

14. december 2023

**PRODUKTRESUMÉ**

**for**

**Symbicort, inhalationsspray, suspension 80+2,25 mikrog/dosis**

**0. D.SP.NR.**

20540

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Symbicort

**2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

Hver afgivet dosis (efter tryk) indeholder 80 mikrogram budesonid pr. tryk og 2,25 mikrogram formoterolfumaratdihydrat pr. tryk.

Dette svarer til en afmålt dosis indeholdende 100 mikrogram budesonid pr. tryk og 3 mikrogram formoterolfumaratdihydrat pr. tryk.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

**3. LÆGEMIDDELFORM**

Inhalationsspray, suspension

Hvid suspension i en aluminiumbeholder, der er indsat i en rød aktuator med en grå støvhætte.

**4. KLINISKE OPLYSNINGER**

**4.1 Terapeutiske indikationer**

**Astma**

Symbicort er indiceret til voksne og unge (12 år og ældre) til regelmæssig behandling af astma, hvor brug af en kombination (inhalationskortikosteroid og langtidsvirkende β2-adrenoceptoragonist) er passende:

* patienter, der ikke er tilstrækkeligt kontrolleret med kortikosteroider til inhalation og korttidsvirkende β2‑adrenoceptoragonister til inhalation "efter behov"

eller

* patienter, der allerede er tilstrækkeligt kontrolleret med både inhalerede kortikosteroider og langtidsvirkende β2-adrenoceptoragonister.

**4.2 Dosering og administration**

Administrationsvej: Til inhalation.

**Dosering**

Astma

Symbicort er ikke beregnet til initial behandling af astma. Doseringen af komponenterne i Symbicort er individuel og bør tilpasses sygdommens sværhedsgrad. Dette bør ikke kun overvejes, når behandling med kombinationsprodukter initieres, men også når vedligeholdelsesdosis justeres. Hvis den individuelle patient skulle have behov for en kombination af andre doser end dem, der er tilgængelige i kombinationsinhalatoren, skal passende doser af ß2-adrenoceptoragonister og/eller kortikosteroider ordineres som individuelle inhalatorer.

Dosis skal titreres til den laveste dosis, hvorpå effektiv kontrol af symptomer opretholdes. Patienterne skal regelmæssigt revurderes af deres læge, så doseringen af Symbicort forbliver optimal. Når langvarig kontrol af symptomer opretholdes med den laveste anbefalede dosis, kan det næste trin omfatte en prøve af inhaleret kortikosteroid alene.

For Symbicort er der to behandlingsmetoder

*A. Symbicort vedligeholdelsesbehandling*: Symbicort tages som regelmæssig vedligeholdelsesbehandling med en separat hurtigvirkende bronkodilatator til anfaldsbrug.

*B. Symbicort vedligeholdelses- og behovsbehandling*: Symbicort tages som regelmæssig vedligeholdelsesbehandling og efter behov afhængig af symptomerne.

**A. Symbicort vedligeholdelsesbehandling**

Patienter bør tilrådes altid at have deres separate hurtigvirkende bronkodilatator til rådighed til anfaldsbrug.

Anbefalet dosis

*Voksne (18 år og derover):* 2-4 tryk to gange daglig. Nogle patienter kan have behov for op til maksimalt 8 tryk to gange daglig.

*Unge (12-17 år):* 2-4 tryk to gange daglig.

I sædvanlig praksis, når kontrollen med symptomer er opnået med behandling to gange daglig, kan titrering til den laveste effektive dosis omfatte Symbicort givet en gang daglig, når en langtidsvirkende bronkodilatator i kombination med en inhaleret kortikosteroid er nødvendig for at opretholde kontrol efter den ordinerende læges anbefaling.

Stigende anvendelse af en separat hurtigvirkende bronkodilatator indikerer en forværring af den underliggende sygdom og kræver en revurdering af astmabehandlingen.

*Børn under 12 år:* Da der kun er begrænsede data for Symbicort (inhalationsspray, suspension) 80 mikrogram/2,25 mikrogram/tryk, kan Symbicort vedligeholdelses-behandling ikke anbefales til børn.

