

## VALMISTEYHTEENVETO

### 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

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

### 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

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

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

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

### 3. LÄÄKEMUOTO

Inhalaatiosumute, suspensio

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

### 4. KLIINiset TIEDOT

#### 4.1 Käyttöaiheet

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

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

#### 4.2 Annostus ja antotapa

Antoreitti: Inhalaatioon.

##### **Keuhkoastma**

*Suositteltu annos:*

*Aikuiset:* 2 inhalaatiota kaksi kertaa vuorokaudessa.

##### **Yleistä tietoa**

*Eriyiset potilasryhmät:*

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

*Pediatriset potilaat*

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

## Ohjeet Symbicort-valmisteen oikeaan käyttöön

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

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

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

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

### 4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttaville aineille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

### 4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

#### Annostusohje

Potilaita on neuvottava pitämään oirelääke aina saatavilla.

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

Suunielun sienitautien minimoimiseksi (ks. kohta 4.8) on potilasta kehoitettava kurlaamaan suunsa vedellä ja sylkemään se pois jokaisen ylläpitoannoksen inhaloimien jälkeen.

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

#### Sairauden paheneminen

Jos potilas toteaa hoidon tehottomaksi, hänen on käännyttävä lääkärin puoleen. Äkillinen ja etenevä keuhko- ja sydäntautien paheneminen on henkeä uhkaava tilanne ja silloin potilas tarvitsee välittömästi lääkärin arviointia. Tällaisessa tilanteessa on harkittava kortikosteroidilääkityksen tehostamista, esim. suun kautta otettavaa kortikosteroidikuuria tai antibioottihoitoa, jos potilaalla on infektio.

### Siirtyminen suun kautta annettavasta hoidosta

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

Inhaloidun budesonidihoidon edut vähentävät suun kautta otettavien steroidien tarvetta, mutta potilaan siirtyessä pois suun kautta otettavasta steroidihoidosta saattaa pidemmäksiin 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.

### Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa

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

### Varovaisuus tiettyjen sairauksien yhteydessä

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

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

Suurten  $\beta_2$ -adrenoseptoriagonistiannosten käyttö voi johtaa potentiaalisesti vakavaan hypokalemiaan.  $\beta_2$ -adrenoseptoriagonistien mahdollinen hypokaleeminen vaikutus saattaa voimistua, jos niiden kanssa käytetään samanaikaisesti lääkkeitä, jotka voivat indusoida hypokalemiaa tai vahvistaa hypokaleemista vaikutusta (esim. ksantiinijohdannaiset, steroidit ja diureetit). On suositeltavaa, että seerumin kaliumarvoja seurataan näissä tilanteissa.

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

Jos potilaalla on aktiivinen tai latentti keuhkotuberkuloosi tai hengitysteiden sieni- tai virusinfektio, on arvioitava uudelleen, tarvitaanko inhaloitavaa kortikosteroideja.

### Systeemiset vaikutukset

Systeemisiä vaikutuksia voi ilmaantua kaikista inhaloiduista kortikosteroideista, varsinkin käytettäessä pitkään suuria annoksia. Näiden vaikutusten esiintyminen on vähemmän todennäköistä kuin käytettäessä oraalaisia 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 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.

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 steroidilisän 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 elekttiivisten 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).

#### Keuhkohtaumatautipotilaat

Kliinisiä tutkimustuloksia ei ole Symbicort-valmisteen käytöstä keuhkohtaumatautipotilaille, joiden FEV<sub>1</sub> olisi ollut ennen keuhkoputkia avaavan lääkkeen käyttöä > 50 % ja keuhkoputkia avaavan lääkkeen käytön jälkeen < 70 % viitearvosta (ks. kohta 5.1).

Inhaloitavia kortikosteroideja saavilla keuhkohtaumatautipotilaille 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.

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

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

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

#### *Farmakokineettiset yhteisvaikutukset*

Voimakkaat CYP3A4:n estäjät (esim. ketokonatsoli, itrakonatsoli, vorikonatsoli, posakonatsoli, klaritromysiini, telitromysiini, nefatsodoni ja HIV-proteaasinestäjät) suurentavat todennäköisesti plasman budesonidipitoisuutta huomattavasti, joten samanaikaista käyttöä on vältettävä. Jos tämä ei

ole mahdollista, estäjä- ja budesonidilääkitysten ottamisen väliin on jätettävä mahdollisimman pitkä aika (ks. kohta 4.4).

