

SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

1. HEITI LYFS

Symbicort mite Turbuhaler 80 míkrógrömm /4,5 míkrógrömm/skammt, innöndunarduft.

2. INNIHALDSLÝSING

Hver gefinn skammtur (skammturinn sem berst úr munnstykkinu) inniheldur virku efnin: Budesonid 80 míkrógrömm/skammt og formoterolfúmarattvíhýdrat 4,5 míkrógrömm/skammt.

Hver afmældur skammtur inniheldur 100 míkrógrömm budesonid í skammti og 6 míkrógrömm formoterolfúmarattvíhýdrat í skammti.

Hjálparefni með þekkta verkun

Mjólkursykurseinhydrat 810 míkrógrömm í gefnum skammti.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Innöndunarduft.
Hvítu duft.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Symbicort mite Turbuhaler er ætlað til meðferðar hjá fullorðnum, unglingum og börnum 6 ára og eldri.

Symbicort er ætlað til reglulegrar meðferðar á astma þegar notkun samsetts lyfs (barksteri til innöndunar og langverkandi β_2 -adrenviðtakaörvi) á við:

- hjá sjúklingum þegar ekki næst full stjórn á sjúkdómnum með barksterum til innöndunar og stuttverkandi β_2 -adrenviðtakaörvum til innöndunar eftir þörfum eða
- hjá sjúklingum þegar full stjórn hefur náðst á sjúkdómnum með bæði barksterum til innöndunar og langverkandi β_2 -adrenviðtakaörvum.

Athugið: Symbicort mite (80 míkrógrömm /4,5 míkrógrömm/skammt) er ekki ætlað sjúklingum með alvarlegan astma.

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Lyfjagjöf: Til innöndunar.

Skammtar

Symbicort er ekki ætlað til upphafsmeðferðar á astma. Skammtar efnanna í Symbicort eru einstaklingsbundnir og þarf að laga að alvarleika sjúkdómsins. Þetta skal haft í huga ekki aðeins þegar meðferð með samsettum lyfjum er hafin heldur einnig þegar viðhaldsskömmtum er breytt.

Ef sjúklingur þarf aðra samsetningu skammta en þeirra sem fánlegir eru í samsettu innöndunarlyfi á að ávísa á viðeigandi skammta af β_2 -adrenviðtakaörvum og/eða barksterum í sitt hvoru innöndunartækinu.

Breyta á skammtinum í minnsta skammt sem viðheldur áhrifaríkri stjórn á einkennum. Sjúklingar eiga reglulega að gangast undir endurmat hjá læknum til að sem ákjósanlegasta skammti Symbicort sé haldið. Þegar náðst hefur langtímastjórn á einkennum með minnsta ráðlagða skammtinum getur næsta skrefið falið í sér að nota eingöngu barkstera til innöndunar til reynslu. Meðferðarnálgun með Symbicort er tvíþætt:

A. Viðhaldsmeðferð með Symbicort: Symbicort er notað sem regluleg viðhaldsmeðferð með stöku, skjótvirku berkjuvíkkandi lyfi sem bráðalyfi.

B. Viðhaldsmeðferð og meðferð eftir þörfum við einkennum (reliever therapy) með Symbicort: Symbicort er notað sem regluleg viðhaldsmeðferð og eftir þörfum sem svörun við einkennum.

A. Viðhaldsmeðferð með Symbicort

Ráðleggja á sjúklingum að hafa ávallt meðferðis stakt skjótvirkt, berkjuvíkkandi lyf til notkunar sem bráðalyf.

Ráðlagðir skammtar:

Fullorðnir (18 ára og eldri): 1-2 skammtar til innöndunar tvisvar sinnum á sólarhring.

Vera má að sumir sjúklingar þurfi að hámarki allt að 4 skammta til innöndunar tvisvar sinnum á sólarhring.

Unglingar (12-17 ára): 1-2 skammtar til innöndunar tvisvar sinnum á sólarhring.

Börn (6 ára og eldri): 2 skammtar til innöndunar tvisvar sinnum á sólarhring.

Venjulega þegar stjórn á einkennum hefur náðst með notkun lyfsins tvisvar sinnum á sólarhring, getur breyting í minnsta skammt sem verkar falið í sér notkun Symbicort mite einu sinni á sólarhring þegar, að mati læknisins sem ávísar lyfinu, er þörf á notkun langverkandi berkjuvíkkandi lyfs ásamt barkstera til innöndunar til að viðhalda stjórn.

Aukin notkun stakra skjótvirkra, berkjuvíkkandi lyfja bendir til versunar á undirliggjandi sjúkdómi og krefst endurmats á astmameðferðinni.

Börn yngri en 6 ára: Þar sem takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir er Symbicort mite Turbuhaler ekki ætlað til notkunar hjá börnum yngri en 6 ára.

B. Viðhaldsmeðferð og meðferð eftir þörfum við einkennum með Symbicort

Sjúklingar nota daglegan viðhaldsskammt af Symbicort og að auki Symbicort eftir þörfum sem svörun við einkennum. Ráðleggja á sjúklingum að hafa Symbicort ávallt meðferðis til notkunar sem bráðalyf.

Hafa á viðhaldsmeðferð og meðferð eftir þörfum við einkennum í huga sérstaklega fyrir sjúklinga þegar:

- stjórn astmans er óviðunandi og tíð þörf er á notkun lyfs við einkennum.
- versnun astma hefur komið fyrir sem krafðist læknisfræðilegs inngríps.

Þörf er á nánu eftirliti með skammtaháðum aukaverkunum hjá sjúklingum sem oft nota marga skammta af Symbicort til innöndunar eftir þörfum.