**B. Symbicort vedligeholdelses- og behovsbehandling**

Patienterne kan tage en daglig vedligeholdelsesdosis af Symbicort og kan desuden tage Symbicort efter behov afhængig af symptomerne. Patienterne bør rådes til altid at have Symbicort tilgængelig til anfaldsbrug.

For patienter, der tager Symbicort som behovsbehandling, bør præventiv brug af Symbicort til allergen- eller motionsinduceret bronkokonstriktion diskuteres mellem læge og patient; den anbefalede brug bør tage hensyn til hyppigheden af behov for behandling. I tilfælde af hyppigt behov for bronkodilatation uden tilsvarende behov for en øget dosis af inhalerede kortikosteroider, bør en alternativ behovsbehandling anvendes.

Symbicort-vedligeholdelses- og behovsbehandling bør især overvejes til patienter med

* utilstrækkelig astmakontrol og hyppigt brug af behovsbehandling
* tidligere astmaeksacerbationer, der krævede medicinsk intervention

Der kræves nøje overvågning af dosisrelaterede bivirkninger hos patienter, der ofte tager et stort antal Symbicort-doser efter behov.

Anbefalet dosis

*Voksne og unge (12 år og ældre):* Den anbefalede vedligeholdelsesdosis er 4 tryk pr. dag,

enten som 2 tryk om morgenen og om aftenen eller som 4 tryk enten om morgenen eller om aftenen. For nogle patienter kan en vedligeholdelsesdosis på 4 tryk to gange daglig være passende. Patienterne skal tage yderligere 2 tryk efter behov når der opstår symptomer. Hvis symptomerne vedvarer efter nogle få minutter, skal der tages yderligere 2 tryk. Der må ikke tages mere end 12 tryk på en gang.

En samlet daglig dosis på mere end 16 tryk er normalt ikke nødvendig; en total daglig dosis på op til 24 tryk kan imidlertid anvendes i en begrænset periode. Patienter, der bruger mere end 16 tryk daglig, bør stærkt anbefales at søge læge. De skal revurderes, og deres vedligeholdelsesbehandling bør tages op til fornyet overvejelse.

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

**Generel information**

*Særlige patientgrupper*

Der er ikke specielle doseringskrav til ældre patienter. Der foreligger ingen data for anvendelse af Symbicort til patienter med nedsat lever- eller nyrefunktion. Da budesonid og formoterol primært udskilles via metabolisering i leveren kan der forventes en øget eksponering hos patienter med svær levercirrhose.

**Instruktioner vedrørende korrekt anvendelse af Symbicort**

Ved tryk på Symbicort bliver der afgivet et volumen af suspensionen fra beholderen i høj fart. Når patienten inhalerer gennem mundstykket samtidig med aktivering af inhalatoren, vil stoffet følge den inhalerede luft ned i luftvejene.

Anvendelse af en spacerenhed (f.eks. ***AeroChamber Plus Flow Vu eller AeroChamber Plus***) med Symbicort (inhalationsspray, suspension) anbefales normalt, især hos patienter, der har eller sandsynligvis vil få problemer med at koordinere aktivering med inhalation (se pkt. 5.2).

**Bemærk:** Patienterne bør instrueres i korrekt brug og vedligeholdelse af deres inhalator og spacer, og deres inhalationsteknik skal kontrolleres for at sikre optimal indgivelse ved inhalation af lægemidler i lungerne. Det er vigtigt at instruere patienten i følgende:

