutta niitä esiintyy lähinnä inaktiivisten konjugaattien muodossa). Budesonidi läpikäy laajan ensikierron metabolian maksassa (noin 90 %) ja metaboloituu heikon glukokortikosteroidisen tehon omaaviksi metaboliteiksi. 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 % inhaloitusta 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-entsyymin 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 pakkaus koot

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

12.01.2022

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Symbicort Turbuhaler inhalationspulver

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje avgiven dos (den dos som lämnar munstycket) innehåller 160 mikrogram budesonid och 4,5 mikrogram formoterolfumaratdihydrat per inhalation.

Varje uppmätt dos innehåller: budesonid 200 mikrogram/inhalation och formoterolfumarat dihydrat 6 mikrogram/inhalation.

Hjälpämne med känd effekt

Laktosmonohydrat 730 mikrogram per avgiven dos.

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1

3. LÄKEMEDELSFORM

Inhalationspulver

Vitt pulver

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Astma

Symbicort Turbuhaler är avsett för vuxna och ungdomar (från 12 år), för regelbunden behandling av bronkialastma, när kombinationsbehandling (inhalationssteroid och långverkande β_2 -adrenoceptoragonist) är lämplig för:

- Patienter som inte uppnår adekvat symtomkontroll med inhalationssteroid och behovsmedicinering med inhalerad kortverkande β_2 -adrenoceptoragonist.
- eller
- Patienter som redan har adekvat symtomkontroll med inhalationssteroid och långverkande β_2 -adrenoceptoragonist.

Kroniskt obstruktiv lungsjukdom (KOL)

Symbicort Turbuhaler är indicerad till vuxna från 18 års ålder för symtomatisk behandling av patienter med KOL med forcerad expiratorisk volym under 1 sekund (FEV_1) <70 % av förväntat värde (efter bronkdilaterare) och en exacerbationshistorik i anamnesen trots regelbunden behandling med bronkdilaterare (se även avsnitt 4.4).

4.2 Dosering och administreringsätt

Administreringsväg: 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 insättning av kombinationspreparat och när underhållsdosen justeras. Om enskilda patienter skulle behöva en doskombination utöver vad som finns tillgängligt i kombinationsinhalatorn, bör lämplig dos av β_2 -adrenoceptoragonist och/eller kortikosteroid i separata inhalatorer ordinerars.

Dosen ska titreras till den lägsta dos vid vilken effektiv symptomkontroll uppnås. Patienten ska regelbundet kontrolleras av läkare/sjukvårdspersonal för optimal inställning av doseringen. När symptomkontroll 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 vid behov för symptomlindring.
- B. Symbicort underhålls- och vidbehovsbehandling:** Symbicort används som underhållsbehandling men även som vidbehovsbehandling för symptomlindring.

A. Symbicort underhållsbehandling

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

Rekommenderad dosering:

Vuxna (från 18 år): 1-2 inhalationer 2 gånger per dygn. Vissa patienter kan behöva upp till maximalt 4 inhalationer 2 gånger per dygn.

Ungdomar (12-17 år): 1-2 inhalationer 2 gånger per dygn.

När symptomkontroll uppnåtts med dosering 2 gånger per dygn kan Symbicort, efter att läkare bedömt att en långverkande bronkdilaterare i kombination med en inhalerad kortikosteroid behövs för att nå symptomkontroll, 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 (från 6 år): En lägre styrka (80 mikrogram/4,5 mikrogram/inhalation) finns tillgänglig för barn 6-11 år.

Barn under 6 år: Symbicort rekommenderas inte till barn under 6 år eftersom tillgängliga data är begränsade.

B. Symbicort underhålls- och vidbehovsbehandling

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

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 2 inhalationer dagligen, antingen 1 inhalation 2 gånger dagligen (morgon och kväll) eller 2 inhalationer 1 gång dagligen (antingen morgon eller kväll). För vissa patienter kan 2 inhalationer 2 gånger dagligen vara lämpligt. Patienter bör ta 1 extra inhalation vid behov för symtomlindring. Ytterligare 1 inhalation bör tas om symtomen kvarstår efter några minuter. Fler än 6 inhalationer ska inte tas vid samma tillfälle.

En dygnsdos på mer än 8 inhalationer behövs vanligtvis inte, men upp till 12 inhalationer per dygn kan användas under begränsad tid. De patienter som använder fler än 8 inhalationer 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.

KOL

Rekommenderad dos:

Vuxna: 2 inhalationer 2 gånger per dygn.

