

9. april 2025

**PRODUKTRESUMÉ**

 **for**

**Symbicort Turbohaler, inhalationspulver (Orifarm)**

1. **D.SP.NR.**

 20540

1. **LÆGEMIDLETS NAVN**

Symbicort Turbohaler

1. **KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

 Hver afgivet dosis (den dosis som forlader mundstykket) indeholder de aktive indholdsstoffer: Budesonid 160 mikrogram**/**dosis og formoterolfumaratdihydrat 4,5 mikrogram**/**dosis.

Hver afmålt dosis indeholder 200 mikrogram budesonid pr. inhalation og 6 mikrogram formoterol­fumarat­dihydrat pr. inhalation.

Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på: Lactosemonohydrat 730 mikrogram pr. afgivet dosis.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

1. **LÆGEMIDDELFORM**

Inhalationspulver (Orifarm), hvidt.

 Hvidt pulver.

1. **KLINISKE OPLYSNINGER**
	1. **Terapeutiske indikationer**

**Astma**Symbicort Turbohaler er indiceret til voksne og unge (12 år og derover) til regelmæssig behandling af astma, hvor anvendelse af en kombination (inhalationskortikosteroid og langtidsvirkende β2-adrenoceptoragonist) er hensigtsmæssig:

* hos patienter, der ikke er velkontrolleret på inhalationskortikosteroider og korttidsvirkende β2-adrenoceptoragonister ved behov.

eller

* hospatienter, der allerede er velkontrolleret på både inhalationskortikosteroider og langtidsvirkende β2-adrenoceptoragonister.

**Kronisk obstruktiv lungesygdom (KOL)**

Symbicort Turbohaler er indiceret til voksne i alderen 18 år og derover til symptomatisk behandling af patienter med KOL med forceret ekspiratorisk volumen på 1 sekund (FEV1) < 70% af forventet normalværdi (post-bronkodilator) og med eksacerbation i anamnesen på trods af regelmæssig bronkodilatorbehandling (se også pkt. 4.4).

**4.2 Dosering og administration**

Administrationsvej: Til inhalation.

Dosering

**Astma**Symbicort bør ikke anvendes ved initial behandling af astma. Dosis af komponenterne i Symbicort er individuel og bør justeres efter astmaens sværhedsgrad. Dette bør ikke kun overvejes, når behandling med et kombinationsprodukt indledes, men også ved justering af vedligeholdelsesdosis. Hvis en patient har behov for en dosiskombination som er forskellig fra den i kombinationsinhalatoren bør der ordineres β2-adrenoceptoragonisterog/eller inhalationskortikosteroid i separate inhalatorer.

Dosis bør titreres til den laveste dosis, hvor effektiv kontrol af astmasymptomer kan fastholdes. Patienterne bør løbende kontrolleres af lægen, så dosis af Symbicort forbliver optimal. Når symptomerne kan kontrolleres i længere tid ved lavest anbefalet dosis, kan det eventuelt overvejes at forsøge med inhalationskortikosteroid alene.

Der er to måder, at behandle med Symbicort på:

1. **Symbicort vedligeholdelsesbehandling:** Symbicort tages regelmæssigt som vedligeholdelsesbehandling med en separat hurtigvirkende bronkodilator til anfaldsbrug.
2. **Symbicort vedligeholdelses –og behovsbehandling:** Symbicort tages regelmæssigt som vedligeholdelsesbehandling og efter behov ved symptomer.
3. **Symbicort vedligeholdelsesbehandling**Patienterne bør rådes til altid at have deres separate hurtigvirkende bronkodilator tilgængelig til anfaldsbrug.

*Anbefalede doser:**Voksne (fra 18 år):* 1-2 inhalationer 2 gange dagligt. Nogle patienter har brug for op til maksimalt 4 inhalationer 2 gange dagligt.

*Unge (fra 12-17 år):* 1-2 inhalationer 2 gange dagligt.

Når symptomkontrol er opnået med 2 gange daglig-regimet, kan titrering til laveste effektive dosis under normale omstændigheder inkludere Symbicort en gang dagligt, hvis det er lægens opfattelse, at der er behov for en langtidsvirkende bronkodilatator i kombination med et inhalationskortikosteroid til opretholdelse af astmakontrol.

Stigende anvendelse af en separat hurtigvirkende bronkodilator indikerer en forværring af den underliggende sygdom og astmabehandlingen bør revurderes.

*Børn (fra 6 år):* Der findes en lavere styrke (80 mikrogram/4,5 mikrogram/inhalation) til børn mellem 6 og 11 år.

*Børn under 6 år:* Symbicort Turbohaler bør ikke anvendes til børn under 6 år, da der kun foreligger begrænsede data.

1. **Symbicort vedligeholdelses- og behovsbehandling**Patienterne tager dagligt Symbicort som vedligeholdelsesbehandling og yderligere Symbicort efter behov ved symptomer. Patienterne bør rådes til altid at have Symbicort tilgængelig til anfaldsbrug.

For patienter, der tager Symbicort som behovsbehandling, skal forebyggende brug af Symbicort til allergen- eller motionsinduceret bronkokonstriktion diskuteres mellem læge og patient; den anbefalede brug bør tage højde for hvor ofte der er behov for behandling. I tilfælde af hyppigt behov for bronkodilatation uden tilsvarende behov for øget dosis af inhalationskortikosteroider skal der anvendes en anden behovsbehandling.

