シムビコートタービュヘイラー30 吸入
シムビコートタービュヘイラー60 吸入
に関する資料

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアストラゼネカ株式会社に帰属するものであり、当該情報を適正使用以外の営利目的に利用することはできません。

アストラゼネカ株式会社

1.4　特許状況

シムビコート®タービュヘイラー®

持続型喘息に対して本剤を維持療法として定期吸入することに加えて、発作治療薬として症状発現時に要時吸入を追加で行う治療法

本資料に記載された情報に係る権利はアストラゼネカ株式会社に帰属します。弊社の事前の承諾なく本資料の内容を他に開示することは禁じられています。

本邦における特許状況は、以下の通りである。

[redacted]

[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]

[redacted]

[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]

1.5　起原又は発見の経緯及び開発の経緯

シムビコート®タービュヘイラー®

持続型喘息に対して本剤を維持療法として定期吸入することに加えて、発作治療薬として症状発現時に要時吸入を追加で行う治療法

本資料に記載された情報に係る権利はアストラゼネカ株式会社に帰属します。弊社の事前の承諾なく本資料の内容を他に開示することは禁じられています。

目次　　頁

目次 2
略語及び専門用語一覧表 3
1.5.1 製品開発の根拠 4
1.5.1.1 はじめに 4
1.5.1.2 本治療法の医療上の位置付け 5
1.5.1.3 臨床開発の経緯 6
1.5.1.3.1 本剤の臨床開発の概略 6
1.5.1.3.2 本投与法の開発の経緯 7
1.5.1.4 本申請におけるデータパッケージ 9
1.5.1.5 臨床成績からみた本投与法の特徴及び有用性 14
1.5.1.5.1 有効性の要約 14
1.5.1.5.2 安全性の要約 15
1.5.1.6 本邦における申請効能以外の開発状況 15

表目次

表 1 シムビコートタービュヘイラーの医薬品製造販売承認事項一部変更承認申請（下線部を追加） 5
表 2 シムビコートタービュヘイラーの欧州相互認証方式による承認の経緯 7
表 3 本治療法に関する臨床データパッケージ（評価資料） 11

図目次

図 1 本投与法に関する開発の経緯図 8

略語及び専門用語一覧表

本項で使用する略語及び専門用語を以下に示す。

略語及び専門用語	用語の説明
COPD	chronic obstructive pulmonary disease：慢性閉塞性肺疾患
LABA	long-acting β_2-agonists：長時間作用性 β_2 刺激薬
pMDI	pressurized metered dose inhaler：加圧式定量噴霧吸入器
SABA	short-acting β_2-agonists：短時間作用性 β_2 刺激薬
シムビコート®	ブデソニドとホルモテロールフマル酸塩水和物を配合した吸入剤
タービュヘイラー®	乾燥粉末吸入器
本治療法	Symbicort Maintenance And Reliever Therapy：本剤を維持療法として定期吸入することに加えて、発作治療薬として症状発現時に要時吸入を追加で行う治療法

1.5.1　製品開発の根拠

1.5.1.1　はじめに

シムビコート®は、副腎皮質ステロイド剤であるブデソニドと、β_2 受容体刺激薬（以下「β_2 刺激薬」）であるホルモテロールフマル酸塩水和物（以下ホルモテロール）を配合した吸入剤である。シムビコート®タービュヘイラー®は、乾燥粉末吸入器（タービュヘイラー®）をデバイスとする吸入剤である。

ブデソニドの吸入剤は日本を含む世界各国で気管支喘息の治療薬として承認を取得している。日本ではパルミコート®タービュヘイラー®（1999 年 6 月承認）及びパルミコート®吸入液（2006 年 7 月承認）が市販されている。

ホルモテロールは長時間作用性 β_2 刺激薬（以下「LABA」）として位置付けられており、吸入投与すると、作用発現が短時間作用性β_2 刺激薬と同程度に速やかで、少なくとも 12 時間効果が持続することを特徴とする。ホルモテロールの吸入剤である Oxis® Turbuhaler®は、気管支喘息あるいは慢性閉塞性肺疾患（以下「COPD」）に伴う気道閉塞性症状の予防あるいは寛解を適応として世界各国で承認を取得している。本邦では経口剤が気道閉塞性障害に基づく諸症状の寛解を適応症として承認されており、商品名アトック®としてアステラス製薬株式会社から市販されている。本邦で吸入剤は未承認であるが、COPD に基づく諸症状の緩解を効能・効果としたタービュヘイラーを用いた吸入剤（販売名「オーキシス®タービュヘイラー®」）の医薬品製造販売承認申請を 20[redacted] 年 [redacted]月に行った。

シムビコートは、ブデソニドの抗炎症効果と、ホルモテロールの迅速かつ持続的な気管支拡張効果により喘息コントロールを改善する薬剤である。シムビコートタービュヘイラーは、気管支喘息の治療薬として 2000 年にスウェーデンで初めて承認された。海外ではブデソニド/ホルモテロールとして 80/4.5 μg、160/4.5 μg、320/9 μg の 3 つの配合比の製剤が製造されており、例として 160/4.5 μg 製剤は、1 回の吸入でブデソニド 160 μg、ホルモテロール 4.5 μg を放出する。シムビコートタービュヘイラーは、気管支喘息及び COPD の治療薬として、2012 年 4 月現在 117 ヵ国で承認されている。日本では「気管支喘息（吸入ステロイド剤及び長時間作動型吸入β_2 刺激剤の併用が必要な場合）」を適応症として、2009 年 10 月に 160/4.5 μg 製剤（30 吸入用及び 60 吸入用：表 1 参照）の製造販売承認を取得した。またシムビコートは、pMDI（加圧式定量噴霧吸入器、pressurized metered dose inhaler）を吸入デバイスとした製剤としても開発されており、2005 年にスイスでの承認を初めとして、タービュヘイラー製剤と同様に気管支喘息及び COPD の治療薬として、2012 年 4 月現在海外 26 ヵ国で承認されている。

気管支喘息の薬物療法は、気道炎症の改善及び発作の予防を目的に定期的に投与する維持治療薬と、発作発現時の症状緩解を目的に要時使用する発作治療薬に区別される（第 2 部 2.5.1.2.2 項参照）。シムビコートは維持治療薬として使用のみならず、維持治療薬として定期吸入することに加えて症状発現時に発作治療薬として要時吸入を追加で行う治療法（Symbicort Maintenance and Reliever Therapy：以下「本治療法」）としての使用が可能である。

日本で現在承認されているシムビコートタービュヘイラーの気管支喘息に対する用法・用量は維持治療薬としての定期的使用である。今回、本邦で本治療法としての用法・用量の承認を取得

するための臨床開発を進め、下記の内容で医薬品製造販売承認事項一部変更承認申請（以下「本申請」）を行うに至った。申請区分は新用量医薬品に該当する。

表 1　　シムビコートタービュヘイラーの医薬品製造販売承認事項一部変更承認申請（下線部を追加）

申請品目*：	シムビコートタービュヘイラー 30 吸入 シムビコートタービュヘイラー 60 吸入
効能・効果：	気管支喘息（吸入ステロイド剤及び長時間作動型吸入β_2 刺激剤の併用が必要な場合）
用法・用量：	通常、成人には、維持療法として 1 回 1 吸入（ブデソニドとして 160 μg、ホルモテロールフマル酸塩水和物として 4.5 μg）を 1 日 2 回吸入投与する。なお、症状に応じて増減するが、維持療法としての 1 日の最高量は 1 回 4 吸入 1 日 2 回（合計 8 吸入：ブデソニドとして 1280 μg、ホルモテロールフマル酸塩水和物として 36 μg）までとする。 維持療法として 1 回 1 吸入あるいは 2 吸入を 1 日 2 回投与している患者は、発作発現時に本剤の頓用吸入を追加で行うことができる。本剤を維持療法に加えて頓用吸入する場合は、発作発現時に 1 吸入する。数分経過しても発作が持続する場合には、さらに追加で 1 吸入する。必要に応じてこれを繰り返すが、1 回の発作発現につき、最大 6 吸入までとする。 維持療法と頓用吸入を合計した本剤の 1 日の最高量は、通常 8 吸入までとするが、一時的に 1 日合計 12 吸入（ブデソニドとして 1920 μg、ホルモテロールフマル酸塩水和物として 54 μg）まで増量可能である。

* 1 回吸入量がブデソニド/ホルモテロールとして 160/4.5 μg で、1 本あたりの総吸入回数が 30 回及び 60 回の製剤

なお本邦では、シムビコートタービュヘイラーの 160/4.5 μg 製剤について、COPD の維持療法としての承認取得を目的とした医薬品製造販売承認事項一部変更承認申請を 20[redacted] 年 [redacted] 月に行った。

1.5.1.2　　本治療法の医療上の位置付け

本治療法は、通常は本剤の定期吸入で気管支喘息をコントロールし、症状発現時には短時間作用性 β_2 刺激薬（SABA）等の発作治療薬と同様の使用法で本剤を追加吸入する投与法である。症状発現時に追加吸入することにより、適切なタイミングで本剤の増量が可能となり、ホルモテロールによる迅速な症状改善効果に加え、ブデソニドによる抗炎症治療の強化が期待できる。有用な喘息治療薬が市販されており、喘息管理が向上している現在でも、気管支喘息における急性増悪の発現は臨床上問題となっている。本治療法では、喘息症状の悪化に応じ早い段階で抗炎症薬であるブデソニドを追加使用することにより、喘息コントロールを改善し、急性増悪の発現頻度及び重症度を軽減することが期待できる。

吸入ステロイド薬と LABA の併用による維持療法に SABA を発作時に追加使用する従来の投与法との比較において、本治療法に期待される利点を以下に要約した。

- 喘息悪化の兆候が認められた時点で本剤を速やかに増量することにより、急性増悪の発現頻度を減少するとともにその程度を軽減し、経口ステロイド薬の使用や入院、救急治療を減らすことができる
- 本剤の用量は炎症亢進時にのみ増量され、患者の症状の程度に応じて増減されることから、ステロイドの総投与量の減少及び薬剤による有害事象のリスク軽減が期待される
- 気道炎症亢進時における SABA への過度の依存が避けられ、抗炎症治療が不十分になるリスクを軽減できる

このように本治療法により、治療全体のステロイド負荷を減じるとともに、発作治療薬に過度に依存することなく、急性増悪の発現を減少させることが期待される。これらの利点は、安全性及び有効性を検討した海外臨床試験で確認されている。

なお本治療法の臨床的位置づけの詳細については、第 2 部 2.5.1.2.3 項に記載した。

1.5.1.3　臨床開発の経緯

本項ではまずシムビコートタービュヘイラー（以下「本剤」）の臨床開発の概略を示し、次いで本投与法に関する臨床開発の経緯を示した。なお本投与法に特化したブデソニド/ホルモテロール配合剤の製剤及び非臨床の開発は行われていない。

1.5.1.3.1　本剤の臨床開発の概略

欧州における本剤の臨床開発の概略

気管支喘息の長期管理における吸入ステロイド薬と吸入 LABA の併用療法の有用性は多数の臨床使用経験から証明されていたが、それぞれの薬剤を別個に吸入することによる服薬率の低下及び用法・用量の不遵守が懸念されていた。この問題は両薬効成分を同一の吸入器を介して投与することにより解消できると考えられ、アストラ社（現アストラゼネカ社）において吸入ステロイドと吸入 LABA の合剤である本剤の開発が開始された。

本剤は気管支喘息の長期管理薬として、欧州の相互認証方式により2000年8月にスウェーデンにて世界で初めて承認された。その後、欧州においては表 2の経緯で追加承認が与えられた。

表 2　　シムビコートタービュヘイラーの欧州相互認証方式による承認の経緯

承認年	承認内容
2000 年	80/4.5 μg、及び 160/4.5 μg 製剤が 12 歳以上の青少年及び成人気管支喘息の維持治療薬として承認（1 日最高量 640/18 μg）
2001 年	320/9 μg 製剤が 12 歳以上の青少年及び成人気管支喘息の維持治療薬として追加承認
2002 年	80/4.5 μg 製剤が 6 歳以上 12 歳未満の小児気管支喘息の維持治療薬として追加承認
2003 年	1 日最高量 1280/36 μg が 12 歳以上の青少年及び成人気管支喘息の維持治療薬として追加承認（80/4.5 μg、160/4.5 μg、及び 320/9 μg 製剤） 18 歳以上の成人における慢性閉塞性肺疾患（COPD）の適応追加承認（160/4.5 μg、及び 320/9 μg 製剤）
2006 年	本治療法の追加承認（80/4.5 μg、及び 160/4.5 μg 製剤） （本治療法における 1 日最高量は、通常 1280/36 μg まで、一時的であれば 1920/54 μg まで可能）

本邦における本剤の臨床開発の概略

本剤の海外での承認を受けて、本邦では 20[redacted] 年より成人気管支喘息の維持治療薬としての承認取得を目指した臨床開発を開始した。本邦における臨床開発パッケージは以下の通りである。

- 本剤の第 I 相単回及び反復投与試験
- ホルモテロール成分の長期管理薬としての用量設定を目的としたホルモテロール吸入剤の後期第 II 相試験
- ブデソニド吸入剤とテオフィリン経口剤の併用を対照治療とした本剤の第 III 相比較試験
- 本剤の長期投与試験

これらの臨床試験の成績に基づき、本剤 160/4.5 μg 製剤の 30 吸入製剤及び 60 吸入製剤の製造販売承認申請を 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に行い、2009 年 10 月 16 日に承認を取得した。本邦における本治療法に関する臨床開発の経緯は次項を参照のこと。

1.5.1.3.2　　本投与法の開発の経緯

本投与法に関する開発の経緯図を図 1 に示した。

図 1　　本投与法に関する開発の経緯図

	CTD 項番号	試験項目	[redacted]
臨床	**日本人気管支喘息患者を対象とした臨床試験（国際共同試験を含む）**		
	5.3.5.1.1	第 III 相二重盲検比較試験	[redacted]
	5.3.5.1.3	高用量忍容性試験	
	5.3.5.1.2	テルブタリンの有効性を比較した試験	
	外国人気管支喘息患者を対象とした臨床試験		
	5.3.5.1.4	第 III 相二重盲検比較試験	
	5.3.5.1.5	第 III 相二重盲検比較試験	
	5.3.5.1.6	第 III 相二重盲検比較試験	
	5.3.5.2.1	第 III 相オープン試験	
	5.3.5.1.7	急性気管支収縮試験	
	5.3.5.1.8	急性気管支収縮試験	
	5.3.5.1.9	高用量忍容性試験	実施期間: 19[redacted]～19[redacted]

図中の数字は月を示す

海外における本投与法の開発の経緯

本治療法のコンセプトは、海外で実施された長期有効性及び安全性試験で広範囲に検討されてきた。これらの試験では、本剤を維持療法として 1 日 1 回又は 1 日 2 回吸入し、更に発作発現時にシムビコートを追加で要時吸入した。対照群では、維持療法として固定用量の吸入ステロイド/LABA 併用（本剤あるいはプロピオン酸フルチカゾン/キシナホ酸サルメテロールの配合吸入剤）、あるいは高用量の吸入ステロイド単剤のいずれかに SABA 又はホルモテロールを発作治療薬として要時吸入した。

本治療法は、固定用量の吸入ステロイド/LABA 併用、及び高用量の吸入ステロイド単剤と比較して有効であることが示された。本治療法ではより低用量でより良好な喘息コントロールが得られ、更に本剤を要時吸入した際にブデソニド及びホルモテロールの両成分の効果が認められた。また、年齢及び喘息の重症度を問わず有効性が維持された。

これらの試験では、通常の SABA の要時吸入と同様に、喘息症状が認められた際に発作治療薬を要時吸入するよう指導した。二重盲検試験では、本剤と外見上識別不能な発作治療薬（本剤、SABA あるいはホルモテロール）を使用した。成人患者では維持治療と要時吸入の合計で 1 日 12 回までの吸入を可能と規定した。本治療法を検討した海外の試験では、本剤の 1 日の要時吸入回数は試験間の平均で約 1 吸入であった。すべての投与群においても、1 日の要時吸入回数が多いものはほとんどなく、対照群（SABA 又はホルモテロールの要時吸入）と比較して、本治療群の回数の要時吸入回数は概ね低かった。また要時吸入回数が多い患者は少数であり、これらの患者が要時吸入を頻回に行った時期は限られていた。

本治療法については、2006 年 10 月に欧州で相互認証方式（Mutual Recognition Procedure）により承認された。2012 年 4 月現在、101 カ国で承認されている。

本邦における開発の経緯

本邦における本治療法の臨床開発については、20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に審査当局と 1 度目の治験相談を行い（[redacted]。[redacted]）、その結果[redacted]の助言を受けた。同相談で得られた助言に基づき、[redacted]を開始した。本剤の維持治療薬としての製造販売承認申請を行った後、本治療法に関する開発計画を再検討し、20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に審査当局に 2 度目の治験相談を行った[redacted]。同相談において、[redacted]、同相談で得られた助言に基づいて開発プログラムを決定した。

今回、本邦における本治療法の承認取得を目的として、第Ⅲ相比較試験（試験 D589LC00001）、高用量忍容性試験（試験 D589LC00003）、並びに日本人気管支喘息患者におけるテルブタリンの有効性を検討した試験（D589LC00002）の計 3 試験を日本人気管支喘息患者を対象に実施した。

1.5.1.4　本申請におけるデータパッケージ

本申請で評価資料として用いる臨床試験を表 3 に示す。本申請では、本治療法の臨床データが得られた以下の臨床試験を評価資料として用いる。

- 本治療法を検討した試験：日本人気管支喘息患者を含む国際共同第Ⅲ相比較試験 1 試験（試験 D589LC00001）及び海外の第Ⅲ相比較試験 4 試験（試験 SD-039-0734、SD-039-0735、D5890C00002 及び SD-039-0691）

- 高用量忍容性試験：気管支喘息患者を対象に本剤の最高用量（本剤 160/4.5 μg 1 日 12 吸入）の忍容性を検討した 2 試験（国内 1 試験［試験 D589LC00003］、海外 1 試験［試験 SD-039-0367］）
- 急性気管支収縮試験：発作治療薬としての本剤の安全性及び有効性を気管支痙攣発現時の患者を対象に検討した海外 2 試験（試験 SD-039-0702 及び SD-039-0693）
- 日本人気管支喘息患者におけるテルブタリンの有効性を検討した試験：試験 D589LC00001 で対照薬として使用したテルブタリンを、日本人気管支喘息患者に投与したときの有効性を検討した 1 試験（試験 D589LC00002）

表 3　　本治療法に関する臨床データパッケージ（評価資料）

試験番号 CTD 番号	試験の相 提出目的	試験 デザイン	対象 割付け例数	用法・用量 投与期間	実施 期間
日本人気管支喘息患者が参加した本治療法を検討した試験					
D589LC00001 5.3.5.1.1[a]	第Ⅲ相 有効性/ 安全性	二重盲検、 並行群間、 実薬対照	日本人及び 外国人成人 気管支喘息患者 （16 歳以上） 2091 例 （日本人 400 例）	- 本剤 1 吸入 bid + 要時吸入（10 吸入/日まで） - 本剤 1 吸入 bid + テルブタリン（タービュヘイラー） 0.4 mg 要時吸入（10 吸入/日まで） 投与期間：52 週間	20[redacted] ～ 20[redacted]
国内高用量忍容性試験					
D589LC00003 5.3.5.1.3	第Ⅲ相 安全性	二重盲検、 クロス オーバー、 実薬対照	日本人成人 気管支喘息患者 （16～65 歳） 25 例	維持療法： - 本剤 1 吸入 bid＋SABA 要時吸入 忍容性試験 （維持療法に追加）： - 本剤 10 吸入/日 - テルブタリン（タービュヘイラー） 0.4 mg 10 吸入/日 投与期間（各忍容性試験）：3 日間	20[redacted] ～ 20[redacted]
日本人気管支喘息患者におけるテルブタリンの有効性を検討した試験					
D589LC00002 5.3.5.1.2	第Ⅲ相 有効性	単盲検、 クロス オーバー、 実薬対照	日本人成人 気管支喘息患者 （16 歳以上） 24 例	- テルブタリン（タービュヘイラー） 0.4 mg 1 吸入 - サルブタモール（pMDI）100 µg 2 吸入 投与期間：単回投与	20[redacted] ～ 20[redacted]
本治療法を検討した海外臨床試験					
SD-039-0734 5.3.5.1.4	第Ⅲ相 有効性/ 安全性	二重盲検、 並行群間、 実薬対照	外国人 成人及び思春期 気管支喘息患者 （12 歳以上） 3394 例	- 本剤 1 吸入 bid + 要時吸入（10 吸入/日まで） - 本剤 1 吸入 bid + ホルモテロール（タービュヘイラー） 4.5 µg 要時吸入（10 吸入/日まで） - 本剤 1 吸入 bid + テルブタリン（タービュヘイラー） 0.4 mg 要時吸入（10 吸入/日まで） 投与期間：12 カ月	20[redacted] ～ 20[redacted]
SD-039-0735 5.3.5.1.5	第Ⅲ相 有効性/ 安全性	二重盲検、 並行群間、 実薬対照	外国人 成人及び思春期 気管支喘息患者 （12 歳以上） 3335 例	- 本剤 1 吸入 bid + 要時吸入（10 吸入/日まで） - シムビコートタービュヘイラー 320/9 µg 1 吸入 bid + テルブタリン（タービュヘイラー） 0.4 mg 要時吸入（10 吸入/日まで） - サルメテロール/フルチカゾン （Evohaler）25/125 µg 2 吸入 bid + テルブタリン（タービュヘイラー） 0.4 mg 要時吸入（10 吸入/日まで） 投与期間：6 カ月	20[redacted] ～ 20[redacted]

表 3　　本治療法に関する臨床データパッケージ（評価資料）

試験番号 CTD 番号	試験の相 提出目的	試験 デザイン	対象 割付け例数	用法・用量 投与期間	実施 期間
D5890C00002 5.3.5.1.6	第Ⅲ相 有効性/ 安全性	二重盲検、 並行群間、 実薬対照	外国人 成人及び思春期 気管支喘息患者 （12 歳以上） 2309 例	- 本剤 2 吸入 bid + 要時吸入（8 吸入/日まで） - サルメテロール/フルチカゾン（ディスカス）50/500 µg 1 吸入 bid + テルブタリン（タービュヘイラー）0.4 mg 要時吸入（8 吸入/日まで） 投与期間：26 週間	20[redacted] ～ 20[redacted]
SD-039-0691 5.3.5.2.1	第Ⅲ相 有効性/ 安全性	オープン、 並行群間、 実薬対照	外国人 成人及び思春期 気管支喘息患者 （12 歳以上） 2143 例	投与開始 4 週間まで - 本剤 2 吸入 bid + 要時吸入 - サルメテロール/フルチカゾン（ディスカス）50/250 µg 1 吸入 bid + サルブタモール（ディスカス）0.2 mg（又は同等の薬剤）要時吸入 投与 4 週後以降の 11 カ月間 （用量調整可能期間） - 本剤 1 吸入 bid 又は 2 吸入 bid 又は 2 吸入 od + 要時吸入 - サルメテロール/フルチカゾン（ディスカス） 50/250 µg 1 吸入 bid 又は 50/500 µg 1 吸入 bid 又は 50/100 µg 1 吸入 bid + サルブタモール（ディスカス）0.2 mg（又は同等の薬剤）要時吸入 投与期間：12 カ月	20[redacted] ～ 20[redacted]
海外急性気管支収縮試験					
SD-039-0702 5.3.5.1.7	第Ⅲ相 有効性/ 安全性	二重盲検、 並行群間、 実薬対照	外国人 成人及び思春期 気管支喘息患者 （12 歳以上） 104 例	- シムビコートタービュヘイラー 320/9 µg 4 吸入 - サルブタモール（pMDI）100 µg 16 吸入 投与期間：5 分間隔で 2 回の単回投与及び 3 時間の評価	20[redacted] ～ 20[redacted]
SD-039-0693 5.3.5.1.8	第Ⅲ相 有効性/ 安全性	二重盲検、 並行群間、 実薬対照	外国人 成人及び思春期 気管支喘息患者 （12 歳以上） 115 例	- シムビコートタービュヘイラー 320/9 µg 4 吸入 - ホルモテロール（タービュヘイラー）9 µg 4 吸入 投与期間：5 分間隔で 2 回の単回投与及び 3 時間の評価	20[redacted] ～ 20[redacted]

表 3　　本治療法に関する臨床データパッケージ（評価資料）

試験番号 CTD 番号	試験の相 提出目的	試験 デザイン	対象 割付け例数	用法・用量 投与期間	実施 期間
海外高用量忍容性試験					
SD-039-0367 5.3.5.1.9	臨床薬理 試験 安全性	二重盲検、 クロス オーバー、 実薬/ プラセボ 対照	外国人 成人及び思春期 気管支喘息患者 （18～65 歳） 14 例	維持療法： - 本剤 2 吸入 bid 忍容性試験（維持療法に追加）： - 本剤 10 吸入/日 - ホルモテロール（タービュヘイラー） 4.5 µg 10 吸入 - プラセボ（タービュヘイラー） 投与期間（各忍容性試験）：1 日間	19[redacted] ～ 19[redacted]

bid：1 日 2 回投与、od：1 日 1 回投与、pMDI：加圧式定量噴霧吸入器、本治療法：シムビコートタービュヘイラーを維持療法として定期吸入するとともに、症状に応じて追加で要時吸入する治療法
a　　当試験は国際共同試験として実施した。被験者数のうち日本人を内数で示した。

各試験の位置付けを以下に示す。

国際共同第Ⅲ相二重盲検比較試験 D589LC00001 では、本邦及び海外（アジア、中南米、欧州）の成人気管支喘息患者における本治療法の 12 カ月投与時の有効性及び安全性を、本剤の固定用量（160/4.5 µg 1 吸入 1 日 2 回）＋テルブタリンタービュヘイラーの要時吸入と比較検討した。なお、本試験の比較対照群で使用されたテルブタリンタービュヘイラーは国内未承認薬であることから、試験 D589LC00002 で日本人成人気管支喘息患者における有効性を国内で使用されているサルブタモール pMDI と比較検討した。

海外第Ⅲ相二重盲検比較試験 SD-039-0734、SD-039-0735 及び D5890C00002 では、成人及び思春期気管支喘息患者での本治療法の有効性及び安全性を、試験 D589LC00001 と同じ又は異なる維持用量、投与期間、比較対照群で比較検討した。海外第Ⅲ相非盲検比較試験 SD-039-0691 では、本治療法と比較対照の維持用量を調整しながら 12 カ月投与した時の有効性及び安全性を比較した。

海外では急性気管支収縮試験 2 試験（試験 SD-039-0702 及び SD-039-0693）において、シムビコートタービュヘイラーの発作治療薬としての有効性及び安全性を検討した。今回の申請では、本剤の効能・効果として重度の急性気管支痙攣の治療を追加することを目的としていない。しかし本治療法では本剤を発作治療薬として使用することから、本剤が緊急の状態においても気管支拡張作用を有する効果的な薬剤であり、日常的に単独で用いる発作治療薬として使用可能な薬剤であることを示すために、これらの試験を本申請に含めることとした。

試験 D589LC00003 では、日本人成人気管支喘息患者に本剤を 1 日最高 12 吸入まで投与した場合の忍容性を確認した。また、海外試験 SD-039-0367 では、成人気管支喘息患者に本剤を 1 日最高 12 吸入まで投与した場合の忍容性を確認した。

1.5.1.5　臨床成績からみた本投与法の特徴及び有用性

1.5.1.5.1　有効性の要約

日本人患者を含む気管支喘息患者を対象に本治療法を検討した国際共同試験 D589LC00001 では、維持用量として 320/9 μg/日（本剤 160/4.5 μg を 1 吸入 1 日 2 回）投与したときの本治療法の有効性を、本剤の同じ維持用量にテルブタリンを追加吸入する治療法を対照として比較検討した。

- 主要評価項目である初回重症急性増悪までの期間を指標とした評価に基づくと、吸入ステロイドの使用にかかわらず喘息コントロールが十分でない患者において、本治療法は対照治療と比較してより良好な喘息コントロールを示した。
- 本治療法により、初回重症急性増悪までの期間が対照治療と比較して統計学的に有意に延長した。また本治療法により対照治療と比較して急性増悪の発現数が減少し、急性増悪を発現した患者数の割合についても減少が認められた。
- 主要評価項目で認められた本治療の優越性は、追加吸入回数、喘息コントロールに関する評価、肺機能などの副次的評価項目の結果により裏付けられた。

試験 D589LC00001 の結果は、維持用量として本剤 160/4.5 μg 1 吸入 1 日 2 回を投与したときの本治療法の有効性及び安全性を検討した海外二重盲検試験 SD-039-0734 及び SD-039-0735 の結果によって裏付けられた。

- 試験 SD-039-0734 では、維持用量として同用量の本剤＋SABA 又はホルモテロール要時吸入を対照治療とした。本剤＋SABA 又はホルモテロール要時吸入と比較して、本治療法により、初回の重症急性増悪までの期間が統計学的に有意に延長し、また増悪率が統計学的に有意に低下した。他の有効性の評価項目においても同程度又はより良好な効果がみられた。
- 試験 SD-039-0735 では、維持用量として高用量の本剤（320/9 μg 1 日 2 回）又は中用量のサルメテロール/フルチカゾン（50/250 μg 1 吸入 1 日 2 回）+SABA 要時吸入を対照治療とした。対照群と比較して、本治療法により、初回の重症急性増悪までの期間が統計学的に有意に延長し、また増悪率が統計学的に有意に低下し、他の有効性の評価項目においても同程度の効果がみられた。

海外臨床試験 D5890C00002 では、重症度がやや高い患者を対象に、維持用量として本剤 160/4.5 μg 2 吸入 1 日 2 回（640/18 μg/日）を投与した時の有効性を、最大承認用量のサルメテロール/フルチカゾン（50/500 μg 1 日 2 回）+SABA 要時吸入を対照治療として比較検討した。初回の重症急性増悪までの期間について両群で同程度の効果がみられ、本治療群では重症増悪回数の合計が対照群に比べ少なかった。

維持用量の調整を可能とした試験 SD-039-0691 では、初回の重症急性増悪までの期間及び重症急性増悪回数の合計に対する本治療法の効果は、中用量のサルメテロール/フルチカゾン（50/250 μg 1 吸入 1 日 2 回）＋SABA による治療と比較して有意に優っていた。

以上日本人及び外国人気管支喘息患者を対象に本治療法を検討した臨床試験の結果から、従来行われている吸入ステロイド/LABA による維持治療と SABA による発作治療と比較して、本治療法では重度急性増悪の発現を有意に抑制することが示された。

1.5.1.5.2　　安全性の要約

日本人患者を含む気管支喘息患者を対象に本治療法を検討した国際共同試験 D589LC00001 において、本治療法群で報告された全ての有害事象、死亡及び死亡以外の重篤な有害事象、並びに投与中止に至った有害事象の発現件数は、本剤＋テルブタリン群と比較して少なかった。またそれらの有害事象の種類、発現頻度及び重症度について、治療群間に臨床的に重要な差はみられなかった。両治療法の忍容性は良好であり、新規又は既知の安全性プロファイルから予想されない安全性上の問題は認めなかった。同試験でみられた安全性の結果は、本治療法を検討した海外臨床試験（試験 SD-039-0734、SD-039-0735、D5890C00002 及び SD-039-0691）において裏付けられた。本治療法の安全性プロファイルは本剤の維持療法又は従来の治療法と同様であるが、喘息関連の有害事象の発現率は低いと考えられた。

更に試験 D589LC00001 において、日本人及び外国人患者における本治療法の安全性結果に明らかな差はみられなかった。また、日本人気管支喘息患者に本治療法を 52 週間まで実施したときの忍容性は良好であった。

試験 D589LC00003 において、日本人気管支喘息患者を対象に本剤を 1 日当たり 12 吸入（1 日あたりの最高用量）を一時的に使用したところ、忍容性は良好であった。本試験の結果は、海外で実施された高用量忍容性試験 SD-039-0367 において裏付けられた。

1.5.1.6　本邦における申請効能以外の開発状況

1.5.1.1 項に記載のとおり、本邦では本剤の 160/4.5 μg 製剤について、COPD の維持療法としての承認取得を目的とした医薬品製造販売承認事項一部変更承認申請を 20[redacted] 年 [redacted] 月に行った。またホルモテロールのタービュヘイラーを用いた吸入剤（販売名「オーキシス®タービュヘイラー®」）について、COPD に基づく諸症状の緩解を効能・効果とした医薬品製造販売承認申請を 20[redacted] 年 [redacted] 月に行った。

1.6　外国における使用状況等に関する資料

シムビコート®タービュヘイラー®

持続型喘息に対して本剤を維持療法として定期吸入することに加えて、発作治療薬として症状発現時に要時吸入を追加で行う治療法

本資料に記載された情報に係る権利はアストラゼネカ株式会社に帰属します。弊社の事前の承諾なく本資料の内容を他に開示することは禁じられています。

目次　　頁

目次.....2
1.6.1　外国における使用状況.....3
1.6.2　主要国の添付文書の概要.....3

表目次

表 1　海外主要国におけるシムビコートタービュヘイラー及び pMDI 製剤の承認状況.....3
表 2　シムビコートタービュヘイラーの海外主要国の添付文書の概要（欧州）.....5
表 3　シムビコート pMDI 製剤の海外主要国の添付文書の概要（米国）.....12

1.6.1 外国における使用状況

シムビコート®タービュヘイラー®（以下、本剤）は、2012 年 4 月現在、気管支喘息治療薬として英国、スウェーデンを含む 114 カ国で、また、慢性閉塞性肺疾患（COPD）治療薬として 106 カ国で承認されている。シムビコート pMDI 製剤としては、気管支喘息治療薬として 26 カ国、COPD 治療薬として 6 カ国で承認されている。海外主要国における本剤及びシムビコート pMDI 製剤の承認状況の詳細を主要国での承認状況の詳細を表 1 に示した。

表 1 海外主要国におけるシムビコートタービュヘイラー及び pMDI 製剤の承認状況

国名	販売名	承認年月日
スウェーデン	Symbicort mite Turbuhaler, 80/4.5 micrograms/inhalation, inhalation powder	2000 年 8 月 25 日
	Symbicort Turbuhaler, 160/4.5 micrograms/inhalation, inhalation powder	2000 年 8 月 25 日
	Symbicort forte Turbuhaler, 320/9 micrograms/inhalation, inhalation powder	2001 年 12 月 28 日
英国	Symbicort® 100/6 Turbohaler®, Inhalation powder	2001 年 5 月 15 日
	Symbicort® 200/6 Turbohaler®, Inhalation powder	2001 年 5 月 15 日
	Symbicort® 400/12 Turbohaler®, Inhalation powder	2003 年 3 月 20 日
米国 (pMDI 製剤)	SYMBICORT® 80/4.5	2006 年 7 月 21 日
	SYMBICORT® 160/4.5	2006 年 7 月 21 日

今回承認取得を目指している本剤の気管支喘息に対する投与法、すなわち本剤を維持療法として定期吸入することに加えて、症状発現時に頓用で吸入する治療法（以下、本治療法）については、2012 年 4 月現在、101 カ国で承認されている。表 1 で示した海外主要国における本治療法の承認日は、スウェーデンが 2006 年 11 月 2 日、英国が 2006 年 10 月 9 日である。[redacted]

1.6.2 主要国の添付文書の概要

本剤の海外主要国（スウェーデン及び英国）における添付文書の概要を表 2 に示す。またシムビコート pMDI の米国における添付文書の概要を表 3 に示す。原文は添付資料として添付した。

本剤は海外ではブデソニド/ホルモテロールフマル酸塩水和物として 80/4.5 μg、160/4.5 μg、320/9 μg の 3 つの配合比の製剤が販売されている。気管支喘息に対する維持療法としては 3 製剤全てが、本治療法としては 80/4.5 μg 及び 160/4.5 μg 製剤が承認されている。また、慢性閉塞性肺疾患（COPD）の治療薬として 160/4.5 μg 及び 320/9 μg 製剤が承認されている。

なお、本剤の販売名に含まれる配合比の表記については、スウェーデンでは delivered dose（吸入器から放出される薬剤量）が使われており、英国とは異なる表記となっているが、同一の製剤である。

表 2　シムビコートタービュヘイラーの海外主要国の添付文書の概要（欧州）

国名	スウェーデン	英国
販売名	Symbicort mite Turbuhaler, 80/4.5 micrograms/inhalation, inhalation powder Symbicort Turbuhaler, 160/4.5 micrograms/inhalation, inhalation powder Symbicort forte Turbuhaler, 320/9 micrograms/inhalation, inhalation powder	Symbicort® 100/6 Turbohaler®, Inhalation powder Symbicort® 200/6 Turbohaler®, Inhalation powder Symbicort® 400/12 Turbohaler®, Inhalation powder
効能・効果 用法・用量	喘息 ＜全製剤＞ 本剤は併用療法（吸入ステロイドと長時間作用性β_2 刺激薬の併用）が適切と判断される下記の患者における喘息の維持療法を適応とする： - 吸入ステロイドと短時間作用性吸入β_2刺激薬の要時吸入で適切にコントロールされていない患者 又は - 吸入ステロイド及び長時間作用性β_2刺激薬の併用で既に適切にコントロールされている患者 ＜80/4.5 (100/6) μg 製剤のみ＞ 注：本剤の 80/4.5 (100/6) μg 製剤は重症喘息患者には適さない。 COPD ＜160/4.5 (200/6) μg 及び 320/9 (400/12) μg 製剤のみ＞ 長時間作用性気管支拡張薬を定期的に使用後も症状を有する、急性増悪の既往歴がある重症 COPD 患者（FEV_1<予測値の 50%）に対する対症療法	
	喘息 ＜全製剤＞ 本剤は喘息の初期管理を意図した薬剤ではない。本剤の用量は個々の患者ごとに喘息の重症度に応じて調整すること。この点は本剤による治療開始時のみならず、本剤の維持用量調整時にも考慮すること。本剤で投与可能な用量以外の用量の併用が必要な患者には、ステロイド剤又はβ_2 刺激薬の各単剤を適切な用量で処方すること。 処方医師等は患者を定期的に再評価して本剤の用量を最適に保つこと。最小推奨用量で症状のコントロールが長期的に維持されている場合の次のステップとして、吸入ステロイドのみの治療も考えられる。 ＜80/4.5 (100/6) μg 及び 160/4.5 (200/6) μg 製剤のみ＞ 用量は症状の有効なコントロールが維持できる最小用量に調整すること。 A. 維持療法：本剤を維持療法として定期吸入し、発作治療薬には別の短時間作用性気管支拡張薬を用いる。＜全製剤＞ 推奨用量：	

	80/4.5 (100/6) μg	160/4.5 (200/6) μg	320/9 (400/12) μg
成人 (18 歳以上)	1 回 1～2 吸入 1 日 2 回 (1 日最高量： 1 回 4 吸入 1 日 2 回)	1 回 1～2 吸入 1 日 2 回 (1 日最高量： 1 回 4 吸入 1 日 2 回)	1 回 1 吸入 1 日 2 回 (1 日最高量： 1 回 2 吸入 1 日 2 回)
青少年 (12 歳以上 18 歳未満)	1 回 1～2 吸入 1 日 2 回	1 回 1～2 吸入 1 日 2 回	1 回 1 吸入 1 日 2 回
小児 (6 歳以上 12 歳未満)	1 回 2 吸入 1 日 2 回	－	－

表 2　　シムビコートタービュヘイラーの海外主要国の添付文書の概要（欧州）

国名	スウェーデン	英国

1 日 2 回吸入で症状がコントロールされている場合で、コントロールの維持に長時間作用性気管支拡張薬が必要であると処方医師が判断する場合は、最小有効用量への減量として本剤 1 日 1 回吸入も可能である。

短時間作用性気管支拡張薬の使用が増加した場合は、基礎疾患が悪化していると考えられるため、喘息治療を再評価すること。

＜80/4.5 (100/6) μg 及び 160/4.5 (200/6) μg 製剤のみ＞

発作治療薬として別の短時間作用性気管支拡張薬を常備するよう患者を指導すること。

B. 維持＋発作治療療法：本剤を維持療法として定期吸入するとともに、症状に応じて要時吸入する。＜80/4.5 (100/6) μg 及び 160/4.5 (200/6) μg 製剤のみ＞

患者は維持療法として本剤を毎日吸入し、加えて症状に応じて本剤を要時吸入する。発作治療薬として使用するために本剤を常備するよう患者を指導すること。

本剤の維持＋発作治療療法は特に下記の患者で考慮すること：

- 喘息コントロールが不十分で発作治療薬が頻繁に必要な患者
- 過去に医学的処置を要する喘息急性増悪があった患者

本剤を高頻度で要時吸入する患者には用量に関連した有害事象について注意深く観察する必要がある。

推奨用量：

	80/4.5 (100/6) μg	160/4.5 (200/6) μg	320/9 (400/12) μg
成人 (18 歳以上)	維持量として 1 回 1 吸入 1 日 2 回又は 1 回 2 吸入 1 日 1 回(2 吸入/日)、患者によって 1 回 2 吸入 1 日 2 回。 症状に応じて 1～2 吸入追加（1 回に 6 吸入を超えて使用してはならない） 1 日最大量は通常 8 吸入、一時的に 12 吸入まで増量可能	維持量として 1 回 1 吸入 1 日 2 回又は 1 回 2 吸入 1 日 1 回(2 吸入/日)、患者によって 1 回 2 吸入 1 日 2 回。 症状に応じて 1～2 吸入追加（1 回に 6 吸入を超えて使用してはならない） 1 日最大量は通常 8 吸入、一時的に 12 吸入まで増量可能	－

＜320/9 (400/12) μg 製剤のみ＞

本剤の 320/9 (400/12) μg 製剤は維持療法としてのみ使用すること。維持＋発作治療療法には本製剤より低用量の製剤が利用可能である。

COPD **＜160/4.5 (200/6) μg 及び 320/9 (400/12) μg 製剤のみ＞**

推奨用量：

	80/4.5 (100/6) μg	160/4.5 (200/6) μg	320/9 (400/12) μg
成人 (18 歳以上)	－	1 回 2 吸入 1 日 2 回	1 回 1 吸入 1 日 2 回

一般的な情報 ＜全製剤＞

特殊患者群：

高齢患者に対する特別な用法・用量はない。また、肝機能障害又は腎機能障害患者に本剤を使用したデータはない。ブデソニド及びホルモテロールは主に肝代謝で消失するため、重度肝硬変患者では本剤の曝露量が増加すると考えられる。

表 2　　シムビコートタービュヘイラーの海外主要国の添付文書の概要（欧州）

国名	スウェーデン	英国
使用上の注意	**禁忌** ブデソニド、ホルモテロール又は吸入用乳糖（少量の乳蛋白を含む）に過敏症（アレルギー）を有する患者	
	警告及び使用上の注意 投与を中止する場合は用量を漸減し、急に中止しないことが望ましい。 本剤による治療が有効でない場合又は本剤の最高推奨用量を超える場合は、医師の診察を受けること。喘息又は COPD コントロールが急激かつ進行性に悪化する場合は生命を脅かす恐れがあるため、緊急に医学的評価を行うこと。このような場合にはステロイド療法の強化（経口ステロイド投与等）の必要性や感染症が存在する場合には抗生物質による治療の必要性を考慮すること。 吸入用発作治療薬として、本剤（本剤を維持＋発作治療療法として用いている喘息患者の場合）又は他の短時間作用性気管支拡張薬（本剤を維持療法のみで使用する全ての患者の場合）を常備するよう、患者を指導すること。 症状がない場合も本剤の維持用量を処方どおりに吸入するよう、患者を指導すること。本剤の予防的使用（運動前の使用等）については検討を行っていない。本剤を発作治療薬として使用する場合は症状に応じて吸入すべきであるが、本剤は定期的な予防的使用（例えば運動前に使用する等）を目的としていない。予防目的には別の短時間作用性気管支拡張薬の使用を考慮すること。 喘息症状が一旦コントロールされたら、本剤の用量を除々に減量することを考慮すること。治療をステップダウンする際には定期的に患者を再評価することが重要である。本剤の最小有効用量を使用すること。急性増悪時又は重大な悪化や急性の喘息悪化が認められる場合には本剤の投与を開始しないこと。本剤による治療中に重篤な喘息関連の有害事象や急性増悪が発現することがある。患者には治療を続けるよう指示するとともに、もし本剤開始後に喘息症状がコントロールされないか悪化する場合には診察を受けるよう指導すること。 他の吸入剤と同様に、吸入後ただちに喘鳴や息切れの増加とともに、気管支痙攣が起こることがある。気管支痙攣が発現した場合、本剤を直ちに中止して治療を~~再~~検討し、必要に応じて他の治療を行うこと。気管支痙攣は短時間作用性気管支拡張薬に反応し、すぐに回復する。 吸入ステロイド使用時にはどの薬剤でも、特に高用量の長期間投与により、全身作用が発現することがある。経口ステロイドと比べると吸入ステロイドでは全身作用は発現しにくい。考えられる全身作用は、クッシング症候群、クッシング様顔貌、副腎抑制、小児及び青年期の成長遅延、骨塩量の減少、白内障、緑内障等である。また、非常にまれではあるものの、精神運動亢進、睡眠障害、不安、うつ病や攻撃性を含めた精神的もしくは行動への作用がある（特に小児）。 吸入ステロイドを長期間使用している小児には、定期的な身長のモニタリングを行うことが望ましい。成長が遅延した場合、可能であれば、喘息コントロールが維持できる最小用量まで吸入ステロイドを減量することを目的とした治療の再検討を行うこと。また、ステロイド療法のベネフィットと成長抑制のリスクを慎重に考慮すること。さらに、患児を呼吸器専門の小児科医に照会することを考慮すること。 限られたデータではあるが長期投与試験の結果から、吸入ブデソニドの治療を受けた小児及び青少年の大部分が最終的に成人の目標身長を達成することが示唆されている。しかし、治療初期にはわずかながら一時的な成長抑制（約 1 cm）が観察されている。この影響は一般的に治療 1 年以内に発現する。 骨粗しょう症のリスク因子を有する患者では本剤を高用量で長期投与する場合、特に骨に対する影響を考慮すること。小児に 1 日平均用量 400 μg（metered dose[1]）、成人に 1 日平均用量 800 μg（metered dose） の吸入ブデソニドを投与した長期投与試験の結果、骨塩量に有意な影響は認められなかった。本剤をこれより高い用量で投与した時の影響については情報がない。	

[1] 吸入器内で量り取られる薬剤量

表 2　　シムビコートタービュヘイラーの海外主要国の添付文書の概要（欧州）

国名	スウェーデン	英国
	全身ステロイド療法の前治療による副腎機能障害が疑われる場合には、本剤への移行は慎重に行うこと。 吸入ブデソニドによる治療のベネフィットは通常経口ステロイドの必要性を軽減することであるが、経口ステロイドから移行した患者は相当期間、副腎機能障害のリスクを有すると考えられる。経口ステロイド中止後の副腎機能障害の回復には相当時間がかかる場合があるため、経口ステロイド依存患者が吸入ブデソニドに移行した場合は、相当期間にわたり副腎機能障害のリスクを有し続けるおそれがある。このような場合は、視床下部-下垂体-副腎系機能を定期的にモニタリングすること。 吸入ステロイドの高用量、特に推奨用量を超える用量を長期使用した場合も、臨床的に重大な副腎抑制に至るおそれがある。したがって、重度感染症や待機的手術等のストレスのある期間には、全身ステロイドの追加を考慮すること。ステロイドの用量を急激に減らすと、急性副腎クリーゼを誘発することがある。急性副腎クリーゼの症状・兆候はややあいまいであるが、食欲不振、腹痛、体重減少、疲労、頭痛、悪心、嘔吐、意識レベルの低下、発作、低血圧、低血糖症が含まれる。 全身ステロイドの補充療法や吸入ブデソニドによる治療は急に中止しないこと。 経口療法から本剤への移行中は、全身ステロイド作用が概して低下し、鼻炎、湿疹、筋及び関節痛等のアレルギー性もしくは関節性症状が現れることがある。これらの症状には、その特異的な治療を開始すること。まれに、疲労、頭痛、悪心及び嘔吐等の症状が発現した場合には、ステロイド作用が概して不十分である可能性を疑うこと。このような場合には、経口ステロイドの一時的な増量が必要になる場合がある。 口腔カンジダ症のリスクを最小限にするため、維持用量投与後に水で口をすすぐよう患者を指導すること。口腔内に鵞口瘡が発現した場合には、要時吸入後にも水で口をすすぐよう患者を指導すること。 イトラコナゾールやリトナビル、その他の強力な CYP3A4 阻害剤との併用は避けること。それが不可能な場合は、本剤投与と併用薬投与との間隔をできるだけ長くおくこと。強力な CYP3A4 阻害剤を使用している患者には、本剤の維持＋発作治療療法は勧められない。 甲状腺中毒症、褐色細胞腫、糖尿病、無治療の低カリウム血症、肥大型閉塞性心筋症、特発性大動脈弁下狭窄、重症高血圧、動脈瘤、及び、虚血性心疾患、頻脈性不整脈、重症心不全等のその他の重度心血管系疾患を有する患者には、本剤を慎重に投与すること。 QTc 間隔が延長している患者を治療する場合は慎重に行うこと。ホルモテロールの作用により QTc 間隔が延長するおそれがある。 活動期又は休止期の肺結核や気道の真菌・ウイルス感染がある患者では、吸入ステロイドの必要性及びその用量を再評価すること。 高用量の β_2 刺激薬により重篤な低カリウム血症が生じるおそれがある。低カリウム血症を誘発する薬剤又はカリウム低下作用を増強する薬剤（キサンチン誘導体、ステロイド、利尿剤等）と β_2 刺激薬を併用する場合は、β_2 刺激薬のカリウム低下作用が増強される可能性がある。発作治療薬として気管支拡張薬を様々に使用している不安定な喘息患者や、低酸素症によりリスクが増強すると考えられる急性重症喘息患者、及び、その他低カリウム血症の有害事象発現の可能性が増加すると考えられる状態の患者には、特に慎重に投与を行うこと。このような場合には血清カリウム値をモニタリングすることが望ましい。 全ての β_2 刺激薬と同様に、糖尿病患者では追加的な血糖コントロールを考慮すること。 本剤は乳糖を含有する（1 吸入当たり 1mg 未満）。通常、この用量で乳糖不耐症の患者において問題が引き起こされることはないと考えられる。添加物である乳糖に含まれる少量の乳蛋白によりアレルギー反応が引き起こされる恐れがある。	
	他の薬剤との相互作用、その他の相互作用 薬物動態学的相互作用 強力な CYP3A4 阻害剤（ケトコナゾール、イトラコナゾール、ボリコナゾール、ポサコナゾール、ク	

表 2　　シムビコートタービュヘイラーの海外主要国の添付文書の概要（欧州）

国名	スウェーデン	英国

ラリスロマイシン、テリスロマイシン、ネファゾドン、HIV プロテアーゼ阻害剤等）は、血漿中ブデソニド濃度を顕著に増加させることが考えられるので、併用は避けること。併用を避けられない場合は、CYP3A4 阻害剤とブデソニドの投与の間隔をできるだけ長くすること（4.4 項参照）。強力な CYP3A4 阻害剤を使用中の患者には、本剤の維持+発作治療療法は勧められない。

強力な CYP3A4 阻害剤であるケトコナゾール 1 日 1 回 200 mg の投与により、併用した経口投与のブデソニド（3 mg 単回投与）の血漿中濃度が平均 6 倍増加した。ブデソニド投与の 12 時間後にケトコナゾールを投与した時、濃度の増加は平均して 3 倍にとどまり、投与のタイミングをずらすことにより血漿中濃度の増加を抑えられることが示された。ブデソニド高用量吸入投与時の本相互作用に関する限られたデータから、イトラコナゾール 1 日 1 回 200 mg と吸入ブデソニド（1000 μg 単回投与）を併用した場合、血漿中濃度の顕著な増加（平均 4 倍）が起こりうることが示されている。

薬力学的相互作用

β遮断薬はホルモテロールの作用を減弱又は阻害しうるため、やむをえない理由がない限りは本剤とβ遮断薬（点眼剤を含む）の併用はしないこと。

キニジン、ジソピラミド、プロカイナミド、フェノチアジン、抗ヒスタミン（テルフェナジン）、モノアミン酸化酵素阻害剤、三環系抗うつ剤との併用により QTc 間隔が延長し、心室性不整脈のリスクが高まる可能性がある。

さらに、L-Dopa、L-thyroxine、オキシトシン及びアルコールはβ_2 交感神経様作用薬に対する心臓の耐性を障害する可能性がある。

モノアミン酸化酵素阻害剤や同様の作用をもつフラゾリドン、プロカルバジン等の薬剤との併用により、血圧上昇反応が促進されるおそれがある。

ハロゲン化炭化水素による麻酔を併用している患者では、不整脈のリスクが高まる。

その他のβ刺激薬または抗コリン作用薬との併用により相加的に気管支拡張作用が認められることがある。

ジギタリス配糖体を投与されている患者では、低カリウム血症により不整脈が起こりやすくなるおそれがある。

ブデソニドと喘息治療に用いる他の薬剤との相互作用は認められていない。

望ましくない作用

本剤はブデソニドとホルモテロールを含むため、各単剤で報告されている副作用と同じパターンの副作用が発現すると考えられる。両薬剤の併用により副作用の発現頻度の増加は認められていない。本剤に関連する主な副作用は、振戦、動悸等のβ_2 刺激薬の薬理学的に予測可能な副作用である。これらの副作用は概して軽度であり、通常は投与数日で消失する。COPD 患者を対象としたブデソニドの 3 年間の臨床試験では、皮膚挫傷及び肺炎がそれぞれ 10%及び 6%の頻度で発現したのに対し、プラセボ群ではそれぞれ 4%（p<0.001）及び 3%（p<0.01）であった。

ブデソニド又はホルモテロールに関連する副作用を器官別・頻度別に下記に示す。発現頻度の定義は以下のとおり：非常に高い（10%以上）、高い（1%以上 10%未満）、やや低い（0.1%以上 1%未満）、まれ（0.01%以上 0.1%未満）、非常にまれ（0.01%未満）

器官別大分類	頻度	副作用名
感染症および寄生虫症	高い（1%以上 10%未満）	中咽頭のカンジダ症
免疫系障害	まれ（0.01%以上 0.1%未満）	即時型及び遅延型過敏症（発疹、蕁麻疹、そう痒症、皮膚炎、血管浮腫、アナフィラキシー反応）
内分泌障害	非常にまれ（0.01%未満）	クッシング症候群、副腎機能低下、成長遅延、骨塩量低下等

表 2　　シムビコートタービュヘイラーの海外主要国の添付文書の概要（欧州）

国名	スウェーデン		英国
	代謝および栄養障害	まれ（0.01%以上 0.1%未満）	低カリウム血症
		非常にまれ（0.01%未満）	高血糖
	精神障害	やや低い（0.1%以上 1%未満）	攻撃性、精神運動亢進、不安、睡眠障害
		非常にまれ（0.01%未満）	うつ病、行動変化（大多数は小児）
	神経系障害	高い（1%以上 10%未満）	頭痛、振戦
		やや低い（0.1%以上 1%未満）	浮動性めまい
		非常にまれ（0.0□%未満）	味覚障害
	眼　障害	非常にまれ（0.01%未満）	白内障、緑内障
	心　障害	高い（1%以上 10%未満）	動悸
		やや低い（0.1%以上 1%未満）	頻脈
		まれ（0.01%以上 0.1%未満）	心不整脈（心房細動等、上室性頻脈、期外収縮）
		非常にまれ（0.01%未満）	狭心症、QTc 間隔延長
	血管障害	非常にまれ（0.01%未満）	血圧の変化
	呼吸器、胸郭および縦隔障害	高い（1%以上 10%未満）	咽頭の軽度刺激、咳嗽、嗄声
		まれ（0.01%以上 0.1%未満）	気管支痙攣
	胃　障害	やや低い（0.1%以上 1%未満）	嘔気
	皮膚および皮下組織障害	やや低い（0.1%以上 1%未満）	挫傷
	筋骨格系および結合組織障害	やや低い（0.1%以上 1%未満）	筋痙攣

中咽頭のカンジダ症は薬剤の沈着に起因する。投与後は毎回水で口をゆすぐよう患者に指示することによりリスクは最小化される。中咽頭のカンジダ症は、通常、吸入ステロイドを中止する必要なく、局所抗真菌剤による治療に反応する。

他の吸入剤と同様に、非常にまれに気管支痙攣が起こることがある。その発現頻度は10000人あたりに1人未満であり、投与直後から喘鳴及び息切れが増加する。気管支痙攣は短時間作用性の吸入気管支拡張薬に反応するので、即座に治療を行うこと。本剤の投与はすぐに中止し、患者を評価し、必要に応じて代替治療を行うこと。

吸入ステロイド使用時に、特に高用量の長期間投与の場合では、全身作用が発現することがある。こうした全身作用は経口ステロイドと比べて吸入ステロイドでは発現しにくい。考えられる全身作用は、クッシング症候群、クッシング様顔貌、副腎抑制、小児及び思春期の成長遅延、骨塩量の減少、白内障、緑内障等である。また、易感染性の亢進やストレス対応能力の低下も現れる場合がある。これらの影響は、用量、投与期間、併用治療又は前治療でのステロイド曝露量、個々の患者の感受性に依存すると考えられる。

β_2 刺激薬の投与により、インスリン、遊離脂肪酸、グリセロール、ケトン体の血中濃度が増加することがある。

妊婦及び授乳婦

妊娠中に本剤の投与又はホルモテロールとブデソニドの併用投与を行った臨床データはない。併用投与の生殖毒性に関する動物試験は実施していない。ラットにおける胚胎児発生試験のデータからは、

表 2　　シムビコートタービュヘイラーの海外主要国の添付文書の概要（欧州）

国名	スウェーデン	英国
	併用による追加的な影響を示すエビデンスはみとめられなかった。 妊婦へのホルモテロールの使用については適切なデータがない。動物を用いた生殖毒性試験では、非常に高い全身曝露量で有害な影響が認められた。 吸入ブデソニドについては、約 2000 例の妊婦への投与データから投与に関連した催奇形性リスクの増加は認められていない。動物試験で糖質コルチコイドが奇形を誘発することが示されたが、ヒトに臨床推奨用量を投与する場合には関連ないと考えられる。 動物試験において、催奇形性を示す用量範囲より低い曝露量で認められた子宮内成長遅延や親動物の心血管系障害のリスクの増加、糖質コルチコイド受容体や神経伝達物質の代謝回転及び行動の持続的変化には、出生前の過度の糖質コルチコイドが関与することが示された。 妊娠時には、予想されるリスクより本剤のベネフィットが上回る場合にのみ本剤を使用すること。適切な喘息コントロールの維持に必要な最小有効用量のブデソニドを使用すること。 ブデソニドは乳汁移行する。しかしながら、治療用量では授乳中の子供に影響は及ぼさない。ホルモテロールがヒトの母乳に移行するかは不明である。ラットでは、母乳に少量のホルモテロールが検出された。授乳婦への本剤の投与は、母親にとってのベネフィットが、子供に対して考えられるいかなるリスクよりも上回る場合にのみ考慮すること。	
	過量投与 ホルモテロールを過量投与した場合は、β_2 刺激薬に典型的な影響（振戦、頭痛、動悸）が現れると考えられる。頻脈、高血糖、低カリウム血症、QTc 間隔延長、不整脈、嘔気及び嘔吐が少数例で報告されている。支持療法及び対症療法が必要となる場合がある。なお、急性気管支閉塞患者に対して 90 μg を 3 時間かけて投与した時、安全性の問題は生じなかった。 ブデソニドを急性に過量投与しても、たとえそれが過度の用量でも臨床的に問題にはなることはないと考えられる。過度の用量を慢性的に使用した場合は、副腎皮質機能亢進や副腎抑制等の糖質コルチコイドの全身作用が発現することがある。 本剤の成分であるホルモテロールの過量投与により本剤による治療を中止せざるをえない場合は、適切な吸入ステロイド治療の提供を考慮すること。	

表 3　シムビコート pMDI 製剤の海外主要国の添付文書の概要（米国）

	米国（pMDI 製剤）
販売名	SYMBICORT® 80/4.5 SYMBICORT® 160/4.5
効能・効果	1. **効能・効果** 1.1 喘息の治療 本剤は 12 歳以上の患者を対象とした喘息の治療を適応とする。 本剤の有効成分の 1 つであるホルモテロールのような長時間作用性 β_2 刺激薬により喘息関連死のリスクが増加する。比較臨床試験の既存データから、小児及び青少年患者では長時間作用性 β_2 刺激薬が喘息関連の入院リスクを増加することが示唆されている[警告及び使用上の注意(5.1 項)参照]。したがって、喘息患者を治療する際には、吸入ステロイド等の喘息長期管理薬で適切にコントロールされていない患者、又は、吸入ステロイドと長時間作用性 β_2 刺激薬による併用療法の開始が明らかに妥当な重症度の患者にのみ、本剤を用いること。いったん喘息コントロールが達成及び維持できた場合は、定期的に患者の評価を行い、喘息コントロールを損なわずに可能な場合は治療をステップダウンし（本剤を中止する等）、吸入ステロイド等の喘息長期管理薬による維持療法を行うこと。低中用量の吸入ステロイドで適切に喘息コントロールができている患者には本剤を使用しないこと。 重要な使用制限： · 本剤は、急性気管支痙攣の軽減目的の使用は適応としない。 1.2 慢性閉塞性肺疾患（COPD）の維持療法 本剤 160/4.5μg 製剤は、慢性気管支炎及び肺気腫を含む慢性閉塞性肺疾患（COPD）患者の気流閉塞に対する 1 日 2 回投与の維持療法を適応とする。COPD における気流閉塞の治療としての承認用量は本剤 160/4.5μg 製剤のみである。 重要な使用制限： · 本剤は、急性気管支痙攣の軽減目的の使用は適応としない。
用法・用量	2. **用法・用量** 本剤は口からの吸入経路によってのみ 1 日 2 回連日投与すること。吸入後、患者は嚥下せずに水で口をすすぐこと[患者への情報（17.4 項）参照]。 患者によってはホルモテロールの高用量による有害事象が発現する可能性があることから、処方された本剤の吸入数又は吸入頻度を超えないこと（2 吸入 1 日 2 回を超えないこと）。本剤使用患者は、いかなる理由であっても長時間作用性 β_2 刺激薬を追加使用しないこと[警告及び使用上の注意(5.3 項、5.12 項)]。 2.1 喘息 投与と投与の間に喘息症状が発現した場合は、早急な症状改善のために短時間作用性吸入 β_2 刺激薬を使用すること。 12 歳以上の成人及び青年期患者：12 歳以上の患者への用量は 2 吸入 1 日 2 回投与（朝夕投与、投与間隔は約 12 時間）である。 12 歳以上の患者における本剤の推奨開始用量は、患者の喘息重症度に基づく。 最高推奨用量は本剤 160/4.5μg 製剤の 1 日 2 回投与である。 本剤の吸入投与では投与開始後 15 分以内に喘息コントロールの改善が認められうるが、治療の最大ベネフィットは投与開始後 2 週間以上経るまで現れないことがある。個々の患者により作用発現までの期間及び症状改善の程度は異なる。 開始用量として本剤 80/4.5μg 製剤を 1-2 週間使用した後にも適切な反応が認められない患者は、本剤 160/4.5μg 製剤に切り替えることによって追加的な喘息コントロールが得られる場合がある。

表 3　　シムビコート pMDI 製剤の海外主要国の添付文書の概要（米国）

	米国（pMDI 製剤）
	これまで有効であった本剤の用法・用量で適切な喘息コントロールが得られない場合は、治療を再評価し、追加の治療選択肢（本剤低用量製剤から高用量製剤への変更、吸入ステロイドの追加、経口ステロイドの開始等）を考慮すること。 2.2 慢性閉塞性肺疾患（COPD） COPD の患者への推奨用量は、本剤 160/4.5μg 製剤の 2 吸入 1 日 2 回投与である。 投与と投与の間に息切れが発現した場合は、早急な改善のために短時間作用性吸入β_2 刺激薬を使用すること。
使用上の注意	**4. 禁忌** 本剤は下記状態への使用は禁忌である。 喘息発作重積状態、あるいは、喘息又は COPD の急性症状等で集中治療を要する状態における一次療法としての使用。 本剤のいずれかの成分に対する過敏症を有する患者。 **5. 警告及び使用上の注意** 5.1 喘息関連死 本剤の有効成分の 1 つであるホルモテロールのような長時間作用性 β_2 刺激薬により喘息関連死のリスクが増加する。現在あるデータでは、吸入ステロイド又は他の喘息長期管理薬との併用によって長時間作用性β_2 刺激薬による喘息関連死のリスク増加が緩和されるかを判断するには不十分である。比較臨床試験の既存データから、小児及び青少年患者では長時間作用性 β_2 刺激薬が喘息関連の入院リスクを増加させることが示唆されている。したがって、喘息患者を治療する際には、吸入ステロイド等の喘息長期管理薬で適切にコントロールされていない患者、又は、吸入ステロイドと長時間作用性 β_2 刺激薬による併用療法の開始が明らかに妥当な重症度の患者にのみ、本剤を用いること。いったん喘息コントロールが達成及び維持できた場合は、定期的に患者の評価を行い、喘息コントロールを損なわずに可能な場合は治療をステップダウンし（本剤を中止する等）、吸入ステロイド等の喘息長期管理薬による維持療法を行うこと。低中用量の吸入ステロイドで適切に喘息コントロールができている患者には本剤を使用しないこと。 通常の喘息治療への追加療法として用いたサルメテロールとプラセボの安全性を比較した米国の 28 週間投与プラセボ対照試験のデータから、サルメテロール投与患者において喘息関連死の増加が示された（サルメテロール投与患者では 13/13176 であるのに対して、プラセボ投与患者では 3/13179。相対リスク 4.37、95%信頼区間 1.25-15.34）。サルメテロールの本所見は、本剤の有効成分の 1 つであるホルモテロールも含めた長時間作用性β_2 刺激薬のクラスエフェクトと考えられる。本剤により喘息関連死の頻度が増加するか否かを十分に評価できるような試験はこれまでに実施されていない。 ホルモテロールの臨床試験では、プラセボ投与患者に比してホルモテロール投与患者では重篤な喘息増悪の発現率が高いことが示唆された。これらの試験は、重篤な喘息増悪の頻度について投与群間の差を正確に定量できるほどの規模ではなかった。 5.2 疾患の悪化及び急性症状 喘息又は COPD の急性増悪時又は生命を脅かすような症状がある場合には本剤の投与を開始しないこと。喘息又は COPD の急性増悪患者を対象とした本剤の試験は実施していない。急性増悪時に本剤の投与を開始することは適切ではない。 短時間作用性吸入β_2 刺激薬の使用の増加は、喘息悪化の指標と考えられる。このような場合は、本剤製剤の高用量製剤への切替えや吸入ステロイドの追加又は全身性ステロイドの開始の必要性を特に考慮して、迅速に治療の再評価を行うこと。本剤を 2 吸入 1 日 2 回（朝夕）を超えて使用しないこと。 急性症状の軽減を目的として、すなわち急性気管支痙攣の治療を目的とした発作治療薬として、本剤を使用しないこと。息切れ等の急性症状の軽減には、本剤ではなく短時間作用性吸入β_2 刺激薬を使用すること。医師は本剤の処方時に、本剤の 1 日 2 回（朝夕）の定期吸入にもかかわらず急性症状が発

表 3　　シムビコート pMDI 製剤の海外主要国の添付文書の概要（米国）

	米国（pMDI 製剤）
	現した場合の治療薬として、短時間作用性吸入β_2 刺激薬（アルブテロール等）も患者に提供すること。 本剤による治療開始時に、経口又は吸入用短時間作用性β_2 刺激薬を定期的に（1 日 4 回等）使用していた患者には、これらの薬剤の定期使用を中止するよう指示すること。 5.3　本剤の過剰投与及び他の長時間作用性β_2 刺激薬との併用 β_2 刺激薬を含有する他の吸入薬と同様に、過量投与のおそれがあることから、本剤を推奨用量を超える高頻度及び高用量で使用したり、他の長時間作用性β_2 刺激薬と併用したりしないこと。吸入用の交感神経様作用薬の過剰投与に関連して、臨床的に意義のある心血管系への影響や死亡が報告されている。運動誘発性気管支痙攣の予防や喘息又は COPD の治療等のいかなる理由であっても、本剤使用患者は長時間作用性β_2 刺激薬（サルメテロール、フマル酸ホルモテロール、酒石酸アルホルモテロール等）を追加使用しないこと。 5.4　局所作用 臨床試験において、本剤使用患者でカンジダ・アルビカンスによる口腔咽頭部の局所感染の発現が認められた。このような感染症が発現した場合には、本剤の投与を継続しながら適切な局所又は全身治療薬（経口抗真菌薬）による治療を行うべきであるが、時には本剤の投与中止が必要になる場合もある。本剤の吸入投与後に患者は口をすすぐこと。 5.5 肺炎及びその他の下気道感染 肺炎と COPD 増悪の臨床的特徴が類似していることから、COPD 患者における肺炎の発現可能性に関して医師は注意を払うこと。ステロイドの吸入投与後に肺炎を含む下気道感染が報告されている。 5.6　免疫抑制 免疫系を抑制する薬剤を投与されている患者は健康な人よりも感染症に罹患しやすい。例えば、ステロイド投与中の小児あるいは成人では、水痘や麻疹がより重篤又は致死的な経過をたどる可能性がある。水痘や麻疹の罹患歴がない又はこれらの適切な予防接種を受けていない小児あるいは成人では、これらに感染しないよう特に注意を払うこと。ステロイドの用量、経路、投与期間が、どのように播種性感染症の発現リスクに影響しているかは不明である。基礎疾患及び/又はステロイド治療歴と当該リスクとの関係も不明である。感染症に罹患した場合は、水痘帯状疱疹免疫グロブリン（VZIG）又はプールした静注用免疫グロブリン（IVIG）のいずれかの投与を適切に考慮する。麻疹に罹患した場合、プールした筋注用免疫グロブリン（IG）の予防的投与を考慮する（VZIG 及び IG の処方の詳細についてはそれぞれの添付文書を参照のこと）。水痘を発現した場合、抗ウィルス薬の投与を考慮してもよい。 気道感染した活動性又は不活動性の肺結核、未治療の全身性の真菌、バクテリア、ウイルス及び寄生虫感染、又は眼の単純ヘルペスが認められる患者においては、吸入ステロイドの使用には注意を払うこと。 5.7　全身性ステロイドからの移行 全身性ステロイドから全身作用の少ない吸入ステロイドへ移行中又は移行後の喘息患者において、副腎機能不全による死亡例がみられているため、全身性ステロイドから吸入ステロイドに移行した患者には、特に注意を要する。全身性ステロイドからの離脱後、視床下部－下垂体－副腎皮質系（HPA）機能の回復には数ヶ月を要する。 プレドニゾン（又はプレドニゾン換算で）1 日 20 mg 以上を維持投与されていた患者が、特に全身性ステロイドをほぼ完全に離脱した時が、最も影響を受ける可能性が高い。HPA 抑制がみられるこの期間に、外傷、手術、感染症（とくに胃腸炎）又はその他重度の電解質損失を伴う状態となった時、副腎機能不全の症状・徴候を示すことがある。これらの発現時も、本剤により喘息症状のコントロールは可能と考えられるが、推奨用量における全身性糖質ステロイドの量は正常な生理学的分泌量を下回るものであり、また、上記のような緊急事態への対処に要する糖質コルチコイド活性はない。 全身性ステロイドを離脱した患者がストレスに曝露又は重症の喘息発作を発現した場合には、直ちに