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.

Administreringssätt

Instruktioner för korrekt användning av Symbicort Turbuhaler:

Inhalatorn är inandningsdriven, vilket innebär att substansen följer med den inandade luften ned till luftvägarna när patienten inhalerar genom munstycket.

Observera: Det är viktigt att instruera patienten

- att noggrant läsa den bruksanvisning som ingår i bipacksedeln som finns i varje förpackning.
- att andas in djupt och kraftigt genom munstycket för att säkerställa att en optimal dos når lungorna.
- att aldrig andas ut genom munstycket.
- att sätta tillbaka skyddshylsan på Symbicort Turbuhaler inhalatorn efter användning.
- att skölja ur munnen med vatten efter varje underhållsdos 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.

Det kan hända att patienten inte känner någon smak eller på annat sätt märker läkemedlet eftersom mängden av de verksamma ämnena i varje dos är mycket liten.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot de aktiva substanserna eller mot hjälpämnet som anges i avsnitt 6.1 (laktos, som innehåller små mängder mjölkprotein).

4.4 Varningar och försiktighet

Doseringsråd

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).

Patienten ska instrueras att alltid ha sin vid-behovsmedicin 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 bör påminnas om att dagligen ta sin underhållsdos av Symbicort enligt läkarens ordination, även vid symtomfrihet.

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

Vid utsättning av medicineringen 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.

Försämring av sjukdom

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.

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). Plötslig och progressiv försämrad kontroll av astma eller KOL är potentiellt livshotande, varför patienten ska uppmanas att kontakta läkare för bedömning. Ökad dosering av kortikosteroid bör övervägas, t.ex. en kur orala kortikosteroider och vid samtidig infektion också tilläggsbehandling med antibiotika.

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

Övergång från oral behandling

Försiktighet måste iakttas vid behandling av patienter som överförs från systemiskt verkande kortikosteroider till Symbicort om misstanke om störd hypofys-binjurebarkfunktion föreligger.

Inhalationsbehandling med budesonid minskar normalt behovet av orala steroider, men hos patienter som överförs från orala steroider finns risk för kvardröjande nedsatt binjurereserv under avsevärd tid. Återhämtning kan ta avsevärd tid efter avslutad oral steroidterapi och därför kan patienter som överförs till inhalationsterapi med budesonid vara kvar i riskzonen för försämrad binjurefunktion under längre tid. I sådana fall bör HPA-axeln monitoreras regelbundet.

Under övergång från oral terapi till Symbicort Turbuhaler upplevs en generellt lägre systemisk steroideffekt som kan resultera i uppträdande av allergiska reaktioner eller symtom på artrit. De visar sig som rinit, eksem och muskel- och ledsmärter. 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 glukokortikoider.

Hjälpämnen

Symbicort innehåller laktosmonohydrat (mindre än 1 mg per inhalation). Denna mängd orsakar vanligtvis inga problem för laktosintoleranta personer. Hjälpämnet laktos innehåller små mängder mjölkprotein, vilket kan orsaka allergiska reaktioner.

Interaktioner med andra läkemedel

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

Försiktighet med särskilda sjukdomar

Symbicort ska ges med försiktighet till patienter med tyreotoxikos, feokromocytom, diabetes mellitus, obehandlad hypokalemi, hypertrof obstruktiv kardiomyopati, idiopatisk subvalvulär aortstenos, allvarlig hypertoni, aneurysm eller annan allvarlig hjärtsjukdom som ischemisk hjärtsjukdom, takyarytmi eller svår hjärtsvikt.

Försiktighet ska iakttas vid behandling av patienter med förlängt QTc-intervall. Formoterol i sig själv kan orsaka förlängning av QTc-intervallet.

Potentiellt allvarlig hypokalemi kan uppstå vid β_2 -adrenoceptoragonist terapi i höga doser. Samtidig behandling med β_2 -adrenoceptoragonister och läkemedel som kan inducera hypokalemi eller potentiella hypokalemiska effekter, t.ex. xantinderivat, steroider och diuretika kan potentiella hypokalemiska effekter av β_2 -adrenoceptoragonister. Särskild försiktighet rekommenderas vid instabil astma med varierande behov av anfallskuperande 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. Serumkaliumnivån bör hållas under uppsikt under dessa omständigheter.

Som för andra β_2 -adrenoceptoragonister bör utökade blodglukosmätningar övervägas för patienter med diabetes.

