

PREPARATOMTALE

1. LEGEMIDLETS NAVN

Symbicort Turbuhaler 160/4,5 mikrogram/inhalasjon, inhalasjonspulver

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver avgitt dose (dosen som forlater munnstykket) inneholder: budesonid 160 mikrogram/inhalasjon og formoterolfumaratdihydrat 4,5 mikrogram/inhalasjon.

Hver målte dose inneholder: 200 mikrogram budesonid per inhalasjon og 6 mikrogram formoterolfumaratdihydrat per inhalasjon.

Hjelpestoff med kjent effekt: Laktosemonohydrat 730 mikrogram per avgitt dose.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Inhalasjonspulver.

Hvitt pulver.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Astma

Symbicort Turbuhaler er indisert til voksne og ungdom 12 år og eldre, til regelmessig behandling av bronkialastma når det er behov for en kombinasjon av langtidsvirkende beta-2-reseptoragonist og inhalasjonssteroid:

- til pasienter hvor inhalasjonssteroid og korttidsvirkende beta-2-reseptoragonister ikke gir tilstrekkelig kontroll av sykdommen
- til pasienter hvor inhalasjonssteroid kombinert med langtidsvirkende beta-2-reseptoragonister allerede gir tilstrekkelig kontroll av sykdommen.

Kronisk obstruktiv lungesykdom (KOLS)

Symbicort Turbuhaler er indisert til voksne fra 18 år, for symptomatisk behandling av pasienter med KOLS med FEV₁ (forsert ekspirasjonsvolum i ett sekund) < 70 % av forventet normalverdi (post-bronkdilator) og en eksaserbasjonshistorikk på tross av regelmessig bronkdilaterende behandling (se også pkt. 4.4).

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Til inhalasjon

Dosering

Astma

Symbicort er ikke beregnet som startbehandling ved astma. Doseringen av enkeltkomponentene i Symbicort er individuell og må tilpasses sykdommens alvorlighetsgrad. Dette må det tas hensyn til ikke bare ved start av behandling med kombinasjonsprodukter, men også når vedlikeholdsdosen justeres. Dersom enkelte pasienter har behov for en kombinasjon av doser utover tilgjengelige doser i

Symbicort Turbuhaler bør passende dose av beta-2-reseptoragonist og kortikosteroid forskrives separat.

Dosen bør titreres til laveste dose som gir symptomkontroll. Pasienter bør vurderes regelmessig av lege/helsepersonell slik at dosen Symbicort forblir optimal. Når langtids symptomkontroll er oppnådd med laveste effektive dose, kan inhalasjonssteroid forsøkes gitt alene.

Det finnes to behandlingsmåter for Symbicort:

A: Symbicort som vedlikeholdsbehandling: Symbicort tas som regelmessig vedlikeholdsbehandling med en separat hurtigvirkende bronkodilator som akuttmedisin.

B: Symbicort som vedlikeholds og symptombehandling: Symbicort tas som regelmessig vedlikeholdsbehandling og ved behov ved symptomer.

A. Symbicort som vedlikeholdsbehandling

Pasienten bør rådes til å ha sin separate hurtigvirkende bronkodilator tilgjengelig for akuttbruk til enhver tid.

Anbefalt dosering:

Voksne (≥ 18 år): 1-2 inhalasjoner to ganger daglig. Enkelte pasienter kan ha behov for opptil maksimalt 4 inhalasjoner 2 ganger daglig.

Ungdom (12-17 år): 1-2 inhalasjoner 2 ganger daglig.

Vanligvis oppnås symptomkontroll med dosering 2 ganger daglig. Ved titrering til laveste effektive dose, er det mulig å forsøke dosering en gang daglig, når legen vurderer at en langtidsvirkende bronkodilator i kombinasjon med et inhalert kortikosteroid er nødvendig for å opprettholde kontroll.

Økt bruk av separat hurtigvirkende bronkodilator tyder på en forverring av den underliggende sykdommen og krever ny vurdering av astmabehandlingen.

Barn ≥ 6 år: En lavere styrke (80 mikrogram/4,5 mikrogram/inhalasjon) er tilgjengelig for barn 6-11 år.

Barn < 6 år: Symbicort er ikke anbefalt til barn under 6 år på grunn av utilstrekkelige data.

B. Symbicort som vedlikeholds og symptombehandling

Pasienten tar en daglig vedlikeholdsdose med Symbicort og i tillegg ved symptomer ved behov. Pasienten bør rådes til alltid å ha Symbicort tilgjengelig til akuttbruk.

For pasienter som tar Symbicort som symptombehandling skal lege og pasient diskutere forebyggende behandling med Symbicort mot allergen- eller anstrengelsesutløst bronkokonstriksjon. Anbefalt bruk skal ta hensyn til hyppigheten av behovet. Ved hyppig behov for bronkodilatasjon uten korresponderende behov for en økt dose av inhalerte kortikosteroider bør annen symptombehandling brukes.

Symbicort som vedlikeholds og symptombehandling bør vurderes spesielt til pasienter med:

- utilfredsstillende astmakontroll og med hyppig behov for symptombehandling
- tidlige astmaeksaserbasjoner som har krevd medisinsk behandling

Tett oppfølging av doserelaterte bivirkninger er nødvendig hos pasienter som ofte tar et høyt antall inhalasjoner Symbicort ved behov.

