

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

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

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje avgiven dos (som lämnar inhalatorn) innehåller: budesonid 80 mikrogram/puff och formoterolfumaratdihydrat 2,25 mikrogram/puff.

Detta är ekvivalent med en uppmätt dos som innehåller budesonid 100 mikrogram/puff och formoterolfumaratdihydrat 3 mikrogram/puff.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Inhalationsspray, suspension.

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

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Astma

Symbicort är avsett för vuxna och ungdomar (från 12 år), för regelbunden behandling av astma, när kombinationsbehandling (inhalerad kortikosteroid och långverkande β_2 -adrenoreceptoragonist) är lämplig för:

- patienter som inte uppnår adekvat symtomkontroll med inhalerad kortikosteroid och behovsmedicinering med inhalerad kortverkande β_2 -adrenoreceptoragonist
- eller
- patienter som redan har adekvat symtomkontroll med både inhalerad kortikosteroid och långverkande β_2 -adrenoreceptoragonist.

4.2 Dosering och administreringsätt

Administreringsväg: Användning för inhalation.

Dosering

Astma

Symbicort är inte avsett som initial astmabehandling. Doseringen av komponenterna i Symbicort är individuell och ska anpassas efter sjukdomens svårighetsgrad. Detta ska beaktas både vid insättande av kombinationspreparat och när underhållsdosen justeras. Om en enskild patient skulle behöva en doskombination utöver vad som finns tillgängligt i kombinationsinhalator, bör lämplig dos av β_2 -adrenoreceptoragonist och/eller kortikosteroid förskrivas i separata inhalatorer.

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

Det finns två behandlingssätt med Symbicort:

A. Symbicort underhållsbehandling: Symbicort används som underhållsbehandling med en separat snabbverkande bronkdilatorare vid behov för symtomlindring.

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

A. Symbicort underhållsbehandling

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

Rekommenderade doser:

Vuxna (18 år och äldre): 2-4 inhalationer 2 gånger per dygn. Vissa patienter kan behöva upp till maximalt 8 inhalationer 2 gånger per dygn.

Ungdomar (12-17 år): 2-4 inhalationer 2 gånger per dygn.

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

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

Barn under 12 år: Det finns begränsat med data på Symbicort (inhalationsspray, suspension) 80 mikrogram/2,25 mikrogram/puff, därför är Symbicort underhållsbehandling inte rekommenderat för barn.

B. Symbicort underhålls- och vidbehovsbehandling

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

För patienter som tar Symbicort som vidbehovsbehandling bör förebyggande användning av Symbicort för allergen- och ansträngningsutlöst bronkkonstriktion diskuteras mellan läkare och patient; rekommenderad användning bör ta hänsyn till hur ofta behov uppstår. Om bronkdilatorare 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:

- otillräcklig 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.

Rekommenderade doser:

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

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

Barn under 12 år:

Symbicort underhålls- och vidbehovsbehandling rekommenderas inte till barn.

Allmän information

Särskilda 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 svår levercirros.

Anvisningar för korrekt användning av Symbicort

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

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

Obs: Patienter ska erhålla instruktioner om korrekt användning och skötsel av inhalator och spacer, och deras inhalationsteknik bör kontrolleras för att säkerställa en optimal tillförsel av läkemedlet 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.
- förbereda 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. Andas in långsamt och djupt och tryck samtidigt hårt på inhalatorn för att frigöra läkemedlet. Fortsätta att andas in och hålla andan i cirka 10 sekunder eller så länge som det känns bra. Inhalering samtidigt med aktivering av inhalatorn säkerställer att de aktiva substanserna når lungorna.
- skaka inhalatorn igen och upprepa inhalationen.
- sätta tillbaka locket på munstycket efter användning.
- skölja munnen med vatten efter inhalation av underhållsdosen för att minimera risken för candidainfektion i munhåla och svalg. Om candidainfektion i munhåla och svalg uppstår ska patienten också skölja munnen med vatten efter inhalation av vidbehovsdoserna.
- 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

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 patienter som använder Symbicort som underhålls- och vidbehovsbehandling) eller en separat snabbverkande bronkdilatorare (för patienter som använder Symbicort enbart som underhållsbehandling).