Behovet av inhalerad kortikosteroid samt dosering bör utvärderas på nytt hos patienter med aktiv eller inaktiv tuberkulos, svamp eller virusinfektion i luftvägarna.

Systemiska effekter

Systempåverkan kan förekomma vid inhalationsbehandling med alla kortikosteroider, särskilt efter höga doser under längre behandlingsperioder. Det är mindre troligt att denna påverkan uppträder vid inhalationsbehandling jämfört med när kortikosteroider ges peroralt. Eventuella systembiverkningar inkluderar Cushings syndrom, cushingoida tecken, binjuresuppression, hämmad längdtillväxt hos barn och ungdomar, minskad bentäthet, katarakt och glaukom, och mer sällsynt en rad psykologiska störningar eller beteendestörningar innefattande psykomotorisk hyperaktivitet, sömnstörningar, oro, depression eller aggression (särskilt hos barn) (se avsnitt 4.8).

Potentiell effekt på bentäthet bör övervägas, framförallt för patienter som får långvarig behandling med höga doser med samtidig förekomst av riskfaktorer för osteoporos. Långtidsstudier på barn med genomsnittlig dygnsdos inhalerad budesonid på 400 mikrogram (uppmätt dos) och i vuxna med dygnsdos på 800 mikrogram (uppmätt dos) har inte visat någon signifikant effekt på benmineraldensitet. Det finns ingen information om effekten av högre doser Symbicort.

Synrubbing kan rapporteras vid systemisk och topisk användning av kortikosteroider. Om en patient inkommer med symptom 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.

Binjurefunktion

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

Långvarig behandling med höga doser inhalerad steroid, i synnerhet i högre än rekommenderade doser, 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. Symtom och tecken på akut adrenal kris kan vara otydliga men kan innefatta anorexi, buksmärtor, viktninskning, trötthet, huvudvärk, illamående, kräkningar, minskad medvetenhetsgrad, konvulsioner, hypotension och hypoglykemi.

Paradoxal bronkospasm

Som vid annan inhalationsterapi kan paradoxal bronkospasm inträffa med ökad väsende andning och andnöd omedelbart efter dosering. Om patienten upplever paradoxal bronkospasm ska Symbicort sättas ut omedelbart, behandlingen omvärderas och alternativ terapi ges om det är nödvändigt. Paradoxal bronkospasm svarar på snabbverkande inhalerade bronkdilaterare och ska användas för behandling genast (se avsnitt 4.8).

Pediatrik population

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

Begränsade data från långtidsstudier indikerar att de flesta barn och ungdomar som behandlas med inhalerad 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.

KOL-population

Det finns inga kliniska studiedata på Symbicort Turbuhaler för KOL-patienter med en FEV₁ >50 % av förväntat värde före bronkdilaterare och med en FEV₁ <70 % av förväntat värde efter bronkdilaterare (se avsnitt 5.1).

En ökning av incidensen av pneumoni, inklusive pneumoni som kräver inläggning på sjukhus, har observerats hos patienter med KOL som får inhalerade kortikosteroider. Det finns viss evidens för en ökad risk för pneumoni vid höjningar av steroiddosen, men detta har inte slutgiltigt påvisats i alla studier.

Det finns ingen slutgiltig klinisk evidens för skillnader inom klassen inhalerade kortikosteroider när det gäller pneumoniriskens storleksordning.

Läkare bör vara fortsatt vaksamma när det gäller möjlig utveckling av pneumoni hos patienter med KOL eftersom de kliniska tecknen på sådana infektioner överlappar symtomen på KOL-exacerbationer.

Risikfaktorer för pneumoni hos patienter med KOL inkluderar nuvarande rökning, hög ålder, lågt kroppsmasseindex (BMI) och allvarlig KOL.

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 (se 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 för höga doser inhaled budesonid tyder på att markanta ökning av plasmanivåerna (i genomsnitt fyra gånger) kan förekomma om itraconazol, 200 mg en gång dagligen, administreras samtidigt som inhaled 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 den kardiella toleransen för β_2 -sympatomimetika.

Samtidig behandling med monoaminoxidas hämmare inklusive substanser med liknande effekter såsom furazolidin och prokarbazin kan leda till blodtrycksstegring.

Det finns en ökad risk för arytmier hos patienter som ges samtidig anestesi med halogenerade vätekarbonater.

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

Hypokalemi kan öka benägenheten för hjärtarytmi hos patienter som behandlas med digitalisglukosider.

Behandling med β_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 data från behandling av

gravida kvinnor. Data från en embryonal-/fosterutvecklingsstudie på råttor visade inte någon ytterligare effekt av kombinationen.