Ráðlagðir skammtar:

Fullorðnir og unglingar (12 ára og eldri): Ráðlagður viðhaldsskammtur er 2 skammtar til innöndunar á sólarhring, annað hvort sem einn skammtur til innöndunar að morgni og kvöldi eða 2 skammtar til innöndunar annað hvort að morgni eða kvöldi. Sjúklingar eiga að nota 1 viðbótarskammt til innöndunar eftir þörfum sem svörun við einkennum. Ef einkenni hverfa ekki eftir nokkrar mínútur á að nota viðbótarskammt til innöndunar. Ekki má nota fleiri en 6 skammta til innöndunar í hvert skipti.

Yfirleitt þarf heildarsólarhringsskammturinn ekki að vera stærri en 8 skammtar til innöndunar, þó má vera að þörf sé á að heildarsólarhringsskammtur sé allt að 12 skammtar til innöndunar í takmarkaðan tíma. Mæla á sterklega með að sjúklingar sem nota fleiri en 8 skammta á sólarhring leiti lækni. Endurmeta á meðferð þeirra og endurskoða viðhaldsmeðferðina.

Börn yngri en 12 ára: Ekki er mælt með notkun Symbicort viðhaldsmeðferðar og meðferðar eftir þörfum við einkennum handa börnum.

Almennar upplýsingar

Sérstakir sjúklingahópar:

Ekki þarf að breyta skömmtum handa öldruðum sjúklingum. Engar upplýsingar eru fyrirbyggjandi um notkun Symbicort hjá sjúklingum með skerta lifrar- eða nýrnastarfsemi. Þar sem brotthvarf budesonids og formoterols verður aðallega með umbrotum í lifur má búast við aukinni útsetningu hjá sjúklingum með alvarlega skorpulifur.

Lyfjagjöf

Leiðbeiningar um rétta notkun Symbicort mite Turbuhaler:

Symbicort Mite Turbuhaler tækið er innöndunardrifið, sem þýðir að þegar sjúklingurinn andar að sér í gegnum munnstykkið, fylgir lyfið innöndunarloftinu ofan í öndunarvegina.

Athugið: Mikilvægt er að leiðbeina sjúklingi um

- að lesa fylgiseðilinn vandlega
- að anda djúpt og kröftuglega að sér í gegnum munnstykkið til að tryggja að sem mest af skammtinum berist til lungna
- að anda aldrei frá sér í gegnum munnstykkið
- að setja lokið aftur á eftir notkun
- að skola munninn með vatni eftir innöndun viðhaldsskammts til að lágmarka hættu á þrusku í munnkoki. Ef þruska í munnkoki kemur fram eiga sjúklingar einnig að skola munninn með vatni eftir innöndun skammta eftir þörfum.

Vera má að sjúklingurinn finni hvorki bragð né verði að öðru leyti var við lyfið þegar Symbicort mite Turbuhaler innöndunartækið er notað vegna þess hve lítið magn af lyfi er í hverjum skammti.

4.3 Frábendingar

Ofnæmi fyrir virku efnunum eða hjálparefninu sem talið er upp í kafla 6.1 (mjólkursykri, sem inniheldur örlítið magn af mjólkurpróteinum).

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Skammtaráðleggingar

Hafa má í huga að minnka skammt Symbicort smám saman þegar náðst hefur stjórn á einkennum astmans. Mikilvægt er að fram fari reglulegt endurmat hjá sjúklingum þegar dregið er úr meðferð. Nota á minnsta árangursríka skammt Symbicort (sjá kafla 4.2).

Ráðleggja á sjúklingum að hafa ávallt meðferðis innöndunarstauk til notkunar í bráðatilvikum, annað hvort Symbicort (fyrir sjúklinga með astma sem nota Symbicort sem viðhaldsmeðferð og meðferð eftir

þörfum við einkennum) eða stakt, skjótvirkt berkjuvíkkandi lyf (fyrir sjúklinga sem aðeins nota Symbicort til viðhaldsmeðferðar).

Minna á sjúklinga að nota viðhaldsskammtinn af Symbicort eins og læknir hefur ávísað, einnig þegar einkenni eru ekki til staðar. Fyrirbyggjandi notkun Symbicort, t.d. fyrir áreynslu, hefur ekki verið rannsökuð. Notkun Symbicort eftir þörfum við einkennum er ætlað sem svörun við astmaeinkennum en er ekki til reglulegrar fyrirbyggjandi notkunar t.d. fyrir áreynslu. Til slíkra nota skal hafa í huga notkun staks, skjótvirks berkjuvíkkandi lyfs.

Til þess að lágmarka hættu á candidasýkingu í munnkoki (sjá kafla 4.8) á að leiðbeina sjúklingum um að skola munn með vatni eftir innöndun viðhaldsskammtsins. Ef þruska í munnkoki kemur fram eiga sjúklingar einnig að skola munninn með vatni eftir skammta til innöndunar eftir þörfum.

Mælt er með að skammtar séu minnkaðir smám saman þegar meðferð er hætt og ekki á að hætta meðferð skyndilega.

Versnun sjúkdóms

Alvarlegar astma-tengdar aukaverkanir og versnanir geta komið fram meðan á meðferð með Symbicort stendur. Segja á sjúklingum að halda meðferð áfram en leita læknis ef ekki næst stjórn á einkennum astmans eða þau versna eftir að notkun Symbicort er hafin.

Ef sjúklingur telur að meðferð skili ekki viðunandi árangri eða notar meira en stærsta ráðlagðan skammt af Symbicort, skal hann leita læknis (sjá kafla 4.2). Skyndileg og áframhaldandi versnun á stjórn astma getur verið lífshættuleg og brýnt er að meðferð sjúklingsins sé endurmetin. Í slíkum tilvikum skal hafa í huga þörf á aukinni meðferð með barksterum, t.d. barksterum til inntöku til skamms tíma eða sýklalyfjameðferð ef sýking er til staðar.

Hvorki má hefja notkun Symbicort hjá sjúklingum meðan á versnun stendur, né ef þeir hafa marktækt versnandi astma eða astma sem versnar skyndilega.