Patienten bör 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 inhaled underhållsdosen. Om candidainfektion uppstår i munhåla eller svalg bör patienten även skölja ur munnen med vatten efter varje vidbehovsdos.

Vid utsättning av behandlingen bör dosen trappas ned och ska inte sättas ut abrupt. 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 patienter upplever att behandlingen inte ger önskad effekt, eller om den högsta rekommenderade dosen av Symbicort överskrids, ska patienten kontakta läkare (se avsnitt 4.2). Ökad användning av snabbverkande bronkdilatorare indikerar en försämring av den underliggande sjukdomen och motiverar en omvärdering av astmabehandlingen. Plötslig och progressiv försämrad kontroll av astma är potentiellt livshotande, och patienten måste utan fördröjning genomgå medicinsk bedömning. I denna situation bör ökad dosering av kortikosteroider övervägas, t.ex. en kur orala kortikosteroider, eller antibiotikabehandling om det föreligger en infektion.

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

Övergång från oral behandling

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

Fördelarna med inhaled budesonid minimerar normalt behovet av orala steroider, men patienter som överförs från orala steroider kan ha en kvarstående risk för nedsatt 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 binjurfunktion 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. Till patienter som använder potenta CYP3A4-hämmare rekommenderas inte Symbicort som underhålls- och vidbehovsbehandling.

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 ska iakttas 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 β_2 -adrenoreceptoragonister. Samtidig behandling med β_2 -adrenoreceptoragonister och läkemedel som kan inducera hypokalemi eller potentiella en hypokalemisk effekt, t.ex. xantinderivat, steroider och diuretika, kan förstärka en eventuell hypokalemisk effekt av β_2 -adrenoreceptoragonister. Särskild försiktighet rekommenderas vid instabil astma med varierande behov av anfallskuperande bronkdilaterare, 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. Nivåerna av serumkalium bör övervakas under dessa omständigheter.

Som för andra β_2 -adrenoreceptoragonister 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 bentäthet. Det finns ingen information om effekten av högre doser av Symbicort.

Synrubbning kan förekomma vid systemisk och topisk användning av kortikosteroider. Om en patient uppvisar symtom såsom dimsyn eller andra synrubbningar 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 av inhälerade 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, buksmärtor, 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 väsande 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).

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 om möjligt 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 tyder på att de flesta barn och ungdomar som behandlas med inhalerad budesonid slutligen når sin vuxna mållängd. En liten initial, men övergående, minskning i tillväxt (cirka 1 cm) har dock observerats. Tillväxtminskningen uppstår oftast under det första behandlingsåret.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Farmakokinetiska interaktioner

Det är sannolikt att potenta hämmare av CYP3A4 (t.ex. ketokonazol, itraconazol, vorikonazol, posakonazol, klaritromycin, telitromycin, nefazodon och HIV-proteashämmare) markant ökar plasmanivåerna av budesonid och samtidig användning bör undvikas. Om detta inte är möjligt bör tidsintervallet mellan administrering av hämmaren och budesonid vara så långt som möjligt (se avsnitt 4.4). Till patienter som använder potenta CYP3A4-hämmare rekommenderas inte Symbicort som underhålls- och vidbehovsbehandling.

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

Farmakodynamiska interaktioner

Beta-adrenerga blockerare kan försvaga eller hämma 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.

L-dopa, L-tyroxin, oxytocin och alkohol kan dessutom påverka hjärtats tolerans för β_2 -sympatomimetika.

Samtidig behandling med monoaminoxidashämmare, inklusive läkemedel med liknande egenskaper såsom furazolidon 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 läkemedel eller antikolinergika kan ha en potentiellt additiv bronkdilaterande effekt.