Symbicort vedligeholdelses-og behovsbehandling bør specielt overvejes til patienter med:

* utilstrækkelig astmakontrol og hyppig behov for anfaldsmedicin.
* tidligere astmaeksacerbationer, som har krævet medicinsk intervention.

Tæt monitorering af dosis relaterede bivirkninger er nødvendigt hos patienter, som hyppigt anvender et højt antal Symbicort inhalationer efter behov.

*Anbefalede doser*:

*Voksne og unge (fra 12 år)*: Den anbefalede vedligeholdelsesdosis er 2 inhalationer dagligt, enten som 1 inhalation morgen og aften eller som 2 inhalationer enten morgen eller aften. For nogle patienter vil en vedligeholdelsesdosis på 2 inhalationer 2 gange dagligt være passende. Ved symptomer skal patienterne tage yderligere 1 inhalation efter behov. Hvis der stadig er symptomer efter få minutter, skal der tages yderligere én inhalation. Der bør ikke tages mere end 6 inhalationer på én gang.

Der er normalt ikke behov for mere end i alt 8 inhalationer dagligt, dog kan op til i alt 12 inhalationer dagligt anvendes i en begrænset periode. Patienter, som anvender mere end 8 inhalationer dagligt, bør kraftigt anbefales at kontakte lægen. De bør revurderes og deres vedligeholdelsesbehandling bør genovervejes.

*Børn under 12 år:* Symbicort vedligeholdelses-og behovsbehandling anbefales ikke til børn.

**KOL**

*Anbefalede doser:*
Voksne: 2 inhalationer 2 gange dagligt.

**Generel information**

*Specielle patientgrupper:*Der er ikke specielle dosisbehov hos ældre. Der foreligger ingen data for anvendelse af Symbicort hos patienter med nedsat lever- eller nyrefunktion. Da budesonid og formoterol primært udskilles via metabolisering i leveren, kan en forøget eksponering forventes hos patienter med alvorlig levercirrhose.

Administration

**Instruktioner vedrørende korrekt håndtering af Symbicort Turbohaler:**Symbicort Turbohaler er indåndingsaktiveret, hvilket betyder, at når patienten inhalerer gennem mundstykket følger lægemidlet med luften ned i lungerne.

**Bemærk:** Det er vigtigt at vejlede patienten i;

* at læse indlægssedlen omhyggeligt,
* at trække vejret kraftfuldt og dybt gennem mundstykket for at sikre, at en optimal dosis når lungerne,
* aldrig at puste ud gennem mundstykket,
* at skrue beskyttelseshætten på igen efter anvendelse,
* at skylle munden med vand efter inhalation af vedligeholdelsesdosis, så risiko for trøske i mund og svælg minimeres. Hvis der opstår trøske, skal patienterne også skylle munden i forbindelse med inhalationer efter behov.

Patienten kan ikke nødvendigvis smage eller føle lægemidlet ved brug af Symbicort Turbohaler inhalator, da der er tale om en meget lille mængde.

**4.3 Kontraindikationer**

Overfølsomhed over for de aktive stoffer eller over for hjælpestoffet anført i pkt. 6.1 (lactose, som indeholder små mængder mælkeproteiner).

**4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

Doseringsanbefaling

Når astmasymptomerne er under kontrol, bør det overvejes gradvist at reducere dosis af Symbicort. Det er vigtigt at følge patienterne regelmæssigt under nedtrapning af behandlingen. Der bør anvendes lavest effektive dosis af Symbicort (se pkt. 4.2).

Patienterne bør rådes til altid at have deres anfaldsmedicin på sig, enten Symbicort (til patienter, der anvender Symbicort som vedligeholdelses- og behovsbehandling) eller en separat hurtigvirkende bronkodilator (til patienter, der kun anvender Symbicort som vedligeholdelsesbehandling).

Patienter bør mindes om at tage deres vedligeholdelsesdosis af Symbicort efter lægens anvisning, selv når de ikke har symptomer.

For at minimere risikoen for candidainfektioner i mund og svælg (se pkt. 4.8), bør patienten skylle munden med vand efter inhalation af vedligeholdelsesdosis. Hvis der opstår trøske skal patienterne også skylle munden med vand i forbindelse med inhalationer efter behov.

Ved behandlingsophør bør dosis nedsættes gradvist og bør ikke stoppe pludseligt. En fuldstændig seponering af inhalationskortikosteroider bør ikke overvejes, medmindre det er midlertidigt nødvendigt for at bekræfte den astmatiske diagnose.

Sygdomsforværring

Alvorlige astma-relaterede bivirkninger og eksacerbationer kan forekomme under behandling med Symbicort. Patienterne skal rådes til at fortsætte behandlingen, men søge læge hvis astmasymptomerne forbliver ukontrollerede eller bliver værre efter Symbicort er initieret.

Hvis behandlingen ikke er effektiv eller overstiger den højest anbefalede dosis af Symbicort, bør lægen kontaktes (se pkt. 4.2). Pludselig og tiltagende forværring af astma eller KOL symptomer er potentielt livstruende og patienten bør øjeblikkelig tilses af en læge. I denne situation bør det overvejes, om der er behov for at øge behandlingen medkortikosteroid, eksempelvis en kur med perorale kortikosteroider eller antibiotikabehandling, hvis der er en infektion.

Patienterne bør ikke initieres på Symbicort under en eksacerbation eller ved signifikant eller akut forværring af astma.

Skift fra oral behandling

Der bør udvises forsigtighed ved igangsættelse af behandling med Symbicort, hvis det antages, at tidligere brug af systemiske steroider har ført til nedsat binyrebarkfunktionen.