* Læs instruktionen i indlægssedlen grundigt. Indlægssedlen er pakket sammen med inhalatoren.
* Hvis der skal bruges en spacer, skal brugsanvisningen, som følger med hver spacerenhed, læses omhyggeligt.
* Anvend ikke inhalatoren, hvis tørremidlet, som er ilagt pakningen, er lækket fra sin emballage.
* Ryst inhalatoren godt i mindst 5 sekunder inden hver brug, så indholdet bliver blandet korrekt.
* Klargør inhalatoren ved at aktivere den to gange ud i luften, når inhalatoren er ny, ikke har været anvendt i mere end en uge eller hvis den har været tabt.
* Fjern mundstykkets hætte.
* Hold inhalatoren lodret.
* Placer mundstykket i munden. Mens vejret trækkes ind langsomt og dybt, trykkes hårdt på apparatet for at frigive medicinen. Patienten skal fortsætte med at trække vejret ind og holde vejret i ca. 10 sekunder eller så længe som det er behageligt. Ved indånding på samme tidspunkt som inhalatoren aktiveres sikres det, at de aktive stoffer når lungerne.
* Ryst inhalatoren igen og gentag.
* Sæt mundstykkets hætte på igen efter brug.
* Skyl munden med vand efter inhalation af vedligeholdelsesdosen for at minimere risikoen for trøske i mund og svælg. Hvis der opstår trøske, skal patienten også skylle munden med vand efter inhalationer, som tages efter behov.
* Rens inhalatorens mundstykke regelmæssigt, mindst én gang om ugen, med en ren, tør klud.
* Kom ikke inhalatoren i vand.

**4.3 Kontraindikationer**

Overfølsomhed over for de aktive stoffer eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

**4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

Doseringsanbefaling

Når astmasymptomerne er under kontrol, kan det overvejes gradvist at reducere dosis af Symbicort. Regelmæssig gennemgang af patienterne er vigtig, når behandlingen trappes ned. Den laveste effektive dosis af Symbicort skal anvendes (se pkt. 4.2).

Patienterne bør rådes til altid at have deres anfaldsinhalator til rådighed, enten Symbicort (til patienter, der bruger Symbicort som vedligeholdelses- og behovsbehandling) eller en separat hurtigvirkende bronkodilatator (kun til patienter, der bruger Symbicort som vedligeholdelsesbehandling).

Patienterne 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.

Det anbefales, at dosis nedtrappes, når behandlingen afbrydes og ikke pludseligt seponeres. Fuldstændig seponering af inhalerede kortikosteroider bør ikke overvejes, medmindre det midlertidigt er nødvendigt for at bekræfte diagnosen astma.

Sygdomsforværring

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

Hvis patienterne ikke synes, at behandlingen er effektiv eller overskrider højeste anbefalede dosis af Symbicort, skal der søges lægehjælp (se pkt. 4.2). Stigende brug af bronkodilatatorer til akut brug indikerer en forværring af den underliggende tilstand og kræver en revurdering af astmabehandlingen. Pludselig og tiltagende forværring af kontrollen med astma er potentielt livstruende, og patienten bør øjeblikkeligt tilses af en læge. I denne situation bør det overvejes, om der er behov for at øge behandlingen med kortikosteroider, f.eks. et forløb med perorale kortikosteroider eller antibiotikabehandling i tilfælde af en infektion.

Behandling af patienter bør ikke initieres på Symbicort under en eksacerbation, eller hvis deres sygdom er signifikant forværret eller de har akut forværret astma.

Skift fra oral behandling

Der bør udvises forsigtighed ved overførsel af patienter til behandling med Symbicort, hvis der er grund til at antage, at binyrefunktionen er nedsat pga. tidligere anvendelse af systemiske steroider.

Fordelene ved inhalationsbehandling med budesonid vil normalt minimere behovet for orale steroider, men patienter, som overføres fra behandling med orale steroider, kan fortsat være i risiko for nedsat binyrebarkfunktion i længere tid. Efter seponering af behandlingen med orale steroider kan det vare længe, før der opnås bedring, og patienter, der er afhængige af orale steroider, som overføres til budesonid til inhalation, kan derfor 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.

Interaktioner med andre lægemidler

Samtidig behandling med itraconazol, ritonavir eller andre potente CYP3A4-hæmmere bør undgås (se pkt. 4.5). Hvis dette ikke er muligt, bør der gå så lang tid som muligt mellem administration af de interagerende stoffer. Patienter, der bruger potente CYP3A4-hæmmere, anbefales ikke at bruge Symbicort-vedligeholdelses- og behovsbehandling.

