

## SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

### 1. HEITI LYFS

Symbicort Turbuhaler 160 míkrógrömm/4,5 míkrógrömm/skammt, innöndunarduft.

### 2. INNIHALDSLÝSING

Hver gefinn skammtur (skammturinn sem berst úr munnstykkinu) inniheldur virku efnin: Budesonid 160 míkrógrömm/skammt og formoterolfumarattvíhýdrat 4,5 míkrógrömm/skammt.

Hver afmældur skammtur inniheldur 200 míkrógrömm budesonid í skammti og 6 míkrógrömm formoterolfumarattvíhýdrat í skammti.

#### Hjálparefni með þekkta verkun

Mjólkursykurseinhydrat 730 míkrógrömm í gefnum skammti.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

### 3. LYFJAFORM

Innöndunarduft.

Hvítt duft.

### 4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

#### 4.1 Ábendingar

##### **Astmi**

Symbicort Turbuhaler er ætlað til reglulegrar meðferðar á astma hjá fullorðnum og unglingum (12 ára og eldri) þegar notkun samsetts lyfs (barksteri til innöndunar og langverkandi  $\beta_2$ -adrenviðtakaörvi) á við:

- þegar ekki næst full stjórn á sjúkdómnum með barksterum til innöndunar og stuttverkandi  $\beta_2$ -adrenviðtakaörvum til innöndunar eftir þörfum

eða

- hjá sjúklingum þegar full stjórn hefur náðst á sjúkdómnum með bæði barksterum til innöndunar og langverkandi  $\beta_2$ -adrenviðtakaörvum.

##### **Langvinn lungnateppa**

Symbicort Turbuhaler er ætlað til notkunar hjá fullorðnum, 18 ára og eldri, til meðferðar á einkennum hjá sjúklingum með langvinna lungnateppu með þvingað útöndunarrúmmál á 1 sekúndu ( $FEV_1$ ) < 70% miðað við það sem talið er eðlilegt (eftir notkun berkjuvíkkandi lyfs) og með sögu um versnun þrátt fyrir reglulega meðferð með berkjuvíkkandi lyfjum (sjá einnig kafla 4.4).

#### 4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Lyfjagjöf: Til innöndunar.

## Skammtar

### **Astmi**

Symbicort er ekki ætlað til upphafsmeðferðar á astma. Skammtar efnanna sem eru í Symbicort eru einstaklingsbundnir og þarf að laga að alvarleika sjúkdómsins. Þetta skal haft í huga ekki aðeins þegar meðferð með samsettum lyfjum er hafin heldur einnig þegar viðhaldsskömmtum er breytt. Ef sjúklingur þarf aðra samsetningu skammta en þeirra sem fáanlegir eru í samsettu innöndunarlyfi á að ávísa á viðeigandi skammta af  $\beta_2$ -adrenviðtakaörvum og/eða barksterum í sitt hvoru innöndunartækinu.

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

Meðferðarnálgun með Symbicort er tvíþætt:

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

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

### **A. Viðhaldsmeðferð með Symbicort**

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

*Ráðlagðir skammtar:*

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

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

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

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

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

*Börn (6 ára og eldri):* Lægri styrkleiki (80 míkrogrömm/4,5 míkrogrömm/innöndun) er fáanlegur fyrir börn 6-11 ára.

*Börn yngri en 6 ára:* Vegna þess að takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir er Symbicort Turbuhaler ekki ætlað til notkunar hjá börnum yngri en 6 ára.

### **B. Viðhaldsmeðferð og meðferð við einkennum með Symbicort**

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

Fyrir sjúklinga sem nota Symbicort sem meðferð við einkennum skulu lækni og sjúklingur ræða notkun Symbicort sem fyrirbyggjandi meðferð gegn berkjuteppu af völdum ofnæmisvaka eða áreynslu; ráðlögð notkun skal hafa til hliðsjónar hve oft þörfin kemur fram. Ef þörfin fyrir berkjuvíkkun kemur oft fram án þess að jafnframt sé þörf fyrir stærri skammt af innöndunarsterum skal nota aðra meðferð við einkennum.

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

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

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

*Ráðlagðir skammtar:*

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

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

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

### **Langvinn lungnateppa**

*Ráðlagðir skammtar:*

*Fullorðnir:* 2 skammtar til innöndunar tvisvar sinnum á sólarhring.

### **Almennar upplýsingar**

*Sérstakir sjúklíngahópar:*

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

### **Lyfjagjöf**

*Leiðbeiningar um rétta notkun Symbicort Turbuhaler:*

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

**Athugið:** Mikilvægt er að leiðbeina sjúklingi um:

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

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

### **4.3 Frábendingar**

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

#### 4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

##### Skammtaráðleggingar

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

Ráðleggja á sjúklingum að hafa ávallt meðferðis innöndunarstauk til notkunar í bráðatilvikum, annað hvort Symbicort (fyrir sjúklinga með astma sem nota Symbicort sem viðhaldsmeðferð og meðferð eftir þörfum við einkennum) eða stakt, skjótvirkt berkjuvíkkandi lyf (fyrir sjúklinga sem aðeins nota Symbicort til viðhaldsmeðferðar).