Skipt frá meðferð til inntöku

Ef minnsta ástæða er til að ætla að starfsemi nýrnahettna sé skert eftir fyrri meðferðir með stera til inntöku, skal gæta varúðar þegar skipt er í meðferð með Symbicort .

Ávinningur meðferðar með budesonidi til innöndunar lágmarkar venjulega þörf á sterum til inntöku, en hjá sjúklingum sem eru að hætta að nota stera til inntöku getur hættan á skertri starfsemi nýrnahettna varað í töluverðan tíma. Það getur tekið töluverðan tíma fyrir starfsemi nýrnahettna að færast aftur í fyrra horf eftir að meðferð með sterum til inntöku er hætt og því geta þeir sjúklingar, sem háðir eru sterum til inntöku, sem skipta yfir í meðferð með budesonid til innöndunar, verið í hættu á skertri starfsemi nýrnahettna í töluverðan tíma. Í slíkum tilvikum á að fylgjast reglulega með starfsemi undirstúku-heiladinguls-nýrnahettu-öxuls (hypothalamic-pituitary-adrenal axis (HPA axis)).

Meðan verið er að skipta frá meðferð með sterum til inntöku yfir í meðferð með Symbicort mite Turbuhaler dregur úr altækum steraáhrifum sem geta komið fram sem ofnæmis- eða liðbólgaeinkenni eins og nefslímubólga, exem og vöðva- og liðverkir. Hefja skal sértæka meðferð við þessum einkennum. Hafa skal í huga altæk áhrif skorts á sykurhrifandi barksterum ef fram koma einkenni eins og þreyta, höfuðverkur, ógleði og uppköst þó það sé sjaldgæft. Í slíkum tilvikum er stundum nauðsynlegt að auka skammt sykurhrifandi barkstera til inntöku tímabundið.

Hjálparefni

Symbicort Turbuhaler inniheldur mjólkursykurseinhydrat (<1 mg/innöndun). Þetta magn hefur venjulega ekki vandamál í för með sér hjá einstaklingum með mjólkursykursóþol. Hjálparefnið mjólkursykur inniheldur örlítið magn af mjólkurpróteinum sem geta valdið ofnæmisviðbrögðum.

Milliverkanir við önnur lyf

Forðast á samhliðanotkun með itraconazoli, ritonaviri eða öðrum öflugum CYP3A4 hemlum (sjá kafla 4.5). Ef það er ekki mögulegt á tími á milli þess sem lyfin eru notuð að vera eins langur og unnt

er. Hjá sjúklingum sem nota öfluga CYP3A4 hemla er ekki mælt með notkun Symbicort sem viðhaldsmeðferðar og meðferðar eftir þörfum við einkennum.

Gæta skal varúðar við sérstaka sjúkdóma

Gæta skal varúðar við notkun Symbicort handa sjúklingum með skjaldvakaóhóf, krómfíklaæxli (phaeochromocytoma), sykursýki, ómeðhöndla blóðkalíumlækkun, ofvaxtarhjärtavöðvakvilla með teppu, sjálfvakta neðanósæðarþröng (idiopathic subvalvular aortic stenosis), alvarlegan háþrýsting, slagæðagúlp eða aðra alvarlega hjarta- og æðasjúkdóma, eins og blóðþurrðarhjärtasjúkdóm, hraðsláttartruflanir eða alvarlega hjartabilun.

Gæta skal varúðar við meðferð sjúklunga með lengingu á QTc-bili. Formoterol getur valdið lengingu á QTc-bili.

Hætta á alvarlegri blóðkalíumlækkun er hugsanleg eftir stóra skammta af β_2 -adrenviðtakaörvum. Samhliðameðferð með β_2 -adrenviðtakaörvum og lyfjum sem geta valdið blóðkalíumlækkun eða auka áhrif blóðkalíumlækkunar t.d. xantín-afleiður, sterar og þvagræsilyf geta aukið hugsanleg blóðkalíumlækkandi áhrif β_2 -adrenviðtakaörva. Mælt er með að sérstakrar varúðar sé gætt við óstöðugan astma þegar notkun skjótvirks berkjuvíkkandi lyfs er breytileg, við bráðan alvarlegan astma þar sem súrefnisskortur getur aukið hættuna og í öðrum tilvikum þegar líkur á blóðkalíumlækkun eru auknar. Mælt er með eftirliti með kalíumgildum í sermi við þessar kringumstæður.

Eins og við á um alla β_2 -adrenviðtakaörva, á að hafa í huga að auka tíðni blóðsykursmælinga hjá sykursjúkum.

Endurmeta skal þörf og skammta af barksterum til innöndunar hjá sjúklingum með virka eða óvirka lungnaberkla, sveppa- eða veirusýkingar í öndunarvegum.

Altæk áhrif

Altæk áhrif geta komið fram við notkun hvaða barkstera til innöndunar sem er, sérstaklega þegar stórir skammtar eru notaðir í langan tíma. Þessi áhrif koma miklu síður fram við meðferð til innöndunar heldur en við notkun barkstera til inntöku. Hugsanleg altæk áhrif eru m.a. Cushingsheilkenni, einkenni Cushingsheilkennis, bæling nýrnahettna, seinkun á vexti hjá börnum og unglíngum, minnkuð steinefnaþéttni í beinum, drer og gláka og sjaldnar, ýmsar sálfræðilegar breytingar og breytingar á hegðun, þ.m.t. skynhreyfiofþyrkt (psychomotor hyperactivity), svefntruflanir, kvíði, þunglyndi eða árásargirni (sérstaklega hjá börnum) (sjá kafla 4.8).

