

Symbicort forte Turbuhaler (Parallellimport **M R F**)

2care4 ApS

Inhalationspulver 320 mikrogram/9 mikrogram/inhalation

Avregistreringsdatum: 2015-12-21 (Tillhandahålls ej)

Inga avvikelser.

Kombination av bronkdilaterare och inflammationshämmande läkemedel för behandling av astma och kroniskt obstruktiv lungsjukdom

Visa information om det parallellimporterade läkemedlet

Aktiva substanser:

Budesonid

Formoterol

ATC-kod:

R03AK07

För information om det avregistrerade läkemedlet omfattas av Läkemedelsförsäkringen, kontakta Läkemedelsförsäkringen.

Läs mer om avregistrerade läkemedel

Texten nedan gäller för:

Symbicort® forte Turbuhaler® inhalationspulver 320 mikrogram/9 mikrogram/inhalation

Texten är baserad på produktresumé: 2018-12-10.

Texten nedan hämtas från Fass-texten för Symbicort® forte Turbuhaler®, AstraZeneca, förutom avsnitten Innehåll och Förpackningsinformation som avser Symbicort forte Turbuhaler, 2care4 ApS.

Indikationer

Astma

Symbicort forte Turbuhaler är avsett för vuxna och ungdomar i åldern 12–17 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 forte Turbuhaler är avsett för 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 Varningar och försiktighet).

Kontraindikationer

Överkänslighet mot de aktiva substanserna eller mot något hjälpämne som anges i Innehåll (laktos, som innehåller små mängder mjölkprotein).

Dosering

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 ordineras.

Rekommenderad dosering:

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

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

Patienten ska regelbundet kontrolleras av läkare/sjukvårdspersonal för optimal inställning av doseringen.

Dosen skall titreras till den lägsta dos vid vilken effektiv symtomkontroll uppnås. När symtomkontroll bibehållits under en längre tid med lägsta rekommenderade dos, kan nästa steg vara ett försök med enbart inhalationssteroid.

När symtomkontroll uppnåtts med dosering 2 gånger per dygn kan Symbicort, efter att läkare bedömt att en långverkande bronkdilaterare behövs för att nå symtomkontroll, 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 (80 mikrogram/4,5 mikrogram/inhalation) styrka finns tillgänglig för barn 6-11 år.

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

Symbicort forte ska användas enbart som underhållsbehandling. För underhålls- och vidbehovsbehandling finns lägre styrkor att tillgå (160 mikrogram/4,5 mikrogram/inhalation och 80 mikrogram/4,5 mikrogram/inhalation).

KOL

Rekommenderad dosering:

Vuxna: 1 inhalation 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.

Administreringsätt

Instruktioner för korrekt användning av Symbicort forte Turbuhaler

Inhalatorn är inandningsdriven, vilket innebär att substansen följer med den inandade luften ned till luftvägarna när patienten inhalerar 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 forte Turbuhaler inhalatorn efter användning.
- att skölja ur munnen med vatten efter varje doseringstillfälle för att minimera risken för Candidainfektion i munhåla och svalg.

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.

Varningar och försiktighet

Vid utsättning av medicineringen rekommenderas nedtrappning av dosen istället för abrupt utsättning.

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 Dosering). Ökad användning av kortverkande bronkdilaterare för att lindra astmasymtomen tyder på försämrad sjukdomskontroll och en omvärdering av behandlingen bör göras. 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.

Patienten ska instrueras att alltid ha sin vidbehovsmedicin bronkdilaterare tillgänglig.

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

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 Dosering).

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

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.

Det finns inga kliniska studiedata på Symbicort Turbuhaler för KOL-patienter med en FEV₁ >50 % av förväntat värde före bronkdilaterare och med en FEV₁ <70 % av förväntat värde efter bronkdilaterare (se Farmakodynamik).

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 bronkdilaterare och ska användas för behandling genast (se Biverkningar).

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 Biverkningar).