Forsigtighed ved særlige sygdomme

Symbicort bør administreres med forsigtighed hos patienter med thyreotoksikose, fæokromocytom, diabetes mellitus, ubehandlet hypokaliæmi, hypertrofisk obstruktiv kardiomyopati, idiopatisk stenosis subvalvularis aortae, svær hypertension, aneurisme eller andre svære kardiovaskulære lidelser, såsom iskæmisk hjertesygdom, takyarytmier eller svær hjerteinsufficiens.

Der skal udvises forsigtighed ved behandling af patienter med forlænget QTc‑interval. Formoterol kan i sig selv inducere forlængelse af QTc‑intervallet.

Behandling med høje doser af β2-adrenoceptoragonister kan medføre potentielt alvorlig hypokaliæmi. Samtidig behandling med β2-adrenoceptoragonister og lægemidler, der kan inducere hypokaliæmi eller potensere en hypokaliæmisk virkning, f.eks. xanthinderivater, steroider og diuretika, kan øge muligheden for hypokaliæmisk påvirkning fra β2-adrenoceptoragonisten. Der anbefales særlig forsigtighed ved ustabil astma med forskellig anvendelse af akutbehandling med bronkodilatatorer, ved akut alvorlig astma, da den tilhørende risiko kan forstærkes af hypoksi og under andre forhold, når sandsynligheden for hypokaliæmi øges. Det anbefales, at kaliumniveauet i serum monitoreres under disse omstændigheder.

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

Behovet for og doser af kortikosteroider til inhalation bør revurderes hos patienter med aktiv eller inaktiv lungetuberkulose eller med svampe- og 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 øjenlæge 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 højden af børn, der får langvarig behandling med inhalerede kortikosteroider, regelmæssigt overvåges. Hvis væksten er bremset, bør behandlingen evalueres med det formål at reducere dosis af inhaleret kortikosteroid til den laveste dosis, hvor effektiv kontrol med astma opretholdes, hvis det er muligt. Fordelene ved kortikosteroidbehandling og de mulige risici for suppression af vækst skal overvejes omhyggeligt. Derudover bør det overvejes at henvise patienten til en pædiatrisk lungespecialist.

Begrænsede data fra langtidsundersøgelser antyder, at de fleste børn og unge behandlet med inhaleret budesonid i sidste ende vil nå deres voksne målhøjde. Imidlertid er der observeret en indledende lille, men kortvarig reduktion i væksten (ca. 1 cm). Dette forekommer normalt inden for det første behandlingsår.

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

Farmakokinetiske interaktioner

Potente CYP3A4-hæmmere (f.eks. ketoconazol, itraconazol, voriconazol, posaconazol, clarithromycin, telithromycin, nefazodon og hiv-proteasehæmmere) forøger sandsynligvis plasmaniveauet af budesonid markant, og samtidig brug skal undgås. Hvis dette ikke er muligt, skal tidsintervallet mellem administration af hæmmeren og budesonid være så langt som muligt (pkt. 4.4). Patienter, der bruger potente CYP3A4-hæmmere, anbefales ikke at bruge Symbicort vedligeholdelses- og behovsbehandling.

Den potente CYP3A4-hæmmer ketoconazol, 200 mg en gang daglig, forhøjede gennemsnitligt plasmaniveauet 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 plasmaniveauet. Begrænsede data vedrørende denne interaktion for høj dosis af inhaleret budesonid indikerer, at der kan forekomme et markant forøget plasmaniveau (i gennemsnit fire gange), hvis itraconazol, 200 mg en gang daglig, administreres samtidigt med inhaleret budesonid (enkelt dosis på 1000 μg).

Farmakodynamiske interaktioner

Beta-adrenerge blokkere kan svække eller hæmme effekten af formoterol. Symbicort bør derfor ikke gives samtidig med beta-adrenerge blokkere (inklusive 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 egenskaber, såsom furazolidon og procarbazin, kan øge tilbøjeligheden til hypertensive reaktioner.

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

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

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

Der kan opstå hypokalæmi som følge af β2-agonistbehandling, og det kan potenseres ved samtidig behandling med xanthinderivater, kortikosteroider og diuretika (se pkt. 4.4).