Langtíma rannsóknir á áhrifum budesonids til innöndunar hjá börnum sem fengu að meðaltali 400 míkrogrömm (afmældur skammtur) á sólarhring og fullorðnum sem fengu 800 míkrogrömm (afmældur skammtur) á sólarhring hafa ekki bent til neinna marktækra áhrifa á steinefnaþéttni beina. Ekki liggja fyrir upplýsingar um áhrif Symbicort í stærri skömmtum.

Verið getur að skýrt sé frá sjóntruflunum við altæka og staðbundna notkun barkstera. Ef sjúklingur fær einkenni á borð við þokusýn eða aðrar sjóntruflanir skal íhuga að vísa honum til augnlæknis til að meta mögulegar ástæður, þ.m.t. drer, gláka eða sjaldgæfir sjúkdómar á borð við miðlægan vessandi æðu- og sjónukvilla sem tilkynnt hefur verið um eftir altæka og staðbundna notkun barkstera.

Starfsemi nýrnahettna

Viðbótarmeðferð með sterum til inntöku eða budesonidi til innöndunar á ekki að stöðva skyndilega.

Langtímameðferð með stórum skömmtum af barksterum til innöndunar, sérstaklega skömmtum sem eru stærri en ráðlagðir skammtar, getur einnig valdið klínískt marktækri bælingu nýrnahettna. Þess vegna skal íhuga viðbótarmeðferð með barksterum til inntöku á álagstímabilum t.d. við slæma sýkingu eða fyrir valdar skurðaðgerðir (elective surgery). Ef steraskammtar eru minnkaðir mjög snögg þá getur það leitt til bráðrar nýrnabilunar. Einkenni og teikn bráðrar nýrnabilunar geta verið óljós en geta m.a. verið lystarleysi, kviðverkir, þyngdartap, þreyta, höfuðverkur, ógleði, uppköst, skert meðvitund, krampar, blóðþrýstingsfall og blóðsykurslækkun.

Óvæntur berkjukrampi

Eins og við á um önnur lyf til innöndunar getur komið fram óvæntur berkjukrampi með auknu hvæsi og mæði strax eftir innöndun skammts. Ef sjúklingurinn finnur fyrir óvæntum berkjukrampa skal hætta meðferð strax, meta ástand sjúklings og veita annars konar meðferð ef nauðsyn krefur. Skjótvirk berkjuvíkkandi lyf til innöndunar verka fljótt við óvæntum berkjukrampa og hann á að meðhöndla án tafar (sjá kafla 4.8).

Börn

Mælt er með að fylgst sé reglulega með hæð barna sem fá langvarandi meðferð með barksterum til innöndunar. Ef hægist á vexti á að endurmeta meðferðina með það að markmiði að minnka skammtinn af barkstera til innöndunar í minnsta skammt sem nægir til að halda astmaeinkennum niðri, ef mögulegt er. Meta skal vandlega ávinning af barkstera meðferð á móti hugsanlegri hættu á vaxtarbælingu. Auk þess skal meta hvort vísa eigi sjúklingnum til barnalæknis sem er sérfræðingur í öndunarsjúkdómum.

Takmarkaðar upplýsingar úr langtíma rannsóknum gefa til kynna að flest börn og unglingar sem fá meðferð með budesonidi til innöndunar muni að lokum ná eðlilegri hæð sinni (target height) við fullorðinsaldur. Samt sem áður hefur sést að lítillega og tímabundið getur hægt á vexti í upphafi (um það bil 1 cm). Þetta kemur venjulega fram á fyrsta ári meðferðar.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Milliverkanir vegna lyfjahvarfa

Líklegt er að öflugir hemlar CYP3A4 (t.d. ketoconazol, itraconazol, voriconazol, posaconazol, clarithromycin, telithromycin, nefazodon og HIV-próteasahemlar) hækki plasmagildi budesonids og forðast skal samhliðagjöf. Ef það er ekki hægt skal hafa bilið milli töku hemils og budesonids eins langt og hægt er (sjá kafla 4.4). Ekki er mælt með notkun Symbicort sem viðhaldsmeðferðar og meðferðar við einkennum eftir þörfum hjá sjúklingum sem nota öfluga CYP3A4 hemla.

Öflugi CYP3A4 hemillinn ketoconazol, 200 mg á sólarhring, hækkaði plasmagildi budesonids til inntöku sem gefið var samhliða (3 mg stakur skammtur) að meðaltali 6-falt. Þegar ketoconazol var gefið 12 klst. eftir töku budesonids var aukningin að meðaltali einungis 3-föld sem sýnir að ef lyfin eru gefin aðskilin getur það dregið úr hækkun á plasmagildum. Takmarkaðar upplýsingar um þessa víxlverkun fyrir budesonid í stórum skömmtum til innöndunar gefa til kynna að marktæk hækkun á plasmagildum (að meðaltali fjórföld) geti átt sér stað ef itraconazol, 200 mg einu sinni á sólarhring, er gefið samhliða budesonidi til innöndunar (1.000 míkróg stakur skammtur).

Milliverkanir vegna lyfhrifa

Beta-adrenvirkir blokkar geta dregið úr eða hamlað verkun formoterols. Því á ekki að nota Symbicort ásamt beta-adrenvirkum blokkum (þ.m.t. augndropum) nema brýna nauðsyn beri til.

Samhliðameðferð með kinidini, disopyramidi, procainamidi, fenotiazinum, andhistamínum (terfenadini) og þríhringlaga þunglyndislyfjum getur valdið lengingu á QTc-bili og aukið hættu á sleglasláttarglöpum.

Auk þess geta L-Dópa, L-týroxín, oxýtósín og alkóhól skert þol hjartans gagnvart β_2 -adrenvirkum lyfjum.

Samhliðameðferð með mónóaminoxidasahemlum þar með töldum lyfjum með svipaða eiginleika eins og furazolidon og procarbazin getur framkallað háþrýsting.

Aukin hætta er á hjartsláttartruflunum hjá sjúklingum sem fá samtímis svæfingu með halógeneruðum kolvetnum.