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

#### *Farmakodynaamiset yhteisvaikutukset*

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

Samanaikainen hoito kinidiinin, disopyramidin, prokaiinamidin, fentiatsiinien ja trisyklisten antidepressanttien kanssa voi pidentää QTc-aikaa ja lisätä kammioarytmioiden riskiä.

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

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

Samanaikainen anestesia halogenoiduilla hiilivedyillä lisää arytmiian riskiä.

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

Hypokalemia voi lisätä alttiutta arytmioille, kun potilasta hoidetaan digitalisglykosideilla.

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

### Raskaus

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

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

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

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

Symbicort-valmistetta tule käyttää raskauden aikana vain kun sen käytöstä saadun hyödyn arvioidaan ylittävän mahdolliset riskit.

### Imetys

Budesonidi erittyä 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. Symbicort-valmisteen käyttöä imetyksen aikana on harkittava ainoastaan silloin, kun äidin saama hyöty arvioidaan suuremmaksi kuin lapseen kohdistuvat mahdolliset riskit.

### Hedelmällisyys

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

## **4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn**

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

## **4.8 Haittavaikutukset**

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

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

**Taulukko 1**

<b>Elinjärjestelmä</b>	<b>Yleisyys</b>	<b>Haittavaikutus</b>
Infektiot	Yleinen	Suunielun kandidainfektiot Keuhkokuume (keuhkohtaumatautipotilailla)
Immuunijärjestelmä	Harvinainen	Välittömät ja viivästyneet yliherkkyysoireet, kuten eksanteema, urtikaria, kutina, dermatiitti, angioedeema ja anafylaktinen reaktio.
Umpieritys	Hyvin harvinainen	Cushingin oireyhtymä, lisämunuaisten vajaatoiminta, pituuskasvun hidastuminen, luun mineraalitiheyden väheneminen
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	Harvinainen	Hypokalemia
	Hyvin harvinainen	Hyperglykemia
Psykkiset häiriöt	Melko harvinainen	Aggressiivisuus, psykomotorinen hyperaktiivisuus, ahdistuneisuus, unihäiriöt
	Hyvin harvinainen	Masennus, käyttäytymismuutokset (pääosin lapsilla)
Hermosto	Yleinen	Päänsärky, vapina
	Melko harvinainen	Heitehuimaus
	Hyvin harvinainen	Makuhäiriöt
Silmät	Melko harvinainen	Näön hämärtyminen (ks. myös kohta 4.4)
	Hyvin harvinainen	Kaihi ja glaukooma
Sydän	Yleinen	Palpitaatio
	Melko harvinainen	Takykardia

	Harvinainen	Rytmihäiriöt, kuten eteisvärinä, supraventrikulaarinen takykardia, lisälyönnit
	Hyvin harvinainen	Angina pectoris, QTc-ajan piteneminen
Verisuonisto	Hyvin harvinainen	Verenpaineen vaihtelut
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	Yleinen	Lievä ärsytys kurkussa, yskä, dysfonia, mukaan lukien 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 annoksen jälkeen. Suunielun Candida-infektio reagoi yleensä hyvin paikalliseen sienilääkehoitoon ilman, että inhaloitavan kortikosteroidin käyttö täytyy keskeyttää.

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

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

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

#### Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

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

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

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

## 4.9 Yliannostus

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

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

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

## 5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

### 5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Obstruktiivisten hengitystiesairauksien lääkkeet, adrenergiset inhalaatiot.

ATC-koodi: R03AK07

#### Vaikutusmekanismi ja farmakodynaamiset vaikutukset

Symbicort sisältää budesonidia ja formoterolia, joilla on erilaiset vaikutustavat ja niillä näyttää olevan additiivista vaikutusta keuhkoastmataudin pahenemisvaiheiden vähentymisessä.

#### *Budesonidi*

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

#### *Formoteroli*

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

#### Kliininen teho ja turvallisuus

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

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

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



(jännösarvo) (keskimääräinen lisäys oli 90 ml tutkimuksessa 001 ja 80 ml tutkimuksessa 002) lumelääkkeeseen verrattuna.