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 benmineraldensitet. Det finns ingen information om effekten av högre doser Symbicort.

Försiktighet måste iakttas 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.

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, buksmärtor, viktninskning, trötthet, huvudvärk, illamående, kräkningar, minskad medvetenhetsgrad, konvulsioner, hypotension och hypoglykemi. Tilläggsbehandling med systemiska steroider eller inhalerad budesonid ska inte avbrytas abrupt.

Under övergång från oral terapi till Symbicort forte Turbuhaler upplevs en generellt lägre systemisk stereoideffekt 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.

För att minimera risken för Candidainfektion i munhåla och svalg (se Biverkningar) bör patienten instrueras att skölja ur munnen med vatten efter varje doseringstillfälle.

Samtidig behandling med itraconazol, ritonavir eller andra potenta CYP 3A4-hämmande läkemedel bör undvikas. Om så ej är möjligt bör tidsintervallet mellan administreringarna av läkemedlen vara så långt som möjligt (se Interaktioner).

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.

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

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 potentiära en hypokalemisk effekt, t ex xantinderivat, steroider och diuretika kan potentiära en eventuell hypokalemisk effekt 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.

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 korioretinopati (CSCR), som har rapporterats efter användning av systemiska och topiska kortikosteroider.

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

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.

Pneumoni hos patienter med KOL

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.

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 (se Varningar och försiktighet).

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 ökning 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.

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

Pediatrik population

Interaktionsstudier har endast utförts på vuxna.

Graviditet

Kategori IVa.

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 Prekliniska uppgifter).

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 Prekliniska uppgifter), 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 nytta överväger de tänkbara riskerna. Lägsta effektiva dos av budesonid ska eftersträvas samtidigt som risken för ett försämrat astmatillstånd beaktas.

Amning

Grupp B:3.

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 skall endast övervägas om den förväntade nytta för modern överväger varje tänkbar risk för barnet.

Trafik

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

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 ($< 1/10\ 000$).

Klassificering av organsystem	Frekvens	Biverkning
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

Psykkiska 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 Varningar och försiktighet)
	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-intervallet
Blodkärl	Mycket sällsynt	Variationer i blodtryck
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	Vanlig	Lätt halsirritation, hosta, 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 av 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 Varningar och försiktighet).

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.

Pediatrik population

Det rekommenderas att längden kontrolleras regelbundet hos barn som får långvarig behandling med inhalerade kortikosteroider (se Varningar och försiktighet).

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 bronkialobstruktion 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.

Se överdoseringsskapitlet, , på Fass.se.

Farmakodynamik

Verkningsmekanism och farmakodynamisk effekt

Symbicort innehåller budesonid och formoterol, vilka har olika verkningsmekanismer och visar additiva effekter med avseende på reduktion av astmaexacerbationer. Verkningsmekanismen för respektive substans beskrivs nedan.

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 anti-inflammatoriska 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

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 vidbehovsanvändning. 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.

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 FEV1, var budesonid/formoterol inte bättre än behandling med enbart formoterol.

Farmakokinetik

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 kortisolsuppression 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.

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 barn och 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.

Prekliniska uppgifter

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 på 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 hanråttor 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.

Innehåll

Avsnittet gäller för: Inhalationspulver 320 mikrogram/9
mikrogram/inhalation
Visa läkemedlets innehåll

Miljöpåverkan

Miljöinformationen för budesonid är framtagen av företaget AstraZeneca för Budfor, Edoflo, Eltren, Eltren forte, Eltren mite, Gardette, Gardette forte, Gardette mite, Pulmicort®, Pulmicort® Turbuhaler®, Rhinocort® Turbuhaler®, Symbicort, Symbicort® Turbuhaler®, Symbicort® forte Turbuhaler®, Symbicort® mite Turbuhaler®

Miljörisk: Användning av budesonid har bedömts medföra försumbar risk för miljöpåverkan.

Nedbrytning: Budesonid är potentiellt persistent.

Bioackumulering: Budesonid har låg potential att bioackumuleras.