Minna á sjúklinga að nota viðhaldsskammtinn af Symbicort eins og lækni hefur ávísað, einnig þegar einkenni eru ekki til staðar.

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

Mælt er með að skammtar séu minnkaðir smám saman þegar meðferð er hætt og ekki á að hætta meðferð skyndilega. Ekki skal íhuga að hætta algjörlega notkun innöndunarstera nema að tímabundið sé þörf á því til að staðfesta sjúkdómsgreiningu astma.

##### Versnun sjúkdóms

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

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

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

##### Skipt frá meðferð til inntöku

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

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

Meðan verið er að skipta frá meðferð með sterum til inntöku yfir í meðferð með Symbicort Turbuhaler dregur úr altækum steraáhrifum sem geta komið fram sem ofnæmis- eða liðbólgaeinkenni eins og nefslímubólga, exem og vöðva- og liðverkir. Hefja skal sértæka meðferð við þessum einkennum. Hafa skal í huga altæk áhrif skorts á sykurhrifandi barksterum ef fram koma einkenni eins og þreyta,

höfuðverkur, ógleði og uppköst þó það sé sjaldgæft. Í slíkum tilvikum er stundum nauðsynlegt að auka skammt sykurrífandi barkstera til inntöku tímabundið.

### Hjálparefni

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

### Milliverkanir við önnur lyf

Forðast á samhliðanotkun með itraconazoli, ritonaviri eða öðrum öflugum CYP3A4 hemlum (sjá kafla 4.5). Ef það er ekki mögulegt á tími á milli þess sem lyfin eru notuð að vera eins langur og unnt er. Hjá sjúklingum sem nota öfluga CYP3A4 hemla er ekki mælt með notkun Symbicort sem viðhaldsmeðferðar og meðferðar eftir þörfum við einkennum.

### Gæta skal varúðar við sérstaka sjúkdóma

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

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

Hætta á alvarlegri blóðkalíumlækkun er hugsanleg eftir stóra skammta af  $\beta_2$ -adrenviðtakaörvum. Samhliðameðferð með  $\beta_2$ -adrenviðtakaörvum og lyfjum sem geta valdið blóðkalíumlækkun eða auka áhrif blóðkalíumlækkunar t.d. xantín-afleiður, sterar og þvagræsilyf geta aukið hugsanleg blóðkalíumlækkandi áhrif  $\beta_2$ -adrenviðtakaörva. Mælt er með að sérstakrar varúðar sé gætt við óstöðugan astma þegar notkun skjótvirks berkjuvíkkandi lyfs er breytileg, við bráðan alvarlegan astma þar sem súrefnisskortur getur aukið hættuna og í öðrum tilvikum þegar líkur á blóðkalíumlækkun eru auknar. Mælt er með eftirliti með kalíumgildum í sermi við þessar kringumstæður.

Eins og við á um alla  $\beta_2$ -adrenviðtakaörva, á að hafa í huga að auka tíðni blóðsykursmælinga hjá sykursjúkum.

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

### Altæk áhrif

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

Hafa skal í huga hugsanleg áhrif á beinþéttni sérstaklega hjá sjúklingum sem nota stóra skammta í langan tíma og sem hafa aðra áhættuþætti fyrir beinþynningu. Langtíma rannsóknir á áhrifum budesonids til innöndunar hjá börnum sem fengu að meðaltali 400 míkrogrömm (afmældur skammtur) á sólarhring og fullorðnum sem fengu 800 míkrogrömm (afmældur skammtur) á sólarhring hafa ekki bent til neinna marktækra áhrifa á steinefnabéttni beina. Ekki liggja fyrir upplýsingar um áhrif Symbicort í stærri skömmtum.

Verið getur að skýrt sé frá sjóntruflunum við altæka og staðbundna notkun barkstera. Ef sjúklingur fær einkenni á borð við þokusýn eða aðrar sjóntruflanir skal íhuga að vísa honum til augnlæknis til að

meta mögulegar ástæður, þ.m.t. drer, gláka eða sjaldgæfir sjúkdómar á borð við miðlægan vessandi æðu- og sjónukvilla, sem tilkynnt hefur verið um eftir altæka og staðbundna notkun barkstera.