Tutkimuksissa 001 ja 002 Symbicort 160 mikrog/4,5 mikrog -valmiste paransi annostelun jälkeistä uloshengityksen sekuntitilavuutta, FEV<sub>1</sub> (keskimääräinen lisäys oli 30 ml tutkimuksessa 001 ja 40 ml tutkimuksessa 002), sekä uloshengityksen sekuntitilavuutta, FEV<sub>1</sub>, ennen annostelua (jännösarvo) (keskimääräinen lisäys oli 40 ml tutkimuksessa 001 ja 40 ml tutkimuksessa 002) myös formoteroliin verrattuna.

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

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

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

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

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

#### Pediatriset potilaat

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

## **5.2 Farmakokineetiikka**

### Imeytyminen

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

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

Kerta-annostutkimuksessa terveille vapaaehtoisille annettiin 8 inhalaatiota Symbicort 160 mikrog/4,5 mikrog -valmistetta (inhalaatiosumute, suspensio) (kokonaisannos 1 280/36 µg) ja Symbicort Turbuhaler 160 mikrog/4,5 mikrog -valmistetta (kokonaisannos 1280/36 µg). Symbicort-

valmisteella (inhalaatiosumute, suspensio) vastaava määrä vaikuttavaa lääkeainetta imeytyi systeemiseen verenkiertoon kuin Symbicort Turbuhaler -valmisteella. Symbicort-valmisteen (inhalaatiosumute, suspensio) budesonidiosan AUC oli 90 % Turbuhaler-vertailuvalmisteen AUC:sta. Symbicort-valmisteen (inhalaatiosumute, suspensio) formoteroliosan AUC oli 116 % Turbuhaler-vertailuvalmisteen AUC:sta.

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

*AeroChamber Plus Flow Vu* -tilajatkkeen kautta annetun Symbicort-valmisteen (inhalaatiosumute, suspensio) systeeminen kokonaisaltistus suureni verrattuna valmisteen antoon ilman tilajatketta: keskimääräinen AUC suureni budesonidilla 68 % ja formoterolilla 77 %. Altistuksen havaittiin kuitenkin suurenevan tilajatkkeen käytön yhteydessä eniten niillä tutkittavilla, joilla altistus ilman tilajatketta oli pieni (mitä todennäköisimmin huonon inhalaatiotekniikan vuoksi).

Farmakokineettisiä yhteisvaikutuksia budesonidin ja formoterolin välillä ei ole todettu.

#### Jakautuminen ja biotransformaatio

Formoteroli sitoutuu noin 50 %:sesti ja budesonidi 90 %:sesti plasman proteiineihin. Jakautumistilavuudet ovat noin 4 l/kg formoterolille ja 3 l/kg budesonidille. Formoteroli inaktivoituu konjugaation kautta (aktiivisia O-demetyloituneita ja deformatiivisia metaboliitteja muodostuu, mutta niitä ilmenee lähinnä inaktiivisten konjugaattien muodossa). Budesonidi käy läpi laajan ensikierron metabolian maksassa (noin 90 %) ja metaboloituu heikon glukokortikosteroidisen tehon omaaviksi metaboliiteiksi. Päämetaboliittien, 6-beeta-hydroksibudesonidi ja 16-alfahydroksiprednisoloni, glukokortikosteroidinen teho on alle 1 % budesonidin tehosta. Merkkejä metabolisista yhteisvaikutuksista tai muista syrjäytyksistä 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 munuaisten vajaatoimintaa sairastavien potilaiden elimistössä ei tunneta. Jos potilaalla on maksasairaus, saattaa hänen altistuksensa budesonidille ja formoterolille lisääntyä.

#### Lineaarisuus/ei-lineaarisuus

Systeeminen altistus sekä budesonidille että formoterolille korreloi lineaarisesti annosteltuun annokseen.

### **5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta**

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

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

Lisääntymistutkimuksissa eläimillä suurten, systeemisesti annettujen formoteroliannosten on osoitettu

vähentävän urosrottien hedelmällisyyttä sekä lisäävän keskenmenoja että vähentävän varhaista syntymänjälkeistä eloonjääntä ja syntymäpainoa. Annokset ovat olleet huomattavasti suurempia kuin kliinisissä tutkimuksissa käytetyt. Näiden eläinkokeiden tuloksilla ei kuitenkaan näytä olevan merkitystä ihmiselle.