Samhliðanotkun annarra beta-adrenvirkra lyfja eða andkólínvirkra lyfja getur haft samleggjandi berkjuvíkkandi verkun.

Blóðkalúmlækkun getur aukið tilhneigingu til hjartsláttartruflana hjá sjúklingum sem fá meðferð með hjartaglykósíðum.

Blóðkalúmlækkun getur komið fram af völdum meðferðar með beta₂-örva og hugsanlegt er að hún aukist við samhliðameðferð með xantínafleiðum, barksterum og þvagræsilyfjum (sjá kafla 4.4).

Ekki hefur orðið vart við milliverkanir budesonids og formoterols við önnur lyf sem notuð eru til meðferðar á astma.

Börn

Milliverkanarannsóknir hafa eingöngu verið framkvæmdar hjá fullorðnum.

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstgjöf

Meðganga

Engar klínískar upplýsingar liggja fyrir um notkun Symbicort mite eða samhliðameðferðar með formoteroli og budesonídi á meðgöngu. Niðurstöður úr rannsóknum á þroska fósturvísu og fóstura hjá rottum sýna ekki merki um nein viðbótaráhrif af samsetningunni.

Fullnægjandi upplýsingar um notkun formoterols handa þunguðum konum liggja ekki fyrir. Í dýrarannsóknum hefur formoterol valdið aukaverkunum á æxlun við mjög mikla altæka útsetningu (sjá kafla 5.3).

Upplýsingar um u.þ.b. 2.000 þunganir þar sem lyfið var notað benda ekki til aukinnar hættu á vansköpun tengdri notkun budesonids til innöndunar. Í dýrarannsóknum hefur verið sýnt fram á að sykursterar geta valdið vansköpun (sjá kafla 5.3). Ólíklegt er að þetta hafi þýðingu fyrir menn við notkun ráðlagðra skammta.

Dýrarannsóknir hafa einnig sýnt fram á að aukið magn sykurstera fyrir fæðingu á þátt í aukinni hættu á vaxtarseinkun fósturs í legi, hjarta- og æðasjúkdómum við fullorðinsaldur og varanlegum breytingum á sykursteraviðtakapéttni, umsetningu taugaboðefna og hegðun við útsetningu sem er lægri en skammtabilið sem veldur vansköpun.

Aðeins á að nota Symbicort á meðgöngu þegar væntanlegur ávinningur vegur þyngra en hugsanleg hættu. Nota á minnsta skammt budesonids sem þarf til að viðhalda stjórn astmans.

Brjóstgjöf

Budesonid skilst út í brjóstamjólk. Hins vegar er ekki búist við að það hafi nein áhrif á brjóstmylkinginn ef notaðir eru ráðlagðir skammtar. Ekki er vitað hvort formoterol berist í brjóstamjólk. Í rottum hefur greinst lítið magn af formoteroli í mjólk. Einungis á að íhuga notkun Symbicort handa konum með barn á brjósti ef væntanlegur ávinningur móður vegur þyngra en hugsanleg hættu fyrir barnið.

Frjósemi

Engar upplýsingar liggja fyrir um hugsanleg áhrif budesonids á frjósemi. Rannsóknir með formoteroli á æxlun hjá dýrum hafa bent til lítilsháttar minnkunar á frjósemi karlkyns rotta við mikla altæka útsetningu (sjá kafla 5.3).

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Symbicort hefur engin eða óveruleg áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla.

4.8 Aukaverkanir

Þar sem Symbicort inniheldur bæði budesonid og formoterol, getur sama mynstur aukaverkana komið fram og greint hefur verið frá við notkun þessara efna. Ekki hefur sést aukin tíðni aukaverkana eftir

samhliðanotkun þessara tveggja efnasambanda. Algengustu aukaverkanirnar sem tengjast lyfinu eru þekktar aukaverkanir vegna lyfhrifa β_2 adrenviðtakaörva, eins og skjálfti og hjartsláttarónot. Þær eru yfirleitt vægar og hverfa venjulega innan nokkurra daga.

Aukaverkanir sem tengdar hafa verið budesonídi eða formoteróli eru taldar upp hér á eftir, flokkaðar eftir líffæraakerfum og tíðni. Tíðni er skilgreind sem: Mjög algengar ($\geq 1/10$), algengar ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$), mjög sjaldgæfar ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$) og koma örsjaldan fyrir ($< 1/10.000$).

Tafla 1

Líffæraflokkur	Tíðni	Aukaverkun
Sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra	Algengar	Candidasýkingar í munnkoki
Ónæmiskerfi	Mjög sjaldgæfar	Tafarlaust og síðbúið ofnæmi svo sem útbrot, ofsakláði, kláði, húðbólga, ofnæmisbjúgur (angioedema) og bráðaofnæmi.
Innkirtlar	Koma örsjaldan fyrir	Cushingsheilkenni, bæling á nýrnahettum, minnkaður vöxtur, minnkuð beinþéttni
Efnaskipti og næring	Mjög sjaldgæfar	Blóðkalíumlækkun
	Koma örsjaldan fyrir	Blóðsykurshækkun
Geðræn vandamál	Sjaldgæfar	Árásargirni, skynhreyfiofyrirgengi (psychomotor hyperactivity), kvíði, svefntruflanir
	Koma örsjaldan fyrir	Punglyndi, hegðunartruflanir (aðallega hjá börnum)
Taugakerfi	Algengar	Höfuðverkur, skjálfti
	Sjaldgæfar	Sundl
	Koma örsjaldan fyrir	Truflanir á bragðskyni
Augu	Sjaldgæfar	Þokusýn (sjá kafla 4.4)
	Koma örsjaldan fyrir	Drer á auga og gláka
Hjarta	Algengar	Hjartsláttarónot
	Sjaldgæfar	Hraðtaktur
	Mjög sjaldgæfar	Hjartsláttartruflanir, t.d. gáttatif, ofanslegilshraðtaktur, aukaslagbil (extrasystoles)
	Koma örsjaldan fyrir	Hjartaöng, lenging QTc-bils
Æðar	Koma örsjaldan fyrir	Breytingar á blóðþrýstingi
Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti	Algengar	Væg erting í hálsi, hósti, raddtruflun þ.m.t. hæsi
	Mjög sjaldgæfar	Berkjukrampar
Meltingarfæri	Sjaldgæfar	Ógleði
Húð og undirhúð	Sjaldgæfar	Marblettir
Stoðkerfi og bandvefur	Sjaldgæfar	Vöðvakrampar