Budesonid og formoterol er ikke observeret at interagere med andre lægemidler, der anvendes 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 samtidig behandling med formoterol og budesonid om eksponering under graviditet. Data fra et embryo-føtalt udviklingsstudie med 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 med dyr har formoterol forårsaget skadelige virkninger ved meget høj systemisk eksponering (se pkt. 5.3).

Data fra ca. 2000 eksponerede 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 også vist en sammenhæng mellem overskydende prænatale glukokortikoider og øget risiko for retarderet intrauterin vækst, kardiovaskulære lidelser hos voksne og permanente ændringer i tætheden af glukokortikoidreceptorer, omsætning af signalstoffer og adfærd ved eksponering under det teratogene dosisområde.

Symbicort bør kun anvendes under graviditet hvis behandlingsfordelene overstiger de potentielle risici. Den laveste effektive dosis budesonid, der er nødvendig for at opretholde effektiv kontrol med astma, bør anvendes.

Amning

Budesonid udskilles i humant mælk. Dog forventes der, ved terapeutiske doser, ingen påvirkning af 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 behandlingsfordel for moderen er større end en eventuel risiko for 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-adrenoceptoragonistbehandling, 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 systemorganklasse 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** | **Frekvens** | **Bivirkning**  |
| Infektioner og parasitære sygdomme | Almindelig  | *Candida*-infektion i mund og svælg |
| Immunsystemet | Sjælden  | Omgående og forsinkede overfølsomhedsreaktioner, f.eks. eksantem, 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  | Aggression, psykomotorisk hyperaktivitet, angst, søvnforstyrrelser |
| Meget sjælden  | Depression, adfærdsændringer (hovedsageligt 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, ekstrasystoler |
| Meget sjælden  | Angina pectoris, forlængelse af QTc‑intervallet |
| Vaskulære sygdomme | Meget sjælden  | Blodtryksændringer |
| Luftveje, thorax og mediastinum | Almindelig  | Let irritation i halsen, hoste, dysfoni inklusive hæshed |
| Sjælden  | Bronkospasme |
| Mave-tarm-kanalen | 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 responderer sædvanligvis på lokale antimykotika, uden at det er nødvendigt at stoppe med inhaleret kortikosteroid. Hvis der opstår trøske i mund og svælg, skal patienterne også skylle munden med vand efter inhalationer 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 responderer 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 får langvarig behandling med inhalerede kortikosteroider, regelmæssigt overvåges (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-adrenoceptoragonist­virkninger: Tremor, hovedpine, palpitationer. Der er i isolerede tilfælde rapporteret om 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 formoterol 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 behandlingen med Symbicort må seponeres pga. for stor dosis af formoterolkomponenten, 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: Adrenergika, lægemidler til inhalation. ATC-kode: R 03 AK 07.

Virkningsmekanisme og farmakodynamisk virkning

Symbicort indeholder formoterol og budesonid, som har forskellige virkningsmekanismer og viser additiv virkning med hensyn til reduktion af astma-eksacerbationer. De specifikke egenskaber ved budesonid og formoterol gør det muligt at bruge kombinationen 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 glukokortikosteroiders antiinflammatoriske effekt, kendes ikke.

*Formoterol*

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

Klinisk virkning og sikkerhed

Klinisk virkning af Symbicort 80 µg/2,25 µg er dokumenteret ved anvendelse af en overførselsstrategi, hvor *in vitro*-data bruges til at vise lighed med en højere styrke pMDI (160 µg/4,5 µg), og hvor farmakokinetiske data bruges til at sammenligne pMDI med Symbicort Turbuhaler og demonstrerer levering af en sammenlignelig mængde aktivt lægemiddel til den systemiske cirkulation (se pkt. 5.2).

Et randomiseret, dobbeltblindt, parallelgruppe, multicenter fase-III-studie sammenlignede virkningen og sikkerheden af Symbicort pMDI (160/4,5 μg 2 tryk 2 gange daglig, afmålt dosis) med den i Pulmicort pMDI (budesonid 200 μg 2 tryk 2 gange daglig, afmålt dosis) og med Symbicort Turbuhaler (budesonid/formoterol 160/4,5 μg 2 inhalationer, afmålt dosis) hos unge og voksne med astma. Symbicort pMDI viste overlegenhed overfor budesonid pMDI til PEF målt om morgenen (gennemsnitlig forskel 28,6 l/min; 95 % Cl: 20,9 til 36,4 l/min; p <0,001). Resultaterne var sammenlignelige mellem Symbicort-formuleringer (pMDI og Turbuhaler) med en estimeret forskel på -2,8 l/min; 95 % (Cl: ‑10,4 til 4,9 l/min).