Klinisk erfarenhet från behandling med formoterol under graviditet är begränsad. Djurförsök har visat reproduktionstoxikologiska effekter vid mycket höga systemexponeringar (se avsnitt 5.3).

Data från ungefär 2000 graviditeter tyder inte på någon ökad risk för missbildningar vid behandling med budesonid. Djurförsök har visat att glukokortikosteroider kan 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 hos vuxna och permanenta förändringar i glukokortikoidreceptortäthet, neurotransmitteromsättning samt beteende, vid exponering understigande det teratogena dosintervallet.

Under graviditet bör Symbicort ges först då nyttan överväger de tänkbara riskerna. Lägsta effektiva dos av budesonid ska eftersträvas samtidigt som risken för ett försämrat astmatillstånd beaktas.

Amning

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

Fertilitet

Det saknas data om budesonids eventuella effekt på fertiliteten. Reproduktionsstudier på djur har visat att formoterol kan ge en något nedsatt fertilitet hos hanråttor vid hög systemisk exponering (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.

4.8 Biverkningar

Eftersom Symbicort innehåller både budesonid och formoterol förväntas samma biverkningsmönster som finns rapporterat för respektive substans. Samtidig administrering av de två substanserna har inte bidragit till ökad förekomst av biverkningar. De vanligaste biverkningarna är farmakologiskt förutsägbara biverkningar av β_2 -adrenoceptoragonister såsom tremor och palpitationer. Dessa är vanligen lätta och försvinner oftast efter några dagars behandling.

Biverkningar, relaterade till budesonid eller formoterol, redovisas nedan enligt organklass och frekvens. Frekvenserna definieras enligt: mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$) och mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$).

Klassificering av organsystem	Frekvens	Biverkning
Infektioner och infestationer	Vanlig	Candidainfektioner i munhåla och svalg Pneumoni (hos KOL-patienter)
Immunsystemet	Sällsynt	Omedelbara eller försenade överkänslighetsreaktioner, t.ex. exantem, urtikaria, pruritus, dermatit, angioödem och

		anafylaktisk reaktion
Endokrina systemet	Mycket sällsynt	Cushings syndrom, binjuresuppression, hämmad längdtillväxt, minskad bentäthet
Metabolism och nutrition	Sällsynt	Hypokalemi
	Mycket sällsynt	Hyperglukemi
Psykiska störningar	Mindre vanlig	Aggression, psykomotorisk hyperaktivitet, oro, sömnstörningar
	Mycket sällsynt	Depression, beteendestörningar (främst hos barn)
Centrala och perifera nervsystemet	Vanlig	Huvudvärk, tremor
	Mindre vanlig	Yrsel
	Mycket sällsynt	Smakförändringar
Ögon	Mindre vanlig	Dimsyn (se även avsnitt 4.4)
	Mycket sällsynt	Katarakt och glaukom
Hjärtat	Vanlig	Palpitationer
	Mindre vanlig	Takykardi
	Sällsynt	Hjärtarytmier, t.ex. förmaksflimmer, supraventrikulär takykardi, extrasystoli
	Mycket sällsynt	Angina pectoris. Förlängning av QTc-intervallet
Blodkärl	Mycket sällsynt	Variationer i blodtryck
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	Vanlig	Lätt halsirritation, hosta, dysfoni inklusive heshet
	Sällsynt	Bronkospasm
Magtarmkanalen	Mindre vanlig	Illamående
Hud och subkutan vävnad	Mindre vanlig	Blåmärken
Muskuloskeletala systemet och bindväv	Mindre vanlig	Muskelkramper

Candidainfektion i munhåla och svalg beror på upplagring av läkemedel. Patienten bör instrueras att skölja ur munnen med vatten efter varje underhållsdos vilket minimerar infektionsrisken.

Candidainfektion i munhåla och svalg svarar vanligen på topikal antimykotisk behandling utan att inhalationsbehandling med kortikosteroid behöver avbrytas. Vid Candidainfektion i munhåla och svalg bör patienten även skölja ur munnen med vatten efter varje dos som tas vid behov.

Som med annan inhalationsterapi kan paradoxal bronkospasm inträffa i sällsynta fall, färre än 1 av 10 000 användare, med plötsligt ökad pipande andning eller andnöd efter inhalation. Paradoxal bronkospasm svarar på snabbverkande inhalerade bronkdilaterare som bör ges direkt. Symbicort ska utsättas omedelbart, patienten ska utvärderas och alternativ terapi insättas vid behov (se avsnitt 4.4).