Anbefalt dosering:

Voksne og ungdom (≥ 12 år): Anbefalt vedlikeholdsdose er 2 inhalasjoner daglig, gitt enten som en inhalasjon morgen og kveld eller som 2 inhalasjoner enten morgen eller kveld. For enkelte pasienter kan en vedlikeholdsdose på 2 inhalasjoner 2 ganger daglig være nødvendig. Ved symptomer kan

pasienten ta en tilleggsinhalasjon ved behov. Dersom symptomene vedvarer etter noen minutter, bør man ta nok en tilleggsinhalasjon. Det bør ikke tas mer enn 6 inhalasjoner ved ett enkelt doseringstilfelle.

Det er vanligvis ikke nødvendig med mer enn 8 inhalasjoner daglig. Likevel kan det brukes inntil 12 inhalasjoner daglig i en begrenset periode. Pasienter som bruker mer enn 8 inhalasjoner daglig bør sterkt rådes til å ta kontakt med lege. Pasienten bør undersøkes og vedlikeholdsdosen bør revurderes.

Barn under 12 år: Symbicort som vedlikeholds og symptombehandling anbefales ikke til barn.

KOLS:

Anbefalt dosering:

Voksne: 2 inhalasjoner 2 ganger daglig.

Generell informasjon

Spesielle pasientgrupper:

Det er ingen spesielle krav til dosering hos eldre. Det finnes ikke tilgjengelige data vedrørende bruk av Symbicort til pasienter med nedsatt lever- eller nyrefunksjon. Da budesonid og formoterol i hovedsak elimineres via levermetabolisme, kan en økt eksponering forventes hos pasienter med alvorlig levercirrhose.

Administrasjonsmåte

Bruksanvisning for korrekt bruk av Symbicort Turbuhaler:

Inhalatoren drives av innåndingsluft, dvs. at når pasienten puster inn via munnstykket, følger legemidlet innåndingsluften ned i luftveiene.

Merk: Det er viktig å instruere pasienten om følgende:

- Å lese bruksanvisningen i pakningsvedlegget nøye.
- Å puste inn kraftig og dypt fra munnstykket for å sikre at optimal dose leveres til lungene.
- Aldri puste ut gjennom munnstykket.
- Å sette på beskyttelseshetten etter bruk.
- Å skylle munnen med vann etter inhalasjon av vedlikeholdsdosen, for å minske risiko for trøske i munn og svelg. Dersom trøske oppstår i munn/svelg, bør pasientene skylle munnen med vann også etter inhalasjoner tatt som symptombehandling.

Det er ikke sikkert at pasienten vil smake eller føle legemidlet ved bruk av Symbicort Turbuhaler-inhalator på grunn av de små mengdene avgitt legemiddel.

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet(ene) eller overfor hjelpestoffet listet opp i pkt. 6.1 (laktose, som inneholder små mengder melkeprotein).

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Doseringsveiledning

Så snart astmasymptomene er under kontroll bør det vurderes en gradvis nedtrapping av Symbicortdosen. Det er viktig at astmapasienter som trapper ned vurderes regelmessig. Laveste effektive Symbicortdose bør benyttes (se pkt. 4.2).

Pasienter skal rådes til å ha sin egen akuttinhalator tilgjengelig til enhver tid, enten Symbicort (for astmapasienter som bruker Symbicort som vedlikeholds- og symptombehandling) eller en separat hurtigvirkende bronkodilator (for pasienter som bruker Symbicort kun som vedlikeholdsbehandling).

Pasienten bør minnes på å ta sin Symbicort vedlikeholdsdose som forskrevet, også ved symptomfrihet.

For å minimere risikoen for candidainfeksjoner i munnsvelget (se pkt. 4.8), bør pasienten instrueres i å skylle munnen med vann etter inhalasjon av vedlikeholdsdosen. Dersom trøske oppstår i smunn/svelg, bør pasientene skylle munnen med vann også etter inhalasjoner tatt som symptombehandling.

Det anbefales at dosen trappes gradvis ned dersom behandlingen skal avsluttes. Behandlingen bør ikke avbrytes brått. Fullstendig seponering av inhalerte kortikosteroider bør unngås, med mindre det er midlertidig behov for å bekrefte diagnosen astma.

Forverring av sykdom

Alvorlig astmarelaterte bivirkninger og eksaserbasjoner kan oppstå under behandling med Symbicort. Pasienter skal rådes om å fortsette behandling, men søke legeråd dersom astmasymptomene forblir ukontrollerte eller forverrede etter oppstart av behandling med Symbicort.

Dersom pasientene mener behandlingen ikke er effektiv, eller bruker flere doser enn høyeste anbefalte dose, må lege oppsøkes (se pkt. 4.2). Plutselig og tydelig forverring av astma eller KOLS er potensielt livstruende og pasienten trenger øyeblikkelig medisinsk utredning. I slike tilfeller må man vurdere om det er behov for å øke behandlingen med kortikosteroider f.eks. orale kortikosteroider eller antibiotikabehandling dersom det har oppstått en infeksjon.

Behandling med Symbicort skal ikke initieres under en eksaserbasjon eller ved signifikant forverring eller akutt forverring av astma.

Overføring fra peroral behandling

Dersom det finnes mistanke om nedsatt binyrebarkfunksjon pga. tidligere systemisk steroid behandling, bør forsiktighet utvises når pasienten settes på behandling med Symbicort.