表 3　シムビコート pMDI 製剤の海外主要国の添付文書の概要（米国）

	米国（pMDI 製剤）
	経口ステロイド（高用量）を再服用し、担当医に連絡して指示を仰ぐよう指導すること。また、このような患者には、ストレス又は重症の喘息発作の発現時には全身性ステロイドの補充投与を要する可能性があることを明記した警告カードを携帯することも指示しておくこと。 経口ステロイドを要する患者における全身性ステロイドからの離脱は、本剤に移行後、徐々に行うこと。本剤投与中にプレドニゾンを減量する際には、1 日用量として 1 週間に 2.5mg ずつ減量が可能である。経口ステロイドからの離脱中は、肺機能（FEV_1 又は朝の PEF の平均値）、βアゴニストの使用及び喘息症状を注意深く観察すること。また、喘息の症状・徴候の観察に加え、疲労、倦怠、脱力、悪心・嘔吐及び低血圧等の副腎機能不全の症状・徴候も観察すること。 全身性ステロイドから吸入ステロイド又は本剤への移行により、それまで全身性ステロイド治療により抑えられていた症状（鼻炎、結膜炎、湿疹、関節炎、好酸球性の疾患等）が再発する可能性がある。患者によっては、呼吸機能が維持あるいは改善しているにもかかわらず、全身性ステロイドの離脱症状（関節痛及び/又は筋痛、疲労、うつ病等）が発現することがある。 5.8 副腎皮質機能亢進症及び副腎抑制 本剤の成分であるブデソニドは、同等の治療用量の経口プレドニゾンに比べて、HPA 機能抑制を小さくとどめながら喘息症状をコントロールできることが多い。ブデソニドは循環血中に吸収され高用量では全身活性を示すこともあるため、本剤による HPA 機能抑制を最小限にとどめるベネフィットは、推奨用量を超えない場合及び個々の患者に応じた最小有効用量に調整した場合にのみ期待できると考えられる。 吸入ステロイドも全身吸収される可能性があることから、本剤を投与中の患者では、全身性ステロイド作用のいかなるエビデンスについても注意深く観察すること。術後あるいはストレスのある期間は、副腎反応が正常でないことを示すエビデンスに特に注意して観察すること。 副腎皮質機能亢進症及び副腎抑制（副腎クリーゼを含む）等の全身性ステロイド作用が少数の患者、特に推奨用量を超える用量のブデソニドを長期間にわたり投与された患者においてみられる場合がある。そのような変化がみられた場合、実施中の喘息管理及び全身性ステロイド漸減の手順を維持しながら、本剤を徐々に減量すること。 5.9　強力なチトクローム P450 3A4 阻害剤との薬物相互作用 本剤とケトコナゾール及びその他の強力な CYP3A4 阻害剤（リトナビル、アタナザビル、クラリスロマイシン、インジナビル、イトラコナゾール、ネファゾドン、ネルフィナビル、サキナビル、テリスロマイシン等）との併用を考慮する際には、ブデソニドの全身曝露量の増加による有害事象が発現するおそれがあるので注意を払うこと[薬物相互作用（7.1 項）、臨床薬理（12.3 項）参照]。 5.10　気管支痙攣及び上気道症状 他の吸入薬と同様に、本剤により生命を脅かすような気管支痙攣が起こることがある。本剤投与後に気管支痙攣が発現した場合、短時間作用性の吸入気管支拡張剤による治療を直ちに行い、本剤による治療を直ちに中止して他の治療を行うこと。 5.11　即時型過敏反応 本剤の投与後に、蕁麻疹、血管浮腫、発疹及び気管支痙攣等の即時型過敏反応が発現することがある。 5.12　心血管系及び中枢神経系への影響 過剰なβアドレナリン作動性刺激により、発作、狭心症、高血圧又は低血圧、200 拍/分までの頻脈、不整脈、神経過敏、頭痛、振戦、動悸、悪心、浮動性めまい、疲労、倦怠感及び不眠が報告されている[過量投与(10 項)参照]。したがって、交感神経様作用アミンを含有する全ての製品と同様に、心血管系疾患、特に冠不全、不整脈及び高血圧の患者に本剤を使用する場合は、慎重に投与すること。 本剤の成分であるホルモテロールによって、臨床的意義のある心血管系への影響が脈拍、血圧及び/又は症状としてあらわれる患者がいる。ホルモテロールを推奨用量で投与した場合には、そのような影響はまれであるが、もし発現した場合は、投与中止が必要になることがある。さらに、β刺激薬では、

表 3　　シムビコート pMDI 製剤の海外主要国の添付文書の概要（米国）

	米国（pMDI 製剤）
	T 波の平坦化、QTc 間隔の延長、ST 部分の低下等の心電図変化が報告されている。これらの所見の臨床的意義は不明である。吸入用の交感神経様作用薬の過剰使用による死亡が報告されている。 5.13　骨塩量の低下 吸入ステロイド含有製剤の長期投与により骨塩量の低下が観察されている。骨塩量の小さな変化が長期的に骨折等をもたらすかどうかの臨床的意義は不明である。長期間動けない患者、骨粗しょう症の家族歴、閉経後、喫煙、高齢、栄養不良、骨量を低下する薬剤（抗痙攣薬、経口ステロイド薬等）の慢性投与等の主なリスク因子を有する患者では、観察を行い、確立された標準治療を実施すること。COPD 患者は骨塩量低下のリスク因子を複数有することが多いため、本剤投与開始前及び開始後は定期的に骨塩量の評価を行うことが望ましい。骨塩量の有意な低下が認められても、患者の COPD 治療にとって本剤が医学的に重要であると考えられる場合には、骨粗しょう症の治療薬又は予防薬の使用を十分に考慮すること。 5.14　成長への影響 吸入ステロイドを小児患者に投与した場合、成長速度が低下することがある。本剤を使用する小児患者では成長を定期的に（スタジオメーター等により）観察すること。本剤を含む吸入ステロイドの全身作用を最小限にとどめるため、患者毎に症状を有効にコントロールできる最小用量まで調整すること[用量・用法（2.1 項）、特殊患者集団への投与（8.4 項）参照]。 5.15　緑内障及び白内障 本剤の成分であるブデソニド等の吸入ステロイドの長期投与後に、喘息及び COPD 患者において緑内障、眼内圧上昇及び白内障が報告されている。したがって、視力の変化が認められた患者、又は、眼内圧上昇、緑内障及び/又は白内障の既往がある患者では十分なモニタリングを行うこと。 5.16　好酸球性の疾患及び Churg-Strauss 症候群 まれではあるが、吸入ステロイド投与患者において全身性の好酸球性疾患があらわれることがある。その中には、全身性ステロイドによって治療されることが多い Churg-Strauss 症候群に一致する血管炎の臨床的特徴を示す患者がみられる。これらの事象は、常にではないが通常は、吸入ステロイド薬を導入後の経口ステロイド薬の減量及び/又は離脱に伴って発現する。医師は、患者における好酸球増多症、血管炎性皮疹、肺症状の悪化、心合併症及び/又はニューロパチーの発現には注意を払うこと。このような基礎疾患とブデソニドとの因果関係は確立されていない。 5.17　合併症 交感神経様作用アミンを含有する全ての製品と同様に、痙攣性疾患又は甲状腺中毒症を有する患者及び交感神経様作用薬に対して非常に反応性の高い患者に対しては、本剤を慎重に投与すること。β_2 刺激薬であるアルブテロールの静脈内投与により、既存の糖尿病及びケトアシドーシスが悪化したとの報告がある。 5.18　低カリウム血症及び高血糖 β刺激薬は、おそらくは細胞内シャンティングを介して、一部の患者に有意な低カリウム血症をひきおこすことがあり、心血管系の有害事象を誘発する可能性がある[臨床薬理（12.2 項）参照]。血清カリウム値の低下は通常は一過性であり補充を要さない。本剤の推奨用量を用いた臨床試験中に、血糖値及び/又は血清カリウム値の臨床的に意義のある変化がまれに認められた。
	6. 副作用 本剤の有効成分の 1 つであるホルモテロールのような長時間作用性 β_2 刺激薬により喘息関連死のリスクが増加する。現在あるデータでは、吸入ステロイド又は他の喘息長期管理薬との併用によって長時間作用性β_2 刺激薬による喘息関連死のリスク増加が緩和されるかを判断するには不十分である。比較臨床試験の既存データから、小児及び青少年患者では長時間作用性 β_2 刺激薬が喘息関連の入院リスクを増加することが示唆されている。別の長時間作用性β_2 刺激薬（サルメテロール）とプラセボを、通常の喘息治療への追加療法として用いた際の安全性を比較した米国の大規模プラセボ対照試験のデータから、サルメテロール投与患者において喘息関連死の増加が示された [警告及び使用上の注意（5.1

表 3　　シムビコート pMDI 製剤の海外主要国の添付文書の概要（米国）

	米国（pMDI 製剤）

項）を参照]。

全身性ステロイド及び吸入ステロイドの使用により下記事象が発現することがある。

カンジダ・アルビカンス感染症 [警告及び使用上の注意（5.4 項）参照]

COPD 患者における肺炎又は下気道感染 [警告及び使用上の注意（5.5 項）参照]

免疫抑制 [警告及び使用上の注意（5.6 項）参照]

副腎皮質機能亢進症及び副腎抑制 [警告及び使用上の注意（5.8 項）参照]

小児患者における成長への影響[警告及び使用上の注意（5.14 項）参照]

緑内障及び白内障 [警告及び使用上の注意（5.15 項）参照]

臨床試験は幅広く異なる条件によって実施されるため、ある薬剤の臨床試験で観察された副作用頻度は、別の薬剤の臨床試験での頻度と直接比較することはできず、また、実医療において観察される頻度を反映するものではない。

6.1 年齢 12 歳以上の喘息患者における臨床試験成績

成人及び思春期患者における全体の安全性データは、12 歳以上の様々な重症度の喘息患者計 3393 例（女性 2052 例、男性 1341 例）に本剤 80/4.5μg 又は本剤 160/4.5μg を 2 吸入 1 日 1 回又は 1 日 2 回 12～52 週間投与した実薬又はプラセボ対照臨床試験（10 試験）に基づく。これらの試験における本剤投与例の平均年齢は 38 歳であり、その大部分（82%）は白人であった。

表 1 に示した主な有害事象の発現率は、12 歳以上の成人及び思春期喘息患者計 401 例（男性 148 例、女性 253 例）に本剤 80/4.5μg 又は本剤 160/4.5μg を 2 吸入 1 日 2 回投与した 12 週間投与二重盲検プラセボ対照臨床試験（3 試験）からの統合データに基づく。本剤投与群の大部分（84%）は白人であり、その平均年齢は 38 歳、ベースライン時の正常予測値に対する平均 FEV1 は本剤 80/4.5μg 群で 76%、本剤 160/4.5μg 群で 68%であった。比較対照群には、ブデソニド HFA 定量吸入器（MDI）80mcg 又は 160mcg、ホルモテロール乾燥粉末吸入器（DPI）4.5mcg 又はプラセボ（MDI 及び DPI）の 2 吸入 1 日 2 回投与群が含まれていた。表 1 には、1 日 2 回投与のいずれかの本剤群において 3%以上の頻度で発現し、プラセボ群より多く認められた有害事象を全て示した。投与期間の不均衡による発現率の調整を行っていないため、本データの解釈をする際には、本剤投与患者では平均投与期間がより長かったことを考慮すべきである。

	本剤		ブデソニド		ホルモテロール	プラセボ
副作用	80/4.5 μg N = 277 %	160/4.5 μg N =124 %	80 μg N =121 %	160 μg N = 109 %	4.5 μg N = 237 %	N = 400 %
鼻咽頭炎	10.5	9.7	14.0	11.0	10.1	9.0
頭痛	6.5	11.3	11.6	12.8	8.9	6.5
上気道感染症	7.6	10.5	8.3	9.2	7.6	7.8
咽喉頭疼痛	6.1	8.9	5.0	7.3	3.0	4.8
副鼻腔炎	5.8	4.8	5.8	2.8	6.3	4.8
インフルエンザ	3.2	2.4	6.6	0.9	3.0	1.3
背痛	3.2	1.6	2.5	5.5	2.1	0.8
鼻閉	2.5	3.2	2.5	3.7	1.3	1.0

表 3　　シムビコート pMDI 製剤の海外主要国の添付文書の概要（米国）

	米国（pMDI 製剤）

	本剤		ブデソニド		ホルモテロール	プラセボ
副作用	80/4.5 μg N = 277 %	160/4.5 μg N =124 %	80 μg N =121 %	160 μg N = 109 %	4.5 μg N = 237 %	N = 400 %
胃不快感	1.1	6.5	2.5	4.6	1.3	1.8
嘔吐	1.4	3.2	0.8	2.8	1.7	1.0
口腔カンジダ症	1.4	3.2	0	0	0	0.8
平均投与期間（日）	77.7	73.8	77.0	71.4	62.4	55.9

長期安全性 –12 歳以上の喘息患者における臨床試験

12 歳以上の思春期及び成人患者に 1 日用量として 1280/36mcg（640/18mcg1 日 2 回）までの用量を最長 1 年間投与した長期安全性試験の結果、長期投与後にも有害事象に関して臨床的に重要な発現率の変化はなく、新たな種類の有害事象の報告もなかった。同様に、血液生化学検査、血液学検査、心電図、ホルター心電図、HPA 系評価等の安全性指標においても、最長 1 年間の投与で意義のある又は予測できない異常の傾向はなかった。

6.3 市販後経験

本剤承認後の使用経験で下記の副作用が報告されている。これらの副作用は総投与例数が不明の自発報告であることから、その頻度の推定及び薬剤投与との因果関係の確立は必ずしも可能ではない。これらの副作用の中には本剤の臨床試験で既に報告されている事象もある。

循環器系障害：狭心症、頻脈、心房及び心室頻脈性不整脈、心房細動、期外収縮、動悸

内分泌系障害：副腎皮質機能亢進症、小児患者における成長速度の低下

眼障害：白内障、緑内障、眼圧内上昇

胃腸障害：中咽頭カンジダ症、悪心

免疫系障害：アナフィラキシー反応、血管浮腫、気管支痙攣、蕁麻疹、発疹、皮膚炎、そう痒症等の即時型及び遅発型過敏反応

代謝栄養障害：高血糖、低カリウム血症

筋骨格系、結合組織及び骨障害：筋痙攣

神経系障害：振戦、浮動性めまい

精神障害：行動障害、睡眠障害、神経過敏、激越、うつ病、落ち着きのなさ

呼吸器、胸郭および縦隔障害：発声障害、咳嗽、咽喉刺激感

皮膚および皮下組織障害：皮膚挫傷

血管障害：低血圧、高血圧

7. **薬物相互作用**

臨床試験では、短時間作用性β_2 刺激薬、経鼻ステロイド薬、抗ヒスタミン薬/うっ血除去薬等の他剤と本剤との併用により副作用が増加することはなかった。本剤を用いた正式な薬物相互作用試験は実施していない。

7.1 チトクローム P4503A4 阻害剤

本剤の成分であるブデソニド等のステロイド薬の主な代謝経路は、チトクローム P450（CYP）アイソエンザイム 3A4（CYP3A4）を介している。CYP3A4 の強力な阻害剤であるケトコナゾールを経口投与

表 3　　シムビコート pMDI 製剤の海外主要国の添付文書の概要（米国）

	米国（pMDI 製剤）
	したところ、経口ブデソニドの平均血漿中濃度は上昇した。CYP3A4 阻害剤との併用によって、ブデソニドの代謝が阻害され、全身曝露量が増加する可能性がある。ケトコナゾール及びその他の強力な CYP3A4 阻害剤（リトナビル、アタナザビル、クラリスロマイシン、インジナビル、イトラコナゾール、ネファゾドン、ネルフィナビル、サキナビル、テリスロマイシン等）を長期間投与時に本剤の併用を考慮する場合は、注意すること[警告及び使用上の注意（5.9 項）参照]。 7.2　モノアミン酸化酵素阻害剤及び三環系抗うつ剤 モノアミン酸化酵素阻害剤又は三環系抗うつ剤を使用中の患者、又は、これらの薬剤を中止後 2 週間以内の患者に対して本剤を投与する場合は、これらの薬剤によって本剤の成分であるホルモテロールの血管系に及ぼす作用が増強するおそれがあるため、慎重に投与すること。本剤の臨床試験では、三環系抗うつ剤を使用していた COPD 及び喘息患者数は限られていたため、有害事象に関する臨床的に意義のある結論を導くことはできない。 7.3　β遮断薬 β遮断薬（点眼剤を含む）は、本剤の成分であるホルモテロール等のβ刺激薬の肺への作用を遮断するのみならず、喘息患者において重度の気管支痙攣を誘発するおそれがある。したがって、通常は喘息患者にβ遮断薬を投与しないこと。しかしながら、喘息患者においても状況によりβ遮断薬に代わって使用できる代替治療がない場合がある。このような場合は、心選択的なβ遮断薬の使用を考慮できるが、慎重に使用すること。 7.4　利尿薬 β刺激薬の使用、特に推奨用量を超えたβ刺激薬の使用の結果、カリウム非保持性利尿薬（ループ利尿薬やチアジド系利尿薬等）の投与によって生じうる心電図変化及び/又は低カリウム血症が急速に悪化することがある。これらの影響の臨床的意義は不明であるが、本剤をカリウム非保持性利尿薬と併用する場合は、注意を払うこと。
	8. **特殊患者群における使用** 8.1 妊婦 妊娠時には、予想される胎児へのリスクよりも治療により予想されるベネフィットが上回る場合にのみ本剤を使用すること。 催奇形性以外の影響 母親が妊娠中にステロイドを使用していた乳児において、副腎機能低下症が発現する可能性がある。このような乳児は注意深く観察すること。 8.2 分娩及び出産 本剤による早期産又は正期産に及ぼす影響を検討した比較対照臨床試験は実施されていない。β刺激薬が子宮収縮に影響を及ぼす可能性があるため、出産時における喘息管理のための本剤の使用は、ベネフィットがリスクを明確に上回ると考えられる患者に限ること。 8.3 授乳婦 授乳婦に本剤を使用した比較対照試験のデータはないため、授乳を中止するか、あるいは、本剤を中止するかは、母親にとっての本剤の重要性を考慮にいれて判断すること。 他のステロイドと同様、ブデソニドはヒトの乳汁中に移行する。乾燥粉末吸入器により投与したブデソニドのデータによると、母乳を介して乳児が経口摂取したブデソニドの 1 日量は母親が吸入した用量の約 0.3%～1%であった[臨床薬理、薬物動態（12.3 項）参照]。本剤の場合も、母親の吸入量に対して乳児が母乳を介して経口摂取するブデソニド量の割合は、上記と同様であると考えられる。 ラットの生殖毒性試験において、ホルモテロールの乳汁中への移行が認められた。ホルモテロールがヒトの乳汁中に移行するかは不明である。 8.4 小児への投与

表 3　　シムビコート pMDI 製剤の海外主要国の添付文書の概要（米国）

	米国（pMDI 製剤）
	本剤等の吸入ステロイドを投与している小児患者の成長はモニタリングすること。ステロイド使用中の小児又は思春期患者に成長抑制があらわれたと思われる場合は、その患者が成長への影響に特に感受性が高い可能性を考慮すること。長期投与が成長に影響する可能性については、治療による臨床ベネフィットと比較して検討すること。本剤を含む吸入ステロイドの全身作用を最小限にとどめるため、患者毎に症状を有効にコントロールできる最小用量まで調整すること[用法・用量（2 項）参照]。 8.5 高齢者への投与 β_2 刺激薬を含有する他の製品と同様に、β_2 刺激薬による有害な影響が考えられるような心血管系合併症を有する高齢患者に本剤を使用する場合は、特に注意を払うこと。 本剤及びその有効成分の既存データに基づき、高齢者を対象とした本剤の用量調節は行っていない。 8.6 肝障害患者 肝機能障害患者に本剤を用いた正式な薬物動態試験は実施していない。しかしながら、ブデソニド及びフマル酸ホルモテロールはいずれも主に肝代謝で消失するため、肝機能障害によりブデソニド及びフマル酸ホルモテロールの血漿中への蓄積が生じるおそれがある。したがって、肝疾患患者では十分に観察を行うこと。 8.7 腎障害患者 腎機能障害患者に本剤を用いた正式な薬物動態試験は実施していない。
	10. **過量投与** 本剤 本剤はブデソニド及びホルモテロールを配合しているため、下記に述べる各成分の過量投与に伴うリスクは本剤にも当てはまる。 **ブデソニド** ブデソニドの過量投与により急性毒性が発現する可能性は低い。長期間、規定用量を超えて使用した場合、副腎機能亢進症等の全身性ステロイド作用が発現する可能性がある[警告及び使用上の注意（5 項）参照]。 **ホルモテロール** ホルモテロールを過量投与した場合は、β_2 刺激薬に典型的な下記の作用が過剰に発現する可能性がある；発作、狭心症、高血圧、低血圧、頻脈、心房及び心室の頻脈性不整脈、神経過敏、頭痛、振戦、動悸、筋痙攣、悪心、浮動性めまい、睡眠障害、代謝性アシドーシス、高血糖、低カリウム血症。全ての交感神経様作用薬と同様に、ホルモテロールを乱用した場合は心停止及び死亡でさえおこりうるおそれがある。なお、急性気管支閉塞の成人患者に対して 1 日量として 90mcg を 3 時間かけて投与した時、また、喘息安定期の患者に 1 日量として 54mcg を 1 日 3 回 3 日間投与した時、臨床的に意義のある副作用はみられなかった。 ホルモテロールを過量投与時の治療には、投与中止とともに適切な対症療法及び/又は支持療法を開始すること。心選択的なβ遮断薬については、気管支痙攣が生じる可能性を考慮しながら、慎重な投与を考慮してもよい。ホルモテロールの過量投与時における透析のベネフィットについてはエビデンスが不十分である。過量投与時には心のモニタリングを行うことが望ましい。

SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Symbicort mite Turbuhaler, 80 micrograms/4.5 micrograms/inhalation, inhalation powder.

2. QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION

Each delivered dose (the dose that leaves the mouthpiece) contains: budesonide 80 micrograms/inhalation and formoterol fumarate dihydrate 4.5 micrograms/inhalation.

Each metered dose contains: budesonide 100 micrograms/inhalation and formoterol fumarate dihydrate 6 micrograms/inhalation.

Excipient: Lactose monohydrate 810 micrograms per dose.

For a full list of excipients, see section 6.1.

3. PHARMACEUTICAL FORM

Inhalation powder.
White powder.

4. CLINICAL PARTICULARS

4.1 Therapeutic indications

Symbicort is indicated in the regular treatment of asthma where use of a combination (inhaled corticosteroid and long-acting β_2 adrenoceptor agonist) is appropriate:

- patients not adequately controlled with inhaled corticosteroids and "as needed" inhaled short-acting β_2 adrenoceptor agonists.

or

- patients already adequately controlled on both inhaled corticosteroids and long-acting β2 adrenoceptor agonists.

Note: Symbicort mite (80 micrograms/4.5 micrograms/inhalation) is not appropriate in patients with severe asthma.

4.2 Posology and method of administration

Route of administration: For inhalation use

Symbicort is not intended for the initial management of asthma.
The dosage of the components of Symbicort is individual and should be adjusted to the severity of the disease. This should be considered not only when treatment with combination products is initiated but also when the maintenance dose is adjusted. If an individual patient should require a combination of doses other than those available in the combination inhaler, appropriate doses of β_2 adrenoceptor agonists and/or corticosteroids by individual inhalers should be prescribed.

The dose should be titrated to the lowest dose at which effective control of symptoms is maintained. Patients should be regularly reassessed by their prescriber/health care provider so that the dosage of Symbicort remains optimal. When long-term control of symptoms is maintained with the lowest recommended dosage, then the next step could include a test of inhaled corticosteroid alone.

For Symbicort there are two treatment approaches:

A. Symbicort maintenance therapy: Symbicort is taken as regular maintenance treatment with a separate rapid-acting bronchodilator as rescue.

B. Symbicort maintenance and reliever therapy: Symbicort is taken as regular maintenance treatment and as needed in response to symptoms.

A. Symbicort maintenance therapy

Patients should be advised to have their separate rapid-acting bronchodilator available for rescue use at all times.

Recommended doses:
Adults (18 years and older): 1-2 inhalations twice daily. Some patients may require up to a maximum of 4 inhalations twice daily.
Adolescents (12-17 years): 1-2 inhalations twice daily.
Children (6 years and older): 2 inhalations twice daily.

In usual practice when control of symptoms is achieved with the twice daily regimen, titration to the lowest effective dose could include Symbicort mite given once daily, when in the opinion of the prescriber, a long-acting bronchodilator would be required to maintain control.

Increasing use of a separate rapid acting bronchodilator indicates a worsening of the underlying condition and warrants a reassessment of the asthma therapy.

Children under 6 years: As only limited data are available, Symbicort mite is not recommended for children younger than 6 years.

B. Symbicort maintenance and reliever therapy

Patients take a daily maintenance dose of Symbicort and in addition take Symbicort as needed in response to symptoms. Patients should be advised to always have Symbicort available for rescue use.

Symbicort maintenance and reliever therapy should especially be considered for patients with:
- inadequate asthma control and in frequent need of reliever medication
- asthma exacerbations in the past requiring medical intervention

Close monitoring for dose-related adverse effects is needed in patients who frequently take high numbers of Symbicort as-needed inhalations.

Recommended doses:
Adults (18 years and older): The recommended maintenance dose is 2 inhalations per day, given either as one inhalation in the morning and evening or as 2 inhalations in either the morning or evening. Patients should take 1 additional inhalation as needed in response to symptoms. If symptoms persist after a few minutes, an additional inhalation should be taken. Not more than 6 inhalations should be taken on any single occasion.

A total daily dose of more than 8 inhalations is not normally needed; however, a total daily dose of up to 12 inhalations could be used for a limited period. Patients using more than 8 inhalations daily should be strongly recommended to seek medical advice. They should be reassessed and their maintenance therapy should be reconsidered.

Children and adolescents under 18 years: Symbicort maintenance and reliever therapy is not recommended for children and adolescents.

General information
Special patient groups:
There are no special dosing requirements for elderly patients. There are no data available for use of Symbicort in patients with hepatic or renal impairment. As budesonide and formoterol are primarily eliminated via hepatic metabolism, an increased exposure can be expected in patients with severe liver cirrhosis.

Instructions for correct use of Symbicort mite Turbuhaler:
The inhaler is inspiratory flow-driven, which means that when the patient inhales through the mouthpiece, the substance will follow the inspired air into the airways.

Note: It is important to instruct the patient.
- to carefully read the instructions for use in the patient information leaflet which is packed together with each Symbicort mite Turbuhaler Inhaler.
- to breathe in forcefully and deeply through the mouthpiece to ensure that an optimal dose is delivered to the lungs.
- never to breathe out through the mouthpiece.
- to replace the cover of the Symbicort mite Turbuhaler Inhaler after use.
- to rinse their mouth out with water after inhaling the maintenance dose to minimise the risk of oropharyngeal thrush. If oropharyngeal thrush occurs, patients should also rinse their mouth with water after the as-needed inhalations.

The patient may not taste or feel any medication when using Symbicort mite Turbuhaler Inhaler due to the small amount of drug dispensed.

4.3 Contraindications

Hypersensitivity (allergy) to budesonide, formoterol or lactose (which contains small amounts of milk proteins).

4.4 Special warnings and precautions for use

It is recommended that the dose is tapered when the treatment is discontinued and should not be stopped abruptly.

If patients find the treatment ineffective, or exceed the highest recommended dose of Symbicort, medical attention must be sought (see section 4.2). Sudden and progressive deterioration in control of asthma is potentially life threatening and the patient should undergo urgent medical assessment. In this situation consideration should be given to the need for increased therapy with corticosteroids, e.g. a course of oral corticosteroids, or antibiotic treatment if an infection is present.

Patients should be advised to have their rescue inhaler available at all times, either Symbicort (for patients using Symbicort as maintenance and reliever therapy) or a separate rapid-acting bronchodilator (for patients using Symbicort as maintenance therapy only).

Patients should be reminded to take their Symbicort maintenance dose as prescribed, even when asymptomatic. The prophylactic use of Symbicort, eg before exercise, has not been studied. The reliever inhalations of Symbicort should be taken in response to asthma symptoms but are not intended for regular prophylactic use, e.g. before exercise. For such use, a separate rapid-acting bronchodilator should be considered.

Once asthma symptoms are controlled, consideration may be given to gradually reducing the dose of Symbicort. Regular review of patients as treatment is stepped down is important. The lowest effective dose of Symbicort should be used (see section 4.2).

Patients should not be initiated on Symbicort during an exacerbation, or if they have significantly worsening or acutely deteriorating asthma.
Serious asthma-related adverse events and exacerbations may occur during treatment with Symbicort. Patients should be asked to continue treatment but to seek medical advice if asthma symptoms remain uncontrolled or worsen after initiation of Symbicort.

As with other inhalation therapy, paradoxical bronchospasm may occur, with an immediate increase in wheezing and shortness of breath after dosing. If the patient experiences paradoxical bronchospasm Symbicort should be discontinued immediately, the patient should be assessed and an alternative therapy instituted if necessary. Paradoxical bronchospasm responds to a rapid-acting inhaled bronchodilator and should be treated straightaway (see section 4.8).

Systemic effects may occur with any inhaled corticosteroid, particularly at high doses prescribed for long periods. These effects are much less likely to occur with inhalation treatment than with oral corticosteroids. Possible systemic effects include Cushing's syndrome, Cushingoid features, adrenal suppression, growth retardation in children and adolescents, decrease in bone mineral density, cataract and glaucoma, and more rarely, a range of psychological or behavioural effects including psychomotor hyperactivity, sleep disorders, anxiety, depression or aggression (particularly in children) (see section 4.8).

It is recommended that the height of children receiving prolonged treatment with inhaled corticosteroids is regularly monitored. If growth is slowed, therapy should be re-evaluated with the aim of reducing the dose of inhaled corticosteroid to the lowest dose at which effective control of asthma is maintained, if possible. The benefits of the corticosteroid therapy and the possible risks of growth suppression must be carefully weighed. In addition consideration should be given to referring the patient to a paediatric respiratory specialist.

Limited data from long-term studies suggest that most children and adolescents treated with inhaled budesonide will ultimately achieve their adult target height. However, an initial small but transient reduction in growth (approximately 1 cm) has been observed. This generally occurs within the first year of treatment.

Long-term studies with inhaled budesonide in children at mean daily doses of 400 micrograms (metered dose) or in adults at daily doses of 800 micrograms (metered dose) have not shown any significant effects on bone mineral density. No information regarding the effect of Symbicort at higher doses is available.

If there is any reason to suppose that adrenal function is impaired from previous systemic steroid therapy, care should be taken when transferring patients to Symbicort therapy.

The benefits of inhaled budesonide therapy would normally minimise the need for oral steroids, but patients transferring from oral steroids may remain at risk of impaired adrenal reserve for a considerable time. Recovery may take a considerable amount of time after cessation of oral steroid therapy and hence oral steroid-dependent patients transferred to inhaled budesonide may remain at risk from impaired adrenal function for some considerable time. In such circumstances HPA axis function should be monitored regularly.

Prolonged treatment with high doses of inhaled corticosteroids, particularly higher than recommended doses, may also result in clinically significant adrenal suppression. Therefore additional systemic corticosteroid cover should be considered during periods of stress such as severe infections or elective surgery. Rapid reduction in the dose of steroids can induce acute adrenal crisis. Symptoms and signs which might be seen in acute adrenal crisis may be somewhat vague but may include anorexia, abdominal pain, weight loss, tiredness, headache, nausea, vomiting, decreased level of consciousness, seizures, hypotension and hypoglycaemia.

Treatment with supplementary systemic steroids or inhaled budesonide should not be stopped abruptly.

During transfer from oral therapy to Symbicort mite Turbuhaler, a generally lower systemic steroid action will be experienced which may result in the appearance of allergic or arthritic symptoms such as rhinitis,

eczema and muscle and joint pain. Specific treatment should be initiated for these conditions. A general insufficient glucocorticosteroid effect should be suspected if, in rare cases, symptoms such as tiredness, headache, nausea and vomiting should occur. In these cases a temporary increase in the dose of oral glucocorticosteroids is sometimes necessary.

To minimise the risk of oropharyngeal candida infection, the patient should be instructed to rinse their mouth out with water after inhaling the maintenance dose. If oropharyngeal thrush occurs, patients should also rinse their mouth with water after the as-needed inhalations.

Concomitant treatment with itraconazole, ritonavir or other potent CYP3A4 inhibitors should be avoided (see section 4.5). If this is not possible the time interval between administration of the interacting drugs should be as long as possible. In patients using potent CYP3A4 inhibitors, Symbicort maintenance and reliever therapy is not recommended.

Symbicort should be administered with caution in patients with thyrotoxicosis, phaeochromocytoma, diabetes mellitus, untreated hypokalaemia, hypertrophic obstructive cardiomyopathy, idiopathic subvalvular aortic stenosis, severe hypertension, aneurysm or other severe cardiovascular disorders, such as ischaemic heart disease, tachyarrhythmias or severe heart failure.

Caution should be observed when treating patients with prolongation of the QTc-interval. Formoterol itself may induce prolongation of the QTc-interval.

The need for, and dose of inhaled corticosteroids should be re-evaluated in patients with active or quiescent pulmonary tuberculosis, fungal and viral infections in the airways.

Potentially serious hypokalaemia may result from high doses of β_2 adrenoceptor agonists. Concomitant treatment of β_2 adrenoceptor agonists with drugs which can induce hypokalaemia or potentiate a hypokalaemic effect, e.g. xanthine-derivatives, steroids and diuretics, may add to a possible hypokalaemic effect of the β_2 adrenoceptor agonist. Particular caution is recommended in unstable asthma with variable use of rescue bronchodilators, in acute severe asthma as the associated risk may be augmented by hypoxia and in other conditions when the likelihood for hypokalaemia is increased. It is recommended that serum potassium levels are monitored during these circumstances.

As for all β_2 adrenoceptor agonists, additional blood glucose controls should be considered in diabetic patients.

Symbicort Turbuhaler contains lactose monohydrate (< 1 mg/inhalation). This amount does not normally cause problems in lactose intolerant people. The excipient lactose contains small amounts of milk proteins, which may cause allergic reactions.

4.5 Interaction with other medicinal products and other forms of interaction

Pharmakokinetic interactions
Potent inhibitors of CYP3A4 (eg, ketoconazole, itraconazole, voriconazole, posaconazole, clarithromycin, telithromycin, nefazodone and HIV protease inhibitors) are likely to markedly increase plasma levels of budesonide and concomitant use should be avoided. If this is not possible the time interval between administration of the inhibitor and budesonide should be as long as possible (section 4.4). In patients using potent CYP3A4 inhibitors, Symbicort maintenance and reliever therapy is not recommended.

The potent CYP3A4 inhibitor ketoconazole, 200 mg once daily, increased plasma levels of concomitantly orally administered budesonide (single dose of 3 mg) on average six-fold. When ketoconazole was administered 12 hours after budesonide the concentration was on average increased only three-fold showing that separation of the administration times can reduce the increase in plasma levels. Limited data about this interaction for high-dose inhaled budesonide indicates that marked increase in plasma levels (on average four fold) may occur if itraconazole, 200 mg once daily, is administered concomitantly with inhaled budesonide (single dose of 1000 μg).

Pharmacodynamic interactions
Beta-adrenergic blockers can weaken or inhibit the effect of formoterol. Symbicort should therefore not be given together with beta-adrenergic blockers (including eye drops) unless there are compelling reasons.

Concomitant treatment with quinidine, disopyramide, procainamide, phenothiazines, antihistamines (terfenadine), monoamine oxidase inhibitors and tricyclic antidepressants can prolong the QTc-interval and increase the risk of ventricular arrhythmias.

In addition L-Dopa, L-thyroxine, oxytocin and alcohol can impair cardiac tolerance towards β_2-sympathomimetics.

Concomitant treatment with monoamine oxidase inhibitors including agents with similar properties such as furazolidone and procarbazine may precipitate hypertensive reactions.

There is an elevated risk of arrhythmias in patients receiving concomitant anaesthesia with halogenated hydrocarbons.

Concomitant use of other beta-adrenergic drugs or anticholinergic drugs can have a potentially additive bronchodilating effect.

Hypokalaemia may increase the disposition towards arrhythmias in patients who are treated with digitalis glycosides.

Budesonide and formoterol have not been observed to interact-with any other drugs used in the treatment of asthma.

4.6 Pregnancy and lactation

For Symbicort or the concomitant treatment with formoterol and budesonide, no clinical data on exposed pregnancies are available. Data from an embryo-fetal development study in the rat showed no evidence of any additional effect from the combination.

There are no adequate data from use of formoterol in pregnant women. In animal studies formoterol has caused adverse effects in reproduction studies at very high systemic exposure levels (see section 5.3).

Data on approximately 2000 exposed pregnancies indicate no increased teratogenic risk associated with the use of inhaled budesonide. In animal studies glucocorticosteroids have been shown to induce malformations (see section 5.3). This is not likely to be relevant for humans given recommended doses.

Animal studies have also identified an involvement of excess prenatal glucocorticoids in increased risks for intrauterine growth retardation, adult cardiovascular disease and permanent changes in glucocorticoid receptor density, neurotransmitter turnover and behaviour at exposures below the teratogenic dose range.

During pregnancy, Symbicort should only be used when the benefits outweigh the potential risks. The lowest effective dose of budesonide needed to maintain adequate asthma control should be used.

Budesonide is excreted in breast milk. However, at therapeutic doses no effects on the suckling child are anticipated It is not known whether formoterol passes into human breast milk. In rats, small amounts of formoterol have been detected in maternal milk. Administration of Symbicort to women who are breastfeeding should only be considered if the expected benefit to the mother is greater than any possible risk to the child.

4.7 Effects on ability to drive and use machines

Symbicort has no or negligible influence on the ability to drive and use machines.

4.8 Undesirable effects

Since Symbicort contains both budesonide and formoterol, the same pattern of undesirable effects as reported for these substances may occur. No increased incidence of adverse reactions has been seen following concurrent administration of the two compounds. The most common drug related adverse reactions are pharmacologically predictable side-effects of β_2 adrenoceptor agonist therapy, such as tremor and palpitations. These tend to be mild and usually disappear within a few days of treatment.

Adverse reactions, which have been associated with budesonide or formoterol, are given below, listed by system organ class and frequency. Frequencies are defined as: very common (≥ 1/10), common (≥ 1/100 to < 1/10), uncommon (≥ 1/1 000 to < 1/100), rare (≥ 1/10 000 to < 1/1000) and very rare (< 1/10 000).

Table 1

SOC	Frequency	Adverse Drug reaction
Infections and infestations	Common	Candida infections in the oropharynx
Immune system disorders	Rare	Immediate and delayed hypersensitivity reactions, e.g. exanthema, urticaria, pruritus, dermatitis, angioedema and anaphylactic reaction
Endocrine disorders	Very rare	Cushing's syndrome, adrenal suppression, growth retardation, decrease in bone mineral density
Metabolism and nutrition disorders	Rare	Hypokalaemia
	Very rare	Hyperglycaemia
Psychiatric disorders	Uncommon	Aggression, psychomotor hyperactivity, anxiety, sleep disorders
	Very rare	Depression, behavioural changes (predominantly in children)
Nervous system disorders	Common	Headache, tremor
	Uncommon	Dizziness
	Very rare	Taste disturbances
Eye disorders	Very rare	Cataract and glaucoma
Cardiac disorders	Common	Palpitations
	Uncommon	Tachycardia
	Rare	Cardiac arrhythmias, e.g. atrial fibrillation, supraventricular tachycardia, extrasystoles
	Very rare	Angina pectoris. Prolongation of QTc-interval
Vascular disorders	Very rare	Variations in blood pressure
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	Common	Mild irritation in the throat, coughing, hoarseness
	Rare	Bronchospasm
Gastrointestinal disorders	Uncommon	Nausea
Skin and subcutaneous tissue disorders	Uncommon	Bruises
Musculoskeletal and connective tissue disorders	Uncommon	Muscle cramps

Candida infection in the oropharynx is due to drug deposition. Advising the patient to rinse the mouth out with water after each dose will minimise the risk. Oropharyngeal Candida infection usually responds to topical anti-fungal treatment without the need to discontinue the inhaled corticosteroid.

As with other inhalation therapy, paradoxical bronchospasm may occur very rarely, affecting less than 1 in 10,000 people, with an immediate increase in wheezing and shortness of breath after dosing. Paradoxical bronchospasm responds to a rapid-acting inhaled bronchodilator and should be treated straightaway. Symbicort should be discontinued immediately, the patient should be assessed and an alternative therapy instituted if necessary (see section 4.4).

Systemic effects of inhaled corticosteroids may occur, particularly at high doses prescribed for prolonged periods. These effects are much less likely to occur than with oral corticosteroids. Possible systemic effects include Cushing's Syndrome, Cushingoid features, adrenal suppression, growth retardation in children and adolescents, decrease in bone mineral density, cataract and glaucoma. Increased susceptibility to infections and impairment of the ability to adapt to stress may also occur. Effects are probably dependent on dose, exposure time, concomitant and previous steroid exposure and individual sensitivity.

Treatment with β_2 adrenoceptor agonists may result in an increase in blood levels of insulin, free fatty acids, glycerol and ketone bodies.

4.9 Overdose

An overdose of formoterol would likely lead to effects that are typical for β_2 adrenoceptor agonists: tremor, headache, palpitations. Symptoms reported from isolated cases are tachycardia, hyperglycaemia, hypokalaemia, prolonged QTc-interval, arrhythmia, nausea and vomiting. Supportive and symptomatic treatment may be indicated. A dose of 90 micrograms administered during three hours in patients with acute bronchial obstruction raised no safety concerns.

Acute overdosage with budesonide, even in excessive doses, is not expected to be a clinical problem. When used chronically in excessive doses, systemic glucocorticosteroid effects, such as hypercorticism and adrenal suppression, may appear.

If Symbicort therapy has to be withdrawn due to overdose of the formoterol component of the drug, provision of appropriate inhaled corticosteroid therapy must be considered.

5. PHARMACOLOGICAL PROPERTIES

5.1 Pharmacodynamic properties

Pharmacotherapeutic group: Adrenergics and other drugs for obstructive airway diseases.

ATC-code: R03AK07

Mechanisms of action and pharmacodynamic effects
Symbicort contains formoterol and budesonide, which have different modes of action and show additive effects in terms of reduction of asthma exacerbations. The specific properties of budesonide and formoterol allow the combination to be used either as maintenance and reliever therapy, or as maintenance treatment of asthma.

Budesonide
Budesonide is a glucocorticosteroid which when inhaled has a dose-dependent anti-inflammatory action in the airways, resulting in reduced symptoms and fewer asthma exacerbations. Inhaled budesonide has less severe adverse effects than systemic corticosteroids. The exact mechanism responsible for the anti-inflammatory effect of glucocorticosteroids is unknown.

Formoterol
Formoterol is a selective β_2 adrenoceptor agonist that when inhaled results in rapid and long-acting relaxation of bronchial smooth muscle in patients with reversible airways obstruction. The bronchodilating effect is dose dependant, with an onset of effect within 1-3 minutes. The duration of effect is at least 12 hours after a single dose.

Budesonide/Formoterol
Clinical efficacy for budesonide/formoterol maintenance therapy

Clinical studies in adults, have shown that the addition of formoterol to budesonide improved asthma symptoms and lung function, and reduced exacerbations. In two 12-week studies the effect on lung function of budesonide/formoterol was equal to that of the free combination of budesonide and formoterol, and exceeded that of budesonide alone. All treatment arms used a short-acting β_2 adrenoceptor agonist as needed. There was no sign of attenuation of the anti-asthmatic effect over time.

In a 12-week paediatric study, 85 children aged 6-11 years were treated with a maintenance dose of budesonide/formoterol (2 inhalations of 80 micrograms/4.5 micrograms/inhalation twice daily), and a short-acting β_2 adrenoceptor agonist as needed. Lung function was improved, and the treatment was well tolerated compared to the corresponding dose of budesonide Turbuhaler.

Clinical efficacy for budesonide/formoterol maintenance and reliever therapy
A total of 12076 asthma patients were included in 5 double-blind efficacy and safety studies (4447 were randomised to budesonide/formoterol maintenance and reliever therapy) for 6 or 12 months. Patients were required to be symptomatic despite use of inhaled glucocorticosteroids.

Budesonide/formoterol maintenance and reliever therapy provided statistically significant and clinically meaningful reductions in severe exacerbations for all comparisons in all 5 studies. This included a comparison with budesonide/formoterol at a higher maintenance dose with terbutaline as reliever (study 735) and budesonide/formoterol at the same maintenance dose with either formoterol or terbutaline as reliever (study 734) (Table 2). In Study 735, lung function, symptom control, and reliever use were similar in all treatment groups. In Study 734, symptoms and reliever use were reduced and lung function improved, compared with both comparator treatments. In the 5 studies combined, patients receiving budesonide/formoterol maintenance and reliever therapy used, on average, no reliever inhalations on 57% of treatment days. There was no sign of development of tolerance over time.

Table 2 Overview of severe exacerbations in clinical studies

Study No. Duration	Treatment groups	n	Severe exacerbations[a]	
			Events	Events/ patient-year
Study 735 6 months	**Budesonide/formoterolt 160/4.5 µg bd + as needed**	**1103**	**125**	**0.23**[b]
	Budesonide/formoterol 320/9 µg bd + terbutaline 0.4 mg as needed	1099	173	0.32
	Salmeterol/fluticasone 2 x 25/125 µg bd + terbutaline 0.4 mg as needed	1119	208	0.38
Study 734 12 months	**Budesonide/formoterol 160/4.5 µg bd + as needed**	**1107**	**194**	**0.19**[b]
	Budesonide/formoterol 160/4.5 µg bd + formoterol 4.5 µg as needed	1137	296	0.29
	Budesonide/formoterol 160/4.5 µg bd + terbutaline 0.4 mg as needed	1138	377	0.37

[a] Hospitalisation/emergency room treatment or treatment with oral steroids

[b] Reduction in exacerbation rate is statistically significant (P value <0.01) for both comparisons

In 2 other studies with patients seeking medical attention due to acute asthma symptoms, budesonide/formoterol provided rapid and effective relief of bronchoconstriction similar to salbutamol and formoterol.

5.2 Pharmacokinetic properties

Absorption

The fixed-dose combination of budesonide and formoterol, and the corresponding monoproducts have been shown to be bioequivalent with regard to systemic exposure of budesonide and formoterol, respectively. In

spite of this, a small increase in cortisol suppression was seen after administration of the fixed-dose combination compared to the monoproducts. The difference is considered not to have an impact on clinical safety.

There was no evidence of pharmacokinetic interactions between budesonide and formoterol.

Pharmacokinetic parameters for the respective substances were comparable after the administration of budesonide and formoterol as monoproducts or as the fixed-dose combination. For budesonide, AUC was slightly higher, rate of absorption more rapid and maximal plasma concentration higher after administration of the fixed combination. For formoterol, maximal plasma concentration was similar after administration of the fixed combination. Inhaled budesonide is rapidly absorbed and the maximum plasma concentration is reached within 30 minutes after inhalation. In studies, mean lung deposition of budesonide after inhalation via the powder inhaler ranged from 32% to 44% of the delivered dose. The systemic bioavailability is approximately 49% of the delivered dose. In children 6-16 years of age the lung deposition falls in the same range as in adults for the same given dose. The resulting plasma concentrations were not determined.

Inhaled formoterol is rapidly absorbed and the maximum plasma concentration is reached within 10 minutes after inhalation. In studies the mean lung deposition of formoterol after inhalation via the powder inhaler ranged from 28% to 49% of the delivered dose. The systemic bioavailability is about 61% of the delivered dose.

Distribution and metabolism

Plasma protein binding is approximately 50% for formoterol and 90% for budesonide. Volume of distribution is about 4 l/kg for formoterol and 3 l/kg for budesonide. Formoterol is inactivated via conjugation reactions (active O-demethylated and deformylated metabolites are formed, but they are seen mainly as inactivated conjugates). Budesonide undergoes an extensive degree (approximately 90%) of biotransformation on first passage through the liver to metabolites of low glucocorticosteroid activity. The glucocorticosteroid activity of the major metabolites, 6-beta-hydroxy-budesonide and 16-alfa-hydroxy-prednisolone, is less than 1% of that of budesonide. There are no indications of any metabolic interactions or any displacement reactions between formoterol and budesonide.

Elimination

The major part of a dose of formoterol is transformed by liver metabolism followed by renal elimination. After inhalation, 8% to 13% of the delivered dose of formoterol is excreted unmetabolised in the urine. Formoterol has a high systemic clearance (approximately 1.4 l/min) and the terminal elimination half-life averages 17 hours.

Budesonide is eliminated via metabolism mainly catalysed by the enzyme CYP3A4. The metabolites of budesonide are eliminated in urine as such or in conjugated form. Only negligible amounts of unchanged budesonide have been detected in the urine. Budesonide has a high systemic clearance (approximately 1.2 l/min) and the plasma elimination half-life after i.v. dosing averages 4 hours.

The pharmacokinetics of formoterol in children have not been studied. The pharmacokinetics of budesonide and formoterol in patients with renal failure are unknown. The exposure of budesonide and formoterol may be increased in patients with liver disease.

5.3 Preclinical safety data

The toxicity observed in animal studies with budesonide and formoterol, given in combination or separately, were effects associated with exaggerated pharmacological activity.

In animal reproduction studies, corticosteroids such as budesonide have been shown to induce malformations (cleft palate, skeletal malformations). However, these animal experimental results do not seem to be relevant in humans at the recommended doses. Animal reproduction studies with formoterol have

shown a somewhat reduced fertility in male rats at high systemic exposure and implantation losses as well as decreased early postnatal survival and birth weight at considerably higher systemic exposures than those reached during clinical use. However, these animal experimental results do not seem to be relevant in humans.

6. PHARMACEUTICAL PARTICULARS

6.1 List of excipients

Lactose monohydrate (which contains milk proteins).

6.2 Incompatibilities

Not applicable.

6.3 Shelf life

2 years.

6.4 Special precautions for storage

Do not store above 30°C. Keep the container tightly closed, in order to protect from moisture.

6.5 Nature and contents of container

Symbicort Turbuhaler is an inspiratory flow driven, multidose powder inhaler. The inhaler is white with a red turning grip. The inhaler is made of different plastic materials (PP, PC, HDPE, LDPE, LLDPE, PBT). In each secondary package there are 1, 2, 3, 10 or 18 inhaler(s) containing 60 (or 120) doses. Not all pack-sizes may be marketed.

6.6 Special precautions for disposal <and other handling>

No special requirements.

7. MARKETING AUTHORISATION HOLDER

AstraZeneca AB
151 85 Södertälje
Sweden

8. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

16048

9. DATE OF FIRST AUTHORISATION/RENEWAL OF THE AUTHORISATION

2000-08-25/2010-01-31

10. DATE OF REVISION OF THE TEXT

2012-02-24

SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Symbicort Turbuhaler, 160 micrograms/4.5 micrograms/inhalation, inhalation powder.

2. QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION

Each delivered dose (the dose that leaves the mouthpiece) contains: budesonide 160 micrograms/inhalation and formoterol fumarate dihydrate 4.5 micrograms/inhalation.

Each metered dose contains: budesonide 200 micrograms/inhalation and formoterol fumarate dihydrate 6 micrograms/inhalation.

Excipient: Lactose monohydrate 730 micrograms per dose.

For a full list of excipients, see section 6.1.

3. PHARMACEUTICAL FORM

Inhalation powder.
White powder.

4. CLINICAL PARTICULARS

4.1 Therapeutic indications

Asthma
Symbicort is indicated in the regular treatment of asthma, where use of a combination (inhaled corticosteroid and long-acting β_2 adrenoceptor agonist) is appropriate:

- patients not adequately controlled with inhaled corticosteroids and "as needed" inhaled short-acting β_2 adrenoceptor agonists.

or

- patients already adequately controlled on both inhaled corticosteroids and long-acting β_2 adrenoceptor agonists.

COPD
Symptomatic treatment of patients with severe COPD (FEV_1 < 50% predicted normal) and a history of repeated exacerbations, who have significant symptoms despite regular therapy with long-acting bronchodilators.

4.2 Posology and method of administration

Route of administration: For inhalation use

Asthma
Symbicort is not intended for the initial management of asthma. The dosage of the components of Symbicort is individual and should be adjusted to the severity of the disease. This should be considered not only when treatment with combination products is initiated but also when the maintenance dose is adjusted. If an individual patient should require a combination of doses other than those available in the combination inhaler, appropriate doses of β_2 adrenoceptor agonists and/or corticosteroids by individual inhalers should be prescribed.

The dose should be titrated to the lowest dose at which effective control of symptoms is maintained. Patients should be regularly reassessed by their prescriber/health care provider so that the dosage of Symbicort remains optimal. When long-term control of symptoms is maintained with the lowest recommended dosage, then the next step could include a test of inhaled corticosteroid alone.

For Symbicort there are two treatment approaches:

A. Symbicort maintenance therapy: Symbicort is taken as regular maintenance treatment with a separate rapid-acting bronchodilator as rescue.

B. Symbicort maintenance and reliever therapy: Symbicort is taken as regular maintenance treatment and as needed in response to symptoms.

A. Symbicort maintenance therapy

Patients should be advised to have their separate rapid-acting bronchodilator available for rescue use at all times.

Recommended doses:
Adults (18 years and older): 1-2 inhalations twice daily. Some patients may require up to a maximum of 4 inhalations twice daily.
Adolescents (12-17 years): 1-2 inhalations twice daily.

In usual practice when control of symptoms is achieved with the twice daily regimen, titration to the lowest effective dose could include Symbicort given once daily, when in the opinion of the prescriber, a long-acting bronchodilator would be required to maintain control.

Increasing use of a separate rapid-acting bronchodilator indicates a worsening of the underlying condition and warrants a reassessment of the asthma therapy**.**

Children (6 years and older): A lower strength is available for children 6-11 years.

Children under 6 years: As only limited data are available, Symbicort is not recommended for children younger than 6 years.

B. Symbicort maintenance and reliever therapy

Patients take a daily maintenance dose of Symbicort and in addition take Symbicort as needed in response to symptoms. Patients should be advised to always have Symbicort available for rescue use.

Symbicort maintenance and reliever therapy should especially be considered for patients with:
- inadequate asthma control and in frequent need of reliever medication
- asthma exacerbations in the past requiring medical intervention

Close monitoring for dose-related adverse effects is needed in patients who frequently take high numbers of Symbicort as-needed inhalations.

Recommended doses:
Adults (18 years and older): The recommended maintenance dose is 2 inhalations per day, given either as one inhalation in the morning and evening or as 2 inhalations in either the morning or evening. For some patients a maintenance dose of 2 inhalations twice daily may be appropriate. Patients should take 1 additional inhalation as needed in response to symptoms. If symptoms persist after a few minutes, an additional inhalation should be taken. Not more than 6 inhalations should be taken on any single occasion.

A total daily dose of more than 8 inhalations is not normally needed; however, a total daily dose of up to 12 inhalations could be used for a limited period. Patients using more than 8 inhalations daily should be strongly recommended to seek medical advice. They should be reassessed and their maintenance therapy should be reconsidered.

Children and adolescents under 18 years: Symbicort maintenance and reliever therapy is not recommended for children and adolescents.

COPD
Recommended doses:
Adults: 2 inhalations twice daily.

General information
Special patient groups:
There are no special dosing requirements for elderly patients. There are no data available for use of Symbicort in patients with hepatic or renal impairment. As budesonide and formoterol are primarily eliminated via hepatic metabolism, an increased exposure can be expected in patients with severe liver cirrhosis.

Instructions for correct use of Symbicort Turbuhaler:
The inhaler is inspiratory flow-driven, which means that when the patient inhales through the mouthpiece, the substance will follow the inspired air into the airways.

Note: It is important to instruct the patient
- to carefully read the instructions for use in the patient information leaflet which is packed together with each Symbicort Turbuhaler Inhaler.
- to breathe in forcefully and deeply through the mouthpiece to ensure that an optimal dose is delivered to the lungs.
- never to breathe out through the mouthpiece.
- to replace the cover of the Symbicort Turbuhaler Inhaler after use.
- to rinse their mouth out with water after inhaling the maintenance dose to minimise the risk of oropharyngeal thrush. If oropharyngeal thrush occurs, patients should also rinse their mouth with water after the as-needed inhalations.

The patient may not taste or feel any medication when using Symbicort Turbuhaler Inhaler due to the small amount of drug dispensed.

4.3 Contraindications

Hypersensitivity (allergy) to budesonide, formoterol or lactose (which contains small amounts of milk proteins).

4.4 Special warnings and precautions for use

It is recommended that the dose is tapered when the treatment is discontinued and should not be stopped abruptly.

If patients find the treatment ineffective, or exceed the highest recommended dose of Symbicort, medical attention must be sought (see section 4.2). Sudden and progressive deterioration in control of asthma or COPD is potentially life threatening and the patient should undergo urgent medical assessment. In this situation consideration should be given to the need for increased therapy with corticosteroids, e.g. a course of oral corticosteroids, or antibiotic treatment if an infection is present.

Patients should be advised to have their rescue inhaler available at all times, either Symbicort (for asthma patients using Symbicort as maintenance and reliever therapy) or a separate rapid-acting bronchodilator (for all patients using Symbicort as maintenance therapy only).

Patients should be reminded to take their Symbicort maintenance dose as prescribed, even when asymptomatic. The prophylactic use of Symbicort, e.g. before exercise, has not been studied. The reliever inhalations of Symbicort should be taken in response to asthma symptoms but are not intended for regular

prophylactic use, e.g. before exercise. For such use, a separate rapid-acting bronchodilator should be considered.

Once asthma symptoms are controlled, consideration may be given to gradually reducing the dose of Symbicort. Regular review of patients as treatment is stepped down is important. The lowest effective dose of Symbicort should be used (see section 4.2).

Patients should not be initiated on Symbicort during an exacerbation, or if they have significantly worsening or acutely deteriorating asthma.

Serious asthma-related adverse events and exacerbations may occur during treatment with Symbicort. Patients should be asked to continue treatment but to seek medical advice if asthma symptoms remain uncontrolled or worsen after initiation with Symbicort.

As with other inhalation therapy, paradoxical bronchospasm may occur, with an immediate increase in wheezing and shortness of breath, after dosing. If the patient experiences paradoxical bronchospasm Symbicort should be discontinued immediately, the patient should be assessed and an alternative therapy instituted, if necessary. Paradoxical bronchospasm responds to a rapid-acting inhaled bronchodilator and should be treated straightaway (see section 4.8).

Systemic effects may occur with any inhaled corticosteroid, particularly at high doses prescribed for long periods. These effects are much less likely to occur with inhalation treatment than with oral corticosteroids. Possible systemic effects include Cushing's syndrome, Cushingoid features, adrenal suppression, growth retardation in children and adolescents, decrease in bone mineral density, cataract and glaucoma, and more rarely, a range of psychological or behavioural effects including psychomotor hyperactivity, sleep disorders, anxiety, depression or aggression (particularly in children) (see section 4.8).

It is recommended that the height of children receiving prolonged treatment with inhaled corticosteroids is regularly monitored. If growth is slowed, therapy should be re-evaluated with the aim of reducing the dose of inhaled corticosteroid to the lowest dose at which effective control of asthma is maintained, if possible.. The benefits of the corticosteroid therapy and the possible risks of growth suppression must be carefully weighed. In addition consideration should be given to referring the patient to a paediatric respiratory specialist.

Limited data from long-term studies suggest that most children and adolescents treated with inhaled budesonide will ultimately achieve their adult target height. However, an initial small but transient reduction in growth (approximately 1 cm) has been observed. This generally occurs within the first year of treatment.

Potential effects on bone density should be considered particularly in patients on high doses for prolonged periods that have coexisting risk factors for osteoporosis. Long-term studies with inhaled budesonide in children at mean daily doses of 400 micrograms (metered dose) or in adults at daily doses of 800 micrograms (metered dose) have not shown any significant effects on bone mineral density. No information regarding the effect of Symbicort at higher doses is available.

If there is any reason to suppose that adrenal function is impaired from previous systemic steroid therapy, care should be taken when transferring patients to Symbicort therapy.

The benefits of inhaled budesonide therapy would normally minimise the need for oral steroids, but patients transferring from oral steroids may remain at risk of impaired adrenal reserve for a considerable time. Recovery may take a considerable amount of time after cessation of oral steroid therapy and hence oral steroid-dependent patients transferred to inhaled budesonide may remain at risk from impaired adrenal function for some considerable time. In such circumstances HPA axis function should be monitored regularly.

The prolonged treatment with high doses of inhaled corticosteroids, particularly higher than recommended doses, may also result in clinically significant adrenal suppression. Therefore additional systemic

corticosteroid cover should be considered during periods of stress such as severe infections or elective surgery. Rapid reduction in the dose of steroids can induce acute adrenal crisis. Symptoms and signs which might be seen in acute adrenal crisis may be somewhat vague but may include anorexia, abdominal pain, weight loss, tiredness, headache, nausea, vomiting, decreased level of consciousness, seizures, hypotension and hypoglycaemia.

Treatment with supplementary systemic steroids or inhaled budesonide should not be stopped abruptly.

During transfer from oral therapy to Symbicort, a generally lower systemic steroid action will be experienced which may result in the appearance of allergic or arthritic symptoms such as rhinitis, eczema and muscle and joint pain. Specific treatment should be initiated for these conditions. A general insufficient glucocorticosteroid effect should be suspected if, in rare cases, symptoms such as tiredness, headache, nausea and vomiting should occur. In these cases a temporary increase in the dose of oral glucocorticosteroids is sometimes necessary.

To minimise the risk of oropharyngeal candida infection, the patient should be instructed to rinse their mouth out with water after inhaling the maintenance dose. If oropharyngeal thrush occurs, patients should also rinse their mouth with water after the as-needed inhalations.

Concomitant treatment with itraconazole, ritonavir or other potent CYP3A4 inhibitors should be avoided (see section 4.5). If this is not possible the time interval between administration of the interacting drugs should be as long as possible. In patients using potent CYP3A4 inhibitors, Symbicort maintenance and reliever therapy is not recommended.

Symbicort should be administered with caution in patients with thyrotoxicosis, phaeochromocytoma, diabetes mellitus, untreated hypokalaemia, hypertrophic obstructive cardiomyopathy, idiopathic subvalvular aortic stenosis, severe hypertension, aneurysm or other severe cardiovascular disorders, such as ischaemic heart disease, tachyarrhythmias or severe heart failure.

Caution should be observed when treating patients with prolongation of the QTc-interval. Formoterol itself may induce prolongation of the QTc-interval.

The need for, and dose of inhaled corticosteroids should be re-evaluated in patients with active or quiescent pulmonary tuberculosis, fungal and viral infections in the airways.

Potentially serious hypokalaemia may result from high doses of beta$_2$ adrenoceptor agonists. Concomitant treatment of β_2 adrenoceptor agonists with drugs which can induce hypokalaemia or potentiate a hypokalaemic effect, e.g. xanthine-derivatives, steroids and diuretics, may add to a possible hypokalaemic effect of the β_2 adrenoceptor agonist. Particular caution is recommended in unstable asthma with variable use of rescue bronchodilators, in acute severe asthma as the associated risk may be augmented by hypoxia and in other conditions when the likelihood for hypokalaemia is increased. It is recommended that serum potassium levels are monitored during these circumstances.

As for all β_2 adrenoceptor agonists, additional blood glucose controls should be considered in diabetic patients.

Symbicort Turbuhaler contains lactose monohydrate (< 1 mg/inhalation). This amount does not normally cause problems in lactose intolerant people. The excipient lactose contains small amounts of milk proteins, which may cause allergic reactions.

4.5 Interaction with other medicinal products and other forms of interaction

Pharmacokinetic interactions
Potent inhibitors of CYP3A4 (eg, ketoconazole, itraconazole, voriconazole, posaconazole, clarithromycin, telithromycin, nefazodone and HIV protease inhibitors) are likely to markedly increase plasma levels of

budesonide and concomitant use should be avoided. If this is not possible the time interval between administration of the inhibitor and budesonide should be as long as possible (section 4.4). In patients using potent CYP3A4 inhibitors, Symbicort maintenance and reliever therapy is not recommended.

The potent CYP3A4 inhibitor ketoconazole, 200 mg once daily, increased plasma levels of concomitantly orally administered budesonide (single dose of 3 mg) on average six-fold. When ketoconazole was administered 12 hours after budesonide the concentration was on average increased only three-fold showing that separation of the administration times can reduce the increase in plasma levels. Limited data about this interaction for high-dose inhaled budesonide indicates that marked increase in plasma levels (on average four fold) may occur if itraconazole, 200 mg once daily, is administered concomitantly with inhaled budesonide (single dose of 1000 μg).

Pharmacodynamic interactions
Beta-adrenergic blockers can weaken or inhibit the effect of formoterol. Symbicort should therefore not be given together with beta-adrenergic blockers (including eye drops) unless there are compelling reasons.

Concomitant treatment with quinidine, disopyramide, procainamide, phenothiazines, antihistamines (terfenadine), monoamine oxidase inhibitors and tricyclic antidepressants can prolong the QTc -interval and increase the risk of ventricular arrhythmias.

In addition L-Dopa, L-thyroxine, oxytocin and alcohol can impair cardiac tolerance towards β_2-sympathomimetics.

Concomitant treatment with monoamine oxidase inhibitors including agents with similar properties such as furazolidone and procarbazine may precipitate hypertensive reactions.

There is an elevated risk of arrhythmias in patients receiving concomitant anaesthesia with halogenated hydrocarbons.

Concomitant use of other beta-adrenergic drugs or anticholinergic drugs can have a potentially additive bronchodilating effect.

Hypokalaemia may increase the disposition towards arrhythmias in patients who are treated with digitalis glycosides.

Budesonide and formoterol have not been observed to interact with any other drugs used in the treatment of asthma.

4.6 Pregnancy and lactation

For Symbicort or the concomitant treatment with formoterol and budesonide, no clinical data on exposed pregnancies are available. Data from an embryo-fetal development study in the rat showed no evidence of any additional effect from the combination.

There are no adequate data from use of formoterol in pregnant women. In animal studies formoterol has caused adverse effects in reproduction studies at very high systemic exposure levels (see section 5.3).

Data on approximately 2000 exposed pregnancies indicate no increased teratogenic risk associated with the use of inhaled budesonide. In animal studies glucocorticosteroids have been shown to induce malformations (see section 5.3). This is not likely to be relevant for humans given recommended doses.

Animal studies have also identified an involvement of excess prenatal glucocorticoids in increased risks for intrauterine growth retardation, adult cardiovascular disease and permanent changes in glucocorticoid receptor density, neurotransmitter turnover and behaviour at exposures below the teratogenic dose range.

During pregnancy, Symbicort should only be used when the benefits outweigh the potential risks. The lowest effective dose of budesonide needed to maintain adequate asthma control should be used.

Budesonide is excreted in breast milk. However, at therapeutic doses no effects on the suckling child are anticipated. It is not known whether formoterol passes into human breast milk. In rats, small amounts of formoterol have been detected in maternal milk. Administration of Symbicort to women who are breastfeeding should only be considered if the expected benefit to the mother is greater than any possible risk to the child.

4.7 Effects on ability to drive and use machines

Symbicort has no or negligible influence on the ability to drive and use machines.

4.8 Undesirable effects

Since Symbicort contains both budesonide and formoterol, the same pattern of undesirable effects as reported for these substances may occur. No increased incidence of adverse reactions has been seen following concurrent administration of the two compounds. The most common drug related adverse reactions are pharmacologically predictable side-effects of β_2 adrenoceptor agonist therapy, such as tremor and palpitations. These tend to be mild and usually disappear within a few days of treatment. In a 3-year clinical trial with budesonide in COPD, skin bruises and pneumonia occurred at a frequency of 10% and 6%, respectively, compared with 4% and 3% in the placebo group ($p<0.001$ and $p<0.01$, respectively).

Adverse reactions, which have been associated with budesonide or formoterol, are given below, listed by system organ class and frequency. Frequencies are defined as: very common (≥ 1/10), common (≥ 1/100 to < 1/10), uncommon (≥ 1/1 000 to < 1/100), rare (≥ 1/10 000 to < 1/1000) and very rare (< 1/10 000).

Table 1

SOC	Frequency	Adverse Drug Reaction
Infections and infestations	Common	Candida infections in the oropharynx
Immune system disorders	Rare	Immediate and delayed hypersensitivity reactions, e.g. exanthema, urticaria, pruritus, dermatitis, angioedema and anaphylactic reaction
Endocrine disorders	Very rare	Cushing's syndrome, adrenal suppression, growth retardation, decrease in bone mineral density
Metabolism and nutrition disorders	Rare	Hypokalaemia
	Very rare	Hyperglycaemia
Psychiatric disorders	Uncommon	Aggression, psychomotor hyperactivity, anxiety, sleep disorders
	Very rare	Depression, behavioural changes (predominantly in children)
Nervous system disorders	Common	Headache, tremor
	Uncommon	Dizziness
	Very rare	Taste disturbances
Eye disorders	Very rare	Cataract and glaucoma
Cardiac disorders	Common	Palpitations
	Uncommon	Tachycardia
	Rare	Cardiac arrhythmias, e.g. atrial fibrillation, supraventricular tachycardia, extrasystoles
	Very rare	Angina pectoris. Prolongation of QTc-interval
Vascular disorders	Very rare	Variations in blood pressure
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	Common	Mild irritation in the throat, coughing, hoarseness
	Rare	Bronchospasm
Gastrointestinal disorders	Uncommon	Nausea

Skin and subcutaneous tissue disorders	Uncommon	Bruises
Musculoskeletal and connective tissue disorders	Uncommon	Muscle cramps

Candida infection in the oropharynx is due to drug deposition. Advising the patient to rinse the mouth out with water after each dose will minimise the risk. Oropharyngeal Candida infection usually responds to topical anti-fungal treatment without the need to discontinue the inhaled corticosteroid.

As with other inhalation therapy, paradoxical bronchospasm may occur very rarely, affecting less than 1 in 10,000 people, with an immediate increase in wheezing and shortness of breath after dosing. Paradoxical bronchospasm responds to a rapid-acting inhaled bronchodilator and should be treated straightaway. Symbicort should be discontinued immediately, the patient should be assessed and an alternative therapy instituted if necessary (see section 4.4).

Systemic effects of inhaled corticosteroids may occur, particularly at high doses prescribed for prolonged periods. These effects are much less likely to occur than with oral corticosteroids. Possible systemic effects include Cushing's Syndrome, Cushingoid features, adrenal suppression, growth retardation in children and adolescents, decrease in bone mineral density, cataract and glaucoma. Increased susceptibility to infections and impairment of the ability to adapt to stress may also occur. Effects are probably dependent on dose, exposure time, concomitant and previous steroid exposure and individual sensitivity.

Treatment with β_2 adrenoceptor agonists may result in an increase in blood levels of insulin, free fatty acids, glycerol and ketone bodies.

4.9 Overdose

An overdose of formoterol would likely lead to effects that are typical for $\beta_2$adrenoceptor agonists: tremor, headache, palpitations. Symptoms reported from isolated cases are tachycardia, hyperglycaemia, hypokalaemia, prolonged QTc-interval, arrhythmia, nausea and vomiting. Supportive and symptomatic treatment may be indicated. A dose of 90 micrograms administered during three hours in patients with acute bronchial obstruction raised no safety concerns.

Acute overdosage with budesonide, even in excessive doses, is not expected to be a clinical problem. When used chronically in excessive doses, systemic glucocorticosteroid effects, such as hypercorticism and adrenal suppression, may appear.

If Symbicort therapy has to be withdrawn due to overdose of the formoterol component of the drug, provision of appropriate inhaled corticosteroid therapy must be considered.

5. PHARMACOLOGICAL PROPERTIES

5.1 Pharmacodynamic properties

Pharmacotherapeutic group: Adrenergics and other drugs for obstructive airway diseases.

ATC-code: R03AK07

Mechanisms of action and pharmacodynamic effects
Symbicort contains formoterol and budesonide, which have different modes of action and show additive effects in terms of reduction of asthma exacerbations. The specific properties of budesonide and formoterol allow the combination to be used either as maintenance and reliever therapy or as maintenance treatment of asthma.