Fordelene ved inhalationsbehandling med budesonid vil normalt minimere behovet for orale steroider, men patienter, som har været i behandling med orale steroider, kan være i risiko for nedsat binyrebarkfunktion i længere tid. Efter seponering af behandlingen med oralt steroid kan det vare længe, før der opnås bedring, og når patienter, der er afhængige af orale steroider, overføres til budesonid til inhalation, kan de fortsat have en øget risiko for nedsat binyrebarkfunktion i længere tid. Under disse omstændigheder bør funktionen af hypothalamus-hypofyse-aksen kontrolleres regelmæssigt.

Ved skift fra oral behandling til Symbicort vil patienten opleve en generelt lavere systemisk virkning af steroider, hvilket kan udløse allergiske eller artritiske symptomer såsom rhinitis, eksem og muskel- og ledsmerter. Der bør indledes specifik behandling af disse tilstande. Der er anledning til mistanke om generel utilstrækkelig virkning af glukokortikosteroider, hvis der i sjældne tilfælde opstår symptomer såsom træthed, hovedpine, kvalme og opkastning. I så fald kan en midlertidig dosisøgning af orale glukokortikosteroider sommetider være nødvendig.

Hjælpestoffer

Symbicort Turbohaler indeholder lactosemonohydrat (< 1 mg/inhalation). Denne mængde forårsager normalt ikke problemer hos personer med lactoseintolerans. Hjælpestoffet lactose indeholder små mængder mælkeproteiner, som kan forårsage allergiske reaktioner.

Interaktioner med andre lægemidler

Samtidig behandling med itrakonazol, ritonavir eller andre potente CYP3A4 hæmmere bør undgås (se pkt. 4.5). Hvis dette ikke er muligt, bør der være så lang tid som muligt mellem administrationen af stofferne. Symbicort vedligeholdelses- og behovsbehandling anbefales ikke til patienter, som anvender potente CYP3A4 hæmmere.

Forsigtighed ved særlige sygdomme

Symbicort bør administreres med forsigtighed hos patienter med thyrotoksikose, fæokromocytom, diabetes mellitus, ubehandlet hypokaliæmi, hypertrofisk obstruktiv kardiomyopati, idiopatisk stenosis subvalvularis aortae, alvorlig hypertension, aneurisme eller andre alvorlige kardiovaskulære lidelser som iskæmisk hjertesygdom, hjertearytmier eller svær hjerteinsufficiens.

Forsigtighed bør udvises ved behandling af patienter med forlænget QTc-interval. Formoterol kan inducere forlængelse af QTc-intervallet.

Behandling med høje doser β2-adrenoceptoragonist kan medføre potentiel alvorlig hypokaliæmi. Samtidig behandling med β2-adrenoceptoragonister og lægemiddelstoffer, som kan inducere hypokaliæmi eller potensere en hypokaliæmisk effekt, f.eks. xanthin-derivater, steroider og diuretika, kan øge muligheden for hypokaliæmisk effekt af β2-adrenoceptoragonister. Der bør udvises særlig forsigtighed ved ustabil astma med varierende forbrug af bronkodilatorer med hurtig indsættende effekt, ved akut svær astma, da hypoxi kan øge risikoen og ved andre tilstande, hvor der er en øget sandsynlighed for hypokaliæmi. Serumkalium niveauet bør monitoreres under disse omstændigheder.

Som for alle β2-adrenoceptoragonister, bør der hos diabetespatienter foretages ekstra kontroller af blodsukkeret.

Behovet for, og dosis af kortikosteroider til inhalation bør revurderes hos patienter med aktiv eller inaktiv lungetuberkulose eller med svampe- eller virusinfektioner i luftvejene.

Systemisk påvirkning

Systemisk påvirkning kan opstå efter anvendelse af inhalationskortikosteroid, især ved høje doser givet i længere perioder. Dette er langt mindre sandsynligt ved inhalationsbehandling, end ved peroral behandling. Mulig systemisk påvirkning kan omfatte Cushings syndrom, Cushingoide symptomer, adrenal suppression, væksthæmning hos børn og unge, nedsat knogletæthed, katarakt og glaukom, og sjældnere, en række psykiske og adfærdsrelaterede påvirkninger, inklusive psykomotorisk hyperaktivitet, søvnforstyrrelser, angst, depression eller aggression (specielt hos børn) (se pkt. 4.8).

Mulige påvirkninger af knogletætheden bør overvejes, specielt hos patienter, der indtager høje doser over længere perioder og med sammenfaldende risikofaktorer for osteoporose. Langtidsstudier med budesonid til inhalation med en gennemsnitlig daglig dosis hos børn på 400 mikrogram (afmålt dosis) eller en gennemsnitlig daglig dosis på 800 mikrogram (afmålt dosis) hos voksne viste ingen signifikant effekt på knogletæthed. Der foreligger ingen information vedrørende Symbicorts virkning ved højere doser.

Ved brug af systemisk og topikalt kortikosteroid kan der blive indberettet synsforstyrrelser. Ved symptomer som sløret syn eller andre synsforstyrrelser bør det overvejes at henvise patienten til oftalmolog med henblik på vurdering af de mulige årsager; disse kan være grå stær, glaukom eller sjældne tilstande og sygdomme såsom central serøs korioretinopati (CSCR), som er indberettet efter brug af systemiske og topikale kortikosteroider.

Adrenal funktion

Brat seponering af supplerende behandling med systemiske steroider eller inhaleret budesonid bør undgås.