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

## **6. FARMASEUTTISET TIEDOT**

### **6.1 Apuaineet**

Apaflooraani (HFA 227)  
Povidoni  
Makrogoli 1000

### **6.2 Yhteensopimattomuudet**

Ei oleellinen.

### **6.3 Kestoaika**

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

### **6.4 Säilytys**

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

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

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

### **6.5 Pakkaustyyppi ja pakkaus koko**

Paineistettu, sisäpuolelta päällystetty alumiinisäiliö, joka on suljettu annoksen mittaavalla venttiilillä ja yhdistetty annoslaskuriin. Säiliö on kiinnitetty punaiseen muoviseen annostelijaan, jossa on valkoinen muovinen suukappale ja integroitu harmaa muovinen suojus. Jokaisesta inhalaattorista saa 120 annosta (inhalaatiota) budesonidia/formoterolifumaraattidihydraattia 160/4,5 mikrogrammaa käyttökuntoon saattamisen jälkeen. Jokainen inhalaattori on yksittäispakattu foliolaminaattipussiin kuivausaineen kanssa.

### **6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle**

Ei erityisvaatimuksia.

## **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

AstraZeneca Oy

Itsehallintokuja 4  
02600 Espoo

**8. MYYNTILUVAN NUMERO**

32753

**9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 25.08.2016

**10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

22.11.2021

## PRODUKTRESUMÉ

### 1. LÄKEMEDLETS NAMN

Symbicort, 160 mikrog/4,5 mikrog/puff inhalationsspray, suspension

### 2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje avgiven dos (som lämnar inhalatorn) innehåller: budesonid 160 mikrogram/puff och formoterolfumaratdihydrat 4,5 mikrogram/puff.

Detta är ekvivalent med en uppmätt dos som innehåller budesonid 200 mikrogram/puff och formoterolfumaratdihydrat 6 mikrogram/puff.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

### 3. LÄKEMEDELSFORM

Inhalationsspray, suspension.

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

### 4. KLINISKA UPPGIFTER

#### 4.1 Terapeutiska indikationer

##### **Kroniskt Obstruktiv Lungsjukdom, KOL**

Symbicort är avsett för vuxna över 18 år, för symtomatisk behandling av patienter med kroniskt obstruktiv lungsjukdom (KOL) med forcerad expiratorisk volym under 1 sekund ( $FEV_1$ ) <70 % av beräknat normalvärde (efter bronkdilatation) och anamnes på exacerbationer trots regelbunden behandling med bronkdilaterare. (se även avsnitt 4.4).

#### 4.2 Dosering och administreringsätt

Administreringsätt: Användning för inhalation.

##### **KOL**

*Rekommenderad dos*

*Vuxna:* 2 puffar två gånger dagligen.

##### **Allmän information**

*Speciella patientgrupper:*

Ingen dosjustering krävs till äldre patienter. Det finns inga tillgängliga data för användning av Symbicort till patienter med nedsatt lever- eller njurfunktion. Eftersom budesonid och formoterol främst elimineras genom levermetabolism kan en ökad exponering förväntas hos patienter med allvarlig levercirros.

*Pediatrisk population*

Det finns ingen relevant användning av Symbicort 160 mikrogram/4,5 mikrogram till barn i åldern 11 år eller under, eller till ungdomar mellan 12 och 17 år för symtomatisk behandling av KOL.

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

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

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

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

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

### 4.3 Kontraindikationer

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

### 4.4 Varningar och försiktighet

#### Doseringsråd

Patienten ska instrueras att alltid ha sin vidbehovs-inhalator tillgänglig.

Patienten ska påminnas om att 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 att ha inhalerat dosen.

Det rekommenderas att patienten inte avbryter behandlingen med Symbicort utan övervakning av läkare.

#### Försämring av sjukdom

Om patienten upplever att behandlingen inte ger effekt måste han/hon söka läkare. Plötslig och progressivt försämrad kontroll av KOL är potentiellt livshotande, och patienten måste genomgå akut medicinsk bedömning. I denna situation bör ökad dosering av kortikosteroider övervägas, t.ex. en kur orala kortikosteroider, eller antibiotikabehandling om det föreligger en infektion.