Fordeelene med behandling med inhalert budesonid vil normalt minimere behovet for orale steroider, men for pasienter som overføres fra orale steroider er det en risiko for vedvarende redusert binyrereserve. Normalisering kan ta betydelig tid etter at behandling med orale steroider er avsluttet, og pasienter med oral steroid-avhengighet som overføres til inhalert budesonid kan ha risiko for nedsatt adrenal funksjon i lengre tid. I slike tilfeller bør HPA-aksens funksjon overvåkes jevnlig.

Ved overgang fra oral behandling til Symbicort vil en generelt lavere systemisk steroidvirkning oppleves, noe som kan føre til forekomst av allergiske eller artrittiske symptomer som rhinitt, eksem og muskel- og leddsmerter. Spesifikk behandling bør innledes for disse lidelsene. En generell utilstrekkelig glukokortikosteroideffekt bør mistenkes hvis det, i sjeldne tilfeller, forekommer symptomer som tretthet, hodepine, kvalme og brekninger. I disse tilfellene er det noen ganger nødvendig med en midlertidig økning av glukokortikosteroiddosen.

Hjelpestoffer

Symbicort Turbuhaler inneholder laktose (< 1 mg/ inhalasjon). Denne mengden forårsaker vanligvis ikke problemer for laktoseintolerante personer. Laktose inneholder små mengder melkeproteiner, som kan forårsake allergiske reaksjoner.

Interaksjoner med andre legemidler

Samtidig behandling med itraconazol, ritonavir eller andre potente CYP3A4 hemmere bør unngås (se pkt. 4.5). Dersom samtidig behandling med slike substanser ikke kan unngås bør tidsintervallet mellom administreringen av de to preparatene være så stort som mulig. Symbicort som vedlikeholds og symptombehandling anbefales ikke til pasienter som bruker potente CYP3A4 hemmere.

Forsiktighet bør utvises ved visse sykdommer

Symbicort Turbuhaler bør gis med forsiktighet til pasienter med thyreotoksikose, feokromocytom, diabetes mellitus, ubehandlet hypokalemi, hypertrofisk obstruktiv kardiomyopati, idiopatisk

subvalvulær aortastenose, alvorlig hypertensjon, aneurisme eller andre alvorlige hjerte/kar lidelser som ischemisk hjertesykdom, takyarytmier, eller alvorlig hjertesvikt.

Forsiktighet bør utvises ved behandling av pasienter med forlenget QT_c-intervall. Formoterol kan indusere forlengelse av QT_c-intervallet.

Potensielt alvorlig hypokalemi kan oppstå som følge av høye doser beta-2-reseptoragonister. Samtidig behandling med beta-2-reseptoragonister og legemidler som kan indusere hypokalemi, eller forsterker hypokalemiske effekter (for eksempel xantin-derivater, steroider og diuretika), kan forsterke mulige hypokalemiske effekter av en beta-2-reseptoragonist. Det bør utvises spesiell forsiktighet ved ustabil astma hos pasienter med varierende bruk av bronkodilator som akuttmedisin, ved akutt alvorlig astma da den tilhørende risikoen kan forsterkes grunnet hypoksi og ved andre tilstander der sannsynligheten for hypokalemier forhøyet. Det anbefales å måle serumkalium nivåene i disse tilfellene.

Som ved bruk av andre beta-2-reseptoragonister, bør blodsuktermåling vurderes hos diabetespasienter.

Behov for inhalasjonskortikosteroid, samt dose bør revurderes hos pasienter med aktiv eller sovende lungetuberkulose, sopp og virusinfeksjon i luftveiene.

Systemiske effekter

Systemiske effekter kan forekomme med alle inhalasjons kortikosteroider, spesielt ved høye doser forskrevet over lengre perioder. Disse effektene forekommer mye sjeldnere med inhalasjonsbehandling sammenlignet med orale kortikosteroider. Mulige systemiske effekter inkluderer Cushings syndrom, cushingoid utseende, binyrebarksuppresjon, veksthemming hos barn og ungdom, redusert beinmineraltetthet, katarakt og glaukom og mer sjelden, ulike psykiatriske og adferdsrelaterte bivirkninger, inkludert psykomotorisk hyperaktivitet, søvnforstyrrelser, angst, depresjon eller aggresjon (spesielt hos barn) (se pkt. 4.8).

Potensielle effekter på bentetthet bør vurderes, spesielt hos pasienter med samtidig risikofaktorer for osteoporose, og som bruker høye doser over lengre perioder. Langtidsstudier med inhalert budesonid med gjennomsnittlige daglige doser (oppmålte) på 400 mikrogram til barn eller daglige doser på 800 mikrogram (oppmålte) til voksne, har ikke vist signifikant effekt på benmineraltettheten. Det foreligger ikke informasjon vedrørende effekten av Symbicort ved høyere doser.

Synsforstyrrelser kan rapporteres ved bruk av systemiske og topikale kortikosteroider. Hvis en pasient får symptomer som tåkesyn eller andre synsforstyrrelser, skal pasienten vurderes for henvisning til øyelege for evaluering av mulige årsaker. Dette kan omfatte grå stær, grønn stær eller sjeldne sykdommer som sentral serøs chorioretinopati (CSCR), som er blitt rapportert etter bruk av systemiske og topikale kortikosteroider.

Binyrebarkfunksjon

Behandling med supplerende systemiske steroider eller inhalert budesonid bør ikke avbrytes brått.

