

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDELETS NAMN

Symbicort Turbuhaler, 160 mikrogram/4,5 mikrogram/inhalation, inhalationspulver.

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

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

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

Hjälpämne med känd effekt

Laktosmonohydrat 730 mikrogram per avgiven dos.

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1

3. LÄKEMEDELSFORM

Inhalationspulver

Vitt pulver

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Astma

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

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

Kroniskt obstruktiv lungsjukdom (KOL)

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

4.2 Dosering och administreringsätt

Administreringsväg: För inhalation

Dosering

Astma

Symbicort är inte avsett som initial astmabehandling. Doseringen av de i Symbicort ingående komponenterna är individuell och ska anpassas efter sjukdomens svårighetsgrad. Detta ska beaktas både vid insättande av kombinationspreparat och när underhållsdosen justeras. Om enskilda patienter

skulle behöva en doskombination utöver vad som finns tillgängligt i kombinationsinhalatorn, bör lämplig dos av β_2 -adrenoceptoragonist och/eller kortikosteroid i separata inhalatorer ordinerar.

Dosen ska titreras till den lägsta dos vid vilken effektiv symptomkontroll uppnås.

Patienten ska regelbundet kontrolleras av läkare/sjukvårdspersonal för optimal inställning av doseringen. När symptomkontroll bibehållits under en längre tid med lägsta rekommenderade dos, kan nästa steg vara ett försök med enbart inhalationssteroid.

Det finns två behandlingssätt med Symbicort:

A. Symbicort underhållsbehandling: Symbicort används som underhållsbehandling med en separat snabbverkande bronkdilaterare vid behov för symptomlindring.

B. Symbicort underhålls- och vidbehovsbehandling: Symbicort används som underhållsbehandling men även som vidbehovsbehandling för symptomlindring.

A. Symbicort underhållsbehandling

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

Rekommenderad dosering:

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

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

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

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

Barn (från 6 år): En lägre styrka (80 mikrogram/4,5 mikrogram/inhalation) finns tillgänglig för barn 6-11 år.

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

B. Symbicort underhålls- och vidbehovsbehandling

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

För patienter som tar Symbicort som vidbehovsbehandling bör förebyggande användning av Symbicort för allergen- och ansträngningsutlöst bronkkonstriktion diskuteras mellan läkare och patient; rekommenderad användning bör ta hänsyn till hur ofta behov uppstår. Om bronkdilaterare behövs ofta, utan att motsvarande behov av en ökad dos inhalerade kortikosteroider föreligger, ska en alternativ vidbehovsbehandling användas.

Symbicort underhålls- och vidbehovsbehandling bör särskilt övervägas för patienter med:

- otillfredsställande astmakontroll och som ofta är i behov av symptomlindring
- tidigare episoder av exacerbationer som krävt medicinsk intervention.

Patienter som ofta inhalerar ett stort antal vidbehovsdoser Symbicort bör följas noggrant med avseende på dosrelaterade biverkningar.

Rekommenderad dosering:

Vuxna och ungdomar (från 12 år): Rekommenderad underhållsdos är 2 inhalationer dagligen, antingen 1 inhalation 2 gånger dagligen (morgon och kväll) eller 2 inhalationer 1 gång dagligen (antingen morgon eller kväll). För vissa patienter kan 2 inhalationer 2 gånger dagligen vara lämpligt. Patienter bör ta 1 extra inhalation vid behov för symtomlindring. Ytterligare 1 inhalation bör tas om symtomen kvarstår efter några minuter. Fler än 6 inhalationer ska inte tas vid samma tillfälle.

En dygnsdos på mer än 8 inhalationer behövs vanligtvis inte, men upp till 12 inhalationer per dygn kan användas under begränsad tid. De patienter som använder fler än 8 inhalationer per dygn bör rekommenderas att söka vård. Astman bör utvärderas på nytt och underhållsbehandlingen omvärderas.

Barn under 12 år:

Symbicort underhålls- och vidbehovsbehandling rekommenderas inte till barn.

KOL

Rekommenderad dos:

Vuxna: 2 inhalationer 2 gånger per dygn.

Allmänt

Speciella patientgrupper:

Ingen dosjustering krävs till äldre patienter. Erfarenhet från behandling av patienter med nedsatt lever- eller njurfunktion saknas för Symbicort. Eftersom budesonid och formoterol elimineras till största delen genom levermetabolism kan en ökad exponering förväntas hos patienter med allvarlig levercirros.