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

Behandling med β_2 -adrenoceptoragonister kan orsaka ökade halter i blodet av insulin, fria fettsyror, glycerol och ketonroppar.

Pediatrik population

Det rekommenderas att längden kontrolleras regelbundet hos barn som får långvarig behandling med inhalerade 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

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 FIMEA

4.9 Överdoser

En överdos av formoterol leder sannolikt till effekter typiska för β_2 -adrenoceptoragonister: tremor, huvudvärk, hjärtklappning. Från enskilda fall har följande symtom rapporterats: takykardi, hyperglukemi, hypokalemi, förlängt QTc-intervall, arytmier, illamående och kräkningar. Stödande och symptomatisk behandling rekommenderas. En dos på 90 mikrogram given under tre timmar till patienter med akut bronkialobstruktion påvisade inte några säkerhetsproblem.

Akut överdosering med budesonid, även i höga doser, förväntas inte medföra några kliniska problem. Använt kroniskt i höga doser kan glukokortikosteroiders systemiska effekter såsom hyperkortisolism och binjurebarkssuppression uppkomma.

Om Symbicortbehandlingen måste utsättas till följd av en överdos av formoterolkomponenten ska underhåll med lämplig inhalerad kortikosteroid övervägas.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Medel vid obstruktiva luftvägssjukdomar: Adrenergika, inhalationer, ATC-kod: R03AK07

Verkningsmekanism och farmakodynamisk effekt

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 vid behovsbehandling, 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 β_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

Astma

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 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 β_2 -adrenoceptoragonist för vid behovsanvändning. Det fanns inga tecken på en minskad antiastmatisk effekt med tiden.

Två pediatrika 12-veckorsstudier har utförts, i vilka 265 barn i åldern 6-11 år behandlades med en underhållsdos av budesonid/formoterol (2 inhalationer av 80 mikrogram/4,5 mikrogram/inhalation två gånger dagligen) och en kortverkande β_2 -adrenoceptoragonist vid behov. I båda studierna förbättrades lungfunktionen och behandlingen tolererades väl jämfört med motsvarande dos av enbart budesonid.

Klinisk effekt av budesonid/formoterol underhålls- och vidbehovsbehandling

Totalt 12076 astmapatienter inkluderades i fem dubbelblindade effekt- och säkerhetsstudier som pågick i 6 eller 12 månader (4447 patienter var randomiserade till budesonid/formoterol som underhålls- och vidbehovsbehandling). De inkluderade patienterna skulle ha astmasymtom trots inhalationssteroider.

Budesonid/formoterol 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 vid högre underhållsdos och terbutalin som vidbehovsbehandling (studie 735) och budesonid/formoterol 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 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 ^a	
			Antal	Antal/ patientår
Studie 735 6 mån.	Budesonid/formoterol 160/4,5 µg bd + vid behov	1103	125	0,23^b
	Budesonid/formoterol 320/9 µg bd + terbutalin 0,4 mg vid behov	1099	173	0,32
	Salmeterol/flutikason 2 x 25/125 µg bd + terbutalin 0,4 mg vid behov	1119	208	0,38
Studie 734 12 mån.	Budesonid/formoterol 160/4,5 µg bd + vid behov	1107	194	0,19^b
	Budesonid/formoterol 160/4,5 µg bd + formoterol 4,5 µg vid behov	1137	296	0,29
	Budesonid/formoterol 160/4,5 µg bd + terbutalin 0,4 mg vid behov	1138	377	0,37

a Sjukhusinläggning, behandling på akuten eller behandling med orala steroider

b 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 ytterligare en 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 1847 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 snabb

och effektiv symtomlindring av bronkkonstriktion, liknande salbutamol och formoterol.

KOL

I två 12-månadersstudier utvärderades effekten på lungfunktion och antal exacerbationer (definierat som kurer av orala steroider och/eller antibiotika och/eller sjukhusinläggningar) hos patienter med måttlig till svår KOL. Inklusionskriterierna för båda studierna var $FEV_1 < 50\%$ av förväntat värde före bronkdilaterare. Median FEV_1 efter bronkdilaterare vid inklusion i studierna var 42 % av förväntat värde.