*Klinisk virkning ved vedligeholdelsesbehandling med budesonid/formoterol*

Kliniske studier hos voksne har vist, at tilsætning af formoterol til budesonid forbedrede astmasymptomer og lungefunktion og reducerede eksacerbationer. I to 12-ugers studier var virkningen af budesonid/formoterol (Turbuhaler) på lungefunktionen lig med den frie kombination af budesonid og formoterol og overgik virkningen af budesonid alene. Alle behandlingsarme anvendte en korttidsvirkende ß2-adrenoceptoragonist efter behov. Der var intet tegn på svækkelse af den anti-astmatiske virkning over tid.

To kliniske studier i 1.107 voksne og unge astmatikere viste den overlegne virkning af Symbicort (80/4,5 og 160/4,5 µg/tryk, inhalationsspray, suspension) over hver af dens monokomponenter til forbedring af lungefunktion (præ-dosis FEV1 og 12-timers FEV1). Symptomfri dage, livskvalitet og foruddefinerede astmahændelser blev signifikant forbedret for Symbicort sammenlignet med budesonid og formoterol.

Den langsigtede sikkerhed og virkning af Symbicort (80/4,5 og 160/4,5 µg/tryk, inhalationsspray, suspension) sammenlignet med budesonid (80 og 160 µg/tryk) blev evalueret i et 26-ugers sikkerheds- og virkningsstudie hos 11.963 voksne og unge med astma. Hazard ratio, der sammenlignede risikoen for alvorlige astmarelaterede hændelser mellem Symbicort og budesonid, vurderet af det sammensatte endepunkt for astmarelaterede dødsfald, intubationer og indlæggelser, var 1,07 (95% CI: 0,70 til 1,70). Statistisk non-inferioritet blev påvist baseret på den øvre grænse for 95% CI for Hazard ratio på <2. Symbicort var statistisk bedre end budesonid, vurderet fra tidspunktet for første alvorlige astmaeksacerbation og målinger af symptomkontrol.

*Klinisk effekt af budesonid/formoterol til vedligeholdelse og behovsbehandling*

I alt 12.076 astma-patienter blev inkluderet i 5 dobbeltblindede virknings- og sikkerhedsstudier, hvoraf 4.447 blev randomiseret til budesonid/formoterol (Turbuhaler) vedligeholdelses- og behovsbehandling i 6 eller 12 måneder. Patienterne skulle være symptomatiske trods brug af inhalerede glukokortikosteroider.

Vedligeholdelse og behovsbehandling med budesonid/formoterol (Turbuhaler) gav statistisk signifikante og klinisk betydningsfulde reduktioner i alvorlige eksacerbationer i alle sammenligninger i alle 5 studier. Dette omfattede en sammenligning med budesonid/formoterol (Turbuhaler) ved en højere vedligeholdelsesdosis med terbutalin som behovsbehandling (studie 735) og budesonid/formoterol (Turbuhaler) med den samme vedligeholdelsesdosis med enten formoterol eller terbutalin som behovsmedicin (studie 734) (tabel 2). I studie 735 var lungefunktion, symptomkontrol og behovsbehandling ens i alle behandlingsgrupper. I studie 734 blev symptomer og behovsbehandling reduceret, og lungefunktionen blev forbedret sammenlignet med begge komparatorbehandlinger. I de fem studier kombineret anvendte patienter, der fik budesonid/formoterol (Turbuhaler) vedligeholdelses- og behovsbehandling, gennemsnitligt ingen inhalation efter behov på 57 % af behandlingsdagene. Der var ikke nogen tegn på udvikling af tolerabilitet over tid.