Administreringssätt

Instruktioner för korrekt användning av Symbicort Turbuhaler

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

Observera: Det är viktigt att instruera patienten

- att noggrant läsa den bruksanvisning som ingår i bipacksedeln som finns i varje förpackning.
- att andas in djupt och kraftigt genom munstycket för att säkerställa att en optimal dos når lungorna.
- att aldrig andas ut genom munstycket.
- att sätta tillbaka skyddshylsan på Symbicort Turbuhaler inhalatorn efter användning.
- att skölja ur munnen med vatten efter varje underhållsdos för att minimera risken för Candidainfektion i munhåla och svalg. Om Candidainfektion uppstår bör patienten även skölja ur munnen med vatten efter varje dos som tas vid behov.

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

4.3 Kontraindikationer

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

4.4 Varningar och försiktighet

Doseringsråd

När symtomen är under kontroll bör man överväga en gradvis nedtrappning av dosen. Regelbunden uppföljning av patienterna även under nedtrappningen är viktigt. Den lägsta effektiva dosen ska användas (se avsnitt 4.2).

Patienten ska instrueras att alltid ha sin vid-behovsmedicin tillgänglig, antingen Symbicort (för astmapatienter som använder Symbicort som underhålls- och vidbehovsbehandling) eller en separat

snabbverkande bronkdilaterare (för patienter som använder Symbicort enbart som underhållsbehandling).

Patienten bör påminnas om att dagligen ta sin underhållsdos av Symbicort enligt läkarens ordination, även vid symtomfrihet.

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

Vid utsättning av medicineringsen rekommenderas nedtrappning av dosen i stället för abrupt utsättning. Fullständig utsättning av inhaleda kortikosteroider bör inte övervägas såvida det inte tillfälligt är nödvändigt för att bekräfta astmadiagnos.

Försämring av sjukdom

Allvarliga astmarelaterade biverkningar och exacerbationer kan inträffa under behandling med Symbicort. Patienter ska uppmanas att fortsätta behandlingen men samtidigt rådgöra med läkare om astmasymtomen kvarstår eller försämras efter initiering av behandling med Symbicort.

Om patienten upplever att behandlingen inte ger önskad effekt, eller om den ordinerade dagliga maxdosen av Symbicort överskrids, ska patienten uppmanas att kontakta läkare (se 4.2). Plötslig och progressiv försämrad kontroll av astma eller KOL är potentiellt livshotande, varför patienten ska uppmanas att kontakta läkare för bedömning. Ökad dosering av kortikosteroid bör övervägas, t.ex. en kur orala kortikosteroider och vid samtidig infektion också tilläggsbehandling med antibiotika.

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

Övergång från oral behandling

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

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

Under övergång från oral terapi till Symbicort Turbuhaler upplevs en generellt lägre systemisk steroideffekt som kan resultera i uppträdande av allergiska reaktioner eller symtom på artrit. De visar sig som rinit, eksem och muskel- och ledsmärtor. Specifik behandling bör sättas in för dessa tillstånd. Ett generellt tillstånd av glukokortikoidinsufficiens bör misstänkas i sällsynta fall om patienten har symtom som trötthet, huvudvärk, illamående och kräkningar. I dessa fall kan det vara nödvändigt att tillfälligt öka dosen orala glukokortikoider.

Hjälpämnen

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

Interaktioner med andra läkemedel

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

Försiktighet med särskilda sjukdomar

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

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

Potentiellt allvarlig hypokalemi kan uppstå vid β_2 -adrenoceptoragonist terapi i höga doser. Samtidig behandling med β_2 -adrenoceptoragonister och läkemedel som kan inducera hypokalemi eller potentiella hypokalemiska effekter, t.ex. xantinderivat, steroider och diuretika kan potentiella hypokalemiska effekter av β_2 -adrenoceptoragonister. Särskild försiktighet rekommenderas vid instabil astma med varierande behov av anfallskuperande bronkvidgande läkemedel, vid akut svår astma eftersom den därmed förknippade risken kan förstärkas vid hypoxi och vid andra tillstånd där sannolikheten för komplikation i form av hypokalemi är ökad. Serumkaliumnivån bör hållas under uppsikt under dessa omständigheter.

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

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

Systemiska effekter

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

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

Synrubbning kan rapporteras vid systemisk och topisk användning av kortikosteroider. Om en patient inkommer med 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 koriorretinopati (CSCR), som har rapporterats efter användning av systemiska och topiska kortikosteroider.