Medelantalet exacerbationer per år (definierat som ovan) var signifikant reducerat med budesonid/formoterol jämfört med behandling med enbart formoterol eller placebo (medelantal 1,4 jämfört med 1,8-1,9 i placebo/formoterol gruppen). Medelantalet dagar med orala kortikosteroider/patient under de 12 månaderna var reducerad i budesonid/formoterol gruppen (7-8 dagar/patient/år jämfört med 11-12 och 9-12 dagar i placebo respektive formoterol grupperna). Förändringar i lungfunktionsparametrar, såsom FEV_1 , var budesonid/formoterol inte bättre än behandling med enbart formoterol.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Den fixa kombinationen av budesonid och formoterol och motsvarande monoterapier har visats vara bioekvivalenta med avseende på systemisk exponering av budesonid respektive formoterol. Trots detta sågs en mindre ökning i kortisolsuppression efter administrering av den fixa kombinationen jämfört med monoprodukterna. Skillnaden bedöms inte påverka klinisk säkerhet.

Data har inte visat på några farmakokinetiska interaktioner mellan budesonid och formoterol.

Farmakokinetiska parametrar för budesonid och formoterol har visats jämförbara givna antingen som monoterapier eller som den fixa kombinationen. För budesonid var AUC något högre, absorptionshastigheten snabbare, och maximal plasmakoncentration högre efter administrering av den fixa kombinationen. För formoterol var maximal plasmakoncentration likartad efter administrering av den fixa kombinationen. Inhalerat budesonid absorberas snabbt och maximal plasmakoncentration uppnås inom 30 minuter efter inhalation. Den genomsnittliga lungdepositionen av budesonid efter inhalation via pulverinhalator har i studier visats vara 32 % till 44 % av avgiven dos. Den systemiska biotillgängligheten är cirka 49 % av avgiven dos. Hos barn 6–16 år är lungdepositionen inom samma storleksordning som hos vuxna, för samma dos. De resulterande plasmakoncentrationerna bestämdes ej.

Inhalerat formoterol absorberas snabbt och maximal plasmakoncentration uppnås inom 10 minuter efter inhalation. Lungdepositionen av formoterol, inhalerat via pulverinhalator, har i studier visats vara 28 % till 49 % av avgiven dos. Den systemiska biotillgängligheten är omkring 61 % av avgiven dos.

Distribution och metabolism

Plasmaproteinbindning 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 konjugering (aktiva O-demetylerade och deformylerade metaboliter bildas, men dessa förekommer huvudsakligen som inaktiverade konjugat). Budesonid genomgår en omfattande (ca 90 %) första-passage-metabolism i levern till metaboliter med låg glukokortikosteroid aktivitet. Glukokortikosteroidaktiviteten för huvudmetaboliterna, 6-beta-hydroxibudesonid och 16-alfa-hydroxiprednisolon, är mindre än 1 % av den för budesonid. Det finns ingen indikation på någon metabolisk interaktion eller bortträngningsinteraktion (displacement) mellan formoterol och budesonid.

Eliminering

Större delen av dosen formoterol omvandlas genom metabolism i levern följt av renal utsöndring. Efter

inhalation utsöndras 8 % till 13 % av avgiven dos formoterol ometaboliserad i urinen. Formoterol har ett högt systemiskt 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 återfinns i urinen. Budesonid har högt systemiskt clearance (ca 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 den administrerade dosen.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

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

I reproduktionsstudier i djur har kortikosteroider, såsom budesonid, visat sig kunna ge upphov till missbildningar av olika slag (gomspaltor, skelettmissbildningar). De djurexperimentella resultaten förefaller dock inte ha någon relevans för människa vid rekommenderade doser. Reproduktionsstudier med formoterol i djur har visat en något minskad fertilitet hos hanråttor vid hög systemexponering, samt implantationsförluster liksom minskad tidig postnatal överlevnad och minskad födelsevikt vid en systemexponering som avsevärt överstiger de nivåer som nås vid klinisk användning. De djurexperimentella resultaten förefaller dock inte ha någon relevans för människa.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Laktosmonohydrat (vilket innehåller mjölkprotein).

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

3 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Symbicort Turbuhaler är en inandningsdriven flerdospulverinhalator. Inhalatorn är vit med rött vred och är tillverkad av olika plastmaterial (PP, PC, HDPE, LDPE, LLDPE, PBT).

Varje förpackning innehåller 1 inhalator som innehåller 30 doser eller 1, 2, 3, 10 eller 18 inhalator(er) som vardera innehåller 60 eller 120 doser.

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
Självstyrelsegränden 4
02600 Esbo

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

16151

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 15.1.2001

Datum för den senaste förnyelsen: 24.7.2014

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

12.01.2022