Budesonide

Budesonide is a glucocorticosteroid which when inhaled has a dose-dependent anti-inflammatory action in the airways, resulting in reduced symptoms and fewer asthma exacerbations. Inhaled budesonide has less severe adverse effects than systemic corticosteroids. The exact mechanism responsible for the anti-inflammatory effect of glucocorticosteroids is unknown.

Formoterol
Formoterol is a selective β_2-adrenoceptor agonist that when inhaled results in rapid and long-acting relaxation of bronchial smooth muscle in patients with reversible airways obstruction. The bronchodilating effect is dose dependant, with an onset of effect within 1-3 minutes. The duration of effect is at least 12 hours after a single dose.

Budesonide/Formoterol

Asthma
Clinical efficacy for budesonide/formoterol maintenance therapy
Clinical studies in adults have shown that the addition of formoterol to budesonide improved asthma symptoms and lung function, and reduced exacerbations. In two 12-week studies the effect on lung function of budesonide/formoterol was equal to that of the free combination of budesonide and formoterol, and exceeded that of budesonide alone. All treatment arms used a short-acting β_2-adrenoceptor agonist as needed. There was no sign of attenuation of the anti-asthmatic effect over time.

In a 12-week paediatric study, 85 children aged 6-11 years were treated with a maintenance dose of budesonide/formoterol (2 inhalations of 80 micrograms /4.5 micrograms/inhalation twice daily), and a short-acting beta$_2$ adrenoceptor agonist as needed. Lung function was improved and the treatment was well tolerated compared to the corresponding dose of budesonide alone.

Clinical efficacy for budesonide/formoterol maintenance and reliever therapy
A total of 12076 asthma patients were included in 5 double-blind efficacy and safety studies (4447 were randomised to budesonide/formoterol maintenance and reliever therapy) for 6 or 12 months. Patients were required to be symptomatic despite use of inhaled glucocorticosteroids.

Budesonide/formoterol t maintenance and reliever therapy provided statistically significant and clinically meaningful reductions in severe exacerbations for all comparisons in all 5 studies. This included a comparison with budesonide/formoterol at a higher maintenance dose with terbutaline as reliever (study 735) and budesonide/formoterol at the same maintenance dose with either formoterol or terbutaline as reliever (study 734) (Table 2). In Study 735, lung function, symptom control, and reliever use were similar in all treatment groups. In Study 734, symptoms and reliever use were reduced and lung function improved, compared with both comparator treatments. In the 5 studies combined, patients receiving budesonide/formoterol maintenance and reliever therapy used, on average, no reliever inhalations on 57% of treatment days. There was no sign of development of tolerance over time.

Table 2 Overview of severe exacerbations in clinical studies

Study No. Duration	Treatment groups	n	Severe exacerbations[a] Events	Events/ patient-year
Study 735 6 months	**Budesonide/formoterol 160/4.5 µg bd + as needed**	**1103**	**125**	**0.23**[b]
	Budesonide/formoterol 320/9 µg bd + terbutaline 0.4 mg as needed	1099	173	0.32
	Salmeterol/fluticasone 2 x 25/125 µg bd + terbutaline 0.4 mg as needed	1119	208	0.38
Study 734 12 months	**Budesonide/formoterol 160/4.5 µg bd + as needed**	**1107**	**194**	**0.19**[b]
	Budesonide/formoterol 160/4.5 µg bd + formoterol 4.5 µg as needed	1137	296	0.29
	Budesonide/formoterol 160/4.5 µg bd + terbutaline 0.4 mg as needed	1138	377	0.37

[a] Hospitalisation/emergency room treatment or treatment with oral steroids

[b] Reduction in exacerbation rate is statistically significant (P-value <0.01) for both comparisons

In 2 other studies with patients seeking medical attention due to acute asthma symptoms, budesonide/formoterol provided rapid and effective relief of bronchoconstriction similar to salbutamol and formoterol.

COPD
In two 12-month studies, the effect on lung function and the rate of exacerbation (defined as courses of oral steroids and/or course of antibiotics and/or hospitalisations) in patients with severe COPD was evaluated. Median FEV_1 at inclusion in the trials was 36% of predicted normal. The mean number of exacerbations per year (as defined above) was significantly reduced with budesonide/formoterol as compared with treatment with formoterol alone or placebo (mean rate 1.4 compared with 1.8-1.9 in the placebo/formoterol group). The mean number of days on oral corticosteroids/patient during the 12 months was slightly reduced in the budesonide/formoterol group (7-8 days/patient/year compared with 11-12 and 9-12 days in the placebo and formoterol groups, respectively). For changes in lung-function parameters, such as FEV_1, budesonide/formoterol was not superior to treatment with formoterol alone.

5.2 Pharmacokinetic properties

Absorption
The fixed-dose combination of budesonide and formoterol, and the corresponding monoproducts have been shown to be bioequivalent with regard to systemic exposure of budesonide and formoterol, respectively. In spite of this, a small increase in cortisol suppression was seen after administration of the fixed-dose combination compared to the monoproducts. The difference is considered not to have an impact on clinical safety.

There was no evidence of pharmacokinetic interactions between budesonide and formoterol.

Pharmacokinetic parameters for the respective substances were comparable after the administration of budesonide and formoterol as monoproducts or as the fixed-dose combination. For budesonide, AUC was slightly higher, rate of absorption more rapid and maximal plasma concentration higher after administration of the fixed combination. For formoterol, maximal plasma concentration was similar after administration of the fixed combination. Inhaled budesonide is rapidly absorbed and the maximum plasma concentration is reached within 30 minutes after inhalation. In studies, mean lung deposition of budesonide after inhalation via the powder inhaler ranged from 32% to 44% of the delivered dose. The systemic bioavailability is approximately 49% of the delivered dose. In children 6-16 years of age the lung deposition falls in the same range as in adults for the same given dose. The resulting plasma concentrations were not determined.

Inhaled formoterol is rapidly absorbed and the maximum plasma concentration is reached within 10 minutes after inhalation. In studies the mean lung deposition of formoterol after inhalation via the powder inhaler ranged from 28% to 49% of the delivered dose. The systemic bioavailability is about 61% of the delivered dose.

Distribution and metabolism
Plasma protein binding is approximately 50% for formoterol and 90% for budesonide. Volume of distribution is about 4 l/kg for formoterol and 3 l/kg for budesonide. Formoterol is inactivated via conjugation reactions (active O demethylated and deformylated metabolites are formed, but they are seen mainly as inactivated conjugates). Budesonide undergoes an extensive degree (approximately 90%) of biotransformation on first passage through the liver to metabolites of low glucocorticosteroid activity. The glucocorticosteroid activity of the major metabolites, 6-beta-hydroxy-budesonide and 16-alfa-hydroxy-prednisolone, is less than 1% of that of budesonide. There are no indications of any metabolic interactions or any displacement reactions between formoterol and budesonide.

Elimination
The major part of a dose of formoterol is transformed by liver metabolism followed by renal elimination. After inhalation, 8% to 13% of the delivered dose of formoterol is excreted unmetabolised in the urine.

Formoterol has a high systemic clearance (approximately 1.4 l/min) and the terminal elimination half-life averages 17 hours.

Budesonide is eliminated via metabolism mainly catalysed by the enzyme CYP3A4. The metabolites of budesonide are eliminated in urine as such or in conjugated form. Only negligible amounts of unchanged budesonide have been detected in the urine. Budesonide has a high systemic clearance (approximately 1.2 l/min) and the plasma elimination half-life after i.v. dosing averages 4 hours.

The pharmacokinetics of budesonide or formoterol in patients with renal failure are unknown. The exposure of budesonide and formoterol may be increased in patients with liver disease.

5.3 Preclinical safety data

The toxicity observed in animal studies with budesonide and formoterol, given in combination or separately, were effects associated with exaggerated pharmacological activity.

In animal reproduction studies, corticosteroids such as budesonide have been shown to induce malformations (cleft palate, skeletal malformations). However, these animal experimental results do not seem to be relevant in humans at the recommended doses. Animal reproduction studies with formoterol have shown a somewhat reduced fertility in male rats at high systemic exposure and implantation losses as well as decreased early postnatal survival and birth weight at considerably higher systemic exposures than those reached during clinical use. However, these animal experimental results do not seem to be relevant in humans.

6. PHARMACEUTICAL PARTICULARS

6.1 List of excipients

Lactose monohydrate (which contains milk proteins).

6.2 Incompatibilities

Not applicable.

6.3 Shelf life

2 years.

6.4 Special precautions for storage

Do not store above 30°C. Keep the container tightly closed, in order to protect from moisture.

6.5 Nature and contents of container

Symbicort Turbuhaler is an inspiratory flow driven, multidose powder inhaler. The inhaler is white with a red turning grip. The inhaler is made of different plastic materials (PP, PC, HDPE, LDPE, LLDPE, PBT). In each secondary package there are 1, 2, 3, 10 or 18 inhaler(s) containing 60 (or 120) doses. Not all pack-sizes may be marketed.

6.6 Special precautions for disposal and other handling

No special requirements.

7. MARKETING AUTHORISATION HOLDER

AstraZeneca AB
151 85 Södertälje
Sweden

8. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

16047

9. DATE OF FIRST AUTHORISATION/RENEWAL OF THE AUTHORISATION

2000-08-25/2010-01-31

10. DATE OF REVISION OF THE TEXT

2012-02-24

SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Symbicort forte Turbuhaler, 320 micrograms/9 micrograms/inhalation, inhalation powder.

2. QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION

Each delivered dose (the dose that leaves the mouthpiece) contains: budesonide 320 micrograms/inhalation and formoterol fumarate dihydrate 9 micrograms/inhalation.

Each metered dose contains: budesonide 400 micrograms/inhalation and formoterol fumarate dihydrate 12 micrograms/inhalation.

Excipient: Lactose monohydrate 491 micrograms per dose.

For a full list of excipients, see section 6.1.

3. PHARMACEUTICAL FORM

Inhalation powder.
White powder.

4. CLINICAL PARTICULARS

4.1 Therapeutic indications

Asthma
Symbicort is indicated in the regular treatment of asthma where use of a combination (inhaled corticosteroid and long-acting β_2 adrenoceptor agonist) is appropriate:

- patients not adequately controlled with inhaled corticosteroids and "as needed" inhaled short-acting β_2 adrenoceptor agonists.

or

- patients already adequately controlled on both inhaled corticosteroids and long-acting β2 adrenoceptor agonists.

COPD
Symptomatic treatment of patients with severe COPD (FEV_1 < 50% predicted normal) and a history of repeated exacerbations, who have significant symptoms despite regular therapy with long-acting bronchodilators.

4.2 Posology and method of administration

Route of administration: For inhalation use

Asthma
Symbicort is not intended for the initial management of asthma. The dosage of the components of Symbicort is individual and should be adjusted to the severity of the disease. This should be considered not only when treatment with combination products is initiated but also when the maintenance dose is adjusted. If an individual patient should require a combination of doses other than those available in the combination inhaler, appropriate doses of β_2 adrenoceptor agonists and/or corticosteroids by individual inhalers should be prescribed.

Recommended doses:
Adults (18 years and older): 1 inhalation twice daily. Some patients may require up to a maximum of 2 inhalations twice daily.

Adolescents (12-17 years): 1 inhalation twice daily.

Patients should be regularly reassessed by their prescriber/health care provider, so that the dosage of Symbicort remains optimal. The dose should be titrated to the lowest dose at which effective control of symptoms is maintained. When long-term control of symptoms is maintained with the lowest recommended dosage, then the next step could include a test of inhaled corticosteroid alone.

In usual practice when control of symptoms is achieved with the twice daily regimen, titration to the lowest effective dose could include Symbicort given once daily, when in the opinion of the prescriber, a long-acting bronchodilator would be required to maintain control.

Increasing use of a separate rapid-acting bronchodilator indicates a worsening of the underlying condition and warrants a reassessment of the asthma therapy.

Children (6 years and older): A lower strength is available for children 6 11 years.

Children under 6 years: As only limited data are available, Symbicort is not recommended for children younger than 6 years.

Symbicort forte should be used as Symbicort maintenance therapy only. Lower strengths are available for the Symbicort maintenance and reliever therapy regimen.

COPD
Recommended doses:
Adults: 1 inhalation twice daily.

General information
Special patient groups:
There are no special dosing requirements for elderly patients. There are no data available for use of Symbicort in patients with hepatic or renal impairment. As budesonide and formoterol are primarily eliminated via hepatic metabolism, an increased exposure can be expected in patients with severe liver cirrhosis.

Instructions for correct use of Symbicort Turbuhaler:
The inhaler is inspiratory flow-driven, which means that when the patient inhales through the mouthpiece, the substance will follow the inspired air into the airways.

Note*:* It is important to instruct the patient
- to carefully read the instructions for use in the patient information leaflet which is packed together with each Symbicort Turbuhaler Inhaler.
- to breathe in forcefully and deeply through the mouthpiece to ensure that an optimal dose is delivered to the lungs.
- never to breathe out through the mouthpiece.
- to replace the cover of the Symbicort Turbuhaler Inhaler after use.
- to rinse their mouth out with water after inhaling the maintenance dose to minimise the risk of oropharyngeal thrush.

The patient may not taste or feel any medication when using Symbicort Turbuhaler Inhaler due to the small amount of drug dispensed.

4.3 Contraindications

Hypersensitivity (allergy) to budesonide, formoterol or lactose (which contains small amounts of milk protein).

4.4 Special warnings and precautions for use

It is recommended that the dose is tapered when the treatment is discontinued and should not be stopped abruptly.

If patients find the treatment ineffective, or exceed the highest recommended dose of Symbicort, medical attention must be sought (see section 4.2). Increasing use of rescue bronchodilators indicates a worsening of the underlying condition and warrants a reassessment of the asthma therapy. Sudden and progressive deterioration in control of asthma or COPD is potentially life threatening and the patient should undergo urgent medical assessment. In this situation, consideration should be given to the need for increased therapy with corticosteroids, e.g. a course of oral corticosteroids, or antibiotic treatment if an infection is present.

Patients should be advised to have rescue inhaler available at all times.

Patients should be reminded to take their Symbicort maintenance dose as prescribed, even when asymptomatic.

Once asthma symptoms are controlled, consideration may be given to gradually reducing the dose of Symbicort. Regular review of patients as treatment is stepped down is important. The lowest effective dose of Symbicort should be used (see section 4.2).

Patients should not be initiated on Symbicort during an exacerbation, or if they have significantly worsening or acutely deteriorating asthma.

Serious asthma-related adverse events and exacerbations may occur during treatment with Symbicort. Patients should be asked to continue treatment but to seek medical advice if asthma symptoms remain uncontrolled or worsen after initiation of Symbicort.

As with other inhalation therapy, paradoxical bronchospasm may occur, with an immediate increase in wheezing and shortness of breath after dosing. If the patient experiences paradoxical bronchospasm Symbicort should be discontinued immediately, the patient should be assessed and an alternative therapy instituted, if necessary. Paradoxical bronchospasm responds to a rapid-acting inhaled bronchodilator and should be treated straightaway (see section 4.8).

Systemic effects may occur with any inhaled corticosteroid, particularly at high doses prescribed for long periods. These effects are much less likely to occur with inhalation treatment than with oral corticosteroids. Possible systemic effects include Cushing's syndrome, Cushingoid features, adrenal suppression, growth retardation in children and adolescents, decrease in bone mineral density, cataract and glaucoma, and more rarely, a range of psychological or behavioural effects including psychomotor hyperactivity, sleep disorders, anxiety, depression or aggression (particularly in children) (see section 4.8).

It is recommended that the height of children receiving prolonged treatment with inhaled corticosteroids is regularly monitored. If growth is slowed, therapy should be re-evaluated with the aim of reducing the dose of inhaled corticosteroid to the lowest dose at which effective control of asthma is maintained, if possible. The benefits of the corticosteroid therapy and the possible risks of growth suppression must be carefully weighed. In addition consideration should be given to referring the patient to a paediatric respiratory specialist.

Limited data from long-term studies suggest that most children and adolescents treated with inhaled budesonide will ultimately achieve their adult target height. However, an initial small but transient reduction in growth (approximately 1 cm) has been observed. This generally occurs within the first year of treatment.

Potential effects on bone density should be considered, particularly in patients on high doses for prolonged periods that have coexisting risk factors for osteoporosis. Long-term studies with inhaled budesonide in children at mean daily doses of 400 micrograms (metered dose) or in adults at daily doses of 800 micrograms (metered dose) have not shown any significant effects on bone mineral density. No information regarding the effect of Symbicort at higher doses is available.

If there is any reason to suppose that adrenal function is impaired from previous systemic steroid therapy, care should be taken when transferring patients to Symbicort therapy.

The benefits of inhaled budesonide therapy would normally minimise the need for oral steroids, but patients transferring from oral steroids may remain at risk of impaired adrenal reserve for a considerable time. Recovery may take a considerable amount of time after cessation of oral steroid therapy and hence oral steroid-dependent patients transferred to inhaled budesonide may remain at risk from impaired adrenal function for some considerable time. In such circumstances HPA axis function should be monitored regularly.

Prolonged treatment with high doses of inhaled corticosteroids, particularly higher than recommended doses, may also result in clinically significant adrenal suppression. Therefore additional systemic corticosteroid cover should be considered during periods of stress such as severe infections or elective surgery. Rapid reduction in the dose of steroids can induce acute adrenal crisis. Symptoms and signs which might be seen in acute adrenal crisis may be somewhat vague but may include anorexia, abdominal pain, weight loss, tiredness, headache, nausea, vomiting, decreased level of consciousness, seizures, hypotension and hypoglycaemia.

Treatment with supplementary systemic steroids or inhaled budesonide should not be stopped abruptly.

During transfer from oral therapy to Symbicort, a generally lower systemic steroid action will be experienced which may result in the appearance of allergic or arthritic symptoms such as rhinitis, eczema and muscle and joint pain. Specific treatment should be initiated for these conditions. A general insufficient glucocorticosteroid effect should be suspected if, in rare cases, symptoms such as tiredness, headache, nausea and vomiting should occur. In these cases a temporary increase in the dose of oral glucocorticosteroids is sometimes necessary.

To minimise the risk of oropharyngeal candida infection, the patient should be instructed to rinse their mouth out with water after inhaling the maintenance dose.

Concomitant treatment with itraconazole, ritonavir or other potent CYP3A4 inhibitors should be avoided (see section 4.5). If this is not possible the time interval between administration of the interacting drugs should be as long as possible.

Symbicort should be administered with caution in patients with thyrotoxicosis, phaeochromocytoma, diabetes mellitus, untreated hypokalaemia, hypertrophic obstructive cardiomyopathy, idiopathic subvalvular aortic stenosis, severe hypertension, aneurysm or other severe cardiovascular disorders, such as ischaemic heart disease, tachyarrhythmias or severe heart failure.

Caution should be observed when treating patients with prolongation of the QTc-interval. Formoterol itself may induce prolongation of the QTc-interval.

The need for, and dose of inhaled corticosteroids should be re-evaluated in patients with active or quiescent pulmonary tuberculosis, fungal and viral infections in the airways.

Potentially serious hypokalaemia may result from high doses of β_2 adrenoceptor agonists. Concomitant treatment of β_2 adrenoceptor agonists with drugs which can induce hypokalaemia or potentiate a hypokalaemic effect, e.g xanthine-derivatives, steroids and diuretics, may add to a possible hypokalaemic effect of the β_2 adrenoceptor agonist. Particular caution is recommended in unstable asthma with variable use of rescue bronchodilators, in acute severe asthma as the associated risk may be augmented by hypoxia

and in other conditions when the likelihood for hypokalaemia is increased. It is recommended that serum potassium levels are monitored during these circumstances.

As for all β_2 adrenoceptor agonists, additional blood glucose controls should be considered in diabetic patients.

Symbicort Turbuhaler contains lactose monohydrate (< 1 mg/inhalation). This amount does not normally cause problems in lactose intolerant people. The excipient lactose contains small amounts of milk proteins, which may cause allergic reactions.

4.5 Interaction with other medicinal products and other forms of interaction

Pharmacokinetic interactions
Potent inhibitors of CYP3A4 (eg, ketoconazole, itraconazole, voriconazole, posaconazole, clarithromycin, telithromycin, nefazodone and HIV protease inhibitors) are likely to markedly increase plasma levels of budesonide and concomitant use should be avoided. If this is not possible the time interval between administration of the inhibitor and budesonide should be as long as possible (see section 4.4).

The potent CYP3A4 inhibitor ketoconazole, 200 mg once daily, increased plasma levels of concomitantly orally administered budesonide (single dose of 3 mg) on average six-fold. When ketoconazole was administered 12 hours after budesonide the concentration was on average increased only three-fold showing that separation of the administration times can reduce the increase in plasma levels. Limited data about this interaction for high-dose inhaled budesonide indicates that marked increases in plasma levels (on average four fold) may occur if itraconazole, 200 mg once daily, is administered concomitantly with inhaled budesonide (single dose of 1000 μg).

Pharmacodynamic interactions
Beta-adrenergic blockers can weaken or inhibit the effect of formoterol. Symbicort should therefore not be given together with beta-adrenergic blockers (including eye drops) unless there are compelling reasons.

Concomitant treatment with quinidine, disopyramide, procainamide, phenothiazines, antihistamines (terfenadine), monoamine oxidase inhibitors and tricyclic antidepressants can prolong the QTc-interval and increase the risk of ventricular arrhythmias.

In addition L-Dopa, L-thyroxine, oxytocin and alcohol can impair cardiac tolerance towards β_2-sympathomimetics.

Concomitant treatment with monoamine oxidase inhibitors including agents with similar properties such as furazolidone and procarbazine may precipitate hypertensive reactions.

There is an elevated risk of arrhythmias in patients receiving concomitant anaesthesia with halogenated hydrocarbons.

Concomitant use of other beta-adrenergic drugs or anticholinergic drugs can have a potentially additive bronchodilating effect.

Hypokalaemia may increase the disposition towards arrhythmias in patients who are treated with digitalis glycosides.

Budesonide and formoterol have not been observed to interact with any other drugs used in the treatment of asthma.

4.6 Pregnancy and lactation

For Symbicort or the concomitant treatment with formoterol and budesonide, no clinical data on exposed pregnancies are available. Data from an embryo-fetal development study in the rat showed no evidence of any additional effect from the combination.

There are no adequate data from use of formoterol in pregnant women. In animal studies formoterol has caused adverse effects in reproduction studies at very high systemic exposure levels (see section 5.3).

Data on approximately 2000 exposed pregnancies indicate no increased teratogenic risk associated with the use of inhaled budesonide. In animal studies glucocorticosteroids have been shown to induce malformations (see section 5.3). This is not likely to be relevant for humans given recommended doses.

Animal studies have also identified an involvement of excess prenatal glucocorticoids in increased risks for intrauterine growth retardation, adult cardiovascular disease and permanent changes in glucocorticoid receptor density, neurotransmitter turnover and behaviour at exposures below the teratogenic dose range.

During pregnancy, Symbicort should only be used when the benefits outweigh the potential risks. The lowest effective dose of budesonide needed to maintain adequate asthma control should be used.

Budesonide is excreted in breast milk. However, at therapeutic doses no effects on the suckling child are anticipated. It is not known whether formoterol passes into human breast milk. In rats, small amounts of formoterol have been detected in maternal milk. Administration of Symbicort to women who are breastfeeding should only be considered if the expected benefit to the mother is greater than any possible risk to the child.

4.7 Effects on ability to drive and use machines

Symbicort has no or negligible influence on the ability to drive and use machines.

4.8 Undesirable effects

Since Symbicort contains both budesonide and formoterol, the same pattern of undesirable effects as reported for these substances may occur. No increased incidence of adverse reactions has been seen following concurrent administration of the two compounds. The most common drug related adverse reactions are pharmacologically predictable side-effects of β_2 agonist therapy, such as tremor and palpitations. These tend to be mild and usually disappear within a few days of treatment. In a 3-year clinical trial with budesonide in COPD, skin bruises and pneumonia occurred at a frequency of 10% and 6%, respectively, compared with 4% and 3% in the placebo group ($p<0.001$ and $p<0.01$, respectively).

Adverse reactions, which have been associated with budesonide or formoterol, are given below, listed by system organ class and frequency. Frequencies are defined as: very common (≥ 1/10), common (≥ 1/100 to < 1/10), uncommon (≥ 1/1000 to < 1/100), rare (≥ 1/10 000 to < 1/1000) and very rare (< 1/10 000).

Table 1

SOC	**Frequency**	**Adverse Drug Reaction**
Infections and infestations	Common	Candida infections in the oropharynx
Immune system disorders	Rare	Immediate and delayed hypersensitivity reactions, e.g. exanthema, urticaria, pruritus, dermatitis, angioedema and anaphylactic reaction
Endocrine disorders	Very rare	Cushing's syndrome, adrenal suppression, growth retardation, decrease in bone mineral density
Metabolism and nutrition disorders	Rare	Hypokalaemia
	Very rare	Hyperglycaemia
Psychiatric disorders	Uncommon	Aggression, psychomotor hyperactivity, anxiety, sleep disorders

	Very rare	Depression, behavioural changes (predominantly in children)
Nervous system disorders	Common	Headache, tremor
	Uncommon	Dizziness
	Very rare	Taste disturbances
Eye disorders	Very rare	Cataract and glaucoma
Cardiac disorders	Common	Palpitations
	Uncommon	Tachycardia
	Rare	Cardiac arrhythmias, eg. atrial fibrillation, supraventricular tachycardia, extrasystoles
	Very rare	Angina pectoris. Prolongation of QTc- interval
Vascular disorders	Very rare	Variations in blood pressure
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	Common	Mild irritation in the throat, coughing, hoarseness
	Rare	Bronchospasm
Gastrointestinal disorders	Uncommon	Nausea
Skin and subcutaneous tissue disorders	Uncommon	Bruises
Musculoskeletal and connective tissue disorders	Uncommon	Muscle cramps

Candida infection in the oropharynx is due to drug deposition. Advising the patient to rinse the mouth out with water after each dose will minimise the risk. Oropharyngeal Candida infection usually responds to topical anti-fungal treatment without the need to discontinue the inhaled corticosteroid.

As with other inhalation therapy, paradoxical bronchospasm may occur very rarely, affecting less than 1 in 10,000 people, with an immediate increase in wheezing and shortness of breath after dosing. Paradoxical bronchospasm responds to a rapid-acting inhaled bronchodilator and should be treated straightaway. Symbicort should be discontinued immediately, the patient should be assessed and an alternative therapy instituted if necessary (see section 4.4).

Systemic effects of inhaled corticosteroids may occur, particularly at high doses prescribed for prolonged periods. These effects are much less likely to occur than with oral corticosteroids. Possible systemic effects include Cushing's Syndrome, Cushingoid features, adrenal suppression, growth retardation in children and adolescents, decrease in bone mineral density, cataract and glaucoma. Increased susceptibility to infections and impairment of the ability to adapt to stress may also occur. Effects are probably dependent on dose, exposure time, concomitant and previous steroid exposure and individual sensitivity.

Treatment with β_2 agonists may result in an increase in blood levels of insulin, free fatty acids, glycerol and ketone bodies.

4.9 Overdose

An overdose of formoterol would likely lead to effects that are typical for β_2 adrenoceptor agonists: tremor, headache, palpitations. Symptoms reported from isolated cases are tachycardia, hyperglycaemia, hypokalaemia, prolonged QTc-interval, arrhythmia, nausea and vomiting. Supportive and symptomatic treatment may be indicated. A dose of 90 micrograms administered during three hours in patients with acute bronchial obstruction raised no safety concerns.

Acute overdosage with budesonide, even in excessive doses, is not expected to be a clinical problem. When used chronically in excessive doses, systemic glucocorticosteroid effects, such as hypercorticism and adrenal suppression, may appear.

If Symbicort therapy has to be withdrawn due to overdose of the formoterol component of the drug, provision of appropriate inhaled corticosteroid therapy must be considered.

5. PHARMACOLOGICAL PROPERTIES

5.1 Pharmacodynamic properties

Pharmacotherapeutic group: Adrenergics and other drugs for obstructive airway diseases.

ATC-code: R03AK07

Mechanisms of action and pharmacodynamic effects
Symbicort contains formoterol and budesonide, which have different modes of action and show additive effects in terms of reduction of asthma exacerbations. The mechanisms of action of the two substances, respectively are discussed below.

Budesonide
Budesonide is a glucocorticosteroid which when inhaled has a dose-dependent anti-inflammatory action in the airways, resulting in reduced symptoms and fewer asthma exacerbations. Inhaled budesonide has less severe adverse effects than systemic corticosteroids. The exact mechanism responsible for the anti-inflammatory effect of glucocorticosteroids is unknown.

Formoterol
Formoterol is a selective β_2 adrenoceptor adrenergic agonist that when inhaled results in rapid and long-acting relaxation of bronchial smooth muscle in patients with reversible airways obstruction. The bronchodilating effect is dose-dependant, with an onset of effect within 1-3 minutes. The duration of effect is at least 12 hours after a single dose.

Budesonide/formoterol
Asthma
Clinical studies in adults have shown that the addition of formoterol to budesonide improved asthma symptoms and lung function, and reduced exacerbations. In two 12-week studies the effect on lung function of budesonide/formoterol was equal to that of the free combination of budesonide and formoterol, and exceeded that of budesonide alone. All treatment arms used a short-acting β_2 adrenoceptor agonist as needed. There was no sign of attenuation of the anti-asthmatic effect over time.

In a 12-week paediatric, study 85 children aged 611 years were treated with a maintenance dose of budesonide/formoterol (2 inhalations of 80 micrograms/4.5 micrograms/inhalation twice daily), and a short-acting β_2 adrenoceptor agonist as needed. Lung function was improved, and the treatment was well tolerated compared to the corresponding dose of budesonide alone.

COPD
In two 12-month studies, the effect on lung function and the rate of exacerbation (defined as courses of oral steroids and/or course of antibiotics and/or hospitalisations) in patients with severe COPD was evaluated. Median FEV_1 at inclusion in the trials was 36% of predicted normal. The mean number of exacerbations per year (as defined above) was significantly reduced with budesonide/formoterol as compared with treatment with formoterol alone or placebo (mean rate 1.4 compared with 1.8-1.9 in the placebo/formoterol group). The mean number of days on oral corticosteroids/patient during the 12 months was slightly reduced in the budesonide/formoterol group (7-8 days/patient/year compared with 11-12 and 9-12 days in the placebo and formoterol groups, respectively). For changes in lung-function parameters, such as FEV_1, budesonide/formoterol was not superior to treatment with formoterol alone.

5.2 Pharmacokinetic properties

Absorption

The fixed-dose combination of budesonide and formoterol, and the corresponding monoproducts have been shown to be bioequivalent with regard to systemic exposure of budesonide and formoterol, respectively. In

spite of this, a small increase in cortisol suppression was seen after administration of the fixed-dose combination compared to the monoproducts. The difference is considered not to have an impact on clinical safety.

There was no evidence of pharmacokinetic interactions between budesonide and formoterol.

Pharmacokinetic parameters for the respective substances were comparable after the administration of budesonide and formoterol as monoproducts or as the fixed-dose combination. For budesonide, AUC was slightly higher, rate of absorption more rapid and maximal plasma concentration higher after administration of the fixed combination. For formoterol, maximal plasma concentration was similar after administration of the fixed combination. Inhaled budesonide is rapidly absorbed and the maximum plasma concentration is reached within 30 minutes after inhalation. In studies, mean lung deposition of budesonide after inhalation via the powder inhaler ranged from 32% to 44% of the delivered dose. The systemic bioavailability is approximately 49% of the delivered dose. In children 6-16 years of age the lung deposition falls in the same range as in adults for the same given dose. The resulting plasma concentrations were not determined.

Inhaled formoterol is rapidly absorbed and the maximum plasma concentration is reached within 10 minutes after inhalation. In studies the mean lung deposition of formoterol after inhalation via the powder inhaler ranged from 28% to 49% of the delivered dose. The systemic bioavailability is about 61% of the delivered dose.

Distribution and metabolism

Plasma protein binding is approximately 50% for formoterol and 90% for budesonide. Volume of distribution is about 4 l/kg for formoterol and 3 l/kg for budesonide. Formoterol is inactivated via conjugation reactions (active O-demethylated and deformylated metabolites are formed, but they are seen mainly as inactivated conjugates). Budesonide undergoes an extensive degree (approximately 90%) of biotransformation on first passage through the liver to metabolites of low glucocorticosteroid activity. The glucocorticosteroid activity of the major metabolites, 6-beta-hydroxy-budesonide and 16-alfa-hydroxy-prednisolone, is less than 1% of that of budesonide. There are no indications of any metabolic interactions or any displacement reactions between formoterol and budesonide.

Elimination

The major part of a dose of formoterol is transformed by liver metabolism followed by renal elimination. After inhalation, 8% to 13% of the delivered dose of formoterol is excreted unmetabolised in the urine. Formoterol has a high systemic clearance (approximately 1.4 l/min) and the terminal elimination half-life averages 17 hours.

Budesonide is eliminated via metabolism mainly catalysed by the enzyme CYP3A4. The metabolites of budesonide are eliminated in urine as such or in conjugated form. Only negligible amounts of unchanged budesonide have been detected in the urine. Budesonide has a high systemic clearance (approximately 1.2 l/min) and the plasma elimination half-life after i.v. dosing averages 4 hours.

The pharmacokinetics of budesonide or formoterol in children and patients with renal failure are unknown. The exposure of budesonide and formoterol may be increased in patients with liver disease.

5.3 Preclinical safety data

The toxicity observed in animal studies with budesonide and formoterol, given in combination or separately, were effects associated with exaggerated pharmacological activity.

In animal reproduction studies, corticosteroids such as budesonide have been shown to induce malformations (cleft palate, skeletal malformations). However, these animal experimental results do not seem to be relevant in humans at the recommended doses. Animal reproduction studies with formoterol have shown a somewhat reduced fertility in male rats at high systemic exposure and implantation losses as well as

decreased early postnatal survival and birth weight at considerably higher systemic exposures than those reached during clinical use. However, these animal experimental results do not seem to be relevant in humans.

6. PHARMACEUTICAL PARTICULARS

6.1 List of excipients

Lactose monohydrate (which contains milk proteins).

6.2 Incompatibilities

Not applicable.

6.3 Shelf life

2 years.

6.4 Special precautions for storage

Do not store above 30° C. Keep the container tightly closed, in order to protect from moisture.

6.5 Nature and contents of container

Symbicort Turbuhaler is an inspiratory flow driven, multidose powder inhaler. The inhaler is white with a red turning grip. The inhaler is made of different plastic materials (PP, PC, HDPE, LDPE, LLDPE, PBT).. In each secondary package there are 1, 2, 3, 10 or 18 inhaler(s) containing 60 doses. Not all pack-sizes may be marketed.

6.6 Special precautions for disposal <and other handling>

No special requirements.

7. MARKETING AUTHORISATION HOLDER

AstraZeneca AB
151 85 Södertälje
Sweden

8. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

17443

9. DATE OF FIRST AUTHORISATION/RENEWAL OF THE AUTHORISATION

2001-12-28/2010-01-31

10. DATE OF REVISION OF THE TEXT

2012-02-24

PRODUKTRESUMÉ

1 LÄKEMEDLETS NAMN

Symbicort mite Turbuhaler, 80 mikrogram/4,5 mikrogram/inhalation, inhalationspulver.

2 KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje avgiven dos (den dos som lämnar munstycket) innehåller 80 mikrogram budesonid och 4,5 mikrogram formoterolfumaratdihydrat per inhalation.

Varje uppmätt dos inehåller: budesonid 100 mikrogram/inhalation och formoterolfumarat dihydrat 6 mikrogram/inhalation.

Hjälpämne: Laktosmonohydrat 810 mikrogram per dos.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3 LÄKEMEDELSFORM

Inhalationspulver
Vitt pulver

4 KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Symbicort är indicerad 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.

Symbicort mite lämpar sig inte för behandling av patienter med svår astma.

4.2 Dosering och administreringssätt

Administreringsväg: För inhalation

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.

Dosen ska titreras till den lägsta dos vid vilken effektiv symtomkontroll uppnås.
Patienten ska regelbundet kontrolleras av läkare/sjukvårdspersonal för optimal inställning av doseringen. När symtomkontroll bibehållits under en längre tid med lägsta rekommenderade dos kan nästa steg vara ett försök med enbart inhalationssteroid.

Det finns två behandlingssätt med Symbicort:

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

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

A. Symbicort underhållsbehandling
Patienter bör instrueras att alltid ha en separat snabbverkande bronkdilaterare tillgänglig för symtomlindring.

Rekommenderad dosering:

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

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

Barn från 6 år: 2 inhalationer 2 gånger per dygn.

När symtomkontroll uppnåtts med dosering 2 gånger per dygn kan Symbicort mite, 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 under 6 år: Symbicort mite rekommenderas inte till barn under 6 år eftersom tillgängliga data är begränsade.

B. Symbicort underhålls- och vidbehovsbehandling
Patienten tar en daglig underhållsdos av Symbicort och som tillägg tas Symbicort vid behov för symtomlindring. Patienter bör instrueras att alltid ha sin Symbicort tillgänglig för symtomlindring.

Symbicort underhålls- och vidbehovsbehandling bör särskilt övervägas för patienter med:
- otillfredsställande astmakontroll och som ofta är i behov av symtomlindring
- tidigare episoder av exacerbationer som krävt medicinsk intervention.

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

Rekommenderad dosering:
Vuxna (från 18 år): Rekommenderad underhålldos är 2 inhalationer dagligen, antingen 1 inhalation 2 gånger dagligen (morgon och kväll) eller 2 inhalationer 1 gång dagligen (antingen morgon eller kväll). Patienter bör ta 1 extra inhalation vid behov för symtomlindring. Ytterligare 1 inhalation bör tas om symtomen kvarstår efter några minuter. Fler än 6 inhalationer ska inte tas vid samma tillfälle.

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

Barn och ungdomar under 18 år:
Symbicort underhålls- och vidbehovsbehandling rekommenderas inte till barn och ungdomar.

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.

Instruktioner för korrekt användning av Symbicort mite
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 mite Turbuhaler inhalatorn efter användning.
• att skölja ur munnen med vatten efter varje underhållsdoseringstillfälle för att minimera risken för Candidainfektion i munhåla och svalg. Om Candidainfektion uppstår bör patienten även skölja ur munnen med vatten efter varje dos som tas vid behov.

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

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet (allergi) mot budesonid, formoterol eller laktos (som innehåller små mängder mjölkprotein).

4.4 Varningar och försiktighet

Vid utsättning av medicineringen rekommenderas nedtrappning av dosen i stället 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 4.2). Plötslig och progressiv försämrad astmakontroll 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 tillgänglig, antingen Symbicort (för astmapatienter som använder Symbicort som underhålls- och vidbehovsbehandling) eller en separat snabbverkande bronkdilaterare (för patienter som använder Symbicort enbart som underhållsbehandling).

Patienten bör påminnas om att dagligen ta sin underhållsdos av Symbicort enligt läkarens ordination, även vid symtomfrihet.
Symbicort har inte studerats för profylaktisk användning, t ex före ansträngning. Vidbehovsdoser av Symbicort ska tas till följd av astmasymtom, inte som regelbunden förebyggande behandling, t ex före ansträngning. För sådan användning bör en separat snabbverkande bronkdilaterare övervägas.

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

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.

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 avsnitt 4.8).

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

Det rekommenderas att längden kontrolleras regelbundet hos barn som får långvarig behandling med inhalerade kortikosteroider. Om tillväxten avtar ska behandlingen utvärderas på nytt med sikte på att reducera dosen av inhalerade kortikosteroider till den lägsta dos som ger bibehållen effektiv kontroll av astmasymtom, om möjligt. Fördelarna med

kortikosteroidbehandling och den potentiella risken för avtagande tillväxt måste noga vägas mot varandra. Dessutom bör man överväga att remittera patienten till en specialist på lungsjukdomar hos barn.

Begränsad 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.

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 orskaka akut adrenal kris. Symtom och tecken på akut adrenal kris kan vara otydliga men kan innefatta anorexi, buksmärtor, viktminskning, 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 mite Turbuhaler upplevs en generellt lägre systemisk steroideffekt som kan resultera i uppträdande av allergiska reaktioner eller symtom på artrit. De visar sig som rinit, eksem och muskel- och ledsmärtor. Specifik behandling bör sättas in för dessa tillstånd. Ett generellt tillstånd av glukokortikoidinsufficiens bör misstänkas i sällsynta fall om patienten har symtom som trötthet, huvudvärk, illamående och kräkningar. I dessa fall kan det vara nödvändigt att tillfälligt öka dosen orala glukokortikoider.

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

Samtidig behandling med itrakonazol, ritonavir eller andra potenta CYP3A4-hämmande läkemedel bör undvikas (se 4.5). Om så ej är möjligt bör tidsintervallet mellan administreringarna av läkemedlen vara så långt som möjligt. Symbicort underhålls- och

vidbehovsbehandling rekommenderas inte till patienter som använder starka CYP3A4-hämmare.

Symbicort ska ges med försiktighet till patienter med tyreotoxikos, feokromocytom, diabetes mellitus, obehandlad hypokalemi, hypertrof obstruktiv kardiomyopati, idiopatisk subvalvulär aortastenos, 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 potentiera en hypokalemisk effekt, t ex xantinderivat, steroider och diuretika kan potentiera 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.

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

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Farmakokinetiska interaktioner
Det är sannolikt att potenta hämmare av CYP3A4 (t.ex. ketokonazol, itrakonazol, vorikonazol, posakonazol, klaritromycin, telitromycin, nefazodon och HIV-proteashämmare) markant ökar plasmanivåerna av budesonid och samtidig användning bör undvikas. Om detta inte är möjligt bör tidsintervallet mellan administrering av hämmaren och budesonid vara så långt som möjligt (avsnitt 4.4). Symbicort underhålls- och vidbehovsbehandling rekommenderas inte till patienter som använder starka CYP3A4-hämmare.

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

4.6 Graviditet och amning

För Symbicort eller samtidig behandling med formoterol och budesonid saknas data från behandling av gravida kvinnor. Data från en embryonal-/fosterutvecklingsstudie på råtta visade inte någon ytterligare effekt av kombinationen.
Klinisk erfarenhet från behandling med formoterol under graviditet är begränsad. Djurförsök har visat reproduktionstoxikologiska effekter vid mycket höga systemexponeringar (se avsnitt 5.3).

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

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

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

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

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

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Symbicort har inga eller obetydliga effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

4.8 Biverkningar

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

Biverkningar, relaterade till budesonid eller formoterol, redovisas nedan enligt organklass och frekvens. Frekvenserna definieras enligt: mycket vanlig (≥1/10), vanlig (≥1/100 till <1/10), mindre vanlig (≥1/1000 till <1/100), sällsynt (≥1/10 000 till <1/1000) och mycket sällsynt (<1/10 000).

Klassificering av organsystem	**Frekvens**	**Biverkning**
Infektioner och infestationer	Vanlig	Candidainfektioner i munhåla och svalg
Immunsystemet	Sällsynt	Omedelbara eller försenade överkänslighetsreaktioner, t.ex. exantem, urtikaria, pruritus, dermatit, angioödem och anafylaktisk reaktion
Endokrina systemet	Mycket sällsynt	Cushings syndrom, binjuresuppression, hämmad längdtillväxt, minskad bentäthet
Metabolism och nutrition	Sällsynt	Hypokalemi
	Mycket sällsynt	Hyperglukemi
Psykiska störningar	Mindre vanlig	Aggression, psykomotorisk hyperaktivitet, oro, sömnstörningar
	Mycket sällsynt	Depression, beteendestörningar (främst hos barn)
Centrala och perifera nervsystemet	Vanlig	Huvudvärk, tremor
	Mindre vanlig	Yrsel
	Mycket sällsynt	Smakförändringar
Ögon	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, bröstkorg och mediastrium	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 doseringstillfälle vilket minimerar infektionsrisken. Candidainfektion i munhåla och svalg svarar vanligen på topikal antimykotisk behandling utan att inhalationsbehandling av kortikosteroid behöver avbrytas.

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

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

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

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

4.9 Överdosering

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

Akut överdosering med budesonid, även i höga doser, förväntas inte medföra några kliniska

problem. Använt kroniskt i höga doser kan glukokortikosteroiders systemiska effekter såsom hyperkortisolism och binjurebarkssuppression uppkomma.

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

5 FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Adrenergika och övriga medel vid obstruktiva luftvägssjukdomar.

ATC-kod: R03AK07

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

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

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

Budesonid/Formoterol
Klinisk effekt av budesonid/formoterol underhållsbehandling:
I kliniska prövningar hos vuxna har tillägg av formoterol till budesonid visat sig förbättra astmasymtom och lungfunktion samt reducera exacerbationer.

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

I en 12-veckors studie behandlades 85 barn i åldersgruppen 6-11 år med underhållsbehandling av budesonid/formoterol (2 inhalationer 80 mikrogram/4,5 mikrogram 2 gånger per dygn) och en kortverkande β_2-adrenoceptoragonist vid behov. Lungfunktionen förbättrades och behandlingen tolererades väl jämfört med motsvarande dos av enbart budesonid.

Klinisk effekt av budesonid/formoterol underhålls- och vidbehovsbehandling:

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

Budesonid/formoterol underhålls-och vidbehovsbehandling gav en statistisk signifikant och kliniskt relevant reduktion av antalet svåra exacerbationer jämfört med alla andra behandlingsarmar i alla 5 studierna. Det inkluderar jämförelse med budesonid/formoterol vid högre underhållsdos och terbutalin som vidbehovsbehandling (studie 735) och budesonid/formoterol med samma underhållsdos och antingen formoterol eller terbutalin som vidbehovsbehandling (studie 734) (tabell 2).
I studie 735 var lungfunktion, symtomkontroll och vidbehovsanvändning likvärdiga i alla behandlingsarmarna.
I studie 734 minskade symtomen och vidbehovsanvändningen samtidigt som lungfunktionen förbättrades jämfört med båda jämförelsearmarna.
I samtliga 5 studierna använde patienterna som fick budesonid/formoterol underhålls- och vidbehovsbehandling, i genomsnitt inga vidbehovsdoser under 57 % av behandlingsdagarna. Det fanns inga tecken på toleransutveckling med tiden.

Tabell 2. Översikt av svåra exacerbationer i de kliniska studierna

Studie nr Löptid	**Behandlingsarmar**	**n**	**Svåra exacerbationer**[a]	
			Antal	**Antal/ patientår**
Studie 735 6 mån.	**Budesonid/formoterol 160/4,5 µg bd + vid behov**	**1103**	**125**	**0,23**[b]
	Budesonid/formoterol 320/9 µg bd + terbutalin 0,4 mg vid behov	1099	173	0,32
	Salmeterol/flutikason 2 x 25/125 µg bd + terbutalin 0,4 mg vid behov	1119	208	0,38
Studie 734 12 mån.	**Budesonid/formoterol 160/4,5 µg bd + vid behov**	**1107**	**194**	**0,19**[b]
	Budesonid/formoterol 160/4,5 µg bd + formoterol 4,5 µg vid behov	1137	296	0,29
	Budesonid/formoterol 160/4,5 µg bd + terbutalin 0,4 mg vid behov	1138	377	0,37

[a] Sjukhusinläggning, behandling på akuten eller behandling med orala steroider
[b] Reduktionen i antalet exacerbationer är statistisk signifikant (P<0,01) i förhållande till båda jämförelsearmarna.

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

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption
Den fixa kombinationen av budesonid och formoteroloch 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. Hos barn 6-16 år är lungdepositionen i samma storleksordning som hos vuxna, för samma dos; resulterande plasmakoncentrationer bestämdes ej.

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

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

Elimination
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.

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

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

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

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

6 FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Laktosmonohydrat (vilket innehåller mjölkprotein).

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

2 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 30°C. Tillslut förpackningen genom att ha skyddshylsan väl påsatt. Fuktkänsligt.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Symbicort Turbuhaler är en inandningsdriven flerdospulverinhalator. Inhalatorn är vit med rött vred och är tillverkad av olika plastmaterial (PP, PC, HDPE, LDPE, LLDPE, PBT). Varje förpackning innehåller 1, 2, 3, 10 eller 18 inhalator(er) som vardera innehåller 60 eller 120 doser. Alla förpackningsstorlekar marknadsförs ej i Sverige.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Inga särskilda anvisningar.

7 INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

AstraZeneca AB
151 85 Södertälje

8 NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

16048

9 DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

2000-08-25/2010-01-31

10 DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2012-02-24

PRODUKTRESUMÉ

1 LÄKEMEDLETS NAMN

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

2 KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

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

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

Hjälpämne: Laktosmonohydrat 730 mikrogram per dos.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1

3 LÄKEMEDELSFORM

Inhalationspulver
Vitt pulver

4 KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Astma
Symbicort är indicerad 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)
Symtomatisk behandling av patienter med svår KOL (FEV_1 <50% av förväntat normal) och tidigare upprepade exacerbationer och som har signifikanta symtom trots regelbunden behandling med långverkande bronkdilaterare.

4.2 Dosering och administreringssätt

Administreringsväg: För inhalation

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.

Dosen ska titreras till den lägsta dos vid vilken effektiv symtomkontroll uppnås.
Patienten ska regelbundet kontrolleras av läkare/sjukvårdspersonal för optimal inställning av doseringen. När symtomkontroll bibehållits under en längre tid med lägsta rekommenderade dos, kan nästa steg vara ett försök med enbart inhalationssteroid.

Det finns två behandlingssätt med Symbicort:

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

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

A. Symbicort underhållsbehandling
Patienter bör instrueras att alltid ha en separat snabbverkande bronkdilaterare tillgänglig för symtomlindring.
Rekommenderad dosering:
Vuxna (från 18 år): 1-2 inhalationer 2 gånger per dygn. Vissa patienter kan behöva upp till maximalt 4 inhalationer 2 gånger per dygn.

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

När 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 (6 år och äldre): En lägre styrka finns tillgänglig för barn 6-11 år.

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

B. Symbicort underhålls- och vidbehovsbehandling
Patienten tar en daglig underhållsdos av Symbicort och som tillägg tas Symbicort vid behov för symtomlindring. Patienter bör instrueras att alltid ha sin Symbicort tillgänglig för symtomlindring.

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

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

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

Rekommenderad dosering:
Vuxna (från 18 år): Rekommenderad underhålldos är 2 inhalationer dagligen, antingen 1 inhalation 2 gånger dagligen (morgon och kväll) eller 2 inhalationer 1 gång dagligen (antingen morgon eller kväll). För vissa patienter kan 2 inhalationer 2 gånger dagligen vara lämpligt. Patienter bör ta 1 extra inhalation vid behov för symtomlindring. Ytterligare 1 inhalation bör tas om symtomen kvarstår efter några minuter. Fler än 6 inhalationer ska inte tas vid samma tillfälle.

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

Barn och ungdomar under 18 år:
Symbicort underhålls- och vidbehovsbehandling rekommenderas inte till barn och ungdomar.

KOL

Rekommenderad dos:
Vuxna: 2 inhalationer 2 gånger per dygn.

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

Instruktioner för korrekt användning av Symbicort 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 Turbuhaler inhalatorn efter användning.
- att skölja ur munnen med vatten efter varje underhållsdoseringstillfälle för att minimera risken för Candidainfektion i munhåla och svalg. Om Candidainfektion uppstår bör patienten även skölja ur munnen med vatten efter varje dos som tas vid behov.

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

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet (allergi) mot budesonid, formoterol eller laktos (som innehåller små mängder mjölkprotein).

4.4 Varningar och försiktighet

Vid utsättning av medicineringen rekommenderas nedtrappning av dosen i stället 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 4.2). Plötslig och progressiv försämrad kontroll av astma eller KOL är potentiellt livshotande, varför patienten ska uppmanas att kontakta läkare för bedömning. Ökad dosering av kortikosteroid bör övervägas, t ex en kur orala kortikosteroider och vid samtidig infektion också tilläggsbehandling med antibiotika.

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

Patienten bör påminnas om att dagligen ta sin underhållsdos av Symbicort enligt läkarens ordination, även vid symtomfrihet.
Symbicort har inte studerats för profylaktisk användning, t ex före ansträngning.
Vidbehovsdoser med Symbicort ska tas till följd av astmasymtom, inte som regelbunden förebyggande behandling, t ex före ansträngning. För sådan användning bör en separat snabbverkande bronkdilaterare övervägas.

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

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.

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 avsnitt 4.8).

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

Det rekommenderas att längden kontrolleras regelbundet hos barn som får långvarig behandling med inhalerade kortikosteroider. Om tillväxten avtar ska behandlingen utvärderas på nytt med sikte på att reducera dosen av inhalerade kortikosteroider till den lägsta dos som ger bibehållen effektiv kontroll av astmasymtom, om möjligt. Fördelarna med kortikosteroidbehandling och den potentiella risken för avtagande tillväxt måste noga vägas mot varandra. Dessutom bör man överväga att remittera patienten till en specialist på lungsjukdomar hos barn.

Begränsad 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.

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 orskaka akut adrenal kris. Symtom och tecken på akut adrenal kris kan vara otydliga men kan innefatta anorexi, buksmärtor, viktminskning, 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 Turbuhaler upplevs en generellt lägre systemisk steroideffekt som kan resultera i uppträdande av allergiska reaktioner eller symtom på artrit. De visar sig som rinit, eksem och muskel- och ledsmärtor. Specifik behandling bör sättas in för dessa tillstånd. Ett generellt tillstånd av glukokortikoidinsufficiens bör misstänkas i sällsynta fall om patienten har symtom som trötthet, huvudvärk, illamående och kräkningar. I dessa fall kan det vara nödvändigt att tillfälligt öka dosen orala glukokortikoider.

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

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

Symbicort ska ges med försiktighet till patienter med tyreotoxikos, feokromocytom, diabetes mellitus, obehandlad hypokalemi, hypertrof obstruktiv kardiomyopati, idiopatisk subvalvulär aortastenos, 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 potentiera en hypokalemisk effekt, t ex xantinderivat, steroider och diuretika kan potentiera 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.

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

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Farmakokinetiska interaktioner

Det är sannolikt att potenta hämmare av CYP3A4 (t.ex. ketokonazol, itrakonazol, vorikonazol, posakonazol, klaritromycin, telitromycin, nefazodon och HIV-proteashämmare) markant ökar plasmanivåerna av budesonid och samtidig användning bör undvikas. Om detta inte är möjligt bör tidsintervallet mellan administrering av hämmaren och budesonid vara så långt som möjligt (avsnitt 4.4). Symbicort underhålls- och vidbehovsbehandling rekommenderas inte till patienter som använder starka CYP3A4-hämmare.

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

4.6 Graviditet och amning

För Symbicort eller samtidig behandling med formoterol och budesonid saknas data från behandling av gravida kvinnor. Data från en embryonal-/fosterutvecklingsstudie på råtta visade inte någon ytterligare effekt av kombinationen.

Klinisk erfarenhet från behandling med formoterol under graviditet är begränsad. Djurförsök

har visat reproduktionstoxikologiska effekter vid mycket höga systemexponeringar (se avsnitt 5.3).

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

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

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

Budesonid utsöndras i bröstmjölk. Inom terapeutiska doser förväntas dock ingen påverkan på det ammade barnet. Det är inte känt om formoterol passerar över i human bröstmjölk. Hos råttor har små mängder formoterol uppmätts i bröstmjölk. Behandling med Symbicort av kvinnor som ammar ska endast övervägas om den förväntade nyttan för modern överväger varje tänkbar risk för barnet.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Symbicort har inga eller obetydliga effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

4.8 Biverkningar

Eftersom Symbicort innehåller både budesonid och formoterol förväntas samma biverkningsmönster som finns rapporterat för respektive substans. Samtidig administrering av de två substanserna har inte bidragit till ökad förekomst av biverkningar. De vanligaste biverkningarna är farmakologiskt förutsägbara biverkningar av β_2-adrenoceptoragonister såsom tremor och palpitationer. Dessa är vanligen lätta och försvinner oftast efter några dagars behandling.
I en 3-års studie med budesonid på KOL-patienter förekom blåmärken och lunginflammation med en frekvens på 10 % respektive 6 %. Motsvarande siffror för placebo var 4 % respektive 3 % ($p<0,001$ respektive $p<0,01$).

Biverkningar, relaterade till budesonid eller formoterol, redovisas nedan enligt organklass och frekvens. Frekvenserna definieras enligt: mycket vanlig (≥1/10), vanlig (≥1/100 till <1/10), mindre vanlig (≥1/1000 till <1/100), sällsynt (≥1/10 000 till <1/1000) och mycket sällsynt (<1/10 000).

Klassificering av organsystem	**Frekvens**	**Biverkning**
Infektioner och infestationer	Vanlig	Candidainfektioner i munhåla och svalg
Immunsystemet	Sällsynt	Omedelbara eller försenade

		överkänslighetsreaktioner, t.ex. exantem, urtikaria, pruritus, dermatit, angioödem och anafylaktisk reaktion
Endokrina systemet	Mycket sällsynt	Cushings syndrom, binjuresuppression, hämmad längdtillväxt, minskad bentäthet
Metabolism och nutrition	Sällsynt	Hypokalemi
	Mycket sällsynt	Hyperglukemi
Psykiska störningar	Mindre vanlig	Aggression, psykomotorisk hyperaktivitet, oro, sömnstörningar
	Mycket sällsynt	Depression, beteendestörningar (främst hos barn)
Centrala och perifera nervsystemet	Vanlig	Huvudvärk, tremor
	Mindre vanlig	Yrsel
	Mycket sällsynt	Smakförändringar
Ögon	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, bröstkorg och mediastrium	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 doseringstillfälle vilket minimerar infektionsrisken. Candidainfektion i munhåla och svalg svarar vanligen på topikal antimykotisk behandling utan att inhalationsbehandling av kortikosteroid behöver avbrytas.

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

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

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

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

4.9 Överdosering

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

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

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

5 FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Adrenergika och övriga medel vid obstruktiva luftvägssjukdomar.

ATC-kod: R03AK07

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

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

Formoterol

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

Budesonid/Formoterol

Astma

Klinisk effekt av budesonid/formoterol underhållsbehandling:

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

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

I en 12-veckors studie behandlades 85 barn i åldersgruppen 6-11 år med underhållsbehandling av budesonid/formoterol (2 inhalationer 80 mikrogram/4,5 mikrogram 2 gånger per dygn) och en kortverkande β_2-adrenoceptoragonist vid behov. Lungfunktionen förbättrades och behandlingen tolererades väl jämfört med motsvarande dos av enbart budesonid.

Klinisk effekt av budesonid/formoterol underhålls- och vidbehovsbehandling:

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

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

I studie 735 var lungfunktion, symtomkontroll och vidbehovsanvändning likvärdiga i alla behandlingsarmarna.

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

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

Tabell 2. Översikt av svåra exacerbationer i de kliniska studierna

Studie nr Löptid	**Behandlingsarmar**	**n**	**Svåra exacerbationer**[a]	
			Antal	**Antal/ patientår**
Studie 735 6 mån.	**Budesonid/formoterol 160/4,5 µg bd + vid behov**	**1103**	**125**	**0,23**[b]
	Budesonid/formoterol 320/9 µg bd + terbutalin 0,4 mg vid behov	1099	173	0,32

Studie nr Löptid	Behandlingsarmar	n	Svåra exacerbationer[a]	
			Antal	Antal/ patientår
	Salmeterol/flutikason 2 x 25/125 µg bd + terbutalin 0,4 mg vid behov	1119	208	0,38
Studie 734 12 mån.	**Budesonid/formoterol 160/4,5 µg bd + vid behov**	**1107**	**194**	**0,19[b]**
	Budesonid/formoterol 160/4,5 µg bd + formoterol 4,5 µg vid behov	1137	296	0,29
	Budesonid/formoterol 160/4,5 µg bd + terbutalin 0,4 mg vid behov	1138	377	0,37

[a] Sjukhusinläggning, behandling på akuten eller behandling med orala steroider

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

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

KOL
I två 12-månadersstudier utvärderades effekten på lungfunktion och antal exacerbationer (definierat som kurer av orala steroider och/eller antibiotika och/eller sjukhusinläggningar) hos patienter med svår KOL. Median FEV_1 vid inklusion i studierna var 36 % av förväntat normal. Medelantalet exacerbationer per år (definierat som ovan) var signifikant reducerat med budesonid/formoterol jämfört med behandling med enbart formoterol eller placebo (medelantal 1,4 jämfört med 1,8-1,9 i placebo/formoterol gruppen). Medelantalet dagar med orala kortikosteroider/patient under de 12 månaderna var reducerad i budesonid/formoterol gruppen (7-8 dagar/patient/år jämfört med 11-12 och 9-12 dagar i placebo respektive formoterol grupperna). För ändringar i lungfunktionsparametrar, såsom FEV_1, var budesonid/formoterol inte bättre än behandling med enbart formoterol.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption
Den fixa kombinationen av budesonid och formoteroloch 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.

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

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

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

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

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

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

6 FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Laktosmonohydrat (vilket innehåller mjölkprotein).

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

2 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 30°C. Tillslut förpackningen genom att ha skyddshylsan väl påsatt. Fuktkänsligt.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Symbicort Turbuhaler är en inandningsdriven flerdospulverinhalator. Inhalatorn är vit med rött vred och är tillverkad av olika plastmaterial (PP, PC, HDPE, LDPE, LLDPE, PBT). Varje förpackning innehåller 1, 2, 3, 10 eller 18 inhalator(er) som vardera innehåller 60 eller 120 doser. Alla förpackningsstorlekar marknadsförs ej i Sverige.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Inga särskilda anvisningar.

7 INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

AstraZeneca AB
151 85 Södertälje

8 NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

16047

9 DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

2000-08-25/2010-01-31

10 DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2012-02-24

PRODUKTRESUMÉ

1 LÄKEMEDLETS NAMN

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

2 KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje avgiven dos (den dos som lämnar munstycket) innehåller 320 mikrogram budesonid och 9 mikrogram formoterolfumaratdihydrat per inhalation.

Varje uppmätt dos inehåller: budesonid 400 mikrogram/inhalation och formoterolfumarat dihydrat 12 mikrogram/inhalation.

Hjälpämne: Laktosmonohydrat 491 mikrogram per dos.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3 LÄKEMEDELSFORM

Inhalationspulver.
Vitt pulver.

4 KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Astma
Symbicort är indicerad 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)
Symtomatisk behandling av patienter med svår KOL (FEV_1 <50% av förväntat normal) och tidigare upprepade exacerbationer och som har signifikanta symtom trots regelbunden behandling med långverkande bronkdilaterare.

4.2 Dosering och administreringssätt

Administreringsväg: För inhalation

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 (6 år och äldre): En lägre 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 de lägre styrkorna, Symbicort och Symbicort mite, att tillgå.

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.

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.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet (allergi) mot budesonid, formoterol eller laktos (som innehåller små mängder mjölkprotein).

4.4 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 avsnitt 4.2). 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 avsnitt 4.2).

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.

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 avsnitt 4.8).

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

Det rekommenderas att längden kontrolleras regelbundet hos barn som får långvarig behandling med inhalerade kortikosteroider. Om tillväxten avtar ska behandlingen utvärderas på nytt med sikte på att reducera dosen av inhalerade kortikosteroider till den lägsta dos som ger bibehållen effektiv kontroll av astmasymtom, om möjligt. Fördelarna med kortikosteroidbehandling och den potentiella risken för avtagande tillväxt måste noga vägas mot varandra. Dessutom bör man överväga att remittera patienten till en specialist på lungsjukdomar hos barn.

Begränsad 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.

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

orskaka akut adrenal kris. Symtom och tecken på akut adrenal kris kan vara otydliga men kan innefatta anorexi, buksmärtor, viktminskning, 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 steroideffekt som kan resultera i uppträdande av allergiska reaktioner eller symtom på artrit. De visar sig som rinit, eksem och muskel- och ledsmärtor. Specifik behandling bör sättas in för dessa tillstånd. Ett generellt tillstånd av glukokortikoidinsufficiens bör misstänkas i sällsynta fall om patienten har symtom som trötthet, huvudvärk, illamående och kräkningar. I dessa fall kan det vara nödvändigt att tillfälligt öka dosen orala glukokortikoider.

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

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

Symbicort ska ges med försiktighet till patienter med tyreotoxikos, feokromocytom, diabetes mellitus, obehandlad hypokalemi, hypertrof obstruktiv kardiomyopati, idiopatisk subvalvulär aortastenos, 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 potentiera en hypokalemisk effekt, t ex xantinderivat, steroider och diuretika kan potentiera 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.

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

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 (se 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 för höga doser inhalerad budesonid tyder på att markanta ökningar 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), monoaminoxidas hämmare 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.

4.6 Graviditet och amning

För Symbicort eller samtidig behandling med formoterol och budesonid saknas data från behandling av gravida kvinnor. Data från en embryonal-/fosterutvecklingsstudie på råtta visade inte någon ytterligare effekt av kombinationen.

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

5.3).

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

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

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

Budesonid utsöndras i bröstmjölk. Inom terapeutiska doser förväntas dock ingen påverkan på det ammade barnet. Det är inte känt om formoterol passerar över i human bröstmjölk. Hos råttor har små mängder formoterol uppmätts i bröstmjölk. Behandling med Symbicort av kvinnor som ammar ska endast övervägas om den förväntade nyttan för modern överväger varje tänkbar risk för barnet.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Symbicort har inga eller obetydliga effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

4.8 Biverkningar

Eftersom Symbicort innehåller både budesonid och formoterol förväntas samma biverkningsmönster som finns rapporterat för respektive substans. Samtidig administrering av de två substanserna har inte bidragit till ökad förekomst av biverkningar. De vanligaste biverkningarna är farmakologiskt förutsägbara biverkningar av β_2-adrenoceptoragonister såsom tremor och palpitationer. Dessa är vanligen lätta och försvinner oftast efter några dagars behandling. I en 3-års studie med budesonid på KOL-patienter förekom blåmärken och lunginflammation med en frekvens på 10 % respektive 6 %. Motsvarande siffror för placebo var 4 % respektive 3 % ($p<0,001$ respektive $p<0,01$).

Biverkningar, relaterade till budesonid eller formoterol, redovisas nedan enligt organklass och frekvens. Frekvenserna definieras enligt: mycket vanlig (≥1/10), vanlig (≥1/100 till <1/10), mindre vanlig (≥1/1000 till <1/100), sällsynt (≥1/10 000 till <1/1000) och mycket sällsynt (<1/10 000).

Klassificering av organsystem	**Frekvens**	**Biverkning**
Infektioner och infestationer	Vanlig	Candidainfektioner i munhåla och svalg
Immunsystemet	Sällsynt	Omedelbara eller försenade överkänslighetsreaktioner, t.ex. exantem, urtikaria, pruritus, dermatit, angioödem och

		anafylaktisk reaktion
Endokrina systemet	Mycket sällsynt	Cushings syndrom, binjuresuppression, hämmad längdtillväxt, minskad bentäthet
Metabolism och nutrition	Sällsynt	Hypokalemi
	Mycket sällsynt	Hyperglukemi
Psykiska störningar	Mindre vanlig	Aggression, psykomotorisk hyperaktivitet, oro, sömnstörningar
	Mycket sällsynt	Depression, beteendestörningar (främst hos barn)
Centrala och perifera nervsystemet	Vanlig	Huvudvärk, tremor
	Mindre vanlig	Yrsel
	Mycket sällsynt	Smakförändringar
Ögon	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, bröstkorg och mediastrium	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 doseringstillfälle vilket minimerar infektionsrisken. Candidainfektion i munhåla och svalg svarar vanligen på topikal antimykotisk behandling utan att inhalationsbehandling av kortikosteroid behöver avbrytas.

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

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

kortikosteroider. Möjliga systemeffekter innefattar Cushings syndrom, cushingoida tecken, binjuresuppression, tillväxthämning hos barn och ungdomar, minskad bentäthet, katarakt och glaukom. Ökad infektionskänslighet och mindre stresstålighet kan också förekomma.

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

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

4.9 Överdosering

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

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

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

5 FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Adrenergika och övriga medel vid obstruktiva luftvägssjukdomar.
ATC-kod: R03AK07

Verkningsmekanism och farmakodynamiska effekter
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.

Budesonid/Formoterol

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 studie 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.

I en 12-veckors studie behandlades 85 barn i åldersgruppen 6-11 år med underhållsbehandling av budesonid/formoterol (2 inhalationer 80 mikrogram/4,5 mikrogram 2 gånger per dygn) och en kortverkande β_2-adrenoceptoragonist vid behov. Lungfunktionen förbättrades 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 svår KOL. Median FEV_1 vid inklusion i studierna var 36 % av förväntat normal. Medelantalet exacerbationer per år (definierat som ovan) var signifikant reducerat med budesonid/formoterol jämfört med behandling med enbart formoterol eller placebo (medelantal 1,4 jämfört med 1,8-1,9 i placebo/formoterol gruppen). Medelantalet dagar med orala kortikosteroider/patient under de 12 månaderna var reducerad i budesonid/formoterol gruppen (7-8 dagar/patient/år jämfört med 11-12 och 9-12 dagar i placebo respektive formoterol grupperna). För ändringar i lungfunktionsparametrar, såsom FEV_1, var budesonid/formoterol inte bättre än behandling med enbart formoterol.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Den fixa kombinationen av budesonid och formoteroloch 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.

Elimination
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.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

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

I reproduktionsstudier 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.

6 FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Laktosmonohydrat (vilket innehåller mjölkprotein).

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

2 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 30°C. Tillslut förpackningen genom att ha skyddshylsan väl påsatt. Fuktkänsligt.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Symbicort Turbuhaler är en inandningsdriven flerdospulverinhalator. Inhalatorn är vit med rött vred och är tillverkad av olika plastmaterial (PP, PC, HDPE, LDPE, LLDPE, PBT). Varje förpackning innehåller 1, 2, 3, 10 eller 18 inhalator(er) som vardera innehåller 60 doser. Alla förpackningsstorlekar marknadsförs ej i Sverige.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Inga särskilda anvisningar.

7 INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

AstraZeneca AB
151 85 Södertälje

8 NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

17443

9 DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

2001-12-28/2010-01-31

10 DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2012-02-24

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Symbicort® Turbohaler® 100 micrograms/6 micrograms/inhalation, inhalation powder.

2. QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION

Each delivered dose (the dose that leaves the mouthpiece) contains: budesonide 80 micrograms/inhalation and formoterol fumarate dihydrate 4.5 micrograms/inhalation.

Each metered dose contains: budesonide 100 micrograms/inhalation and formoterol fumarate dihydrate 6 micrograms/inhalation.

Excipient: lactose monohydrate 810 micrograms per dose.

For a full list of excipients, see section 6.1.

3. PHARMACEUTICAL FORM

Inhalation powder.

White powder.

4. CLINICAL PARTICULARS

4.1 Therapeutic indications

Symbicort Turbohaler is indicated in the regular treatment of asthma where use of a combination (inhaled corticosteroid and long-acting β_2 adrenoceptor agonist) is appropriate:

- patients not adequately controlled with inhaled corticosteroids and "as needed" inhaled short-acting β_2 adrenoceptor agonists.

or

- patients already adequately controlled on both inhaled corticosteroids and long-acting β_2 adrenoceptor agonists.

Note: Symbicort Turbohaler (100 micrograms/6 micrograms/inhalation) is not appropriate in patients with severe asthma.

4.2 Posology and method of administration

Route of administration: For inhalation use

Symbicort Turbohaler is not intended for the initial management of asthma. The dosage of the components of Symbicort is individual and should be adjusted to the severity of the disease. This should be considered not only when treatment with combination products is initiated but also when the maintenance dose is adjusted. If an individual patient should require a combination of doses other than those available in the combination inhaler, appropriate doses of β_2 adrenoceptor agonists and/or corticosteroids by individual inhalers should be prescribed.

The dose should be titrated to the lowest dose at which effective control of symptoms is maintained. Patients should be regularly reassessed by their prescriber/health care provider so that the dosage of Symbicort remains optimal. When long-term control of symptoms is maintained with the lowest recommended dosage, then the next step could include a test of inhaled corticosteroid alone.