Binjurefunktion

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

Långvarig behandling med höga doser inhalerad steroid, i synnerhet i högre än rekommenderade doser, kan också förorsaka kliniskt relevant binjuresuppression. Därför bör ytterligare systemiskt kortikosteroidskydd övervägas under perioder av stress, t.ex. vid allvarliga infektioner eller elektiva kirurgiska ingrepp. Snabb reduktion av steroiddosen kan orsaka akut adrenal kris. Symtom och tecken på akut adrenal kris kan vara otydliga men kan innefatta anorexi, buksmärter, viktnedgång, trötthet, huvudvärk, illamående, kräkningar, minskad medvetenhetsgrad, konvulsioner, hypotension och hypoglykemi.

Paradoxal bronkospasm

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

Pediatrik population

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

Begränsade data från långtidsstudier indikerar att de flesta barn och ungdomar som behandlas med inhalerad budesonid slutligen når sin vuxna mållängd. En liten initial, men övergående, minskning i tillväxt (ca 1 cm) har dock observerats. Tillväxtminskningen uppstår oftast under det första behandlingsåret.

KOL-population

Det finns inga kliniska studiedata på Symbicort Turbuhaler för KOL-patienter med en $FEV_1 > 50\%$ av förväntat värde före bronkdilatorer och med en $FEV_1 < 70\%$ av förväntat värde efter bronkdilatorer (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.

Riskfaktorer 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). Symbicort underhålls- och vidbehovsbehandling rekommenderas inte till patienter som använder starka CYP3A4-hämmare.

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

Farmakodynamiska interaktioner

Beta-adrenerga blockerare kan försvaga eller upphäva effekten av formoterol.

Symbicort ska därför ej ges tillsammans med beta-adrenerga blockerare (inklusive ögondroppar) såvida ej särskilda skäl föreligger.

Samtidig behandling med kinidin, disopyramid, prokainamid, fentiaziner, antihistaminer (terfenadin) och tricykliska antidepressiva kan förlänga QTc-intervallet och öka risken för ventrikulära arytmier.

Dessutom kan L-dopa, L-tyroxin, oxytocin och alkohol påverka den kardiella toleransen för β_2 -sympatomimetika.

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

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

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

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

Behandling med β_2 -agonister kan leda till hypokalemi och effekten kan öka vid samtidig behandling med xantinderivat, kortikosteroider och diuretika (se avsnitt 4.4).

Inga interaktioner mellan budesonid respektive formoterol och andra astmamediciner är kända.

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

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

Data från ungefär 2000 graviditeter tyder inte på någon ökad risk för missbildningar vid behandling med budesonid. Djurförsök har visat att glukokortikosteroider kan inducera missbildningar (se avsnitt 5.3), men detta bedöms inte vara relevant för människa vid rekommenderad dosering.

Djurstudier har också visat att prenatal överexponering för glukokortikoider kan ha ett samband med ökad risk för intrauterin tillväxthämning, kardiovaskulär sjukdom hos vuxna och permanenta förändringar i glukokortikoidreceptortäthet, neurotransmitteromsättning samt beteende, vid exponering understigande det teratogena dosintervallet.

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

Amning

Budesonid utsöndras i bröstmjolk. Inom terapeutiska doser förväntas dock ingen påverkan på det

ammade barnet. Det är inte känt om formoterol passerar över i human bröstmjolk. Hos råttor har små mängder formoterol uppmätts i bröstmjolk. Behandling med Symbicort av kvinnor som ammar ska endast övervägas om den förväntade nyttan för modern överväger varje tänkbar risk för barnet.

Fertilitet

Det saknas data om budesonids eventuella effekt på fertiliteten. Reproduktionsstudier på djur har visat att formoterol kan ge en något nedsatt fertilitet hos hanråttor vid hög systemisk exponering (se avsnitt 5.3).