Detaljerad miljöinformation

$PEC/PNEC = 0.011/8.6 = 0.0013$

$PEC/PNEC \leq 0.1$

Environmental Risk Classification

Predicted Environmental Concentration (PEC)

PEC is based on following data and calculated using the equation outlined in the fass.se guidance (Ref 1):

$$\text{PEC } (\mu\text{g/L}) = (A \cdot 10^9 \cdot (100 - R)) / (365 \cdot P \cdot V \cdot D \cdot 100)$$

$$\text{PEC } (\mu\text{g/L}) = 1.5 \cdot 10^{-6} \cdot A \cdot (100 - R)$$

A (Kg/year) = 70.8 kg total sold amount API in Sweden year 2016, data from QuintilesIMS.

R (%) = removal rate (due to loss by adsorption to sludge particles, by volatilization, hydrolysis or biodegradation) = 0

P = number of inhabitants in Sweden = $9 \cdot 10^6$

V (L/day) = volume of wastewater per capita and day = 200 (default, Ref 1)

D = factor for dilution of waste water by surface water flow = 10 (default, Ref 1)

(Note: The factor 10^9 converts the quantity used from kg to μg)

$$\text{PEC} = 1.5 \cdot 10^{-6} \cdot 70.8 \cdot (100 - 0) = 0.011 \mu\text{g/L}$$

Metabolism and excretion

After oral inhalation budesonide undergoes an extensive degree (>90%) of biotransformation to metabolites of low corticosteroid activity on first passage through the liver. The activity of the major metabolites, 6 β -hydroxy-budesonide and 16 α -hydroxy-prednisolone, is less than 1% of the parent compound. The plasma elimination half-life is approximately 4 hours. No or trace amounts of unchanged drug were found in the urine after intravenous administration (Ref 2).

Only trace amounts of budesonide are excreted unchanged in the urine of patients. As such, environmental exposure of budesonide resulting from patient use is expected to be negligible; however the PEC does not take into consideration metabolism and therefore provides a worst-case exposure senario.

PNEC (Predicted No Effect Concentration)

Ecotoxicity Data

Study Type	Method	Result	Reference
Toxicity to green algae, <i>Pseudokirchinelia subcapitata</i> , growth inhibition test	OECD 201	72 hour NOEC (growth rate) = 5.6 mg/L 72 hour LOEC (growth rate) = 8.6 mg/L 72 hour EC50 (growth rate) > 8.6 mg/L 72 hour NOEC (biomass) = 5.6 mg/L 72 hour LOEC (biomass) = 8.6 mg/L	3

Study Type	Method	Result	Reference
		72 hour EC50 (biomass) > 8.6 mg/L	
Acute toxicity to the giant water flea, <i>Daphnia magna</i>	OECD 202	48 hour EC50 (immobility) > 14 mg/L	4
Acute toxicity to Rainbow Trout, <i>Oncorhynchus mykiss</i>	OECD 203	96 hour LC50 (mortality) > 13 mg/L	5

NOEC No Observed Effect Concentration

LOEC Lowest Observed Effect Concentration

EC50 the concentration of the test substance that results in a 50% effect

LC50 the concentration of the test substance that results in a 50% mortality

Environmental risk classification (PEC/PNEC ratio)

Short-term tests have been undertaken for species from three trophic levels, based on internationally accepted guidelines. For all three species, the EC50 values were greater than the highest test concentration and the limit of solubility of budesonide in the test medium. Therefore, to obtain a worst case PNEC value, the lowest limit of solubility of budesonide in the test media, reported for the algal study, is used. The PNEC is based on the lowest >EC50 value 8.6 mg/L (equivalent to 8600 µg/L) and an assessment factor of 1000 is applied, in accordance with ECHA guidance (Ref. 6).

$$\text{PNEC} = 8600 / 1000 = 8.6 \mu\text{g/L}$$

Environmental risk classification (PEC/PNEC ratio)

$$\text{PEC} = 0.011 \mu\text{g/L}$$

$$\text{PNEC} = 8.6 \mu\text{g/L}$$

$$\text{PEC/PNEC} = 1.3 \times 10^{-3}$$

The Pec/PNEC ratio is < 0.1 which justifies the phrase "Use of budesonide has been considered to result in insignificant environmental risk".