### Starfsemi nýrnahettna

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

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

### Óvæntur berkjukrampi

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

### Börn

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

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

### Sjúklingar með langvinna lungnateppu

Engar upplýsingar úr klínískum rannsóknum með Symbicort Turbuhaler eru til fyrir sjúklinga með langvinna lungnateppu með FEV<sub>1</sub> fyrir notkun berkjuvíkkandi lyfs meira en 50% af því sem talið er eðlilegt og með FEV<sub>1</sub> eftir notkun berkjuvíkkandi lyfs minna en 70% af því sem talið er eðlilegt (sjá kafla 5.1).

Aukin tíðni lungnabólgu, þar á meðal lungnabólgu sem krefst innlagnar á sjúkrahús, hefur sést hjá sjúklingum með langvinna lungnateppu sem fá barkstera til innöndunar. Einhverjar vísbendingar eru um aukna hættu á lungnabólgu með stækkandi steraskammti en það hefur ekki verið sýnt fram á það með sannfærandi hætti í öllum rannsóknum.

Engar afgerandi klínískar vísbendingar liggja fyrir um að munur sé innan sama lyfjaflokks barkstera til innöndunar hvað varðar umfang hættunnar á lungnabólgu.

Læknar skulu vera á verði gagnvart hugsanlegri lungnabólgu hjá sjúklingum með langvinna lungnateppu þar sem klínísk einkenni slíkra sýkinga geta líkst einkennum versunar langvinnrar lungnateppu.

Áhættuþættir lungnabólgu hjá sjúklingum með langvinna lungnateppu eru m.a. reykingar, hækkaður aldur, lágur líkamsþyngdarstuðull (BMI) og alvarleg langvinn lungnateppa.

## 4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

### *Milliverkanir vegna lyfjahvarfa*

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

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

### *Milliverkanir vegna lyfhrifa*

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

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

Auk þess geta L-Dópa, L-týroxín, oxýtósín og alkóhól skert þol hjartans gagnvart  $\beta_2$ -adrenvirkum lyfjum.

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

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

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

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

Blóðkalíumlækkun getur komið fram af völdum meðferðar með beta<sub>2</sub>-örva og hugsanlegt er að hún aukist við samhliðameðferð með xantínafleiðum, barksterum og þvagræsilyfjum (sjá kafla 4.4).

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

### Börn

Milliverkanarannsóknir hafa eingöngu verið framkvæmdar hjá fullorðnum.

## 4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstagjöf

### Meðganga

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

Fullnægjandi upplýsingar um notkun formoterols handa þunguðum konum liggja ekki fyrir.

Í dýrarannsóknnum hefur formoterol valdið aukaverkunum í rannsóknnum á æxlun við mjög mikla altæka útsetningu (sjá kafla 5.3).

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

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

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

### Brjóstagjöf

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

### Frijósemi

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

## **4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla**

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

## **4.8 Aukaverkanir**

Þar sem Symbicort inniheldur bæði budesonid og formoterol, getur sama mynstur aukaverkana komið fram og greint hefur verið frá við notkun þessara efna. Ekki hefur sést aukin tíðni aukaverkana eftir samhliðanotkun þessara tveggja efnasambanda. Algengustu aukaverkanirnar sem tengjast lyfinu eru þekktar aukaverkanir vegna lyfhrifa  $\beta_2$ -adrenviðtakaörva, eins og skjálfti og hjartsláttarónot. Þær eru yfirleitt vægar og hverfa venjulega innan nokkurra daga.

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

**Tafla 1**

Líffæraflokkur	Tíðni	Aukaverkun
Sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra	Algengar	Candidasýkingar í munnkoki. Lungnabólga (hjá sjúklingum með langvinna lungnateppu)
Ónæmiskerfi	Mjög sjaldgæfar	Tafarlaust og síðbúið ofnæmi svo sem útbrot, ofsakláði, kláði, húðbólga, ofnæmisbjúgur (angioedema) og bráðaofnæmi.
Innkirtlar	Koma örsjaldan fyrir	Cushingheilkenni, bæling á nýrnahettum, minnkaður vöxtur, minnkuð beinþéttni
Efnaskipti og næring	Mjög sjaldgæfar	Blóðkalíumlækkun.
	Koma örsjaldan fyrir	Blóðsykurshækkun.