### Övergång från oral behandling

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

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

Under övergång från oral terapi till Symbicort upplevs en generellt lägre systemisk steroideffekt som kan leda till allergiska symtom eller artritssymtom, t.ex. rinit, eksem och muskel- och ledsmärta. Specifik behandling bör sättas in för dessa tillstånd. Ett generellt tillstånd av glukokortikoidinsufficiens bör misstänkas i sällsynta fall om patienten har symtom som trötthet, huvudvärk, illamående och kräkningar. I dessa fall kan det vara nödvändigt att tillfälligt öka dosen orala glukokortikosteroider.

### Interaktioner med andra läkemedel

Samtidig behandling med itraconazol, ritonavir eller andra potenta CYP3A4-hämmande läkemedel bör undvikas (se avsnitt 4.5). Om detta ej är möjligt bör tidsintervallet mellan administreringarna av de interagerande läkemedlen vara så långt som möjligt.

### Försiktighet vid 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 andra allvarliga hjärt-kärlsjukdomar som ischemisk hjärtsjukdom, takarytmier eller svår hjärtsvikt.

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

Potentiellt allvarlig hypokalemi kan uppstå vid höga doser av  $\beta_2$ -adrenoceptoragonister. Samtidig behandling med  $\beta_2$ -adrenoceptoragonister och läkemedel som kan inducera hypokalemi eller potentiella hypokalemiska effekter, t.ex. xantinderivat, steroider och diuretika, kan förstärka en eventuell hypokalemisk effekt av  $\beta_2$ -adrenoceptoragonister. Rekommendationen är att nivåerna av serumkalium övervakas under dessa omständigheter.

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

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

### Systemiska effekter

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

Man bör ha de potentiella effekterna på bentätheten i åtanke, i synnerhet för patienter som får långvarig behandling med höga doser och samtidigt har riskfaktorer för osteoporos. Långtidsstudier med inhalerad budesonid hos barn vid dagliga medeldoser på 400 mikrogram (uppmätt dos) eller hos

vuxna vid dagliga doser på 800 mikrogram (uppmätt dos) har inte visat några signifikanta effekter på benthäthet. Det finns ingen information om effekten av högre doser av Symbicort.

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

#### Binjurfunktion

Tilläggsbehandling med systemiska steroider ska inte avbrytas abrupt.

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

#### Paradoxal bronkospasm

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

#### KOL-population

Det finns inga kliniska studiedata om Symbicort angående KOL-patienter med en  $FEV_1 > 50\%$  av beräknat normalvärde före bronkdilatation och med en  $FEV_1 < 70\%$  av beräknat normalvärde efter bronkdilatation (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, itrakonazol, vorikonazol, posakonazol, klaritromycin, telitromycin, nefazodon och HIV-proteashämmare) markant ökar plasmanivåerna av budesonid och samtidig användning bör undvikas. Om detta inte är möjligt bör tidsintervallet mellan administrering av hämmaren och budesonid vara så långt som möjligt (avsnitt 4.4).



Den potenta CYP3A4-hämmaren ketokonazol, 200 mg en gång dagligen, ökade plasmanivåerna av samtidigt oralt administrerad budesonid (en singeldos på 3 mg) i genomsnitt sex gånger. När ketokonazol administrerades 12 timmar efter budesonid ökade koncentrationen i genomsnitt endast tre gånger, vilket visar att skilda administreringstidpunkter kan minska ökningen av plasmanivåerna. Begränsade data om denna interaktion med höga doser inhaled budesonid tyder på att markanta ökning av plasmanivåerna (i genomsnitt fyra gånger) kan förekomma om itrakonazol, 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 och tricykliska antidepressiva kan förlänga QTc-intervallet och öka risken för ventrikulära arytmier.

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

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

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

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

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

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

### Graviditet

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

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

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

Djurstudier har också visat att prenatal överexponering för glukokortikoider kan ha ett samband med ökad risk för intrauterin tillväxthämning, kardiovaskulär sjukdom i vuxen ålder och permanenta förändringar av glukokortikoidreceptortätheten, omsättningen av neurotransmittorer och beteendet, vid exponering understigande det teratogena dosintervallet.