In Swedish: "Användning av budesonid har bedömts medföra försumbar risk för miljöpåverkan" under the heading "Miljörisk".

Environmental Fate Data

Environmental Fate Data for Budesonide

Study Type	Method	Result	Reference
Aerobic biodegradation	OECD301E	Degradation after 7 days <8 % Not readily biodegradable	7

Degradation

Biotic degradation

Budesonide is not biologically readily biodegradable (Ref 7). Since data from further degradation tests is lacking, the phrase 'Budesonide is potentially persistent' is used under the heading Biodegradation.

In Swedish: "Läkemedlet är potentiellt persistent" under the heading "Nedbrytning".

Bioaccumulation

Budesonide is not ionisable within the environmentally relevant pH range. The Log octanol-water partition coefficient is 3.3, measured at pH 7.4. Since $\text{Log } P < 4$, budesonide has low potential to bioaccumulate and the phrase "Budesonide has low potential for bioaccumulation" is assigned.

In Swedish: Budesonid har låg potential att bioackumuleras" under the heading 'Bioackumulering'.

Physical Chemistry Data

Study Type	Method	Result	Reference
Solubility Water	Unknown	14 mg/L at 25°C	8
Octanol-Water Partition Coefficient	Unknown	Log Kow = 3.3	

References

1. Fass.se (2012). Environmental classification of pharmaceuticals at www.fass.se: Guidance for pharmaceutical companies

https://www.fass.se/pdf/Environmental_classification_of_pharmace.pdf

2. Investigator's Brochure. Drug Substance Budesonide/formoterol. Project Code D5890000000. Edition Number 9. Date 31 May 2016.
3. Budesonide: Toxicity to the green alga *Selenastrum capricornutum*. Bowles A.J. Brixham Environmental Laboratory Report BL8078/B. May 2005.
4. Budesonide: Acute toxicity to *Daphnia magna*. Bowles A.J. Brixham Environmental Laboratory Report BL8079/B. May 2005.
5. Budesonide: Acute toxicity to rainbow trout (*Oncorhynchus mykiss*). Bowles A.J. Brixham Environmental Laboratory Report BL8080/B. May 2005.
6. ECHA (European Chemicals Agency) 2008. Guidance on information requirements and chemical safety assessment. Chapter R.10: Characterisation of dose [concentration]-response for environment http://guidance.echa.europa.eu/docs/guidance_document/informa
7. Nedbrytbarhetsförhållanden för läkemedelssubstansen A002. Institutet för vatten- och luftvårdsforskning (IVL). IVL-rapport A92017. (Safety Assessment rapport SR99433-01).
8. Budesonid - preformuleringsrapport. Report no. 83 - 014. Draco, Lund, Sweden. 1 February 1983.

Miljöinformationen för formoterol är framtagen av företaget AstraZeneca för Bevespi Aerosphere, Brimica Genuair, Budfor, Duaklir Genuair, Edoflo, Eltren, Eltren forte, Eltren mite, Gardette, Gardette

forte, Gardette mite, Oxis® Turbuhaler®, Symbicort, Symbicort® Turbuhaler®, Symbicort® forte Turbuhaler®, Symbicort® mite Turbuhaler®

Miljörisk: Användning av formoterol har bedömts medföra försumbar risk för miljöpåverkan.

Nedbrytning: Formoterol är potentiellt persistent.

Bioackumulering: Formoterol har låg potential att bioackumuleras.