For Symbicort there are two treatment approaches:

A. Symbicort maintenance therapy: Symbicort is taken as regular maintenance treatment with a separate rapid-acting bronchodilator as rescue.

B. Symbicort maintenance and reliever therapy: Symbicort is taken as regular maintenance treatment and as needed in response to symptoms.

A. Symbicort maintenance therapy

Patients should be advised to have their separate rapid-acting bronchodilator available for rescue use at all times.

Recommended doses:

Adults (18 years and older): 1-2 inhalations twice daily. Some patients may require up to a maximum of 4 inhalations twice daily.

Adolescents (12 – 17 years): 1-2 inhalations twice daily.

Children (6 years and older): 2 inhalations twice daily.

In usual practice when control of symptoms is achieved with the twice daily regimen, titration to the lowest effective dose could include Symbicort given once daily, when in the opinion of the prescriber, a long-acting bronchodilator would be required to maintain control.

Increasing use of a separate rapid acting bronchodilator indicates a worsening of the underlying condition and warrants a reassessment of the asthma therapy.

Children under 6 years: As only limited data are available, Symbicort is not recommended for children younger than 6 years.

B. Symbicort maintenance and reliever therapy

Patients take a daily maintenance dose of Symbicort and in addition take Symbicort as needed in response to symptoms. Patients should be advised to always have Symbicort available for rescue use.

Symbicort maintenance and reliever therapy should especially be considered for patients with :

- inadequate asthma control and in frequent need of reliever medication
- asthma exacerbations in the past requiring medical intervention

Close monitoring for dose-related adverse effects is needed in patients who frequently take high numbers of Symbicort as-needed inhalations.

Recommended doses:

Adults (18 years and older): The recommended maintenance dose is 2 inhalations per day, given either as one inhalation in the morning and evening or as 2 inhalations in either the morning or evening. Patients should take 1 additional inhalation as needed in response to symptoms. If symptoms persist after a few minutes, an additional inhalation should be taken. Not more than 6 inhalations should be taken on any single occasion.

A total daily dose of more than 8 inhalations is not normally needed; however, a total daily dose of up to 12 inhalations could be used for a limited period. Patients using more than 8 inhalations daily should be strongly recommended to seek medical advice. They should be reassessed and their maintenance therapy should be reconsidered.

Children and adolescents under 18 years: Symbicort maintenance and reliever therapy is not recommended for children and adolescents.

General information

Special patient groups:

There are no special dosing requirements for elderly patients. There are no data available for use of Symbicort in patients with hepatic or renal impairment. As budesonide and formoterol are primarily eliminated via hepatic metabolism, an increased exposure can be expected in patients with severe liver cirrhosis.

Instructions for correct use of Turbohaler:

Turbohaler is inspiratory flow-driven, which means that when the patient inhales through the mouthpiece, the substance will follow the inspired air into the airways.

Note: It is important to instruct the patient

- to carefully read the instructions for use in the patient information leaflet which is packed together with each inhaler
- to breathe in forcefully and deeply through the mouthpiece to ensure that an optimal dose is delivered to the lungs
- never to breathe out through the mouthpiece
- to replace the cover of the Symbicort Turbohaler after use to rinse their mouth out with water after inhaling the maintenance dose to minimise the risk of oropharyngeal thrush. If oropharyngeal thrush occurs, patients should also rinse their mouth with water after the as-needed inhalations.

The patient may not taste or feel any medication when using Symbicort Turbohaler due to the small amount of drug dispensed.

4.3 Contraindications

Hypersensitivity (allergy) to budesonide, formoterol or lactose (which contains small amounts of milk proteins).

4.4 Special warning and precautions for use

It is recommended that the dose is tapered when the treatment is discontinued and should not be stopped abruptly.

If patients find the treatment ineffective, or exceed the highest recommended dose of Symbicort, medical attention must be sought (see section 4.2). Sudden and progressive deterioration in control of asthma is potentially life threatening and the patient should undergo urgent medical assessment. In this situation consideration should be given to the need for increased therapy with corticosteroids e.g. a course of oral corticosteroids, or antibiotic treatment if an infection is present.

Patients should be advised to have their rescue inhaler available at all times, either Symbicort (for patients using Symbicort as maintenance and reliever therapy) or a separate rapid-acting bronchodilator (for patients using Symbicort as maintenance therapy only).

Patients should be reminded to take their Symbicort maintenance dose as prescribed, even when asymptomatic. The prophylactic use of Symbicort, e.g. before exercise, has not been studied. The reliever inhalations of Symbicort should be taken in response to asthma symptoms but are not intended for regular prophylactic use, e.g. before exercise. For such use, a separate rapid-acting bronchodilator should be considered.

Once asthma symptoms are controlled, consideration may be given to gradually reducing the dose of Symbicort. Regular review of patients as treatment is stepped down is important. The lowest effective dose of Symbicort should be used (see section 4.2).

Patients should not be initiated on Symbicort during an exacerbation, or if they have significantly worsening or acutely deteriorating asthma.

Serious asthma-related adverse events and exacerabations may occur during treatment with Symbicort. Patients should be asked to continue treatment but to seek medical advice if asthma symptoms remain uncontrolled or worsen after initiation of Symbicort.

As with other inhalation therapy, paradoxical bronchospasm may occur, with an immediate increase in wheezing and shortness of breath after dosing. If the patient experiences paradoxical bronchospasm Symbicort should be discontinued immediately, the patient should be assessed and an alternative therapy instituted if necessary. Paradoxical bronchospasm responds to a rapid-acting inhaled bronchodilator and should be treated straightaway (see section 4.8).

Systemic effects may occur with any inhaled corticosteroid, particularly at high doses prescribed for long periods. These effects are much less likely to occur with inhalation treatment than with oral corticosteroids. Possible systemic effects include Cushing's syndrome, Cushingoid features, adrenal suppression, growth retardation in children and adolescents, decrease in bone mineral density, cataract and glaucoma, and more rarely, a range of psychological or behavioural effects including psychomotor hyperactivity, sleep disorders, anxiety, depression or aggression (particularly in children) (see section 4.8).

It is recommended that the height of children receiving prolonged treatment with inhaled corticosteroids is regularly monitored. If growth is slowed, therapy should be re-evaluated with the aim of reducing the dose of inhaled corticosteroid to the lowest dose at which effective control of asthma is maintained, if possible. The benefits of the corticosteroid therapy and the possible risks of growth suppression must be carefully weighed. In addition consideration should be given to referring the patient to a paediatric respiratory specialist.

Limited data from long-term studies suggest that most children and adolescents treated with inhaled budesonide will ultimately achieve their adult target height. However, an initial small but transient reduction in growth (approximately 1 cm) has been observed. This generally occurs within the first year of treatment.

Long-term studies with inhaled budesonide in children at mean daily doses of 400 micrograms (metered dose) or in adults at daily doses of 800 micrograms (metered dose) have not shown any significant effects on bone mineral density. No information regarding the effect of Symbicort at higher doses is available.

If there is any reason to suppose that adrenal function is impaired from previous systemic steroid therapy, care should be taken when transferring patients to Symbicort therapy.

The benefits of inhaled budesonide therapy would normally minimise the need for oral steroids, but patients transferring from oral steroids may remain at risk of impaired adrenal reserve for a considerable time. Recovery may take a considerable amount of time after cessation of oral steroid therapy and hence oral steroid-dependent patients transferred to inhaled budesonide may remain at risk from impaired adrenal function for some considerable time. In such circumstances HPA axis function should be monitored regularly.Prolonged treatment with high doses of inhaled corticosteroids, particularly higher than recommended doses, may also result in clinically significant adrenal suppression. Therefore additional systemic corticosteroid cover should be considered during periods of stress such as severe infections or elective surgery. Rapid reduction in the dose of steroids can induce acute adrenal crisis. Symptoms and signs which might be seen in acute adrenal crisis may be somewhat vague but may include anorexia, abdominal pain, weight loss, tiredness, headache, nausea, vomiting, decreased level of consciousness, seizures, hypotension and hypoglycaemia.

Treatment with supplementary systemic steroids or inhaled budesonide should not be stopped abruptly.

During transfer from oral therapy to Symbicort Turbohaler, a generally lower systemic steroid action will be experienced which may result in the appearance of allergic or arthritic symptoms such as rhinitis, eczema and muscle and joint pain. Specific treatment should be initiated for these conditions. A general insufficient glucocorticosteroid effect should be suspected if, in rare cases, symptoms such as tiredness, headache, nausea and vomiting should occur. In these cases a temporary increase in the dose of oral glucocorticosteroids is sometimes necessary.

To minimise the risk of oropharyngeal candida infection, the patient should be instructed to rinse their mouth out with water after inhaling the maintenance dose. If oropharyngeal thrush occurs, patients should also rinse their mouth with water after the as-needed inhalations.

Concomitant treatment with itraconazole, ritonavir or other potent CYP3A4 inhibitors should be avoided (see section 4.5). If this is not possible the time interval between administration of the interacting drugs should be as long as possible. In patients using potent CYP3A4 inhibitors, Symbicort maintenance and reliever therapy is not recommended.

Symbicort should be administered with caution in patients with thyrotoxicosis, phaeochromocytoma, diabetes mellitus, untreated hypokalaemia, hypertrophic obstructive cardiomyopathy, idiopathic subvalvular aortic stenosis, severe hypertension, aneurysm or other severe cardiovascular disorders, such as ischaemic heart disease, tachyarrhythmias or severe heart failure.

Caution should be observed when treating patients with prolongation of the QTc-interval. Formoterol itself may induce prolongation of the QTc-interval.

The need for, and dose of inhaled corticosteroids should be re-evaluated in patients with active or quiescent pulmonary tuberculosis, fungal and viral infections in the airways.

Potentially serious hypokalaemia may result from high doses of β_2 adrenoceptor agonists. Concomitant treatment of β_2 adrenoceptor agonists with drugs which can induce hypokalaemia or potentiate a hypokalaemic effect, e.g. xanthine-derivatives, steroids and diuretics, may add to a possible hypokalaemic effect of the $\beta_2$adrenoceptor agonist. Particular caution is recommended in unstable asthma with variable use of rescue bronchodilators, in acute severe asthma as the associated risk may be augmented by hypoxia and in other conditions when the likelihood for hypokalaemia is increased. It is recommended that serum potassium levels are monitored during these circumstances.

As for all $\beta_2$adrenoceptor agonists, additional blood glucose controls should be considered in diabetic patients.

Symbicort Turbohaler contains lactose monohydrate (<1 mg/inhalation). This amount does not normally cause problems in lactose intolerant people. The excipient lactose contains small amounts of milk proteins, which may cause allergic reactions.

4.5 Interaction with other medicinal products and other forms of interaction

Pharmacokinetic interactions
Potent inhibitors of CYP3A4 (eg, ketoconazole, itraconazole, voriconazole, posaconazole, clarithromycin, telithromycin, nefazodone and HIV protease inhibitors) are likely to markedly increase plasma levels of budesonide and concomitant use should be avoided. If this is not possible the time interval between administration of the inhibitor and budesonide should be as long as possible (section 4.4). In patients using potent CYP3A4 inhibitors, Symbicort maintenance and reliever therapy is not recommended.

The potent CYP3A4 inhibitor ketoconazole, 200 mg once daily, increased plasma levels of concomitantly orally administered budesonide (single dose of 3 mg) on average six-fold. When ketoconazole was administered 12 hours after budesonide the concentration was on average increased only three-fold showing that separation of the administration times can reduce the increase in plasma levels. Limited data about this interaction for high-dose inhaled budesonide indicates that marked increase in plasma levels (on average four fold) may occur if itraconazole, 200 mg once daily, is administered concomitantly with inhaled budesonide (single dose of 1000 μg).

Pharmacodynamic interactions

Beta-adrenergic blockers can weaken or inhibit the effect of formoterol. Symbicort should therefore not be given together with beta-adrenergic blockers (including eye drops) unless there are compelling reasons.

Concomitant treatment with quinidine, disopyramide, procainamide, phenothiazines, antihistamines (terfenadine), monoamine oxidase inhibitors and tricyclic antidepressants can prolong the QTc-interval and increase the risk of ventricular arrhythmias.

In addition L-Dopa, L-thyroxine, oxytocin and alcohol can impair cardiac tolerance towards β_2-sympathomimetics.

Concomitant treatment with monoamine oxidase inhibitors including agents with similar properties such as furazolidone and procarbazine may precipitate hypertensive reactions.

There is an elevated risk of arrhythmias in patients receiving concomitant anaesthesia with halogenated hydrocarbons.

Concomitant use of other beta-adrenergic drugs or anticholinergic drugs can have a potentially additive bronchodilating effect.

Hypokalaemia may increase the disposition towards arrhythmias in patients who are treated with digitalis glycosides.

Budesonide and formoterol have not been observed to interact with any other drugs used in the treatment of asthma.

4.6 Pregnancy and lactation

For Symbicort or the concomitant treatment with formoterol and budesonide, no clinical data on exposed pregnancies are available. Data from an embryo-fetal development study in the rat, showed no evidence of any additional effect from the combination.

There are no adequate data from use of formoterol in pregnant women. In animal studies formoterol has caused adverse effects in reproduction studies at very high systemic exposure levels (see section 5.3).

Data on approximately 2000 exposed pregnancies indicate no increased teratogenic risk associated with the use of inhaled budesonide. In animal studies glucocorticosteroids have been shown to induce malformations (see section 5.3). This is not likely to be relevant for humans given recommended doses.

Animal studies have also identified an involvement of excess prenatal glucocorticoids in increased risks for intrauterine growth retardation, adult cardiovascular disease and permanent changes in glucocorticoid receptor density,

neurotransmitter turnover and behaviour at exposures below the teratogenic dose range.

During pregnancy, Symbicort should only be used when the benefits outweigh the potential risks. The lowest effective dose of budesonide needed to maintain adequate asthma control should be used.

Budesonide is excreted in breast milk. However, at therapeutic doses no effects on the suckling child are anticipated. It is not known whether formoterol passes into human breast milk. In rats, small amounts of formoterol have been detected in maternal milk. Administration of Symbicort to women who are breastfeeding should only be considered if the expected benefit to the mother is greater than any possible risk to the child.

4.7 Effects on ability to drive and use machines

Symbicort has no or negligible influence on the ability to drive and use machines.

4.8 Undesirable effects

Since Symbicort Turbohaler contains both budesonide and formoterol, the same pattern of undesirable effects as reported for these substances may occur. No increased incidence of adverse reactions has been seen following concurrent administration of the two compounds. The most common drug related adverse reactions are pharmacologically predictable side-effects of β_2 adrenoceptor agonist therapy, such as tremor and palpitations. These tend to be mild and usually disappear within a few days of treatment.

Adverse reactions, which have been associated with budesonide or formoterol, are given below, listed by system organ class and frequency. Frequencies are defined as: very common (≥ 1/10), common (≥ 1/100 to < 1/10), uncommon (≥ 1/1000 to < 1/100), rare (≥ 1/10 000 to < 1/1000) and very rare (< 1/10 000).

Table 1

SOC	**Frequency**	**Adverse Drug reaction**
Infections and infestations	Common	Candida infections in the oropharynx
Immune system disorders	Rare	Immediate and delayed hypersensitivity reactions, e.g. exanthema, urticaria, pruritus, dermatitis, angioedema and anaphylactic reaction
Endocrine disorders	Very rare	Cushing's syndrome, adrenal suppression, growth retardation, decrease in bone mineral

		density
Metabolism and nutrition disorders	Rare	Hypokalaemia
	Very rare	Hyperglycaemia
Psychiatric disorders	Uncommon	Aggression, psychomotor hyperactivity, anxiety, sleep disorders
	Very rare	Depression, behavioural changes (predominantly in children)
Nervous system disorders	Common	Headache, tremor
	Uncommon	Dizziness
	Very rare	Taste disturbances
Eye disorders	Very rare	Cataract and glaucoma
Cardiac disorders	Common	Palpitations
	Uncommon	Tachycardia
	Rare	Cardiac arrhythmias, e.g. atrial fibrillation, supraventricular tachycardia, extrasystoles
	Very rare	Angina pectoris. Prolongation of QTc-interval
Vascular disorders	Very rare	Variations in blood pressure
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	Common	Mild irritation in the throat, coughing, hoarseness
	Rare	Bronchospasm
Gastrointestinal disorders	Uncommon	Nausea
Skin and subcutaneous tissue disorders	Uncommon	Bruises
Musculoskeletal and connective tissue disorders	Uncommon	Muscle cramps

Candida infection in the oropharynx is due to drug deposition. Advising the patient to rinse the mouth out with water after each dose will minimise the risk. Oropharyngeal Candida infection usually responds to topical anti-fungal treatment without the need to discontinue the inhaled corticosteroid.

As with other inhalation therapy, paradoxical bronchospasm may occur very rarely, affecting less than 1 in 10,000 people, with an immediate increase in wheezing and shortness of breath after dosing. Paradoxical bronchospasm responds to a rapid-acting inhaled bronchodilator and should be treated straightaway. Symbicort should be discontinued immediately, the patient should be assessed and an alternative therapy instituted if necessary (see section 4.4).

Systemic effects of inhaled corticosteroids may occur, particularly at high doses prescribed for prolonged periods. These effects are much less likely to occur than with oral corticosteroids. Possible systemic effects include Cushing's Syndrome, Cushingoid features, adrenal suppression, growth retardation in children and adolescents, decrease in bone mineral density, cataract and glaucoma. Increased susceptibility to infections and impairment of the ability to adapt to stress may also occur. Effects are probably dependent on dose, exposure time, concomitant and previous steroid exposure and individual sensitivity.

Treatment with β_2 adrenoceptor agonists may result in an increase in blood levels of insulin, free fatty acids, glycerol and ketone bodies.

4.9 Overdose

An overdose of formoterol would likely lead to effects that are typical for β_2 adrenoceptor agonists: tremor, headache, palpitations. Symptoms reported from isolated cases are tachycardia, hyperglycaemia, hypokalaemia, prolonged QTc-interval, arrhythmia, nausea and vomiting. Supportive and symptomatic treatment may be indicated. A dose of 90 micrograms administered during three hours in patients with acute bronchial obstruction raised no safety concerns.

Acute overdosage with budesonide, even in excessive doses, is not expected to be a clinical problem. When used chronically in excessive doses, systemic glucocorticosteroid effects, such as hypercorticism and adrenal suppression, may appear.

If Symbicort therapy has to be withdrawn due to overdose of the formoterol component of the drug, provision of appropriate inhaled corticosteroid therapy must be considered.

5. PHARMACOLOGICAL PROPERTIES

5.1 Pharmacodynamic properties

Pharmacotherapeutic group: Adrenergics and other drugs for obstructive airway diseases.

ATC-code: R03AK07

Mechanisms of action and pharmacodynamic effects
Symbicort contains formoterol and budesonide, which have different modes of action and show additive effects in terms of reduction of asthma exacerbations. The specific properties of budesonide and formoterol allow the combination to be used either as maintenance and reliever therapy, or as maintenance treatment of asthma.

Budesonide
Budesonide is a glucocorticosteroid which when inhaled has a dose-dependent anti-inflammatory action in the airways, resulting in reduced symptoms and fewer asthma exacerbations. Inhaled budesonide has less severe adverse effects than systemic corticosteroids. The exact mechanism responsible for the anti-inflammatory effect of glucocorticosteroids is unknown.

Formoterol
Formoterol is a selective $\beta_2$adrenoceptor agonist that when inhaled results in rapid and long-acting relaxation of bronchial smooth muscle in patients with reversible airways obstruction. The bronchodilating effect is dose-dependent, with an onset of effect within 1-3 minutes. The duration of effect is at least 12 hours after a single dose.

Budesonide/Formoterol

Clinical efficacy for budesonide/formoterol maintenance therapy
Clinical studies in adults have shown that the addition of formoterol to budesonide improved asthma symptoms and lung function, and reduced exacerbations.

In two 12-week studies the effect on lung function of budesonide/formoterol was equal to that of the free combination of budesonide and formoterol, and exceeded that of budesonide alone. All treatment arms used a short-acting $\beta_2$adrenoceptor agonist as needed. There was no sign of attenuation of the anti-asthmatic effect over time.

In a 12-week paediatric study, 85 children aged 6-11 years were treated with a maintenance dose of budesonide/formoterol (2 inhalations of 80 micrograms/4.5 micrograms/inhalation twice daily), and a short-acting β_2 adrenoceptor agonist as needed. Lung function was improved, and the treatment was well tolerated compared to the corresponding dose of budesonide Turbohaler.

Clinical efficacy for budesonide/formoterol maintenance and reliever therapy
A total of 12076 asthma patients were included in 5 double-blind efficacy and safety studies (4447 were randomised to budesonide/formoterol maintenance and reliever therapy) for 6 or 12 months. Patients were required to be symptomatic despite use of inhaled glucocorticosteroids.

Budesonide/formoterol maintenance and reliever therapy provided statistically significant and clinically meaningful reductions in severe exacerbations for all comparisons in all 5 studies. This included a comparison with budesonide/formoterol at a higher maintenance dose with terbutaline as reliever (study 735) and budesonide/formoterol at the same maintenance dose with either formoterol or terbutaline as reliever (study 734) (Table 2). In Study 735, lung function, symptom control, and reliever use were similar in all treatment groups. In Study 734, symptoms and reliever use were reduced and lung function improved, compared with both comparator treatments. In the 5 studies combined, patients receiving budesonide/formoterol maintenance and reliever therapy used, on average, no reliever inhalations on 57% of treatment days. There was no sign of development of tolerance over time.

Table 2 Overview of severe exacerbations in clinical studies

Study No. Duration	Treatment groups	n	Severe exacerbations[a]	
			Events	Events/ patient-year
Study 735 6 months	**Budesonide/formoterol 160/4.5 µg bd + as needed**	**1103**	**125**	**0.23**[b]
	Budesonide/formoterol 320/9 µg bd + terbutaline 0.4 mg as needed	1099	173	0.32
	Salmeterol/fluticasone 2 x 25/125 µg bd + terbutaline 0.4 mg as needed	1119	208	0.38
Study 734 12 months	**Budesonide/formoterol 160/4.5 µg bd + as needed**	**1107**	**194**	**0.19**[b]
	Budesonide/formoterol 160/4.5 µg bd + formoterol 4.5 µg as needed	1137	296	0.29
	Budesonide/formoterol 160/4.5 µg bd + terbutaline 0.4 mg as needed	1138	377	0.37

[a] Hospitalisation/emergency room treatment or treatment with oral steroids
[b] Reduction in exacerbation rate is statistically significant (P value <0.01) for both comparisons

In 2 other studies with patients seeking medical attention due to acute asthma symptoms, budesonide/formoterol provided rapid and effective relief of bronchoconstriction similar to salbutamol and formoterol.

5.2 Pharmacokinetic properties

Absorption

The fixed-dose combination of budesonide and formoterol, and the corresponding monoproducts have been shown to be bioequivalent with regard to systemic exposure of budesonide and formoterol, respectively. In spite of this, a small

increase in cortisol suppression was seen after administration of the fixed-dose combination compared to the monoproducts. The difference is considered not to have an impact on clinical safety.

There was no evidence of pharmacokinetic interactions between budesonide and formoterol.

Pharmacokinetic parameters for the respective substances were comparable after the administration of budesonide and formoterol as monoproducts or as the fixed-dose combination. For budesonide, AUC was slightly higher, rate of absorption more rapid and maximal plasma concentration higher after administration of the fixed combination. For formoterol, maximal plasma concentration was similar after administration of the fixed combination. Inhaled budesonide is rapidly absorbed and the maximum plasma concentration is reached within 30 minutes after inhalation. In studies, mean lung deposition of budesonide after inhalation via the powder inhaler ranged from 32% to 44% of the delivered dose. The systemic bioavailability is approximately 49% of the delivered dose. In children 6-16 years of age the lung deposition falls in the same range as in adults for the same given dose. The resulting plasma concentrations were not determined.

Inhaled formoterol is rapidly absorbed and the maximum plasma concentration is reached within 10 minutes after inhalation. In studies the mean lung deposition of formoterol after inhalation via the powder inhaler ranged from 28% to 49% of the delivered dose. The systemic bioavailability is about 61% of the delivered dose.

Distribution and metabolism
Plasma protein binding is approximately 50% for formoterol and 90% for budesonide. Volume of distribution is about 4 l/kg for formoterol and 3 l/kg for budesonide. Formoterol is inactivated via conjugation reactions (active O-demethylated and deformylated metabolites are formed, but they are seen mainly as inactivated conjugates). Budesonide undergoes an extensive degree (approximately 90%) of biotransformation on first passage through the liver to metabolites of low glucocorticosteroid activity. The glucocorticosteroid activity of the major metabolites, 6-beta-hydroxy-budesonide and 16-alfa-hydroxy-prednisolone, is less than 1% of that of budesonide. There are no indications of any metabolic interactions or any displacement reactions between formoterol and budesonide.

Elimination
The major part of a dose of formoterol is transformed by liver metabolism followed by renal elimination. After inhalation, 8% to 13% of the delivered dose of formoterol is excreted unmetabolised in the urine. Formoterol has a high systemic clearance (approximately 1.4 l/min) and the terminal elimination half-life averages 17 hours.

Budesonide is eliminated via metabolism mainly catalysed by the enzyme CYP3A4. The metabolites of budesonide are eliminated in urine as such or in conjugated

form. Only negligible amounts of unchanged budesonide have been detected in the urine. Budesonide has a high systemic clearance (approximately 1.2 l/min) and the plasma elimination half-life after i.v. dosing averages 4 hours.

The pharmacokinetics of formoterol in children have not been studied. The pharmacokinetics of budesonide and formoterol in patients with renal failure are unknown. The exposure of budesonide and formoterol may be increased in patients with liver disease.

5.3 Preclinical safety data

The toxicity observed in animal studies with budesonide and formoterol, given in combination or separately, were effects associated with exaggerated pharmacological activity.

In animal reproduction studies, corticosteroids such as budesonide have been shown to induce malformations (cleft palate, skeletal malformations). However, these animal experimental results do not seem to be relevant in humans at the recommended doses. Animal reproduction studies with formoterol have shown a somewhat reduced fertility in male rats at high systemic exposure and implantation losses as well as decreased early postnatal survival and birth weight at considerably higher systemic exposures than those reached during clinical use. However, these animal experimental results do not seem to be relevant in humans.

6. PHARMACEUTICAL PARTICULARS

6.1 List of excipients

Lactose monohydrate (which contains milk proteins).

6.2 Incompatibilities

Not applicable.

6.3 Shelf-life

2 years.

6.4 Special precautions for storage

Do not store above 30°C. Keep the container tightly closed, in order to protect from moisture.

6.5 Nature and contents of container

Symbicort Turbohaler is an inspiratory flow-driven, multidose powder inhaler. The inhaler is white with a red turning grip. The inhaler is made of different plastic materials (PP, PC, HDPE, LDPE, LLDPE, PBT). In each secondary package there

are 1, 2, 3, 10 or 18 inhaler(s) containing 60 (or 120) doses. Not all pack-sizes may be marketed.

6.6 Instructions for use, handling and disposal

No special requirements.

7. MARKETING AUTHORISATION HOLDER

AstraZeneca UK Limited,
600 Capability Green,
Luton, LU1 3LU, UK.

8. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

PL 17901/0091

9. DATE OF FIRST AUTHORISATION/RENEWAL OF AUTHORISATION

Date of first authorisation: 15th May 2001

Date of last renewal: 19th February 2010

10. DATE OF REVISION OF THE TEXT

1st November 2011

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Symbicort® Turbohaler® 200 micrograms/6 micrograms/inhalation, inhalation powder.

2. QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION

Each delivered dose (the dose that leaves the mouthpiece) contains: budesonide 160 micrograms/inhalation and formoterol fumarate dihydrate 4.5 micrograms/inhalation.

Each metered dose contains: budesonide 200 micrograms/inhalation and formoterol fumarate dihydrate 6 micrograms/inhalation.

Excipient: lactose monohydrate 730 micrograms per dose.

For a full list of excipients, see section 6.1.

3. PHARMACEUTICAL FORM

Inhalation powder.

White powder.

4. CLINICAL PARTICULARS

4.1 Therapeutic indications

Asthma

Symbicort Turbohaler is indicated in the regular treatment of asthma where use of a combination (inhaled corticosteroid and long-acting β_2 adrenoceptor agonist) is appropriate:

- patients not adequately controlled with inhaled corticosteroids and "as needed" inhaled short-acting β_2 adrenoceptor agonists.

or

- patients already adequately controlled on both inhaled corticosteroids and long-acting β_2 adrenoceptor agonists.

COPD

Symptomatic treatment of patients with severe COPD (FEV_1 < 50% predicted normal) and a history of repeated exacerbations, who have significant symptoms despite regular therapy with long-acting bronchodilators.

4.2 Posology and method of administration

Route of administration: For inhalation use.

Asthma

Symbicort Turbohaler is not intended for the initial management of asthma. The dosage of the components of Symbicort is individual and should be adjusted to the severity of the disease. This should be considered not only when treatment with combination products is initiated but also when the maintenance dose is adjusted. If an individual patient should require a combination of doses other than those available in the combination inhaler, appropriate doses of β_2 adrenoceptor agonists and/or corticosteroids by individual inhalers should be prescribed.

The dose should be titrated to the lowest dose at which effective control of symptoms is maintained. Patients should be regularly reassessed by their prescriber/health care provider so that the dosage of Symbicort remains optimal. When long-term control of symptoms is maintained with the lowest recommended dosage, then the next step could include a test of inhaled corticosteroid alone.

For Symbicort there are two treatment approaches:

A. Symbicort maintenance therapy: Symbicort is taken as regular maintenance treatment with a separate rapid-acting bronchodilator as rescue.

B. Symbicort maintenance and reliever therapy: Symbicort is taken as regular maintenance treatment and as needed in response to symptoms.

A. Symbicort maintenance therapy

Patients should be advised to have their separate rapid-acting bronchodilator available for rescue use at all times.

Recommended doses:

Adults (18 years and older): 1-2 inhalation twice daily. Some patients may require up to a maximum of 4 inhalations twice daily.

Adolescents (12 – 17 years): 1-2 inhalations twice daily.

In usual practice when control of symptoms is achieved with the twice daily regimen, titration to the lowest effective dose could include Symbicort given once daily, when in the opinion of the prescriber, a long-acting bronchodilator would be required to maintain control.

Increasing use of a separate rapid-acting bronchodilator indicates a worsening of the underlying condition and warrants a reassessment of the asthma therapy.

Children (6 years and older): A lower strength is available for children 6-11 years.

Children under 6 years*:* As only limited data are available, Symbicort is not recommended for children younger than 6 years.

B. Symbicort maintenance and reliever therapy

Patients take a daily maintenance dose of Symbicort and in addition take Symbicort as needed in response to symptoms. Patients should be advised to always have Symbicort available for rescue use.

Symbicort maintenance and reliever therapy should especially be considered for patients with :

- inadequate asthma control and in frequent need of reliever medication
- asthma exacerbations in the past requiring medical intervention

Close monitoring for dose-related adverse effects is needed in patients who frequently take high numbers of Symbicort as-needed inhalations.

Recommended doses:

Adults (18 years and older): The recommended maintenance dose is 2 inhalations per day, given either as one inhalation in the morning and evening or as 2 inhalations in either the morning or evening. For some patients a maintenance dose of 2 inhalations twice daily may be appropriate. Patients should take 1 additional inhalation as needed in response to symptoms. If symptoms persist after a few minutes, an additional inhalation should be taken. Not more than 6 inhalations should be taken on any single occasion.

A total daily dose of more than 8 inhalations is not normally needed; however, a total daily dose of up to 12 inhalations could be used for a limited period. Patients using more than 8 inhalations daily should be strongly recommended to seek medical advice. They should be reassessed and their maintenance therapy should be reconsidered.

Children and adolescents under 18 years: Symbicort maintenance and reliever therapy is not recommended for children and adolescents.

COPD

Recommended doses:

Adults: 2 inhalations twice daily

General information

Special patient groups:
There are no special dosing requirements for elderly patients. There are no data available for use of Symbicort in patients with hepatic or renal impairment. As budesonide and formoterol are primarily eliminated via hepatic metabolism, an increased exposure can be expected in patients with severe liver cirrhosis.

Instructions for correct use of Turbohaler:
Turbohaler is inspiratory flow-driven, which means that when the patient inhales through the mouthpiece, the substance will follow the inspired air into the airways.

Note: It is important to instruct the patient
- to carefully read the instructions for use in the patient information leaflet which is packed together with each inhaler
- to breathe in forcefully and deeply through the mouthpiece to ensure that an optimal dose is delivered to the lungs
- never to breathe out through the mouthpiece
- to replace the cover of the Symbicort Turbohaler after use

- to rinse their mouth out with water after inhaling the maintenance dose to minimise the risk of oropharyngeal thrush. If oropharyngeal thrush occurs, patients should also rinse their mouth with water after the as-needed inhalations.

The patient may not taste or feel any medication when using Symbicort Turbohaler due to the small amount of drug dispensed.

4.3 Contraindications

Hypersensitivity (allergy) to budesonide, formoterol or lactose (which contains small amounts of milk proteins).

4.4 Special warning and precautions for use

It is recommended that the dose is tapered when the treatment is discontinued and should not be stopped abruptly.

If patients find the treatment ineffective, or exceed the highest recommended dose of Symbicort, medical attention must be sought (see section 4.2). Sudden and progressive deterioration in control of asthma or COPD is potentially life threatening and the patient should undergo urgent medical assessment. In this situation, consideration should be given to the need for increased therapy with corticosteroids e.g. a course of oral corticosteroids, or antibiotic treatment if an infection is present.

Patients should be advised to have their rescue inhaler available at all times, either Symbicort (for asthma patients using Symbicort as maintenance and reliever therapy) or a separate rapid-acting bronchodilator (for all patients using Symbicort as maintenance therapy only).

Patients should be reminded to take their Symbicort maintenance dose as prescribed, even when asymptomatic. The prophylactic use of Symbicort, e.g. before exercise, has not been studied. The reliever inhalations of Symbicort should be taken in response to symptoms but are not intended for regular prophylactic use, e.g. before exercise. For such use, a separate rapid-acting bronchodilator should be considered.

Once asthma symptoms are controlled, consideration may be given to gradually reducing the dose of Symbicort. Regular review of patients as treatment is stepped down is important. The lowest effective dose of Symbicort should be used (see section 4.2).

Patients should not be initiated on Symbicort during an exacerbation, or if they have significantly worsening or acutely deteriorating asthma.

Serious asthma-related adverse events and exacerbations may occur during treatment with Symbicort. Patients should be asked to continue treatment but to seek medical advice if asthma symptoms remain uncontrolled or worsen after initiation with Symbicort.

As with other inhalation therapy, paradoxical bronchospasm may occur, with an immediate increase in wheezing and shortness of breath, after dosing. If the patient experiences paradoxical bronchospasm Symbicort should be discontinued immediately, the patient should be assessed and an alternative therapy instituted, if necessary. Paradoxical bronchospasm responds to a rapid-acting inhaled bronchodilator and should be treated straightaway (see section 4.8).

Systemic effects may occur with any inhaled corticosteroid, particularly at high doses prescribed for long periods. These effects are much less likely to occur with inhalation treatment than with oral corticosteroids. Possible systemic effects include Cushing's syndrome, Cushingoid features, adrenal suppression, growth retardation in children and adolescents, decrease in bone mineral density, cataract and glaucoma, and more rarely, a range of psychological or behavioural effects including psychomotor hyperactivity, sleep disorders, anxiety, depression or aggression (particularly in children) (see section 4.8).

It is recommended that the height of children receiving prolonged treatment with inhaled corticosteroids is regularly monitored. If growth is slowed, therapy should be re-evaluated with the aim of reducing the dose of inhaled corticosteroid to the lowest dose at which effective control of asthma is maintained, if possible. The benefits of the corticosteroid therapy and the possible risks of growth suppression must be carefully weighed. In addition consideration should be given to referring the patient to a paediatric respiratory specialist.

Limited data from long-term studies suggest that most children and adolescents treated with inhaled budesonide will ultimately achieve their adult target height.

However, an initial small but transient reduction in growth (approximately 1 cm) has been observed. This generally occurs within the first year of treatment.

Potential effects on bone density should be considered particularly in patients on high doses for prolonged periods that have co-existing risk factors for osteoporosis. Long-term studies with inhaled budesonide in children at mean daily doses of 400 micrograms (metered dose) or in adults at daily doses of 800 micrograms (metered dose) have not shown any significant effects on bone mineral density. No information regarding the effect of Symbicort at higher doses is available.

If there is any reason to suppose that adrenal function is impaired from previous systemic steroid therapy, care should be taken when transferring patients to Symbicort therapy.

The benefits of inhaled budesonide therapy would normally minimise the need for oral steroids, but patients transferring from oral steroids may remain at risk of impaired adrenal reserve for a considerable time. Recovery may take a considerable amount of time after cessation of oral steroid therapy and hence oral steroid-dependent patients transferred to inhaled budesonide may remain at risk from impaired adrenal function for some considerable time. In such circumstances HPA axis function should be monitored regularly.
The prolonged treatment with high doses of inhaled corticosteroids, particularly higher than recommended doses, may also result in clinically significant adrenal suppression. Therefore additional systemic corticosteroid cover should be considered during periods of stress such as severe infections or elective surgery. Rapid reduction in the dose of steroids can induce acute adrenal crisis. Symptoms and signs which might be seen in acute adrenal crisis may be somewhat vague but may include anorexia, abdominal pain, weight loss, tiredness, headache, nausea, vomiting, decreased level of consciousness, seizures, hypotension and hypoglycaemia.

Treatment with supplementary systemic steroids or inhaled budesonide should not be stopped abruptly.

During transfer from oral therapy to Symbicort, a generally lower systemic steroid action will be experienced which may result in the appearance of allergic or arthritic symptoms such as rhinitis, eczema and muscle and joint pain. Specific treatment should be initiated for these conditions. A general insufficient glucocorticosteroid effect should be suspected if, in rare cases, symptoms such as tiredness, headache, nausea and vomiting should occur. In these cases a temporary increase in the dose of oral glucocorticosteroids is sometimes necessary.

To minimise the risk of oropharyngeal candida infection, the patient should be instructed to rinse their mouth out with water after inhaling the maintenance dose. If oropharyngeal thrush occurs, patients should also rinse their mouth with water after the as-needed inhalations.

Concomitant treatment with itraconazole, ritonavir or other potent CYP3A4 inhibitors should be avoided (see section 4.5). If this is not possible the time interval between administration of the interacting drugs should be as long as possible. In patients using potent CYP3A4 inhibitors, Symbicort maintenance and reliever therapy is not recommended.

Symbicort should be administered with caution in patients with thyrotoxicosis, phaeochromocytoma, diabetes mellitus, untreated hypokalaemia, hypertrophic obstructive cardiomyopathy, idiopathic subvalvular aortic stenosis, severe hypertension, aneurysm or other severe cardiovascular disorders, such as ischaemic heart disease, tachyarrhythmias or severe heart failure.

Caution should be observed when treating patients with prolongation of the QTc-interval. Formoterol itself may induce prolongation of the QTc-interval.

The need for, and dose of inhaled corticosteroids should be re-evaluated in patients with active or quiescent pulmonary tuberculosis, fungal and viral infections in the airways.

Potentially serious hypokalaemia may result from high doses of β_2-adrenoceptor agonists. Concomitant treatment of β_2 adrenoceptor agonists with drugs which can induce hypokalaemia or potentiate a hypokalaemic effect, e.g. xanthine-derivatives, steroids and diuretics, may add to a possible hypokalaemic effect of the β_2 adrenoceptor agonist. Particular caution is recommended in unstable asthma with variable use of rescue bronchodilators, in acute severe asthma as the associated risk may be augmented by hypoxia and in other conditions when the likelihood for hypokalaemia is increased. It is recommended that serum potassium levels are monitored during these circumstances.

As for all β_2 adrenoceptor agonists, additional blood glucose controls should be considered in diabetic patients.

Symbicort Turbohaler contains lactose monohydrate (< 1 mg/inhalation). This amount does not normally cause problems in lactose intolerant people. The excipient lactose contains small amounts of milk proteins, which may cause allergic reactions.

4.5 Interaction with other medicinal products and other forms of interaction

Pharmacokinetic interactions
Potent inhibitors of CYP3A4 (eg, ketoconazole, itraconazole, voriconazole, posaconazole, clarithromycin, telithromycin, nefazodone and HIV protease inhibitors) are likely to markedly increase plasma levels of budesonide and concomitant use should be avoided. If this is not possible the time interval between administration of the inhibitor and budesonide should be as long as possible (section

4.4). In patients using potent CYP3A4 inhibitors, Symbicort maintenance and reliever therapy is not recommended.

The potent CYP3A4 inhibitor ketoconazole, 200 mg once daily, increased plasma levels of concomitantly orally administered budesonide (single dose of 3 mg) on average six-fold. When ketoconazole was administered 12 hours after budesonide the concentration was on average increased only three-fold showing that separation of the administration times can reduce the increase in plasma levels. Limited data about this interaction for high-dose inhaled budesonide indicates that marked increase in plasma levels (on average four fold) may occur if itraconazole, 200 mg once daily, is administered concomitantly with inhaled budesonide (single dose of 1000 μg).

Pharmacodynamic interactions
Beta-adrenergic blockers can weaken or inhibit the effect of formoterol. Symbicort should therefore not be given together with beta-adrenergic blockers (including eye drops) unless there are compelling reasons.

Concomitant treatment with quinidine, disopyramide, procainamide, phenothiazines, antihistamines (terfenadine), monoamine oxidase inhibitors and tricyclic antidepressants can prolong the QTc-interval and increase the risk of ventricular arrhythmias.

In addition L-Dopa, L-thyroxine, oxytocin and alcohol can impair cardiac tolerance towards β_2-sympathomimetics.

Concomitant treatment with monoamine oxidase inhibitors, including agents with similar properties such as furazolidone and procarbazine, may precipitate hypertensive reactions.

There is an elevated risk of arrhythmias in patients receiving concomitant anaesthesia with halogenated hydrocarbons.

Concomitant use of other beta-adrenergic drugs or anticholinergic drugs can have a potentially additive bronchodilating effect.

Hypokalaemia may increase the disposition towards arrhythmias in patients who are treated with digitalis glycosides.

Budesonide and formoterol have not been observed to interact with any other drugs used in the treatment of asthma.

4.6 Pregnancy and lactation

For Symbicort or the concomitant treatment with formoterol and budesonide, no clinical data on exposed pregnancies are available. Data from an embryo-fetal

development study in the rat, showed no evidence of any additional effect from the combination.

There are no adequate data from use of formoterol in pregnant women. In animal studies formoterol has caused adverse effects in reproduction studies at very high systemic exposure levels (see section 5.3).

Data on approximately 2000 exposed pregnancies indicate no increased teratogenic risk associated with the use of inhaled budesonide. In animal studies glucocorticosteroids have been shown to induce malformations (see section 5.3). This is not likely to be relevant for humans given recommended doses.

Animal studies have also identified an involvement of excess prenatal glucocorticoids in increased risks for intrauterine growth retardation, adult cardiovascular disease and permanent changes in glucocorticoid receptor density, neurotransmitter turnover and behaviour at exposures below the teratogenic dose range.

During pregnancy, Symbicort should only be used when the benefits outweigh the potential risks. The lowest effective dose of budesonide needed to maintain adequate asthma control should be used.

Budesonide is excreted in breast milk. However, at therapeutic doses no effects on the suckling child are anticipated. It is not known whether formoterol passes into human breast milk. In rats, small amounts of formoterol have been detected in maternal milk. Administration of Symbicort to women who are breastfeeding should only be considered if the expected benefit to the mother is greater than any possible risk to the child.

4.7 Effects on ability to drive and use machines

Symbicort has no or negligible influence on the ability to drive and use machines.

4.8 Undesirable effects

Since Symbicort contains both budesonide and formoterol, the same pattern of undesirable effects as reported for these substances may occur. No increased incidence of adverse reactions has been seen following concurrent administration of the two compounds. The most common drug related adverse reactions are pharmacologically predictable side-effects of β_2 adrenoceptor agonist therapy, such as tremor and palpitations. These tend to be mild and usually disappear within a few days of treatment. In a 3-year clinical trial with budesonide in COPD, skin bruises and pneumonia occurred at a frequencies of 10% and 6%, respectively, compared with 4% and 3% in the placebo group ($p<0.001$ and $p<0.01$, respectively).

Adverse reactions, which have been associated with budesonide or formoterol, are given below, listed by system organ class and frequency. Frequency are defined as:

very common (≥1/10), common (≥1/100 to <1/10), uncommon (≥1/1000 to <1/100), rare (≥1/10 000 to <1/1000) and very rare (<1/10 000).

Table 1

SOC	**Frequency**	**Adverse Drug reaction**
Infections and infestations	Common	Candida infections in the oropharynx
Immune system disorders	Rare	Immediate and delayed hypersensitivity reactions, e.g. exanthema, urticaria, pruritus, dermatitis, angioedema and anaphylactic reaction
Endocrine disorders	Very rare	Cushing's syndrome, adrenal suppression, growth retardation, decrease in bone mineral density
Metabolism and nutrition disorders	Rare	Hypokalaemia
	Very rare	Hyperglycaemia
Psychiatric disorders	Uncommon	Aggression, psychomotor hyperactivity, anxiety, sleep disorders
	Very rare	Depression, behavioural changes (predominantly in children)
Nervous system disorders	Common	Headache, tremor
	Uncommon	Dizziness
	Very rare	Taste disturbances
Eye disorders	Very rare	Cataract and glaucoma
Cardiac disorders	Common	Palpitations
	Uncommon	Tachycardia
	Rare	Cardiac arrhythmias, e.g. atrial fibrillation, supraventricular tachycardia, extrasystoles
	Very rare	Angina pectoris. Prolongation of QTc-interval

Vascular disorders	Very rare	Variations in blood pressure
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	Common	Mild irritation in the throat, coughing, hoarseness
	Rare	Bronchospasm
Gastrointestinal disorders	Uncommon	Nausea
Skin and subcutaneous tissue disorders	Uncommon	Bruises
Musculoskeletal and connective tissue disorders	Uncommon	Muscle cramps

Candida infection in the oropharynx is due to drug deposition. Advising the patient to rinse the mouth out with water after each dose will minimise the risk. Oropharyngeal Candida infection usually responds to topical anti-fungal treatment without the need to discontinue the inhaled corticosteroid.

As with other inhalation therapy, paradoxical bronchospasm may occur very rarely, affecting less than 1 in 10,000 people, with an immediate increase in wheezing and shortness of breath after dosing. Paradoxical bronchospasm responds to a rapid-acting inhaled bronchodilator and should be treated straightaway. Symbicort should be discontinued immediately, the patient should be assessed and an alternative therapy instituted if necessary (see section 4.4).

Systemic effects of inhaled corticosteroids may occur, particularly at high doses prescribed for prolonged periods. These effects are much less likely to occur than with oral corticosteroids. Possible systemic effects include Cushing's Syndrome, Cushingoid features, adrenal suppression, growth retardation in children and adolescents, decrease in bone mineral density, cataract and glaucoma. Increased susceptibility to infections and impairment of the ability to adapt to stress may also occur. Effects are probably dependent on dose, exposure time, concomitant and previous steroid exposure and individual sensitivity.

Treatment with β_2 adrenoceptor agonists may result in an increase in blood levels of insulin, free fatty acids, glycerol and ketone bodies.

4.9 Overdose

An overdose of formoterol would likely lead to effects that are typical for β_2 adrenoceptor agonists: tremor, headache, palpitations. Symptoms reported from

isolated cases are tachycardia, hyperglycaemia, hypokalaemia, prolonged QTc-interval, arrhythmia, nausea and vomiting. Supportive and symptomatic treatment may be indicated. A dose of 90 micrograms administered during three hours in patients with acute bronchial obstruction raised no safety concerns.

Acute overdosage with budesonide, even in excessive doses, is not expected to be a clinical problem. When used chronically in excessive doses, systemic glucocorticosteroid effects, such as hypercorticism and adrenal suppression, may appear.

If Symbicort therapy has to be withdrawn due to overdose of the formoterol component of the drug, provision of appropriate inhaled corticosteroid therapy must be considered.

5. PHARMACOLOGICAL PROPERTIES

5.1 Pharmacodynamic properties

Pharmacotherapeutic group: Adrenergics and other drugs for obstructive airway diseases.

ATC-code: R03AK07

Mechanisms of action and pharmacodynamic effects
Symbicort contains formoterol and budesonide, which have different modes of action and show additive effects in terms of reduction of asthma exacerbations. The specific properties of budesonide and formoterol allow the combination to be used either as maintenance and reliever therapy or as maintenance treatment of asthma.

Budesonide
Budesonide is a glucocorticosteroid which when inhaled has a dose-dependent anti-inflammatory action in the airways, resulting in reduced symptoms and fewer asthma exacerbations. Inhaled budesonide has less severe adverse effects than systemic corticosteroids. The exact mechanism responsible for the anti-inflammatory effect of glucocorticosteroids is unknown.

Formoterol
Formoterol is a selective β_2 adrenoceptor agonist that when inhaled results in rapid and long-acting relaxation of bronchial smooth muscle in patients with reversible airways obstruction. The bronchodilating effect is dose-dependent, with an onset of effect within 1-3 minutes. The duration of effect is at least 12 hours after a single dose.

Budesonide/Formoterol
Asthma

Clinical efficacy for budesonide/formoterol maintenance therapy
Clinical studies in adults have shown that the addition of formoterol to budesonide improved asthma symptoms and lung function, and reduced exacerbations.

In two 12-week studies the effect on lung function of budesonide/formoterol was equal to that of the free combination of budesonide and formoterol, and exceeded that of budesonide alone. All treatment arms used a short-acting β_2 adrenoceptor agonist as needed. There was no sign of attenuation of the anti-asthmatic effect over time.

In a 12-week paediatric study 85 children aged 6-11 years were treated with a maintenance dose of budesonide/formoterol (2 inhalations of 80 micrograms/4.5 micrograms/inhalation twice daily), and a short-acting β_2-adrenoceptor agonist as needed. Lung function was improved and the treatment was well tolerated compared to the corresponding dose of budesonide alone.

Clinical efficacy for budesonide/formoterol maintenance and reliever therapy
A total of 12076 asthma patients were included in 5 double-blind clinical studies (4447 were randomised to budesonide/formoterol maintenance and reliever therapy) for 6 or 12 months. Patients were required to be symptomatic despite use of inhaled glucocorticosteroids.

Budesonide/formoterol maintenance and reliever therapy provided statistically significant and clinically meaningful reductions in severe exacerbations for all comparisons in all 5 studies. This included a comparison with budesonide/formoterol at a higher maintenance dose with terbutaline as reliever (study 735) and budesonide/formoterol at the same maintenance dose with either formoterol or terbutaline as reliever (study 734) (Table 2). In Study 735, lung function, symptom control, and reliever use were similar in all treatment groups. In Study 734, symptoms and reliever use were reduced and lung function improved, compared with both comparator treatments. In the 5 studies combined, patients receiving budesonide/formoterol maintenance and reliever therapy used, on average, no reliever inhalations on 57% of treatment days. There was no sign of development of tolerance over time.

Table 2 Overview of severe exacerbations in clinical studies

Study No. Duration	Treatment groups	n	Severe exacerbations[a]	
			Events	Events/ patient-year
Study 735 6 months	**Budesonide/formoterol 160/4.5 µg bd + as needed**	**1103**	**125**	**0.23**[b]
	Budesonide/formoterol 320/9 µg bd + terbutaline 0.4 mg as needed	1099	173	0.32
	Salmeterol/fluticasone 2 x 25/125 µg bd + terbutaline 0.4 mg as needed	1119	208	0.38
Study 734	**Budesonide/formoterol 160/4.5 µg bd + as needed**	**1107**	**194**	**0.19**[b]

Study No. Duration	Treatment groups	n	Severe exacerbations[a]	
			Events	Events/ patient-year
12 months	Budesonide/formoterol 160/4.5 µg bd + formoterol 4.5 µg as needed	1137	296	0.29
	Budesonide/formoterol 160/4.5 µg bd + terbutaline 0.4 mg as needed	1138	377	0.37

[a] Hospitalisation/emergency room treatment or treatment with oral steroids

[b] Reduction in exacerbation rate is statistically significant (P value <0.01) for both comparisons

In 2 other studies with patients seeking medical attention due to acute asthma symptoms, budesonide/formoterol provided rapid and effective relief of bronchoconstriction similar to salbutamol and formoterol.

COPD
In two 12-month studies, the effects on lung function and the rate of exacerbation (defined as courses of oral steroids and/or course of antibiotics and/or hospitalisations) in patients with severe COPD was evaluated. Median FEV_1 at inclusion in the trials was 36% of predicted normal. The mean number of exacerbations per year (as defined above) was significantly reduced with budesonide/formoterol as compared with treatment with formoterol alone or placebo (mean rate 1.4 compared with 1.8-1.9 in the placebo/formoterol group). The mean number of days on oral corticosteroids/patient during the 12 months was slightly reduced in the budesonide/formoterol group (7-8 days/patient/year compared with 11-12 and 9-12 days in the placebo and formoterol groups, respectively). For changes in lung-function parameters, such as FEV_1, budesonide/formoterol was not superior to treatment with formoterol alone.

5.2 Pharmacokinetic properties

Absorption
The fixed-dose combination of budesonide and formoterol, and the corresponding monoproducts have been shown to be bioequivalent with regard to systemic exposure of budesonide and formoterol, respectively. In spite of this, a small increase in cortisol suppression was seen after administration of the fixed-dose combination compared to the monoproducts. The difference is considered not to have an impact on clinical safety.

There was no evidence of pharmacokinetic interactions between budesonide and formoterol.

Pharmacokinetic parameters for the respective substances were comparable after the administration of budesonide and formoterol as monoproducts or as the fixed-dose combination. For budesonide, AUC was slightly higher, rate of absorption more rapid and maximal plasma concentration higher after administration of the fixed combination. For formoterol, maximal plasma concentration was similar after administration of the fixed combination. Inhaled budesonide is rapidly absorbed and

the maximum plasma concentration is reached within 30 minutes after inhalation. In studies, mean lung deposition of budesonide after inhalation via the powder inhaler ranged from 32% to 44% of the delivered dose. The systemic bioavailability is approximately 49% of the delivered dose. In children 6-16 years of age the lung deposition falls in the same range as in adults for the same given dose. The resulting plasma concentrations were not determined.

Inhaled formoterol is rapidly absorbed and the maximum plasma concentration is reached within 10 minutes after inhalation. In studies the mean lung deposition of formoterol after inhalation via the powder inhaler ranged from 28% to 49% of the delivered dose. The systemic bioavailability is about 61% of the delivered dose.

Distribution and metabolism
Plasma protein binding is approximately 50% for formoterol and 90% for budesonide. Volume of distribution is about 4 l/kg for formoterol and 3 l/kg for budesonide. Formoterol is inactivated via conjugation reactions (active O-demethylated and deformylated metabolites are formed, but they are seen mainly as inactivated conjugates). Budesonide undergoes an extensive degree (approximately 90%) of biotransformation on first passage through the liver to metabolites of low glucocorticosteroid activity. The glucocorticosteroid activity of the major metabolites, 6-beta-hydroxy-budesonide and 16-alfa-hydroxy-prednisolone, is less than 1% of that of budesonide. There are no indications of any metabolic interactions or any displacement reactions between formoterol and budesonide.

Elimination
The major part of a dose of formoterol is transformed by liver metabolism followed by renal elimination. After inhalation, 8% to 13% of the delivered dose of formoterol is excreted unmetabolised in the urine. Formoterol has a high systemic clearance (approximately 1.4 l/min) and the terminal elimination half-life averages 17 hours.

Budesonide is eliminated via metabolism mainly catalysed by the enzyme CYP3A4. The metabolites of budesonide are eliminated in urine as such or in conjugated form. Only negligible amounts of unchanged budesonide have been detected in the urine. Budesonide has a high systemic clearance (approximately 1.2 l/min) and the plasma elimination half-life after i.v. dosing averages 4 hours.

The pharmacokinetics of budesonide or formoterol in patients with renal failure are unknown. The exposure of budesonide and formoterol may be increased in patients with liver disease.

5.3 Preclinical safety data

The toxicity observed in animal studies with budesonide and formoterol, given in combination or separately, were effects associated with exaggerated pharmacological activity.

In animal reproduction studies, corticosteroids such as budesonide have been shown to induce malformations (cleft palate, skeletal malformations). However, these animal experimental results do not seem to be relevant in humans at the recommended doses. Animal reproduction studies with formoterol have shown a somewhat reduced fertility in male rats at high systemic exposure and implantation losses as well as decreased early postnatal survival and birth weight at considerably higher systemic exposures than those reached during clinical use. However, these animal experimental results do not seem to be relevant in humans.

6. PHARMACEUTICAL PARTICULARS

6.1 List of excipients

Lactose monohydrate (which contains milk proteins).

6.2 Incompatibilities

Not applicable.

6.3 Shelf-life

2 years.

6.4 Special precautions for storage

Do not store above 30°C. Keep the container tightly closed, in order to protect from moisture.

6.5 Nature and contents of container

Symbicort Turbohaler is an inspiratory flow-driven, multidose powder inhaler. The inhaler is white with a red turning grip. The inhaler is made of different plastic materials (PP, PC, HDPE, LDPE, LLDPE, PBT). In each secondary package there are 1, 2, 3, 10 or 18 inhaler(s) containing 60 or 120 doses. Not all pack-sizes may be marketed.

6.6 Instructions for use, handling and disposal

No special requirements.

7. MARKETING AUTHORISATION HOLDER

AstraZeneca UK Limited,
600 Capability Green,
Luton, LU1 3LU, UK.

8. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

PL 17901/0092

9. DATE OF FIRST AUTHORISATION/RENEWAL OF AUTHORISATION

Date of first authorisation: 15th May 2001

Date of last renewal: 19th February 2010

10. DATE OF REVISION OF THE TEXT

1st November 2011

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Symbicort® Turbohaler® 400 micrograms/12 micrograms/inhalation, inhalation powder.

2. QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION

Each delivered dose (the dose that leaves the mouthpiece) contains: budesonide 320 micrograms/inhalation and formoterol fumarate dihydrate 9 micrograms/inhalation.

Each metered dose contains: budesonide 400 micrograms/inhalation and formoterol fumarate dihydrate 12 micrograms/inhalation.

Excipient: lactose monohydrate 491 micrograms per dose.

For a full list of excipients, see section 6.1.

3. PHARMACEUTICAL FORM

Inhalation powder.

White powder.

4. CLINICAL PARTICULARS

4.1 Therapeutic indications

Asthma

Symbicort Turbohaler is indicated in the regular treatment of asthma where use of a combination (inhaled corticosteroid and long-acting β_2 adrenoceptor agonist) is appropriate:

- patients not adequately controlled with inhaled corticosteroids and "as needed" inhaled short-acting β_2 adrenoceptor agonists.

or

- patients already adequately controlled on both inhaled corticosteroids and long-acting β_2 adrenoceptor agonists.

COPD

Symptomatic treatment of patients with severe COPD (FEV_1 < 50% predicted normal) and a history of repeated exacerbations, who have significant symptoms despite regular therapy with long-acting bronchodilators.

4.2 Posology and method of administration

Route of administration: For inhalation use.

Asthma

Symbicort Turbohaler is not intended for the initial management of asthma. The dosage of the components of Symbicort is individual and should be adjusted to the severity of the disease. This should be considered not only when treatment with combination products is initiated but also when the maintenance dose is adjusted. If an individual patient should require a combination of doses other than those available in the combination inhaler, appropriate doses of β_2 adrenoceptor agonists and/or corticosteroids by individual inhalers should be prescribed.

Recommended doses:

Adults (18 years and older): 1 inhalation twice daily. Some patients may require up to a maximum of 2 inhalations twice daily.

Adolescents (12-17 years): 1 inhalation twice daily.

Patients should be regularly reassessed by their prescriber/health care provider, so that the dosage of Symbicort remains optimal. The dose should be titrated to the lowest dose at which effective control of symptoms is maintained. When long-term control of symptoms is maintained with the lowest recommended dosage, then the next step could include a test of inhaled corticosteroid alone.

In usual practice when control of symptoms is achieved with the twice daily regimen, titration to the lowest effective dose could include Symbicort given once daily, when in the opinion of the prescriber, a long-acting bronchodilator would be required to maintain control.

Increasing use of a separate rapid-acting bronchodilator indicates a worsening of the underlying condition and warrants a reassessment of the asthma therapy.

Children (6 years and older): A lower strength is available for children 6-11 years.

Children under 6 years: As only limited data are available, Symbicort is not recommended for children younger than 6 years.

Symbicort 400/12 should be used as Symbicort maintenance therapy only. Lower strengths are available for the Symbicort maintenance and reliever therapy regimen.

COPD

Recommended doses:

Adults: 1 inhalation twice daily.

General information
Special patient groups: There are no special dosing requirements for elderly patients. There are no data available for use of Symbicort in patients with hepatic or renal impairment. As budesonide and formoterol are primarily eliminated via hepatic metabolism, an increased exposure can be expected in patients with severe liver cirrhosis.

Instructions for correct use of Turbohaler:
Turbohaler is inspiratory flow-driven, which means that when the patient inhales through the mouthpiece, the substance will follow the inspired air into the airways.

Note: It is important to instruct the patient

- to carefully read the instructions for use in the patient information leaflet which is packed together with each inhaler
- to breathe in forcefully and deeply through the mouthpiece to ensure that an optimal dose is delivered to the lungs
- never to breathe out through the mouthpiece
- to replace the cover of the Symbicort Turbohaler after use

- to rinse their mouth out with water after inhaling the maintenance dose to minimise the risk of oropharyngeal thrush.

The patient may not taste or feel any medication when using Symbicort Turbohaler due to the small amount of drug dispensed.

4.3 Contraindications

Hypersensitivity (allergy) to budesonide, formoterol or lactose (which contains small amounts of milk protein).

4.4 Special warning and precautions for use

It is recommended that the dose is tapered when the treatment is discontinued and should not be stopped abruptly.

If patients find the treatment ineffective, or exceed the highest recommended dose of Symbicort, medical attention must be sought (see section 4.2). Increasing use of rescue bronchodilators indicates a worsening of the underlying condition and warrants a reassessment of the asthma therapy. Sudden and progressive deterioration in control of asthma or COPD is potentially life threatening and the patient should undergo urgent medical assessment. In this situation consideration should be given to the need for increased therapy with corticosteroids e.g. a course of oral corticosteroids, or antibiotic treatment if an infection is present.

Patients should be advised to have their rescue inhaler available at all times.

Patients should be reminded to take their Symbicort maintenance dose as prescribed, even when asymptomatic.

Once asthma symptoms are controlled, consideration may be given to gradually reducing the dose of Symbicort. Regular review of patients as treatment is stepped down is important. The lowest effective dose of Symbicort should be used (see section 4.2).

Patients should not be initiated on Symbicort during an exacerbation, or if they have significantly worsening or acutely deteriorating asthma.

Serious asthma-related adverse events and exacerbations may occur during treatment with Symbicort. Patients should be asked to continue treatment but to seek medical advice if asthma symptoms remain uncontrolled or worsen after initiation of Symbicort.

As with other inhalation therapy, paradoxical bronchospasm may occur, with an immediate increase in wheezing and shortness of breath after dosing. If the patient experiences paradoxical bronchospasm Symbicort should be discontinued immediately, the patient should be assessed and an alternative therapy instituted, if necessary. Paradoxical bronchospasm responds to a rapid-acting inhaled bronchodilator and should be treated straightaway (see section 4.8).

Systemic effects may occur with any inhaled corticosteroid, particularly at high doses prescribed for long periods. These effects are much less likely to occur with inhalation treatment than with oral corticosteroids. Possible systemic effects include Cushing's syndrome, Cushingoid features, adrenal suppression, growth retardation in children and adolescents, decrease in bone mineral density, cataract and glaucoma, and more rarely, a range of psychological or behavioural effects including psychomotor hyperactivity, sleep disorders, anxiety, depression or aggression (particularly in children) (see section 4.8).

It is recommended that the height of children receiving prolonged treatment with inhaled corticosteroids is regularly monitored. If growth is slowed, therapy should be re-evaluated with the aim of reducing the dose of inhaled corticosteroid to the lowest dose at which effective control of asthma is maintained, if possible. The benefits of the corticosteroid therapy and the possible risks of growth suppression must be carefully weighed. In addition consideration should be given to referring the patient to a paediatric respiratory specialist.

Limited data from long-term studies suggest that most children and adolescents treated with inhaled budesonide will ultimately achieve their adult target height. However, an initial small but transient reduction in growth (approximately 1 cm) has been observed. This generally occurs within the first year of treatment.

Potential effects on bone should be considered, particularly in patients on high doses for prolonged periods that have co-existing risk factors for osteoporosis.

Long-term studies with inhaled budesonide in children at mean daily doses of 400 micrograms (metered dose) or in adults at daily doses of 800 micrograms (metered dose) have not shown any significant effects on bone mineral density. No information regarding the effect of Symbicort at higher doses is available.

If there is any reason to suppose that adrenal function is impaired from previous systemic steroid therapy, care should be taken when transferring patients to Symbicort therapy.

The benefits of inhaled budesonide therapy would normally minimise the need for oral steroids, but patients transferring from oral steroids may remain at risk of impaired adrenal reserve for a considerable time. Recovery may take a considerable amount of time after cessation of oral steroid therapy and hence oral steroid-dependent patients transferred to inhaled budesonide may remain at risk from impaired adrenal function for some considerable time. In such circumstances HPA axis function should be monitored regularly.

Prolonged treatment with high doses of inhaled corticosteroids, particularly higher than recommended doses, may also result in clinically significant adrenal suppression. Therefore additional systemic corticosteroid cover should be considered during periods of stress such as severe infections or elective surgery. Rapid reduction in the dose of steroids can induce acute adrenal crisis. Symptoms and signs which might be seen in acute adrenal crisis may be somewhat vague but may include anorexia, abdominal pain, weight loss, tiredness, headache, nausea, vomiting, decreased level of consciousness, seizures, hypotension and hypoglycaemia.

Treatment with supplementary systemic steroids or inhaled budesonide should not be stopped abruptly.

During transfer from oral therapy to Symbicort, a generally lower systemic steroid action will be experienced which may result in the appearance of allergic or arthritic symptoms such as rhinitis, eczema and muscle and joint pain. Specific treatment should be initiated for these conditions. A general insufficient glucocorticosteroid effect should be suspected if, in rare cases, symptoms such as tiredness, headache, nausea and vomiting should occur. In these cases a temporary increase in the dose of oral glucocorticosteroids is sometimes necessary.

To minimise the risk of oropharyngeal candida infection, the patient should be instructed to rinse their mouth out with water after inhaling the maintenance dose.

Concomitant treatment with itraconazole, ritonavir or other potent CYP3A4 inhibitors should be avoided (see section 4.5). If this is not possible, the time interval between administration of the interacting drugs should be as long as possible.

Symbicort should be administered with caution in patients with thyrotoxicosis, phaeochromocytoma, diabetes mellitus, untreated hypokalaemia, hypertrophic obstructive cardiomyopathy, idiopathic subvalvular aortic stenosis, severe hypertension, aneurysm or other severe cardiovascular disorders, such as ischaemic heart disease, tachyarrhythmias or severe heart failure.

Caution should be observed when treating patients with prolongation of the QTc-interval. Formoterol itself may induce prolongation of the QTc-interval.

The need for, and dose of inhaled corticosteroids should be re-evaluated in patients with active or quiescent pulmonary tuberculosis, fungal and viral infections in the airways.

Potentially serious hypokalaemia may result from high doses of β_2 adrenoceptor agonists. Concomitant treatment of β_2 adrenoceptor agonists with drugs which can induce hypokalaemia or potentiate a hypokalaemic effect, e.g. xanthine-derivatives, steroids and diuretics, may add to a possible hypokalaemic effect of the β_2 adrenoceptor agonist. Particular caution is recommended in unstable asthma with variable use of rescue bronchodilators, in acute severe asthma as the associated risk may be augmented by hypoxia and in other conditions when the likelihood for hypokalaemia is increased. It is recommended that serum potassium levels are monitored during these circumstances.

As for all β_2 adrenoceptor agonists, additional blood glucose controls should be considered in diabetic patients.

Symbicort Turbohaler contains lactose monohydrate (< 1 mg/inhalation). This amount does not normally cause problems in lactose intolerant people. The excipient lactose contains small amounts of milk proteins, which may cause allergic reactions.

4.5 Interaction with other medicinal products and other forms of interaction

Pharmacokinetic interactions
Potent inhibitors of CYP3A4 (eg, ketoconazole, itraconazole, voriconazole, posaconazole, clarithromycin, telithromycin, nefazodone and HIV protease inhibitors) are likely to markedly increase plasma levels of budesonide and concomitant use should be avoided. If this is not possible the time interval between administration of the inhibitor and budesonide should be as long as possible (see section 4.4).

The potent CYP3A4 inhibitor ketoconazole, 200 mg once daily, increased plasma levels of concomitantly orally administered budesonide (single dose of 3 mg) on average six-fold. When ketoconazole was administered 12 hours after budesonide the concentration was on average increased only three-fold showing that separation of the administration times can reduce the increase in plasma levels. Limited data

about this interaction for high-dose inhaled budesonide indicates that marked increases in plasma levels (on average four fold) may occur if itraconazole, 200 mg once daily, is administered concomitantly with inhaled budesonide (single dose of 1000 μg).

Pharmacodynamic interactions
Beta-adrenergic blockers can weaken or inhibit the effect of formoterol. Symbicort should therefore not be given together with beta-adrenergic blockers (including eye drops) unless there are compelling reasons.

Concomitant treatment with quinidine, disopyramide, procainamide, phenothiazines, antihistamines (terfenadine), monoamine oxidase inhibitors and tricyclic antidepressants can prolong the QTc-interval and increase the risk of ventricular arrhythmias.

In addition L-Dopa, L-thyroxine, oxytocin and alcohol can impair cardiac tolerance towards β_2-sympathomimetics.

Concomitant treatment with monoamine oxidase inhibitors, including agents with similar properties such as furazolidone and procarbazine, may precipitate hypertensive reactions.

There is an elevated risk of arrhythmias in patients receiving concomitant anaesthesia with halogenated hydrocarbons.

Concomitant use of other beta-adrenergic drugs or anticholinergic drugs can have a potentially additive bronchodilating effect.

Hypokalaemia may increase the disposition towards arrhythmias in patients who are treated with digitalis glycosides.

Budesonide and formoterol have not been observed to interact with any other drugs used in the treatment of asthma.

4.6 Pregnancy and lactation

For Symbicort or the concomitant treatment with formoterol and budesonide, no clinical data on exposed pregnancies are available. Data from an embryo-fetal development study in the rat, showed no evidence of any additional effect from the combination.

There are no adequate data from use of formoterol in pregnant women. In animal studies formoterol has caused adverse effects in reproduction studies at very high systemic exposure levels (see section 5.3).

Data on approximately 2000 exposed pregnancies indicate no increased teratogenic risk associated with the use of inhaled budesonide. In animal studies

glucocorticosteroids have been shown to induce malformations (see section 5.3). This is not likely to be relevant for humans given recommended doses.

Animal studies have also identified an involvement of excess prenatal glucocorticoids in increased risks for intrauterine growth retardation, adult cardiovascular disease and permanent changes in glucocorticoid receptor density, neurotransmitter turnover and behaviour at exposures below the teratogenic dose range.

During pregnancy, Symbicort should only be used when the benefits outweigh the potential risks. The lowest effective dose of budesonide needed to maintain adequate asthma control should be used.

Budesonide is excreted in breast milk. However, at therapeutic doses no effects on the suckling child are anticipated. It is not known whether formoterol passes into human breast milk. In rats, small amounts of formoterol have been detected in maternal milk. Administration of Symbicort to women who are breast-feeding should only be considered if the expected benefit to the mother is greater than any possible risk to the child.

4.7 Effects on ability to drive and use machines

Symbicort has no or negligible influence on the ability to drive and use machines.