Langtidsbehandling med høje doser af inhalerede kortikosteroider, især når de overstiger de anbefalede doser, kan også føre til klinisk signifikant undertrykkelse af den adrenale funktion. Det bør derfor overvejes at supplere med systemiske kortikosteroider i perioder med stress som f.eks. ved alvorlige infektioner eller planlagt kirurgi. Hurtig reduktion af steroiddosis kan inducere akut binyre­bark­insufficiens. De symptomer, der kan forekomme ved akut binyrebark­insufficiens, kan være ret svage, men de omfatter anoreksi, abdominal­smerter, vægttab, træthed, hovedpine, kvalme, opkastning, nedsat bevidsthedsniveau, krampeanfald, hypotension og hypoglykæmi.

Paradoks bronkospasme

Som ved anden inhalationsbehandling kan der forekomme paradoks bronkospasme med akut øget hvæsende vejrtrækning og åndenød efter inhalation. I tilfælde af paradoks bronkospasme skal behandlingen omgående seponeres, og patienten bør udredes og om nødvendigt have anden medicin. Paradoks bronkospasme reagerer på hurtigtvirkende inhalerede bronkodilatatorer og skal behandles med det samme (se pkt. 4.8).

*Pædiatrisk population*

Det anbefales at følge væksten jævnligt hos børn i langtidsbehandling med inhalationskortikosteroid. Ved vækstreduktion bør behandlingen revurderes med henblik på om muligt at reducere doseringen af inhaleret kortikosteroid til den lavest mulige dosis, der kan opretholde effektiv astmakontrol. Fordelene ved kortikosteroidbehandling og den mulige risiko for væksthæmning skal omhyggeligt opvejes mod hinanden. Endvidere bør det overvejes at henvise patienten til en børnespecialist i luftvejssygdomme.

Begrænsede data fra langtidsstudier viser, at de fleste børn og unge, der behandles med inhaleret budesonid, i sidste ende vil opnå deres normale voksne højde. Der er dog observeret en lille, initial, men forbigående vækstreduktion (ca. 1 cm), som normalt viser sig i det første behandlingsår.

KOL-population

Der er ingen tilgængelige data fra kliniske studier om Symbicort Turbohaler til KOL‑patienter med en præ‑bronkodilator FEV1>50 % af forventet normalværdi og med en post‑bronkodilator FEV1<70 % af forventet normalværdi (se pkt. 5.1).

Der er ikke fundet afgørende klinisk evidens på forskelle i størrelsesorden i risikoen for pneumoni mellem de enkelte klasser af kortikosteroider til inhalation.

Lægen skal være opmærksom på mulig udvikling af pneumoni hos KOL-patienter, da de kliniske tegn på sådanne infektioner overlapper symptomerne på KOL-eksacerbationer.

Risikofaktorer for pneumoni hos KOL-patienter inkluderer aktiv rygning, højere alder, lavt BMI (*body mass index*) og svær KOL.

**4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion**

*Farmakokinetiske interaktioner*Potente CYP3A4-inhibitorer (f.eks. ketoconazol, itraconazol, voriconazol, posaconazol, clarithromycin, telithromycin, nefazodon og HIV-proteaseinhibitorer) forøger sandsynligvis plasmaniveauerne af budesonid markant, og samtidig brug skal undgås. Hvis dette ikke er muligt, skal tidsintervallet mellem administration af inhibitoren og budesonid være så langt som muligt (pkt. 4.4). Symbicort vedligeholdelses-og behovsbehandling anbefales ikke til patienter som anvender potente CYP3A4 hæmmere.

Den potente CYP3A4-inhibitor ketoconazol, 200 mg en gang dagligt, forhøjede gennemsnitligt plasmaniveauerne af samtidigt oralt administreret budesonid (enkelt dosis på 3 mg) seks gange. Når ketoconazol blev administreret 12 timer efter budesonid, blev koncentrationen i gennemsnit kun forhøjet tre gange, hvilket viser, at adskillelse af administrationstidspunkterne kan reducere forhøjelsen af plasmaniveauer. Begrænsede data vedrørende denne interaktion for højdosis-inhalationsbudesonid indikerer, at der kan forekomme markant forøgede plasmaniveauer (i gennemsnit fire gange), hvis itraconazol, 200 mg en gang dagligt, administreres samtidigt med inhalationsbudesonid (enkelt dosis på 1000 μg).

*Farmakodynamiske interaktioner*Betablokkere kan svække eller hæmme effekten af formoterol. Symbicort bør derfor ikke gives samtidig med betablokkere (inklusiv øjendråber) med mindre, der er tvingende årsager.

Samtidig behandling med kinidin, disopyramid, procainamid, phenothiaziner, antihistaminer (terfenadin) og tricykliske antidepressiva kan forlænge QTc-intervallet og øge risikoen for ventrikulære arytmier.

Desuden kan L-Dopa, L-thyroxin, oxytocin og alkohol svække hjertets tolerance overfor β2-sympatomimetika.

Samtidig behandling med monoaminoxidasehæmmere inklusive stoffer med lignende virkning som furazolidon og procarbazin kan fremskynde hypertensive reaktioner.

Der er øget risiko for arytmier hos patienter, der er i anæstesi med halogenerede hydrocarboner.

Samtidig anvendelse af andre beta-adrenerge lægemidler eller antikolinerge lægemidler kan have en potentielt additiv bronkodilaterende effekt.