**Tabel 2 Oversigt over alvorlige eksacerbationer i kliniske studier**

| **Studie nr. Varighed** | **Behandlingsgrupper** | **n** | **Alvorlige eksacerbationera** |
| --- | --- | --- | --- |
| **Hændelser** | **Hændelser/ patient‑år** |
| **Studie 735 6 måneder** | **Budesonid/formoterol 160/4,5 µg bd + efter behov**  | **1103** | **125** | **0,23**b |
| Budesonid/formoterol 320/9 µg bd + terbutalin 0,4 mg efter behov | 1099 | 173 | 0,32 |
| Salmeterol/fluticason 2 x 25/125 µg bd + terbutalin 0,4 mg efter behov | 1119 | 208 | 0,38 |
| **Studie 734 12 måneder**  | **Budesonid/formoterol 160/4,5 µg bd + efter behov** | **1107** | **194** | **0,19**b |
| Budesonid/formoterol 160/4,5 µg bd + formoterol 4,5 µg efter behov  | 1137 | 296 | 0,29 |
| Budesonide/formoterol 160/4,5 µg bd + terbutalin 0,4 mg efter behov | 1138 | 377 | 0,37 |

a Indlæggelse/behandling på skadestue eller behandling med orale steroider

b Reduktion af eksacerbationsrate er statistisk signifikant (P‑værdi <0,01) for begge sammenligninger

Der blev påvist sammenlignelig virkning og sikkerhed hos unge og voksne i 6 dobbeltblindede studier, som omfattede de 5 ovennævnte studier og et yderligere studie med anvendelse af en højere vedligeholdelsesdosis på 160/4,5 mikrogram, med to inhalationer to gange daglig. Disse vurderinger var baseret på i alt 14.385 astmapatienter, hvoraf 1.847 var unge. Antallet af unge patienter, der tog mere end 8 inhalationer på mindst en dag som en del af vedligeholdelsesdosis og behovsbehandling med budesonid/formoterol, var begrænset, og sådan anvendelse forekom sjældent.

I 2 andre studier med patienter, der søgte lægehjælp på grund af akutte astmasymptomer, gav budesonid/formoterol (Turbuhaler) hurtig og effektiv lindring af bronkokonstriktion svarende til salbutamol og formoterol.

Se pkt. 4.2 for information om pædiatrisk brug.

**5.2 Farmakokinetiske egenskaber**

Absorption

I et enkeltdosisstudie blev der administreret 8 inhalationer af Symbicort (inhalationsspray, suspension) 160 mikrogram/4,5 mikrogram (samlet dosis 1.280/36 mikrogram) til raske forsøgspersoner. Budesonid og formoterol blev hurtigt absorberet med maksimale plasmakoncentrationer opnået henholdsvis 15 og 6 minutter efter inhalation. Symbicort (inhalationsspray, suspension) afgav en sammenlignelig mængde aktivt stof til det systemiske kredsløb som Symbicort Turbuhaler (total dosis 1.280/36 mikrogram). AUC for budesoniddelen i Symbicort (inhalationsspray, suspension) var 90 % af Turbuhaler-komparatoren. AUC for formoteroldelen i Symbicort (inhalationsspray, suspension) var 116 % af Turbuhaler-komparatoren.

Den systemiske eksponering for budesonid og formoterol fra Symbicort (inhalationsspray, suspension) 160 mikrogram/4,5 mikrogram med og uden ***AeroChamber Plus Flow Vu***-spacerenheden blev evalueret i et studie udført hos raske frivillige.

Den samlede systemiske eksponering af Symbicort (inhalationsspray, suspension) 160 mikrogram/4,5 mikrogram indgivet via ***AeroChamber Plus Flow Vu***-spacer var højere sammenlignet med ingen spacer, med gennemsnitligt AUC 68 % og 77 % højere for henholdsvis budesonid og formoterol. De højeste stigninger i eksponering med spacer blev imidlertid observeret hos forsøgspersoner med lav eksponering uden spacer (sandsynligvis på grund af dårlig inhalationsteknik).

Der er intet, som tyder på, at der er farmakokinetisk interaktion mellem budesonid og formoterol.

