

Produktresumé (SPC): *Denna text är avsedd för vårdpersonal.*

1 LÄKEMEDLETS NAMN

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

2 KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

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

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

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3 LÄKEMEDELSFORM

Inhalationsspray, suspension.

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

4 KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Kroniskt Obstruktiv Lungsjukdom, KOL

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

4.2 Dosering och administreringsätt

Administreringsätt: Användning för inhalation.

KOL

Rekommenderad dos

Vuxna: 2 puffar två gånger dagligen.

Allmän information

Speciella patientgrupper

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

Pediatrik population

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

Anvisningar för korrekt användning av Symbicort

Vid aktivering av Symbicort sprutas en volym av suspensionen med hög hastighet ut ur behållaren. När patienten inhalerar genom munstycket samtidigt som inhalatorn aktiveras, följer substansen med den inandade luften ner i luftvägarna. Användning av en spacer (t.ex. **AeroChamber Plus Flow Vu** eller **AeroChamber Plus**) tillsammans med Symbicort (inhalationsspray, suspension) brukar rekommenderas, särskilt för patienter som har, eller sannolikt har, svårt att samordna aktivering med inandning (se avsnitt 5.2).

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

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

4.3 Kontraindikationer

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

4.4 Varningar och försiktighet

Doseringsråd

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

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

För att minimera risken för candidainfektion i munhåla och svalg (se avsnitt 4.8) bör patienten instrueras att skölja ur munnen med vatten efter att ha inhalerat dosen.

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

Försämring av sjukdom

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

Övergång från oral behandling

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

Fördelarna med inhalerad budesonid minimerar normalt behovet av orala steroider, men patienter som överförs från orala steroider kan ha en kvarstående risk för nedsatt binjureserv under avsevärd tid. Återhämtning kan ta en avsevärd tid efter avslutad oral steroidterapi och därför kan patienter som är beroende av orala steroider och som överförs till budesonid ha en kvarstående risk för nedsatt 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 artritsymtom, t.ex. rinit, eksem och muskel- och ledsmärta. Specifik behandling bör sättas in för dessa tillstånd. Ett generellt tillstånd av glukokortikoidinsufficiens bör misstänkas i sällsynta fall om patienten har symtom som trötthet, huvudvärk, illamående och kräkningar. I dessa fall kan det vara nödvändigt att tillfälligt öka dosen orala glukokortikosteroider.

Interaktioner med andra läkemedel

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

Försiktighet vid särskilda sjukdomar

Symbicort ska ges med försiktighet till patienter med tyreotoxikos, feokromocytom, diabetes mellitus, obehandlad hypokalemi, hypertrof obstruktiv kardiomyopati, idiopatisk subvalvulär aortstenos, allvarlig hypertoni, aneurysm eller andra allvarliga hjärt-kärlsjukdomar som ischemisk hjärtsjukdom, takyarytmier eller svår hjärtsvikt.

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

Potentiellt allvarlig hypokalemi kan uppstå vid höga doser av β_2 -adrenoceptoragonister. Samtidig behandling med β_2 -adrenoceptoragonister 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 -adrenoceptoragonister. Rekommendationen är att nivåerna av serumkalium övervakas under dessa omständigheter.

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

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

Systemiska effekter

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

Man bör ha de potentiella effekterna på bentätheten i åtanke, i synnerhet för patienter som får långvarig behandling med höga doser och samtidigt har riskfaktorer för osteoporos. Långtidsstudier med inhalerad budesonid hos barn vid dagliga medeldoser på 400 mikrogram (uppmätt dos) eller hos vuxna vid dagliga doser på 800 mikrogram (uppmätt dos) har inte visat några signifikanta effekter på bentäthet. Det finns ingen information om effekten av högre doser av Symbicort.

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

Binjurfunktion

Tilläggsbehandling med systemiska steroider ska inte avbrytas abrupt.

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

Paradoxal bronkospasm

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

KOL-population

Det finns inga kliniska studiedata om Symbicort angående KOL-patienter med en $FEV_1 > 50$ % av beräknat normalvärde före bronkdilatation och med en $FEV_1 < 70$ % av beräknat normalvärde efter bronkdilatation (se avsnitt 5.1).