Hypokaliæmi kan øge tilbøjeligheden til arytmier hos patienter, som er i behandling med digitalisglykosider.

Hypokaliæmi kan skyldes behandling med beta2‑agonister og kan forstærkes af samtidig behandling med xanthinderivater, kortikosteroider og diuretika (se pkt. 4.4).

Der er ikke set interaktion mellem budesonid og formoterol og andre lægemidler anvendt til behandling af astma.

*Pædiatrisk population*

Interaktionsstudier er kun udført hos voksne.

**4.6 Fertilitet, graviditet og amning**

Graviditet

Der foreligger ingen kliniske data for Symbicort eller tilsvarende behandling med formoterol og budesonid under graviditet. Data fra et embryo-føtalt udviklingsstudie i rotter, viste ingen tegn på yderligere påvirkninger fra kombinationen.

Der er ikke tilstrækkelige data om brugen af formoterol hos gravide. Ved meget høje doser i reproduktionsstudier i dyr har formoterol forårsaget skadelige virkninger (se pkt. 5.3).

Data fra ca. 2000 graviditeter indikerer, at der ingen øget teratogen risiko er ved inhaleret budesonid. I dyrestudier er det vist, at glukokorticosteroider inducerer misdannelser (se pkt.

5.3). Dette anses dog ikke for relevant hos mennesker ved de anbefalede doser.

Dyrestudier har vist en sammenhæng mellem overskydende prenatal glucokortikoider og øget risiko for retarderet intrauterin vækst, kardiovaskulære lidelser hos voksne, permanent ændring i tætheden af glukokortikoid receptorer, udskiftning af neurotransmitter og adfærd ved eksponering under det teratogene dosisområde.

Symbicort bør kun anvendes under graviditet hvis behandlingsfordel overstiger de potentielle risici. Den lavest effektive budesonid dosis til opretholdelses af tilstrækkelig astmakontrol bør anvendes.

Amning

Budesonid udskilles i modermælk. Dog forventes der, ved terapeutiske doser, ingen virkning hos det ammede barn. Det vides ikke om formoterol passerer over i modermælken hos mennesker. Hos rotter er der fundet små mængder af formoterol i brystmælken. Symbicort bør kun gives til kvinder, der ammer, hvis den forventede behandlings fordel for moderen er større end en eventuel risiko hos barnet.

Fertilitet

Der findes ingen tilgængelige data om budesonids potentielle indvirkning på fertiliteten. Dyrereproduktionsstudier med formoterol har vist en noget nedsat fertilitet hos hanrotter ved høj systemisk eksponering (se pkt. 5.3).

**4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner**

Ikke mærkning.

Symbicort påvirker ikke eller kun i ubetydelig grad evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner.

**4.8 Bivirkninger**

Da Symbicort indeholder både budesonid og formoterol, kan bivirkninger af samme mønster som for disse stoffer forekomme. Der er ikke set en højere bivirkningsfrekvens ved samtidig administration af de to stoffer. De hyppigste stofrelaterede bivirkninger er farmakologisk forudsigelige bivirkninger af β2-adrenoceptoragonistbehandlingen, såsom tremor og palpitationer. Disse er som regel milde og forsvinder normalt efter et par dages behandling.

Bivirkninger, som er set med budesonid eller formoterol, er anført nedenfor efter system- organklasse og frekvens. Frekvenser er defineret som: Meget almindelig (≥1/10), almindelig (≥1/100 til <1/10), ikke almindelig (≥1/1.000 til <1/100), sjælden (≥1/10.000 til <1/1.000) og meget sjælden (<1/10.000).

**Tabel 1**

| Systemorganklasse | Hyppighed | Bivirkning |
| --- | --- | --- |
| Infektioner og parasitære sygdomme  | Almindelig | Candida-infektion i oropharynxPneumoni (hos KOL-patienter) |
| Immunsystemet | Sjælden | Omgående– og sen overfølsomhedsreaktioner f.eks. exanthem, urticaria, kløe, dermatitis, angioødem og anafylaktisk reaktion |
| Det endokrine system | Meget sjælden | Cushings syndrom, binyrebarksuppression, væksthæmning, nedsat knogletæthed |
| Metabolisme og ernæring | Sjælden | Hypokaliæmi |
| Meget sjælden | Hyperglykæmi |
| Psykiske forstyrrelser | Ikke almindelig | Agression, psykomotorisk hyperaktivitet, angst, søvnforstyrrelser |
| Meget sjælden | Depression, adfærdsændringer (mest hos børn) |
| Nervesystemet | Almindelig | Hovedpine, tremor |
| Ikke almindelig | Svimmelhed |
| Meget sjælden | Smagsforstyrrelser |
| Øjne | Ikke almindelig | Sløret syn (se også pkt. 4.4) |
| Meget sjælden | Katarakt og glaukom |
| Hjerte | Almindelig | Palpitationer |
| Ikke almindelig | Takykardi |
| Sjælden | Hjertearytmier f.eks. atrieflimmer, supraventrikulær takykardi, ekstrasystoli |
| Meget sjælden | Angina pectoris, forlængelse af QTc-intervallet |
| Vaskulære sygdomme | Meget sjælden | Blodtryksvariationer  |
| Luftveje, thorax og mediastinum | Almindelig | Let irritation i halsen, hoste, dysfoni inklusive hæshed |
| Sjælden  | Bronchospasmer |
| Mave-tarmkanalen | Ikke almindelig  | Kvalme |
| Hud og subkutane væv | Ikke almindelig | Blå mærker |
| Knogler, led, muskler og bindevæv | Ikke almindelig | Muskelkramper |

Candida-infektioner i mund og svælg skyldes rester af lægemidlet. Patienten bør rådes til at skylle munden med vand efter hver vedligeholdelsesdosis for at minimere risikoen. Candida-infektioner i mund og svælg reagerer sædvanligvis på lokale antimykotika, uden at det er nødvendigt at stoppe med inhaleret kortikosteroid. Hvis der opstår trøske, bør patienten også skylle munden med vand efter hver inhalation foretaget efter behov.