Langvarig behandling med høye doser inhalerte kortikosteroider, spesielt doser som er høyere enn anbefalt, kan også føre til klinisk signifikant adrenal suppresjon. Derfor bør ytterligere systemisk kortikosteroiddekning vurderes i perioder med stress, som ved alvorlige infeksjoner eller elektiv kirurgi. Hurtig reduksjon av steroiddosen kan indusere akutt adrenal krise. Symptomer og tegn som kan ses ved akutt adrenal krise kan være uklare, men kan inkludere anoreksi, buksmerter, vekttap, tretthet, hodepine, kvalme, brekninger, nedsatt bevissthetsnivå, anfall, hypotoni og hypoglykemi.

Paradoksall bronkospasme

Som for annen inhalasjonsterapi kan paradoksale bronkospasmer forekomme og føre til en økning i pipende/hvesende pust og andpustenhet umiddelbart etter dosering. Dersom pasienten opplever paradoksall bronkospasme skal Symbicort seponeres umiddelbart, pasienten skal evalueres og en

alternativ behandling iverksettes om nødvendig. Paradoksalt bronkospasme responderer på en hurtigvirkende inhalert bronkodilator og bør behandles umiddelbart (se pkt. 4.8).

Pediatrisk populasjon

Det anbefales at høyden hos barn som får langvarig behandling med inhalerte kortikosteroider måles regelmessig. Dersom veksten forsinkes, bør behandlingen revurderes med henblikk på å redusere dosen av inhalert kortikosteroid til lavest mulig effektiv dose hvor kontroll av astma er opprettholdt. Fordelene med kortikosteroidbehandling må vurderes nøye opp mot mulig risiko for veksthemming. I tillegg bør det vurderes om pasienten skal henvises til spesialist på lungesykdommer hos barn.

Begrensede data fra langtidsstudier tyder på at de fleste barn og unge som behandles med budesonid til inhalasjon til slutt når sin normalhøyde som voksne. Man har imidlertid sett en liten innsettende, men forbigående reduksjon i vekst (ca. 1 cm). Dette oppstår vanligvis i løpet av første behandlingsåret.

Kolspasienter

Det finnes ingen kliniske studiedata med Symbicort Turbuhaler for KOLS-pasienter med $FEV_1 > 50$ % av forventet normalverdi pre-bronkodilator og med post-bronkodilator $FEV_1 < 70$ % av forventet normalverdi (se pkt. 5.1).

En økt forekomst av pneumoni, inkludert pneumoni som krever sykehusinnleggelse, er sett hos kolspasienter som bruker inhalasjonskortikosteroider. Noen studier viser en økt risiko for pneumoni med økende steroiddose, men dette har ikke blitt entydig demonstrert i alle studier.

Det er ingen endelige kliniske bevis for forskjeller i omfanget av risiko for pneumoni mellom de ulike kortikosteroidproduktene til inhalasjon.

Leger bør være på vakt for mulig utvikling av pneumoni hos pasienter med kols, da kliniske kjennetegn på slike infeksjoner kan ligne symptomer på eksaserbasjoner ved kols.

Risikofaktorer for pneumoni hos pasienter med kols inkluderer røyking, høy alder, lav kroppsmasseindeks (BMI) og alvorlig kols.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Farmakokinetiske interaksjoner

Potente hemmere av CYP3A4 (for eksempel ketokonazol, itrakonazol, vorikonazol, posakonazol, klaritromycin, telitromycin, nefazodon og hiv-proteasehemmere) vil sannsynligvis gi en betydelig økning i plasmanivåene av budesonid og samtidig bruk bør unngås. Dersom dette ikke er mulig, bør tidsintervallet mellom administrasjon av hemmer og budesonid være så lang som mulig (se pkt. 4.4). Vedlikeholdsbehandling med Symbicort er ikke anbefalt hos pasienter som bruker potente CYP3A4 hemmere.

Den potente CYP3A4-hemmer ketokonazol, 200 mg én gang daglig, økte plasmanivåene av samtidig oralt administrert budesonid (enkeltdose på 3 mg) i gjennomsnitt seks ganger. Når ketokonazol ble administrert 12 timer etter budesonid, var konsentrasjonen i gjennomsnitt økt bare tre ganger, noe som viste at separasjon av administrasjonstidene kan redusere økningen av plasmanivåene. Begrensede data om denne interaksjonen for høy-dose inhalert budesonid indikerer at en markert økning i plasmanivåene (i gjennomsnitt 4 ganger) kan forekomme dersom itrakonazol, 200 mg én gang daglig, blir administrert sammen med inhalert budesonid (enkeltdose på 1000 mikrogram).

Farmadynamiske interaksjoner

Beta-blokkere kan svekke eller hemme effekten av formoterol. Formoterol bør derfor ikke gis sammen med beta-blokkere (inkludert øyedråper) dersom det ikke er helt nødvendig.

Samtidig behandling med kinidin, disopyramid, prokainamid, fenotiaziner, antihistaminer (terfenadin), monoaminoksidase hemmere og trisykliske antidepressiva kan forlenge QT_c-intervallet og øke risiko for ventrikulære arytmier.

I tillegg kan L-dopa, L-tyroksin, oksytocin og alkohol nedsette kardial toleranse for β_2 -sympatomimetika.

Samtidig behandling med monoaminoksidase hemmere inkludert legemidler med tilsvarende egenskaper slik som furazolidon og prokarbazin kan utløse hypertensive reaksjoner.