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

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

4.8 Biverkningar

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

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

<u>Klassificering av organsystem</u>	<u>Frekvens</u>	<u>Biverkning</u>
Infektioner och infestationer	Vanlig	Candidainfektioner i munhåla och svalg Pneumoni (hos KOL-patienter)
Immunsystemet	Sällsynt	Omedelbara eller försenade överkänslighetsreaktioner, t.ex. exantem, urtikaria, pruritus, dermatit, angioödem och anafylaktisk reaktion
Endokrina systemet	Mycket sällsynt	Cushings syndrom, binjuresuppression, hämmad längdtillväxt, minskad bentäthet
Metabolism och nutrition	Sällsynt	Hypokalemi
	Mycket sällsynt	Hyperglukemi
Psykiska störningar	Mindre vanlig	Aggression, psykomotorisk hyperaktivitet, oro, sömnstörningar
	Mycket sällsynt	Depression, beteendestörningar (främst hos barn)
Centrala och perifera nervsystemet	Vanlig	Huvudvärk, tremor
	Mindre vanlig	Yrsel
	Mycket sällsynt	Smakförändringar
Ögon	Mindre vanlig	Dimsyn (se även avsnitt 4.4)
	Mycket sällsynt	Katarakt och glaukom
Hjärtat	Vanlig	Palpitationer
	Mindre vanlig	Takykardi
	Sällsynt	Hjärtarytmier, t.ex. förmaksflimmer, supraventrikulär takykardi, extrasystoli
	Mycket sällsynt	Angina pectoris. Förlängning av QTc-intervall
Blodkärll	Mycket sällsynt	Variationer i blodtryck
Andningsvägar, bröstkorg och mediastinum	Vanlig	Lätt halsirritation, hosta, dysfoni inklusive heshet
	Sällsynt	Bronkospasm
Magtarmkanalen	Mindre vanlig	Illamående

Hud och subkutan vävnad	Mindre vanlig	Blåmärken
Muskuloskeletala systemet och bindväv	Mindre vanlig	Muskelkramper

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

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

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

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

Effekterna är sannolikt beroende på dos, exponeringstid, samtidig och tidigare steroidexponering och individuell känslighet.

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

Pediatrisk population

Det rekommenderas att längden kontrolleras regelbundet hos barn som får långvarig behandling med inhalerade kortikosteroider (se avsnitt 4.4).

Rapportering av misstänkta biverkningar

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

Läkemedelsverket
Box 26
751 03 Uppsala
www.lakemedelsverket.se

4.9 Överdoser

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

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

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

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

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

ATC-kod: R03AK07

Verkningsmekanism och farmakodynamisk effekt

Symbicort innehåller budesonid och formoterol, vilka har olika verkningsmekanismer och visar additiva effekter med avseende på reduktion av astmaexacerbationer. De specifika egenskaperna hos budesonid och formoterol gör att kombinationen kan användas antingen som underhålls- och vidbehovsbehandling, eller som enbart underhållsbehandling av astma.

Budesonid

Budesonid är en glukokortikosteroid som har en dosberoende antiinflammatorisk effekt i luftvägarna efter inhalation, vilket resulterar i färre astmasymtom och färre exacerbationer. Inhalerat budesonid har färre allvarliga biverkningar än systemiskt administrerade kortikosteroider. Den exakta verkningsmekanismen för den antiinflammatoriska effekten av glukokortikosteroider är inte känd.

Formoterol

Formoterol är en selektiv β_2 -adrenoceptoragonist, som efter inhalation ger snabb och långverkande avslappning av den glatta muskulaturen i bronkerna hos patienter med reversibel luftvägsobstruktion. Den bronkdilaterande effekten är dosberoende med ett effekttillslag inom 1-3 minuter. Effekten varar i åtminstone 12 timmar efter en engångsdos.

Klinisk effekt och säkerhet

Astma

Klinisk effekt av budesonid/formoterol underhållsbehandling:

I kliniska prövningar hos vuxna har tillägg av formoterol till budesonid visat sig förbättra astmasymtom och lungfunktion samt reducera exacerbationer.

Effekten av budesonid/formoterol på lungfunktion har i två 12-veckors studier visats likvärdig med den fria kombinationen av budesonid och formoterol, och bättre än budesonid givet som monoterapi. I samtliga behandlingsarmar fanns en kortverkande β_2 -adrenoceptoragonist för vid behovsanvändning. Det fanns inga tecken på en minskad antiastmatisk effekt med tiden.

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

Klinisk effekt av budesonid/formoterol underhålls- och vidbehovsbehandling:

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

Budesonid/formoterol underhålls- och vidbehovsbehandling gav en statistisk signifikant och kliniskt relevant reduktion av antalet svåra exacerbationer jämfört med alla andra behandlingsarmar i alla 5 studierna. Det inkluderar jämförelse med budesonid/formoterol vid högre underhållsdos och terbutalin som vidbehovsbehandling (studie 735) och budesonid/formoterol med samma underhållsdos och antingen formoterol eller terbutalin som vidbehovsbehandling (studie 734) (tabell 2). I studie 735 var lungfunktion, symtomkontroll och vidbehovsanvändning likvärdiga i alla behandlingsarmarna.