Candidasýking í munnkoki stafar af lyfjaleifum. Hægt er að minnka hættuna á candidasýkingu með því að upplýsa sjúklinginn um mikilvægi þess að skola munninn með vatni eftir hvern viðhaldsskammt. Candidasýking í munnkoki svarar venjulega vel staðbundinni sveppaeyðandi meðferð án þess að hætta þurfi meðferð með barksterum til innöndunar. Ef þruska í munnkoki kemur fram eiga sjúklingar einnig að skola munninn með vatni eftir innöndun skammta eftir þörfum.

Eins og við á um önnur innöndunarlyf getur örsjaldan komið fram óvæntur berkjukrampi (kemur fram hjá færri en 1 af hverjum 10.000 sjúklingum) með auknu sog- og blísturshljóði og mæði strax eftir innöndun skammts. Skjótvirkt berkjuvíkkandi lyf verkar fljótt við óvæntum berkjukrampa og hann á að meðhöndla tafarlaust. Hætta skal meðferð með Symbicort strax, meta ástand sjúklings og hefja annars konar meðferð ef nauðsyn krefur (sjá kafla 4.4).

Víðtæk áhrif geta komið fram við notkun barkstera til innöndunar, sérstaklega þegar stórir skammtar eru notaðir í langan tíma. Þessi áhrif koma miklu síður fram við meðferð til innöndunar en við notkun barkstera til inntöku. Hugsanleg víðtæk áhrif eru m.a. Cushingsheilkenni, einkenni Cushingsheilkennis, bæling nýrnahettna, seinkun á vexti hjá börnum og unglíngum, minnkuð beinþéttni, drer og gláka.

Einnig getur komið fram aukið næmi fyrir sýkingum og skert geta til að takast á við streitu. Áhrifin eru sennilega háð skammti, lengd meðferðar, samhliðanotkun stera og fyrri sterameðferð.

Meðferð með β_2 -adrenvíðtakaörvum getur valdið hækkun á blóðgildum insúlíns, frírra fitusýra, glýseróls og ketóna.

Börn

Mælt er með að fylgst sé reglulega með hæð barna sem fá langvarandi meðferð með barksterum til innöndunar (sjá kafla 4.4).

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#).

4.9 Ofskömmun

Ofskömmun formoterols myndi líklega valda áhrifum sem eru einkennandi fyrir β_2 -adrenvíðtakaörva: Skjálfti, höfuðverkur, hjartsláttarónot. Einkenni sem greint hefur verið frá í einstaka tilvikum eru hraðtaktur, blóðsykurshækkun, blóðkalíumlækkun, lengt QTc-bil, hjartsláttartruflanir, ógleði og uppköst. Veita má stuðningsmeðferð og meðferð eftir einkennum. 90 míkróg skammtur sem gefinn var á þremur klst. sjúklingum með bráða berkjuteppu gaf ekki til kynna að hafa þyrfti áhyggjur hvað varðar öryggi.

Bráð ofskömmun með budesonidi, jafnvel í mjög stórum skömmum, er ekki talin klínískt vandamál. Séu að staðaldri notaðir stórir skammtar geta komið fram almenn áhrif sykurstera, t.d. barksteraofvirkni og nýrnahettnabæling.

Ef hætta verður meðferð með Symbicort vegna ofskömmunar formoterols innihalds lyfsins þarf að hafa í huga ráðstafanir um viðeigandi meðferð með barksterum til innöndunar.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Lyf við teppusjúkdómum í öndunarvegi: Adrenvirk lyf til innöndunar.
ATC flokkur: R 03 AK 07

Verkunarháttur og lyfhrif

Symbicort inniheldur formoterol og budesonid, sem hafa mismunandi verkunarhátt og sýna samleggjandi áhrif við að draga úr versnun astma. Vegna sérstakra eiginleika budesonids og formoterols er hægt að nota samsetninguna annaðhvort sem viðhaldsmeðferð og meðferð eftir þörfum við einkennum, eða sem viðhaldsmeðferð við astma.

Budesonid

Budesonid er sykursteri sem við innöndun hefur skammtaháða, bólgueyðandi verkun í öndunarvegi, sem dregur úr einkennum og fækkar tilvikum um versnun astmans. Budesonid til innöndunar veldur færri alvarlegum aukaverkunum en barkstera til inntöku. Nákvæmur verkunarháttur sem veldur bólgueyðandi áhrifum sykurstera er ekki þekktur.

Formoterol

Formoterol er sérhæfður β_2 -adrenviðtakaörvi sem við innöndun veldur skjótri og langverkandi slökun á sléttum vöðvum í berkjum sjúklinga með afturkræfa teppu í öndunarvegum. Berkjuvíkkandi áhrifin eru skammtaháð og hefjast innan 1-3 mín. Verkunar lengd áhrifanna er a.m.k. 12 klst. eftir stakan skammt.

Verkun og öryggi

Klínísk verkun budesonid/formoterol viðhaldsmeðferðar

Klínískar rannsóknir hjá fullorðnum hafa sýnt að viðbót formoterols við budesonid bætti astmaeinkenni, lungnastarfsemi og dró úr versnun astmans. Í tveimur 12 vikna rannsóknum voru áhrif budesonids/formoterols á lungnastarfsemi jöfn notkun budesonids og formoterols hvoru fyrir sig og meiri en fyrir budesonid eitt og sér. Notaður var skjótvirkur β_2 -adrenviðtakaörvi eftir þörfum í öllum meðferðarörmum. Engin merki voru um að áhrif gegn astma minnkuðu með tímanum.