Det er en forhøyet risiko for arytmier hos pasienter som får samtidig anestesibehandling med halogenerte hydrokarboner.

Samtidig bruk av andre beta-adrenerge legemidler eller antikolinerge legemidler kan ha en mulig additiv bronkodilaterende effekt.

Hypokalemi kan øke risikoen for arytmier hos pasienter som behandles med digitalisglykosider.

Hypokalemi kan forårsakes av behandling med en beta-2-agonist, og kan forsterkes av samtidig behandling med xantin-derivater, kortikosteroider og diuretika (se pkt. 4.4).

Det er ingen kjente interaksjoner mellom budesonid og formoterol og andre legemidler brukt i behandling av astma.

Pediatrisk populasjon

Interaksjonsstudier har kun blitt utført hos voksne.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Det finnes ikke tilgjengelige, kliniske data vedrørende bruk av Symbicort eller samtidig behandling med formoterol og budesonid under graviditet. Data fra en studie av embryoføtal utvikling hos rotte viste ingen evidens for tilleggseffekter av kombinasjonen.

Det finnes ikke adekvate data fra bruk av formoterol til gravide kvinner. I reproduksjonsstudier på dyr har formoterol gitt bivirkninger ved svært høye systemiske eksponeringsnivå (se pkt. 5.3).

Data fra ca. 2000 graviditeter eksponert for inhalert budesonid viste ingen økning i teratogenitet. I dyrestudier er glukokortikosteroider vist å gi misdannelser (se pkt. 5.3). Dette er sannsynligvis ikke relevant hos mennesker som har brukt anbefalte doser.

Dyrestudier har vist at prenatal påvirkning av glukokortikosteroider øker risiko for intrauterin veksthemming, kardiovaskulær sykdom hos voksne og permanent endring i tetthet av glukokortikoide reseptorer, og omsetning og opptreden av neurotransmittere ved eksponering under det teratogene doseringsintervallet.

Symbicort bør kun brukes under graviditet når fordelene oppveier den potensielle risiko. Det bør brukes laveste effektive dose av budesonid som er nødvendig for å opprettholde adekvat astmakontroll.

Amming

Budesonid skilles ut i morsmelk. Man forventer imidlertid ingen effekter av budesonid hos barn der mor behandles med terapeutiske doser. Det er ikke kjent om formoterol går over i morsmelk hos mennesker. Hos rotter har man observert små mengder formoterol i brystmelk. Dersom man vurderer administrering av Symbicort til kvinner som ammer bør man vurdere om fordelen for moren er større enn den mulige risikoen for barnet.

Fertilitet

Det finnes ingen data tilgjengelig om hva slags effekt budesonid kan ha på fertilitet. I reproduksjonsstudier med dyr er det vist at formoterol kan medføre noe redusert fertilitet hos hannrotter ved høy systemisk eksponering (se pkt. 5.3).

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner

Legemidlet antas ikke å påvirke evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner.

4.8 Bivirkninger

Da Symbicort inneholder både budesonid og formoterol, kan samme bivirkningsmønster forekomme som for enkeltsubstansene. Det er ikke observert økt forekomst av bivirkninger som følge av at de to substansene gis samtidig. De mest vanlige bivirkninger er farmakologisk forutsigbare bivirkninger av beta-2-reseptoragonist behandling, som tremor og palpitasjoner. Disse er milde og forsvinner vanligvis i løpet av få dagers behandling.

Bivirkninger forbundet med budesonid eller formoterol, er listet etter organklasser og frekvens. Frekvens er definert som svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10\,000$ til $< 1/1000$) og svært sjeldne ($< 1/10\,000$):

Tabell 1

Organklasser	Frekvens	Bivirkninger
Infeksiøse og parasittære sykdommer	Vanlige	Kandidainfeksjoner i orofarynx Pneumoni (hos kolspasienter)
Forstyrrelser i immunsystemet	Sjeldne	Umiddelbare og forsinkede overfølsomhetsreaksjoner som f.eks. eksem, urtikaria, pruritus/kløe, dermatitt, angioødem og anafylaktisk reaksjon
Endokrine sykdommer	Svært sjeldne	Cushings syndrom, binyresuppresjon, veksthemming, nedsatt beinmineraltetthet
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer	Sjeldne	Hypokalemi
	Svært sjeldne	Hyperglykemi
Psykiatriske sykdommer	Mindre vanlige	Aggresjon, psykomotorisk hyperaktivitet, angst, søvnforstyrrelser
	Svært sjeldne	Depresjon, adferdsrelaterte endringer (først og fremst hos barn)
Nevrologiske sykdommer	Vanlige	Hodepine, tremor
	Mindre vanlige	Svimmelhet
	Svært sjeldne	Smaksforstyrrelser
Øyesykdommer	Mindre vanlige	Tåkesyn (se også pkt. 4.4)
	Svært sjeldne	Katarakt, glaukom
Hjertesykdommer	Vanlige	Palpitasjoner
	Mindre vanlige	Takykardi
	Sjeldne	Hjertearytmier som f.eks. atrieflimmer, supraventrikulær tachykardi, ekstrasystoler
	Svært sjeldne	Angina pectoris, forlenget QTc-intervall

Karsykdommer	Svært sjeldne	Blodtrykksvariasjoner
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum	Vanlige	Mild irritasjon i halsen, hoste, dysfoni inkludert heshet
	Sjeldne	Bronkospasme
Gastrointestinale sykdommer	Mindre vanlige	Kvalme
Hud- og underhudssykdommer	Mindre vanlige	Blåmerker
Sykdommer i muskler, bindevev, ben og skjelett	Mindre vanlige	Muskelkramper

Candidainfeksjon i orofarynx skyldes legemiddeldeponering. Å råde pasienten til å skylle munnen med vann etter hver vedlikeholdsdose vil minimere risikoen. Orofaryngeal candidainfeksjon responderer som regel på topisk antifungal behandling uten at det er nødvendig å seponere det inhalerte kortikosteroidet. Dersom det oppstår trøske i munn og svelg, bør pasienten skylle munnen med vann etter inhalasjon ved behov.