4.8 Undesirable effects

Since Symbicort contains both budesonide and formoterol, the same pattern of undesirable effects as reported for these substances may occur. No increased incidence of adverse reactions has been seen following concurrent administration of the two compounds. The most common drug related adverse reactions are pharmacologically predictable side-effects of β_2 adrenoceptor agonist therapy, such as tremor and palpitations. These tend to be mild and usually disappear within a few days of treatment. In a 3-year clinical trial with budesonide in COPD, skin bruises and pneumonia occurred at a frequency of 10% and 6%, respectively, compared with 4% and 3% in the placebo group ($p<0.001$ and $p<0.01$, respectively).

Adverse reactions, which have been associated with budesonide or formoterol, are given below, listed by system organ class and frequency. Frequencies are defined as: very common (≥1/10), common (≥1/100 to <1/10), uncommon (≥1/1000 to <1/100), rare (≥1/10 000 to <1/1000) and very rare (<1/10 000).

Table 1

SOC	**Frequency**	**Adverse Drug reaction**
Infections and infestations	Common	Candida infections in the oropharynx

Immune system disorders	Rare	Immediate and delayed hypersensitivity reactions, e.g. exanthema, urticaria, pruritus, dermatitis, angioedema and anaphylactic reaction
Endocrine disorders	Very rare	Cushing's syndrome, adrenal suppression, growth retardation, decrease in bone mineral density
Metabolism and nutrition disorders	Rare	Hypokalaemia
	Very rare	Hyperglycaemia
Psychiatric disorders	Uncommon	Aggression, psychomotor hyperactivity, anxiety, sleep disorders
	Very rare	Depression, behavioural changes (predominantly in children)
Nervous system disorders	Common	Headache, tremor
	Uncommon	Dizziness
	Very rare	Taste disturbances
Eye disorders	Very rare	Cataract and glaucoma
Cardiac disorders	Common	Palpitations
	Uncommon	Tachycardia
	Rare	Cardiac arrhythmias, eg. atrial fibrillation, supraventricular tachycardia, extrasystoles
	Very rare	Angina pectoris. Prolongation of QTc- interval
Vascular disorders	Very rare	Variations in blood pressure
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	Common	Mild irritation in the throat, coughing, hoarseness
	Rare	Bronchospasm
Gastrointestinal disorders	Uncommon	Nausea

Skin and subcutaneous tissue disorders	Uncommon	Bruises
Musculoskeletal and connective tissue disorders	Uncommon	Muscle cramps

Candida infection in the oropharynx is due to drug deposition. Advising the patient to rinse the mouth out with water after each dose will minimise the risk. Oropharyngeal Candida infection usually responds to topical anti-fungal treatment without the need to discontinue the inhaled corticosteroid.

As with other inhalation therapy, paradoxical bronchospasm may occur very rarely, affecting less than 1 in 10,000 people, with an immediate increase in wheezing and shortness of breath after dosing. Paradoxical bronchospasm responds to a rapid-acting inhaled bronchodilator and should be treated straightaway. Symbicort should be discontinued immediately, the patient should be assessed and an alternative therapy instituted if necessary (see section 4.4).

Systemic effects of inhaled corticosteroids may occur, particularly at high doses prescribed for prolonged periods. These effects are much less likely to occur than with oral corticosteroids. Possible systemic effects include Cushing's Syndrome, Cushingoid features, adrenal suppression, growth retardation in children and adolescents, decrease in bone mineral density, cataract and glaucoma. Increased susceptibility to infections and impairment of the ability to adapt to stress may also occur. Effects are probably dependent on dose, exposure time, concomitant and previous steroid exposure and individual sensitivity.

Treatment with β_2 adrenoceptor agonists may result in an increase in blood levels of insulin, free fatty acids, glycerol and ketone bodies.

4.9 Overdose

An overdose of formoterol would likely lead to effects that are typical for β_2 adrenoceptor agonists: tremor, headache, palpitations. Symptoms reported from isolated cases are tachycardia, hyperglycaemia, hypokalaemia, prolonged QTc-interval, arrhythmia, nausea and vomiting. Supportive and symptomatic treatment may be indicated. A dose of 90 micrograms administered during three hours in patients with acute bronchial obstruction raised no safety concerns.

Acute overdosage with budesonide, even in excessive doses, is not expected to be a clinical problem. When used chronically in excessive doses, systemic glucocorticosteroid effects, such as hypercorticism and adrenal suppression, may appear.

If Symbicort therapy has to be withdrawn due to overdose of the formoterol component of the drug, provision of appropriate inhaled corticosteroid therapy must be considered.

5. PHARMACOLOGICAL PROPERTIES

5.1 Pharmacodynamic properties

Pharmacotherapeutic group: Adrenergics and other drugs for obstructive airway diseases.

ATC-code: R03AK07

Mechanisms of action and pharmacodynamic effects
Symbicort contains formoterol and budesonide, which have different modes of action and show additive effects in terms of reduction of asthma exacerbations. The mechanisms of action of the two substances, respectively are discussed below.

Budesonide
Budesonide is a glucocorticosteroid which when inhaled has a dose-dependent anti-inflammatory action in the airways, resulting in reduced symptoms and fewer asthma exacerbations. Inhaled budesonide has less severe adverse effects than systemic corticosteroids. The exact mechanism responsible for the anti-inflammatory effect of glucocorticosteroids is unknown.

Formoterol
Formoterol is a selective β_2 adrenoceptor agonist that when inhaled results in rapid and long-acting relaxation of bronchial smooth muscle in patients with reversible airways obstruction. The bronchodilating effect is dose-dependent, with an onset of effect within 1-3 minutes. The duration of effect is at least 12 hours after a single dose.

Budesonide/Formoterol
Asthma
Clinical studies in adults have shown that the addition of formoterol to budesonide improved asthma symptoms and lung function, and reduced exacerbations.

In two 12-week studies, the effect on lung function of budesonide/formoterol was equal to that of the free combination of budesonide and formoterol, and exceeded that of budesonide alone. All treatment arms used a short-acting β_2 adrenoceptor agonist as needed. There was no sign of attenuation of the anti-asthmatic effect over time.

In a 12-week paediatric study 85 children aged 6-11 years were treated with a maintenance dose of budesonide/formoterol (2 inhalations of 80 micrograms/4.5 micrograms/inhalation twice daily), and a short-acting β_2 adrenoceptor agonist as

needed. Lung function was improved and the treatment was well tolerated compared to the corresponding dose of budesonide alone.

COPD

In two 12-month studies, the effect on lung function and the rate of exacerbation (defined as courses of oral steroids and/or course of antibiotics and/or hospitalisations) in patients with severe COPD was evaluated. Median FEV_1 at inclusion in the trials was 36% of predicted normal. The mean number of exacerbations per year (as defined above) was significantly reduced with budesonide/formoterol as compared with treatment with formoterol alone or placebo (mean rate 1.4 compared with 1.8-1.9 in the placebo/formoterol group). The mean number of days on oral corticosteroids/patient during the 12 months was slightly reduced in the budesonide/formoterol group (7-8 days/patient/year compared with 11-12 and 9-12 days in the placebo and formoterol groups, respectively). For changes in lung-function parameters, such as FEV_1, budesonide/formoterol was not superior to treatment with formoterol alone.

5.2 Pharmacokinetic properties

Absorption

The fixed-dose combination of budesonide and formoterol and the corresponding monoproducts have been shown to be bioequivalent with regard to systemic exposure of budesonide and formoterol, respectively. In spite of this, a small increase in cortisol suppression was seen after administration of the fixed-dose combination compared with the monoproducts. The difference is considered not to have an impact on clinical safety.

There was no evidence of pharmacokinetic interactions between budesonide and formoterol.

Pharmacokinetic parameters for the respective substances were comparable after the administration of budesonide and formoterol as monoproducts or as the fixed-dose combination. For budesonide, AUC was slightly higher, rate of absorption more rapid and maximal plasma concentration higher after administration of the fixed combination. For formoterol, maximal plasma concentration was similar after administration of the fixed combination. Inhaled budesonide is rapidly absorbed and the maximum plasma concentration is reached within 30 minutes after inhalation. In studies, mean lung deposition of budesonide after inhalation via the powder inhaler ranged from 32% to 44% of the delivered dose. The systemic bioavailability is approximately 49% of the delivered dose. In children 6-16 years of age the lung deposition falls in the same range as in adults for the same given dose. The resulting plasma concentrations were not determined.

Inhaled formoterol is rapidly absorbed and the maximum plasma concentration is reached within 10 minutes after inhalation. In studies the mean lung deposition of formoterol after inhalation via the powder inhaler ranged from 28% to 49% of the delivered dose. The systemic bioavailability is about 61% of the delivered dose.

Distribution and metabolism
Plasma protein binding is approximately 50% for formoterol and 90% for budesonide. Volume of distribution is about 4 l/kg for formoterol and 3 l/kg for budesonide. Formoterol is inactivated via conjugation reactions (active O-demethylated and deformylated metabolites are formed, but they are seen mainly as inactivated conjugates). Budesonide undergoes an extensive degree (approximately 90%) of biotransformation on first passage through the liver to metabolites of low glucocorticosteroid activity. The glucocorticosteroid activity of the major metabolites, 6-beta-hydroxy-budesonide and 16-alfa-hydroxy-prednisolone, is less than 1% of that of budesonide. There are no indications of any metabolic interactions or any displacement reactions between formoterol and budesonide.

Elimination
The major part of a dose of formoterol is transformed by liver metabolism followed by renal elimination. After inhalation, 8% to 13% of the delivered dose of formoterol is excreted unmetabolised in the urine. Formoterol has a high systemic clearance (approximately 1.4 l/min) and the terminal elimination half-life averages 17 hours.

Budesonide is eliminated via metabolism mainly catalysed by the enzyme CYP3A4. The metabolites of budesonide are eliminated in urine as such or in conjugated form. Only negligible amounts of unchanged budesonide have been detected in the urine. Budesonide has a high systemic clearance (approximately 1.2 l/min) and the plasma elimination half-life after i.v. dosing averages 4 hours.

The pharmacokinetics of budesonide or formoterol in children and patients with renal failure are unknown. The exposure of budesonide and formoterol may be increased in patients with liver disease.

5.3 Preclinical safety data

The toxicity observed in animal studies with budesonide and formoterol, given in combination or separately, were effects associated with exaggerated pharmacological activity.

In animal reproduction studies, corticosteroids such as budesonide have been shown to induce malformations (cleft palate, skeletal malformations). However, these animal experimental results do not seem to be relevant in humans at the recommended doses. Animal reproduction studies with formoterol have shown a somewhat reduced fertility in male rats at high systemic exposure and implantation losses as well as decreased early postnatal survival and birth weight at considerably higher systemic exposures than those reached during clinical use. However, these animal experimental results do not seem to be relevant in humans.

6. PHARMACEUTICAL PARTICULARS

6.1 List of excipients

Lactose monohydrate (which contains milk proteins).

6.2 Incompatibilities

Not applicable.

6.3 Shelf-life

2 years.

6.4 Special precautions for storage

Do not store above 30°C. Keep the container tightly closed, in order to protect from moisture.

6.5 Nature and contents of container

Symbicort Turbohaler is an inspiratory flow-driven, multidose powder inhaler. The inhaler is white with a red turning grip. The inhaler is made of different plastic materials (PP, PC, HDPE, LDPE, LLDPE, PBT). In each secondary package there are 1, 2, 3, 10 or 18 inhaler(s) containing 60 doses. Not all pack sizes may be marketed.

6.6 Instructions for use, handling and disposal

No special requirements.

7. MARKETING AUTHORISATION HOLDER

AstraZeneca UK Limited
600 Capability Green
Luton
LU1 3LU, UK

8. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

PL 17901/0200

9. DATE OF FIRST AUTHORISATION/RENEWAL OF AUTHORISATION

Date of first authorisation: 20th March 2003

Date of last renewal: 19th February 2010

10. DATE OF REVISION OF THE TEXT

1st November 2011

HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION

These highlights do not include all the information needed to use SYMBICORT safely and effectively. See full prescribing information for SYMBICORT.

SYMBICORT® 80/4.5

(budesonide 80 mcg and formoterol fumarate dihydrate 4.5 mcg) Inhalation Aerosol

SYMBICORT® 160/4.5

(budesonide 160 mcg and formoterol fumarate dihydrate 4.5 mcg) Inhalation Aerosol

FOR ORAL INHALATION

Initial US Approval: 2006

WARNING: ASTHMA-RELATED DEATH

(See full prescribing information for complete boxed warning.)

- **Long-acting beta$_2$-adrenergic agonists (LABA), such as formoterol one of the active ingredients in SYMBICORT, increase the risk of asthma-related death. A placebo-controlled study with another LABA (salmeterol) showed an increase in asthma-related deaths in patients receiving salmeterol. This finding with salmeterol is considered a class effect of LABA, including formoterol. Currently available data are inadequate to determine whether concurrent use of inhaled corticosteroids or other long-term asthma control drugs mitigates the increased risk of asthma-related death from LABA. Available data from controlled clinical trials suggest that LABA increase the risk of asthma-related hospitalization in pediatric and adolescent patients. (5.1)**
- **When treating patients with asthma, prescribe SYMBICORT only for patients not adequately controlled on a long-term asthma-control medication, such as an inhaled corticosteroid or whose disease severity clearly warrants initiation of treatment with both an inhaled corticosteroid and LABA. Once asthma control is achieved and maintained, assess the patient at regular intervals and step down therapy (e.g. discontinue SYMBICORT) if possible without loss of asthma control, and maintain the patient on a long-term asthma control medication, such as an inhaled corticosteroid. Do not use SYMBICORT for patients whose asthma is adequately controlled on low or medium dose inhaled corticosteroids. (1.1, 5.1)**

----------RECENT MAJOR CHANGES----------

Boxed Warning	May	2010
Indications and Usage, Treatment of Asthma (1.1)	May	2010
Dosage and Administration, Asthma (2.1)	May	2010
Warnings and Precautions, Asthma-Related Death (5.1)	May	2010

----------INDICATIONS AND USAGE----------

SYMBICORT is a combination product containing a corticosteroid and a long-acting beta$_2$-adrenergic agonist indicated for:

- Treatment of asthma in patients 12 years of age and older. (1.1)
- Maintenance treatment of airflow obstruction in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) including chronic bronchitis and emphysema. (1.2)

Important limitations:

- Not indicated for the relief of acute bronchospasm. (1.1, 1.2)

----------DOSAGE AND ADMINISTRATION----------

For oral inhalation only.

- Treatment of asthma in patients ≥12 years: 2 inhalations twice daily of SYMBICORT 80/4.5 or 160/4.5. Starting dosage is based on asthma severity. (2.1)
- Maintenance treatment of airflow obstruction in COPD: 2 inhalations of SYMBICORT 160/4.5 twice daily (2.2)

----------DOSAGE FORMS AND STRENGTHS----------

Metered-dose inhaler containing a combination of budesonide (80 or 160 mcg) and formoterol (4.5 mcg) as an inhalation aerosol (3)

----------CONTRAINDICATIONS----------

- Primary treatment of status asthmaticus or acute episodes of asthma or COPD requiring intensive measures. (4)
- Hypersensitivity to any of the ingredients in SYMBICORT (4)

----------WARNINGS AND PRECAUTIONS----------

- Asthma-related death: Long-acting beta$_2$-adrenergic agonists increase the risk. Prescribe only for recommended patient populations. (5.1)
- Deterioration of disease and acute episodes: Do not initiate in acutely deteriorating asthma or to treat acute symptoms. (5.2)
- Use with additional long-acting beta$_2$-agonist: Do not use in combination because of risk of overdose. (5.3)
- Localized infections: *Candida albicans* infection of the mouth and throat may occur. Monitor patients periodically for signs of adverse effects on the oral cavity. Advise patients to rinse the mouth following inhalation. (5.4)
- Pneumonia: Increased risk in patients with COPD. Monitor patients for signs and symptoms of pneumonia and other potential lung infections. (5.5)
- Immunosuppression: Potential worsening of infections (e.g., existing tuberculosis, fungal, bacterial, viral, or parasitic infection; or ocular herpes simplex). Use with caution in patients with these infections. More serious or even fatal course of chickenpox or measles can occur in susceptible patients. (5.6)
- Transferring patients from systemic corticosteroids: Risk of impaired adrenal function when transferring from oral steroids. Taper patients slowly from systemic corticosteroids if transferring to SYMBICORT. (5.7)
- Hypercorticism and adrenal suppression: May occur with very high dosages or at the regular dosage in susceptible individuals. If such changes occur, discontinue SYMBICORT slowly. (5.8)
- Strong cytochrome P450 3A4 inhibitors (e.g., ritonavir): Risk of increased systemic corticosteroid effects. Exercise caution when used with SYMBICORT. (5.9)
- Paradoxical bronchospasm: Discontinue SYMBICORT and institute alternative therapy if paradoxical bronchospasm occurs. (5.10)
- Patients with cardiovascular or central nervous system disorders: Use with caution because of beta-adrenergic stimulation. (5.12)
- Decreases in bone mineral density: Assess bone mineral density initially and periodically thereafter. (5.13)
- Effects on growth: Monitor growth of pediatric patients. (5.14)
- Glaucoma and cataracts: Close monitoring is warranted. (5.15)
- Metabolic effects: Be alert to eosinophilic conditions, hypokalemia, and hyperglycemia. (5.16, 5.18)
- Coexisting conditions: Use with caution in patients with convulsive disorders, thyrotoxicosis, diabetes mellitus, and ketoacidosis. (5.17)

----------ADVERSE REACTIONS----------

Most common adverse reactions (incidence ≥ 3%) are:

- Asthma: nasopharyngitis, headache, upper respiratory tract infection, pharygolaryngeal pain, sinusitis, influenza, back pain, nasal congestion, stomach discomfort, vomiting, and oral candidiasis. (6.1)
- COPD: nasopharyngitis, oral candidiasis, bronchitis, sinusitis, upper respiratory tract infections. (6.2)

To report SUSPECTED ADVERSE REACTIONS, contact AstraZeneca at 1-800-236-9933 or FDA at 1-800-FDA-1088 or www.fda.gov/medwatch.

----------DRUG INTERACTIONS----------

- Strong cytochrome P450 3A4 inhibitors (e.g., ritonavir): Use with caution. May cause increased systemic corticosteroid effects.
- Monoamine oxidase inhibitors and tricyclic antidepressants: Use with extreme caution. May potentiate effect of formoterol on vascular system. (7.2)
- Beta-blockers: Use with caution. May block bronchodilatory effects of beta-agonists and produce severe bronchospasm. (7.3)
- Diuretics: Use with caution. Electrocardiographic changes and/or hypokalemia associated with nonpotassium-sparing diuretics may worsen with concomitant beta-agonists. (7.4)

----------USE IN SPECIFIC POPULATIONS----------

Hepatic impairment: Monitor patients for signs of increased drug exposure. (8)

--------SEE 17 FOR PATIENT COUNSELING INFORMATION AND MEDICATION GUIDE---------

Revised JUNE 2010

FULL PRESCRIBING INFORMATION: CONTENTS†

WARNING: ASTHMA-RELATED DEATH 3
1 INDICATIONS AND USAGE 3
1.1 Treatment of Asthma 3
1.2 Maintenance Treatment of Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) 4
2 DOSAGE AND ADMINISTRATION 4
2.1 Asthma 5
2.2 Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) 5
3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS 5
4 CONTRAINDICATIONS 6
5 WARNINGS AND PRECAUTIONS 6
5.1 Asthma-Related Death 6
5.2 Deterioration of Disease and Acute Episodes 7
5.3 Excessive Use of SYMBICORT and Use with Other Long-Acting Beta$_2$-Agonists 7
5.4 Local Effects 8
5.5 Pneumonia and Other Lower Respiratory Tract Infections 8
5.6 Immunosuppression 8
5.7 Transferring Patients From Systemic Corticosteroid Therapy 9
5.8 Hypercorticism and Adrenal Suppression 10
5.9 Drug Interactions With Strong Cytochrome P450 3A4 Inhibitors 11
5.10 Paradoxical Bronchospasm and Upper Airway Symptoms 11
5.11 Immediate Hypersensitivity Reactions 11
5.12 Cardiovascular and Central Nervous System Effects 12
5.13 Reduction in Bone Mineral Density 12
5.14 Effect on Growth 13
5.15 Glaucoma and Cataracts 13
5.16 Eosinophilic Conditions and Churg-Strauss Syndrome 13
5.17 Coexisting Conditions 14
5.18 Hypokalemia and Hyperglycemia 14
6 ADVERSE REACTIONS 14
6.1 Clinical Trials Experience in Asthma 15
6.2 Clinical Trials Experience in Chronic Obstructive Pulmonary Disease 16
6.3 Postmarketing Experience 17
7 DRUG INTERACTIONS 18
7.1 Inhibitors of Cytochrome P450 3A4 18
7.2 Monoamine Oxidase Inhibitors and Tricyclic Antidepressants 19
7.3 Beta-Adrenergic Receptor Blocking Agents 19
7.4 Diuretics 19
8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS 19
8.1 Pregnancy 19
8.2 Labor and Delivery 21
8.3 Nursing Mothers 22
8.4 Pediatric Use 22
8.5 Geriatric Use 23
8.6 Hepatic Impairment 24
8.7 Renal Impairment 24
10 OVERDOSAGE 24
11 DESCRIPTION 26
12 CLINICAL PHARMACOLOGY 27
12.1 Mechanism of Action 27
12.2 Pharmacodynamics 29
12.3 Pharmacokinetics 33
13 NONCLINICAL TOXICOLOGY 38
13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility 38
13.2 Animal Toxicology and/or Pharmacology 40
14 CLINICAL STUDIES 42
14.1 Asthma 42
14.2 Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) 49
16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING 52
17 PATIENT COUNSELING INFORMATION 53
17.1 Asthma-Related Death 53
17.2 Not for Acute Symptoms 53
17.3 Do Not Use Additional Long-Acting Beta$_2$-Agonists 54
17.4 Risks Associated With Corticosteroid Therapy 54
17.5 Risks Associated With Beta-Agonist Therapy 55
17.6 Medication Guide 55

†Sections or subsections omitted from the full prescribing information are not listed.

FULL PRESCRIBING INFORMATION

WARNING: ASTHMA-RELATED DEATH

Long-acting beta$_2$-adrenergic agonists (LABA), such as formoterol one of the active ingredients in SYMBICORT, increase the risk of asthma-related death. Data from a large placebo-controlled U.S. study that compared the safety of another long-acting beta$_2$-adrenergic agonist (salmeterol) or placebo added to usual asthma therapy showed an increase in asthma-related deaths in patients receiving salmeterol. This finding with salmeterol is considered a class effect of the LABA, including formoterol. Currently available data are inadequate to determine whether concurrent use of inhaled corticosteroids or other long-term asthma control drugs mitigates the increased risk of asthma-related death from LABA. Available data from controlled clinical trials suggest that LABA increase the risk of asthma-related hospitalization in pediatric and adolescent patients. Therefore, when treating patients with asthma, SYMBICORT should only be used for patients not adequately controlled on a long-term asthma control medication, such as an inhaled corticosteroid or whose disease severity clearly warrants initiation of treatment with both an inhaled corticosteroid and LABA. Once asthma control is achieved and maintained, assess the patient at regular intervals and step down therapy (e.g., discontinue SYMBICORT) if possible without loss of asthma control and maintain the patient on a long-term asthma control medication, such as an inhaled corticosteroid. Do not use SYMBICORT for patients whose asthma is adequately controlled on low or medium dose inhaled corticosteroids [*see Warnings and Precautions (5.1)*].

1 INDICATIONS AND USAGE

1.1 Treatment of Asthma

SYMBICORT is indicated for the treatment of asthma in patients 12 years of age and older.

Long-acting beta$_2$-adrenergic agonists, such as formoterol one of the active ingredients in SYMBICORT, increase the risk of asthma-related death. Available data from controlled clinical trials suggest that LABA increase the risk of asthma-related hospitalization in pediatric and adolescent patients [*see Warnings and Precautions (5.1)*]. Therefore, when treating

patients with asthma, SYMBICORT should only be used for patients not adequately controlled on a long-term asthma-control medication such as an inhaled corticosteroid or whose disease severity clearly warrants initiation of treatment with both an inhaled corticosteroid and LABA. Once asthma control is achieved and maintained, assess the patient at regular intervals and step down therapy (e.g. discontinue SYMBICORT) if possible without loss of asthma control, and maintain the patient on a long-term asthma control medication, such as inhaled corticosteroid. Do not use SYMBICORT for patients whose asthma is adequately controlled on low or medium dose inhaled corticosteroids.

Important Limitations of Use:

- SYMBICORT is NOT indicated for the relief of acute bronchospasm.

1.2 Maintenance Treatment of Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)

SYMBICORT 160/4.5 is indicated for the twice daily maintenance treatment of airflow obstruction in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) including chronic bronchitis and emphysema. SYMBICORT 160/4.5 is the only approved dosage for the treatment of airflow obstruction in COPD.

Important Limitations of Use: SYMBICORT is not indicated for the relief of acute bronchospasm.

2 DOSAGE AND ADMINISTRATION

SYMBICORT should be administered twice daily every day by the orally inhaled route only. After inhalation, the patient should rinse the mouth with water without swallowing. *[see Patient Counseling Information (17.4)]*

Prime SYMBICORT before using for the first time by releasing two test sprays into the air away from the face, shaking well for 5 seconds before each spray. In cases where the inhaler has not been used for more than 7 days or when it has been dropped, prime the inhaler again by shaking well before each spray and releasing two test sprays into the air away from the face.

More frequent administration or a higher number of inhalations (more than 2 inhalations twice daily) of the prescribed strength of SYMBICORT is not recommended as some patients are more likely to experience adverse effects with higher doses of formoterol. Patients using SYMBICORT should not use additional long-acting $beta_2$-agonists for any reason. *[See Warnings and Precautions (5.3, 5.12)]*

2.1 Asthma

If asthma symptoms arise in the period between doses, an inhaled, short-acting beta$_2$-agonist should be taken for immediate relief.

Adult and Adolescent Patients 12 Years of Age and Older: For patients 12 years of age and older, the dosage is 2 inhalations twice daily (morning and evening, approximately 12 hours apart).

The recommended starting dosages for SYMBICORT for patients 12 years of age and older are based upon patients' asthma severity.

The maximum recommended dosage is SYMBICORT 160/4.5 mcg twice daily.

Improvement in asthma control following inhaled administration of SYMBICORT can occur within 15 minutes of beginning treatment, although maximum benefit may not be achieved for 2 weeks or longer after beginning treatment. Individual patients will experience a variable time to onset and degree of symptom relief.

For patients who do not respond adequately to the starting dose after 1-2 weeks of therapy with SYMBICORT 80/4.5, replacement with SYMBICORT 160/4.5 may provide additional asthma control.

If a previously effective dosage regimen of SYMBICORT fails to provide adequate control of asthma, the therapeutic regimen should be re-evaluated and additional therapeutic options, (e.g., replacing the lower strength of SYMBICORT with the higher strength, adding additional inhaled corticosteroid, or initiating oral corticosteroids) should be considered.

2.2 Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)

For patients with COPD the recommended dose is SYMBICORT 160/4.5, two inhalations twice daily.

If shortness of breath occurs in the period between doses, an inhaled, short-acting beta$_2$-agonist should be taken for immediate relief.

3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

SYMBICORT is available as a metered-dose inhaler containing a combination of budesonide (80 or 160 mcg) and

formoterol (4.5 mcg) as an inhalation aerosol in the following two strengths: 80/4.5 and 160/4.5. Each dosage strength contains 60 or 120 actuations per/canister. Each strength of SYMBICORT is supplied with a red plastic actuator with a gray dust cap.

4 CONTRAINDICATIONS

The use of SYMBICORT is contraindicated in the following conditions:

- Primary treatment of status asthmaticus or other acute episodes of asthma or COPD where intensive measures are required.
- Hypersensitivity to any of the ingredients in SYMBICORT.

5 WARNINGS AND PRECAUTIONS

5.1 Asthma-Related Death

Long-acting beta$_2$-adrenergic agonists, such as formoterol, one of the active ingredients in SYMBICORT, increase the risk of asthma-related death. Currently available data are inadequate to determine whether concurrent use of inhaled corticosteroids or other long-term asthma control drugs mitigates the increased risk of asthma-related death from LABA. Available data from controlled clinical trials suggest that LABA increase the risk of asthma-related hospitalization in pediatric and adolescent patients. Therefore, when treating patients with asthma, SYMBICORT should only be used for patients not adequately controlled on a long-term asthma-control medication, such as an inhaled corticosteroid or whose disease severity clearly warrants initiation of treatment with both an inhaled corticosteroid and LABA. Once asthma control is achieved and maintained, assess the patient at regular intervals and step down therapy (e.g. discontinue SYMBICORT) if possible without loss of asthma control, and maintain the patient on a long-term asthma control medication, such as an inhaled corticosteroid. Do not use SYMBICORT for patients whose asthma is adequately controlled on low or medium dose inhaled corticosteroids.

A 28-week, placebo controlled US study comparing the safety of salmeterol with placebo, each added to usual asthma therapy, showed an increase in asthma-related deaths in patients receiving salmeterol (13/13,176 in patients treated with salmeterol vs 3/13,179 in patients treated with placebo; RR 4.37, 95% CI 1.25, 15.34). This finding with salmeterol is considered a class effect of the LABA, including formoterol, one of the active ingredients in SYMBICORT. No study

adequate to determine whether the rate of asthma-related death is increased with SYMBICORT has been conducted.

Clinical studies with formoterol suggested a higher incidence of serious asthma exacerbations in patients who received formoterol than in those who received placebo. The sizes of these studies were not adequate to precisely quantify the differences in serious asthma exacerbation rates between treatment groups.

5.2 Deterioration of Disease and Acute Episodes

SYMBICORT should not be initiated in patients during rapidly deteriorating or potentially life-threatening episodes of asthma or COPD. SYMBICORT has not been studied in patients with acutely deteriorating asthma or COPD. The initiation of SYMBICORT in this setting is not appropriate.

Increasing use of inhaled, short-acting beta$_2$-agonists is a marker of deteriorating asthma. In this situation, the patient requires immediate re-evaluation with reassessment of the treatment regimen, giving special consideration to the possible need for replacing the current strength of SYMBICORT with a higher strength, adding additional inhaled corticosteroid, or initiating systemic corticosteroids. Patients should not use more than 2 inhalations twice daily (morning and evening) of SYMBICORT.

SYMBICORT should not be used for the relief of acute symptoms, i.e., as rescue therapy for the treatment of acute episodes of bronchospasm. An inhaled, short-acting beta$_2$-agonist, not SYMBICORT, should be used to relieve acute symptoms such as shortness of breath. When prescribing SYMBICORT, the physician must also provide the patient with an inhaled, short-acting beta$_2$-agonist (e.g., albuterol) for treatment of acute symptoms, despite regular twice-daily (morning and evening) use of SYMBICORT.

When beginning treatment with SYMBICORT, patients who have been taking oral or inhaled, short-acting beta$_2$-agonists on a regular basis (e.g., 4 times a day) should be instructed to discontinue the regular use of these drugs.

5.3 Excessive Use of SYMBICORT and Use with Other Long-Acting Beta$_2$-Agonists

As with other inhaled drugs containing beta$_2$-adrenergic agents, SYMBICORT should not be used more often than recommended, at higher doses than recommended, or in conjunction with other medications containing long-acting beta$_2$-agonists, as an overdose may result. Clinically significant cardiovascular effects and fatalities have been

reported in association with excessive use of inhaled sympathomimetic drugs. Patients using SYMBICORT should not use an additional long-acting beta$_2$-agonist (e.g., salmeterol, formoterol fumarate, arformoterol tartrate) for any reason, including prevention of exercise-induced bronchospasm (EIB) or the treatment of asthma or COPD.

5.4 Local Effects

In clinical studies, the development of localized infections of the mouth and pharynx with *Candida albicans* has occurred in patients treated with SYMBICORT. When such an infection develops, it should be treated with appropriate local or systemic (i.e., oral antifungal) therapy while treatment with SYMBICORT continues, but at times therapy with SYMBICORT may need to be interrupted. Patients should rinse the mouth after inhalation of SYMBICORT.

5.5 Pneumonia and Other Lower Respiratory Tract Infections

Physicians should remain vigilant for the possible development of pneumonia in patients with COPD as the clinical features of pneumonia and exacerbations frequently overlap. Lower respiratory tract infections, including pneumonia, have been reported following the inhaled administration of corticosteroids.

In a 6 month study of 1,704 patients with COPD, there was a higher incidence of lung infections other than pneumonia (e.g., bronchitis, viral lower respiratory tract infections, etc.) in patients receiving SYMBICORT 160/4.5 (7.6%) than in those receiving SYMBICORT 80/4.5 (3.2%), formotero1 4.5 mcg (4.6%) or placebo (3.3%). Pneumonia did not occur with greater incidence in the SYMBICORT 160/4.5 group (1.1 %) compared with placebo (1.3%). In a 12-month study of 1,964 patients with COPD, there was also a higher incidence of lung infections other than pneumonia in patients receiving SYMBICORT 160/4.5 (8.1%) than in those receiving SYMBICORT 80/4.5 (6.9%), formoterol 4.5 mcg (7.1%) or placebo (6.2%). Similar to the 6 month study, pneumonia did not occur with greater incidence in the SYMBICORT 160/4.5 group (4.0%) compared with placebo (5.0%).

5.6 Immunosuppression

Patients who are on drugs that suppress the immune system are more susceptible to infection than healthy individuals. Chicken pox and measles, for example, can have a more serious or even fatal course in susceptible children or adults using corticosteroids. In such children or adults who have not had these diseases or been properly immunized, particular care should be taken to avoid exposure. How the dose, route, and

duration of corticosteroid administration affects the risk of developing a disseminated infection is not known. The contribution of the underlying disease and/or prior corticosteroid treatment to the risk is also not known. If exposed, therapy with varicella zoster immune globulin (VZIG) or pooled intravenous immunoglobulin (IVIG), as appropriate, may be indicated. If exposed to measles, prophylaxis with pooled intramuscular immunoglobulin (IG) may be indicated. (See the respective package inserts for complete VZIG and IG prescribing information.) If chicken pox develops, treatment with antiviral agents may be considered. The immune responsiveness to varicella vaccine was evaluated in pediatric patients with asthma ages 12 months to 8 years with budesonide inhalation suspension.

An open-label, nonrandomized clinical study examined the immune responsiveness to varicella vaccine in 243 asthma patients 12 months to 8 years of age who were treated with budesonide inhalation suspension 0.25 mg to 1 mg daily (n=151) or noncorticosteroid asthma therapy (n=92) (i.e., $beta_2$-agonists, leukotriene receptor antagonists, cromones). The percentage of patients developing a seroprotective antibody titer of $\geq$ 5.0 (gpELISA value) in response to the vaccination was similar in patients treated with budesonide inhalation suspension (85%), compared to patients treated with noncorticosteroid asthma therapy (90%). No patient treated with budesonide inhalation suspension developed chicken pox as a result of vaccination.

Inhaled corticosteroids should be used with caution, if at all, in patients with active or quiescent tuberculosis infections of the respiratory tract; untreated systemic fungal, bacterial, viral, or parasitic infections; or ocular herpes simplex.

5.7 Transferring Patients From Systemic Corticosteroid Therapy

Particular care is needed for patients who have been transferred from systemically active corticosteroids to inhaled corticosteroids because deaths due to adrenal insufficiency have occurred in patients with asthma during and after transfer from systemic corticosteroids to less systemically available inhaled corticosteroids. After withdrawal from systemic corticosteroids, a number of months are required for recovery of hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) function.

Patients who have been previously maintained on 20 mg or more per day of prednisone (or its equivalent) may be most susceptible, particularly when their systemic corticosteroids have been almost completely withdrawn. During this period of

HPA suppression, patients may exhibit signs and symptoms of adrenal insufficiency when exposed to trauma, surgery, or infection (particularly gastroenteritis) or other conditions associated with severe electrolyte loss. Although SYMBICORT may provide control of asthma symptoms during these episodes, in recommended doses it supplies less than normal physiological amounts of glucocorticoid systemically and does NOT provide the mineralocorticoid activity that is necessary for coping with these emergencies.

During periods of stress or a severe asthma attack, patients who have been withdrawn from systemic corticosteroids should be instructed to resume oral corticosteroids (in large doses) immediately and to contact their physicians for further instruction. These patients should also be instructed to carry a warning card indicating that they may need supplementary systemic corticosteroids during periods of stress or a severe asthma attack.

Patients requiring oral corticosteroids should be weaned slowly from systemic corticosteroid use after transferring to SYMBICORT. Prednisone reduction can be accomplished by reducing the daily prednisone dose by 2.5 mg on a weekly basis during therapy with SYMBICORT. Lung function (mean forced expiratory volume in 1 second [FEV_1] or morning peak expiratory flow [PEF], beta-agonist use, and asthma symptoms should be carefully monitored during withdrawal of oral corticosteroids. In addition to monitoring asthma signs and symptoms, patients should be observed for signs and symptoms of adrenal insufficiency, such as fatigue, lassitude, weakness, nausea and vomiting, and hypotension.

Transfer of patients from systemic corticosteroid therapy to inhaled corticosteroids or SYMBICORT may unmask conditions previously suppressed by the systemic corticosteroid therapy (e.g., rhinitis, conjunctivitis, eczema, arthritis, eosinophilic conditions). Some patients may experience symptoms of systemically active corticosteroid withdrawal (e.g., joint and/or muscular pain, lassitude, depression) despite maintenance or even improvement of respiratory function.

5.8 Hypercorticism and Adrenal Suppression

Budesonide, a component of SYMBICORT, will often help control asthma symptoms with less suppression of HPA function than therapeutically equivalent oral doses of prednisone. Since budesonide is absorbed into the circulation and can be systemically active at higher doses, the beneficial effects of SYMBICORT in minimizing HPA dysfunction may

be expected only when recommended dosages are not exceeded and individual patients are titrated to the lowest effective dose.

Because of the possibility of systemic absorption of inhaled corticosteroids, patients treated with SYMBICORT should be observed carefully for any evidence of systemic corticosteroid effects. Particular care should be taken in observing patients postoperatively or during periods of stress for evidence of inadequate adrenal response.

It is possible that systemic corticosteroid effects such as hypercorticism and adrenal suppression (including adrenal crisis) may appear in a small number of patients, particularly when budesonide is administered at higher than recommended doses over prolonged periods of time. If such effects occur, the dosage of SYMBICORT should be reduced slowly, consistent with accepted procedures for reducing systemic corticosteroids and for management of asthma symptoms.

5.9 Drug Interactions With Strong Cytochrome P450 3A4 Inhibitors

Caution should be exercised when considering the coadministration of SYMBICORT with ketoconazole, and other known strong CYP3A4 inhibitors (e.g., ritonavir, atazanavir, clarithromycin, indinavir, itraconazole, nefazodone, nelfinavir, saquinavir, telithromycin) because adverse effects related to increased systemic exposure to budesonide may occur *[see Drug Interactions (7.1), Clinical Pharmacology (12.3)]*

5.10 Paradoxical Bronchospasm and Upper Airway Symptoms

As with other inhaled medications, SYMBICORT can produce paradoxical bronchospasm, which may be life threatening. If paradoxical bronchospasm occurs following dosing with SYMBICORT, it should be treated immediately with an inhaled, short-acting bronchodilator, SYMBICORT should be discontinued immediately, and alternative therapy should be instituted.

5.11 Immediate Hypersensitivity Reactions

Immediate hypersensitivity reactions may occur after administration of SYMBICORT, as demonstrated by cases of urticaria, angioedema, rash, and bronchospasm.

5.12 Cardiovascular and Central Nervous System Effects

Excessive beta-adrenergic stimulation has been associated with seizures, angina, hypertension or hypotension, tachycardia with rates up to 200 beats/min, arrhythmias, nervousness, headache, tremor, palpitation, nausea, dizziness, fatigue, malaise, and insomnia *[see Overdosage (10)]*. Therefore, SYMBICORT, like all products containing sympathomimetic amines, should be used with caution in patients with cardiovascular disorders, especially coronary insufficiency, cardiac arrhythmias, and hypertension.

Formoterol, a component of SYMBICORT, can produce a clinically significant cardiovascular effect in some patients as measured by pulse rate, blood pressure, and/or symptoms. Although such effects are uncommon after administration of formoterol at recommended doses, if they occur, the drug may need to be discontinued. In addition, beta-agonists have been reported to produce ECG changes, such as flattening of the T wave, prolongation of the QTc interval, and ST segment depression. The clinical significance of these findings is unknown. Fatalities have been reported in association with excessive use of inhaled sympathomimetic drugs.

5.13 Reduction in Bone Mineral Density

Decreases in bone mineral density (BMD) have been observed with long-term administration of products containing inhaled corticosteroids. The clinical significance of small changes in BMD with regard to long-term consequences such as fracture is unknown. Patients with major risk factors for decreased bone mineral content, such as prolonged immobilization, family history of osteoporosis, post menopausal status, tobacco use, advanced age, poor nutrition, or chronic use of drugs that can reduce bone mass (e.g., anticonvulsants, oral corticosteroids) should be monitored and treated with established standards of care. Since patients with COPD often have multiple risk factors for reduced BMD, assessment of BMD is recommended prior to initiating SYMBICORT and periodically thereafter. If significant reductions in BMD are seen and SYMBICORT is still considered medically important for that patient's COPD therapy, use of medication to treat or prevent osteoporosis should be strongly considered.

Effects of treatment with SYMBICORT 160/4.5, SYMBICORT 80/4.5, formoterol 4.5, or placebo on BMD was evaluated in a subset of 326 patients (females and males 41 to 88 years of age) with COPD in the 12-month study. BMD evaluations of the hip and lumbar spine regions were conducted at baseline and 52 weeks using dual energy x-ray absorptiometry (DEXA) scans. Mean changes in BMD from

baseline to end of treatment were small (mean changes ranged from -0.01 - 0.01 g/cm^2). ANCOVA results for total spine and total hip BMD based on the end of treatment time point showed that all geometric LS Mean ratios for the pairwise treatment group comparisons were close to 1, indicating that overall, bone mineral density for total hip and total spine regions for the 12 month time point were stable over the entire treatment period.

5.14 Effect on Growth

Orally inhaled corticosteroids may cause a reduction in growth velocity when administered to pediatric patients. Monitor the growth of pediatric patients receiving SYMBICORT routinely (e.g., via stadiometry). To minimize the systemic effects of orally inhaled corticosteroids, including SYMBICORT, titrate each patient's dose to the lowest dosage that effectively controls his/her symptoms. *[See Dosage and Administration (2.1), Use in Specific Populations (8.4).]*

5.15 Glaucoma and Cataracts

Glaucoma, increased intraocular pressure, and cataracts have been reported in patients with asthma and COPD following the long-term administration of inhaled corticosteroids, including budesonide, a component of SYMBICORT. Therefore, close monitoring is warranted in patients with a change in vision or with history of increased intraocular pressure, glaucoma, and/or cataracts.

Effects of treatment with SYMBICORT 160/4.5, SYMBICORT 80/4.5, formoterol 4.5, or placebo on development of cataracts or glaucoma were evaluated in a subset of 461 patients with COPD in the 12-month study. Ophthalmic examinations were conducted at baseline, 24 weeks, and 52 weeks. There were 26 subjects (6%) with an increase in posterior subcapsular score from baseline to maximum value (>0.7) during the randomized treatment period. Changes in posterior subcapsular scores of >0.7 from baseline to treatment maximum occurred in 11 patients (9.0%) in the SYMBICORT 160/4.5 group, 4 patients (3.8%) in the SYMBICORT 80/4.5 group, 5 patients (4.2%) in the formoterol group, and 6 patients (5.2%) in the placebo group.

5.16 Eosinophilic Conditions and Churg-Strauss Syndrome

In rare cases, patients on inhaled corticosteroids may present with systemic eosinophilic conditions. Some of these patients have clinical features of vasculitis consistent with Churg-Strauss syndrome, a condition that is often treated with

systemic corticosteroid therapy. These events usually, but not always, have been associated with the reduction and/or withdrawal of oral corticosteroid therapy following the introduction of inhaled corticosteroids. Physicians should be alert to eosinophilia, vasculitic rash, worsening pulmonary symptoms, cardiac complications, and/or neuropathy presenting in their patients. A causal relationship between budesonide and these underlying conditions has not been established.

5.17 Coexisting Conditions

SYMBICORT, like all medications containing sympathomimetic amines, should be used with caution in patients with convulsive disorders or thyrotoxicosis and in those who are unusually responsive to sympathomimetic amines. Doses of the related beta$_2$-adrenoceptor agonist albuterol, when administered intravenously, have been reported to aggravate preexisting diabetes mellitus and ketoacidosis.

5.18 Hypokalemia and Hyperglycemia

Beta-adrenergic agonist medications may produce significant hypokalemia in some patients, possibly through intracellular shunting, which has the potential to produce adverse cardiovascular effects *[see Clinical Pharmacology (12.2)]*. The decrease in serum potassium is usually transient, not requiring supplementation. Clinically significant changes in blood glucose and/or serum potassium were seen infrequently during clinical studies with SYMBICORT at recommended doses.

6 ADVERSE REACTIONS

Long-acting beta$_2$-adrenergic agonists, such as formoterol one of the active ingredients in SYMBICORT, increase the risk of asthma-related death. Currently available data are inadequate to determine whether concurrent use of inhaled corticosteroids or other long-term asthma control drugs mitigates the increased risk of asthma-related death from LABA. Available data from controlled clinical trials suggest that LABA increase the risk of asthma-related hospitalization in pediatric and adolescent patients. Data from a large placebo-controlled US study that compared the safety of another long-acting beta$_2$-adrenergic agonist (salmeterol) or placebo added to usual asthma therapy showed an increase in asthma-related deaths in patients receiving salmeterol. [s*ee Warnings and Precautions (5.1)*].

Systemic and inhaled corticosteroid use may result in the following:

- Candida albicans infection [see *Warnings and Precautions (5.4)*]
- Pneumonia or lower respiratory tract infections in patients with COPD [see *Warnings and Precautions (5.5)*]
- Immunosuppression [see *Warnings and Precautions (5.6)*]
- Hypercorticism and adrenal suppression [see *Warnings and Precautions (5.8)*]
- Growth effects in pediatric patients [see *Warnings and Precautions (5.14)*]
- Glaucoma and cataracts [see *Warnings and Precautions (5.15)*]

Because clinical trials are conducted under widely varying conditions, adverse reaction rates observed in the clinical trials of a drug cannot be directly compared to rates in the clinical trials of another drug and may not reflect the rates observed in practice.

6.1 Clinical Trials Experience in Asthma

Patients 12 years and older

The overall safety data in adults and adolescents are based upon 10 active- and placebo-controlled clinical trials in which 3393 patients ages 12 years and older (2052 females and 1341 males) with asthma of varying severity were treated with SYMBICORT 80/4.5 or 160/4.5 mcg taken two inhalations once or twice daily for 12 to 52 weeks. In these trials, the patients on SYMBICORT had a mean age of 38 years and were predominantly Caucasian (82%).

The incidence of common adverse events in Table 1 below is based upon pooled data from three 12-week, double-blind, placebo-controlled clinical studies in which 401 adult and adolescent patients (148 males and 253 females) age 12 years and older were treated with two inhalations of SYMBICORT 80/4.5 or SYMBICORT 160/4.5 twice daily. The SYMBICORT group was composed of mostly Caucasian (84%) patients with a mean age of 38 years, and a mean percent predicted FEV_1 at baseline of 76 and 68 for the 80/4.5 mcg and 160/4.5 mcg treatment groups, respectively. Control arms for comparison included two inhalations of budesonide HFA metered dose inhaler (MDI) 80 or 160 mcg, formoterol dry powder inhaler (DPI) 4.5 mcg, or placebo (MDI and DPI) twice daily. Table 1 includes all adverse events that occurred at an incidence of ≥ 3% in any one SYMBICORT group and more commonly than in the placebo group with twice-daily dosing. In considering these data, the increased average duration of patient exposure for SYMBICORT patients should

be taken into account, as incidences are not adjusted for an imbalance of treatment duration.

Table 1 **Adverse-reactions occurring at an incidence of ≥ 3% and more commonly than placebo in the SYMBICORT groups: pooled data from three 12-week, double-blind, placebo-controlled clinical asthma trials in patients 12 years and older**

Treatment*	SYMBICORT		Budesonide		Formoterol	Placebo
Adverse Event	**80/4.5 mcg N = 277 %**	**160/4.5 mcg N =124 %**	**80 mcg N =121 %**	**160 mcg N = 109 %**	**4.5 mcg N = 237 %**	**N = 400 %**
Nasopharyngitis	10.5	9.7	14.0	11.0	10.1	9.0
Headache	6.5	11.3	11.6	12.8	8.9	6.5
Upper respiratory tract infection	7.6	10.5	8.3	9.2	7.6	7.8
Pharyngolaryngeal pain	6.1	8.9	5.0	7.3	3.0	4.8
Sinusitis	5.8	4.8	5.8	2.8	6.3	4.8
Influenza	3.2	2.4	6.6	0.9	3.0	1.3
Back pain	3.2	1.6	2.5	5.5	2.1	0.8
Nasal congestion	2.5	3.2	2.5	3.7	1.3	1.0
Stomach discomfort	1.1	6.5	2.5	4.6	1.3	1.8
Vomiting	1.4	3.2	0.8	2.8	1.7	1.0
Oral Candidiasis	1.4	3.2	0	0	0	0.8
Average Duration of Exposure (days)	**77.7**	**73.8**	**77.0**	**71.4**	**62.4**	**55.9**

*All treatments were administered as two inhalations twice daily.

Long-term safety - asthma clinical trials in patients 12 years and older

Long-term safety studies in adolescent and adult patients 12 years of age and older, treated for up to 1 year at doses up to 1280/36 mcg/day (640/18 mcg twice daily), revealed neither clinically important changes in the incidence nor new types of adverse events emerging after longer periods of treatment. Similarly, no significant or unexpected patterns of abnormalities were observed for up to 1 year in safety measures including chemistry, hematology, ECG, Holter monitor, and HPA-axis assessments.

6.2 Clinical Trials Experience in Chronic Obstructive Pulmonary Disease

The incidence of common adverse events in Table 2 below is based upon pooled data from two double-blind, placebo-controlled clinical studies (6 and 12 months in duration) in which 771 adult COPD patients (496 males and 275 females)

40 years of age and older were treated with SYMBICORT 160/4.5, two inhalations twice daily. Of these patients 651 were treated for 6 months and 366 were treated for 12 months. The SYMBICORT group was composed of mostly Caucasian (93%) patients with a mean age of 63 years, and a mean percent predicted FEV_1 at baseline of 33%. Control arms for comparison included two inhalations of budesonide HFA (MDI) 160 mcg, formoterol (DPI) 4.5 mcg or placebo (MDI and DPI) twice daily. Table 2 includes all adverse events that occurred at an incidence of ≥ 3% in the SYMBICORT group and more commonly than in the placebo group. In considering these data, the increased average duration of patient exposure to SYMBICORT should be taken into account, as incidences are not adjusted for an imbalance of treatment duration.

Table 2 Adverse reactions occurring at an incidence of ≥ 3% and more commonly than placebo in the SYMBICORT group: pooled data from two double-blind, placebo-controlled clinical COPD trials

Treatment*	SYMBICORT	Budesonide	Formoterol	Placebo
	160/4.5 mcg N = 771	160 mcg N = 275	4.5 mcg N = 779	N = 781
Adverse Event	%	%	**%**	%
Nasopharyngitis	7.3	3.3	5.8	4.9
Oral candidiasis	6.0	4.4	1.2	1.8
Bronchitis	5.4	4.7	4.5	3.5
Sinusitis	3.5	1.5	3.1	1.8
Upper respiratory tract infection viral	3.5	1.8	3.6	2.7
Average Duration of Exposure (days)	**255.2**	**157.1**	**240.3**	**223.7**

* All treatments were administered as two inhalations twice daily.

Lung infections other than pneumonia (mostly bronchitis) occurred in a greater percentage of subjects treated with SYMBICORT 160/4.5 compared with placebo (7.9% vs. 5.1%, respectively). There were no clinically important or unexpected patterns of abnormalities observed for up to 1 year in chemistry, haematology, ECG, ECG (Holter) monitoring, HPA-axis, bone mineral density and ophthalmology assessments.

6.3 Postmarketing Experience

The following adverse reactions have been reported during post-approval use of SYMBICORT. Because these reactions

are reported voluntarily from a population of uncertain size, it is not always possible to reliably estimate their frequency or establish a causal relationship to drug exposure. Some of these adverse reactions may also have been observed in clinical studies with SYMBICORT.

Cardiac disorders: angina pectoris, tachycardia, atrial and ventricular tachyarrhythmias, atrial fibrillation, extrasystoles, palpitations
Endocrine disorders: hypercorticism, growth velocity reduction in pediatric patients
Eye disorders: cataract, glaucoma, increased intraocular pressure
Gastrointestinal disorders: oropharyngeal candidiasis, nausea
Immune system disorders: immediate and delayed hypersensitivity reactions, such as anaphylactic reaction, angioedema, bronchospasm, urticaria, exanthema, dermatitis, pruritus
Metabolic and nutrition disorders: hyperglycemia, hypokalemia
Musculoskeletal, connective tissue, and bone disorders: muscle cramps
Nervous system disorders: tremor, dizziness
Psychiatric disorders: behavior disturbances, sleep disturbances, nervousness, agitation, depression, restlessness
Respiratory, thoracic, and mediastinal disorders: dysphonia, cough, throat irritation
Skin and subcutaneous tissue disorders: skin bruising
Vascular disorders: hypotension, hypertension

7 DRUG INTERACTIONS

In clinical studies, concurrent administration of SYMBICORT and other drugs, such as short-acting $beta_2$-agonists, intranasal corticosteroids, and antihistamines/decongestants has not resulted in an increased frequency of adverse reactions. No formal drug interaction studies have been performed with SYMBICORT.

7.1 Inhibitors of Cytochrome P4503A4

The main route of metabolism of corticosteroids, including budesonide, a component of SYMBICORT, is via cytochrome P450 (CYP) isoenzyme 3A4 (CYP3A4). After oral administration of ketoconazole, a strong inhibitor of CYP3A4, the mean plasma concentration of orally administered budesonide increased. Concomitant administration of CYP3A4 may inhibit the metabolism of, and increase the systemic exposure to, budesonide. Caution should be exercised when considering the coadministration of SYMBICORT with long-term ketoconazole and other known strong CYP3A4 inhibitors (e.g., ritonavir, atazanavir,

clarithromycin, indinavir, itraconazole, nefazodone, nelfinavir, saquinavir, telithromycin) *[see Warnings and Precautions (5.9)]*.

7.2 Monoamine Oxidase Inhibitors and Tricyclic Antidepressants

SYMBICORT should be administered with caution to patients being treated with monoamine oxidase inhibitors or tricyclic antidepressants, or within 2 weeks of discontinuation of such agents, because the action of formoterol, a component of SYMBICORT, on the vascular system may be potentiated by these agents. In clinical trials with SYMBICORT, a limited number of COPD and asthma patients received tricyclic antidepressants, and, therefore, no clinically meaningful conclusions on adverse events can be made.

7.3 Beta-Adrenergic Receptor Blocking Agents

Beta-blockers (including eye drops) may not only block the pulmonary effect of beta-agonists, such as formoterol, a component of SYMBICORT, but may produce severe bronchospasm in patients with asthma. Therefore, patients with asthma should not normally be treated with beta-blockers. However, under certain circumstances, there may be no acceptable alternatives to the use of beta-adrenergic blocking agents in patients with asthma. In this setting, cardioselective beta-blockers could be considered, although they should be administered with caution.

7.4 Diuretics

The ECG changes and/or hypokalemia that may result from the administration of non−potassium-sparing diuretics (such as loop or thiazide diuretics) can be acutely worsened by beta-agonists, especially when the recommended dose of the beta-agonist is exceeded. Although the clinical significance of these effects is not known, caution is advised in the coadministration of SYMBICORT with non−potassium-sparing diuretics.

8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS

8.1 Pregnancy

Teratogenic Effects: Pregnancy Category C.

There are no adequate and well-controlled studies of SYMBICORT in pregnant women. SYMBICORT was teratogenic and embryocidal in rats. Budesonide alone was teratogenic and embryocidal in rats and rabbits, but not in humans at therapeutic doses. Formoterol fumarate alone was teratogenic in rats and rabbits. Formoterol fumarate was also embryocidal, increased pup loss at birth and during lactation, and decreased pup weight in rats. SYMBICORT should be

used during pregnancy only if the potential benefit justifies the potential risk to the fetus.

SYMBICORT

In a reproduction study in rats, budesonide combined with formoterol fumarate by the inhalation route at doses approximately 1/7 and 1/3, respectively, the maximum recommended human daily inhalation dose on a mg/m^2 basis produced umbilical hernia. No teratogenic or embryocidal effects were detected with budesonide combined with formoterol fumarate by the inhalation route at doses approximately 1/32 and 1/16, respectively, the maximum recommended human daily inhalation dose on a mg/m^2 basis.

Budesonide

Studies of pregnant women have not shown that inhaled budesonide increases the risk of abnormalities when administered during pregnancy. The results from a large population-based prospective cohort epidemiological study reviewing data from three Swedish registries covering approximately 99% of the pregnancies from 1995-1997 (ie, Swedish Medical Birth Registry; Registry of Congenital Malformations; Child Cardiology Registry) indicate no increased risk for congenital malformations from the use of inhaled budesonide during early pregnancy. Congenital malformations were studied in 2014 infants born to mothers reporting the use of inhaled budesonide for asthma in early pregnancy (usually 10-12 weeks after the last menstrual period), the period when most major organ malformations occur. The rate of recorded congenital malformations was similar compared to the general population rate (3.8% vs 3.5%, respectively). In addition, after exposure to inhaled budesonide, the number of infants born with orofacial clefts was similar to the expected number in the normal population (4 children vs 3.3, respectively).

These same data were utilized in a second study bringing the total to 2534 infants whose mothers were exposed to inhaled budesonide. In this study, the rate of congenital malformations among infants whose mothers were exposed to inhaled budesonide during early pregnancy was not different from the rate for all newborn babies during the same period (3.6%).

Budesonide produced fetal loss, decreased pup weight, and skeletal abnormalities at subcutaneous doses in rabbits less than the maximum recommended human daily inhalation dose on a mcg/m^2 basis and in rats at doses approximately 6 times the maximum recommended human daily inhalation dose on a mcg/m^2 basis. In another study in rats, no teratogenic or

embryocidal effects were seen at inhalation doses up to 3 times the maximum recommended human daily inhalation dose on a mcg/m^2 basis.

Experience with oral corticosteroids since their introduction in pharmacologic as opposed to physiologic doses suggests that rodents are more prone to teratogenic effects from corticosteroids than humans.

Formoterol

Formoterol fumarate has been shown to be teratogenic, embryocidal, to increase pup loss at birth and during lactation, and to decrease pup weights in rats when given at oral doses 1400 times and greater the maximum recommended human daily inhalation dose on a mcg/m^2 basis. Umbilical hernia was observed in rat fetuses at oral doses 1400 times and greater the maximum recommended human daily inhalation dose on a mcg/m^2 basis. Brachygnathia was observed in rat fetuses at an oral dose 7000 times the maximum recommended human daily inhalation dose on a mcg/m^2 basis. Pregnancy was prolonged at an oral dose 7000 times the maximum recommended human daily inhalation dose on a mcg/m^2 basis. In another study in rats, no teratogenic effects were seen at inhalation doses up to 500 times the maximum recommended human daily inhalation dose on a mcg/m^2 basis.

Subcapsular cysts on the liver were observed in rabbit fetuses at an oral dose 54,000 times the maximum recommended human daily inhalation dose on a mcg/m^2 basis. No teratogenic effects were observed at oral doses up to 3200 times the maximum recommended human daily inhalation dose on a mcg/m^2 basis.

Nonteratogenic Effects

Hypoadrenalism may occur in infants born of mothers receiving corticosteroids during pregnancy. Such infants should be carefully observed.

8.2 Labor and Delivery

There are no well-controlled human studies that have investigated the effects of SYMBICORT on preterm labor or labor at term. Because of the potential for beta-agonist interference with uterine contractility, use of SYMBICORT for management of asthma during labor should be restricted to those patients in whom the benefits clearly outweigh the risks.

8.3 Nursing Mothers

Since there are no data from controlled trials on the use of SYMBICORT by nursing mothers, a decision should be made whether to discontinue nursing or to discontinue SYMBICORT, taking into account the importance of SYMBICORT to the mother.

Budesonide, like other corticosteroids, is secreted in human milk. Data with budesonide delivered via dry powder inhaler indicates that the total daily oral dose of budesonide available in breast milk to the infant is approximately 0.3% to 1% of the dose inhaled by the mother [*see Clinical Pharmacology, Pharmacokinetics (12.30)*]. For SYMBICORT, the dose of budesonide available to the infant in breast milk, as a percentage of the maternal dose, would be expected to be similar.

In reproductive studies in rats, formoterol was excreted in the milk. It is not known whether formoterol is excreted in human milk.

8.4 Pediatric Use

Safety and effectiveness of SYMBICORT in asthma patients 12 years of age and older have been established in studies up to 12 months. In the two 12-week, double-blind, placebo-controlled US pivotal studies 25 patients 12 to 17 years of age were treated with SYMBICORT twice daily *[see Clinical Studies (14.1)]*. Efficacy results in this age group were similar to those observed in patients 18 years and older. There were no obvious differences in the type or frequency of adverse events reported in this age group compared with patients 18 years of age and older.

The safety and effectiveness of SYMBICORT in asthma patients 6 to <12 years of age has not been established.

Overall 1447 asthma patients 6 to <12 years of age participated in placebo- and active-controlled SYMBICORT studies. Of these 1447 patients, 539 received SYMBICORT twice daily. The overall safety profile of these patients was similar to that observed in patients ≥12 years of age who also received SYMBICORT twice daily in studies of similar design.

Controlled clinical studies have shown that orally inhaled corticosteroids including budesonide, a component of SYMBICORT, may cause a reduction in growth velocity in pediatric patients. This effect has been observed in the absence of laboratory evidence of HPA-axis suppression, suggesting that growth velocity is a more sensitive indicator of

systemic corticosteroid exposure in pediatric patients than some commonly used tests of HPA-axis function. The long-term effect of this reduction in growth velocity associated with orally inhaled corticosteroids, including the impact on final height are unknown. The potential for "catch-up" growth following discontinuation of treatment with orally inhaled corticosteroids has not been adequately studied.

In a study of asthmatic children 5-12 years of age, those treated with budesonide DPI 200 mcg twice daily (n=311) had a 1.1 centimeter reduction in growth compared with those receiving placebo (n=418) at the end of one year; the difference between these two treatment groups did not increase further over three years of additional treatment. By the end of 4 years, children treated with budesonide DPI and children treated with placebo had similar growth velocities. Conclusions drawn from this study may be confounded by the unequal use of corticosteroids in the treatment groups and inclusion of data from patients attaining puberty during the course of the study.

The growth of pediatric patients receiving orally inhaled corticosteroids, including SYMBICORT, should be monitored. If a child or adolescent on any corticosteroid appears to have growth suppression, the possibility that he/she is particularly sensitive to this effect should be considered. The potential growth effects of prolonged treatment should be weighed against the clinical benefits obtained. To minimize the systemic effects of orally inhaled corticosteroids, including SYMBICORT, each patient should be titrated to the lowest strength that effectively controls his/her asthma [*see Dosage and Administration* (2)].

8.5 Geriatric Use

Of the total number of patients in asthma clinical studies treated with SYMBICORT twice daily, 149 were 65 years of age or older, of whom 25 were 75 years of age or older.

In the COPD studies of 6 to 12 months duration, 349 patients treated with SYMBICORT 160/4.5 twice daily were 65 years old and above and of those, 73 patients were 75 years of age and older. No overall differences in safety or effectiveness were observed between these patients and younger patients, and other reported clinical experience has not identified differences in responses between the elderly and younger patients.

As with other products containing beta$_2$-agonists, special caution should be observed when using SYMBICORT in

geriatric patients who have concomitant cardiovascular disease that could be adversely affected by $beta_2$-agonists.

Based on available data for SYMBICORT or its active components, no adjustment of dosage of SYMBICORT in geriatric patients is warranted.

8.6 Hepatic Impairment

Formal pharmacokinetic studies using SYMBICORT have not been conducted in patients with hepatic impairment. However, since both budesonide and formoterol fumarate are predominantly cleared by hepatic metabolism, impairment of liver function may lead to accumulation of budesonide and formoterol fumarate in plasma. Therefore, patients with hepatic disease should be closely monitored.

8.7 Renal Impairment

Formal pharmacokinetic studies using SYMBICORT have not been conducted in patients with renal impairment.

10 OVERDOSAGE

SYMBICORT

SYMBICORT contains both budesonide and formoterol; therefore, the risks associated with overdosage for the individual components described below apply to SYMBICORT. In pharmacokinetic studies, single doses of 960/54 mcg (12 actuations of SYMBICORT 80/4.5) and 1280/36 mcg (8 actuations of 160/4.5), were administered to patients with COPD. A total of 1920/54 mcg (12 actuations of SYMBICORT 160/4.5) was administered as a single dose to both healthy subjects and patients with asthma. In a long-term active-controlled safety study in asthma patients, SYMBICORT 160/4.5 was administered for up to 12 months at doses up to twice the highest recommended daily dose. There were no clinically significant adverse reactions observed in any of these studies.

Clinical signs in dogs that received a single inhalation dose of SYMBICORT (a combination of budesonide and formoterol) in a dry powder included tremor, mucosal redness, nasal catarrh, redness of intact skin, abdominal respiration, vomiting, and salivation; in the rat, the only clinical sign observed was increased respiratory rate in the first hour after dosing. No deaths occurred in rats given a combination of budesonide and formoterol at acute inhalation doses of 97 and 3 mg/kg, respectively (approximately 1200 and 1350 times the maximum recommended human daily inhalation dose on a mcg/m^2 basis). No deaths occurred in dogs given a combination of budesonide and formoterol at the acute

inhalation doses of 732 and 22 mcg/kg, respectively (approximately 30 times the maximum recommended human daily inhalation dose of budesonide and formoterol on a mcg/m^2 basis).

Budesonide

The potential for acute toxic effects following overdose of budesonide is low. If used at excessive doses for prolonged periods, systemic corticosteroid effects such as hypercorticism may occur *[see Warnings and Precautions (5)]*. Budesonide at five times the highest recommended dose (3200 mcg daily) administered to humans for 6 weeks caused a significant reduction (27%) in the plasma cortisol response to a 6-hour infusion of ACTH compared with placebo (+1%). The corresponding effect of 10 mg prednisone daily was a 35% reduction in the plasma cortisol response to ACTH.

In mice, the minimal inhalation lethal dose was 100 mg/kg (approximately 600 times the maximum recommended human daily inhalation dose on a mcg/m^2 basis). In rats, there were no deaths following the administration of an inhalation dose of 68 mg/kg (approximately 900 times the maximum recommended human daily inhalation dose on a mcg/m^2 basis). The minimal oral lethal dose in mice was 200 mg/kg (approximately 1300 times the maximum recommended human daily inhalation dose on a mcg/m^2 basis) and less than 100 mg/kg in rats (approximately 1300 times the maximum recommended human daily inhalation dose on a mcg/m^2 basis).

Formoterol

An overdose of formoterol would likely lead to an exaggeration of effects that are typical for beta$_2$-agonists: seizures, angina, hypertension, hypotension, tachycardia, atrial and ventricular tachyarrhythmias, nervousness, headache, tremor, palpitations, muscle cramps, nausea, dizziness, sleep disturbances, metabolic acidosis, hyperglycemia, hypokalemia. As with all sympathomimetic medications, cardiac arrest and even death may be associated with abuse of formoterol. No clinically significant adverse reactions were seen when formoterol was delivered to adult patients with acute bronchoconstriction at a dose of 90 mcg/day over 3 hours or to stable asthmatics 3 times a day at a total dose of 54 mcg/day for 3 days.

Treatment of formoterol overdosage consists of discontinuation of the medication together with institution of appropriate symptomatic and/or supportive therapy. The judicious use of a cardioselective beta-receptor blocker may be considered, bearing in mind that such medication can

produce bronchospasm. There is insufficient evidence to determine if dialysis is beneficial for overdosage of formoterol. Cardiac monitoring is recommended in cases of overdosage.

No deaths were seen in mice given formoterol at an inhalation dose of 276 mg/kg (more than 62,200 times the maximum recommended human daily inhalation dose on a mcg/m^2 basis). In rats, the minimum lethal inhalation dose was 40 mg/kg (approximately 18,000 times the maximum recommended human daily inhalation dose on a mcg/m^2 basis). No deaths were seen in mice that received an oral dose of 2000 mg/kg (more than 450,000 times the maximum recommended human daily inhalation dose on a mcg/m^2 basis). Maximum nonlethal oral doses were 252 mg/kg in young rats and 1500 mg/kg in adult rats (approximately 114,000 times and 675,000 times the maximum recommended human inhalation dose on a mcg/m^2 basis).

11 DESCRIPTION

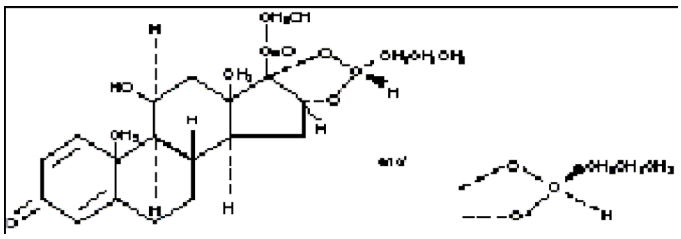
SYMBICORT 80/4.5 and SYMBICORT 160/4.5 each contain micronized budesonide and micronized formoterol fumarate dihydrate for oral inhalation only.

Each SYMBICORT 80/4.5 and SYMBICORT 160/4.5 canister is formulated as a hydrofluoroalkane (HFA 227; 1,1,1,2,3,3,3-heptafluoropropane)-propelled pressurized metered dose inhaler containing either 60 or 120 actuations [*see Dosage Forms and Strengths (3) and How Supplied/Storage and Handling (16)*]. After priming, each actuation meters either 91/5.1 mcg or 181/5.1 mcg from the valve and delivers either 80/4.5 mcg, or 160/4.5 mcg (budesonide micronized/formoterol fumarate dihydrate micronized) from the actuator. The actual amount of drug delivered to the lung may depend on patient factors, such as the coordination between actuation of the device and inspiration through the delivery system. SYMBICORT also contains povidone K25 USP as a suspending agent and polyethylene glycol 1000 NF as a lubricant.

SYMBICORT should be primed before using for the first time by releasing two test sprays into the air away from the face, shaking well for 5 seconds before each spray. In cases where the inhaler has not been used for more than 7 days or when it has been dropped, prime the inhaler again by shaking well for 5 seconds before each spray and releasing two test sprays into the air away from the face.

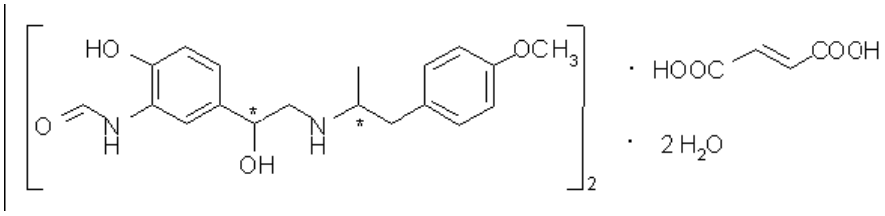
One active component of SYMBICORT is budesonide, a corticosteroid designated chemically as (RS)-11β, 16α, 17,21-

Tetrahydroxypregna-1,4-diene-3,20-dione cyclic 16,17-acetal with butyraldehyde. Budesonide is provided as a mixture of two epimers (22R and 22S). The empirical formula of budesonide is $C_{25}H_{34}O_6$ and its molecular weight is 430.5. Its structural formula is:



Budesonide is a white to off-white, tasteless, odorless powder which is practically insoluble in water and in heptane, sparingly soluble in ethanol, and freely soluble in chloroform. Its partition coefficient between octanol and water at pH 7.4 is 1.6×10^3.