Gerðar hafa verið tvær 12 vikna rannsóknir hjá börnum, þar sem 265 börn á aldrinum 6-11 ára fengu meðferð með viðhaldsskammti budesonids/formoterols (2 skammtar til innöndunar af 80 míkrogrömm/4,5 míkrogrömm/innöndun tvisvar sinnum á sólarhring) og skjótvirkum β_2 -adrenviðtakaörva eftir þörfum. Í báðum rannsóknum batnaði lungnastarfsemi og meðferðin þoldist vel í samanburði við samsvarandi skammt af budesonidi einu sér.

Klínísk verkun viðhaldsmeðferðar og meðferðar eftir þörfum við einkennum með budesonid/formoterol:

Alls 12.076 sjúklingar með astma tóku þátt í 5 tvíblindum rannsóknum á verkun og öryggi (4.447 fengu slembaða budesonid/formoterol viðhaldsmeðferð og meðferð eftir þörfum við einkennum) í 6 eða 12 mánuði. Krafa var gerð um að sjúklingarnar væru með einkenni þrátt fyrir notkun sykurstera til innöndunar.

Fram kom að viðhaldsmeðferð og meðferð eftir þörfum við einkennum með budesonidi/formoteroli sýndi tölfræðilega marktæka fækkun á alvarlegri versnun sem hafði klíníska þýðingu umfram samanburðarmeðferðir í öllum rannsóknunum 5. Þar með talið er samanburður við budesonid/formoterol með stærri viðhaldsskammti ásamt terbutalini sem meðferð eftir þörfum við einkennum (rannsókn 735) og budesonid/formoterol þar sem viðhaldsskammtur var sá sami ásamt annað hvort formoteroli eða terbutalini sem meðferð eftir þörfum við einkennum (rannsókn 734) (tafla 2).

Í rannsókn 735 voru lungnastarfsemi, stjórn á einkennum og meðferð eftir þörfum við einkennum svipuð hjá öllum meðferðarhópum.

Í rannsókn 734 dró úr einkennum og meðferð við einkennum eftir þörfum og lungnastarfsemi batnaði, borið saman við báðar samanburðarmeðferðirnar. Samanlagt í rannsóknunum 5 þurftu sjúklingar sem fengu viðhaldsmeðferð og meðferð eftir þörfum við einkennum með budesonidi/formoteroli að meðaltali ekki að nota lyfið til innöndunar eftir þörfum við einkennum 57% af meðferðardögnum. Engin merki voru um þolmyndun með tímanum.

Tafla 2 Yfirlit yfir alvarlega versnun í klínískum rannsóknum

Rannsókn Nr. Lengd	Meðferðarhópar	N	Alvarleg versnun ^a	
			Tilvik	Tilvik/sjúkling aár
Rannsókn 735 6 mánuðir	Budesonid/formoterol 160/4,5 µg bd + eftir þörfum	1.103	125	0,23^b
	Budesonid/formoterol 320/9 µg bd + 0,4 mg terbutalin eftir þörfum	1.099	173	0,32
	Salmeterol/fluticason 2 x 25/125 µg bd + 0,4 mg terbutalin eftir þörfum	1.119	208	0,38
Rannsókn 734 12 mánuðir	Budesonid/formoterol 160/4,5 µg bd + eftir þörfum	1.107	194	0,19^b
	Budesonid/formoterol 160/4,5 µg bd + 4,5 µg formoterol eftir þörfum	1.137	296	0,29
	Budesonid/formoterol 160/4,5 µg bd + 0,4 mg terbutalin eftir þörfum	1.138	377	0,37

^a Meðferð með innlögn á sjúkrahús/bráðamóttöku eða meðferð með sterum til inntöku.

^b Lækkun á tíðni versnunar er tölfraðilega marktæk (P gildi <0,01) fyrir báðar samanburðarmeðferðirnar.

Sýnt var fram á sambærilega verkun og öryggi hjá unglingum og fullorðnum í 6 tvíblindum rannsóknum, þ.e. rannsóknirnar fimm sem nefndar eru hér að ofan og viðbótarrannsókn þar sem notaður var stærri viðhaldsskammtur af 160/4,5 míkrogrömm, tveir skammar til innöndunar tvisvar sinnum á sólarhring. Matið var byggt á samtals 14.385 astmasjúklingum, þar af 1.847 unglingum. Fjöldi unglunga sem tók meira en 8 skammta til innöndunar að minnsta kosti einn dag sem hluti af viðhaldsmeðferð og meðferð eftir þörfum við einkennum með budesonidi/formoteroli var takmarkaður, og slík notkun var fátíð.

Í 2 öðrum rannsóknum þar sem sjúklingur leituðu læknis vegna bráðra astmaeinkenna veitti budesonid/formoterol hraða og áhrifaríka verkun gegn berkjuteppu svipaða og fyrir salbutamol og formoterol.

5.2 Lyfjahlvörf

Frásög

Sýnt hefur verið að föst skammtasamsetning budesonids og formoterols og samsvarandi lyf sem innihalda einungis annað efnið eru jafngild hvað varðar aðgengi (bioequivalent) að því er varðar altæka útsetningu fyrir bæði budesonid og formoterol. Þrátt fyrir það sást lítilsháttar aukning á kortisólbælingu eftir notkun fastrar skammtasamsetningar samanborið við lyf sem innihalda eingöngu annað efnið. Munurinn er ekki talinn hafa áhrif á klínískt öryggi.

Engar vísbendingar voru um milliverkanir í tengslum við lyfjahlvörf budesonids og formoterols.