Som med annen inhalasjonsbehandling kan paradoksalt bronkospasme forekomme. Det rammer færre enn 1 av 10 000 mennesker, med en umiddelbar økning i hvesing og andpustenhet etter dosering. Paradoksalt bronkospasme responderer på en hurtigvirkende inhalert bronkodilator og bør behandles umiddelbart. Symbicort bør seponeres umiddelbart, pasienten må vurderes, og en alternativ behandling iverksettes om nødvendig (se pkt. 4.4).

Systemiske effekter av inhalerte kortikosteroider kan forekomme, spesielt ved høye doser forskrevet over lengre perioder. Det er mye mindre sannsynlig at disse effektene forekommer med inhalerte enn med orale kortikosteroider. Mulige systemiske effekter inkluderer Cushings syndrom, cushingoid utseende, adrenal suppresjon, veksthemming hos barn og ungdom, nedsatt beinmineralitet, katarakt og glaukom. Økt mottakelighet overfor infeksjoner og nedsatt evne til å tilpasse seg stress kan også forekomme. Effekter er sannsynligvis avhengig av dose, eksponeringstid, samtidig og tidligere steroideksponering og individuell følsomhet.

Behandling med β_2 -adrenoceptoragonister kan føre til økte nivåer av insulin, frie fettsyrer, glyserol og ketonlegemer i blodet.

Pediatrisk populasjon

Det anbefales at høyden på barn som får langvarig behandling med inhalerte kortikosteroider måles jevnlig (se pkt. 4.4).

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via meldeskjema som finnes på nettsiden til Statens legemiddelverk: www.legemiddelverket.no/meldeskjema.

4.9 Overdosering

Det er sannsynlig at overdosering med formoterol vil gi bivirkninger som er typiske for beta-2-reseptoragonister: tremor, hodepine, palpitasjoner. Isolerte tilfeller av takykardi, hyperglykemi, hypokalemi, forlenget QT_c intervall, arytmier, kvalme og oppkast er rapportert. Det kan være aktuelt å gi støttebehandling og symptomatisk behandling. En dose på 90 mikrogram gitt i løpet av 3 timer til pasienter med akutt bronkial obstruksjon har ikke vist noen sikkerhetsrisiko.

Akutt overdosering med budesonid, selv med svært høye doser, forventes ikke å være et klinisk problem. Ved kronisk bruk i høye doser, kan systemiske effekter som hyperkortisisme og binyrebarksuppresjon forekomme.

Dersom Symbicortbehandlingen må stanses som følge av overdose av formoterol, skal behandling med passende inhalasjonskortikosteroid vurderes.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Legemidler for obstruktive lungesykdommer: adrenergika, midler til inhalasjon.

ATC kode: R03AK07

Virkningsmekanisme og farmakodynamiske effekter

Symbicort inneholder formoterol og budesonid som har ulike virkningsmekanismer og som har additiv effekt med hensyn på å redusere astma eksaserbasjoner. De spesifikke egenskapene til budesonid og formoterol gjør det mulig å bruke kombinasjonen til enten vedlikehold- og symptombehandling, eller som vedlikeholdsbehandling av astma.

Budesonid

Budesonid er et glukokortikosteroid som har en doseavhengig antiinflammatorisk effekt i lungene når det inhaleres. Budesonid reduserer astmasymptomer og gir færre eksaserbasjoner. Inhalert budesonid gir mindre alvorlige bivirkninger enn systemiske kortikosteroider. Den eksakte virkningsmekanismen for den antiinflammatoriske effekten av glukokortikosteroider er ikke kjent.

Formoterol

Formoterol er en selektiv beta-2-reseptoragonist som fører til hurtig og langtidsvirkende relaxering av glatt bronkialmuskulatur hos pasienter med reversibel luftveisobstruksjon når den inhaleres. Den bronkodilaterende effekten er doseavhengig og inntreffer innen 1-3 minutter. Effekten varer i minst 12 timer etter en enkelt dose.

Klinisk effekt og sikkerhet

Astma

Klinisk effekt av budesonid/formoterol vedlikeholdsbehandling

Kliniske studier hos voksne har vist at bruk av kombinasjonen formoterol og budesonid har ført til forbedret astma symptomkontroll og lungefunksjon, og redusert antall eksaserbasjoner. I to 12 ukers studier var effekten på lungefunksjonen av budesonid/formoterol tilsvarende den effekten budesonid og formoterol har som enkeltsubstanser og overgår effekten av budesonid behandling alene. I alle behandlingsarmer ble en kortvirkende beta-2-reseptoragonist brukt ved behov. Det var ingen tegn til svekkelse av den anti-astmatiske effekten over tid.