Detaljerad miljöinformation

$$\text{PEC/PNEC} = 0.00015 \mu\text{g/L} / 94 \mu\text{g/L} = 1.6 \cdot 10^{-6} \rightarrow \text{PEC/PNEC} = \leq 0.1$$

Environmental Risk Classification

Predicted Environmental Concentration (PEC)

PEC is based on following data:

$$\text{PEC} (\mu\text{g/L}) = (A \cdot 10^9 \cdot (100 - R)) / (365 \cdot P \cdot V \cdot D \cdot 100)$$

$$\text{PEC} (\mu\text{g/L}) = 1.5 \cdot 10^{-6} \cdot A \cdot (100 - R)$$

A (kg/year) = total sold amount API in Sweden year 2017, data from IQVIA (former IMS Health and Quintiles).

R (%) = removal rate (due to loss by adsorption to sludge particles, by volatilization,

hydrolysis or biodegradation) = 0 if no data is available.

P = number of inhabitants in Sweden = $9 \cdot 10^6$

V (L/day) = volume of wastewater per capita and day = 200 (ECHA default) (Ref.1)

D = factor for dilution of waste water by surface water flow = 10 (ECHA default) (Ref.1)

(Note: The factor 10^9 converts the quantity used from kg to μg).

A = 1.00 kg

R = 0

$$\text{PEC} = 1.5 * 10^{-6} * 1.00 * (100-0) = 0.00015 \mu\text{g/L}$$

(Note: Whilst formoterol is metabolised in humans, little is known about the ecotoxicity of the metabolites. Hence, as a worst case, for the purpose of this calculation, it is assumed that 100% of excreted metabolites have the same ecotoxicity as parent formoterol).

Metabolism and excretion

The major part of the dose of formoterol fumarate dihydrate is eliminated via metabolism. After inhalation, 8-13% of the delivered dose is excreted unmetabolised in the urine. (ref 2).

Ecotoxicity Data

Endpoint	Species	Common Name	Method	Time	Result	Ref
E _b C50 - Based on Area under					46 mg/L Note 1	3

Endpoint	Species	Common Name	Method	Time	Result	Ref
the Growth Curve	<i>Pseudokirchneriella subcapitata</i> (formerly known as <i>Selenastrum capricornutum</i>)	Green Alga	OECD 201	72 h		
NOEC - Based on Area under the Growth Curve					15 mg/L Note 1	
LOEC - Based on Area					30 mg/L Note 1	
under the Growth Curve						
E_rC_{50} - Based on Logarithmic Growth Rate					94 mg/L Note 1	
LOEC - Based on Logarithmic					60 mg/L Note 1	

Endpoint	Species	Common Name	Method	Time	Result	Ref
mic Growth Rate						
NOEC - Based on Logarithmic Growth Rate					30 mg/L Note 1	
EC50 - Based on Immobilisation	<i>Daphnia magna</i>	Giant Water Flea	OECD 202	48 h	114 mg/L Note 1	4
NOEC - Based on Immobilisation					55 mg/L Note 1	
LC50	<i>Oncorhynchus mykiss</i>	Rainbow Trout	OECD 203	96 h	>120 mg/L Note 1	5
NOEC - Based on Mortality & Symptoms of Toxicity					120 mg/L Note 1	

Note 1: Concentrations were confirmed by analysis, and results expressed as nominal.

Predicted No Effect Concentration (PNEC)

Short-term test have been undertaken for species from three trophic levels, based on internationally accepted guidelines. The most sensitive species of these is the green alga, *Pseudokirchneriella subcapitata* (formerly known as *Selenastrum capriocornutum*), and the growth rate end point has been applied. Therefore, the PNEC is based on the growth rate results (EC50) from the toxicity to *P subcapitata* study, and an assessment factor of 1000 is applied in accordance with ECHA guidance (Ref 6).

$$\text{PNEC} = 94\ 000/1000 = 94\ \mu\text{g/L}$$

Environmental risk classification (PEC/PNEC ratio)

$$\text{PEC/PNEC} = 0.00015\ \mu\text{g/L} / 94\ \mu\text{g/L} = 1.6 \cdot 10^{-6}$$

$$\text{PEC/PNEC} \leq 0.1$$

The PEC/PNEC ratio decides the wording of the aquatic environmental risk phrase, and the risk phrase for $\text{PEC/PNEC} \leq 0.1$ reads as follows: "Use of formoterol fumarate dihydrate has been considered to result in insignificant environmental risk".