Lyfjahlvörf hvors efnis um sig voru sambærileg eftir notkun budesonids og formoterols annað hvort í sitt hvoru lagi eða sem Symbicort Mite Turbuhaler. Fyrir budesonid var flatarmál undir blóðþéttiferli (AUC) aðeins stærra, frásogshraði aukinn og hámarksplasmaþéttni hærri eftir notkun samsetta lyfsins. Fyrir formoterol var hámarksplasmaþéttni svipuð og eftir notkun samsetta lyfsins. Frásög eftir innöndun budesonids er hratt og plasmaþéttni nær hámarki innan 30 mín. frá innöndun. Í rannsóknum hefur komið fram að meðalmagn af budesonidi sem berst til lungna eftir innöndun úr innöndunartækinu er á bilinu 32% til 44% af gefnum skammti. Altækt aðgengi er um 49% af gefnum skammti. Hjá börnum 6-16 ára er það magn lyfs sem berst til lungna á sama bili og hjá fullorðnum fyrir sama skammt en plasmaþéttni var ekki ákvörðuð.

Frásog eftir innöndun formoterols er hratt og plasmabéttni nær hámarki innan 10 mín. frá innöndun. Í rannsóknum hefur komið fram að meðalmagn af formoteroli sem berst til lungna eftir innöndun úr innöndunartæki er á bilinu 28% til 49% af gefnum skammti. Altækt aðgengi er um 61% af gefnum skammti.

Dreifing og umbrot

Um 50% af formoteroli er bundið plasmapróteinum og um 90% af budesonidi. Dreifingarrúmmál er um 4 l/kg fyrir formoterol og 3 l/kg fyrir budesonid. Formoterol verður óvirkt vegna samtengingar (virk O-metýlsvipt og formýlsvipt umbrotsefni myndast sem yfirleitt er litið á sem óvirk samtengd efni). Við fyrstu umferð um lifur umbrotnar budesonid að verulegu leyti (um 90%) yfir í umbrotsefni sem hafa lífla sykurstervirgni. Sykurstervirgni helstu umbrotsefnanna, 6-beta-hydroxy-budesonids og 16-alfa-hydroxy-prednisolons, er minni en 1% af virkni budesonids. Ekkert bendir til milliverkana vegna umbrota eða tilfærslu milli formoterols og budesonids.

Brotthvarf

Stærsti hluti formoterols skammts er umbrotinn í lifur og síðan fylgir brotthvarf um nýru. Eftir innöndun, skilst 8% til 13% af gefnum skammti formoterols út á óbreyttu formi með þvagi. Altæk úthreinsun formoterols er mikil (um 1,4 l/mín.) og lokahelmingunartími brotthvarfs er að meðaltali 17 klst.

Brotthvarf budesonids er með umbrotum sem aðallega eru hvötuð af ensíminu CYP3A4. Brotthvarf umbrotsefna budesonids er með þvagi á óbreyttu formi eða sem samtengingar. Einungis hverfandi magn af óbreyttu budesonidi hefur greinst í þvagi. Altæk úthreinsun budesonids er mikil (um 1,2 l/mín.) og helmingunartími brotthvarfs úr plasma eftir notkun í bláæð er að meðaltali 4 klst.

Lyfjahlvörf formoterols hjá börnum hafa ekki verið rannsökuð. Lyfjahlvörf budesonids og formoterols hjá sjúklingum með nýrnabilun eru ekki þekkt. Útsetning fyrir budesonidi og formoteroli getur verið meiri hjá sjúklingum með lifrarsjúkdóm.

Línulegt/ólínulegt samband

Altæk útsetning fyrir bæði budesonidi og formoteroli er í línulegu sambandi við gefinn skammt.

5.3 Forklínískar upplýsingar

Eiturverkanir sem sést hafa í dýrarannsóknum með budesonidi og formoteroli, notuð í samsetningu eða í sitt hvoru lagi, voru áhrif sem fylgja ýktri lyfjafræðilegri virkni.

Í rannsóknum á æxlun hjá dýrum hefur verið sýnt fram á að barksterar eins og budesonid valdi vansköpun (klofnum göm, vansköpun á beinagrind). Þessar niðurstöður dýrarannsókna virðast þó ekki hafa þýðingu fyrir menn þegar ráðlagðir skammtar eru notaðir. Rannsóknir með formoteroli á æxlun hjá dýrum hafa bent til lítilsháttar minnkunar á frjósemi karlkyns rotta við mikla altæka útsetningu og hreiðrunartaps sem og minni lífslíka nýfæddra afkvæma og minni þyngd þeirra við umtalsvert meiri altæka útsetningu en þá sem fæst við klíníska notkun. Þessar niðurstöður dýrarannsókna virðast þó ekki hafa þýðingu fyrir menn.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Mjólkursykurseinhydrat (sem inniheldur mjólkurprótein).

6.2 Ósamrýmanleiki

Á ekki við.

6.3 Geymsluþol

3 ár.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Engin sérstök fyrirmæli eru um geymsluaðstæður lyfsins.

6.5 Gerð íláts og innihald

Symbicort Mite Turbuhaler er innöndunardrifið fjölskammta innöndunartæki fyrir duft. Innöndunartækið er hvítt með rauðum snerli. Innöndunartækið er gert úr mismunandi plastefnum (PP, PC, HDPE, LDPE, LLDPE, PBT). Hvert innöndunartæki inniheldur 60 eða 120 skammta. Í hverri öskju eru 1, 2, 3, 10 eða 18 innöndunartæki.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun

Engin sérstök fyrirmæli.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

AstraZeneca A/S
Johanne Møllers Passage 1, 4.
DK-1799 Kaupmannahöfn V
Danmörk

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

IS/1/00/031/01.

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS/ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 30. janúar 2001.
Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 22. desember 2014.

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

24. nóvember 2023.