I studie 734 minskade symtomen och vidbehovsanvändningen samtidigt som lungfunktionen förbättrades jämfört med båda jämförelsearmarna.

I samtliga 5 studierna använde patienterna som fick budesonid/formoterol underhålls- och vidbehovsbehandling, i genomsnitt inga vidbehovsdoser under 57 % av behandlingsdagarna. Det fanns inga tecken på toleransutveckling med tiden.

Tabell 2. Översikt av svåra exacerbationer i de kliniska studierna

Studie nr Löptid	Behandlingsarmar	n	Svåra exacerbationer ^a	
			Antal	Antal/ patientår
Studie 735 6 mån.	Budesonid/formoterol 160/4,5 µg bd + vid behov	110	125	0,23^b
		3		
	Budesonid/formoterol 320/9 µg bd + terbutalin 0,4 mg vid behov	109	173	0,32
	Salmeterol/flutikason 2 x 25/125 µg bd + terbutalin 0,4 mg vid behov	111	208	0,38
Studie 734 12 mån.	Budesonid/formoterol 160/4,5 µg bd + vid behov	110	194	0,19^b
		7		
	Budesonid/formoterol 160/4,5 µg bd + formoterol 4,5 µg vid behov	113	296	0,29
	Budesonid/formoterol 160/4,5 µg bd + terbutalin 0,4 mg vid behov	113	377	0,37
		8		

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

^b Reduktionen i antalet exacerbationer är statistisk signifikant ($P < 0,01$) i förhållande till båda jämförelsearmarna.

Jämförbar effektivitet och säkerhet hos ungdomar och vuxna visades i 6 dubbelblinda studier som omfattade de 5 studierna ovan och ytterligare en studie som använde en högre underhållsdos på 160/4,5 mikrogram, två inhalationer två gånger per dygn. Dessa bedömningar baserades på totalt 14 385 astmapatienter av vilka 1847 var ungdomar. Antalet unga patienter som tog mer än 8 inhalationer per dygn under minst ett dygn som en del av budesonid/formoterol-underhålls- och vidbehovsbehandling var begränsat och sådan användning var ovanlig.

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

KOL

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

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

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

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

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

Farmakokinetiska parametrar för budesonid och formoterol har visats jämförbara givna antingen som monoterapier eller som den fixa kombinationen. För budesonid var AUC något högre, absorptionshastigheten snabbare, och maximal plasmakoncentration högre efter administrering av den fixa kombinationen. För formoterol var maximal plasmakoncentration likartad efter administrering av den fixa kombinationen.

Inhalerat budesonid absorberas snabbt och maximal plasmakoncentration uppnås inom 30 minuter efter inhalation. Den genomsnittliga lungdepositionen av budesonid efter inhalation via pulverinhalator har i studier visats vara 32 % till 44 % av avgiven dos. Den systemiska biotillgängligheten är cirka 49 % av avgiven dos. Hos barn 6-16 år är lungdepositionen inom samma storleksordning som hos vuxna, för samma dos. De resulterande plasmakoncentrationerna bestämdes ej.

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

Distribution och metabolism

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

Eliminering

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

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

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

Linjäritet/icke-linjäritet

Systemisk exponering för både budesonid och formoterol korrelerar på ett linjärt sätt med den administrerade dosen.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

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

I reproduktionsstudier i djur har kortikosteroider, såsom budesonid, visat sig kunna ge upphov till missbildningar av olika slag (gomspaltor, skelettmissbildningar). De djurexperimentella resultaten förefaller dock inte ha någon relevans för människa vid rekommenderade doser. Reproduktionsstudier med formoterol i djur har visat en något minskad fertilitet hos hanrättor vid hög systemexponering,

samt implantationsförluster liksom minskad tidig postnatal överlevnad och minskad födelsevikt vid en systemexponering som avsevärt överstiger de nivåer som nås vid klinisk användning. De djurexperimentella resultaten förefaller dock inte ha någon relevans för människa.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Laktosmonohydrat (vilket innehåller mjölkprotein).

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

3 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

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

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

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

AstraZeneca AB
151 85 Södertälje

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

16047

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

2000-08-25/2014-07-24

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2021-03-02