In Swedish: "Användning av formoterol fumarat dihydrat har bedömts medföra försumbar risk för miljöpåverkan" under the heading "Miljörisk".

Environmental Fate Data

Endpoint	Method	Test Substance Concentration	Time	Result	Ref
Partition Coefficient Octanol Water	Note 2	-	-	Log D = 0.41 @ pH 7.4	7
Percentage DOC Removal	ISO 7827-1984 (E)	40 mg /L Dissolved Organic Carbon	28 d	20.5 %	8

Note 2: This data is experimental derived but the study pre-dates current ERA regulatory requirements and may not have been undertaken to standard test guidelines.

Biodegradation

Based on the data above and lack of further studies, the phrase "Formoterol fumarate dihydrate is potentially persistent" is chosen.

In Swedish: "Formoterol fumarat dihydrat är potentiellt persistent" under the heading "Nedbrytning".

Bioaccumulation

Partition coefficient Octanol/Water

Log D = 0.41, pH 7.4 @ 25 °C (ref. 7)

Since $\text{Log } D < 4$ the phrase 'Formoterol fumarate dihydrate has low potential for bioaccumulation' is assigned.

In Swedish: "Formoterol fumarat dihydrat har låg potential att bioackumuleras" under the heading "Bioackumulering".

Physical Chemistry Data

Endpoint	Method	Test Conditions	Result	References
Solubility Water	Note 2	-	1500 mg/L @ pH 6.4	7
Dissociation Constant			pKa = 7.9 (Phenol)	
Dissociation Constant			pKa = 9.2 (Amine)	

Note 2: This data is experimental derived but the study pre-dates current ERA regulatory requirements and may not have been undertaken to standard test guidelines.

References

1. [ECHA] European Chemicals Agency. Guidance on Information Requirements and Chemical Safety Assessment. Chapter R.16: Environmental exposure assessment (version 3.0). February 2016.
2. Determination of absolute pulmonary bioavailability of formoterol when given via Turbuhaler® to healthy volunteers. Report No. 37-CR-3004. January 1995.

3. Formoterol Fumarate Dihydrate: Toxicity to the green alga *Selenastrum capricornutum*. Brixham Environmental Laboratory, AstraZeneca, UK. Report BL8081 (2005).
4. Formoterol Fumarate Dihydrate: Acute toxicity to *Daphnia magna*. Brixham Environmental Laboratory, AstraZeneca, UK Report BL8082 (2005).
5. Formoterol Fumarate Dihydrate: Acute toxicity to Rainbow Trout (*Oncorhynchus mykiss*). Brixham Environmental Laboratory, AstraZeneca, UK. Report BL8083 (2005).
6. [ECHA] European Chemicals Agency. Guidance on Information Requirements and Chemical Safety Assessment. Chapter R.10: Characterisation of dose [concentration]-response for environment (Table R10.4). May 2008.
7. Marketing, S1-03 general Properties, Formoterol Fumarate Dihydrate. AstraZeneca report BD4179 (2009).
8. A026: Algae, Growth inhibition test, *Daphnia magna*, acute immobilisation test, Fish Acute toxicity test, Biodegradability. Toxicon. Report no: 59/93 (1994)

Förpackningsinformation

MT-nummer 44668

Parallellimporteras från Polen

SYMBICORT FORTE TURBUHALER

Inhalationspulver 320 mikrogram/9 mikrogram/inhalation

60 dos(er) inhalator, *tillhandahålls för närvarande ej*

3 x 60 dos(er) inhalator, *tillhandahålls för närvarande ej*

MT-nummer 46510

Parallellimporteras från Bulgarien

Information om förpackningar saknas för denna produkt