Som ved anden inhalationsbehandling kan der forekomme meget sjældne tilfælde (hos færre end 1 ud af 10.000) af paradoks bronko­spasme med akut øget hvæsende vejrtrækning og åndenød efter inhalation. Paradoks bronkospasme reagerer på hurtigtvirkende inhalerede bronkodilatatorer og skal behandles med det samme. Behandlingen med Symbicort bør straks seponeres, og patienten skal udredes og om nødvendigt have anden medicinsk behandling (se pkt. 4.4).

Inhalerede kortikosteroider kan medføre systemiske virkninger – især når de gives i høje doser over længere perioder. Disse virkninger er langt mindre sandsynlige end med orale kortikosteroider. Mulige systemiske virkninger omfatter Cushings syndrom, cushingoide symptomer, undertrykkelse af binyrebarkfunktionen, væksthæmning hos børn og unge, nedsat knoglemineraltæthed, katarakt og glaukom. Der kan også opstå en øget modtagelighed over for infektioner og nedsat evne til at håndtere stress. Virkningerne afhænger sandsynligvis af dosis, eksponeringstid, samtidig og tidligere eksponering for steroider samt den enkelte patients følsomhed.

Behandling med β2-adrenoceptoragonister kan føre til et øget indhold i blodet af insulin, frie fedtsyrer, glycerol og ketonstoffer.

*Pædiatrisk population*

Det anbefales at højden på børn, der modtager langtidsbehandling med inhalerede kortikosteroider, regelmæssigt kontrolleres (se pkt. 4.4).

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via:

Lægemiddelstyrelsen

Axel Heides Gade 1

DK-2300 København S

Websted: [www.meldenbivirkning.dk](http://www.meldenbivirkning.dk)

**4.9 Overdosering**

En overdosering af formoterol vil sandsynligvis give typiske β2-adrenoceptoragonist symptomer: Tremor, hovedpine, palpitationer. I isolerede tilfælde er der rapporteret symptomer som takykardi, hyperglykæmi, hypokaliæmi, forlænget QTc-interval, arytmier, kvalme og opkastning. Understøttende og symptomatisk behandling kan være nødvendig. Administration af en dosis på 90 mikrogram over tre timer hos patienter med akut bronkieobstruktion gav ikke grund til bekymring.

Akut overdosering med budesonid, selv med meget store doser, forventes ikke at udgøre et klinisk problem. Ved kronisk anvendelse af meget store doser, kan der forekomme systemiske glukokortikosteroidvirkninger som f.eks. hyperkorticisme og binyrebarksuppression.

Hvis Symbicort-behandling må seponeres p.g.a. for stor dosis af formoterol delen, bør der overvejes anden passende behandling med kortikosteroid til inhalation.

**4.10 Udlevering**

B

# 5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

**5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

Farmakoterapeutisk klassifikation: Lægemidler til obstruktive luftvejssygdomme; Adrenerge lægemidler, inhalationslægemidler, ATC-kode: R03AK07.

*Virkningsmekanisme og farmakodynamisk virkning*Symbicort indeholder formoterol og budesonid, som har forskellige virkningsmekanismer og viser additiv virkning med hensyn til reduktion af astmaeksacerbationer. Budesonid og formoterols specifikke egenskaber gør, at kombinationen kan anvendes enten som vedligeholdelses- og behovsbehandling, eller som vedligeholdelsesbehandling af astma.

*Budesonid*Budesonid er et glukokortikosteroid, som ved inhalation har en dosis-afhængig antiinflammatorisk virkning i luftvejene, som resulterer i reducerede symptomer og færre astma- eksacerbationer. Inhaleret budesonid har færre alvorlige bivirkninger end systemiske kortikosteroider. Den præcise virkningsmekanisme, som er ansvarlig for glucokortikosteroiders antiinflammatoriske effekt, kendes ikke.

*Formoterol*Formoterol er en selektiv β2-adrenoceptoragonist, som ved inhalation medfører en hurtig og langtidsvirkende dilation af den glatte muskulatur i bronkierne hos patienter med reversibel luftvejsobstruktion. Den bronkodilaterende virkning er dosisafhængig og indsætter indenfor 1-3 minutter. Virkningsvarigheden er mindst 12 timer efter en enkelt dosis.

Budesonid/Formoterol

Klinisk virkning og sikkerhed

**Astma**

*Klinisk virkning af budesonid/formoterol* *vedligeholdelsesbehandling*
Kliniske studier hos voksne har vist en forbedring af astmasymptomer og lungefunktion samt færre eksacerbationer ved kombination af budesonid med formoterol. I to studier på 12 uger var virkningen af budesonid/formoterol på lungefunktionen svarende til virkningen af den frie kombination af budesonid og formoterol og oversteg virkningen af budesonid alene. Alle behandlingsarme anvendte korttidsvirkende β2-adrenoceptoragonist efter behov. Der var ingen tegn på dæmpning af den antiastmatiske virkning med tiden.