Under graviditet bör Symbicort endast ges när nyttan uppväger de potentiella riskerna.

### Amning

Budesonid utsöndras i bröstmjolk. Vid terapeutiska doser förväntas dock ingen påverkan på det ammade barnet. Det är inte känt om formoterol passerar över i bröstmjolk. Hos råttor har små mängder

formoterol uppmäts i mjölken. Behandling med Symbicort av kvinnor som ammar ska endast övervägas om den förväntade nyttan för modern överväger varje potentiell risk för barnet.

#### Fertilitet

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

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

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

#### **4.8 Biverkningar**

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

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

**Tabell 1**

Klassificering av organsystem	Frekvens	Biverkning
Infektioner och infestationer	Vanliga	Candidainfektioner i munhåla och svalg Pneumoni (hos KOL-patienter)
Immunsystemet	Sällsynta	Omedelbara eller fördröjda överkänslighetsreaktioner, t.ex. exantern, urtikaria, pruritus, dermatit, angioödem och anafylaktisk reaktion
Endokrina systemet	Mycket sällsynta	Cushings syndrom, binjuresuppression, hämmad längdtillväxt, minskad bentäthet
Metabolism och nutrition	Sällsynta	Hypokalemi
	Mycket sällsynta	Hyperglykemi
Psykiska störningar	Mindre vanliga	Aggression, psykomotorisk hyperaktivitet, ångest, sömnstörningar
	Mycket sällsynta	Depression, beteendeförändringar (främst hos barn)
Centrala och perifera nervsystemet	Vanliga	Huvudvärk, tremor
	Mindre vanliga	Yrsel
	Mycket sällsynta	Smakförändringar
Ögon	Mindre vanlig	Dimsyn (se även avsnitt 4.4)
	Mycket sällsynta	Katarakt och glaukom
Hjärtat	Vanliga	Palpitationer
	Mindre vanliga	Takykardi
	Sällsynta	Hjärtarytmier, t.ex. förmaksflimmer, supraventrikulär takykardi, extrasystoli
	Mycket sällsynta	Angina pectoris, förlängning av QTc-intervallet
Blodkärl	Mycket sällsynta	Variationer i blodtryck
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	Vanliga	Lätt halsirritation, hosta, dysfoni inklusive heshet
	Sällsynta	Bronkospasm
Magtarmkanalen	Mindre vanliga	Illamående
Hud och subkutan vävnad	Mindre vanliga	Blåmärken

Muskuloskeletala systemet och bindväv	Mindre vanliga	Muskelkramper
---------------------------------------	----------------	---------------

Candidainfektion i munhåla och svalg beror på deponering av läkemedel. Genom att instruera patienten att skölja munnen med vatten efter varje doseringstillfälle minimerar man risken. Candidainfektion i munhåla och svalg svarar vanligen på topikal antimykotisk behandling utan att man behöver sätta ut den inhalede kortikosteroiden.

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

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

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

#### Rapportering av misstänkta biverkningar

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

webbplats: [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi)  
 Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea  
 Biverkningsregistret  
 PB 55  
 00034 FIMEA

## 4.9 Överdoser

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

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

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

## 5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

### 5.1 Farmakodynamiska egenskaper

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

ATC-kod: R03AK07

### Verkningsmekanismer och farmakodynamiska effekter

Symbicort innehåller budesonid och formoterol, vilka har olika verkningsmekanismer och visar additiva effekter med avseende på reduktion av KOL-exacerbationer.

#### *Budesonid*

Budesonid är en glukokortikosteroid som har en dosberoende antiinflammatorisk effekt i luftvägarna efter inhalation, vilket resulterar i minskade symtom och färre KOL-exacerbationer. Inhalerad budesonid har färre allvarliga biverkningar än systemiska kortikosteroider. Den exakta verkningsmekanismen för den antiinflammatoriska effekten av glukokortikosteroider är inte känd.