The other active component of SYMBICORT is formoterol fumarate dihydrate, a selective $beta_2$-agonist designated chemically as (R*,R*)-(±)-N-[2-hydroxy-5-[1-hydroxy-2-[[2-(4-methoxyphenyl)-1-methylethyl]amino]ethyl]phenyl]formamide, (E)-2-butendioate(2:1), dihydrate. The empirical formula of formoterol is $C_{42}H_{56}N_4O_{14}$ and its molecular weight is 840.9. Its structural formula is:



Formoterol fumarate dihydrate is a powder which is slightly soluble in water. Its octanol-water partition coefficient at pH 7.4 is 2.6. The pKa of formoterol fumarate dihydrate at 25°C is 7.9 for the phenolic group and 9.2 for the amino group.

12 CLINICAL PHARMACOLOGY

12.1 Mechanism of Action

SYMBICORT

SYMBICORT contains both budesonide and formoterol; therefore, the mechanisms of action described below for the individual components apply to SYMBICORT. These drugs represent two classes of medications (a synthetic

corticosteroid and a long-acting selective beta$_2$-adrenoceptor agonist) that have different effects on clinical, physiological, and inflammatory indices of Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) and asthma.

Budesonide

Budesonide is an anti-inflammatory corticosteroid that exhibits potent glucocorticoid activity and weak mineralocorticoid activity. In standard *in vitro* and animal models, budesonide has approximately a 200-fold higher affinity for the glucocorticoid receptor and a 1000-fold higher topical anti-inflammatory potency than cortisol (rat croton oil ear edema assay). As a measure of systemic activity, budesonide is 40 times more potent than cortisol when administered subcutaneously and 25 times more potent when administered orally in the rat thymus involution assay.

In glucocorticoid receptor affinity studies, the 22R form of budesonide was two times as active as the 22S epimer. *In vitro* studies indicated that the two forms of budesonide do not interconvert.

Inflammation is an important component in the pathogenesis of COPD and asthma. Corticosteroids have a wide range of inhibitory activities against multiple cell types (eg, mast cells, eosinophils, neutrophils, macrophages, and lymphocytes) and mediators (eg, histamine, eicosanoids, leukotrienes, and cytokines) involved in allergic and non–allergic-mediated inflammation. These anti-inflammatory actions of corticosteroids may contribute to their efficacy in COPD and asthma.

Studies in asthmatic patients have shown a favorable ratio between topical anti-inflammatory activity and systemic corticosteroid effects over a wide range of doses of budesonide. This is explained by a combination of a relatively high local anti-inflammatory effect, extensive first pass hepatic degradation of orally absorbed drug (85%-95%), and the low potency of formed metabolites.

Formoterol

Formoterol fumarate is a long-acting selective beta$_2$-adrenergic agonist (beta$_2$-agonist) with a rapid onset of action. Inhaled formoterol fumarate acts locally in the lung as a bronchodilator. *In vitro* studies have shown that formoterol has more than 200-fold greater agonist activity at beta$_2$-receptors than at beta$_1$-receptors. The *in vitro* binding selectivity to beta$_2$- over beta$_1$-adrenoceptors is higher for formoterol than for albuterol (5 times), whereas salmeterol has a higher (3 times) beta $_2$-selectivity ratio than formoterol.

Although $beta_2$-receptors are the predominant adrenergic receptors in bronchial smooth muscle and $beta_1$-receptors are the predominant receptors in the heart, there are also $beta_2$-receptors in the human heart comprising 10% to 50% of the total beta-adrenergic receptors. The precise function of these receptors has not been established, but they raise the possibility that even highly selective $beta_2$-agonists may have cardiac effects.

The pharmacologic effects of $beta_2$-adrenoceptor agonist drugs, including formoterol, are at least in part attributable to stimulation of intracellular adenyl cyclase, the enzyme that catalyzes the conversion of adenosine triphosphate (ATP) to cyclic-3', 5'-adenosine monophosphate (cyclic AMP). Increased cyclic AMP levels cause relaxation of bronchial smooth muscle and inhibition of release of mediators of immediate hypersensitivity from cells, especially from mast cells.

In vitro tests show that formoterol is an inhibitor of the release of mast cell mediators, such as histamine and leukotrienes, from the human lung. Formoterol also inhibits histamine-induced plasma albumin extravasation in anesthetized guinea pigs and inhibits allergen-induced eosinophil influx in dogs with airway hyper-responsiveness. The relevance of these *in vitro* and animal findings to humans is unknown.

12.2 Pharmacodynamics

Asthma

Cardiovascular effects: In a single-dose cross-over study involving 201 patients with persistent asthma, single-dose treatments of 4.5, 9, and 18 mcg of formoterol in combination with 320 mcg of budesonide delivered via SYMBICORT were compared to budesonide 320 mcg alone. Dose-ordered improvements in FEV_1 were demonstrated when compared with budesonide. ECGs and blood samples for glucose and potassium were obtained postdose. For SYMBICORT, small mean increases in serum glucose and decreases in serum potassium (+0.44 mmol/L and -0.18 mmol/L at the highest dose, respectively) were observed with increasing doses of formoterol, compared to budesonide. In ECGs, SYMBICORT produced small dose-related mean increases in heart rate (approximately 3 bpm at the highest dose), and QTc intervals (3-6 msec) compared to budesonide alone. No subject had a QT or QTc value ≥500 msec.

In the United States, five 12-week, active- and placebo-controlled studies evaluated 2152 patients aged 12 years and older with asthma. Systemic pharmacodynamic effects of formoterol (heart/pulse rate, blood pressure, QTc interval,

potassium, and glucose) were similar in patients treated with SYMBICORT, compared with patients treated with formoterol dry inhalation powder 4.5 mcg, two inhalations twice daily. No patient had a QT or QTc value ≥500 msec during treatment.

In three placebo-controlled studies in adolescents and adults with asthma, aged 12 years and older, a total of 1232 patients (553 patients in the SYMBICORT group) had evaluable continuous 24-hour electrocardiographic monitoring. Overall, there were no important differences in the occurrence of ventricular or supraventricular ectopy and no evidence of increased risk for clinically significant dysrhythmia in the SYMBICORT group compared to placebo.

HPA axis effects: Overall, no clinically important effects on HPA axis, as measured by 24-hour urinary cortisol, were observed for SYMBICORT treated adult or adolescent patients at doses up to 640/18 mcg/day compared to budesonide.

Chronic Obstructive Pulmonary Disease:
Cardiovascular effects: In 2 clinical studies, 6 months and 12 months in duration including 3668 COPD patients, no clinically important differences were seen in pulse rate, blood pressure, potassium, and glucose between SYMBICORT, the individual components of SYMBICORT, and placebo. [*see Clinical Studies (14.2)]*.

ECGs recorded at multiple clinic visits on treatment in both studies showed no clinically important differences for heart rate, PR interval, QRS duration, heart rate, signs of cardiac ischemia or arrhythmias between SYMBICORT 160/4.5 the monoproducts and placebo, all administered as two inhalations twice daily. Based on ECGs, 6 patients treated with SYMBICORT 160/4.5, 6 patients treated with formoterol 4.5, and 6 patients in the placebo group experienced atrial fibrillation or flutter that was not present at baseline. There were no cases of nonsustained ventricular tachycardia in the SYMBICORT 160/4.5, formoterol 4.5, or placebo groups.

In the 12-month study, 520 patients had evaluable continuous 24-hour ECG (Holter) monitoring prior to the first dose and after approximately 1 and 4 months on treatment. No clinically important differences in ventricular or supraventricular arrhythmias, ventricular or supraventricular ectopic beats, or heart rate were observed among the groups treated with SYMBICORT 160/4.5, formoterol or placebo taken as two inhalations twice daily. Based on ECG (Holter)

monitoring, one patient on SYMBICORT 160/4.5, no patients on formoterol 4.5, and three patients in the placebo group experienced atrial fibrillation or flutter that was not present at baseline.

HPA axis effects: Twenty-four hour urinary cortisol measurements were collected in a pooled subset (n=616) of patients from two COPD studies. The data indicated approximately 30% lower mean 24-hour urinary free cortisol values following chronic administration (> 6 months) of SYMBICORT relative to placebo. SYMBICORT appeared to exhibit comparable cortisol suppression to budesonide 160 mcg alone or coadministration of budesonide 160 mcg and formoterol 4.5 mcg. For patients treated with SYMBICORT or placebo for up to 12 months, the percentage of patients who shifted from normal to low for this measure were generally comparable.

Other Budesonide Products

To confirm that systemic absorption is not a significant factor in the clinical efficacy of inhaled budesonide, a clinical study in patients with asthma was performed comparing 400 mcg budesonide administered via a pressurized metered dose inhaler with a tube spacer to 1400 mcg of oral budesonide and placebo. The study demonstrated the efficacy of inhaled budesonide but not orally ingested budesonide, despite comparable systemic levels. Thus, the therapeutic effect of conventional doses of orally inhaled budesonide are largely explained by its direct action on the respiratory tract.

Inhaled budesonide has been shown to decrease airway reactivity to various challenge models, including histamine, methacholine, sodium metabisulfite, and adenosine monophosphate in patients with hyperreactive airways. The clinical relevance of these models is not certain.

Pretreatment with inhaled budesonide, 1600 mcg daily (800 mcg twice daily) for 2 weeks reduced the acute (early-phase reaction) and delayed (late-phase reaction) decrease in FEV_1 following inhaled allergen challenge.

The systemic effects of inhaled corticosteroids are related to the systemic exposure to such drugs. Pharmacokinetic studies have demonstrated that in both adults and children with asthma the systemic exposure to budesonide is lower with SYMBICORT compared with inhaled budesonide administered at the same delivered dose via a dry powder inhaler [*see Clinical Pharmacology, Pharmacokinetics, SYMBICORT (12.3)*]. Therefore, the systemic effects (HPA axis and growth) of budesonide delivered from SYMBICORT

would be expected to be no greater than what is reported for inhaled budesonide when administered at comparable doses via the dry powder inhaler [*see Use in Specific Populations, Pediatric Use (8.4)*].

HPA Axis Effects: The effects of inhaled budesonide administered via a dry powder inhaler on the hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) axis were studied in 905 adults and 404 pediatric patients with asthma. For most patients, the ability to increase cortisol production in response to stress, as assessed by cosyntropin (ACTH) stimulation test, remained intact with budesonide treatment at recommended doses. For adult patients treated with 100, 200, 400, or 800 mcg twice daily for 12 weeks, 4%, 2%, 6%, and 13%, respectively, had an abnormal stimulated cortisol response (peak cortisol <14.5 mcg/dL assessed by liquid chromatography following short-cosyntropin test) as compared to 8% of patients treated with placebo. Similar results were obtained in pediatric patients. In another study in adults, doses of 400, 800, and 1600 mcg of inhaled budesonide twice daily for 6 weeks were examined; 1600 mcg twice daily (twice the maximum recommended dose) resulted in a 27% reduction in stimulated cortisol (6-hour ACTH infusion) while 10-mg prednisone resulted in a 35% reduction. In this study, no patient on budesonide at doses of 400 and 800 mcg twice daily met the criterion for an abnormal stimulated-cortisol response (peak cortisol <14.5 mcg/dL assessed by liquid chromatography) following ACTH infusion. An open-label, long-term follow-up of 1133 patients for up to 52 weeks confirmed the minimal effect on the HPA axis (both basal- and stimulated-plasma cortisol) of budesonide when administered at recommended doses. In patients who had previously been oral-steroid−dependent, use of budesonide in recommended doses was associated with higher stimulated-cortisol response compared to baseline following 1 year of therapy.

Other Formoterol Products

While the pharmacodynamic effect is via stimulation of beta-adrenergic receptors, excessive activation of these receptors commonly leads to skeletal muscle tremor and cramps, insomnia, tachycardia, decreases in plasma potassium, and increases in plasma glucose. Inhaled formoterol, like other $beta_2$-adrenergic agonist drugs, can produce dose-related cardiovascular effects and effects on blood glucose and/or serum potassium [*see Warnings and Precautions (5)*]. For SYMBICORT, these effects are detailed in the *Clinical Pharmacology, Pharmacodynamics, SYMBICORT* (12.2) section.

Use of long-acting beta$_2$-adrenergic agonist drugs can result in tolerance to bronchoprotective and bronchodilatory effects.

Rebound bronchial hyperresponsiveness after cessation of chronic long-acting beta-agonist therapy has not been observed.

12.3 Pharmacokinetics

SYMBICORT

Absorption: *Budesonide: Healthy Subjects:* Orally inhaled budesonide is rapidly absorbed in the lungs and peak concentration is typically reached within 20 minutes. After oral administration of budesonide peak plasma concentration was achieved in about 1 to 2 hours and the absolute systemic availability was 6%-13% due to extensive first pass metabolism. In contrast, most of the budesonide delivered to the lungs was systemically absorbed. In healthy subjects, 34% of the metered dose was deposited in the lung (as assessed by plasma concentration method and using a budesonide-containing dry powder inhaler) with an absolute systemic availability of 39% of the metered dose.

Following administration of SYMBICORT 160/4.5 mcg, two or four inhalations twice daily) for 5 days in healthy subjects, plasma concentration of budesonide generally increased in proportion to dose. The accumulation index for the group that received two inhalations twice daily was 1.32 for budesonide.

Asthma Patients: In a single-dose study, higher than recommended doses of SYMBICORT (12 inhalations of SYMBICORT 160/4.5 mcg) were administered to patients with moderate asthma. Peak budesonide plasma concentration of 4.5 nmol/L occurred at 20 minutes following dosing. This study demonstrated that the total systemic exposure to budesonide from SYMBICORT was approximately 30% lower than from inhaled budesonide via a dry powder inhaler (DPI) at the same delivered dose. Following administration of SYMBICORT, the half-life of the budesonide component was 4.7 hours.

In a repeat dose study, the highest recommended dose of SYMBICORT (160/4.5 mcg, two inhalations twice daily) was administered to patients with moderate asthma and healthy subjects for 1 week. Peak budesonide plasma concentration of 1.2 nmol/L occurred at 21 minutes in asthma patients. Peak budesonide plasma concentration was 27% lower in asthma patients compared to that in healthy subjects. However, the total systemic exposure of budesonide was comparable to that in asthma patients.

Peak steady-state plasma concentrations of budesonide administered by DPI in adults with asthma averaged 0.6 and 1.6 nmol/L at doses of 180 mcg and 360 mcg twice daily, respectively. In asthmatic patients, budesonide showed a linear increase in AUC and C_{max} with increasing dose after both single and repeated dosing of inhaled budesonide.

COPD Patients: In a single-dose study, 12 inhalations of SYMBICORT 80/4.5 mcg (total dose 960/54 mcg) were administered to patients with COPD. Mean budesonide peak plasma concentration of 3.3 nmol/L occurred at 30 minutes following dosing. Budesonide systemic exposure was comparable between SYMBICORT pMDI and coadministration of budesonide via a metered-dose inhaler and formoterol via a dry powder inhaler (budesonide 960 mcg and formoterol 54 mcg). In the same study, an open-label group of moderate asthma patients also received the same higher dose of SYMBICORT. For budesonide, COPD patients exhibited 12% greater AUC and 10% lower C_{max} compared to asthma patients.

In the 6 month pivotal clinical study, steady-state pharmacokinetic data of budesonide was obtained in a subset of COPD patients with treatment arms of SYMBICORT pMDI 160/4.5 mcg, SYMBICORT pMDI 80/4.5 mcg, budesonide 160 mcg, budesonide 160 mcg and formoterol 4.5 mcg given together, all administered as two inhalations twice daily. Budesonide systemic exposure (AUC and C_{max}) increased proportionally with doses from 80 mcg to 160 mcg and was generally similar between the 3 treatment groups receiving the same dose of budesonide (SYMBICORT pMDI 160/4.5 mcg, budesonide 160 mcg, budesonide 160 mcg and formoterol 4.5 mcg administered together).

Formoterol:
Inhaled formoterol is rapidly absorbed; peak plasma concentrations are typically reached at the first plasma sampling time, within 5-10 minutes after dosing. As with many drug products for oral inhalation, it is likely that the majority of the inhaled formoterol delivered is swallowed and then absorbed from the gastrointestinal tract.

Healthy Subjects: Following administration of SYMBICORT (160/4.5 mcg, two or four inhalations twice daily) for 5 days in healthy subjects, plasma concentration of formoterol generally increased in proportion to dose. The accumulation index for the group that received two inhalations twice daily was 1.77 for formoterol.

Asthma patients: In a single-dose study, higher than recommended doses of SYMBICORT (12 inhalations of SYMBICORT 160/4.5 mcg) were administered to patients with moderate asthma. Peak plasma concentration for formoterol of 136 pmol occurred at 10 minutes following dosing. Approximately 8% of the delivered dose of formoterol was recovered in the urine as unchanged drug.

In a repeat dose study, the highest recommended dose of SYMBICORT (160/4.5 mcg, two inhalations twice daily) was administered to patients with moderate asthma and healthy subjects for 1 week. Peak formoterol plasma concentration of 28 pmol/L occurred at 10 minutes in asthma patients. Peak formoterol plasma concentration was about 42% lower in asthma patients compared to that in healthy subjects. However, the total systemic exposure of formoterol was comparable to that in asthma patients.

COPD patients: Following single-dose administration of 12 inhalations of SYMBICORT 80/4.5, mean peak formoterol plasma concentration of 167 pmol/L was rapidly achieved at 15 minutes after dosing. Formoterol exposure was slightly greater (~16-18%) from SYMBICORT pMDI compared to coadministration of budesonide via a metered-dose inhaler and formoterol via a dry powder inhaler (total dose of budesonide 960 mcg and formoterol 54 mcg). In the same study, an open label group of moderate asthma patients received the same dose of SYMBICORT. COPD patients exhibited 12-15% greater AUC and C_{max} for formoterol compared to asthma patients.

In the 6 month pivotal clinical study, steady-state pharmacokinetic data of formoterol was obtained in a subset of COPD patients with treatment arms of SYMBICORT pMDI 160/4.5 mcg, SYMBICORT pMDI 80/4.5. mcg, formoterol 4.5 mcg, budesonide 160 mcg and formoterol 4.5 mcg given together, all administered as two inhalations twice daily. The systemic exposure of formoterol as evidenced by AUC, was about 30% and 16% higher from SYMBICORT pMDI compared to formoterol alone treatment arm and coadministration of individual components of budesonide and formoterol treatment arm, respectively.

Distribution: *Budesonide*: The volume of distribution of budesonide was approximately 3 L/kg. It was 85%-90% bound to plasma proteins. Protein binding was constant over the concentration range (1-100 nmol/L) achieved with, and exceeding, recommended inhaled doses. Budesonide showed little or no binding to corticosteroid binding globulin. Budesonide rapidly equilibrated with red blood cells in a

concentration independent manner with a blood plasma ratio of about 0.8.

Formoterol: Over the concentration range of 10-500 nmol/L, plasma protein binding for the RR and SS enantiomers of formoterol was 46% and 58%, respectively. The concentrations of formoterol used to assess the plasma protein binding were higher than those achieved in plasma following inhalation of a single 54 mcg dose.

Metabolism: *Budesonide: In vitro* studies with human liver homogenates have shown that budesonide was rapidly and extensively metabolized. Two major metabolites formed via cytochrome P450 (CYP) isoenzyme 3A4 (CYP3A4) catalyzed biotransformation have been isolated and identified as 16α-hydroxyprednisolone and 6ß-hydroxybudesonide. The corticosteroid activity of each of these two metabolites was less than 1% of that of the parent compound. No qualitative differences between the *in vitro* and *in vivo* metabolic patterns were detected. Negligible metabolic inactivation was observed in human lung and serum preparations.

Formoterol: The primary metabolism of formoterol is by direct glucuronidation and by O-demethylation followed by conjugation to inactive metabolites. Secondary metabolic pathways include deformylation and sulfate conjugation. CYP2D6 and CYP2C have been identified as being primarily responsible for O-demethylation.

Elimination: *Budesonide:* Budesonide was excreted in urine and feces in the form of metabolites. Approximately 60% of an intravenous radiolabeled dose was recovered in the urine.

No unchanged budesonide was detected in the urine. The 22R form of budesonide was preferentially cleared by the liver with systemic clearance of 1.4 L/min vs 1.0 L/min for the 22S form. The terminal half-life, 2 to 3 hours, was the same for both epimers and was independent of dose.

Formoterol: The excretion of formoterol was studied in four healthy subjects following simultaneous administration of radiolabeled formoterol via the oral and IV routes. In that study, 62% of the radiolabeled formoterol was excreted in the urine while 24% was eliminated in the feces.

Special Populations

Geriatric

The pharmacokinetics of SYMBICORT in geriatric patients have not been specifically studied.

Pediatric

Plasma concentrations of budesonide were measured following administration of four inhalations of SYMBICORT 160/4.5 mcg in a single-dose study in pediatric patients with asthma, 6-11 years of age. Urine was collected for determination of formoterol excretion. Peak budesonide concentrations of 1.4 nmol/L occurred at 20 minutes post-dose. Approximately 3.5% of the delivered formoterol dose was recovered in the urine as unchanged formoterol. This study also demonstrated that the total systemic exposure to budesonide from SYMBICORT was approximately 30% lower than from inhaled budesonide via a dry powder inhaler that was also evaluated at the same delivered dose.

Gender/Race

Specific studies to examine the effects of gender and race on the pharmacokinetics of SYMBICORT have not been conducted. Population PK analysis of the SYMBICORT data indicates that gender does not affect the pharmacokinetics of budesonide and formoterol. No conclusions can be drawn on the effect of race due to the low number of non-Caucasians evaluated for PK.

Nursing Mothers

The disposition of budesonide when delivered by inhalation from a dry powder inhaler at doses of 200 or 400 mcg twice daily for at least 3 months was studied in eight lactating women with asthma from 1 to 6 months postpartum. Systemic exposure to budesonide in these women appears to be comparable to that in non-lactating women with asthma from other studies. Breast milk obtained over eight hours post-dose revealed that the maximum concentration of budesonide for the 400 and 800 mcg total daily doses was 0.39 and 0.78 nmol/L, respectively, and occurred within 45 minutes after dosing. The estimated oral daily dose of budesonide from breast milk to the infant is approximately 0.007 and 0.014 mcg/kg/day for the two dose regimens used in this study, which represents approximately 0.3% to 1% of the dose inhaled by the mother. Budesonide levels in plasma samples obtained from five infants at about 90 minutes after breastfeeding (and about 140 minutes after drug administration to the mother) were below quantifiable levels (<0.02 nmol/L in four infants and <0.04 nmol/L in one infant) [*see Use in Specific Populations, Nursing Mothers (8.3)*].

Renal or Hepatic Insufficiency

There are no data regarding the specific use of SYMBICORT in patients with hepatic or renal impairment. Reduced liver function may affect the elimination of corticosteroids. Budesonide pharmacokinetics was affected by compromised

liver function as evidenced by a doubled systemic availability after oral ingestion. The intravenous budesonide pharmacokinetics was, however, similar in cirrhotic patients and in healthy subjects. Specific data with formoterol is not available, but because formoterol is primarily eliminated via hepatic metabolism, an increased exposure can be expected in patients with severe liver impairment.

Drug-Drug Interactions

A single-dose crossover study was conducted to compare the pharmacokinetics of eight inhalations of the following: budesonide, formoterol, and budesonide plus formoterol administered concurrently. The results of the study indicated that there was no evidence of a pharmacokinetic interaction between the two components of SYMBICORT.

Inhibitors of cytochrome P450 enzymes

Ketoconazole: Ketoconazole, a strong inhibitor of cytochrome P450 (CYP) isoenzyme 3A4 (CYP3A4), the main metabolic enzyme for corticosteroids, increased plasma levels of orally ingested budesonide.

Cimetidine: At recommended doses, cimetidine, a non-specific inhibitor of CYP enzymes, had a slight but clinically insignificant effect on the pharmacokinetics of oral budesonide.

Specific drug-drug interaction studies with formoterol have not been performed.

13 NONCLINICAL TOXICOLOGY

13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility

Budesonide

Long-term studies were conducted in rats and mice using oral administration to evaluate the carcinogenic potential of budesonide.

In a 2-year study in Sprague-Dawley rats, budesonide caused a statistically significant increase in the incidence of gliomas in male rats at an oral dose of 50 mcg/kg (less than the maximum recommended human daily inhalation dose on a mcg/m^2 basis). No tumorigenicity was seen in male and female rats at respective oral doses up to 25 and 50 mcg/kg (less than the maximum recommended human daily inhalation dose on a mcg/m^2 basis). In two additional 2-year studies in male Fischer and Sprague-Dawley rats, budesonide caused no gliomas at an oral dose of 50 mcg/kg (less than the maximum recommended human daily inhalation dose on a mcg/m^2

basis). However, in the male Sprague-Dawley rats, budesonide caused a statistically significant increase in the incidence of hepatocellular tumors at an oral dose of 50 mcg/kg (less than the maximum recommended human daily inhalation dose on a mcg/m^2 basis). The concurrent reference corticosteroids (prednisolone and triamcinolone acetonide) in these two studies showed similar findings.

In a 91-week study in mice, budesonide caused no treatment-related carcinogenicity at oral doses up to 200 mcg/kg (approximately equal to the maximum recommended human daily inhalation dose on a mcg/m^2 basis).

Budesonide was not mutagenic or clastogenic in six different test systems: Ames *Salmonella*/microsome plate test, mouse micronucleus test, mouse lymphoma test, chromosome aberration test in human lymphocytes, sex-linked recessive lethal test in *Drosophila melanogaster*, and DNA repair analysis in rat hepatocyte culture.

In rats, budesonide had no effect on fertility at subcutaneous doses up to 80 mcg/kg (approximately equal to the maximum recommended human daily inhalation dose on a mcg/m^2 basis). However, it caused a decrease in prenatal viability and viability in the pups at birth and during lactation, along with a decrease in maternal body-weight gain, at subcutaneous doses of 20 mcg/kg and above (less than the maximum recommended human daily inhalation dose on a mcg/m^2 basis). No such effects were noted at 5 mcg/kg (less than the maximum recommended human daily inhalation dose on a mcg/m^2 basis).

Formoterol

Long-term studies were conducted in mice using oral administration and rats using inhalation administration to evaluate the carcinogenic potential of formoterol fumarate.

In a 24-month carcinogenicity study in CD-1 mice, formoterol at oral doses of 0.1 mg/kg and above (approximately 20 times the maximum recommended human daily inhalation dose on a mcg/m^2 basis) caused a dose-related increase in the incidence of uterine leiomyomas.

In a 24-month carcinogenicity study in Sprague-Dawley rats, an increased incidence of mesovarian leiomyoma and uterine leiomyosarcoma were observed at the inhaled dose of 130 mcg/kg (approximately 60 times the maximum recommended human daily inhalation dose on a mcg/m^2 basis). No tumors were seen at 22 mcg/kg (approximately 10 times the

maximum recommended human daily inhalation dose on a mcg/m^2 basis).

Other beta-agonist drugs have similarly demonstrated increases in leiomyomas of the genital tract in female rodents. The relevance of these findings to human use is unknown.

Formoterol was not mutagenic or clastogenic in Ames *Salmonella*/microsome plate test, mouse lymphoma test, chromosome aberration test in human lymphocytes, and rat micronucleus test.

A reduction in fertility and/or reproductive performance was identified in male rats treated with formoterol at an oral dose of 15 mg/kg (approximately 7000 times the maximum recommended human daily inhalation dose on a mcg/m^2 basis). In a separate study with male rats treated with an oral dose of 15 mg/kg (approximately 7000 times the maximum recommended human daily inhalation dose on a mcg/m^2 basis), there were findings of testicular tubular atrophy and spermatic debris in the testes and oligospermia in the epididymides. No such effect was seen at 3 mg/kg (approximately 1400 times the maximum recommended human daily inhalation dose on a mcg/m^2 basis). No effect on fertility was detected in female rats at doses up to 15 mg/kg (approximately 7000 times the maximum recommended human daily inhalation dose on a mcg/m^2 basis).

13.2 Animal Toxicology and/or Pharmacology

Preclinical: Studies in laboratory animals (minipigs, rodents, and dogs) have demonstrated the occurrence of cardiac arrhythmias and sudden death (with histologic evidence of myocardial necrosis) when beta-agonists and methylxanthines are administered concurrently. The clinical significance of these findings is unknown.

Reproductive Toxicology Studies:

SYMBICORT

SYMBICORT has been shown to be teratogenic and embryocidal in rats when given at inhalation doses of 12/0.66 mcg/kg (budesonide/formoterol) and above (less than the maximum recommended human daily inhalation dose on a mcg/m^2 basis). Umbilical hernia, a malformation, was observed for fetuses at doses of 12/0.66 mcg/kg and above (less than the maximum recommended human daily inhalation dose on a mcg/m^2 basis). No teratogenic or embryocidal effects were detected at 2.5/0.14 mcg/kg (less than the maximum recommended human daily inhalation dose on a mcg/m^2 basis).

Budesonide

As with other corticosteroids, budesonide has been shown to be teratogenic and embryocidal in rabbits and rats. Budesonide produced fetal loss, decreased pup weight, and skeletal abnormalities at subcutaneous doses of 25 mcg/kg/day in rabbits (less than the maximum recommended human daily inhalation dose on a mcg/m^2 basis) and 500 mcg/kg/day in rats (approximately 6 times the maximum recommended human daily inhalation dose on a mcg/m^2 basis). In another study in rats, no teratogenic or embryocidal effects were seen at inhalation doses up to 250 mcg/kg/day (approximately 3 times the maximum recommended human daily inhalation dose on a mcg/m^2 basis).

Formoterol

Formoterol fumarate has been shown to be teratogenic, embryocidal, to increase pup loss at birth and during lactation, and to decrease pup weights in rats when given at oral doses of 3 mg/kg/day and above (approximately 1400 times the maximum recommended human daily inhalation dose on a mcg/m^2 basis). Umbilical hernia, a malformation, was observed in rat fetuses at oral doses of 3 mg/kg/day and above (approximately 1400 times the maximum recommended human daily inhalation dose on a mcg/m^2 basis). Brachygnathia, a skeletal malformation, was observed in rat fetuses at an oral dose of 15 mg/kg/day (approximately 7000 times the maximum recommended human daily inhalation dose on a mcg/m^2 basis). Pregnancy was prolonged at an oral dose of 15 mg/kg/day (approximately 7000 times the maximum recommended human daily inhalation dose on a mcg/m^2 basis). In another study in rats, no teratogenic effects were seen at inhalation doses up to 1.2 mg/kg/day (approximately 500 times the maximum recommended human daily inhalation dose on a mcg/m^2 basis).

Formoterol fumarate has been shown to be teratogenic in rabbits when given at an oral dose of 60 mg/kg (approximately 54,000 times the maximum recommended human daily inhalation dose on a mcg/m^2 basis). Subcapsular cysts on the liver were observed in rabbit fetuses at an oral dose of 60 mg/kg (approximately 54,000 times the maximum recommended human daily inhalation dose on a mcg/m^2 basis). No teratogenic effects were observed at oral doses up to 3.5 mg/kg (approximately 3200 times the maximum recommended human daily inhalation dose on a mcg/m^2 basis).

14 CLINICAL STUDIES

14.1 Asthma

SYMBICORT has been studied in patients with asthma 12 years of age and older. In two clinical studies comparing SYMBICORT with the individual components, improvements in most efficacy end points were greater with SYMBICORT than with the use of either budesonide or formoterol alone. In addition, one clinical study showed similar results between SYMBICORT and the concurrent use of budesonide and formoterol at corresponding doses from separate inhalers.

The safety and efficacy of SYMBICORT were demonstrated in two randomized, double-blind, placebo-controlled US clinical studies involving 1076 patients 12 years of age and older. Fixed SYMBICORT dosages of 160/9 mcg, and 320/9 mcg twice daily (each dose administered as two inhalations of the 80/4.5 and 160/4.5 mcg strengths, respectively) were compared with the monocomponents (budesonide and formoterol) and placebo to provide information about appropriate dosing to cover a range of asthma severity.

Study 1: Clinical Study with SYMBICORT 160/4.5

This 12-week study evaluated 596 patients 12 years of age and older by comparing SYMBICORT 160/4.5 mcg, the free combination of budesonide 160 mcg plus formoterol 4.5 mcg in separate inhalers, budesonide 160 mcg, formoterol 4.5 mcg, and placebo; each administered as two inhalations twice daily. The study included a 2-week run-in period with budesonide 80 mcg, two inhalations twice daily. Most patients had moderate to severe asthma and were using moderate to high doses of inhaled corticosteroids prior to study entry. Randomization was stratified by previous inhaled corticosteroid treatment (71.6% on moderate- and 28.4% on high-dose inhaled corticosteroid). Mean percent predicted FEV_1 at baseline was 68.1% and was similar across treatment groups. The coprimary efficacy end points were 12-hour-average postdose FEV_1 at week 2, and predose FEV_1 averaged over the course of the study. The study also required that patients who satisfied a predefined asthma-worsening criterion be withdrawn. The predefined asthma-worsening criteria were a clinically important decrease in FEV_1 or peak expiratory flow (PEF), increase in rescue albuterol use, nighttime awakening due to asthma, emergency intervention or hospitalization due to asthma, or requirement for asthma medication not allowed by the protocol. For the criterion of nighttime awakening due to asthma, patients were allowed to remain in the study at the discretion of the investigator if none of the other asthma-worsening criteria were met. The percentage of patients

withdrawing due to or meeting predefined criteria for worsening asthma is shown in Table 3.

Table 3 The number and percentage of patients withdrawing due to or meeting predefined criteria for worsening asthma (Study 1)

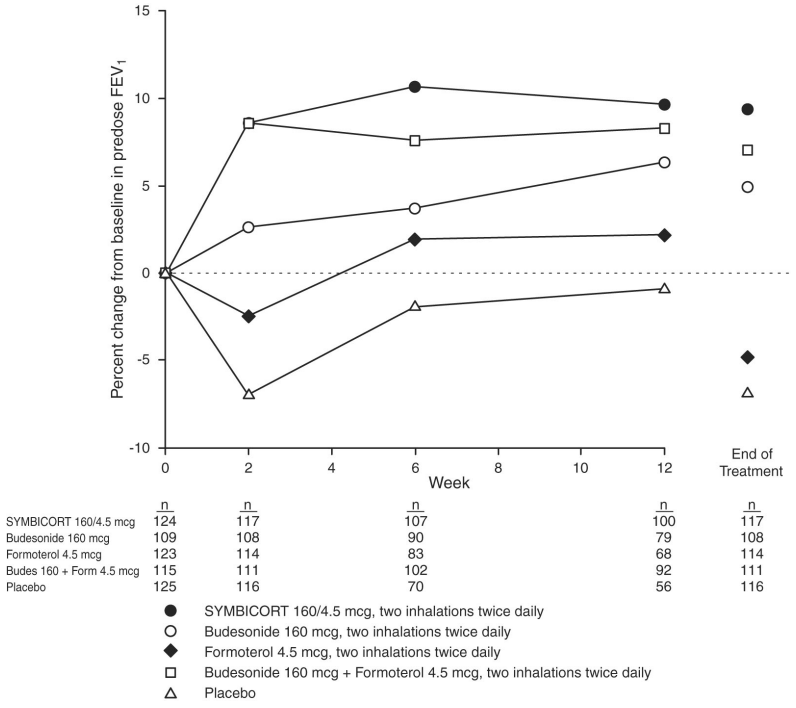
	SYMBICORT 160/4.5 mcg n=124	**Budesonide 160 mcg plus Formoterol 4.5 mcg** n=115	**Budesonide 160 mcg** n=109	**Formoterol 4.5 mcg** n=123	**Placebo** n=125
Patients withdrawn due to predefined asthma event*	13 (10.5)	13 (11.3)	22 (20.2)	44 (35.8)	62 (49.6)
Patients with a predefined asthma event*†	37 (29.8)	24 (20.9)	48 (44.0)	68 (55.3)	84 (67.2)
Decrease in FEV_1	4 (3.2)	8 (7.0)	7 (6.4)	15 (12.2)	14 (11.2)
Rescue medication use	2 (1.6)	0	3 (2.8)	3 (2.4)	7 (5.6)
Decrease in AM PEF	2 (1.6)	5 (4.3)	5 (4.6)	17 (13.8)	15 (12.0)
Nighttime awakenings‡	24 (19.4)	11 (9.6)	29 (26.6)	32 (26.0)	49 (39.2)
Clinical exacerbation	7 (5.6)	6 (5.2)	5 (4.6)	17 (13.8)	16 (12.8)

*These criteria were assessed on a daily basis irrespective of the timing of the clinic visit, with the exception of FEV_1, which was assessed at each clinic visit.
†Individual criteria are shown for patients meeting any predefined asthma event, regardless of withdrawal status.
‡For the criterion of nighttime awakening due to asthma, patients were allowed to remain in the study at the discretion of the investigator if none of the other criteria were met.

Mean percent change from baseline in FEV_1 measured immediately prior to dosing (predose) over 12 weeks is displayed in Figure 1. Because this study used predefined withdrawal criteria for worsening asthma, which caused a differential withdrawal rate in the treatment groups, predose FEV_1 results at the last available study visit (end of treatment,

EOT) are also provided. Patients receiving SYMBICORT 160/4.5 mcg had significantly greater mean improvements from baseline in predose FEV_1 at the end of treatment (0.19 L, 9.4%), compared with budesonide 160 mcg (0.10 L, 4.9%), formoterol 4.5 mcg (-0.12 L, -4.8%), and placebo (-0.17 L, -6.9%).

Figure 1 - Mean Percent Change From Baseline in Predose FEV_1 Over 12 Weeks (Study 1)



The effect of SYMBICORT 160/4.5 mcg two inhalations twice daily on selected secondary efficacy variables, including morning and evening PEF, albuterol rescue use, and asthma symptoms over 24 hours on a 0-3 scale is shown in Table 4.

Table 4 Mean values for selected secondary efficacy variables (Study 1)

Efficacy Variable	SYMBICORT 160/4.5 mcg (n*=124)	Budesonide 160 mcg plus Formoterol 4.5 mcg (n*=115)	Budesonide 160 mcg (n*=109)	Formoterol 4.5 mcg (n*=123)	Placebo (n*=125)
AM PEF (L/min)					
Baseline	341	338	342	339	355
Change from Baseline	35	28	9	-9	-18
PM PEF (L/min)					
Baseline	351	348	357	354	369
Change from Baseline	34	26	7	-7	-18
Albuterol rescue use					
Baseline	2.1	2.3	2.7	2.5	2.4
Change from Baseline	-1.0	-1.5	-0.8	-0.3	0.8
Average symptom score/day (0-3 scale)					
Baseline	0.99	1.03	1.04	1.04	1.08
Change from Baseline	-0.28	-0.32	-0.14	-0.05	0.10

*Number of patients (n) varies slightly due to the number of patients for whom data were available for each variable. Results shown are based on last available data for each variable.

The subjective impact of asthma on patients' health-related quality of life was evaluated through the use of the standardized Asthma Quality of Life Questionnaire (AQLQ(S)) (based on a 7-point scale where 1 = maximum impairment and 7 = no impairment). Patients receiving SYMBICORT 160/4.5 had clinically meaningful improvement in overall asthma-specific quality of life, as defined by a mean difference between treatment groups of >0.5 points in change from baseline in overall AQLQ score (difference in AQLQ score of 0.70 [95% CI 0.47, 0.93], compared to placebo).

Study 2: Clinical Study with SYMBICORT 80/4.5

This 12-week study was similar in design to Study 1, and included 480 patients 12 years of age and older. This study compared SYMBICORT 80/4.5 mcg, budesonide 80 mcg, formoterol 4.5 mcg, and placebo; each administered as two inhalations twice daily. The study included a 2-week placebo run-in period. Most patients had mild to moderate asthma and were using low to moderate doses of inhaled corticosteroids prior to study entry. Mean percent predicted FEV_1 at baseline was 71.3% and was similar across treatment groups. Efficacy variables and end points were identical to those in Study 1.

The percentage of patients withdrawing due to or meeting predefined criteria for worsening asthma is shown in Table 5. The method of assessment and criteria used were identical to that in Study 1.

Table 5 The number and percentage of patients withdrawing due to or meeting predefined criteria for worsening asthma (Study 2)

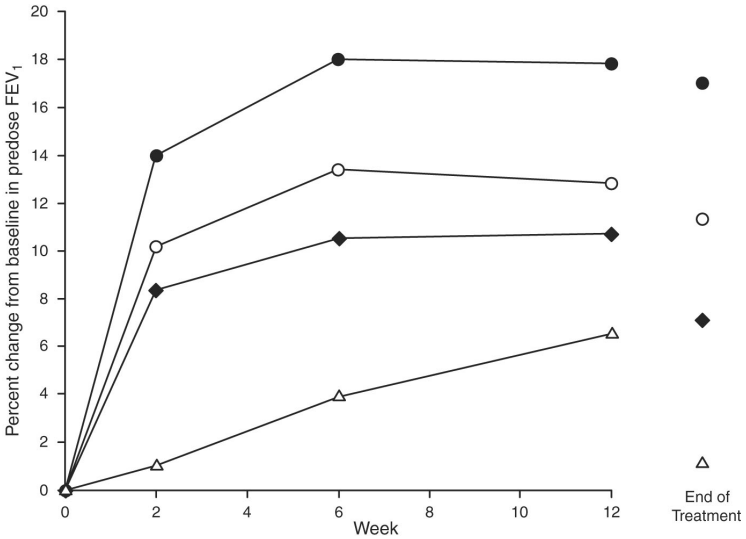
	SYMBICORT 80/4.5 mcg (n=123)	Budesonide 80 mcg (n=121)	Formoterol 4.5 mcg (n=114)	Placebo (n=122)
Patients withdrawn due to predefined asthma event*	9 (7.3)	8 (6.6)	21 (18.4)	40 (32.8)
Patients with a predefined asthma event*†	23 (18.7)	26 (21.5)	48 (42.1)	69 (56.6)
Decrease in FEV_1	3 (2.4)	3 (2.5)	11 (9.6)	9 (7.4)
Rescue medication use	1 (0.8)	3 (2.5)	1 (0.9)	3 (2.5)
Decrease in AM PEF	3 (2.4)	1 (0.8)	8 (7.0)	14 (11.5)
Nighttime awakening‡	17 (13.8)	20 (16.5)	31 (27.2)	52 (42.6)
Clinical exacerbation	1 (0.8)	3 (2.5)	5 (4.4)	20 (16.4)

*These criteria were assessed on a daily basis irrespective of the timing of the clinic visit, with the exception of FEV_1, which was assessed at each clinic visit.

†Individual criteria are shown for patients meeting any predefined asthma event, regardless of withdrawal status.
‡For the criterion of nighttime awakening due to asthma, patients were allowed to remain in the study at the discretion of the investigator if none of the other criteria were met.

Mean percent change from baseline in predose FEV_1 over 12 weeks is displayed in Figure 2.

Figure 2 - Mean Percent Change From Baseline in Predose FEV_1 Over 12 Weeks (Study 2)



	n	n	n	n	n
SYMBICORT 80/4.5 mcg	123	122	114	108	122
Budesonide 80 mcg	121	116	107	107	116
Formoterol 4.5 mcg	114	105	89	80	105
Placebo	122	111	80	62	111

Efficacy results for other secondary end points, including quality of life, were similar to those observed in Study 1.

Onset and Duration of Action and Progression of Improvement in Asthma Control

The onset of action and progression of improvement in asthma control were evaluated in the two pivotal clinical studies. The median time to onset of clinically significant bronchodilation (>15% improvement in FEV_1) was seen within 15 minutes. Maximum improvement in FEV_1 occurred within 3 hours, and clinically significant improvement was maintained over 12 hours. Figures 3 and 4 show the percent change from baseline in postdose FEV_1 over 12 hours on the day of randomization and on the last day of treatment for Study 1.

Reduction in asthma symptoms and in albuterol rescue use, as well as improvement in morning and evening PEF, occurred

within 1 day of the first dose of SYMBICORT; improvement in these variables was maintained over the 12 weeks of therapy.

Following the initial dose of SYMBICORT, FEV_1 improved markedly during the first 2 weeks of treatment, continued to show improvement at the Week 6 assessment, and was maintained through Week 12 for both studies.

No diminution in the 12-hour bronchodilator effect was observed with either SYMBICORT 80/4.5 mcg or SYMBICORT 160/4.5 mcg, as assessed by FEV_1, following 12 weeks of therapy or at the last available visit.

FEV_1 data from Study 1 evaluating SYMBICORT 160/4.5 mcg is displayed in Figures 3 and 4.

Figure 3 - Mean Percent Change From Baseline in FEV_1 on Day of Randomization (Study 1)

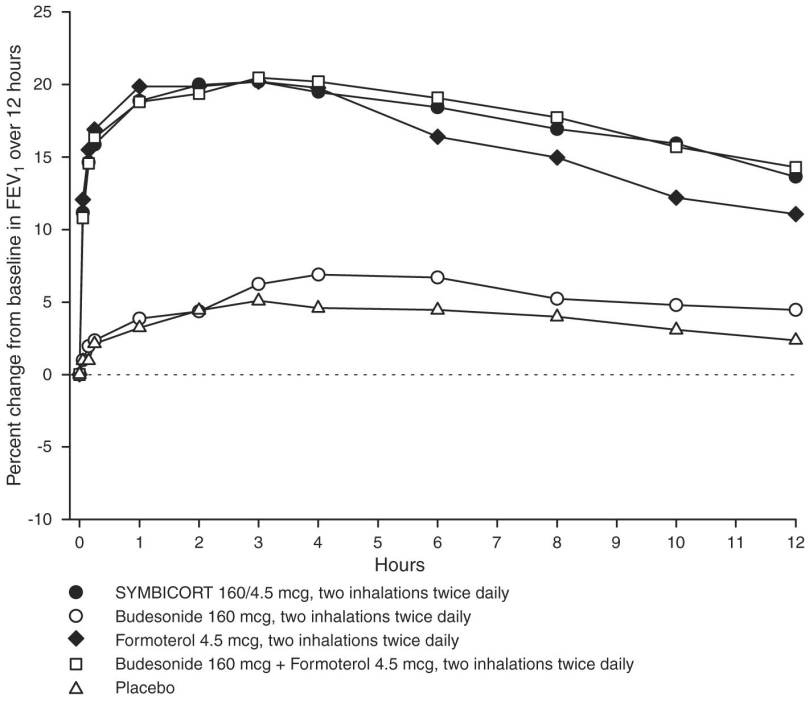
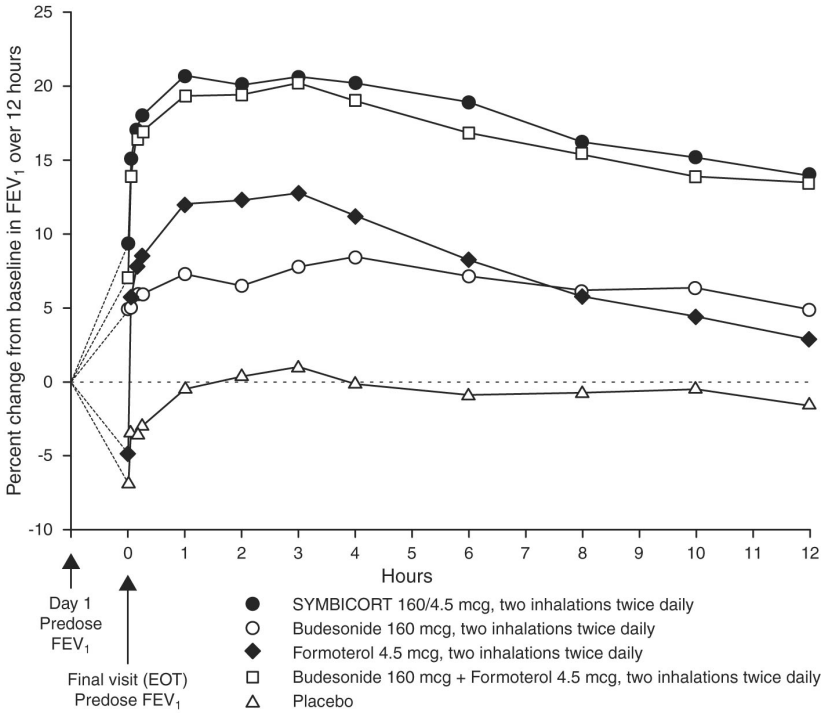


Figure 4 - Mean Percent Change From Baseline in FEV_1 At End of Treatment (Study 1)



14.2 Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)

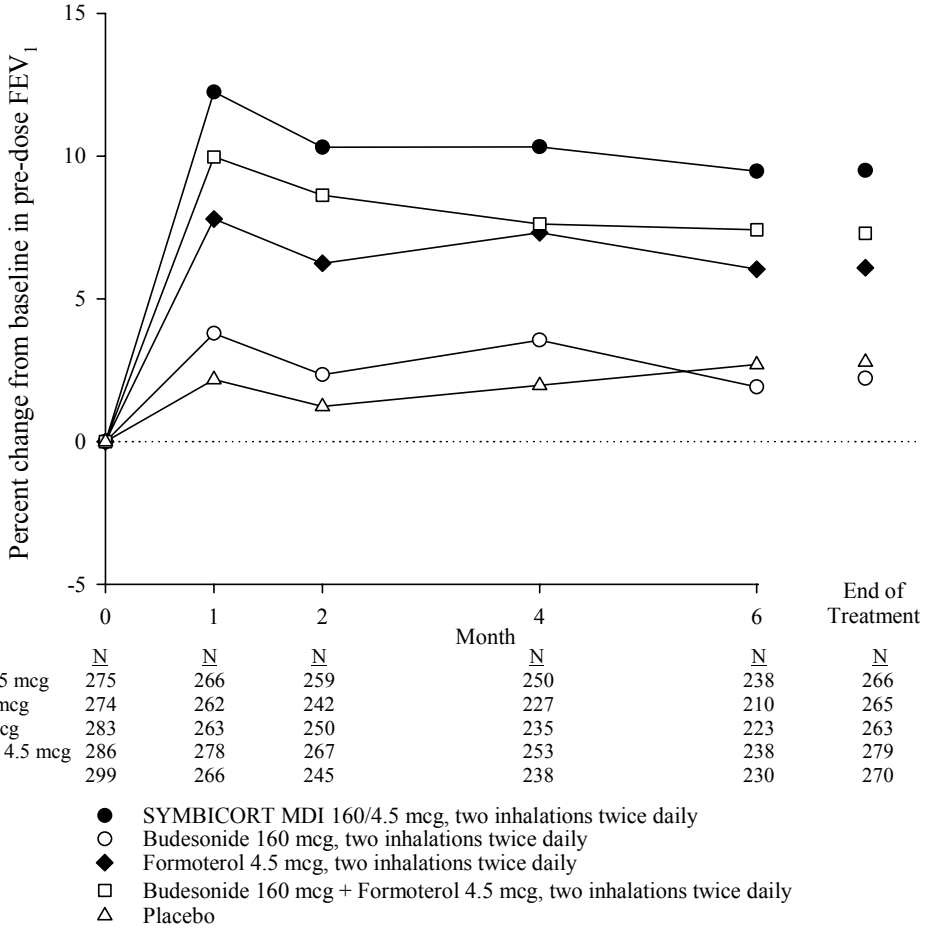
The efficacy of SYMBICORT 80/4.5 and SYMBICORT 160/4.5 in the maintenance treatment of airflow obstruction in COPD patients was evaluated in two randomized, double-blind, placebo-controlled multinational studies, conducted over 6 months (Study 1) and 12 months (Study 2), in a total of 3668 patients (2416 males and 1252 females). The majority of patients (93%) were Caucasian. All patients were required to be at least 40 years of age, with a FEV_1 of less than or equal to 50% predicted, a clinical diagnosis of COPD with symptoms for at least 2 years, and a smoking history of at least 10 pack years, prior to entering the trial. The mean prebronchodilator FEV_1 at baseline of the patients enrolled in the study was 34% predicted. Forty-eight percent of the patients enrolled were on inhaled corticosteroids and 52.7% of patients were on short-acting anticholinergic bronchodilators during run-in. On randomization, inhaled corticosteroids were discontinued, and ipratropium bromide was allowed at a stable dose for those patients previously treated with short-acting anticholinergic bronchodilators. The co-primary efficacy variables in both studies were the change from baseline in average pre-dose and 1-hour post-dose FEV_1 over the treatment period. The results of both studies 1 and 2 are described below.

Study 1

This was a 6-month, placebo-controlled study of 1704 COPD patients (mean % predicted FEV_1 at baseline ranging from 33.5% -34.7%) conducted to demonstrate the efficacy and safety of SYMBICORT in the treatment of airflow obstruction in COPD. The patients were randomized to one of the

following treatment groups: SYMBICORT 160/4.5 (n=277), SYMBICORT 80/4.5 (n=281), budesonide 160 mcg + formoterol 4.5 mcg (n=287), budesonide 160 mcg (n=275), formoterol 4.5 mcg (n=284), or placebo (n=300). Patients receiving SYMBICORT 160/4.5 mcg, two inhalations twice daily, had significantly greater mean improvements from baseline in pre-dose FEV_1 averaged over the treatment period [0.08 L, 10.7%] compared with formoterol 4.5 mcg [0.04 L, 6.9%] and placebo [0.01 L, 2.2%] (See Figure 5). Patients receiving SYMBICORT 80/4.5 mcg, two inhalations twice daily, did not have significantly greater improvement from baseline in the pre-dose FEV_1 averaged over the treatment period compared with formoterol 4.5 mcg.

Figure 5 Mean Percent Change From Baseline in Pre-dose FEV_1 Over 6 months (Study 1)



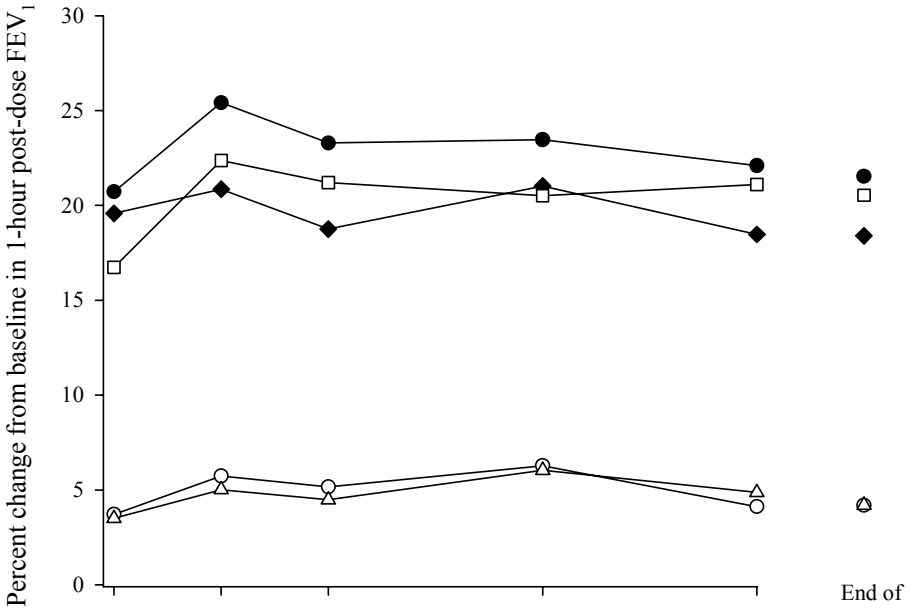
	N	N	N	N	N	N
Symbicort 160/4.5 mcg	275	266	259	250	238	266
Budesonide 160 mcg	274	262	242	227	210	265
Formoterol 4.5 mcg	283	263	250	235	223	263
Budes 160+Form 4.5 mcg	286	278	267	253	238	279
Placebo	299	266	245	238	230	270

● SYMBICORT MDI 160/4.5 mcg, two inhalations twice daily
○ Budesonide 160 mcg, two inhalations twice daily
◆ Formoterol 4.5 mcg, two inhalations twice daily
□ Budesonide 160 mcg + Formoterol 4.5 mcg, two inhalations twice daily
△ Placebo

Patients receiving SYMBICORT 160/4.5 mcg, two inhalations twice daily, had significantly greater mean improvements from baseline in 1-hour post-dose FEV_1 averaged over the treatment period [0.20 L, 22.6%], compared with budesonide

160 mcg [0.03 L, 4.9%] and placebo [0.03 L, 4.1%] (See Figure 6)

Figure 6 Mean Percent Change From Baseline in 1-hour Post-dose FEV_1 Over 6 months (Study 1)



	N	N	N	N	N	N
Symbicort 160/4.5 mcg	271	267	257	250	237	275
Budesonide 160 mcg	274	255	241	224	210	274
Formoterol 4.5 mcg	282	259	248	234	221	283
Budes 160+Form 4.5 mcg	283	277	267	252	239	286
Placebo	298	262	243	238	230	299

● SYMBICORT MDI 160/4.5 mcg, two inhalations twice daily
○ Budesonide 160 mcg, two inhalations twice daily
◆ Formoterol 4.5 mcg, two inhalations twice daily
□ Budesonide 160 mcg + Formoterol 4.5 mcg, two inhalations twice daily
△ Placebo

Study 2

This was a 12-month, placebo-controlled study of 1964 COPD patients (mean % predicted FEV_1 at baseline ranging from 33.7% -35.5%) conducted to demonstrate the efficacy and safety of SYMBICORT in the treatment of airflow obstruction in COPD. The patients were randomized to one of the following treatment groups: SYMBICORT 160/4.5 (n=494), SYMBICORT 80/4.5 (n=494), formoterol 4.5 mcg (n=495), or placebo (n=481). Patients receiving SYMBICORT 160/4.5 mcg, two inhalations twice daily, had significantly greater improvements from baseline in mean pre-dose FEV_1 averaged over the treatment period [0.10 L, 10.8%] compared with formoterol 4.5 mcg [0.06 L, 7.2%] and placebo [0.01 L, 2.8%]. Patients receiving SYMBICORT 80/4.5 mcg, two inhalations twice daily, did not have significantly greater improvements from baseline in the mean pre-dose FEV_1

averaged over the treatment period compared to formoterol. Patients receiving SYMBICORT 160/4.5 mcg, two inhalations twice daily, also had significantly greater mean improvements from baseline in 1-hour post-dose FEV_1 averaged over the treatment period [0.21 L, 24.0%] compared with placebo [0.02 L, 5.2%].

Serial FEV_1 measures over 12 hours were obtained in a subset of patients in Study 1 (n=99) and Study 2 (n=121). The median time to onset of bronchodilation, defined as an FEV_1 increase of 15% or greater from baseline, occurred at 5 minutes post-dose. Maximum improvement (calculated as the average change from baseline at each timepoint) in FEV_1 occurred at approximately 2 hours post-dose.

In both Studies 1 and 2, improvements in secondary endpoints of morning and evening peak expiratory flow and reduction in rescue medication use were supportive of the efficacy of SYMBICORT 160/4.5.

16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING

SYMBICORT is available in two strengths and is supplied in the following package sizes:

Dosage Forms and Strengths

Package Size	NDC
SYMBICORT 80/4.5, 120 inhalations	0186-0372-20
SYMBICORT 80/4.5, 60 inhalations (institutional pack)	0186-0372-28
SYMBICORT 160/4.5, 120 inhalations	0186-0370-20
SYMBICORT 160/4.5, 60 inhalations (institutional pack)	0186-0370-28

Each strength is supplied as a pressurized aluminium canister with an attached counting device, a red plastic actuator body with a white mouthpiece, and attached gray dust cap. Each 120 inhalation canister has a net fill weight of 10.2 grams and each 60 inhalation canister has a net fill weight of 6.9 grams (SYMBICORT 80/4.5) or 6 grams (SYMBICORT 160/4.5). Each canister is packaged in a foil overwrap pouch with

desiccant sachet and placed into a carton. Each carton contains one canister and a Medication Guide.

The SYMBICORT canister should only be used with the SYMBICORT actuator, and the SYMBICORT actuator should not be used with any other inhalation drug product.

The correct amount of medication in each inhalation cannot be ensured after the labeled number of inhalations from the canister have been used, even though the inhaler may not feel completely empty and may continue to operate. The inhaler should be discarded when the labeled number of inhalations have been used or within 3 months after removal from the foil pouch. Never immerse the canister into water to determine the amount remaining in the canister ("float test").

Store at controlled room temperature 20°C to 25°C (68°F to 77°F) [see USP]. Store the inhaler with the mouthpiece down.

For best results, the canister should be at room temperature before use. Shake well for 5 seconds before using.

Keep out of the reach of children.

CONTENTS UNDER PRESSURE.

Do not puncture or incinerate. Do not store near heat or open flame. Exposure to temperatures over 120ºF may cause bursting. Never throw container into fire or incinerator.

17 PATIENT COUNSELING INFORMATION

See Medication Guide (17.6)

17.1 Asthma-Related Death

Patients with asthma should be informed that formoterol fumarate dihydrate, one of the active ingredients in SYMBICORT, increases the risk of asthma-related death and may increase the risk of asthma-related hospitalization in pediatric and adolescent patients. They should also be informed that currently available data are inadequate to determine whether concurrent use of inhaled corticosteroids or other long-term asthma control drugs mitigates the increased risk of asthma-related death from LABA.

17.2 Not for Acute Symptoms

SYMBICORT is not meant to relieve acute asthma symptoms or exacerbations of COPD and extra doses should not be used for that purpose. Acute symptoms should be treated with an inhaled, short-acting beta$_2$-agonist such as albuterol. (The

physician should provide the patient with such medication and instruct the patient in how it should be used.)

Patients should be instructed to notify their physician immediately if they experience any of the following:

- Decreasing effectiveness of inhaled, short-acting beta$_2$-agonists
- Need for more inhalations than usual of inhaled, short-acting beta$_2$-agonists
- Significant decrease in lung function as outlined by the physician

Patients should not stop therapy with SYMBICORT without physician/provider guidance since symptoms may recur after discontinuation.

17.3 Do Not Use Additional Long-Acting Beta$_2$-Agonists

When patients are prescribed SYMBICORT, other long-acting beta$_2$-agonists for asthma and COPD should not be used.

17.4 Risks Associated With Corticosteroid Therapy

Local Effects: Patients should be advised that localized infections with *Candida albicans* occurred in the mouth and pharynx in some patients. If oropharyngeal candidiasis develops, it should be treated with appropriate local or systemic (i.e., oral) antifungal therapy while still continuing therapy with SYMBICORT, but at times therapy with SYMBICORT may need to be temporarily interrupted under close medical supervision. Rinsing the mouth after inhalation is advised.

Pneumonia: Patients with COPD have a higher risk of pneumonia and should be instructed to contact their healthcare provider if they develop symptoms of pneumonia.

Immunosuppression: Patients who are on immunosuppressant doses of corticosteroids should be warned to avoid exposure to chicken pox or measles and, if exposed, to consult their physician without delay. Patients should be informed of potential worsening of existing tuberculosis, fungal, bacterial, viral, or parasitic infections, or ocular herpes simplex.

Hypercorticism and Adrenal Suppression: Patients should be advised that SYMBICORT may cause systemic corticosteroid effects of hypercorticism and adrenal suppression. Additionally, patients should be instructed that deaths due to adrenal insufficiency have occurred during and after transfer from systemic corticosteroids. Patients should taper slowly from systemic corticosteroids if transferring to SYMBICORT.

Reduction in Bone Mineral Density: Patients who are at an increased risk for decreased BMD should be advised that the use of corticosteroids may pose an additional risk.

Reduced Growth Velocity: Patients should be informed that orally inhaled corticosteroids, component of SYMBICORT, may cause a reduction in growth velocity when administered to pediatric patients. Physicians should closely follow the growth of children and adolescents taking corticosteroids by any route.

Ocular Effects: Long-term use of inhaled corticosteroids may increase the risk of some eye problems (cataracts or glaucoma); regular eye examinations should be considered.

17.5 Risks Associated With Beta-Agonist Therapy

Patients should be informed of adverse effects associated with $beta_2$-agonists, such as palpitations, chest pain, rapid heart rate, tremor, or nervousness.