Der er udført to pædiatriske forsøg på 12 uger, hvor 265 børn i alderen 6-11 år blev behandlet med en vedligeholdelsesdosis budesonid/formoterol (2 inhalationer af 80 mikrogram/4,5 mikrogram/inhalation to gange dagligt) og en korttidsvirkende β2-adrenoceptoragonist efter behov. I begge forsøg blev lungefunktionen forbedret, og behandlingen var veltolereret sammenlignet med den tilsvarende dosis budesonid alene.

*Klinisk virkning af budesonid/formoterol* *vedligeholdelses-og behovsbehandling*

I alt 12076 astmapatienter blev inkluderet i 5 kliniske dobbelt-blinde studier (4447 blev randomiseret til budesonid/formoterol vedligeholdelses-og behovsbehandling) i 6 eller 12 måneder. Patienterne skulle være symptomatiske, til trods for daglig brug af inhaleret glukokortikosteroid.

Budesonid/formoterol-vedligeholdelses- og behovsbehandling gav statistisk signifikante og klinisk betydende reduktioner i svære eksacerbationer for alle sammenligninger i alle 5 studier. Dette var inklusive en sammenligning af budesonid/formoterol ved en højere vedligeholdelsesdosis med terbutalin efter behov (studie 735) og budesonid/formoterol ved samme vedligeholdelsesdosis med enten formotorol eller terbutalin efter behov (studie 734) (Tabel 1). I studie 735 var lungefunktion, symptomkontrol og forbrug af anfaldsmedicin ens i alle behandlingsgrupper. I studie 734 var symptomer og forbrug af anfaldsmedicin reduceret og lungefunktion forbedret, sammenlignet med begge sammenlignende behandlinger. I de 5 studier kombineret, anvendte patienter som fik budesonid/formoterol vedligeholdelses-og behovsbehandling i gennemsnit ingen inhalationer efter behov i 57 % af behandlingsdagene. Der var ikke tegn på toleranceudvikling med tiden.

Tabel 2 Oversigt over svære eksacerbationer i kliniske studier

| Studienr., Varighed  | Behandlingsgrupper | Antal | Svære eksacerbationera |
| --- | --- | --- | --- |
| Hændelser | **Eksacerbationer/patientår** |
| Studie 735**6 måneder** | Budesonid/formoterol 160/4.5 μg bd + efter behovBudesonid/formoterol 320/9 μg bd + terbutalin 0,4 mg efter behovSalmeterol/fluticason 2 x 25/125 μg bd +terbutalin 0,4 mg efter behov | 110310991119 | 1. 0,23b

 173 0,32 208 0,38 |
| Studie 734**12 måneder** | Budesonid/formoterol 160/4.5 μg bd + efter behovBudesonid/formoterol 160/4.5 μg bd + formoterol 4,5 μg efter behovBudesonid/formoterol 160/4.5 μg bd + terbutalin 0,4 mg efter behov | 110711371138 | 1. 0,19b
2. 0,29

 377 0,37  |

a Hospitalisering/skadestuebehandling eller behandling med orale steroider.

b Reduktion i eksacerbationsraten er statistisk signifikant (P værdi <0.01) for begge sammenligninger.

Der blev påvist sammenlignelig virkning og sikkerhed hos unge og voksne i 6 dobbeltblinde studier, herunder de 5 ovennævnte studier og et yderligere studie, hvori der blev anvendt en højere vedligeholdelsesdosis på 160/4,5 mikrogram, to inhalationer to gange dagligt. Disse vurderinger blev baseret på i alt 14.385 astmapatienter, hvoraf 1.847 var unge. Antallet af unge patienter, der tog mere end 8 inhalationer på mindst én dag som del af en vedligeholdelses- og lindrende behandling med budesonid/formoterol, var begrænset, og denne anvendelse var sjælden.

I 2 andre studier, med patienter som opsøgte lægen på grund af akutte astmasymptomer, gav budesonid/formoterol hurtig og effektiv lindring af bronkokonstriktionen svarende til salbutamol og formoterol.

**KOL**To 12-måneders-studier undersøgte effekten på lungefunktion og hyppigheden af eksacerbationer (defineret som behandlinger med orale steroider og/eller antibiotika og/eller indlæggelser) hos patienter med moderat til svær KOL. Inklusionskriterierne for begge studier var præ-bronkodilator FEV1 <50 % af forventet normalværdi. Ved inklusion i undersøgelsen var medianen for post-bronkodilator FEV1 42 % af forventet normalværdi.

For budesonid/formoterol sås en signifikant reduktion i det gennemsnitlige antal af eksacerbationer pr. år (defineret som angivet ovenfor) sammenlignet med formoterol behandling alene eller placebo (1,4 sammenlignet med 1,8-1,9 i placebo/formoterol gruppen). Det gennemsnitlige antal dage i behandling med kortikosteroider pr. patient i løbet af de 12 måneder var lettere reduceret i budesonid/formoterol gruppen (7-8 dage pr. patient pr. år i forhold til henholdsvis 11-12 og 9-12 dage i placebo og formoterol grupperne). Med henblik på ændringer i lungefunktions parametre, såsom FEV1, var budesonid/formoterol ikke bedre end behandling med formoterol alene.

**5.2 Farmakokinetiske egenskaber**

Absorption
Med hensyn til den systemiske eksponering af henholdsvis budesonid og formoterol har den fast doserede kombination af budesonid og formoterol og de tilsvarende monoprodukter vist sig at være bioækvivalente. På trods af dette, sås der efter administration af fast doserede kombination en lille stigning i kortisol suppression sammenlignet med monoprodukterne. Forskellen anses ikke for at have indflydelse på den kliniske sikkerhed.