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

Hypokalemi kan uppstå vid behandling med β_2 -agonister och kan potentiëras vid samtidig behandling med xantinderivat, kortikosteroider och diuretika (se avsnitt 4.4).

Inga interaktioner mellan budesonid eller formoterol och andra astmaläkemedel har observerats.

Pediatrisk population

Interaktionsstudier har endast utförts på vuxna.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

För Symbicort eller samtidig behandling med formoterol och budesonid saknas kliniska data från exponerade graviditeter. 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 reproduktionsstudier på djur har formoterol orsakat oönskade effekter vid mycket höga systemexponeringar (se avsnitt 5.3).

Data från ungefär 2 000 exponerade graviditeter tyder inte på någon ökad teratogen risk kopplad till användning av inhalerad budesonid. I djurstudier har glukokortikosteroider visat sig inducera missbildningar (se avsnitt 5.3). Detta bedöms inte vara relevant för människa vid rekommenderade doser.

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.

Symbicort bör ges under graviditet endast när nyttan uppväger de potentiella riskerna. Lägsta effektiva dos av budesonid för att uppnå adekvat symtomkontroll ska eftersträvas .

Amning

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

Fertilitet

Det saknas data om budesonids eventuella effekt på fertiliteten. Reproduktionsstudier med formoterol på djur har visat en något minskad fertilitet hos 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 kan samma biverkningsmönster som finns rapporterat för dessa substanser inträffa. Ingen ökad incidens av biverkningar har observerats efter samtidig administrering av de båda substanserna. De vanligaste biverkningarna är farmakologiskt förutsägbara biverkningar av behandling med β_2 -adrenoreceptoragonister 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
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, extrasystolier
	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 underhållsdos minimerar man risken. Candidainfektion i munhåla och svalg svarar vanligen på topikal antimykotisk behandling utan att man behöver sätta ut den inhalerade kortikosteroiden. Vid candidainfektion i munhåla och svalg bör patienten även skölja ur munnen med vatten efter vidbehovsdosen.

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 inhalerade bronkdilaterare och ska behandlas genast. Symbicort ska sättas ut omedelbart, patienten ska utvärderas och alternativ behandling sättas in vid behov (se avsnitt 4.4).

Systemeffekter av inhalerade kortikosteroider kan inträffa, 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 β_2 -adrenoreceptoragonister kan orsaka ökade halter av insulin i blodet, fria fettsyror, glycerol och ketonkroppar.

Pediatrisk population

Längden hos barn som får långvarig behandling med inhaleda kortikosteroider bör kontrolleras regelbundet (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

Läkemedelsverket
Box 26
751 03 Uppsala
www.lakemedelsverket.se

4.9 Överdoser

En överdos av formoterol leder sannolikt till effekter typiska för β_2 -adrenoreceptoragonister: tremor, huvudvärk, palpitationer. Symtom som har rapporterats i enstaka fall är takykardi, hyperglykemi, hypokalemi, förlängt QTc-intervall, arytmier, illamående och kräkningar. Stödjande och symptomatisk behandling kan vara indicerad. En dos på 90 mikrogram formoterol administrerad 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 formoterol och budesonid, vilka har olika verkningsmekanismer och visar additiva effekter med avseende på reduktion av astma-exacerbationer. 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 minskade symtom och färre astma-exacerbationer. Inhaled 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 β_2 -adrenoreceptoragonist, 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

Den kliniska effekten av Symbicort 80 mikrogram/2,25 mikrogram är dokumenterad genom en överbryggande metod där in vitro-data används för att visa att den är likvärdig med en högre styrka pMDI (160 mikrogram/4,5 mikrogram) och där farmakokinetisk data används för att jämföra pMDI med Symbicort Turbuhaler, som visade en jämförbar tillförsel av mängd aktiv substans till systemcirkulationen (se avsnitt 5.2).