En ökning av incidensen av pneumoni, inklusive pneumoni som kräver inläggning på sjukhus, har observerats hos patienter med KOL som får inhalede 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 inhalede 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).

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 inhalede budesonid tyder på att markanta ökning av plasmanivåerna (i genomsnitt fyra gånger) kan förekomma om itrakonazol, 200 mg en gång dagligen, administreras samtidigt som inhalede budesonid (en singeldos på 1 000 µg).

Farmakodynamiska interaktioner

Beta-adrenerga blockerare kan försvaga eller upphäva effekten av formoterol. Symbicort ska därför ej ges tillsammans med beta-adrenerga blockerare (inklusive ögondroppar) såvida ej särskilda skäl föreligger.

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

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

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

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

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

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

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

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

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

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

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

Amning

Budesonid utsöndras i bröstmjolk. Vid terapeutiska doser förväntas dock ingen påverkan på det ammade barnet. Det är inte känt om formoterol passerar över i bröstmjolk. Hos råttor har små mängder formoterol 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 förväntas samma biverkningsmönster som finns rapporterat för dessa substanser. Ingen ökad incidens av biverkningar har observerats efter samtidig administrering av de båda substanserna. De vanligaste biverkningarna är farmakologiskt förutsägbara biverkningar av β_2 -adrenoceptoragonister såsom tremor och palpitationer. Dessa är vanligen lindriga och försvinner oftast efter några dagars behandling.

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

Tabell 1

Klassificering av organsystem	Frekvens	Biverkning
Infektioner och infestationer	Vanliga	Candidainfektioner i munhåla och svalg Pneumoni (hos KOL-patienter)

Immunsystemet	Sällsynta	Omedelbara eller fördröjda överkänslighetsreaktioner, t.ex. exantem, 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 vanliga	Dimsyn (se även avsnitt 4.4)
	Mycket sällsynta	Katarakt och glaukom
Hjärtat	Vanliga	Palpitationer
	Mindre vanliga	Takykardi
	Sällsynta	Hjärtarytmier, t.ex. förmaksflimmer, supraventrikulär takykardi, extrasystoli
	Mycket sällsynta	Angina pectoris, förlängning av QTc-intervallet
Blodkärl	Mycket sällsynta	Variationer i blodtryck
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	Vanliga	Lätt halsirritation, hosta, dysfoni inklusive heshet
	Sällsynta	Bronkospasm
Magtarmkanalen	Mindre vanliga	Illamående
Hud och subkutan vävnad	Mindre vanliga	Blåmärken
Muskuloskeletala systemet och bindväv	Mindre vanliga	Muskelkramper

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

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

Systemeffekter av inhalede kortikosteroider kan ses speciellt efter höga doser förskrivna under lång tid. Dessa effekter förekommer dock i mycket lägre omfattning än efter orala kortikosteroider. Eventuella

systemeffekter innefattar Cushings syndrom, cushingoida symtom, binjuresuppression, tillväxthämning hos barn och ungdomar, minskad bentäthet, katarakt och glaukom. Ökad infektionskänslighet och nedsatt stresstålighet kan också förekomma. Effekterna är sannolikt beroende av dos, exponeringstid, samtidig och tidigare steroidexponering och individuell känslighet.

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

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till Läkemedelsverket, men alla kan rapportera misstänkta biverkningar till Läkemedelsverket, www.lakemedelsverket.se. Postadress

Läkemedelsverket
Box 26
751 03 Uppsala

4.9 Överdoser

En överdos av formoterol leder sannolikt till effekter typiska för β_2 -adrenoceptoragonister: tremor, huvudvärk, palpitationer. Från enskilda fall har följande symtom rapporterats: takykardi, hyperglykemi, hypokalemi, förlängt QTc-intervall, arytmier, illamående och kräkningar. Stödjande och symptomatisk behandling kan vara indicerad. En dos på 90 mikrogram formoterol given under tre timmar till patienter med akut bronkobstruktion 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 inhalerad kortikosteroid övervägas.