17.6 Medication Guide

SYMBICORT is a trademark of the AstraZeneca group of companies.
©AstraZeneca 2008, 2009, 2010

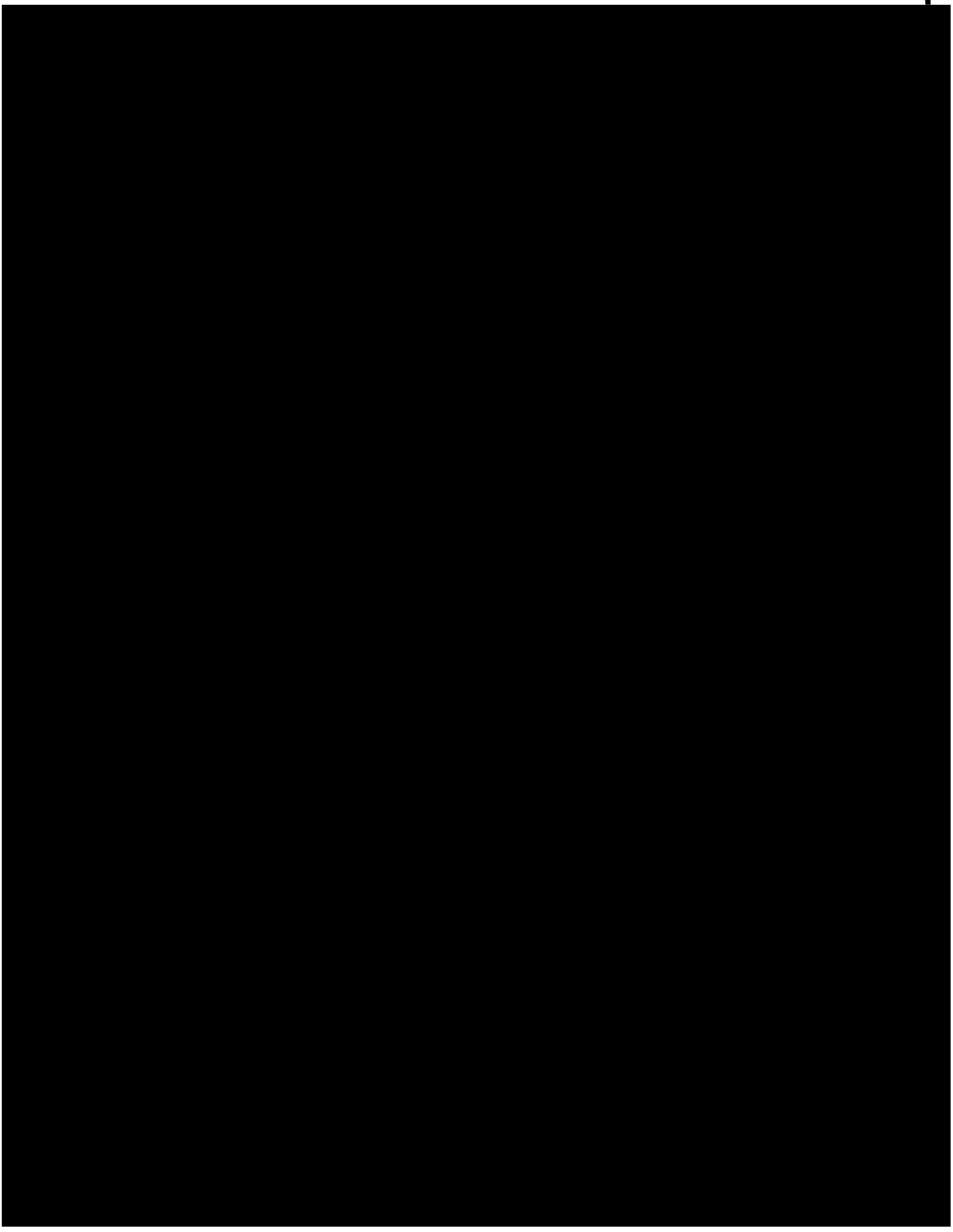
Manufactured for: AstraZeneca LP, Wilmington, DE 19850
By: AstraZeneca Dunkerque Production, Dunkerque, France

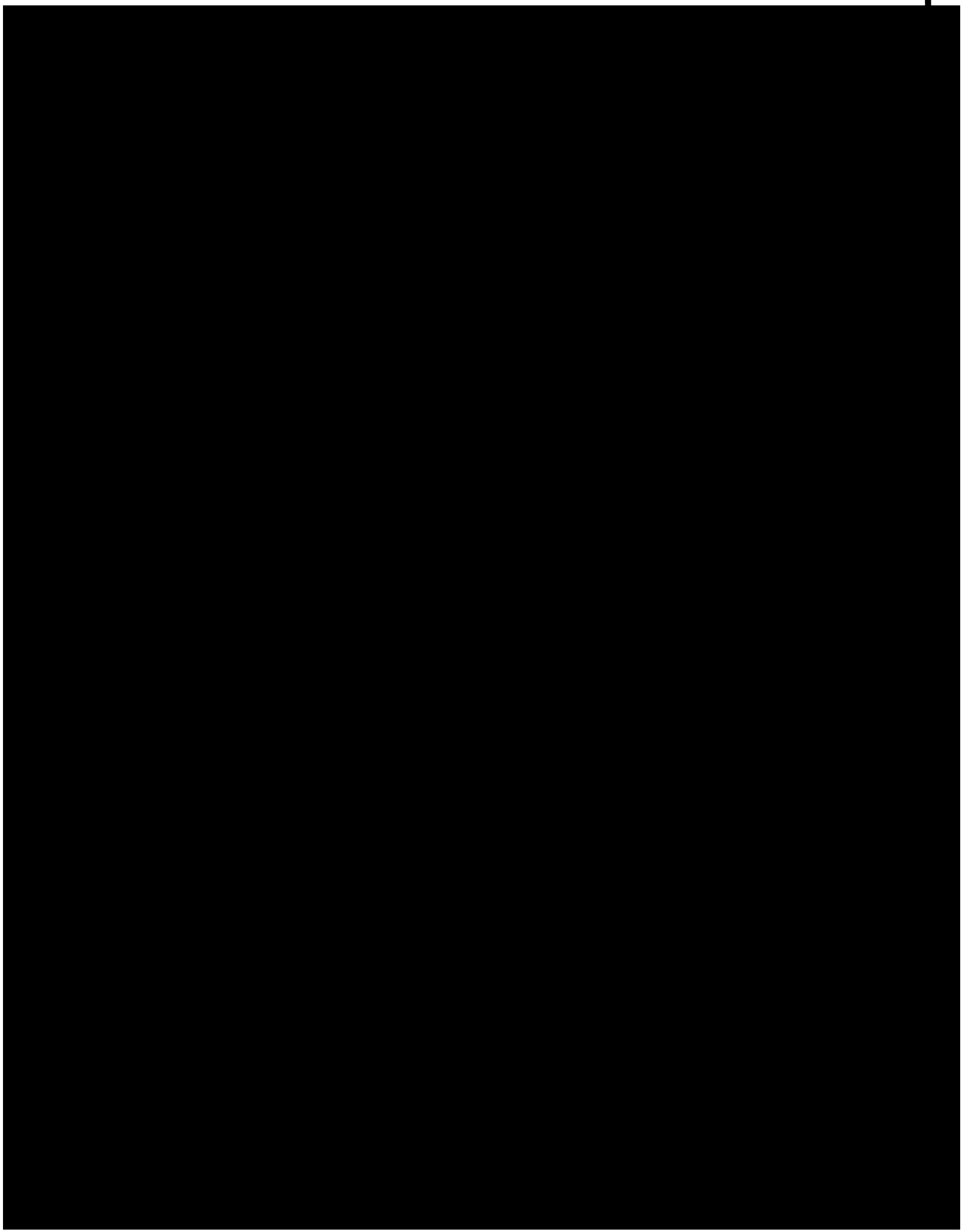
Product of France

31152-07
Rev. 06/2010

[redacted]

[redacted]





[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted] [redacted]

[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]

[redacted]

[redacted] [redacted]

[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]

[redacted] [redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted] [redacted]

[redacted] [redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted] [redacted]

[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]	[redacted]	
[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]	[redacted]	[redacted]
		[redacted]
	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

1.7　同種同効品一覧表

シムビコート®タービュヘイラー®

持続型喘息に対して本剤を維持療法として定期吸入することに加えて、発作治療薬として症状発現時に要時吸入を追加で行う治療法

本資料に記載された情報に係る権利はアストラゼネカ株式会社に帰属します。弊社の事前の承諾なく本資料の内容を他に開示することは禁じられています。

目次　　頁

目次 2
1.7.1　同種同効品一覧表 3

表目次

表 1　同種同効品一覧 4

1.7.1　同種同効品一覧表

シムビコート®タービュヘイラー®は、副腎皮質ステロイド薬であるブデソニドと、長時間作用性 β_2受容体刺激薬であるホルモテロールフマル酸塩水和物の経口吸入用の配合剤である。同種同効薬であるサルメテロールキシナホ酸塩/フルチカゾンプロピオン酸エステル（アドエア®）及びサルブタモール硫酸塩（サルタノール®）の効能・効果、用法・用量、使用上の注意を、シムビコートタービュヘイラーの用法・用量追加のために改訂した案と共に表 1 に示す。

表 1　　同種同効品一覧

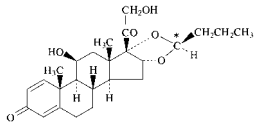
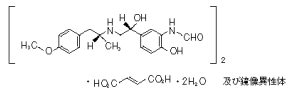
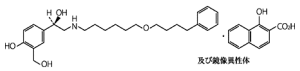
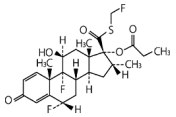
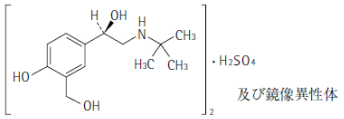
一般的名称	ブデソニド/ホルモテロールフマル酸塩水和物	サルメテロールキシナホ酸塩/フルチカゾンプロピオン酸エステル	サルブタモール硫酸塩
販売名	シムビコートタービュヘイラー	アドエアディスカス/エアゾール	サルタノールインヘラー
製剤別販売名	シムビコートタービュヘイラー 30 吸入 シムビコートタービュヘイラー 60 吸入	アドエア 100 ディスカス アドエア 250 ディスカス アドエア 500 ディスカス アドエア 50 エアゾール アドエア 125 エアゾール アドエア 250 エアゾール	サルタノールインヘラー100μg
会社名	アストラゼネカ株式会社	グラクソ・スミスクライン株式会社	グラクソ・スミスクライン株式会社
承認年月日	2009 年 10 月 16 日	ディスカス：2009 年 4 月 24 日（販売名変更による） エアゾール：2009 年 6 月 30 日（50 エアゾール） 2010 年 1 月 5 日（125、250 エアゾール）	2008 年 10 月 6 日
規制区分	処方せん医薬品	処方せん医薬品	処方せん医薬品
化学構造式	ブデソニド  ＊：本品は 22位の不斉炭素原子におけるエピマーの混合物である。 ホルモテロールフマル酸塩水和物 	サルメテロールキシナホ酸塩  及び鏡像異性体 フルチカゾンプロピオン酸エステル 	サルブタモール硫酸塩  及び鏡像異性体
剤型・含量	ドライパウダー式吸入剤 ブデソニド/ホルモテロールフマル酸塩水和物として 160 μg /4.5 μg（1 回吸入量（容器から放出される量））	1.ディスカス ドライパウダーインヘラー 1 ブリスター中 ・サルメテロール/フルチカゾンプロピオン酸エステルとして 50 μg/100 μg ・サルメテロール/フルチカゾンプロピオン酸エステルとして 50 μg/250 μg ・サルメテロール/フルチカゾンプロピオン酸エステルとして 50 μg/500 μg 2.エアゾール 加圧定量噴霧式エアゾール剤 1 回噴霧中 ・サルメテロール/フルチカゾンプロピオン酸エステルとして 25 μg/50 μg ・サルメテロール/フルチカゾンプロピオン酸エステルとして 25 μg/125 μg ・サルメテロール/フルチカゾンプロピオン酸エステルとして 25 μg/250 μg	吸入用エアゾール剤 日局サルブタモール硫酸塩として 1 回噴霧中 120 μg（サルブタモールとして 100 μg）
効能・効果	気管支喘息（吸入ステロイド剤及び長時間作動型吸入 β_2 刺激剤の併用が必要な場合）	気管支喘息（吸入ステロイド剤及び長時間作動型吸入 β_2 刺激剤の併用が必要な場合） 慢性閉塞性肺疾患（慢性気管支炎・肺気腫）の諸症状の緩解（吸入ステロイド剤及び長時間作動型吸入 β_2 刺激剤の併用が必要な場合）	下記疾患の気道閉塞性障害に基づく諸症状の緩解 気管支喘息、小児喘息、肺気腫、急・慢性気管支炎、肺結核

表 1　　同種同効品一覧

<table>
<tr><th>一般的名称</th><th>ブデソニド/ホルモテロールフマル酸塩水和物</th><th>サルメテロールキシナホ酸塩/フルチカゾンプロピオン酸エステル</th><th>サルブタモール硫酸塩</th></tr>
<tr><td>効能・効果に関連する使用上の注意</td><td>本剤は吸入ステロイド剤及び長時間作動型吸入 β_2 刺激剤の併用による治療が必要な場合に使用すること。</td><td>1. 気管支喘息
(1) 本剤は、吸入ステロイド剤と他の薬剤との併用による治療が必要であり、併用薬として長時間作動型吸入 β_2 刺激剤の投与が適切と判断された患者に対して使用すること。
(2) 患者、保護者又はそれに代わり得る適切な者に対し、次の注意を与えること。
本剤は発現した発作を速やかに軽減する薬剤ではないので、急性の発作に対しては使用しないこと。急性の発作に対しては、短時間作動型吸入 β_2 刺激剤（例えば吸入用サルブタモール硫酸塩）等の他の適切な薬剤を使用すること。
2. 慢性閉塞性肺疾患（慢性気管支炎・肺気腫）
本剤は増悪時の急性期治療を目的として使用する薬剤ではない。</td><td>本剤は喘息発作に対する対症療法剤であるので、本剤の使用は発作発現時に限ること。</td></tr>
<tr><td>用法・用量</td><td>通常、成人には、維持療法として 1 回 1 吸入（ブデソニドとして 160 μg、ホルモテロールフマル酸塩水和物として 4.5 μg）を 1 日 2 回吸入投与する。なお、症状に応じて増減するが、維持療法としての 1 日の最高量は 1 回 4 吸入 1 日 2 回（合計 8 吸入：ブデソニドとして 1280 μg、ホルモテロールフマル酸塩水和物として 36 μg）までとする。
維持療法として 1 回 1 吸入あるいは 2 吸入を 1 日 2 回投与している患者は、発作発現時に本剤の頓用吸入を追加で行うことができる。本剤を維持療法に加えて頓用吸入する場合は、発作発現時に 1 吸入する。数分経過しても発作が持続する場合には、さらに追加で 1 吸入する。必要に応じてこれを繰り返すが、1 回の発作発現につき、最大 6 吸入までとする。
維持療法と頓用吸入を合計した本剤の 1 日の最高量は、通常 8 吸入までとするが、一時的に 1 日合計 12 吸入（ブデソニドとして 1920 μg、ホルモテロールフマル酸塩水和物として 54 μg）まで増量可能である。
（参考）
<table>
<tr><td>維持療法として用いる場合</td><td colspan="3">維持療法に加えて頓用吸入としても使用する場合
（維持療法として 1 回 1 吸入あるいは 2 吸入を 1 日 2 回投与している患者で可能）</td></tr>
<tr><td>用法・用量</td><td>発作発現時の頓用吸入としての用法・用量</td><td>1 回の発作発現における吸入可能回数</td><td>1 日最高量</td></tr>
<tr><td>通常 1 回 1 吸入 1 日 2 回、症状に応じ 1 回 4 吸入 1 日 2 回まで。</td><td>1 吸入行い、数分経過しても発作が持続する場合、さらに 1 吸入する。必要に応じてこれを繰り返す</td><td>6 吸入まで[注1)]。</td><td>通常合計 8 吸入まで、一時的に合計 12 吸入まで[注2)]。</td></tr>
</table>
注 1) 用法・用量に関連する使用上の注意 [本剤を維持療法に加えて頓用吸入としても使用する場合] (3) を参照
注 2) 維持療法及び頓用吸入としての使用の合計</td><td>気管支喘息：
成人
通常、成人には 1 回サルメテロールとして 50 μg 及びフルチカゾンプロピオン酸エステルとして 100 μg を 1 日 2 回吸入投与する。
・アドエア 100 ディスカス　1 回 1 吸入
・アドエア 50 エアゾール　1 回 2 吸入
なお、症状に応じて以下のいずれかの用法・用量に従い投与する。
1回サルメテロールとして50 μg及びフルチカゾンプロピオン酸エステルとして250 μgを1日2回吸入投与
・アドエア250ディスカス　1回1吸入
・アドエア125エアゾール　1回2吸入
1 回サルメテロールとして50 μg及びフルチカゾンプロピオン酸エステルとして500 μgを1日2回吸入投与
・アドエア500ディスカス　1回1吸入
・アドエア 250 エアゾール　1 回 2 吸入
（参考）
<table>
<tr><td>1 回サルメテロールとして 50 μg 及びフルチカゾンプロピオン酸エステルとして 100 μg を 1 日 2 回</td><td>アドエア 100 ディスカス</td><td>1 日 1 吸入
1 日 2 回</td></tr>
<tr><td></td><td>アドエア 50 エアゾール</td><td>1 回 2 吸入
1 日 2 回</td></tr>
<tr><td>1 回サルメテロールとして 50 μg 及びフルチカゾンプロピオン酸エステルとして 250 μg を 1 日 2 回</td><td>アドエア 250 ディスカス</td><td>1 回 1 吸入
1 日 2 回</td></tr>
<tr><td></td><td>アドエア 125 エアゾール</td><td>1 回 2 吸入
1 日 2 回</td></tr>
<tr><td>1 回サルメテロールとして 50 μg 及びフルチカゾンプロピオン酸エステルとして 500 μg を 1 日 2 回</td><td>アドエア 500 ディスカス</td><td>1 回 1 吸入
1 日 2 回</td></tr>
<tr><td></td><td>アドエア 250 エアゾール</td><td>1 回 2 吸入
1 日 2 回</td></tr>
</table></td><td>サルブタモールとして、通常成人 1 回 200 μg（2 吸入）、小児 1 回 100 μg（1 吸入）を吸入する。なお、年令、症状により適宜増減する。</td></tr>
</table>

表 1　　同種同効品一覧

<table>
<tr><th>一般的名称</th><th>ブデソニド/ホルモテロールフマル酸塩水和物</th><th>サルメテロールキシナホ酸塩/フルチカゾンプロピオン酸エステル</th><th>サルブタモール硫酸塩</th></tr>
<tr><td></td><td></td><td>小児
小児には、症状に応じて以下のいずれかの用法・用量に従い投与する。
1 回サルメテロールとして 25 μg 及びフルチカゾンプロピオン酸エステルとして 50 μg を 1 日 2 回吸入投与
・アドエア 50 エアゾール　1 回 1 吸入
1 回サルメテロールとして 50 μg 及びフルチカゾンプロピオン酸エステルとして 100 μg を 1 日 2 回吸入投与
・アドエア 100 ディスカス　1 回 1 吸入
・アドエア 50 エアゾール　1 回 2 吸入
（参考）
<table>
<tr><td>1 回サルメテロールとして 25 μg 及びフルチカゾンプロピオン酸エステルとして 50 μg を 1 日 2 回</td><td>アドエア 50 エアゾール</td><td>1 回 1 吸入
1 日 2 回</td></tr>
<tr><td rowspan="2">1 回サルメテロールとして 50 μg 及びフルチカゾンプロピオン酸エステルとして 100 μg を 1 日 2 回</td><td>アドエア 100 ディスカス</td><td>1 回 1 吸入
1 日 2 回</td></tr>
<tr><td>アドエア 50 エアゾール</td><td>1 回 2 吸入
1 日 2 回</td></tr>
</table>
慢性閉塞性肺疾患（慢性気管支炎・肺気腫）の諸症状の寛解：
成人には、1 回サルメテロールとして 50 μg 及びフルチカゾンプロピオン酸エステルとして 250 μg を 1 日 2 回吸入投与する。
・アドエア 250 ディスカス　1 回 1 吸入
・アドエア 125 エアゾール　1 回 2 吸入
（参考）
<table>
<tr><td rowspan="2">1 回サルメテロールとして 50 μg 及びフルチカゾンプロピオン酸エステルとして 250 μg を 1 日 2 回</td><td>アドエア 250 ディスカス</td><td>1 回 1 吸入
1 日 2 回</td></tr>
<tr><td>アドエア 125 エアゾール</td><td>1 回 2 吸入
1 日 2 回</td></tr>
</table></td><td></td></tr>
<tr><td>用法・用量に関連する使用上の注意</td><td>1. 症状の緩解がみられた場合は、治療上必要最小限の用量を投与し、必要に応じ吸入ステロイド剤への切り替えも考慮すること。
2. 発作治療薬（本剤の頓用吸入を含む）の使用量が増加したり、効果が十分でなくなってきた場合には、喘息の管理が十分でないことが考えられるので、可及的速やかに医療機関を受診し治療を求めるように患者に注意を与えると共に、そのような状態がみられた場合には、生命を脅かす可能性があるので、本剤の維持用量の増量、あるいは全身性ステロイド剤等の他の適切な薬剤の追加を考慮すること。併用薬剤は症状の軽減に合わせて徐々に減量すること。
3. 患者に対し、本剤の過度の使用により不整脈、心停止等の重篤な副作用が発現する危険性があることを理解させ、用法・用量を超えて使用しないよう注意を与えること。
4. β 刺激剤の薬理学的作用による症状（動悸、頻</td><td>(1) 患者、保護者又はそれに代わり得る適切な者に対し、本剤の過度の使用により不整脈、心停止等の重篤な副作用が発現する危険性があることを理解させ、1 日 2 回を超えて投与しないよう注意を与えること（サルメテロールキシナホ酸塩の気管支拡張作用は通常 12 時間持続するので、その間は次の投与を行わないこと）。
(2) 喘息患者において、症状の緩解がみられた場合は、治療上必要最小限の用量で本剤を投与し、必要に応じ吸入ステロイド剤への切り替えも考慮すること。
(3) 小児の用法・用量が承認されている製剤は、ディスカス製剤ではアドエア 100 ディスカスのみ、エアゾール製剤ではアドエア 50 エアゾールのみである。
(4) 慢性閉塞性肺疾患に対して国内で承認されている製剤は、ディスカス製剤ではアドエア 250ディスカスのみ、エアゾール製剤ではア</td><td>患者又は保護者に対し、本剤の過度の使用により、不整脈、心停止等の重篤な副作用が発現する危険性があることを理解させ、次の事項及びその他必要と考えられる注意を与えること。
成人 1 回 2 吸入、小児 1 回 1 吸入の用法・用量を守り（本剤は、通常 3 時間以上効果が持続するので、その間は次の吸入を行わないこと）、1 日 4 回（原則として、成人 8 吸入、小児 4 吸入）までとすること。</td></tr>
</table>

表 1　　同種同効品一覧

一般的名称	ブデソニド/ホルモテロールフマル酸塩水和物	サルメテロールキシナホ酸塩/フルチカゾンプロピオン酸エステル	サルブタモール硫酸塩
	脈、不整脈、振戦、頭痛及び筋痙攣等）の発現等により本剤を治療上必要な用量まで増量できない場合は、他の治療法を考慮すること。 [本剤を維持療法として使用する場合] 発作に対しては、短時間作動型吸入 β_2 刺激剤等の適切な薬剤を使用すること。 [本剤を維持療法に加えて頓用吸入としても使用する場合] 1. 本剤の頓用吸入は維持療法としての使用に追加して行うこと。本剤は頓用吸入のみに使用しないこと。 2. 発作に対しては原則として他の治療薬は用いず、本剤を使用すること。 3. 維持療法としての吸入に引き続き頓用吸入を行う場合は、維持療法と頓用吸入の合計で最大 6 吸入までとすること。 4. 1 日使用量が合計 8 吸入を超える場合には、医療機関を受診するよう患者に注意を与えること。またこのような患者では、喘息の状態を再度評価し、患者が受けている喘息維持治療の内容についても検討を行うこと。 5. 維持療法として 1 回 2 吸入 1 日 2 回を超える用量を投与している場合は、発作発現時に本剤を頓用吸入で使用しないこと（1 回 2 吸入 1 日 2 回を超える用量を投与している時に本剤を発作治療薬として頓用吸入した臨床経験がない）。	ドエア125エアゾールのみである。	
禁忌	**【禁忌】（次の患者には投与しないこと）** 1. 有効な抗菌剤の存在しない感染症、深在性真菌症の患者［ステロイドの作用により症状を増悪するおそれがある。］ 2. 本剤の成分に対して過敏症（接触性皮膚炎を含む）の既往歴のある患者	**【禁忌】（次の患者には投与しないこと）** (1) 有効な抗菌剤の存在しない感染症、深在性真菌症の患者［ステロイドの作用により症状を増悪するおそれがある］ (2) 本剤の成分に対して過敏症の既往歴のある患者	**【禁忌】（次の患者には投与しないこと）** 本剤の成分に対して過敏症の既往歴のある患者
原則禁忌	**【原則禁忌】（次の患者には投与しないことを原則とするが、特に必要とする場合には慎重に投与すること）** 結核性疾患の患者[ステロイドの作用により症状を増悪するおそれがある。]	**【原則禁忌】（次の患者には投与しないことを原則とするが、特に必要とする場合には慎重に投与すること）** 結核性疾患の患者［ステロイドの作用により症状を増悪するおそれがある］	
使用上の注意	**1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）** (1) 感染症の患者［ステロイドの作用により症状を増悪するおそれがある］ (2) 甲状腺機能亢進症の患者 [甲状腺ホルモンの分泌を亢進するおそれがある。] (3) 高血圧の患者 [血圧を上昇させるおそれがある。] (4) 心疾患のある患者 [β_1 作用により症状を増悪させるおそれがある。] (5) 糖尿病の患者 [グリコーゲン分解作用及びステロイドの作用により症状を増悪させるおそれがある。] (6) 低カリウム血症の患者 [Na^+/K^+ ATPase を活性化し細胞外カリウムを細胞内へ移動させることにより低カリウム血症を増悪させるおそれがある。] (7) 重度な肝機能障害のある患者 [本剤の成分であるブデソニド及びホルモテロールはいずれも	**1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）** (1) 感染症の患者［ステロイドの作用により症状を増悪するおそれがある］ (2) 甲状腺機能亢進症の患者［甲状腺ホルモンの分泌促進により症状を増悪するおそれがある］ (3) 高血圧の患者［α及び β_1 作用により血圧上昇を起こすおそれがある］ (4) 心疾患の患者［β_1 作用により症状を増悪するおそれがある］ (5) 糖尿病の患者［グリコーゲン分解作用及びステロイドの作用により症状を増悪するおそれがある］	**1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）** (1) 甲状腺機能亢進症の患者［甲状腺ホルモンの分泌促進により症状を悪化させるおそれがある］ (2) 高血圧の患者［α及び β1 作用により血圧を上昇させるおそれがある］ (3) 心疾患のある患者［β1 作用により症状を悪化させるおそれがある］ (4) 糖尿病の患者［グリコーゲン分解作用により症状を悪化させるおそれがある］

表 1　　同種同効品一覧

一般的名称	ブデソニド/ホルモテロールフマル酸塩水和物	サルメテロールキシナホ酸塩/フルチカゾンプロピオン酸エステル	サルブタモール硫酸塩
	主に肝臓で代謝されるため血中濃度が上昇する可能性がある。]		
	2. 重要な基本的注意 (1) 喘息患者を対象とした国内臨床試験における本剤の 1 日最高量（1 回 4 吸入 1 日 2 回（1280/36 □g/日））の使用経験は少ないため、本剤を維持療法として使用する場合の最高用量（1 回 4 吸入 1 日 2 回）の投与は慎重に行うこと。また喘息患者を対象とした国際共同臨床試験（日本人患者を含む）において、維持療法として定期吸入することに加えて頓用吸入する場合に、本剤の通常 1 日最高量である合計 8 吸入超の使用経験、及び発作発現時に 1 回 6 吸入した使用経験は少ないため、1 日最高量の投与は慎重に行うこと。 (2) 本剤の維持療法としての定期吸入は気管支喘息の長期管理を目的としており、毎日規則正しく使用すること。 (3) 本剤の投与開始前には、患者の喘息症状を比較的安定な状態にしておくこと。特に、喘息発作重積状態又は喘息の急激な悪化状態のときには原則として本剤は使用しないこと。 (4) 喘息悪化により気管支粘液の分泌が著しい患者には、全身性ステロイド剤等の併用を考慮すること。 (5) 以下の注意喚起を患者に与えること。 1) 本剤を維持療法として定期吸入する場合は、本剤の投与期間中に発現する発作に対しては、発作治療薬として短時間作動型吸入 β_2 刺激剤等の他の適切な薬剤を使用すること。 2) 本剤を維持治療に加えて頓用吸入としても使用する場合は、発作に対しては、原則として他の発作治療薬は用いず、本剤を使用すること。 (6) 喘息患者において、感染を伴う喘息症状の増悪がみられた場合には、ステロイド療法の強化と感染症の治療を考慮すること。 (7) 本剤の投与を突然中止すると喘息の急激な悪化を起こすことがあるので、投与を中止する場合には患者の喘息症状を観察しながら徐々に減量すること。 (8) 全身性ステロイド剤と比較して可能性は低いが、本剤の高用量を長期間投与する場合には、副腎皮質機能低下等の全身作用が発現する可能性があるので、定期的に検査を行うことが望ましい。また、異常が認められた場合には、患者の喘息症状を観察しながら徐々に減量するなど適切な処置を行うこと。 (9) 全身性ステロイド剤の減量は本剤吸入開始後症状の安定をみて徐々に行うこと。減量にあたっては一般のステロイド剤の減量法に準ずること。 (10) 長期又は大量の全身性ステロイド療法を受けている患者では副腎皮質機能不全が考えられるので、全身性ステロイド剤の減量中並びに離脱後も副腎皮質機能検査を行い、外傷、手	2. 重要な基本的注意 (1) 本剤は既に起きている気管支喘息の発作又は慢性閉塞性肺疾患の増悪を速やかに軽減する薬剤ではないので、毎日規則正しく使用すること。 (2) 本剤の投与開始前には、患者の喘息症状を比較的安定な状態にしておくこと。特に、喘息発作重積状態又は喘息の急激な悪化状態のときには原則として本剤は投与しないこと。 (3) 気管支粘液の分泌が著しい患者では、本剤の肺内での作用を確実にするため、本剤の投与開始に先立って、分泌がある程度減少するまで他剤を使用すること。 (4) 過度に使用を続けた場合、サルメテロールの β_1 作用により不整脈、場合により心停止を起こすおそれがあるので、使用が過度にならないよう注意すること。 (5) 喘息患者において、本剤の投与期間中に発現する急性の発作に対しては、短時間作動型吸入 β_2 刺激剤等の他の適切な薬剤を使用するよう患者、保護者又はそれに代わり得る適切な者に注意を与えること。 また、その薬剤の使用量が増加したり、あるいは効果が十分でなくなってきた場合には、喘息の管理が十分でないことが考えられるので、可及的速やかに医療機関を受診し医師の治療を求めるよう患者、保護者又はそれに代わり得る適切な者に注意を与えること。 そのような状態では患者の生命が脅かされる可能性があるので、患者の症状に応じてステロイド療法の強化（本剤のより高用量製剤への変更等）を考慮すること。 (6) 喘息患者及び慢性閉塞性肺疾患患者において、感染を伴う症状の増悪がみられた場合には、ステロイド療法の強化と感染症の治療を考慮すること。 (7) 本剤の投与を突然中止すると喘息の急激な悪化を起こすことがあるので、投与を中止する場合には患者の喘息症状を観察しながら徐々に減量していくこと。 なお、慢性閉塞性肺疾患患者においても、投与中止により症状が悪化するおそれがあるので、観察を十分に行うこと。 (8) 全身性ステロイド剤と比較し可能性は低いが、吸入ステロイド剤の投与により全身性の作用（クッシング症候群、クッシング様症状、副腎皮質機能抑制、小児の成長遅延、骨密度の低下、白内障、緑内障を含む）が発現する可能性があるので、吸入ステロイド剤の投与量は患者毎に喘息をコントロールできる最少用量に調節すること。特に長期間、大量投与の場合には定期的に検査を行い、全身性の作用が認められた場合には患者の喘息症状を観察しながら徐々に減量するなど適切な処置を行うこと。	2. 重要な基本的注意 (1) 本剤の使用は、患者又は保護者が適正な使用方法について十分に理解しており、過量投与になるおそれのないことが確認されている場合に限ること。 (2) 過度に使用を続けた場合、不整脈、場合により心停止を起こすおそれがあり、特に発作発現時の吸入投与の場合には使用が過度になりやすいので十分に注意すること。 (3) 投与にあたっては、過度の使用を防止するために、用法・用量を正しく指導し、経過観察を十分に行うこと。用法・用量どおり正しく使用しても効果が認められない場合には、気道炎症の増悪が疑われ、本剤の効果が認められないままに過度の使用になる可能性があるので、本剤の投与を中止し、他の適切な治療法に切り替えること。 (4) 発作が重篤で吸入投与の効果が不十分な場合には、可及的速やかに医療機関を受診し治療を受けるよう注意を与えること。

表 1　　同種同効品一覧

一般的名称	ブデソニド/ホルモテロールフマル酸塩水和物	サルメテロールキシナホ酸塩/フルチカゾンプロピオン酸エステル	サルブタモール硫酸塩
	術、重症感染症等の侵襲には十分に注意を払うこと。 また、必要があれば一時的に全身性ステロイド剤の増量を行うこと。 (11) 本剤を含む吸入ステロイド剤投与後に、潜在していた基礎疾患である Churg-Strauss 症候群にみられる好酸球増多症がまれにあらわれることがある。この症状は通常、全身性ステロイド剤の減量並びに離脱に伴って発現しており、本剤との直接的な因果関係は確立されていない。本剤の投与期間中は、好酸球数の推移や、他の Churg-Strauss 症候群症状（しびれ、発熱、関節痛、肺の浸潤等の血管炎症状等）に注意すること。 (12) 全身性ステロイド剤の減量並びに離脱に伴って、鼻炎、湿疹、蕁麻疹、眩暈、動悸、倦怠感、顔のほてり、結膜炎等の症状が発現・増悪することがあるので、このような症状があらわれた場合には適切な処置を行うこと。 (13) 過度に本剤の使用を続けた場合、不整脈、場合により心停止を起こすおそれがあるので、用法・用量を超えて投与しないよう注意すること。	(9) 全身性ステロイド剤の減量は本剤の投与開始後症状の安定をみて徐々に行うこと。減量にあたっては一般のステロイド剤の減量法に準ずる。 (10) 長期又は大量の全身性ステロイド療法を受けている患者では副腎皮質機能不全が考えられるので、全身性ステロイド剤の減量中並びに離脱後も副腎皮質機能検査を行い、外傷、手術、重症感染症等の侵襲には十分に注意を払うこと。また、必要があれば一時的に全身性ステロイド剤の増量を行うこと。 (11) 喘息患者において本剤を含む吸入ステロイド剤投与後に、潜在していた基礎疾患である Churg-Strauss 症候群にみられる好酸球増多症がまれにあらわれることがある。この症状は通常、全身性ステロイド剤の減量並びに離脱に伴って発現しており、本剤との直接的な因果関係は確立されていない。本剤の投与期間中は、好酸球数の推移や、他の Churg-Strauss 症候群症状（しびれ、発熱、関節痛、肺の浸潤等の血管炎症状等）に注意すること。 (12) 全身性ステロイド剤の減量並びに離脱に伴って、鼻炎、湿疹、蕁麻疹、眩暈、動悸、倦怠感、顔のほてり、結膜炎等の症状が発現・増悪することがある（このような症状があらわれた場合には適切な処置を行うこと）。 (13) リトナビルとの併用により全身性のステロイド作用（クッシング症候群、副腎皮質機能抑制等）が発現したとの報告があるので、併用する場合には注意すること（「相互作用」の項参照）。 (14) 本剤は患者の喘息症状に応じて最適な用量を選択する必要があるため、本剤の投与期間中は患者を定期的に診察すること。 (15) 慢性閉塞性肺疾患患者を対象とした国内臨床試験及び海外臨床試験において肺炎が報告された。一般に肺炎の発現リスクが高いと考えられる患者へ本剤を投与する場合には注意すること。また、肺炎と慢性閉塞性肺疾患の増悪は共通の臨床症状を呈することがあるので、慢性閉塞性肺疾患の増悪が疑われる場合には肺炎の可能性についても十分に考慮し、適切な処置を行うこと。（「重大な副作用 3).」、「その他の注意 (2).」の項参照）	

表 1　　同種同効品一覧

一般的名称

ブデソニド/ホルモテロールフマル酸塩水和物

3. 相互作用

ブデソニドは主として肝代謝酵素 CYP3A4 で代謝される。また、ホルモテロールは主としてグルクロン酸抱合を受ける。

併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
CYP3A4 阻害剤 ｲﾄﾗｺﾅｿﾞｰﾙ 等	副腎皮質ｽﾃﾛｲﾄﾞ剤を全身投与した場合と同様の症状があらわれる可能性がある。	CYP3A4 による代謝が阻害されることにより、ﾌﾞﾃﾞｿﾆﾄﾞの血中濃度が上昇する可能性がある。（【薬物動態】の項参照）
ｶﾃｺｰﾙｱﾐﾝ ｱﾄﾞﾚﾅﾘﾝ ｲｿﾌﾟﾚﾅﾘﾝ 等	不整脈、場合によっては心停止を起こすおそれがあるので、副作用の発現に注意し、異常が認められた場合には減量又は投与を中止するなど適切な処置を行うこと。	併用により、ｱﾄﾞﾚﾅﾘﾝ作動性神経刺激の増大が起きる。 そのため、不整脈を起こすことがある。
ｷｻﾝﾁﾝ誘導体 ﾃｵﾌｨﾘﾝ ｱﾐﾉﾌｨﾘﾝ 等	低ｶﾘｳﾑ血症による不整脈を起こすおそれがある。血清ｶﾘｳﾑ値のﾓﾆﾀｰを行うことが望ましい。	ｷｻﾝﾁﾝ誘導体はｱﾄﾞﾚﾅﾘﾝ作動性神経刺激を増大させるため、血清ｶﾘｳﾑ値の低下を増強することがある。
全身性ｽﾃﾛｲﾄﾞ剤 ﾌﾞﾛﾄﾞﾆｿﾞﾛﾝ ﾍﾞﾀﾒﾀｿﾞﾝ 等		全身性ｽﾃﾛｲﾄﾞ剤及び利尿剤は尿細管でのｶﾘｳﾑ排泄促進作用があるため、血清ｶﾘｳﾑ値の低下が増強することが考えられる。
利尿剤 ﾌﾛｾﾐﾄﾞ 等		
β遮断剤 ｱﾃﾉﾛｰﾙ 等	ﾎﾙﾓﾃﾛｰﾙの作用を減弱する可能性がある。	β受容体において競合的に拮抗する。

サルメテロールキシナホ酸塩/フルチカゾンプロピオン酸エステル

3. 相互作用

フルチカゾンプロピオン酸エステル及びサルメテロールは、主として肝チトクローム P-450 3A4（CYP3A4）で代謝される。

併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
CYP3A4 阻害作用を有する薬剤 ﾘﾄﾅﾋﾞﾙ等	副腎皮質ｽﾃﾛｲﾄﾞ剤を全身投与した場合と同様の症状があらわれる可能性がある。 特に、ﾘﾄﾅﾋﾞﾙとﾌﾙﾁｶｿﾞﾝﾌﾟﾛﾋﾟｵﾝ酸ｴｽﾃﾙ製剤の併用により、ｸｯｼﾝｸﾞ症候群、副腎皮質機能抑制等が報告されているので、ﾘﾄﾅﾋﾞﾙとの併用は治療上の有益性がこれらの症状発現の危険性を上回ると判断される場合に限ること。	CYP3A4 による代謝が阻害されることにより、ﾌﾙﾁｶｿﾞﾝﾌﾟﾛﾋﾟｵﾝ酸ｴｽﾃﾙの血中濃度が上昇する可能性がある。 ﾘﾄﾅﾋﾞﾙは強い CYP3A4 阻害作用を有し、ﾘﾄﾅﾋﾞﾙとﾌﾙﾁｶｿﾞﾝﾌﾟﾛﾋﾟｵﾝ酸ｴｽﾃﾙ製剤を併用した臨床薬理試験において、血中ﾌﾙﾁｶｿﾞﾝﾌﾟﾛﾋﾟｵﾝ酸ｴｽﾃﾙ濃度の大幅な上昇、また血中ｺﾙﾁｿﾞｰﾙ値の著しい低下が認められている。
	ｻﾙﾒﾃﾛｰﾙの全身曝露量が増加し、QT 延長を起こす可能性がある。 ｹﾄｺﾅｿﾞｰﾙ（経口剤：国内未発売）、ﾘﾄﾅﾋﾞﾙ等の強い CYP3A4 阻害作用を有する薬剤と併用する場合には、注意すること。	経口剤のｹﾄｺﾅｿﾞｰﾙとｻﾙﾒﾃﾛｰﾙを併用した臨床薬理試験において、ｻﾙﾒﾃﾛｰﾙの Cmax が 1.4 倍、AUC が 15 倍に上昇したとの報告がある。
ｶﾃｺｰﾙｱﾐﾝ ｱﾄﾞﾚﾅﾘﾝ ｲｿﾌﾟﾚﾅﾘﾝ 等	不整脈、場合によっては心停止を起こすおそれがある。よって、発作時に頓用で用いる場合以外は過度に併用しないよう注意すること。	ｱﾄﾞﾚﾅﾘﾝ、ｲｿﾌﾟﾚﾅﾘﾝ塩酸塩等のｶﾃｺｰﾙｱﾐﾝ併用により、ｱﾄﾞﾚﾅﾘﾝ作動性神経刺激の増大が起きる。そのため、不整脈を起こすことがある。
ｷｻﾝﾁﾝ誘導体 ｽﾃﾛｲﾄﾞ剤 利尿剤	低ｶﾘｳﾑ血症による不整脈を起こすおそれがある。血清ｶﾘｳﾑ値のﾓﾆﾀｰを行う。	ｷｻﾝﾁﾝ誘導体はｱﾄﾞﾚﾅﾘﾝ作動性神経刺激を増大させるため、血清ｶﾘｳﾑ値の低下を増強することがある。 ｽﾃﾛｲﾄﾞ剤及び利尿剤は尿細管でのｶﾘｳﾑ排泄促進作用があるため、血清ｶﾘｳﾑ値の低下が増強することが考えられる。

サルブタモール硫酸塩

3. 相互作用

併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
ｶﾃｺｰﾙｱﾐﾝ ｱﾄﾞﾚﾅﾘﾝ ｲｿﾌﾟﾚﾅﾘﾝ等	不整脈、場合によっては心停止を起こすおそれがある。	ｱﾄﾞﾚﾅﾘﾝ、ｲｿﾌﾟﾚﾅﾘﾝ塩酸塩等のｶﾃｺｰﾙｱﾐﾝ併用により、ｱﾄﾞﾚﾅﾘﾝ作動性神経刺激の増大が起きる。そのため、不整脈を起こすことがある。
ｷｻﾝﾁﾝ誘導体 ｽﾃﾛｲﾄﾞ剤 利尿剤	低ｶﾘｳﾑ血症による不整脈を起こすおそれがある。血清ｶﾘｳﾑ値のﾓﾆﾀｰを行う。	ｷｻﾝﾁﾝ誘導体はｱﾄﾞﾚﾅﾘﾝ作動性神経刺激を増大させるため、血清ｶﾘｳﾑ値の低下を増強することがある。 ｽﾃﾛｲﾄﾞ剤及び利尿剤は尿細管でのｶﾘｳﾑ排泄促進作用があるため、血清ｶﾘｳﾑ値の低下が増強することが考えられる。

表 1　　同種同効品一覧

一般的名称	ブデソニド/ホルモテロールフマル酸塩水和物	サルメテロールキシナホ酸塩/フルチカゾンプロピオン酸エステル	サルブタモール硫酸塩
	4. 副作用 本剤を維持療法として定期吸入する治療法を検討した国内臨床試験において、安全性評価対象 314 例中 58 例（18.5%）に副作用が認められた。主な副作用は嗄声 17 例（5.4%）、筋痙攣 9 例（2.9%）、動悸 8 例（2.5%）、咽喉頭疼痛 4 例（1.3%）であった（承認時）。 本剤を維持療法として定期吸入することに加え、発作発現時（咳嗽、喘鳴、胸苦しさ、息切れ等の喘息症状）に頓用吸入する治療法を検討した国際共同臨床試験において、安全性評価対象 1049 例（日本人 201 例含む）中 41 例（3.9%）に副作用が認められた。主な副作用は、口腔カンジダ症 5 例（0.5%）、動悸 5 例（0.5%）であった。日本人患者では 201 例中 18 例（9.0%）に副作用が認められ、主な副作用は、動悸 3 例（1.5%）、口腔咽頭痛 2 例（1.0%）、口腔咽頭不快感 2 例（1.0%）であった（用法・用量追加申請時）。 本剤の追加投与時の忍容性を検討した国内臨床試験において、安全性評価対象 25 例中 8 例（32.0%）に副作用が認められた。主な副作用は振戦 3 例（12.0%）、血中カリウム減少 2 例（8.0%）であった（用法・用量追加申請時）。 (1) 重大な副作用 1) アナフィラキシー様症状（1%未満）：アナフィラキシー様症状（呼吸困難、気管支攣縮、全身潮紅、血管浮腫、蕁麻疹等）があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。 2) 重篤な血清カリウム値の低下（1%未満）：β_2 刺激剤による重篤な血清カリウム値の低下が報告されている。また、β_2 刺激剤による血清カリウム値の低下作用は、キサンチン誘導体、ステロイド剤及び利尿剤の併用により増強することがあるので、重症喘息患者では特に注意すること。さらに、低酸素血症は血清カリウム値の低下が心リズムに及ぼす作用を増強することがある。このような場合には血清カリウム値をモニターすることが望ましい。	**4. 副作用** **気管支喘息** **成人**：国内臨床試験において、調査症例 432 例中、75 例（17.4%）に臨床検査値異常を含む副作用が報告された。その主なものは、嗄声 30 例（6.9%）、口腔カンジダ症 16 例（3.7%）であった（承認時）。 海外臨床試験において、調査症例 1111 例中、153 例（13.8%）に臨床検査値異常を含む副作用が報告された。その主なものは、嗄声 25 例（2.3%）、頭痛 24 例（2.2%）、口腔咽頭カンジダ症 19 例（1.7%）、咽喉刺激感 18 例（1.6%）であった（承認時）。 小児：国内臨床試験において、調査症例 91 例中、2 例（2.2%）に臨床検査値異常を含む副作用が報告された。その内訳は、振戦、肝機能検査異常各 1 例（1.1%）であった（承認時）。 海外臨床試験において、調査症例 428 例中、10 例（2.3%）に臨床検査値異常を含む副作用が報告された。その主なものは、鼻炎 2 例（0.5%）であった（承認時）。 **慢性閉塞性肺疾患（慢性気管支炎・肺気腫）**(アドエア 500 ディスカス*) を使用した試験を含む) 国内臨床試験において、調査症例 352 例中、116 例（33.0%）に臨床検査値異常を含む副作用が報告された。その主なものは、嗄声 51 例（14.5%）、口腔カンジダ症 32 例（9.1%）、口腔及び咽喉刺激感 18 例（5.1%）であった（承認時）。 海外臨床試験において、調査症例 4344 例中、653 例（15.0%）に臨床検査値異常を含む副作用が報告された。その主なものは、口腔咽頭カンジダ症 195 例（4.5%）、口腔及び咽喉刺激感 112 例（2.6%）、嗄声 101 例（2.3%）であった（承認時）。 *) 慢性閉塞性肺疾患に対して国内で承認されている製剤は、ディスカス製剤ではアドエア 250 ディスカスのみ、エアゾール製剤ではアドエア 125 エアゾールのみである。 (1) 重大な副作用 1) ショック、アナフィラキシー様症状 ： ショック、アナフィラキシー様症状（呼吸困難、気管支攣縮、全身潮紅、血管浮腫、蕁麻疹等）があらわれることがある（頻度不明[注 1)]）ので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。 2) 血清カリウム値低下 ： サルメテロールを含むβ_2 刺激剤により「重篤な血清カリウム値の低下」が報告されている（頻度不明[注 1)]）。また、β_2 刺激剤による血清カリウム値の低下作用は、キサンチン誘導体、ステロイド剤及び利尿剤の併用により増強することがあるので、重症喘息患者では特に注意すること。さらに、低酸素血症は血清カリウム値の低下が心リズムに及ぼす作用を増強することがある。このような場合には血清カリウム値をモニ	**4. 副作用** 総症例 3212 例中、56 例（1.7%）に臨床検査値の変動を含む副作用が報告された。その主なものは心悸亢進 35 例（1.1%）、気道刺激症状 9 例（0.3%）、悪心 8 例（0.2%）、脈拍増加 5 例（0.2%）、頭痛 5 例（0.2%）であった（使用成績の調査結果）。 (1) 重大な副作用 β_2 刺激剤により重篤な血清カリウム値の低下が報告されている。また、β_2 刺激剤による血清カリウム値の低下作用は、キサンチン誘導体、ステロイド剤及び利尿剤の併用により増強することがあるので、重症喘息患者では特に注意すること。さらに、低酸素血症は血清カリウム値の低下が心リズムに及ぼす作用を増強することがある。このような場合には、血清カリウム値をモニターすることが望ましい。 (2) その他の副作用 0.1%～5%未満：過敏症[注 1)] 0.1%未満：循環器：心悸亢進、脈拍増加／精神神経系：頭痛／消化器：悪心／その他：気道刺激症状 頻度不明：過敏症[注 1)]：発疹 0.1%未満：循環器：不整脈、血圧変動／精神神経系：振戦 注 1) このような場合には投与を中止すること。

表 1　　同種同効品一覧

一般的名称	ブデソニド/ホルモテロールフマル酸塩水和物	サルメテロールキシナホ酸塩/フルチカゾンプロピオン酸エステル	サルブタモール硫酸塩

ブデソニド/ホルモテロールフマル酸塩水和物

(2) その他の副作用

	1～5%未満	1%未満
過敏症[注1)]		発疹、蕁麻疹、接触性皮膚炎、血管浮腫等の過敏症状
口腔・呼吸器	嗄声	咽喉頭の刺激感、口腔カンジダ症、咳嗽、感染、気管支痙攣[注2)]
消化器		悪心
精神神経系		頭痛、振戦、神経過敏、激越、情緒不安、めまい、睡眠障害、抑うつ、行動障害
循環器	動悸	不整脈（心房細動、上室性頻脈、期外収縮等）、頻脈、狭心症、血圧上昇
筋・骨格系		筋痙攣
内分泌		高血糖
その他		皮膚挫傷

注 1)　このような症状があらわれた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

注 2)　短時間作動型吸入 β_2 刺激剤を投与するなどの適切な処置を行うこと。
発現頻度は国内臨床試験及び国際共同臨床試験（国際共同臨床試験は日本人患者を含む：用法・用量追加申請時）より算出し、これらの試験で認められなかった副作用については 1%未満に記載した。

5. 高齢者への投与
一般に高齢者では生理機能が低下しているので、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。

サルメテロールキシナホ酸塩/フルチカゾンプロピオン酸エステル

ターすることが望ましい。

3) 肺炎：慢性閉塞性肺疾患患者において本剤との関連性が否定できない肺炎が報告されている（3.3%、アドエア 500 ディスカス*) を使用した 52 週間の国内臨床試験における頻度）ので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、適切な処置を行うこと。（「その他の注意(2)」の項参照）

*) 慢性閉塞性肺疾患に対して国内で承認されている製剤は、ディスカス製剤ではアドエア 250 ディスカスのみ、エアゾール製剤ではアドエア 125 エアゾールのみである。

(2) その他の副作用

	1%～10%未満	1%未満	頻度不明[注1)]
過敏症[注2)]		発疹、蕁麻疹、血管浮腫	
口腔並びに呼吸器	口腔及び呼吸器カンジダ症、嗄声、口腔及び咽喉刺激感（異和感、疼痛、不快感等）、感染症	味覚異常	むせ、咳、口内乾燥、気管支攣縮[注3)]
循環器		心悸亢進、血圧上昇、不整脈[注4)]	脈拍増加
精神・神経系		頭痛、振戦、睡眠障害	
消化器		悪心、腹痛	
その他	筋痙攣	関節痛、浮腫、高血糖	鼻炎、胸痛、皮膚挫傷（皮下出血等）

注 1)　自発報告又は海外のみで認められている副作用については頻度不明とした。

注 2)　このような場合には投与を中止すること。

注 3)　短時間作動型気管支拡張剤を投与する等の適切な処置を行うこと。また、過敏症が疑われる場合には、本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。

注 4)　心房細動、上室性頻脈及び期外収縮を含む。

5. 高齢者への投与
一般に高齢者では生理機能が低下しているので、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。

サルブタモール硫酸塩

5. 高齢者への投与
一般に高齢者では生理機能が低下しているので、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。

表 1　　同種同効品一覧

一般的名称	ブデソニド/ホルモテロールフマル酸塩水和物	サルメテロールキシナホ酸塩/フルチカゾンプロピオン酸エステル	サルブタモール硫酸塩
	6. 妊婦・産婦・授乳婦等への投与 (1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。 ［ラットを用いた器官形成期毒性試験では、ブデソニド/ホルモテロールフマル酸塩水和物として 12/0.66 μg/kg 以上を吸入投与したときに、着床後胚損失率の増加、及び催奇形性作用が認められている。］ (2) 授乳中の婦人に対しては、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。 ［ブデソニドはヒト乳汁に移行するが、乳児の血液中には検出されないことが報告されている。ホルモテロールはラット乳汁への移行が報告されている。］	**6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与** (1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること［β_2 刺激剤及び副腎皮質ステロイド剤は実験動物で催奇形作用が知られており、大量のサルメテロールキシナホ酸塩（経口：10 mg/kg/日）及びフルチカゾンプロピオン酸エステル（皮下：100 μg/kg/日）をラットに併用投与したときに催奇形作用（臍ヘルニア）及び胎児の発育抑制が報告されている］。 (2) 授乳中の婦人に対しては、本剤の使用経験が少ないので、患者に対する本剤の重要性を考慮した上で授乳の中止あるいは本剤の投与を中止すること［サルメテロールキシナホ酸塩をラットに大量（1 mg/kg）に静脈内投与、あるいはフルチカゾンプロピオン酸エステル 10 μg/kg をラットに皮下投与したときに乳汁中への移行が報告されている］。	**6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与** 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること［動物実験（マウス）で催奇形作用が報告されている］。
	7. 小児等への投与 低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない（国内での使用経験がない）。	**7. 小児等への投与** (1) 全身性ステロイド剤と比較し可能性は低いが、吸入ステロイド剤を特に長期間、大量に投与する場合に成長遅延をきたすおそれがある。長期間投与する場合には吸入ステロイド剤の投与量は患者毎に喘息をコントロールできる最少用量に調節することとし、身長等の経過の観察を十分行うこと。また使用にあたっては、使用法を正しく指導すること。なお、小児等に対しては国内での 24 週間を超える使用経験はない。 (2) 低出生体重児、新生児、乳児又は 4 歳以下の幼児に対する安全性は確立していない（使用経験が少ない）。	**7. 小児等への投与** 使用法を正しく指導し、経過の観察を十分に行うこと。
	8. 過量投与 (1) ブデソニドの過量投与により副腎皮質系機能が低下することがあるので、このような場合には患者の症状を観察しながら徐々に減量するなど適切な処置を行うこと。 (2) ホルモテロールフマル酸塩水和物の過量投与により、動悸、頻脈、不整脈、振戦、頭痛及び筋痙攣等、β 刺激剤の薬理学的作用による全身作用が発現する可能性がある。また、重篤な症状として、血圧低下、代謝性アシドーシス、低カリウム血症、高血糖、心室性不整脈あるいは心停止等が発現する可能性がある。このような症状がみられた場合には本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。	**8. 過量投与** (1) サルメテロールの過量投与（用法・用量を超える量）により頻脈、不整脈、振戦、頭痛及び筋痙攣等、β 刺激剤の薬理学的作用による症状が増悪する可能性がある。また、重篤な症状として、低カリウム血症、高血糖、心室性不整脈あるいは心停止等が発現する可能性がある。このような場合には本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。本剤の解毒剤は心臓選択性 β 遮断剤であるが、このような薬剤の使用により気管支攣縮が発現する可能性があるため、使用にあたっては十分に注意すること。 (2) フルチカゾンプロピオン酸エステルの過量投与（通常の用法・用量を超える量等）により副腎皮質機能抑制等の全身性の作用がみられることがある。本剤を過量かつ長期間吸入した小児において、低血糖、及びそれに伴う意識低下、痙攣を主な所見とする急性副腎皮質機能不全の発現が報告されている。 副腎皮質機能が抑制されている患者においては、外傷、手術、感染、本剤の急速な減量時等に急性副腎皮質機能不全が発現する可能性がある。過量投与後に本剤を減量する際は、	**8. 過量投与** 徴候、症状：過量投与時にみられる最も一般的な症状は、一過性の β 作用を介する症状である（「重要な基本的注意」及び「副作用」の項参照）。低カリウム血症が発現するおそれがあるので、血清カリウム値をモニターすること。 処置：本剤の投与の中止を考慮し、心血管系症状（脈拍増加、心悸亢進等）がみられる患者では心臓選択性 β 遮断剤の投与等の適切な処置を検討すること。ただし β 遮断剤の使用にあたっては、気管支攣縮の既往のある患者では十分に注意すること。

表 1　　同種同効品一覧

一般的名称	ブデソニド/ホルモテロールフマル酸塩水和物	サルメテロールキシナホ酸塩/フルチカゾンプロピオン酸エステル	サルブタモール硫酸塩
		患者の管理を十分に行いながら徐々に行うこと。	
	9. 適用上の注意 (1) 本剤は口腔内への吸入投与のみに使用すること。 (2) 吸入前：本剤の投与にあたって、吸入器の操作法、吸入法等を十分に説明すること。（「取り扱い上の注意」の項参照） (3) 吸入後：口腔内カンジダ症又は嗄声の予防のため、本剤吸入後に、うがいを実施するよう患者を指導すること。ただし、うがいが困難な患者には、うがいではなく口腔内をすすぐよう指導すること。	9. 適用上の注意 (1) 本剤は口腔内への吸入投与にのみ使用すること（内服しても効果はみられない）。 (2) 吸入後：本剤吸入後に、うがいを実施するよう患者を指導すること（口腔内カンジダ症又は嗄声の予防のため）。ただし、うがいが困難な患者には、うがいではなく、口腔内をすすぐよう指導すること。	
	10. その他の注意 (1) 他の長時間作動型吸入 β_2 刺激剤（サルメテロール（エアゾール剤））での米国大規模プラセボ対照試験において、以下の報告がある。 米国で実施された喘息患者を対象とした 28 週間のプラセボ対照多施設共同試験において、主要評価項目である呼吸器に関連する死亡と生命を脅かす事象の総数は、患者集団全体ではサルメテロール群とプラセボ群間に有意差は認められなかったものの、アフリカ系米国人の患者集団では、サルメテロール群に有意に多かった。また、副次評価項目の 1 つである喘息に関連する死亡数は、サルメテロール群に有意に多かった。なお、吸入ステロイド剤を併用していた患者集団では、主要及び副次評価項目のいずれにおいても両群の間に有意差は認められなかった。 (2) 外国における疫学調査で、吸入ステロイド剤投与によりまれに白内障が発現することが報告されている。	10. その他の注意 (1) 本剤の有効成分の 1 つであるサルメテロールについて米国で実施された喘息患者を対象とした 28 週間のプラセボ対照多施設共同試験において、主要評価項目である呼吸器に関連する死亡と生命を脅かす事象の総数は、患者集団全体ではサルメテロール（エアゾール剤）群とプラセボ群の間に有意差は認められなかったものの、アフリカ系米国人の患者集団では、サルメテロール群に有意に多かった。また、副次評価項目の 1 つである喘息に関連する死亡数は、サルメテロール群に有意に多かった。なお、吸入ステロイド剤を併用していた患者集団では、主要及び副次評価項目のいずれにおいてもサルメテロール群とプラセボ群の間に有意差は認められなかった。 (2) 慢性閉塞性肺疾患患者におけるアドエア 250 ディスカス投与時の本剤との関連性が否定された症例も含めた肺炎の発現率は 4～12 週間投与の国内臨床試験で 2.6%、8～52 週間投与の海外臨床試験で 3.2%であり、そのうち本剤との関連性が否定できない症例はそれぞれ 0%及び 0.1%未満であった。アドエア 500 ディスカス[注)]投与時の本剤との関連性が否定された症例も含めた肺炎の発現率は 52 週間投与の国内臨床試験で 15.6%、13～156 週間投与の海外臨床試験で 9.4%であり、そのうち本剤との関連性が否定できない症例はそれぞれ 3.3%及び 0.1%未満であった。156 週間投与の海外臨床試験では、プラセボ投与群（7%）及びサルメテロール 50 μg 投与群（9%）に比べてアドエア 500 ディスカス[*)]投与群（13%）で、肺炎（本剤との関連性が否定された症例も含む）の発現率が高かった。 なお、国内外臨床試験において、慢性閉塞性肺疾患の重症度が最重症の患者、男性、高齢者、Body Mass Index の低い患者で肺炎の発現頻度が高い傾向が示されている。 *) 慢性閉塞性肺疾患に対して国内で承認されている製剤は、ディスカス製剤ではアドエア 250 ディスカスのみ、エアゾール製剤ではアドエア 125 エアゾールのみである。	9. その他の注意 外国において、ネブライザーによるサルブタモール硫酸塩とイプラトロピウム臭化物水和物の併用を行った患者で、吸入液が眼に入った場合に急性閉塞隅角緑内障があらわれたとの報告がある。

1.7　同種同効品一覧表
一般名：ブデソニド/ホルモテロールフマル酸塩水和物

表 1　　同種同効品一覧

一般的名称	ブデソニド/ホルモテロールフマル酸塩水和物	サルメテロールキシナホ酸塩/フルチカゾンプロピオン酸エステル	サルブタモール硫酸塩
作成年月日	2012 年 3 月	2011 年 6 月	2011 年 6 月
再審査再評価年月日	—	—	—
備考	—	—	—

1.8　添付文書（案）

シムビコート®タービュヘイラー®

持続型喘息に対して本剤を維持療法として定期吸入することに加えて、発作治療薬として症状発現時に要時吸入を追加で行う治療法

本資料に記載された情報に係る権利はアストラゼネカ株式会社に帰属します。弊社の事前の承諾なく本資料の内容を他に開示することは禁じられています。

目次　　頁

目次 2
略語及び専門用語一覧表 3
1.8.1　効能・効果（案）（変更なし） 4
1.8.2　用法・用量（案）及びその設定根拠 4
1.8.3　使用上の注意（案）及びその設定根拠 6

表目次

表 1　効能・効果（案） 4
表 2　用法・用量（案） 4
表 3　使用上の注意（案）の変更箇所：従前からの変更箇所を下線部で示した 7

略語及び専門用語一覧表

本項で使用する略語及び専門用語を以下に示す。

略語及び専門用語	用語の説明
ACQ-5	喘息管理に関するアンケート
ePEF	evening PEF：夜のピークフロー値
FEV_1	forced expiratory volume in 1 second：1 秒量
mPEF	morning PEF：朝のピークフロー値
PEF	peak expiratory flow：最大呼気流速
SABA	Short-acting β_2-agonists：短時間作用性 β_2 刺激薬
喘息コントロール日数	以下の基準を満たす日数 (1)日中及び夜間ともに喘息症状がない (2)喘息症状による夜間覚醒がない (3) 日中及び夜間ともに発作治療薬を使用しない
無症状日数	日中及び夜間ともに喘息症状がなく、喘息に関連する夜間覚醒がなかった日数
本治療法	Symbicort Maintenance And Reliever Therapy：本剤を維持療法として定期吸入することに加えて、発作治療薬として症状発現時に要時吸入を追加で行う治療法

1.8.1 効能・効果（案）（変更なし）

当医薬品製造販売承認事項一部変更承認申請（以下「本申請」）における、シムビコートタービュヘイラー（以下「本剤」）の効能・効果は従前の通りである。

表 1 効能・効果（案）

効能・効果（案）（変更なし）
気管支喘息（吸入ステロイド剤及び長時間作動型吸入β_2刺激剤の併用が必要な場合）

1.8.2 用法・用量（案）及びその設定根拠

本申請では、既存の効能・効果「気管支喘息（吸入ステロイド剤及び長時間作動型吸入β_2刺激剤の併用が必要な場合）」における、新たな用法・用量（本剤を維持療法として定期吸入することに加えて、発作治療薬として症状発現時に要時吸入を追加で行う治療法：以下「本投与法」）を追加することを目的としている。現在承認されている用法・用量は本剤を維持療法として定期吸入するのに対し、本治療法では本剤を維持療法として定期吸入し、さらに症状に応じて本剤を追加で要時吸入する。本治療法のための用法・用量（案）を表 2 に示した。

表 2 用法・用量（案）

変更前
通常、成人には、1 回 1 吸入（ブデソニドとして 160 μg、ホルモテロールフマル酸塩水和物として 4.5 μg）を 1 日 2 回吸入投与する。なお、症状に応じて増減するが、1 日の最高量は 1 回 4 吸入 1 日 2 回（合計 8 吸入：ブデソニドとして 1280 μg、ホルモテロールフマル酸塩水和物として 36 μg）までとする。
変更後（下線部を追加）
通常、成人には、維持療法として 1 回 1 吸入（ブデソニドとして 160 μg、ホルモテロールフマル酸塩水和物として 4.5 μg）を 1 日 2 回吸入投与する。なお、症状に応じて増減するが、維持療法としての 1 日の最高量は 1 回 4 吸入 1 日 2 回（合計 8 吸入：ブデソニドとして 1280 μg、ホルモテロールフマル酸塩水和物として 36 μg）までとする。 維持療法として 1 回 1 吸入あるいは 2 吸入を 1 日 2 回投与している患者は、発作発現時に本剤の頓用吸入を追加で行うことができる。本剤を維持療法に加えて頓用吸入する場合は、発作発現時に 1 吸入する。数分経過しても発作が持続する場合には、さらに追加で 1 吸入する。必要に応じてこれを繰り返すが、1 回の発作発現につき、最大 6 吸入までとする。 維持療法と頓用吸入を合計した本剤の 1 日の最高量は、通常 8 吸入までとするが、一時的に 1 日合計 12 吸入（ブデソニドとして 1920 μg、ホルモテロールフマル酸塩水和物として 54 μg）まで増量可能である。

［設定根拠］

本治療法における用法・用量（案）は、海外で承認されている本治療法の用法・用量（第 1 部 1.6 項参照）に準じて設定した。

日本人を含む気管支喘息患者を対象とした第 III 相比較試験 D589LC00001 では、本治療法における有効性及び安全性を、本剤を固定用量で投与し短時間作用性 β_2 刺激薬（テルブタリン）を要時吸入する治療法を対照治療として比較検討した。本治療法を検討した投与群における本剤の用法・用量は、維持用量として本剤 160/4.5 μg 1 吸入を 1 日 2 回投与し、症状に応じ 1 日 10 吸入まで追加投与を行うことが可能と規定した。本治療法は、対照治療と比較して、主要評価項目である初回の重症急性増悪までの期間を統計学的に有意に延長した（ハザード比 0.695、p=0.0003）。すなわち、また本治療法により、重症急性増悪の発現リスクが本剤＋テルブタリン要時吸入と比較して約 30%低下した。本治療法を投与した群で急性重症増悪を発症した患者の割合は、対照治療と比較して少なかった（16.2% 対 22.0%）。さらに、本治療法により 1 患者年あたりの重症急性増悪回数は、本剤＋テルブタリン要時吸入群と比較して統計学的に有意に少なかった（0.214 回 対 0.307 回、p<0.0001）。副次的評価項目の結果は主要評価項目の結果を裏付けるものであり、以下の評価項目において本治療法は対照治療と比較して統計学的に有意な改善を示した：要時追加吸入回数、要時追加吸入が不要であった日数、朝のピークフロー値（mPEF）、夜のピークフロー値（ePEF）、FEV_1、無症状日数、喘息コントロール日数、喘息症状スコア、喘息の管理に関するアンケート（ACQ-5）スコア。本治療法は日本人及び外国人のいずれにおいても有効で、かつ忍容性も良好であった。また本治療法について安全性の懸念は特に認められなかった（以上第 2 部 2.7.6.2.1 項参照）。

海外臨床試験 SD-039-0734 及び SD-039-0735 では、試験 D589LC00001 と同様の用法・用量にて、本治療法の有効性及び安全性が検討されている。これらの試験では、吸入ステロイド/長時間作用性吸入β_2 刺激薬の併用の定期吸入による維持治療に加えて、吸入ホルモテロールあるいは短時間作用性吸入β_2 刺激薬（short-acting β_2-agonist: SABA）を要時吸入する従来の治療法（本剤 160/4.5 μg 1 吸入 1 日 2 回＋ホルモテロール要時吸入、本剤 320/9 μg 1 吸入 1 日 1 回＋SABA 要時吸入、あるいはキシナホ酸サルメテロール/プロピオン酸フルチカゾン 50/250 μg 1 日 2 回＋SABA 要時吸入）を対照治療とした。本治療法は対照治療と比較して初回の重症急性増悪までの期間を有意に延長し、更に、重症急性増悪の発生率を有意に低下させた。これらの海外臨床試験において、本治療法及び対照治療のいずれについても安全に投与可能であり、また忍容性は良好であった（以上第 2 部 2.7.6.2.4 項及び 2.7.6.2.5 項参照）。

海外臨床試験 D5890C00002 では、本治療法として本剤 160/4.5 μg 製剤を 2 吸入 1 日 2 回投与し、更に症状に応じ追加吸入を行った時の有効性及び安全性を、キシナホ酸サルメテロール/プロピオン酸フルチカゾン 50/500 μg 1 日 2 回＋SABA 要時吸入を対照治療として比較検討した。主要評価項目である初回の重症急性増悪までの期間において、両治療間で統計学的な有意差は示されなかったが、重症急性増悪回数（患者/6 ヵ月）では、対照群に比べ本治療法では有意に少なかった。重症急性増悪の各基準ごとに実施された追加解析では、初回の入院あるいは救急治療室での治療までの期間、並びに入院回数あるいは救急治療室での治療回数（患者/6 カ月）について、本治療法は対照薬に比して有意に優った。すべての副次的評価項目において、2 投与群間に統計学的な有意差は示されなかった。本試験の結果から、本治療法（本剤 160/4.5 μg 2 吸入 1 日 2 回＋要時吸入）は、サルメテロール/フルチカゾンの最高承認用量+テルブタリン要時吸入と比較して、同程度あるいはより良好な喘息コントロールを示すと結論された。本治療法及び対照治療のいずれについても安全に投与可能であり、また忍容性は良好であった（以上第 2 部 2.7.6.2.6 項参照）。

海外臨床試験 SD-039-0691 では、本治療法における維持用量を本剤 160/4.5μg 1 吸入 1 日 2 回あるいは 2 吸入 1 日 2 回に適宜増減した。対照薬であるサルメテロール/フルチカゾン＋サルブタモール要時吸入と比較して、本治療により初回の重症急性増悪までの期間、並びに重症急性増悪回数の低下が認められた。

本剤の発作治療薬としての有効性及び安全性については、急性気管支喘息症状を発現した患者を対象とした海外臨床試験 SD-039-0702 及び SD-039-0693 で検討されている。いずれの試験も症状発現後に本剤 320/9 μg 2 吸入を 5 分間隔で投与し、サルブタモールあるいはホルモテロールを対照治療として投与後の肺機能を測定した。本剤投与後に肺機能の増加が認められ、かつ肺機能の増加量について対照治療との差は認められなかった。本剤投与の忍容性は良好であった。

以上、日本人患者を含む気管支喘息患者を対象に本治療法の有効性及び安全性を検討した臨床試験、並びに本剤の発作治療薬としての有効性及び安全性を検討した臨床試験の結果から、本治療法においては、維持治療として通常本剤 160/4.5 μg 1 吸入を 1 日 2 回投与し、発作治療として症状に応じ追加吸入を行うことが適切と判断した。また試験 D5890C00002 の結果から、より高い用量の吸入ステロイドによる維持治療が必要とされる患者では、維持治療として 160/4.5 μg 2 吸入を 1 日 2 回投与することも可能と判断した。

維持療法と頓用吸入を合計した本剤の 1 日最高量については、通常 1 日 8 吸入とし、医療上の必要性に応じ一時的に 1 日 12 吸入までの投与を可能とした。本邦及び海外における維持治療としての最高承認用量は 1 日 8 吸入であることから、これに準じ、本治療法においても 1 日最高量を通常 1 日 8 吸入と設定することが適切と判断した。また短期間における高用量投与時の忍容性を検討した臨床試験 D589LC00003 及び SD-039-0367 では、それぞれ日本人及び外国人の気管支喘息患者を対象に、1 日最高 12 吸入までの忍容性が確認されている（第 2 部 2.7.6.3 項及び 2.7.6.2.10 項参照）。本治療法を検討した臨床試験では、維持治療及び発作治療を含め本剤の吸入可能回数を 1 日 12 吸入と規定した。日本人患者も参加した国際共同試験 D589LC00001 では、本治療法が行われた計 1049 例のうち、計 189 例（18%）の患者が少なくとも 1 度は 1 日の合計吸入回数が 8 回を超えており、計 36 例（3%）の患者が 12 回を超えていた。この結果は、本治療法において 1 日 8 回及び 12 回を吸入する医療上の必要性を裏付けるものであると考えられる。その一方で、本治療法では追加吸入回数の非常に多い患者は対照群と比較してより少なく、また追加吸入回数の多い患者が頻繁に吸入を行った時期は限定されていた（第 2 部 2.7.3.3.2.5.1.1 項参照）。本治療法を検討した海外臨床試験においても同様の結果が得られている（第 2 部 2.7.3.3.2.5.2.1 項参照）。

1 度に可能な本剤の要時吸入の回数については、海外の吸入ホルモテロール製剤（Oxis® Turbuhaler®）の添付文書の記載に準じ、最高 6 回までと記載した。

1.8.3 使用上の注意（案）及びその設定根拠

本申請における、使用上の注意（案）の変更箇所及びその設定根拠を表 3 に示す。表 3 では、従前からの変更箇所を下線部で示している。

表 3　　使用上の注意（案）の変更箇所：従前からの変更箇所を下線部で示した

使用上の注意（案）（変更前）	使用上の注意（案）（変更後）	設定根拠
＜効能・効果に関連する使用上の注意＞	＜効能・効果に関連する使用上の注意＞	「効能・効果に関連する使用上の注意」の項
2.　本剤は気管支喘息の長期管理を目的としているため、急性の発作に対しては使用しないこと。急性の発作に対しては、短時間作動型吸入 β_2 刺激剤等の他の適切な薬剤を使用すること。	（削除）	本治療法の追加に伴い、「用法・用量に関連する使用上の注意」[本剤を維持療法として使用する場合] に移動させた。
（設定なし）	2.　発作治療薬（本剤の頓用吸入を含む）の使用量が増加したり、効果が十分でなくなってきた場合には、喘息の管理が十分でないことが考えられるので、可及的速やかに医療機関を受診し治療を求めるように患者に注意を与えると共に、そのような状態がみられた場合には、生命を脅かす可能性があるので、本剤の維持用量の増量、あるいは全身性ステロイド剤等の他の適切な薬剤の追加を考慮すること。併用薬剤は症状の軽減に合わせて徐々に減量すること。	当注意は本治療法の追加に伴い、重要な基本的注意 (5) から移動させた。

表 3　　使用上の注意（案）の変更箇所：従前からの変更箇所を下線部で示した

使用上の注意（案）（変更前）	使用上の注意（案）（変更後）	設定根拠
＜用法・用量に関連する使用上の注意＞	＜用法・用量に関連する使用上の注意＞	「用法・用量に関連する使用上の注意」の項
（設定なし）	[本剤を維持療法として使用する場合] 急性の発作に対しては、短時間作動型吸入 β_2 刺激剤等の適切な薬剤を使用すること。	当注意は従前の「効能・効果に関連する使用上の注意」(2) に相当するものであり、維持療法としての使用に特化したものであることから、本治療法の追加に伴い「用法・用量に関連する使用上の注意」[本剤を維持療法として使用する場合] に移動させた。なお従前の文言のうち、「本剤は気管支喘息の長期管理を目的としているため、急性の発作に対しては使用しないこと」は、本治療法の追加に伴い該当しなくなることから削除した。

表 3　　使用上の注意（案）の変更箇所：従前からの変更箇所を下線部で示した

使用上の注意（案）（変更前）	使用上の注意（案）（変更後）	設定根拠
（設定なし）	[本剤を維持療法に加えて頓用吸入としても使用する場合] 1. 本剤の頓用吸入は維持療法としての使用に追加して行うこと。本剤は頓用吸入のみに使用しないこと。 2. 発作に対しては原則として他の治療薬は用いず、本剤を使用すること。 3. 維持療法としての吸入に引き続き頓用吸入を行う場合は、維持療法と頓用吸入の合計で最大 6 吸入までとすること。 4. 1 日使用量が合計 8 吸入を超える場合には、医療機関を受診するよう患者に注意を与えること。またこのような患者では、喘息の状態を再度評価し、患者が受けている喘息維持治療の内容についても検討を行うこと。 5. 維持療法として 1 回 2 吸入 1 日 2 回を超える用量を投与している場合は、発作発現時に本剤を頓用吸入で使用しないこと（1 回 2 吸入 1 日 2 回を超える用量を投与している時に本剤を発作治療薬として頓用吸入した臨床経験がない）。	本治療法の追加に伴い設定した。

表 3　　使用上の注意（案）の変更箇所：従前からの変更箇所を下線部で示した

使用上の注意（案）（変更前）	使用上の注意（案）（変更後）	設定根拠
2. 重要な基本的注意	2. 重要な基本的注意	「2. 重要な基本的注意」の項
(1) 国内臨床試験における本剤の 1 日最高量（1 回 4 吸入 1 日 2 回（1280/36 μg/日））の使用経験は少ないため、最高量を投与する場合は慎重に行うこと。	(1) 喘息患者を対象とした国内臨床試験における本剤の 1 日最高量（1 回 4 吸入 1 日 2 回（1280/36 μg/日））の使用経験は少ないため、本剤を維持療法として使用する場合の最高用量（1 回 4 吸入 1 日 2 回）の投与は慎重に行うこと。また喘息患者を対象とした国際共同臨床試験（日本人患者を含む）において、維持療法として定期吸入することに加えて頓用吸入する場合に、本剤の通常 1 日最高量である合計 8 吸入超の使用経験、及び発作発現時に 1 回 6 吸入した使用経験は少ないため、1 日最高量の投与は慎重に行うこと。	本治療法の追加に伴い追記した。
(2) 本剤は気管支喘息の長期管理を目的としており、毎日規則正しく使用すること。	(2) 本剤の維持療法としての定期吸入は気管支喘息の長期管理を目的としており、毎日規則正しく使用すること。	本治療法の追加に伴い追記した。