Effekt och säkerhet för Symbicort pMDI (160 mikrogram/4,5 mikrogram, 2 inhalationer två gånger dagligen, levererad dos), jämfördes med Pulmicort pMDI (budesonid 200 mikrogram, 2 inhalationer två gånger dagligen, uppmätt dos) och Symbicort Turbuhaler (budesonid/formoterol 160 mikrogram/4,5 mikrogram, 2 inhalationer två gånger dagligen, levererad dos) i en randomiserad, dubbelblind, parallellgrupp, multicenter fas III-studie på ungdomar och vuxna med astma. Symbicort pMDI var överlägset budesonid pMDI med avseende på PEF på morgonen (medelskillnad på 28,6 l/min; 95 % KI: 20,9 till 36,4 l/min; $p < 0,001$). Resultaten var jämförbara mellan Symbicort-formuleringarna (pMDI och Turbuhaler) med en uppskattad skillnad på -2,8 l/min; 95 % (KI: -10,4 till 4,9 l/min).

Klinisk effekt av budesonide/formoterol underhållsbehandling:

Kliniska studier på vuxna har visat att tillägg av formoterol till budesonid förbättrade astmasymtom och lungfunktion samt minskade exacerbationer. Effekten av budesonid/formoterol (Turbuhaler) på lungfunktion har i två 12-veckors studier visats likvärdig med den fria kombinationen av budesonid och formoterol, och bättre än budesonid givet som monoterapi. I samtliga behandlingsarmar användes en kortverkande β_2 -adrenoreceptoragonist för vidbehovsanvändning. Det fanns inga tecken på en minskad antiastmatisk effekt med tiden.

I två kliniska studier på 1 107 vuxna och ungdomar med astma har Symbicort (80/4,5 och 160/4,5 mikrogram/puff, inhalationsspray, suspension) visat överlägsen effekt jämfört med de enskilda monokomponenterna med avseende på förbättrad lungfunktion (FEV_1 före dosering och FEV_1 efter 12 timmar). Symtomfria dagar, livskvalitet och fördefinierade astmasymtom förbättrades signifikant med Symbicort jämfört med budesonid och formoterol.

Säkerhet och effekt vid långtidsanvändning av Symbicort (80/4,5 och 160/4,5 mikrogram/puff, inhalationsspray, suspension) jämfört med budesonid (80 och 160 mikrogram/puff) utvärderades i en 26-veckors studie avseende säkerhet och effekt hos 11 963 vuxna och ungdomar med astma. Riskkvoten ("hazard ratio") vid en jämförelse mellan Symbicort och budesonid, med avseende på allvarliga astmarelaterade händelser, utvärderad med hjälp av det sammansatta effektmåttet bestående av astmarelaterade dödsfall, intubationer och sjukhusinläggningar, var 1,07 (95 % KI: 0,70 till 1,71). Det visades att Symbicort var statistiskt icke underlägsen, baserat på den övre gränsen på 95 % KI för riskkvoten < 2 . Symbicort var statistiskt överlägset budesonid, vilket utvärderades genom tid till första svåra astmaexacerbationen och åtgärder för symptomkontroll.

Klinisk effekt av underhålls- och vidbehovsbehandling med budesonid/formoterol

Totalt 12 076 astmapatienter inkluderades i fem dubbelblinda studier avseende effekt och säkerhet som pågick i 6 eller 12 månader. Av dessa randomiserades 4 447 patienter till budesonid/formoterol (Turbuhaler) som underhålls- och vidbehovsbehandling. Patienterna skulle ha astmasymtom trots användning av inhaleda kortikosteroider.