Der sås ingen farmakokinetiske interaktioner mellem budesonid og formoterol.

Farmakokinetiske parametre for de respektive substanser var sammenlignelige efter administration af budesonid og formoterol som monoprodukter eller som Symbicort Turbohaler. For budesonid var AUC lidt højere, absorptionshastigheden hurtigere og den maksimale plasmakoncentration var højere efter administration af kombinationen. For formoterol var den maksimale plasmakoncentration den samme efter administration af kombinationen. Inhaleret budesonid absorberes hurtigt og maksimal plasmakoncentration nås indenfor 30 minutter efter inhalation. Undersøgelser viste, at den gennemsnitlige lungedeponering efter inhalation af budesonid via pulverinhalator varierede fra 32% til 44% af afgivet dosis. Den systemiske biotilgængelighed er ca. 49% af afgivet dosis. Hos børn mellem 6 og 16 år er lungedeponering i størrelsesorden som hos voksne ved samme dosis. De følgende plasmakoncentrationer blev ikke undersøgt.

Inhaleret formoterol absorberes hurtigt og maksimal plasmakoncentration opnås indenfor 10 minutter efter inhalation. Undersøgelser viste, at den gennemsnitlige lungedeponering efter inhalation af formoterol via pulverinhalator varierede fra 28% til 49% af afgivet dosis. Den systemiske biotilgængelighed er ca. 61% af afgivet dosis.

Fordeling og biotransformationPlasmaproteinbindingen er ca. 50% for formoterol og 90% for budesonid. Distributionsvolumet er ca. 4 l/kg for formoterol og 3 l/kg for budesonid. Formoterol inaktiveres via konjugeringsreaktioner (aktive O-demethylerede og deformylerede metabolitter dannes, men ses hovedsagelig som inaktiverede konjugater). Budesonid biotransformeres i omfattende grad (ca. 90%) ved første passage gennem leveren til metabolitter med lav glukokortikosteroid aktivitet. Aktiviteten af hovedmetabolitterne 6-beta-hydroxybudesonid og 16-alfa-hydroxyprednisolon har mindre end 1% af budesonids glukokortikosteroid aktivitet. Der er intet der tyder på metaboliske interaktioner eller ”displacement” reaktioner mellem formoterol og budesonid.

EliminationStørstedelen af en dosis formoterol transformeres ved metabolisering i leveren efterfulgt af udskillelse via nyrerne. Efter in­halation udskilles 8% til 13% af afgivet dosis uomdannet i urinen.Formoterol har en høj systemisk clearence (ca. 1,4 l/min) og den terminale elimineringshalveringstid er omkring 17 timer.

Budesonid elimineres ved metabolisering hovedsagelig katalyseret af enzymet CYP3A4. Budesonids metabolitter udskilles i urinen som sådan eller i konjugeret form. Kun ubetydelige mængder af uomdannet budesonid er fundet i urinen. Budesonid har en høj systemisk clearance (ca. 1,2 l/minut) og plasmaeliminationshalveringstiden efter i.v. indgift er gennemsnitlig 4 timer.

Budesonids eller formoterols farmakokinetik hos børn og patienter med nyresvigt er ukendt. Budesonids og formoterols eksponering kan være øget hos patienter med leversygdom.

Linearitet/non-lineraritet

Systemisk eksponering for både budesonid og formoterol korrelerer på lineær vis med den administrerede dosis.

* 1. **Non-kliniske sikkerhedsdata**

 Den observerede toksicitet af budesonid og formoterol i dyrestudier, givet i kombination eller separat, var en forøget farmakologisk aktivitet.

 I dyrereproduktionsstudier er der set misdannelser (hareskår, knogledeformiteter) efter administration af kortikosteroider såsom budesonid. Disse dyreeksperimentielle resultater synes dog ikke at være relevante for mennesker ved den anbefalede dosering.

 I dyrereproduktionsstudier er der ved høj systemisk eksponering set en noget nedsat fertilitet hos hanrotter og ved en endnu højere systemisk eksponering end der opnås ved klinisk anvendelse sås implantationstab såvel som nedsat for tidlig postnatal overlevelse og fødselsvægt. Disse dyreeksperimentielle resultater synes dog ikke at være relevante for mennesker ved den anbefalede dosering.

1. **FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**
	1. **Hjælpestoffer**

Lactose monohydrat (som indeholder mælkeproteiner).

**6.2** **Uforligeligheder**

Ikke relevant.

**6.3** **Opbevaringstid**

3 år.

**6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

**6.5** **Emballagetype og pakningsstørrelser**

 Symbicort Turbohaler er en indåndings-aktiveret, flerdosis pulverinhalator. Inhalatoren er hvid med en rød drejeanordning. Inhalatoren er fremstillet af forskellige plastmaterialer (PP, PC, HDPE, LDPE, LLDPE, PBT). Hver inhalator indeholder 60 eller 120 doser. Hver sekundærpakning indeholder henholdsvis 1, 2, 3, 10 eller 18 inhalatorer. Alle pakninger er ikke nødvendigvis markedsført.

**6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering**

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

1. **INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

 Orifarm A/S

 Energivej 15

 5260 Odense S

1. **MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER(-NUMRE)**

34573

1. **DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

11. februar 2003

**10**. **DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

 9. april 2025