Det har blitt utført to 12 ukers studier hvor 265 barn i alderen 6 til 11 år ble behandlet med en vedlikeholdsdose budesonid/formoterol (2 inhalasjoner av 80/4,5 mikrogram/inhalasjon 2 ganger daglig) og en kortvirkende beta₂-reseptoragonist brukt ved behov. I begge studiene ble lungefunksjonen forbedret og behandlingen ble godt tolerert sammenlignet med en tilsvarende dose med budesonid alene.

Klinisk effekt av budesonid/formoterol som vedlikeholds og symptombehandling

Totalt 12076 pasienter ble inkludert i 5 dobbelt-blinde effekt og sikkerhetsstudier (4447 ble randomisert til budesonid/formoterol vedlikeholds og symptombehandling) med varighet 6 eller 12 måneder. Pasientene skulle ha symptomer på tross av bruk av inhalasjonssteroider.

1 de 5 studiene hvor budesonid/formoterol ble gitt som vedlikeholds og symptombehandling var det statistisk signifikant og klinisk relevant reduksjon i alvorlige eksaserbasjoner i alle sammenligninger. Dette inkluderer en sammenligning med budesonid/formoterol ved en høyere vedlikeholdsdose og med terbutalin som symptomlindrer (studie 735) og budesonid/formoterol med samme vedlikeholdsdose med enten formoterol eller terbutalin som symptomlindrer (studie 734) (tabell 2). I studie 735 var lungefunksjon, symptomkontroll og bruk av symptomlindrer lik i alle

behandlingsgrupper. I studie 734, var det en reduksjon i symptomer og bruk av symptomlindrer samt at lungefunksjon ble forbedret i forhold til begge sammenligningsbehandlingene. I de 5 studiene samlet brukte pasientene som fikk budesonid/formoterol som vedlikeholds og symptombehandling i gjennomsnitt ingen inhalasjoner mot symptomer i 57 % av behandlingsdagene. Det var ingen tegn på toleranseutvikling over tid.

Tabell 2 Oversikt over alvorlige astmaeksaserbasjoner i kliniske studier.

Studie nr og varighet	Behandlingsgruppe	n	Alvorlige eksaserbasjoner ^a	
			Hendelser	Hendelser/pasientår
Studie 735 6 måneder	Budesonid/formoterol 160/4,5 mikrog 2 ganger daglig + ved behov	1103	125	0,23^b
	Budesonid/formoterol 320/9 mikrog 2 ganger daglig + terbutalin 0,4 mg ved behov	1099	173	0,32
	Salmeterol/flutikason 2x25/125 mikrog 2 ganger daglig + terbutalin 0,4 mg ved behov	1119	208	0,38
Studie 734 12 måneder	Budesonid/formoterol 160/4,5 mikrog 2 ganger daglig + ved behov	1107	194	0,19^b
	Budesonid/formoterol 160/4,5 mikrog 2 ganger daglig + formoterol 4,5 mikrog ved behov	1137	296	0,29
	Budesonid/formoterol 160/4,5 mikrog 2 ganger daglig + terbutaline 0,4 mg ved behov	1138	377	0,37

^a Sykehusinnleggelser/akutt legebehandling eller behandling med orale steroider

^b Reduksjon i eksaserbasjonsraten er statistisk signifikant (P-verdi < 0,01) for begge sammenligninger

Det ble vist sammenlignbar effekt og sikkerhet hos ungdom og voksne i 6 dobbeltblindede studier. Dette var de 5 studiene som er nevnt ovenfor og ytterligere en studie der det ble brukt en høyere vedlikeholdsdose på to inhalasjoner med 160/4,5 mikrogram to ganger daglig. Vurderingene var basert på totalt 14385 astmapasienter, hvorav 1847 var ungdom. Antallet ungdommer som brukte mer enn 8 inhalasjoner i minst én dag som vedlikeholds- og akutt dose var begrenset, og slik bruk var sjelden.

I to andre studier med pasienter som søkte legehjelp på grunn av akutte astmasymptomer, ga budesonid/formoterol tilsvarende rask og effektiv lindring av bronkokonstriksjon som salbutamol og formoterol.

KOLS

I to 12-måneders studier, ble effekten på lungefunksjon og eksaserbasjonsfrekvensen (definert som orale steroidkurer og/eller antibiotikakurer og/eller sykehusinnleggelser) hos pasienter med moderat til alvorlig KOLS evaluert. Inklusjonskriteriene for begge studiene var FEV₁ < 50 % av forventet normalverdi før bronkodilator. Median FEV₁ post-bronkodilator ved inklusjon i studiene var 42 % av forventet normalverdi.

Gjennomsnittlig antall eksaserbasjoner per år (som definert over) ble signifikant redusert med budesonid/formoterol, sammenlignet med behandling med formoterol eller placebo (gjennomsnittlig frekvens 1,4 sammenlignet med 1,8-1,9 i placebo/formoterol gruppen). Gjennomsnittlig antall dager med orale kortikosteroider/pasient i løpet av 12 måneder var noe redusert i budesonid/formoterol gruppen (7-8 dager/pasient/år sammenlignet med 11-12 og 9-12 dager i henholdsvis placebo og formoterol gruppene). Budesonid/formoterol var ikke bedre enn monoterapi med formoterol, med hensyn til endring i lungefunksjonsparametere, slik som FEV₁.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon

Den faste dosekombinasjonen av budesonid og formoterol og de korresponderende enkeltproduktene er bioekvivalente med hensyn til systemisk eksponering av henholdsvis budesonid og formoterol. På tross av dette har man observert en liten økning i kortisol suppresjon etter administrering av den faste

dosekombinasjonen sammenlignet med enkeltproduktene. Forskjellen antas ikke å ha innvirkning på klinisk sikkerhet.