Budesonid/formoterol (Turbuhaler) underhålls-och vidbehovsbehandling gav en statistisk signifikant och kliniskt relevant minskning av antalet svåra exacerbationer jämfört med alla andra behandlingsarmar i alla 5 studierna. Det inkluderar jämförelse med budesonid/formoterol (Turbuhaler)

vid högre underhållsdos och terbutalin som vidbehovsbehandling (studie 735) och budesonid/formoterol (Turbuhaler) med samma underhållsdos och antingen formoterol eller terbutalin som vidbehovsbehandling (studie 734) (tabell 2). I studie 735 var lungfunktion, symtomkontroll och vidbehovsanvändning likvärdiga i alla behandlingsarmarna. I studie 734 minskade symtomen och vidbehovsanvändningen samtidigt som lungfunktionen förbättrades jämfört med båda jämförelsepreparaten. I samtliga 5 studier kombinerade använde patienterna som fick budesonid/formoterol (Turbuhaler) underhålls- och vidbehovsbehandling, inga vidbehovsdoser under i genomsnitt 57 % av behandlingsdagarna. Det fanns inga tecken på toleransutveckling med tiden.

Tabell 2 Översikt av svåra exacerbationer i de kliniska studierna

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

^a Sjukhusinläggning, behandling på akutmottagning eller behandling med orala steroider

^b Minskning av antalet exacerbationer är statistiskt signifikant ($p < 0,01$) i förhållande till båda jämförelsearmarna

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

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

Se avsnitt 4.2 för information om pediatrik användning.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

I en singeldosstudie administrerades 8 inhalationer av Symbicort (inhalationsspray, suspension) 160 mikrogram/4,5 mikrogram (total dos 1 280/36 mikrogram) till friska frivilliga. Budesonid och formoterol absorberades snabbt och maximal plasmakoncentration uppnåddes vid 15 respektive 6 minuter efter inhalation. Symbicort (inhalationsspray, suspension) tillförde en jämförbar mängd aktiv substans till systemcirkulationen jämfört med Symbicort Turbuhaler (total dos 1 280/36 mikrogram). AUC för budesonidkomponenten i Symbicort (inhalationsspray, suspension) var 90 % av värdet med Turbuhaler-komparatorn. AUC för formoterolkomponenten i Symbicort (inhalationsspray, suspension) var 116 % av värdet för 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) 160 mikrogram/4,5 mikrogram administrerat genom **AeroChamber Plus Flow Vu**-spacern ökade jämfört med utan spacer, med en medel-AUC som var 68 % och 77 % högre för budesonid respektive formoterol. De största ökningarna av exponering med spacer observerades dock hos försökspersoner som visade låg exponering utan spacer (mest sannolikt på grund av dålig inhalationsteknik).

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

Distribution och metabolism

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

Eliminering

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

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

Budesonids och formoterols farmakokinetik hos patienter med nedsatt njurfunktion är okänd. Exponeringen för budesonid och formoterol kan vara förhöjd 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). Dessa djurexperimentella resultat 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. Dessa djurexperimentella resultat förefaller dock inte ha någon relevans för människa.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Apafluran (HFA 227)
Povidon
Makrogol

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

Hållbarheten för Symbicort i oöppnad 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. Förvaras i skydd mot kyla. Får ej frysas. Skyddas mot frost och direkt solljus.

Sätt tillbaka locket på munstycket ordentligt och tryck fast det 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 aluminiumburk som är ytbehandlad på insidan, försluten med en doseringsventil och fäst vid en doseringsindikator. Behållaren sitter monterad i en röd inhalator av plast som har ett vitt munstycke i plast och en integrerad grå skyddskåpa i plast. Varje inhalator levererar 60 eller 120 puffar med budesonid/formoterolfumaratdihydrat 80/2,25 mikrogram efter initial priming. Varje inhalator är individuellt förpackad i en folielaminatpåse med ett torkmedel.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

AstraZeneca AB
151 85 Södertälje
Sverige

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

59117

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 2020-07-20

Datum för den senaste förnyelsen: 2025-05-18

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2024-11-25

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Läkemedelsverkets webbplats
www.lakemedelsverket.se