表 3　　使用上の注意（案）の変更箇所：従前からの変更箇所を下線部で示した

使用上の注意（案）（変更前）	使用上の注意（案）（変更後）	設定根拠
(5) 本剤の投与期間中に発現する急性の発作に対しては、短時間作動型吸入 β_2 刺激剤等の他の適切な薬剤を使用するよう患者に注意を与えること。また、その薬剤の使用量が増加したり、効果が十分でなくなってきた場合には、喘息の管理が十分でないことが考えられるので、可及的速やかに医療機関を受診し治療を求めるように患者に注意を与えると共に、そのような状態がみられた場合には、生命を脅かす可能性があるので、本剤の増量あるいは短時間作動型吸入 β_2 刺激剤・全身性ステロイド剤等を短期間併用し、症状の軽減に合わせて併用薬剤を徐々に減量すること。	(5) 以下の注意喚起を患者に与えること。 1) 本剤を維持療法として定期吸入する場合は、本剤の投与期間中に発現する急性の発作に対しては、発作治療薬として短時間作動型吸入 β_2 刺激剤等の他の適切な薬剤を使用すること。 2) 本剤を維持療法に加えて頓用吸入としても使用する場合は、急性の発作に対しては、原則として他の発作治療薬は用いず、本剤を使用すること。	本治療法の追加に伴い下線部を追記した。 「その薬剤の使用量が増加したり、効果が十分でなくなってきた場合には、喘息の管理が十分でないことが考えられるので、可及的速やかに医療機関を受診し治療を求めるように患者に注意を与えると共に、そのような状態がみられた場合には、生命を脅かす可能性があるので、本剤の増量あるいは短時間作動型吸入 β_2 刺激剤・全身性ステロイド剤等を短期間併用し、症状の軽減に合わせて併用薬剤を徐々に減量すること。」の記載については、本治療法の追加に伴い、「用法・用量に関する使用上の注意」に移動させた。

表 3　　使用上の注意（案）の変更箇所：従前からの変更箇所を下線部で示した

使用上の注意（案）（変更前）	使用上の注意（案）（変更後）	設定根拠
4. 副作用	4. 副作用	「4. 副作用」の項
国内で実施された臨床試験において、安全性評価対象 314 例中 58 例（18.5%）に副作用が認められた。主な副作用は嗄声 17 例（5.4%）、筋痙攣 9 例（2.9%）、動悸 8 例（2.5%）、咽喉頭疼痛 4 例（1.3%）であった（承認時）。	本剤を維持療法として定期吸入する治療法を検討した国内臨床試験において、安全性評価対象 314 例中 58 例（18.5%）に副作用が認められた。主な副作用は嗄声 17 例（5.4%）、筋痙攣 9 例（2.9%）、動悸 8 例（2.5%）、咽喉頭疼痛 4 例（1.3%）であった（承認時）。 本剤を維持療法として定期吸入することに加え、発作発現時（咳嗽、喘鳴、胸苦しさ、息切れ等の喘息症状）に頓用吸入する治療法を検討した国際共同臨床試験において、安全性評価対象 1049 例（日本人 201 例含む）中 41 例（3.9%）に副作用が認められた。主な副作用は、口腔カンジダ症 5 例（0.5%）、動悸 5 例（0.5%）であった。日本人患者では 201 例中 18 例（9.0%）に副作用が認められ、主な副作用は、動悸 3 例（1.5%）、口腔咽頭痛 2 例（1.0%）、口腔咽頭不快感 2 例（1.0%）であった（用法・用量追加申請時）。 本剤の追加投与時の忍容性を検討した国内臨床試験において、安全性評価対象 25 例中 8 例（32.0%）に副作用が認められた。主な副作用は振戦 3 例（12.0%）、血中カリウム減少 2 例（8.0%）であった（用法・用量追加申請時）。	既に記載されている臨床試験成績に加えて、本治療法を検討した臨床試験成績を追加した。

表 3　　使用上の注意（案）の変更箇所：従前からの変更箇所を下線部で示した

<table>
<tr><th>使用上の注意（案）（変更前）</th><th>使用上の注意（案）（変更後）</th><th>設定根拠</th></tr>
<tr>
<td>

(2) その他の副作用

	5%以上	1～5%未満	1%未満
過敏症注 1)		発疹、蕁麻疹、接触性皮膚炎、血管浮腫等の過敏症状	
口腔・呼吸器	嗄声(5.4%)	咽喉頭の刺激感	口腔カンジダ症、咳嗽、感染、気管支痙攣注 2)
消化器			悪心
精神神経系			頭痛、振戦、神経過敏、激越、情緒不安、めまい、睡眠障害、抑うつ、行動障害
循環器		動悸	不整脈（心房細動、上室性頻脈、期外収縮等）、頻脈、狭心症、血圧上昇
筋・骨格系		筋痙攣	
内分泌			高血糖
その他			皮膚挫傷

注 1)　このような症状があらわれた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。
注 2)　短時間作動型吸入 β_2 刺激剤を投与するなどの適切な処置を行うこと。
発現頻度は国内臨床試験（承認時）より算出し、国内臨床試験で認められなかった副作用については 1%未満に記載した。

</td>
<td>

(2) その他の副作用

	1～5%未満	1%未満
過敏症注 1)		発疹、蕁麻疹、接触性皮膚炎、血管浮腫等の過敏症状
口腔・呼吸器	嗄声	咽喉頭の刺激感、口腔カンジダ症、咳嗽、感染、気管支痙攣注 2)
消化器		悪心
精神神経系		頭痛、振戦、神経過敏、激越、情緒不安、めまい、睡眠障害、抑うつ、行動障害
循環器	動悸	不整脈（心房細動、上室性頻脈、期外収縮等）、頻脈、狭心症、血圧上昇
筋・骨格系		筋痙攣
内分泌		高血糖
その他		皮膚挫傷

注 1)　このような症状があらわれた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。
注 2)　短時間作動型吸入 β_2 刺激剤を投与するなどの適切な処置を行うこと。
発現頻度は国内臨床試験及び国際共同臨床試験（国際共同臨床試験は日本人患者を含む：用法・用量追加申請時）より算出し、これらの試験で認められなかった副作用については 1%未満に記載した。

</td>
<td>

(2) その他の副作用

既に記載されている臨床試験成績に加えて、本治療法を検討した臨床試験成績を追加した。

</td>
</tr>
</table>

日本標準商品分類番号
87229

添付文書（案）2012 年 5 月作成

最新の添付文書を参照する。

処方せん医薬品：
注意－医師等の処方せんにより使用すること

	30 吸入	60 吸入
承認番号	22100AMX022	22100AMX022
薬価収載	2009 年 12 月	2009 年 12 月
販売開始	2010 年 1 月	
国際誕生	2000 年 8 月	

貯　　法：室温保存
使用期限：外箱に表示の使用期限内に使用すること
注意：「取扱い上の注意」の項参照

ドライパウダー吸入式喘息治療配合剤

シムビコート®タービュヘイラー® 30 吸入
シムビコート®タービュヘイラー® 60 吸入

ブデソニド／ホルモテロールフマル酸塩水和物吸入剤
Symbicort® Turbuhaler®

【禁忌】（次の患者には投与しないこと）
1. 有効な抗菌剤の存在しない感染症、深在性真菌症の患者［ステロイドの作用により症状を増悪するおそれがある。］
2. 本剤の成分に対して過敏症（接触性皮膚炎を含む）の既往歴のある患者

【原則禁忌】（次の患者には投与しないことを原則とするが、特に必要とする場合には慎重に投与すること）
結核性疾患の患者［ステロイドの作用により症状を増悪するおそれがある。］

【組成・性状】

1. 組成

販売名	シムビコート タービュヘイラー 30 吸入	シムビコート タービュヘイラー 60 吸入
1 回吸入量 (容器から放出される量) 注 1)	ブデソニド 160 μg ホルモテロールフマル酸塩水和物 4.5 μg	
添加物	乳糖水和物注 2)	

注 1) 本剤とパルミコートタービュヘイラー（本剤の成分の 1 つであるブデソニド製剤）の用量対応表を【参考】に記載した。
注 2) 夾雑物として乳蛋白を含む。

2. 性状

販売名	シムビコート タービュヘイラー 30 吸入	シムビコート タービュヘイラー 60 吸入
剤　形	ドライパウダー式吸入剤	
色・形状	本体白色、回転グリップ赤色の合成樹脂製の吸入器(タービュヘイラー)に充てんされた吸入剤 内容物は白色～微黄白色の粒	

【効能・効果】

気管支喘息（吸入ステロイド剤及び長時間作動型吸入 β_2 刺激剤の併用が必要な場合）

＜効能・効果に関連する使用上の注意＞
本剤は吸入ステロイド剤及び長時間作動型吸入 β_2 刺激剤の併用による治療が必要な場合に使用すること。

【用法・用量】

通常、成人には、維持療法として 1 回 1 吸入（ブデソニドとして 160 μg、ホルモテロールフマル酸塩水和物として 4.5 μg）を 1 日 2 回吸入投与する。なお、症状に応じて増減するが、維持療法としての 1 日の最高量は 1 回 4 吸入 1 日 2 回（合計 8 吸入：ブデソニドとして 1280 μg、ホルモテロールフマル酸塩水和物として 36 μg）までとする。

維持療法として 1 回 1 吸入あるいは 2 吸入を 1 日 2 回投与している患者は、発作発現時に本剤の頓用吸入を追加で行うことができる。本剤を維持療法に加えて頓用吸入する場合は、発作発現時に 1 吸入する。数分経過しても発作が持続する場合には、さらに追加で 1 吸入する。必要に応じてこれを繰り返すが、1 回の発作発現につき、最大 6 吸入までとする。

維持療法と頓用吸入を合計した本剤の 1 日の最高量は、通常 8 吸入までとするが、一時的に 1 日合計 12 吸入（ブデソニドとして 1920 μg、ホルモテロールフマル酸塩水和物として 54 μg）まで増量可能である。

（参考）

維持療法として用いる場合	維持療法に加えて頓用吸入としても使用する場合（維持療法として 1 回 1 吸入あるいは 2 吸入を 1 日 2 回投与している患者で可能）		
用法・用量	発作発現時の頓用吸入としての用法・用量	1 回の発作発現における吸入可能回数	1 日最高量
通常 1 回 1 吸入 1 日 2 回、症状に応じ 1 回 4 吸入 1 日 2 回まで。	1 吸入行い、数分経過しても発作が持続する場合、さらに 1 吸入する。必要に応じてこれを繰り返す。	6 吸入まで注 1)。	通常合計 8 吸入まで、一時的に合計 12 吸入まで注 2)。

注 1) 用法・用量に関連する使用上の注意 [本剤を維持療法に加えて頓用吸入としても使用する場合] 3. を参照
注 2) 維持療法及び頓用吸入としての使用の合計

＜用法・用量に関連する使用上の注意＞
1. 症状の緩解がみられた場合は、治療上必要最小限の用量を投与し、必要に応じ吸入ステロイド剤への切り替えも考慮すること。
2. 発作治療薬（本剤の頓用吸入を含む）の使用量が増加したり、効果が十分でなくなってきた場合には、喘息の管理が十分でないことが考えられるので、可及的速やかに医療機関を受診し治療を求めるように患者に注意を与えると共に、そのような状態がみられた場合には、生命を脅かす可能性があるので、本剤の維持用量の増量、あるいは全身性ステロイド剤等の他の適切な薬剤の追加を考慮すること。併用薬剤は症状の軽減に合わせて徐々に減量すること。
3. 患者に対し、本剤の過度の使用により不整脈、心停止等の重篤な副作用が発現する危険性があることを理解させ、用法・用量を超えて使用しないよう注意を与えること。
4. β 刺激剤の薬理学的作用による症状（動悸、頻脈、不整脈、振戦、頭痛及び筋痙攣等）の発現等により本剤を治療上必要な用量まで増量できない場合は、他の治療法を考慮すること。

[本剤を維持療法として使用する場合]
発作に対しては、短時間作動型吸入 β_2 刺激剤等の適切な薬剤を使用すること。

[本剤を維持療法に加えて頓用吸入としても使用する場合]
1. 本剤の頓用吸入は維持療法としての使用に追加して行うこと。本剤は頓用吸入のみに使用しないこと。
2. 発作に対しては原則として他の発作治療薬は用いず、本剤を使用すること。
3. 維持療法としての吸入に引き続き頓用吸入を行う場合は、維持療法と頓用吸入の合計で最大 6 吸入までとすること。
4. 1 日使用量が合計 8 吸入を超える場合には、医療機関を受診するよう患者に注意を与えること。またこのような患者では、喘息の状態を再度評価し、患者が受けている喘息維持治療の内容についても検討を行うこと。
5. 維持療法として 1 回 2 吸入 1 日 2 回を超える用量を投与している場合は、発作発現時に本剤を頓用吸入で使用しないこと（1 回 2 吸入 1 日 2 回を超える用量を投与している時に本剤

を発作治療薬として頓用吸入した臨床経験がない)。

【使用上の注意】

1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

(1) 感染症の患者 [ステロイドの作用により症状を増悪するおそれがある。]
(2) 甲状腺機能亢進症の患者 [甲状腺ホルモンの分泌を亢進するおそれがある。]
(3) 高血圧の患者 [血圧を上昇させるおそれがある。]
(4) 心疾患のある患者 [β_1 作用により症状を増悪させるおそれがある。]
(5) 糖尿病の患者 [グリコーゲン分解作用及びステロイドの作用により症状を増悪させるおそれがある。]
(6) 低カリウム血症の患者 [Na^+/K^+ ATPase を活性化し細胞外カリウムを細胞内へ移動させることにより低カリウム血症を増悪させるおそれがある。]
(7) 重度な肝機能障害のある患者 [本剤の成分であるブデソニド及びホルモテロールはいずれも主に肝臓で代謝されるため血中濃度が上昇する可能性がある。]

2. 重要な基本的注意

(1) 喘息患者を対象とした国内臨床試験における本剤の 1 日最高量（1 回 4 吸入 1 日 2 回（1280/36 μg/日））の使用経験は少ないため、本剤を維持療法として使用する場合の最高用量（1 回 4 吸入 1 日 2 回）の投与は慎重に行うこと。また喘息患者を対象とした国際共同臨床試験（日本人患者を含む）において、維持療法として定期吸入することに加えて頓用吸入する場合に、本剤の通常 1 日最高量である合計 8 吸入超の使用経験、及び発作発現時に 1 回 6 吸入した使用経験は少ないため、1 日最高量の投与は慎重に行うこと。
(2) 本剤の維持療法としての定期吸入は気管支喘息の長期管理を目的としており、毎日規則正しく使用すること。
(3) 本剤の投与開始前には、患者の喘息症状を比較的安定な状態にしておくこと。特に、喘息発作重積状態又は喘息の急激な悪化状態のときには原則として本剤は使用しないこと。
(4) 喘息悪化により気管支粘液の分泌が著しい患者には、全身性ステロイド剤等の併用を考慮すること。
(5) 以下の注意喚起を患者に与えること。
    1) 本剤を維持療法として定期吸入する場合は、本剤の投与期間中に発現する発作に対しては、発作治療薬として短時間作動型吸入 β_2 刺激剤等の他の適切な薬剤を使用すること。
    2) 本剤を維持療法に加えて頓用吸入としても使用する場合は、発作に対しては、原則として他の発作治療薬は用いず、本剤を使用すること。
(6) 喘息患者において、感染を伴う喘息症状の増悪がみられた場合には、ステロイド療法の強化と感染症の治療を考慮すること。
(7) 本剤の投与を突然中止すると喘息の急激な悪化を起こすことがあるので、投与を中止する場合には患者の喘息症状を観察しながら徐々に減量すること。
(8) 全身性ステロイド剤と比較して可能性は低いが、本剤の高用量を長期間投与する場合には、副腎皮質機能低下等の全身作用が発現する可能性があるので、定期的に検査を行うことが望ましい。また、異常が認められた場合には、患者の喘息症状を観察しながら徐々に減量するなど適切な処置を行うこと。
(9) 全身性ステロイド剤の減量は本剤吸入開始後症状の安定をみて徐々に行うこと。減量にあたっては一般のステロイド剤の減量法に準ずること。
(10) 長期又は大量の全身性ステロイド療法を受けている患者では副腎皮質機能不全が考えられるので、全身性ステロイド剤の減量中並びに離脱後も副腎皮質機能検査を行い、外傷、手術、重症感染症等の侵襲には十分に注意を払うこと。
また、必要があれば一時的に全身性ステロイド剤の増量を行うこと。
(11) 本剤を含む吸入ステロイド剤投与後に、潜在していた基礎疾患である Churg-Strauss 症候群にみられる好酸球増多症がまれにあらわれることがある。この症状は通常、全身性ステロイド剤の減量並びに離脱に伴って発現しており、本剤との直接的な因果関係は確立されていない。本剤の投与期間中は、好酸球数の推移や、他の Churg-Strauss 症候群症状（しびれ、発熱、関節痛、肺の浸潤等の血管炎症状等）に注意すること。
(12) 全身性ステロイド剤の減量並びに離脱に伴って、鼻炎、湿疹、蕁麻疹、眩暈、動悸、倦怠感、顔のほてり、結膜炎等の症状が発現・増悪することがあるので、このような症状があらわれた場合には適切な処置を行うこと。
(13) 過度に本剤の使用を続けた場合、不整脈、場合により心停止を起こすおそれがあるので、用法・用量を超えて投与しないよう注意すること。

3. 相互作用

ブデソニドは主として肝代謝酵素 CYP3A4 で代謝される。また、ホルモテロールは主としてグルクロン酸抱合を受ける。

併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
CYP3A4 阻害剤 イトラコナゾール等	副腎皮質ステロイド剤を全身投与した場合と同様の症状があらわれる可能性がある。	CYP3A4 による代謝が阻害されることにより、ブデソニドの血中濃度が上昇する可能性がある。（【薬物動態】の項参照）
カテコールアミン アドレナリン イソプレナリン等	不整脈、場合によっては心停止を起こすおそれがあるので、副作用の発現に注意し、異常が認められた場合には減量又は投与を中止するなど適切な処置を行うこと。	併用により、アドレナリン作動性神経刺激の増大が起きる。 そのため、不整脈を起こすことがある。
キサンチン誘導体 テオフィリン アミノフィリン等	低カリウム血症による不整脈を起こすおそれがある。血清カリウム値のモニターを行うことが望ましい。	キサンチン誘導体はアドレナリン作動性神経刺激を増大させるため、血清カリウム値の低下を増強することがある。
全身性ステロイド剤 プレドニゾロン ベタメタゾン等 利尿剤 フロセミド等		全身性ステロイド剤及び利尿剤は尿細管でのカリウム排泄促進作用があるため、血清カリウム値の低下が増強することが考えられる。
β遮断剤 アテノロール等	ホルモテロールの作用を減弱する可能性がある。	β受容体において競合的に拮抗する。

4. 副作用

本剤を維持療法として定期吸入する治療法を検討した国内臨床試験において、安全性評価対象 314 例中 58 例（18.5%）に副作用が認められた。主な副作用は嗄声 17 例（5.4%）、筋痙攣 9 例（2.9%）、動悸 8 例（2.5%）、咽喉頭疼痛 4 例（1.3%）であった（承認時）。本剤を維持療法として定期吸入することに加え、発作発現時（咳嗽、喘鳴、胸苦しさ、息切れ等の喘息症状）に頓用吸入する治療法を検討した国際共同臨床試験において、安全性評価対象 1049 例（日本人 201 例含む）中 41 例（3.9%）に副作用が認められた。主な副作用は、口腔カンジダ症 5 例（0.5%）、動悸 5 例（0.5%）であった。日本人患者では 201 例中 18 例（9.0%）に副作用が認められ、主な副作用は、動悸 3 例（1.5%）、口腔咽頭痛 2 例（1.0%）、口腔咽頭不快感 2 例（1.0%）であった（用法・用量追加申請時）。本剤の追加投与時の忍容性を検討した国内臨床試験において、安全性評価対象 25 例中 8 例（32.0%）に副作用が認められた。主な副作用は振戦 3 例（12.0%）、血中カリウム減少 2 例（8.0%）であ

った（用法・用量追加申請時）。

(1) 重大な副作用

1) アナフィラキシー様症状（1%未満）：アナフィラキシー様症状（呼吸困難、気管支攣縮、全身潮紅、血管浮腫、蕁麻疹等）があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。

2) 重篤な血清カリウム値の低下（1%未満）：β_2 刺激剤による重篤な血清カリウム値の低下が報告されている。また、β_2 刺激剤による血清カリウム値の低下作用は、キサンチン誘導体、ステロイド剤及び利尿剤の併用により増強することがあるので、重症喘息患者では特に注意すること。さらに、低酸素血症は血清カリウム値の低下が心リズムに及ぼす作用を増強することがある。このような場合には血清カリウム値をモニターすることが望ましい。

(2) その他の副作用

	1～5%未満	1%未満
過敏症[注1)]		発疹、蕁麻疹、接触性皮膚炎、血管浮腫等の過敏症状
口腔・呼吸器	嗄声	咽喉頭の刺激感、口腔カンジダ症、咳嗽、感染、気管支痙攣[注2)]
消化器		悪心
精神神経系		頭痛、振戦、神経過敏、激越、情緒不安、めまい、睡眠障害、抑うつ、行動障害
循環器	動悸	不整脈（心房細動、上室性頻脈、期外収縮等）、頻脈、狭心症、血圧上昇
筋・骨格系		筋痙攣
内分泌		高血糖
その他		皮膚挫傷

注1) このような症状があらわれた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。
注2) 短時間作動型吸入 β_2 刺激剤を投与するなどの適切な処置を行うこと。
発現頻度は国内臨床試験及び国際共同臨床試験（国際共同臨床試験は日本人患者を含む：用法・用量追加申請時）より算出し、これらの試験で認められなかった副作用については 1%未満に記載した。

5. 高齢者への投与

一般に高齢者では生理機能が低下しているので、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。

6. 妊婦・産婦・授乳婦等への投与

(1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。
［ラットを用いた器官形成期毒性試験では、ブデソニド/ホルモテロールフマル酸塩水和物として 12/0.66 μg /kg 以上を吸入投与したときに、着床後胚損失率の増加、及び催奇形性作用が認められている。］

(2) 授乳中の婦人に対しては、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。
［ブデソニドはヒト乳汁に移行するが、乳児の血液中には検出されないことが報告されている。ホルモテロールはラット乳汁への移行が報告されている。］

7. 小児等への投与

低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない（国内での使用経験がない）。

8. 過量投与

(1) ブデソニドの過量投与により副腎皮質系機能が低下することがあるので、このような場合には患者の症状を観察しながら徐々に減量するなど適切な処置を行うこと。

(2) ホルモテロールフマル酸塩水和物の過量投与により、動悸、頻脈、不整脈、振戦、頭痛及び筋痙攣等、β 刺激剤の薬理学的作用による全身作用が発現する可能性がある。また、重篤な症状として、血圧低下、代謝性アシドーシス、低カリウム血症、高血糖、心室性不整脈あるいは心停止等が発現する可能性がある。このような症状がみられた場合には本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。

9. 適用上の注意

(1) 本剤は口腔内への吸入投与のみに使用すること。

(2) 吸入前：本剤の投与にあたって、吸入器の操作法、吸入法等を十分に説明すること。（「取扱い上の注意」の項参照）

(3) 吸入後：口腔カンジダ症又は嗄声の予防のため、本剤吸入後に、うがいを実施するよう患者を指導すること。ただし、うがいが困難な患者には、うがいではなく口腔内をすすぐよう指導すること。

10. その他の注意

(1) 他の長時間作動型吸入 β_2 刺激剤（サルメテロール（エアゾール剤））での米国大規模プラセボ対照試験において、以下の報告がある[1)]。
米国で実施された喘息患者を対象とした 28 週間のプラセボ対照多施設共同試験において、主要評価項目である呼吸器に関連する死亡と生命を脅かす事象の総数は、患者集団全体ではサルメテロール群とプラセボ群間に有意差は認められなかったものの、アフリカ系米国人の患者集団では、サルメテロール群に有意に多かった。また、副次評価項目の 1 つである喘息に関連する死亡数は、サルメテロール群に有意に多かった。なお、吸入ステロイド剤を併用していた患者集団では、主要及び副次評価項目のいずれにおいても両群の間に有意差は認められなかった。

(2) 外国における疫学調査で、吸入ステロイド剤投与によりまれに白内障が発現することが報告されている。

【薬物動態】

＜日本人における成績＞

1. 血漿中濃度

(1) 健康成人への単回投与

健康成人男子 14 例に本剤 4 吸入（ブデソニド：640 μg、ホルモテロールフマル酸塩水和物：18 μg）を単回吸入投与したとき、ブデソニド及びホルモテロールの血漿中濃度はいずれも速やかに最高濃度に達した。終末相の半減期はブデソニドで約 3 時間、ホルモテロールで約 6 時間であった[2)]。

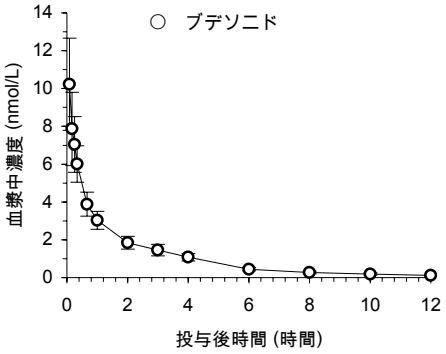


図1 単回吸入投与後の血漿中ブデソニド濃度（14 例の平均値±標準偏差）

表1 単回吸入投与後のブデソニドの薬物動態パラメータ（14 例の平均値±標準偏差）

ブデソニド (μg)	C_{max} (nmol/L)	T_{max} (min)	$AUC_{0-\infty}$ (nmol･h/L)	$t_{1/2}$ (h)
640	10.3±2.37	5.36±1.34	14.0±1.93	3.09±0.49

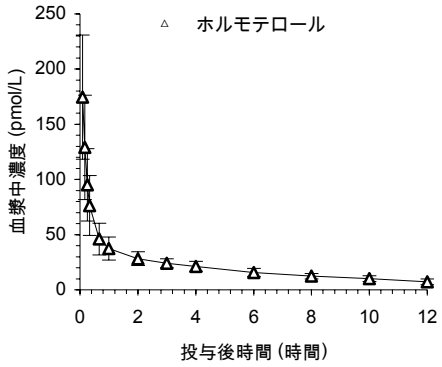


図2　単回吸入投与後の血漿中ホルモテロール濃度（14 例の平均値±標準偏差）

表2　単回吸入投与後のホルモテロールの薬物動態パラメータ（14 例の平均値±標準偏差）

ホルモテロールフマル酸塩水和物 (μg)	C_{max} (pmol/L)	T_{max} (min)	$AUC_{0-\infty}$ (pmol･h/L)	$t_{1/2}$ (h)
18	175±56.4	5.00±0.00	329±81.0	6.14±2.66

(2) 健康成人への反復投与
健康成人男子 11 または 12 例に本剤 2 吸入(ブデソニド:320 μg、ホルモテロールフマル酸塩水和物：9 μg）または 4 吸入（ブデソニド：640 μg、ホルモテロールフマル酸塩水和物：18 μg）を 1 日 2 回 7 日間反復投与したとき、ブデソニド及びホルモテロールはそれぞれ投与後 10 分以内、投与後 5 分に最高血漿中濃度（C_{max}）に達した。消失半減期（$t_{1/2}$）はブデソニドで約 3.5 時間、ホルモテロールで約 5～7 時間であった。ブデソニド及びホルモテロールの C_{max} 及び AUC は投与量にほぼ比例して増加した。ブデソニド及びホルモテロールともに反復投与による薬物動態の変化は認められなかった[2)]。

＜外国人における成績＞

1. 血漿中濃度
健康成人に本剤吸入投与後のブデソニド及びホルモテロール各成分の薬物動態パラメータは、ブデソニド及びホルモテロールの各単剤を投与（タービュヘイラーを使用）したときと同様であった[3)]。

2. 分布
ヒト血漿蛋白質との結合率はブデソニドで約 90%[4)]、ホルモテロールで約 50%[5)]であった（*in vitro* 試験）。分布容積はブデソニドで約 3 L/kg[6)]、ホルモテロールで約 5 L/kg[7)]であった。

3. 代謝・排泄
健康成人に ^{3}H 標識ブデソニド 100 μg を静脈内投与したとき、投与後 96 時間までに投与量の 57%が尿中に、34%が糞中に排泄された。ブデソニドの血漿及び尿中の主代謝物は、16α-ヒドロキシプレドニゾロン及び 6β-ヒドロキシブデソニドであり、尿中に未変化体は検出されなかった[8)]。
健康成人に ^{3}H 標識ホルモテロール 37 μg を経口投与後直ちに ^{3}H 標識ホルモテロール 16 μg を静脈内持続注入（30 分）したとき、投与後 168 時間までに投与放射能の 62%が尿中に、24%が糞中に排泄された。血漿及び尿中の主代謝物はホルモテロールのグルクロン酸抱合体であった。尿中には O-脱メチル化体のグルクロン酸抱合体も認められた[9)]。

4. 代謝酵素
ブデソニドの代謝には CYP3A4 が関与する（*in vitro*）[10)]。ホルモテロールの O-脱メチル化反応には主として CYP2D6 及び CYP2C 分子種が関与する（*in vitro*）[11)]。

5. 相互作用
健康成人にブデソニド 3 mg（カプセル剤）とケトコナゾール 200 mg を併用経口投与したとき、ブデソニドの平均 AUC はブデソニド単剤投与時に比べて 6.8 倍上昇した[12)]。また、ブデソニド 1000 μg（加圧式定量噴霧吸入器）を吸入時にイトラコナゾール 200 mg を経口投与したとき、ブデソニドの平均 AUC はブデソニド単剤投与時に比べて 4.2 倍上昇した[13)]。

【臨床成績】

1. テオフィリン徐放製剤と吸入ステロイド剤を併用中の成人気管支喘息患者 346 例を対象とした二重盲検実薬対照比較試験において、本剤（ブデソニド/ホルモテロールフマル酸塩水和物） 1 回 1 吸入 1 日 2 回、又は対照薬（ブデソニドとテオフィリン徐放製剤の併用）1 日 2 回を 8 週間投与した結果は、下表のとおりであった[14)]。

表3　朝のピークフロー値の投与前からの変化量(L/min)

投与群	症例数	投与前からの変化量*	群間差** 95%信頼区間
本剤（ブデソニド/ホルモテロールフマル酸塩水和物）	176	15.2±31.2	8.76 (2.64, 14.88)
対照(ブデソニド＋テオフィリン徐放製剤)	170	6.5±26.2	

*算術平均±標準偏差、 ** 投与前値で調整した平均値の差

2. 成人気管支喘息患者 138 例を対象とした長期投与試験において、本剤 1 回 1 吸入、2 吸入または 4 吸入 1 日 2 回を 52 週間投与したとき、肺機能に関連した評価項目の投与前からの推移は下図の通りであった（図 3）[15)]。なお、本試験では、組み入れ時のステロイドの用量に応じて本剤 1 吸入または 2 吸入 1 日 2 回で投与開始し、投与開始 2 週以降は症状に応じて 4 吸入 1 日 2 回まで適宜増減した。

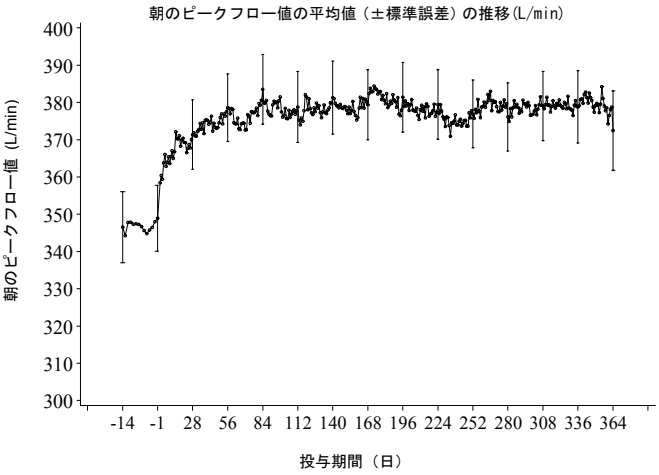


図3　朝のピークフロー値の平均値の推移

3. 成人気管支喘息患者 2091 例（日本人患者 400 例を含む）を対象とした二重盲検実薬対照比較試験において、本剤 1 回 1 吸入 1 日 2 回を維持療法として定期吸入することに加えて、発作発現時（咳嗽、喘鳴、胸苦しさ、息切れ等の喘息症状）に本剤または対照薬（テルブタリン硫酸塩の吸入剤[注1)]）を頓用吸入する治療法を 52 週間行った。本剤を維持療法として定期吸入することに加えて発作発現時に頓用吸入する治療法により、初回の重症急性増悪までの期間が有意に延長し（p=0.0007、ログランク検定）、初回の重症急性増悪のリスクは約 30%低下した（図 4）。また対照群と比較して重症急性増悪回数は少なく（0.214 回/人・年 対 0.307 回/人・年）、重症急性増悪を発現した患者の割合についても小さかった（16.2% 対 22.0%）[16)]。

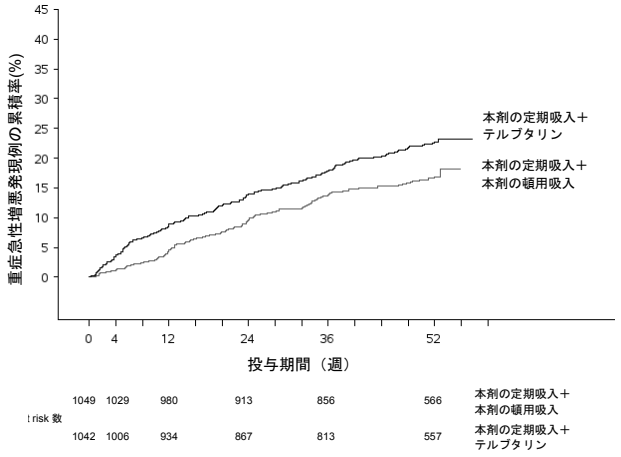


図4　初回の重症急性増悪までの期間

4. 外国人の成人及び思春期気管支喘息患者 3394 例を対象とした 12 ヵ月間の実薬対照比較試験において、本剤を維持療法として定期吸入（1 吸入 1 日 2 回）することに加えて発作発現時（咳嗽、喘鳴、胸苦しさ、息切れ等の喘息症状）に頓用吸入する治療法により、対照群（本剤 1 吸入 1 日 2 回の定期吸入に加えて発作発現時にホルモテロール[注2]を頓用吸入）と比較して、初回の重症急性増悪までの期間が有意に延長し（p=0.0048、ログランク検定）、初回の重症急性増悪のリスクは 27%低下した。また、対照群と比較して、重症急性増悪回数は少なかった（0.19 回/人・年 対 0.29 回/人・年）[17]。
5. 外国人の成人及び思春期気管支喘息患者 3335 例を対象とした 6 ヵ月間の実薬対照比較試験において、本剤を維持療法として定期吸入（1 吸入 1 日 2 回）することに加えて発作発現時（咳嗽、喘鳴、胸苦しさ、息切れ等の喘息症状）に頓用吸入する治療法により、対照群（サルメテロール／プロピオン酸フルチカゾン配合剤 100/500 μg/日の定期吸入に加えて発作発現時にテルブタリン硫酸塩[注1]を頓用吸入）と比較して、初回の重症急性増悪までの期間が有意に延長し（p=0.0034、ログランク検定）、初回の重症急性増悪のリスクは 33%低下した。また、対照群と比較して、重症急性増悪回数は少なかった（0.12 回/人・6 ヵ月 対 0.19 回/人・6 ヵ月）[18]。
6. 外国人の成人及び思春期気管支喘息患者 2309 例を対象とした 26 週間の実薬対照比較試験において、本剤を維持療法として定期吸入（2 吸入 1 日 2 回投与）することに加えて発作発現時（咳嗽、喘鳴、胸苦しさ、息切れ等の喘息症状）に頓用吸入する治療法により、対照群（サルメテロール／プロピオン酸フルチカゾン配合剤 100/1000 μg/日を維持療法として定期的に吸入し、発作発現時にテルブタリン硫酸塩[注1]を頓用吸入）と比較して重症急性増悪回数は少なかった（0.12 回/人・6 ヵ月 対 0.16 回/人・6 ヵ月）が、主要評価項目である初回の重症急性増悪までの期間に関する対比較において有意差は認められなかった（p=0.12、国を層とした Cox の比例ハザードモデル）[19]。
7. 急性気管支収縮を発現している外国人の成人及び思春期気管支喘息患者 104 例を対象とした実薬対照比較試験において、硫酸サルブタモール 800 μg あるいはブデソニド／ホルモテロール 320/9 μg 配合剤[注3] 2 吸入を 5 分間隔で 2 回行ったところ、投与 90 分後までの肺機能の改善（平均 FEV_1）はほぼ同様であった[20]。

注 1：テルブタリン硫酸塩の吸入剤は本邦未承認
注 2：吸入ホルモテロールは気管支喘息に対して本邦未承認
注 3：ブデソニド／ホルモテロール 320/9 μg 配合剤は本邦未承認

【薬効薬理】

1. ブデソニド

ブデソニドは、特有の動態学的特性を示す糖質コルチコイドである[21]。吸入ブデソニドは、主に気道組織内で可逆的脂肪酸エステル化を受けるが、この特性はブデソニドの持続的な局所組織結合及び抗炎症作用に寄与すると考えられる[22]。各種動物喘息モデルにおいて、抗原投与後の即時型及び遅発型喘息反応[23]、並びに、気道過敏反応[24),25]を抑制した。*in vitro* において各種炎症性メディエーター及びサイトカインの産生及び遊離を抑制し[26]、動物モデルへの局所投与によって気道内好酸球数増加[24),25]、血管透過性亢進[27]、炎症性肺浮腫形成[28]及び気道粘液繊毛輸送能低下[29]に対して抑制作用を示した。

2. ホルモテロールフマル酸塩水和物

ホルモテロールは選択的な β_2 受容体刺激剤で、迅速かつ持続的な気道平滑筋弛緩作用を示した[30]。モルモット喘息モデルにおいて、本薬は、吸入投与によって経口投与よりも低い用量で抗喘息作用を示し、経口、皮下及び吸入投与のいずれにおいてもサルブタモールより強力な抗喘息作用を示した[31]。
外国人の成人気管支喘息患者を対象とした試験において、ホルモテロールを単回吸入したとき、吸入投与後 3 分以内に肺機能（FEV_1）が有意に改善し、作用は 12 時間持続した[32]。

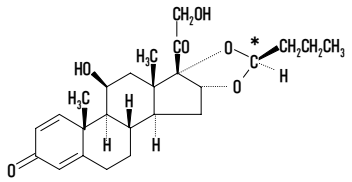
3. シムビコート（ブデソニド+ホルモテロールフマル酸塩水和物）

in vitro のヒト気管支上皮細胞において、ブデソニドとホルモテロールの同時添加によって、TNF-α 刺激 GM-CSF 産生を単独添加よりも強力に抑制した[33]。ラットアレルギーモデルの気管内にブデソニドとホルモテロールを併用投与時、メタコリン誘発気道収縮及び肺浮腫を相乗的に抑制した（各抑制率（%）は、ブデソニド、ホルモテロール、併用の順に、気道収縮：29.1、12.9、73.2、肺浮腫：25.9、15.7、45.3）[34]。
これら相乗作用の機序は明らかになっていないが、長時間作動型吸入 β_2 刺激剤のクラスエフェクトと考えられ[35]、その機序の一つとして β_2 刺激剤が糖質コルチコイド受容体の核移行を促進することが提唱されている[36]。

【有効成分に関する理化学的知見】

1. ブデソニド

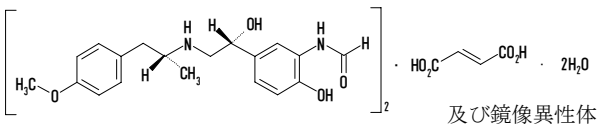
一般名：ブデソニド（Budesonide）（JAN）
化学名：(+)-[(*RS*)-16α,17α-butylidenedioxy-11β,21-dihydroxy-1,4-pregnadiene-3,20-dione]
構造式：



＊：本品は 22 位の不斉炭素原子におけるエピマーの混合物である。
分子式：$C_{25}H_{34}O_6$
分子量：430.53
融点：約 240℃（分解）
性状：ブデソニドは白色～微黄白色の結晶又は結晶性の粉末である。メタノールにやや溶けやすく、アセトニトリル又はエタノール（95）にやや溶けにくく、水にほとんど溶けない。

2. ホルモテロールフマル酸塩水和物

一般名：ホルモテロールフマル酸塩水和物（Formoterol Fumarate Hydrate）（JAN）（日局）
化学名：*N*-(2-Hydroxy-5-{(1*RS*)-1-hydroxy-2-[(1*RS*)-2-(4-methoxyphenyl)-1-methylethylamino]ethyl}phenyl) formamide hemifumarate monohydrate



及び鏡像異性体

分子式：$(C_{19}H_{24}N_2O_4)_2 \cdot C_4H_4O_4 \cdot 2H_2O$
分子量：840.91
融点：約 138℃（分解）
性状：ホルモテロールフマル酸塩水和物は白色～帯黄白色の結晶性の粉末である。酢酸（100）に溶けやすく、メタノールにやや溶けやすく、水又はエタノール（95）に極めて溶けにくく、ジエチルエーテルにほとんど溶けない。本品のメ

タノール溶液(1→100)は旋光性を示さない。

【取扱い上の注意】

1. **薬剤交付時**（患者への説明）

(1) 患者に本剤を交付する際には、包装中に添付している患者用説明文書を渡し、使用方法を指導すること。

(2) 初めて本剤を投与する患者には、本剤が十分に気道に到達するよう吸入方法をよく説明したうえ、吸入の訓練をさせること。

2. **保管及び手入れ**

(1) 使用後は必ずキャップ（カバー）を閉めて保管すること。

(2) マウスピースの外側を週に 1～2 回乾燥した布で清拭すること（水洗いはしないこと）。

【包　装】

シムビコートタービュヘイラー30吸入　：1本、10本
シムビコートタービュヘイラー60吸入　：1本、10本

【主要文献】

1) Nelson, H. S., et al. : Chest, 129, 15, (2006)
2) 深瀬広幸　他：アレルギー・免疫, 16(10), 94, 2009
3) 社内資料（シムビコートと各単剤の血漿中濃度の比較, 1999）
4) 社内資料（血漿蛋白結合, 1995）
5) 社内資料（血漿蛋白結合, 1996）
6) 宮本昭正　他, アレルギーの領域, 4(S-1), 18, 1997
7) 社内資料（ホルモテロール吸入投与時の肺内到達率, 2001）
8) 社内資料（ヒトにおける代謝排泄, 1984）
9) Rosenborg, J., et al. : Drug Metab. Dispos., 27, 1104, 1999
10) Jönsson, G., et al. : Drug Metab. Dispos., 23, 137, 1995
11) 社内資料（ヒトにおける *in vitro* 代謝, 1998）
12) Seidegård, J. : Clin. Pharmacol. Ther., 68, 13, 2000
13) Raaska, K., et al. : Clin. Pharmacol. Ther., 72, 362, 2002
14) 大田健　他, アレルギー・免疫, 17(4), 624, 2010
15) 足立満　他, アレルギー・免疫, 17(2), 266, 2010
16) 社内資料（日本人を含む気管支喘息患者における第Ⅲ相比較試験, 2011）
17) Rabe K.F., et al. : Lancet, 368, 744, 2006
18) Kuna, P., et al. : Int. J. Clin. Pract., 61, 725, 2007
19) Bousquet, J., et al. : Respir Med., 101, 2437, 2007
20) Balanag, V.M., et al. : Pulm. Pharmacol. Ther., 19, 139, 2006
21) Brattsand, R., et al. : Clin. Ther., 25 (Suppl C), C28, 2003
22) Edsbäcker, S., et al. : Annals of Allergy, Asthma & Immunology, 88(6), 609, 2002
23) Abraham, W. M., et al. : Bull. Eur. Physiopathol. Respir., 22, 387, 1986
24) Woolley, M. J., et al. : J. Appl. Physiol., 77, 1303, 1994
25) 社内資料（呼吸困難症 SD 系ラットにおける卵白アルブミン誘発気道/肺過敏反応及び炎症細胞に対する作用, 1995）
26) Linden, M., et al. : Pulm. Pharmacol., 7, 43, 1994
27) Svensjö, E., et al. : Prog. Resp. Res., 19, 173, 1985
28) Brattsand, R., et al. : Amsterdam, Excerpta Medica. Proceeding from a Symposium in Basel, 145, 1984
29) O'Riordan, T. G., et al. : Am. J. Respir. Crit. Care Med., 155, A878, 1997
30) Ullman, A., et al. : Allergy, 47, 384, 1992
31) Ida, H. : Arzneim-Forsch (Drug Res), 26(7), 1337, 1976
32) Selroos, O., et al. : Pulm. Pharmacol. Ther. 15, 175, 2002
33) Korn, S.H., et al. : Eur. Respir. J., 17, 1070, 2001
34) 社内資料（アレルギーラットモデルの気道過敏性及び炎症に及ぼす影響, 2006）
35) Barnes, P.J. : Eur. Respir. J., 19, 182, 2002
36) Roth, M., et al. : The Lancet, 360, 1293, 2002

【参考】

本剤のブデソニド用量は、容器（タービュヘイラー）から放出される薬剤量として表記しており、パルミコートタービュヘイラーのブデソニド用量は容器（タービュヘイラー）内で量り取られる薬剤量として表記している。
両薬剤の用量対応は、以下のとおりである。

シムビコートタービュヘイラーとパルミコートタービュヘイラーのブデソニドに関する用量対応表

	ブデソニドの用量	
	シムビコートタービュヘイラー 容器から放出される量 (delivered dose)	パルミコート200 μg タービュヘイラー 容器内で量り取られる量 (metered dose)
1 吸入	160 μg	200 μg
2 吸入	320 μg	400 μg
4 吸入	640 μg	800 μg
8 吸入	1280 μg	1600 μg

1.9　一般的名称に係る文書

シムビコート®タービュヘイラー®

持続型喘息に対して本剤を維持療法として定期吸入することに加えて、症状発現時に要時吸入を追加で行う治療法

本資料に記載された情報に係る権利はアストラゼネカ株式会社に帰属します。弊社の事前の承諾なく本資料の内容を他に開示することは禁じられています。

目次　　頁

目次 2
1.9.1　ブデソニド 3
1.9.2　ホルモテロールフマル酸塩水和物 3

一般的名称に係る文書

1.9.1　　ブデソニド

JAN：（日本名）ブデソニド，（英名）Budesonide

化学名：（日本名）　(+)-［(*RS*)-16α, 17α-ブチリデンジオキシ-11β, 21-ジヒドロキシ-1, 4-プレグナジエン-3, 20-ジオン］

（英名）　(+)-［(*RS*)-16α, 17α-butylidenedioxy-11β, 21-dihydroxy-1, 4-pregnadiene-3, 20-dione］

INN：　Budesonide

1.9.2　　ホルモテロールフマル酸塩水和物

JAN：（日本名）ホルモテロールフマル酸塩水和物，（英名）Formoterol Fumarate Hydrate

化学名：（日本名）　*N*-(2-ヒドロキシ-5-{(1*RS*)-1-ヒドロキシ-2-[(1*RS*)-2-(4-メトキシフェニル)-1-メチルエチルアミノ]エチル}フェニル) ホルムアミド ヘミフマレート モノハイドレイト

（英名）　*N*-(2-Hydroxy-5-{(1*RS*)-1-hydroxy-2-[(1*RS*)-2-(4-methoxyphenyl)-1-methylethylamino]ethyl}phenyl) formamid hemifumarate monohydrate

INN：　Formoterol

1.10　毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

シムビコート®タービュヘイラー®

持続型喘息に対して本剤を維持療法として定期吸入することに加えて、症状発現時に要時吸入を追加で行う治療法

本資料に記載された情報に係る権利はアストラゼネカ株式会社に帰属します。弊社の事前の承諾なく本資料の内容を他に開示することは禁じられています。

目次　　頁

目次.....2
1.10.1　毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ（現行）.....3
1.10.2　毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ（追加）.....6

1.10.1　毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ（現行）

ブデソニド

– パルミコートタービュヘイラー：
パルミコート 100 タービュヘイラー112 吸入、パルミコート 200 タービュヘイラー56 吸入及び 112 吸入の製剤は毒薬及び劇薬には該当しない。

– パルミコート吸入液：
パルミコート吸入液 0.25 mg 及びパルミコート吸入液 0.5 mg の製剤は毒薬及び劇薬には該当しない。

ホルモテロールフマル酸塩水和物

– アトック：
アトック錠 40μg 及びアトックドライシロップは毒薬・劇薬の指定を受けていない。

シムビコート（ブデソニド/ホルモテロールフマル酸塩水和物）

毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

化学名・別名	
構　造　式	
効能・効果	気管支喘息（吸入ステロイド剤及び長時間作動型吸入β_2刺激剤の併用が必要な場合）
用法・用量	通常、成人には、1 回 1 吸入（ブデソニドとして 160 μg、ホルモテロールフマル酸塩水和物として 4.5 μg）を 1 日 2 回吸入投与する。なお、症状に応じて増減するが、1 日の最高量は 1 回 4 吸入 1 日 2 回（合計 8 吸入：ブデソニドとして 1280 μg、ホルモテロールフマル酸塩水和物として 36 μg）までとする。
劇薬等の指定	
市販名及び有効成分・分量	製剤：**シムビコートタービュヘイラー 30 吸入** 1 吸入中ブデソニドとして 160 μg、ホルモテロールフマル酸塩水和物として 4.5 μg を含有する。1 吸入器で 30 回（ブデソニドとして 4.8 mg、ホルモテロールフマル酸塩水和物として 135 μg）吸入できる。 **シムビコートタービュヘイラー 60 吸入** 1 吸入中ブデソニドとして 160 μg、ホルモテロールフマル酸塩水和物として 4.5 μg を含有する。1 吸入器で 60 回（ブデソニドとして 9.6 mg、ホルモテロールフマル酸塩水和物として 270 μg）吸入できる。

毒　　性

急性（単回）吸入毒性

動物種	性	概略の致死量*	主な所見
ラット	♂ ♀	> 97/3 mg/kg (ﾌﾞﾃﾞｿﾆﾄﾞ/ﾎﾙﾓﾃﾛｰﾙﾌﾏﾙ酸塩水和物)	痩化、低体重（一過性）、呼吸数増加（一過性）、自発運動低下（一過性）、胸腺、脾及び副腎重量の低下
イヌ	♂ ♀	> 737/22 μg/kg (ﾌﾞﾃﾞｿﾆﾄﾞ/ﾎﾙﾓﾃﾛｰﾙﾌﾏﾙ酸塩水和物)	粘膜及び皮膚の充血（一過性）、心拍数増加（一過性）、白血球数及び好中球数増加、リンパ球数及び好酸球数低下、ALP 活性値及びカリウム値増加、カルシウム値低下。認められた変化は全て可逆的。

*ラット及びイヌ共に、投与可能最大量を投与したが死亡はみられなかった。

亜急性（反復）吸入毒性

動物種	投与期間	投与経路	投与量 μg/kg/日	無毒性量 μg/kg/日	主な所見
ラット	3 カ月間	吸入投与	2.4/0.14, 11/0.61, 51/2.7 (ﾌﾞﾃﾞｿﾆﾄﾞ/ﾎﾙﾓﾃﾛｰﾙﾌﾏﾙ酸塩水和物)	2.4/0.14 (♂♀) (ﾌﾞﾃﾞｿﾆﾄﾞ/ﾎﾙﾓﾃﾛｰﾙﾌﾏﾙ酸塩水和物)	体重増加抑制、ヘモグロビン濃度及び赤血球数増加、白血球数、好酸球数及びリンパ球数の低下、尿素及び ALP 活性値の増加、胸腺重量低下、高用量では、胸腺のリンパ球溶解及び脾臓の髄質外造血の頻度低下
イヌ	3 カ月間	吸入投与	2.0/0.11, 9.8/0.51, 50/2.7 (ﾌﾞﾃﾞｿﾆﾄﾞ/ﾎﾙﾓﾃﾛｰﾙﾌﾏﾙ酸塩水和物)	2.0/0.11 (♂のみ*) (ﾌﾞﾃﾞｿﾆﾄﾞ/ﾎﾙﾓﾃﾛｰﾙﾌﾏﾙ酸塩水和物)	頻脈（一過性）、用量依存的な体重増加抑制、コルチゾール濃度の低下、胸腺および副腎重量の低下、胸腺萎縮及び副腎索状帯萎縮

*雌（♀）では、胸腺及び副腎への影響がみられたため無毒性量は設定できず。

<table>
<tr><td>副　　作　　用</td><td>副作用発現率（臨床検査異常含む）46 例／314 例 ＝14.6%
<table>
<tr><td>副作用の種類</td><td>例数（件数）</td></tr>
<tr><td>発声障害</td><td>9（10）</td></tr>
<tr><td>動悸</td><td>7（7）</td></tr>
<tr><td>筋痙縮</td><td>7（7）</td></tr>
<tr><td>咽喉頭疼痛</td><td>3（3）</td></tr>
<tr><td>口内炎</td><td>2（4）</td></tr>
<tr><td>喘息</td><td>2（2）</td></tr>
<tr><td>咽喉頭不快感</td><td>2（2）</td></tr>
<tr><td>易刺激性</td><td>2（2）</td></tr>
<tr><td>頭痛</td><td>2（2）</td></tr>
<tr><td>感覚鈍麻</td><td>2（2）</td></tr>
<tr><td>振戦</td><td>2（2）</td></tr>
</table></td></tr>
<tr><td>会　　社</td><td>アストラゼネカ株式会社　　製剤：輸入</td></tr>
</table>

1.10.2　毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ（追加）

シムビコート（ブデソニド/ホルモテロールフマル酸塩水和物）

毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

<table>
<tr><td>化学名・別名</td><td></td></tr>
<tr><td>構造式</td><td></td></tr>
<tr><td>効能・効果</td><td></td></tr>
<tr><td>用法・用量
（下線部追加）</td><td>通常、成人には、維持療法として 1 回 1 吸入（ブデソニドとして 160 μg、ホルモテロールフマル酸塩水和物として 4.5 μg）を 1 日 2 回吸入投与する。なお、症状に応じて増減するが、維持療法としての 1 日の最高量は 1 回 4 吸入 1 日 2 回（合計 8 吸入：ブデソニドとして 1280 μg、ホルモテロールフマル酸塩水和物として 36 μg）までとする。
維持療法として 1 回 1 吸入あるいは 2 吸入を 1 日 2 回投与している患者は、発作発現時に本剤の頓用吸入を追加で行うことができる。本剤を維持療法に加えて頓用吸入する場合は、発作発現時に 1 吸入する。数分経過しても発作が持続する場合には、さらに追加で 1 吸入する。必要に応じてこれを繰り返すが、1 回の発作発現につき、最大 6 吸入までとする。
維持療法と頓用吸入を合計した本剤の 1 日の最高量は、通常 8 吸入までとするが、一時的に 1 日合計 12 吸入（ブデソニドとして 1920 μg、ホルモテロールフマル酸塩水和物として 54 μg）まで増量可能である。</td></tr>
<tr><td>劇薬等の指定</td><td></td></tr>
<tr><td>市販名及び有効成分・分量</td><td></td></tr>
<tr><td>毒性</td><td></td></tr>
<tr><td>副作用</td><td>現行：副作用発現率（臨床検査異常含む）46 例／314 例 ＝14.6%
追加：副作用発現率（臨床検査異常含む）61／1388 例 ＝4.4%
合計：副作用発現率（臨床検査異常含む）107／1388 例 ＝7.7%
<table>
<tr><th>副作用名</th><th>現行</th><th>追加</th><th>合計</th></tr>
<tr><td>発声障害</td><td>9 (10)</td><td>11 (12)</td><td>20 (22)</td></tr>
<tr><td>動悸</td><td>7 (7)</td><td>7 (7)</td><td>14 (14)</td></tr>
<tr><td>筋痙縮</td><td>7 (7)</td><td>2 (4)</td><td>9 (11)</td></tr>
<tr><td>振戦</td><td>2 (2)</td><td>5 (6)</td><td>7 (8)</td></tr>
<tr><td>口腔カンジダ症</td><td>0 (0)</td><td>7 (7)</td><td>7 (7)</td></tr>
</table>
例数（件数）</td></tr>
<tr><td>会社</td><td></td></tr>
</table>

1.12 添付資料一覧
一般名：ブデソニド/ホルモテロールフマル酸塩水和物

CTD No 資料番号	著者	標題	実施期間	実施場所 報種類 （国内/海外）	掲載誌・その他	評価/参考 の別
第3部（モジュール3） 品質に関する文書（該当なし）						
第4部（モジュール4） 非臨床試験報告書（該当なし）						
第5部（モジュール5） 臨床試験報告書						
5.2 全臨床試験一覧表						
5.2	－	全臨床試験一覧表	－	－	－	－
5.3.1 生物薬剤学試験報告書（該当なし）						
5.3.2 ヒト生体試料を用いた薬物動態関連の試験報告書（該当なし）						
5.3.3 臨床薬物動態（PK）試験報告書（該当なし）						
5.3.4 臨床薬力学（PD）試験報告書（該当なし）						
5.3.5 有効性及び安全性試験報告書						
5.3.5.1 申請する適応症に関する比較対照試験報告書						
5.3.5.1.1	AstraZeneca	16歳以上の気管支喘息患者を対象として、Symbicort® Maintenance and Reliever Therapy（ST 160/4.5 μg の1 回1 吸入1 日2回定期吸入にST 160/4.5 μg の要時吸入を追加）と、ST 160/4.5 μg の1 回1 吸入1 日2回定期吸入にテルブタリン吸入剤0.4 mg の要時吸入を追加した場合を比較する、12カ月投与無作為化二重盲検並行群間実薬対照多国籍共同第Ⅲ相試験	20[redacted] ～ 20[redacted]	国内 及び 海外	－	評価
5.3.5.1.2	AstraZeneca	日本人成人気管支喘息患者を対象として、テルブタリンタービュヘイラー® 0.4 mgとサルブタモールpMDI 200 μg 単回投与の有効性を比較検討する単盲検無作為化クロスオーバー第Ⅲ相試験	20[redacted] ～ 20[redacted]	国内	－	評価
5.3.5.1.3	AstraZeneca	日本人成人気管支喘息患者を対象として、ST 160/4.5 μgの1回1吸入1日2回投与に、ST 160/4.5 μgを10吸入追加投与時の忍容性を、テルブタリンタービュヘイラー0.4 mgを10吸入追加投与時と比較する、無作為化二重盲検クロスオーバー第III相試験	20[redacted] ～ 20[redacted]	国内	－	評価

CTD No 資料番号	著者	標題	実施期間	実施場所 報種類 （国内/海外）	掲載誌・その他	評価/参考 の別
5.3.5.1.4	AstraZeneca	Efficacy of Symbicort® Turbuhaler® 160/4.5 µg as needed versus Oxis® 4.5 µg as needed and Bricanyl® 0.4 mg as needed in adults and adolescents with asthma receiving Symbicort® Turbuhaler® 160/4.5 µg twice daily as maintenance treatment. A 12-month, randomised, double-blind, parallel-group, active-controlled, phase IIIB, multi-centre study.	20[redacted] ～ 20[redacted]	海外	―	評価
5.3.5.1.5	AstraZeneca	Comparison of the efficacy and safety of one inhalation of Symbicort® Turbuhaler® 160/4.5 µg bid plus as-needed with two inhalations of Seretide™ Evohaler™ 25/125 µg bid plus Terbutaline Turbuhaler® 0.4 mg as-needed, and one inhalation of Symbicort® Turbuhaler® 320/9 µg bid plus Terbutaline Turbuhaler® 0.4 mg as-needed. A 6-month, randomised, double-blind, double-dummy, parallel-group, active-controlled, multicentre, phase IIIB study in adult and adolescent asthmatic patients.	20[redacted] ～ 20[redacted]	海外	―	評価
5.3.5.1.6	AstraZeneca	Efficacy and safety of Symbicort® Turbuhaler® 160/4.5 µg/inhalation, two inhalations twice daily plus as-needed, compared with Seretide™ Diskus™ 50/500 µg/inhalation, one inhalation twice daily plus terbutaline Turbuhaler 0.4 mg/inhalation as-needed - a 6-month, randomised, double-blind, parallel-group, active-controlled, multi-national phase IIIB study in adult and adolescent patients with persistent asthma (AHEAD)	20[redacted] ～ 20[redacted]	海外	―	評価

CTD No 資料番号	著者	標題	実施期間	実施場所 報種類 （国内/海外）	掲載誌・その他	評価/参考 の別
5.3.5.1.7	AstraZeneca	Efficacy of Symbicort® Turbuhaler® (budesonide/formoterol) 1280/36 µg total delivered dose compared to salbutamol pMDI with spacer 1600 µg total metered dose in the management of acute asthma in adolescents and adults. A double-blind, double-dummy, randomised, parallel-group, phase-III, multicentre study.	20[redacted] ～ 20[redacted]	海外	－	評価
5.3.5.1.8	AstraZeneca	A randomised, double-blind, double-dummy, parallel-group, multicentre, phase-III study to investigate the effect of Symbicort® Turbuhaler® (budesonide/formoterol) 1280/36 µg total delivered dose in the treatment of acute asthma compared with Oxis® Turbuhaler® (formoterol) 36 µg total delivered dose in adolescent and adult patients not responding adequately to β_2-agonists	20[redacted] ～ 20[redacted]	海外	－	評価
5.3.5.1.9	AstraZeneca	Tolerability of a high, cumulative dose of the fixed budesonide/formoterol combination inhaled via Turbuhaler® in asthmatic patients on maintenance treatment with the fixed combination	19[redacted] ～ 19[redacted]	海外	－	評価
5.3.5.2 非対照試験報告書						

CTD No 資料番号	著者	標題	実施期間	実施場所 報種類 （国内/海外）	掲載誌・その他	評価/参考 の別
5.3.5.2.1	AstraZeneca	A comparison of the effectiveness of treatment with Symbicort® Turbuhaler® (budesonide/formoterol; 160/4.5 µg) Single Inhaler Therapy and Seretide™ Diskus™ (salmeterol/fluticasone; 50/100, 50/250 or 50/500 µg) plus Ventoline™ (salbutamol) as needed in steroid-treated adult and adolescent asthmatic subjects. A randomised, open, parallel-group, phase IIIB, multicentre, 12-month study.	20[redacted] ～ 20[redacted]	海外	－	評価
5.3.5.3 複数の試験成績を併せて解析した報告書（該当なし）						
5.3.5.4 その他の試験報告書（該当なし）						
5.3.6 市販後の使用経験に関する報告書						
5.3.6.1	AstraZeneca	Periodic Safety Update Report for SYMBICORT (budesonide/formoterol), all formulations: 25 Aug 2010 - 24 Feb 2011	20[redacted] ～ 20[redacted]	－	－	－
5.3.6.2	AstraZeneca	シムビコートタービュヘイラー　市販直後調査実施報告書	20[redacted] ～ 20[redacted]	－	－	－
5.3.6.3	AstraZeneca	シムビコートタービュヘイラー　安全性定期報告（第3回、平成22年8月25日～平成23年2月24日）	20[redacted] ～ 20[redacted]	－	－	－
5.3.7 患者データー覧表及び症例記録						
5.3.7.1	AstraZeneca	症例一覧表	－	－	－	－
5.3.7.2	AstraZeneca	有害事象一覧表	－	－	－	－
5.3.7.3	AstraZeneca	重篤な有害事象一覧表	－	－	－	－
5.3.7.4	AstraZeneca	臨床検査異常値一覧表	－	－	－	－
5.3.7.5	AstraZeneca	臨床検査値変動図	－	－	－	－
5.4 参考文献						

CTD No 資料番号	著者	標題	実施期間	実施場所 報種類 （国内/海外）	掲載誌・その他	評価/参考 の別
5.4.1	Bartow and Brogden 1998	Formoterol, an update of its pharmacological properties and therapeutic efficacy in the management of asthma.	—	海外	Drugs 1998;55:303-22.	—
5.4.2	Castle et al 1993	Serevent nationwide surveillance study: comparison of salmeterol with salbutamol in asthmatic patients who require regular bronchodilator treatment.	—	海外	Br Med J 1993;306:1034-7.	—
5.4.3	Cates and Lasserson 2009	Combination formoterol and inhaled steroid versus beta$_2$-agonist as relief medication for chronic asthma in adults and children.	—	海外	Cochrane Database Syst Rev 2009;Issue 1:CD007085.	—
5.4.4	Cates et al 2009	Regular treatment with formoterol and inhaled steroids for chronic asthma: serious adverse events.	—	海外	Cochrane Database Syst Rev 2009;Issue 2:CD006924.	—
5.4.5	Christensson et al 2008	Safety of inhaled budesonide. Clinical manifestations of systemic corticosteroid-related adverse effects.	—	海外	Drug Safety 2008;31:965-88.	—
5.4.6	Clark and Lipworth 1997	Adrenal suppression with chronic dosing of fluticasone propionate compared with budesonide in adult asthmatic patients.	—	海外	Thorax 1997;52:55-8.	—
5.4.7	Engel et al 1991	Bronchoconstriction in adult asthmatics induced by pressurized metered dose inhalers.	—	海外	Schweiz Med Wochenschr 1991;121(Suppl 40/I):W1 085.	—
5.4.8	Ericson and Källén 1999	Use of drugs during pregnancy: unique Swedish registration method that can be improved.	—	海外	Information from the Swedish Medical Products Agency 1999;1:8-11.	—

CTD No 資料番号	著者	標題	実施期間	実施場所 報種類 （国内/海外）	掲載誌・その他	評価/参考 の別
5.4.9	Falt et al 2006	Negligible exposure of infants to budesonide via breast milk.	—	海外	Eur Respir J 2006;28(Suppl 50):664s, Abs P3855.	—
5.4.10	Foresi et al 2000	Low-dose budesonide with the addition of an increased dose during exacerbations is effective in long-term asthma control.	—	海外	Chest 2000;117:440-6.	—
5.4.11	Gauvreau et al 1996	Effects of inhaled budesonide on allergen-induced airway responses and airway inflammation.	—	海外	Am J Respir Crit Care Med 1996;154:1267-71.	—
5.4.12	Gibson et al 2001	Acute anti-inflammatory effects of inhaled budesonide in asthma.	—	海外	Am J Respir Crit Care Med 2001;163:32-6.	—
5.4.13	Grembiale et al 2002	Comparison of the bronchodilating effects of inhaled formoterol, salmeterol and salbutamol in asthmatic patients.	—	海外	Pulm Pharmcol Ther 2002;15:463-6.	—
5.4.14	Jaeschke et al 2008	The safety of long acting beta agonists among patients with asthma using inhaled corticosteroids.	—	海外	Am J Respir Crit Care Med 2008;178:1009-16.	—
5.4.15	Johnell et al 2002	Bone mineral density in patients with chronic obstructive pulmonary disease treated with budesonide Turbuhaler®.	—	海外	Eur Respir J 2002;19:1058-63.	—
5.4.16	Juniper et al 1999	Development and validation of a questionnaire to measure asthma control.	—	海外	Eur Respir J 1999;14:902-7.	—
5.4.17	Källén et al 1999	Congenital malformations after the use of inhaled budesonide in early pregnancy.	—	海外	Obstet Gynecol 1999;93:392-5.	—

CTD No 資料番号	著者	標題	実施期間	実施場所 報種類 （国内/海外）	掲載誌・その他	評価/参考 の別
5.4.18	Kuna et al 2007	Effect of budesonide/formoterol maintenance and reliever therapy on asthma exacerbations.	―	海外	Int J Clin Pract 2007;61:725-36.	―
5.4.19	Malolepszy et al 2001	Safety of formoterol Turbuhaler® at cumulative dose of 90 micrograms in patients with acute bronchial obstruction.	―	海外	Eur Respir J 2001;18:928-34.	―
5.4.20	Nelson et al 2006	The salmeterol multicenter asthma research trial: a comparison of usual pharmacotherapy for asthma or usual pharmacotherapy plus salmeterol.	―	海外	Chest 2006;129:15-26.	―
5.4.21	Nelson et al 2010	Safety of formoterol in patients with asthma: Combined analysis of data from double-blind, randomized controlled trials.	―	海外	J Allergy Clin Immunol 2010;125:390-6.	―
5.4.22	Palmqvist et al 1997	Inhaled dry-powder formoterol and salmeterol in asthmatic patients: onset of action, duration of effect and potency.	―	海外	Eur Respir J 1997;10:2484-9.	―
5.4.23	Passalacqua et al 2000	Inhaled and nasal corticosteroids: safety aspects.	―	海外	Allergy 2000;55:16-33.	―
5.4.24	Pedersen and O'Byrne 1997	A comparison of the efficacy and safety of inhaled corticosteroids in asthma.	―	海外	Allergy 1997:52:1-34.	―
5.4.25	Rabe et al 2006	Effect of budesonide in combination with formoterol for reliever therapy in asthma exacerbations: a randomized controlled, double-blind study.	―	海外	Lancet 2006;368:744-53.	―
5.4.26	Rosenborg et al 2000	Relative systemic dose potency and tolerability of inhaled formoterol and salbutamol in healthy subjects and asthmatics.	―	海外	Eur J Clin Pharmacol 2000;56:363-70.	―

CTD No 資料番号	著者	標題	実施期間	実施場所 報種類 （国内/海外）	掲載誌・その他	評価/参考 の別
5.4.27	Sears and Radner 2009	Safety of budesonide/formoterol maintenance and reliever therapy in asthma trials.	―	海外	Respir Med 2009;103:1960-8.	―
5.4.28	Sears et al 2009	Long-acting β-agonists: a review of formoterol safety data from asthma clinical trials.	―	海外	Eur Respir J 2009;33:21-32.	―
5.4.29	Seberová and Andersson 2000	Oxis® (formoterol given by Turbuhaler®) showed as rapid an onset of action as salbutamol given by a pMDI.	―	海外	Respir Med 2000;94:607-11.	―
5.4.30	Selroos and Ekström 2002	Formoterol Turbuhaler® 4.5 µg (delivered dose) has a rapid onset and 12-h duration of bronchodilation.	―	海外	Pulm Pharm Therap 2002;15:175-83.	―
5.4.31	Spector et al 2010a	Safety and tolerability of a budesonide/formoterol (BUD/FM) pressurized metered-dose inhaler (pMDI) in black adolescents and adults with moderate to severe persistent asthma.	―	海外	Chest 2010;138:705A.	―
5.4.32	Spector et al 2010b	Effect of budesonide/formoterol pressurized metered-dose inhaler vs budesonide dry powder inhaler on pulmonary function in black adolescents and adults with moderate to severe persistent asthma.	―	海外	Chest 2010;138:767A.	―
5.4.33	Tattersfield et al 1999	Exacerbations of asthma: a descriptive study of 425 severe exacerbations.	―	海外	Am J Respir Crit Care Med 1999;160:594-9.	―
5.4.34	Todd et al 2002	Survey of adrenal crisis associated with inhaled corticosteroids in the United Kingdom.	―	海外	Arch Dis Child 2002;87:457-61.	―

CTD No 資料番号	著者	標題	実施期間	実施場所 報種類 （国内/海外）	掲載誌・その他	評価/参考 の別
5.4.35	Toogood et al 1982	Influence of dosing frequency and schedule on the response of chronic asthmatics to the aerosol steroid, budesonide.	—	海外	J Allergy Clin Immunol 1982;70:288-98.	—
5.4.36	Tötterman et al 1998	Tolerability to high doses of formoterol and terbutaline via Turbuhaler® for 3 days in stable asthmatic patients.	—	海外	Eur Respir J 1998;12:573-9.	—
5.4.37	van den Toorn et al 2001	Airway inflammation is present during clinical remission of atopic asthma.	—	海外	Am J Respir Crit Care Med 2001;164:2107-13.	—
5.4.38	van Noord et al 1996	Salmeterol versus formoterol in patients with moderately severe asthma: onset and duration of action.	—	海外	Eur Respir J 1996;9:1684-8.	—
5.4.39	van Noord et al 1998	A comparison of the onset of action of salbutamol and formoterol in reversing methacholine-induced bronchoconstriction.	—	海外	Respir Med 1998;92:1346-51.	—