5 FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

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

ATC-kod: R03AK07

Verkningsmekanismer och farmakodynamiska effekter

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

Budesonid

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

Formoterol

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

Klinisk effekt och säkerhet

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

De primära effektmått var FEV₁ före dosering och FEV₁ 1 timme efter dosering (dalvärde) (studie 001 och 002) och KOL-exacerbationer (studie 003). Totalt 4 887 patienter med medelsvår till svår KOL randomiserades till de 3 studierna varav 1 178 behandlades med Symbicort 160 mikrogram/4,5 mikrogram. Inklusionskriterierna för alla tre studierna var FEV₁ före bronkdilatation på <50 % av förväntat normalvärde. Median-FEV₁ efter bronkdilatation vid screening i studierna var 39 % av förväntat normalvärde.

I studie 001 och 002 var Symbicort 160 mikrogram /4,5 mikrogram överlägset placebo med avseende på FEV₁ efter dosering (180 ml respektive 170 ml medelökning) och FEV₁ före dosering (dalvärde) (90 ml respektive 80 ml medelökning).

I studie 001 och 002 var Symbicort 160 mikrogram /4,5 mikrogram även överlägset formoterol med avseende på FEV₁ efter dosering (30 ml respektive 40 ml medelökning) och FEV₁ före dosering (dalvärde) (40 ml respektive 40 ml medelökning).

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

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

Seriella FEV₁-mätningar över 12 timmar utfördes i undergrupper av patienter i både studie 001 och 002.

Den observerade mediantiden till tillslag av bronkdilatation (>15 % förbättring av FEV₁) var 5 minuter hos patienter som fick Symbicort 160 mikrogram /4,5 mikrogram. Maximal förbättring av FEV₁ uppträdde cirka 2 timmar efter dosering och den bronkdilaterande effekten efter dosering bibehölls i allmänhet i 12 timmar.

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

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

Pediatrisk population

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

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

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

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

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

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

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

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

Distribution och metabolism

Plasmaproteinbindningen är cirka 50 % för formoterol och 90 % för budesonid. Distributionsvolymen är cirka 4 l/kg för formoterol och 3 l/kg för budesonid. Formoterol inaktiveras via konjugeringsreaktioner (aktiva O-demetylerade och deformylerade metaboliter bildas, men dessa förekommer huvudsakligen som inaktiverade konjugat). Budesonid genomgår en omfattande (cirka 90-procentig) första-passage-

metabolism i levern till metaboliter med låg glukokortikosteroidaktivitet. Glukokortikosteroidaktiviteten för huvudmetaboliterna, 6-beta-hydroxibudesonid och 16-alfa-hydroxiprednisolon, är mindre än 1 % av den för budesonid. Det finns inga indikationer på någon metabolisk interaktion eller bortträngningsinteraktion (displacement) mellan formoterol och budesonid.

Eliminering

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

Budesonid elimineras genom metabolism som främst katalyseras av enzymet CYP3A4. Budesonids metaboliter utsöndras i urinen i oförändrad eller i konjugerad form. Endast försumbara mängder oförändrat budesonid har påvisats i urinen. Budesonid har hög systemisk clearance (cirka 1,2 l/min) och halveringstid en 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 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, skelettmisbildningar). De djurexperimentella resultaten förefaller dock inte ha någon relevans för människa vid rekommenderade doser. Reproduktionsstudier med formoterol på djur har visat en något minskad fertilitet hos hanrättor vid hög systemexponering, samt implantationsförluster och sänkt tidig postnatal överlevnad och sänkt födelsevikt vid avsevärt högre systemexponeringar än vad som nås vid klinisk användning. De djurexperimentella resultaten förefaller dock inte ha någon relevans för människa.

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

6 FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Apafluran (HFA 227)

Povidon

Makrogol 1000

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. Får inte kylas eller frysas. Skyddas mot frost och direkt solljus.

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

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

6.5 Förpackningstyp och innehåll

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

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Inga särskilda anvisningar.

7 INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

AstraZeneca AB
151 85 Södertälje
Sverige

8 NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

51934

9 DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Första godkännandet: 2016-07-20
Förnyat godkännande: 2021-03-03

10 DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2021-03-02