Fordeling og biotransformation

Plasmaproteinbindingen er ca. 50 % for formoterol and 90 % for budesonid. Fordelingsvoluminet er ca. 4 l/kg for formoterol og 3 l/kg for budesonid. Formoterol inaktiveres via konjugeringsreaktioner (der dannes aktive O-demethylerede og deformylerede metabolitter, men de ses hovedsagelig som inaktiverede konjugater). Budesonid biotransformeres i omfattende grad (ca. 90 %) ved første passage gennem leveren til metabolitter med lav glukokortikosteroidaktivitet. Glukokortikosteroidaktiviteten af hovedmetabolitterne 6-beta-hydroxy-budesonid og 16-alfa-hydroxy-prednisolon er mindre end 1 % af budesonids glukokortikosteroidaktivitet. Der er intet, der tyder på metaboliske interaktioner eller fortrængningsreaktioner mellem formoterol og budesonid.

Elimination

Størstedelen af en dosis formoterol transformeres ved metabolisering i leveren efterfulgt af eliminering via nyrerne. Efter inhalation udskilles 8 % til 13 % af afgivet dosis uomdannet i urinen. Formoterol har en høj systemisk clearance (ca. 1,4 l/min), og den terminale elimineringshalveringstid er gennemsnitlig 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. indgivelse er gennemsnitligt 4 timer.

Budesonids og formoterols farmakokinetik hos patienter med nyresvigt er ukendt. Budesonids og formoterols eksponering kan være øget hos patienter med leversygdomme.

Linearitet/non-linearitet

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

**5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata**

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

I dyrereproduktionsstudier er der set misdannelser (ganespalte, knogledeformiteter) efter administration af kortikosteroider såsom budesonid. Disse dyreeksperimentielle resultater synes dog ikke at være relevante for mennesker ved den anbefalede dosering. I dyrereproduktionsstudier med formoterol er der ved høj systemisk eksponering set en noget nedsat fertilitet hos hanrotter og implantationstab såvel som nedsat tidlig postnatal overlevelse og fødselsvægt ved en endnu højere systemisk eksponering end der opnås ved klinisk anvendelse. Disse dyreeksperimentielle resultater synes dog ikke at være relevante for mennesker.

**6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

**6.1 Hjælpestoffer**

Apafluran (HFA 227)

Povidon

Macrogol

**6.2 Uforligeligheder**

Ikke relevant.

**6.3 Opbevaringstid**

2 år.

Efter anbrud: 3 måneder.

**6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Denne medicin skal opbevares ved stuetemperatur inden anvendelse, for de bedste resultater.

Må ikke opbevares i køleskab eller nedfryses.

Beskyttes mod frost og direkte sollys.

Sæt mundstykkets hætte godt på, og klik det på plads efter brug.

Som det er tilfældet med de fleste inhalationslægemidler i beholdere under tryk, reduceres den terapeutiske effekt af dette lægemiddel, hvis beholderen er kold. Denne medicin skal opbevares ved stuetemperatur inden anvendelse.

Beholderen indeholder en væske under tryk. Må ikke udsættes for temperaturer over 50 °C. Beholderen må ikke perforeres. Beholderen må ikke ødelægges, punkteres eller brændes, heller ikke når den føles tom.

**6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser**

Beholder under tryk, der indeholder en indvendigt belagt aluminiumsdåse, forseglet med en doseringsventil og fastgjort til en dosisindikator.

Beholderen er indsat i en rød plastikaktuator med et hvidt plastikmundstykke og integreret grå støvhætte af plastik.

Hver inhalator afgiver 60 eller 120 pust budesonid/formoterolfumaratdihydrat 80/2,25 mikrogram efter første klargøring.

Hver inhalator er pakket individuelt i en folielamineret pose, der indeholder et tørremiddel.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

**6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering**

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

**7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

AstraZeneca A/S

Johanne Møllers Passage 1, 4.

1799 København V

**Repræsentant**

AstraZeneca AB

Astraallén

Gärtuna, Karlebyhus

151 85 Södertälje

Sverige

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

62626

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

8. januar 2001 (Symbicort Turbuhaler og Symbicort Mite Turbuhaler)

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

14. december 2023