Det er ingen farmakokinetiske interaksjoner mellom budesonid og formoterol.

Farmakokinetiske parametre for de respektive substansene etter administrering av budesonid og formoterol som enkeltprodukter eller som den faste dosekombinasjonen er sammenlignbare. For budesonid var AUC noe høyere, absorpsjonshastigheten raskere og maksimal plasmakonsentrasjon høyere etter administrering av kombinasjonspreparatet. For formoterol var maksimal plasmakonsentrasjon den samme etter administrering av kombinasjonspreparatet. Inhalert budesonid absorberes raskt og maksimal plasmakonsentrasjon nås i løpet av 30 minutter etter inhalasjon. I studier er gjennomsnittlig lungedeponering av budesonid 32 % til 44 % av avgitt dose etter inhalasjon via pulverinhalator. Den systemiske biotilgjengeligheten er ca. 49 % av avgitt dose. Hos barn mellom 6 og 16 år er lungedeponeringen i samme område som hos voksne for samme dose. De resulterende plasmakonsentrasjonene ble ikke fastsatt.

Inhalert formoterol absorberes raskt og maksimal plasmakonsentrasjon nås innen 10 minutter etter inhalasjon. I studier er gjennomsnittlig lungedeponering av formoterol 28 % til 49 % av avgitt dose etter inhalasjon via pulverinhalator. Den systemiske biotilgjengeligheten er ca. 61 % av avgitt dose.

Distribusjon og biotransformasjon

Plasmaprotein binding er ca. 50 % for formoterol og 90 % for budesonid. Distribusjonsvolumet er ca. 4 l/kg for formoterol og 3 l/kg for budesonid. Formoterol inaktiveres via konjugeringsreaksjoner (aktive O-demetylerede og deformylerede metabolitter dannes, men sees i hovedsak som inaktive konjugater). Budesonid metaboliseres i høy grad (Cirka 90 %) via førstepassasjemetabolisme i lever til metabolitter med lav glukokortikosteroid aktivitet. Glukokortikosteroid aktivitet av hovedmetabolittene, 6 β -hydrokso-budesonid og 16 α -hydrokso-prednisolon, er mindre enn 1 % av aktiviteten av budesonid. Det er ingen tegn til metabolske interaksjoner eller fortrenningsreaksjoner mellom formoterol og budesonid.

Eliminasjon

Hoveddelen av en dose av formoterol transformeres via levermetabolisme etterfulgt av renal eliminasjon. Etter inhalasjon utskilles 8 % til 13 % av den avgitte dosen av formoterol uforandret i urinen. Formoterol har høy systemisk clearance (ca. 1.4 l/min) og den terminale eliminasjonshalveringstiden er gjennomsnittlig 17 timer.

Budesonid elimineres hovedsakelig via CYP3A4. Metabolittene av budesonid elimineres uforandret eller i konjugert form via nyrene. Kun ubetydelige mengder uforandret budesonid er påvist i urinen. Budesonid har høy systemisk clearance (ca. 1.2 l/min), og plasma eliminasjonshalveringstiden etter i.v. dosering er gjennomsnittlig 4 timer.

Farmakokinetiske data for budesonid og formoterol hos barn samt pasienter med nedsatt nyrefunksjon er ikke kjent. Økt systemisk eksponering for budesonid og formoterol kan forekomme hos pasienter med leversykdom.

Linearitet/ikke-linearitet

Systemisk eksponering for både budesonid og formoterol korrelerer lineært med administrert dose.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

De toksiske effektene sett i dyrestudier med budesonid og formoterol gitt i kombinasjon eller enkeltvis var effekter assosiert med forsterket farmakologisk aktivitet.

I reproduksjonsstudier i dyr har glukokortikosteroider slik som budesonid vist tegn til å forårsake misdannelser (åpen gane, skjelettmisdannelser). Resultatene av disse dyrestudiene synes imidlertid ikke å være relevante for mennesker ved anbefalt dosering. Reproduksjonsstudier med formoterol i dyr har vist en noe nedsatt fertilitet i hannrotter ved høy systemisk eksponering. Ved betydelig høyere doser enn de som oppnås i klinisk bruk har man observert nedgang i overlevelse hos for tidlig fødte

individer samt nedsatt fødselsvekt. Resultater fra dyrestudier synes ikke å være relevante for mennesker.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Laktosemonohydrat (inneholder melkeproteiner).

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

3 år

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Symbicort Turbuhaler er en flerdose pulverinhalator drevet av innåndingsluft. Inhalatoren er hvit med rød dreieskive. Inhalatoren er laget av ulike plastmaterialer (PP, PC, HDPE, LDPE, LLDPE, PBT). I hver sekundære pakning er det 1 inhalator med 30 doser eller 1, 2, 3, 10 eller 18 inhalator(er) med 60 eller 120 doser.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

AstraZeneca AS, Postboks 6050, Etterstad, 0601 OSLO

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

00-5869

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 02. februar 2001

Dato for siste fornyelse: 24. juli 2014

10. OPPDATERINGSDATO

26.02.2021