#### *Formoterol*

Formoterol är en selektiv  $\beta_2$ -adrenoceptoragonist, som efter inhalation ger snabb och långverkande relaxation av den glatta muskulaturen i bronkerna hos patienter med 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

Effekten och säkerheten för Symbicort (inhalationsspray, suspension) 160 mikrogram/4,5 mikrogram vid symptomatisk behandling av patienter med KOL har utvärderats i två 12-månadersstudier (studie 001 och 003) och en 6-månadersstudie (studie 002). Symbicort 160 mikrogram/4,5 mikrogram, 2 inhalationer två gånger dagligen, jämfördes med motsvarande dos av formoterolfumaratdihydrat (4,5  $\mu$ g, 2 inhalationer två gånger dagligen) i studie 001, 002 och 003 och motsvarande dos av budesonid (160  $\mu$ g, 2 inhalationer två gånger dagligen) i studie 002.

De primära effektmåtten var FEV<sub>1</sub> före dosering och FEV<sub>1</sub> 1 timme efter dosering (dalvärde) (studie 001 och 002) och KOL-exacerbationer (studie 003). Totalt 4 887 patienter med medelsvår till svår KOL randomiserades till de 3 studierna varav 1 178 behandlades med Symbicort 160 mikrogram/4,5 mikrogram. Inklusionskriterierna för alla tre studierna var FEV<sub>1</sub> före bronkdilatation på <50 % av förväntat normalvärde. Median-FEV<sub>1</sub> efter bronkdilatation vid screening i studierna var 39 % av förväntat normalvärde.

I studie 001 och 002 var Symbicort 160 mikrogram/4,5 mikrogram överlägset placebo med avseende på FEV<sub>1</sub> efter dosering (180 ml respektive 170 ml medelökning) och FEV<sub>1</sub> före dosering (dalvärde) (90 ml respektive 80 ml medelökning).

I studie 001 och 002 var Symbicort 160 mikrogram/4,5 mikrogram även överlägset formoterol med avseende på FEV<sub>1</sub> efter dosering (30 ml respektive 40 ml medelökning) och FEV<sub>1</sub> före dosering (dalvärde) (40 ml respektive 40 ml medelökning).

I 12-månadersstudien (001) gav Symbicort 160 mikrogram/4,5 mikrogram statistiskt signifikant och kliniskt relevant minskning av antalet svåra exacerbationer (definierat som en försämring av KOL som krävde användning av orala steroider och/eller sjukhusinläggning), med en minskning på 37 % av exacerbationsfrekvensen ( $p < 0,001$ ) jämfört med placebo och en minskning på 25 % av exacerbationsfrekvensen ( $p = 0,004$ ) jämfört med formoterol. Symbicort minskade signifikant risken för tid till första svår exacerbation med 34 % jämfört med placebo ( $p < 0,001$ ) och med 23 % jämfört med formoterol ( $p = 0,015$ ).

Symbicort 160 mikrogram/4,5 mikrogram minskade också signifikant andfäddhet, daglig användning av vidbehovs-läkemedel och antalet uppvaknanden nattetid och signifikant förbättrade den hälsorelaterade livskvaliteten (mätt med total-scoren på St. George's Respiratory Questionnaire) jämfört med placebo i båda studierna.

Seriella FEV<sub>1</sub>-mätningar över 12 timmar utfördes i undergrupper av patienter i både studie 001 och 002. Den observerade mediantiden till tillslag av bronkdilatation (>15 % förbättring av FEV<sub>1</sub>) var 5 minuter hos patienter som fick Symbicort 160 mikrogram/4,5 mikrogram. Maximal

förbättring av FEV1 uppträdde cirka 2 timmar efter dosering och den bronkdilaterande effekten efter dosering bibehölls i allmänhet i 12 timmar.

I en andra 12-månadersstudie (003) gav Symbicort 160/4,5 µg statistiskt signifikanta minskningar av de svåra exacerbationerna jämfört med formoterol, med en minskning på 35 % av antalet exacerbationer ( $p < 0,001$ ) och en minskning på 21 % av risken för en första exacerbation ( $p = 0,026$ ).

Behandlingen tolererades väl. Utvärdering av säkerheten i de tre studierna visade en säkerhetsprofil för Symbicort som var konsistent med de etablerade profilerna för Symbicort Turbuhaler och inhälerade monoprodukter med budesonid och formoterol.

#### Pediatrisk population

Det finns ingen relevant användning av Symbicort 160 mikrogram/4,5 mikrogram till barn och ungdomar för symtomatisk behandling av KOL.

## 5.2 Farmakokinetiska egenskaper

#### Absorption

Efter administrering av Symbicort (inhalationsspray, suspension) 160 mikrogram/4,5 mikrogram (två eller fyra inhalationer två gånger dagligen) i 5 dagar till friska försökspersoner ökade plasmakoncentrationen av budesonid generellt i proportion till dosen. Ackumuleringsindex för den grupp som fick två inhalationer två gånger dagligen var 1,32 för budesonid och 1,77 för formoterol.

I en singeldosstudie gavs 12 inhalationer av Symbicort (inhalationsspray, suspension) 80 mikrogram/4,5 mikrogram (total dos 960/54 µg) till patienter med KOL. Den genomsnittliga toppkoncentrationen av budesonid i plasma på 3,3 nmol/l uppträdde 30 minuter efter dosering, medan den genomsnittliga toppkoncentrationen av formoterol i plasma på 167 pmol/l uppnåddes snabbt, 15 minuter efter dosering.

I en singeldosstudie gavs 8 inhalationer av Symbicort (inhalationsspray, suspension) 160 mikrogram/4,5 mikrogram (total dos 1 280/36 µg) och Symbicort Turbuhaler 160 mikrogram/4,5 mikrogram (total dos 1 280/36 µg) till friska frivilliga. Symbicort (inhalationsspray, suspension) tillförde en mängd aktivt läkemedel till systemcirkulationen som var jämförbar med den för Symbicort Turbuhaler. AUC för budesonidkomponenten i Symbicort (inhalationsspray, suspension) var 90 % av värdet med Turbuhaler-komparatorn. AUC för formoterolkomponenten i Symbicort (inhalationsspray, suspension) var 116 % av värdet med Turbuhaler-komparatorn.

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

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

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

#### Distribution och metabolism

Plasmaproteinbindningen är cirka 50 % för formoterol och 90 % för budesonid. Distributionsvolymen är cirka 4 l/kg för formoterol och 3 l/kg för budesonid. Formoterol inaktiveras via konjugeringsreaktioner (aktiva O-demetylerade och deformylerade metaboliter bildas, men dessa förekommer huvudsakligen som inaktiverade konjugat). Budesonid genomgår en omfattande (cirka 90-procentig) första-passage-metabolism i levern till metaboliter med låg glukokortikosteroidaktivitet. Glukokortikosteroidaktiviteten för huvudmetaboliterna, 6-beta-hydroxibudesonid och

16-alfa-hydroxiprednisolon, är mindre än 1 % av den för budesonid. Det finns inga indikationer på någon metabolisk interaktion eller bortträngningsinteraktion (displacement) mellan formoterol och budesonid.

#### Eliminering

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

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

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

#### Linjäritet/icke-linjäritet

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

### **5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter**

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

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

Prekliniska data om den CFC-fria drivgasen HFA 227 från gängse studier avseende säkerhetsfarmakologi, allmäntoxicitet, gentoxicitet, karcinogenicitet och reproduktionseffekter och effekter på utveckling visade inte några särskilda risker för människa.

## **6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER**

### **6.1 Förteckning över hjälpämnen**

Apafuran (HFA 227)  
Povidon  
Makrogol 1000

### **6.2 Inkompatibiliteter**

Ej relevant.

### **6.3 Hållbarhet**

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

### **6.4 Särskilda förvaringsanvisningar**

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

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

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

## **6.5 Förpackningstyp och innehåll**

En tryckbehållare i form av en ytbehandlad aluminiumburk, försluten med en doseringsventil och fäst vid en doseringsindikator. Behållaren sitter monterad i en röd inhalator av plast som har ett vitt munstycke i plast och en integrerad grå skyddskåpa i plast. Varje inhalator levererar 120 puffar med budesonid/formoterolfumaratdihydrat 160/4,5 mikrogram efter den initiala sprayningen av två puffar i luften (primningen). Varje inhalator är individuellt förpackad i en folielaminatpåse med ett torkmedel.

## **6.6 Särskilda anvisningar för destruktion**

Inga särskilda anvisningar.

## **7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

AstraZeneca Oy  
Självstyrelsegränden 4  
02600 Esbo

## **8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

32753

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

Datum för det första godkännandet: 25.08.2016

## **10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN**

22.11.2021