Geðræn vandamál	Sjaldgæfar	Árásargirni, skynhreyfiofyrirni (psychomotor hyperactivity), kvíði, svefntruflanir.
	Koma örsjaldan fyrir	Þunglyndi, hegðunartruflanir (aðallega hjá börnum)
Taugakerfi	Algengar	Höfuðverkur, skjálfti.
	Sjaldgæfar	Sundl.
	Koma örsjaldan fyrir	Truflanir á bragðskyni.
Augu	Sjaldgæfar	Þokusýn (sjá kafla 4.4)
	Koma örsjaldan fyrir	Drer á auga og gláka
Hjarta	Algengar	Hjartsláttarónot.
	Sjaldgæfar	Hraðtaktur.
	Mjög sjaldgæfar	Hjartsláttartruflanir, t.d. gáttatif, ofanslegilshraðtaktur, aukaslagbil (extrasystoles)
	Koma örsjaldan fyrir	Hjartaöng. Lenging QTc-bils
Æðar	Koma örsjaldan fyrir	Breytingar á blóðþrýstingi.
Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti	Algengar	Væg erting í hálsi, hósti, raddtruflun þ.m.t. hæsi.
	Mjög sjaldgæfar	Berkjukrampar.
Meltingarfæri	Sjaldgæfar	Ógleði.
Húð og undirhúð	Sjaldgæfar	Marblettir.
Stoðkerfi og bandvefur	Sjaldgæfar	Vöðvakrampar.

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

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

Víðtæk áhrif geta komið fram við notkun barkstera til innöndunar, sérstaklega þegar stórir skammtar eru notaðir í langan tíma. Þessi áhrif koma miklu síður fram við meðferð til innöndunar en við notkun barkstera til inntöku. Hugsanleg víðtæk áhrif eru m.a. Cushingsheilkenni, einkenni Cushingsheilkennis, bæling nýrnahettna, seinkun á vexti hjá börnum og unglíngum, minnkuð beinþéttni, drer og gláka. Einnig getur komið fram aukið næmi fyrir sýkingum og skert geta til að takast á við streitu. Áhrifin eru sennilega háð skammti, lengd meðferðar, samhliðanotkun stera og fyrri sterameðferð.

Meðferð með  $\beta_2$ -adrenvíðtakaörvum getur valdið hækkun á blóðgildum insúlíns, frírra fitusýra, glýseróls og ketóna.

### Börn

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

### Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

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

## 4.9 Ofskömmun

Ofskömmun formoterols myndi líklega valda áhrifum sem eru einkennandi fyrir  $\beta_2$ -adrenviðtakaörva: Skjálfti, höfuðverkur, hjartsláttarónot. Einkenni sem greint hefur verið frá í einstaka tilvikum eru hraðtaktur, blóðsykurshækkun, blóðkalíumlækkun, lengt QTc-bil, hjartsláttartruflanir, ógleði og uppköst. Veita má stuðningsmeðferð og meðferð eftir einkennum. 90 míkróg skammtur sem gefinn var á þremur klst. sjúklingum með bráða berkjuteppu gaf ekki til kynna að hafa þyrfti áhyggjur hvað varðar öryggi.

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

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

## 5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

### 5.1 Lyfhrif

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

#### Verkunarháttur og lyfhrif

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

#### *Budesonid*

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

#### *Formoterol*

Formoterol er sérhæfður  $\beta_2$ -adrenviðtakaörvi sem við innöndun veldur skjótri og langverkandi slökun á sléttum vöðvum í berkjum sjúklunga með afturkræfa teppu í öndunarvegum. Berkjuvíkkandi áhrifin eru skammtaháð og hefjast innan 1-3 mín. Verkunarlengd áhrifanna er a.m.k. 12 klst. eftir stakan skammt.

#### Verkun og öryggi

#### *Astmi*

##### *Klínísk verkun budesonid/formoterol viðhaldsmeðferðar:*

Klínískar rannsóknir hjá fullorðnum hafa sýnt að viðbót formoterols við budesonid bætti astmaeinkenni, lungnastarfsemi og dró úr versnun astmans. Í tveimur 12 vikna rannsóknum voru áhrif budesonids/formoterols á lungnastarfsemi jöfn notkun budesonids og formoterols hvoru fyrir sig og meiri en fyrir budesonid eitt og sér. Notaður var skjótvirkur  $\beta_2$ -adrenviðtakaörvi eftir þörfum í öllum meðferðarörmum. Engin merki voru um að áhrif gegn astma minnkuðu með tímanum.

Gerðar hafa verið tvær 12 vikna rannsóknir hjá börnum, þar sem 265 börn á aldrinum 6-11 ára fengu meðferð með viðhaldsskammti budesonids/formoterols (2 skammtar til innöndunar af 80 míkrógrömm/4,5 míkrógrömm/innöndun tvisvar sinnum á sólarhring) og skjótvirkum  $\beta_2$ -adrenviðtakaörva eftir þörfum. Í báðum rannsóknum batnaði lungnastarfsemi og meðferðin þoldist vel í samanburði við samsvarandi skammt af budesonidi einu sér.

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

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

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

Í rannsókn 735 voru lungnastarfsemi, stjórn á einkennum og meðferð eftir þörfum við einkennum svipuð hjá öllum meðferðarhópum. Í rannsókn 734 dró úr einkennum og meðferð við einkennum eftir þörfum og lungnastarfsemi batnaði, borið saman við báðar samanburðarmeðferðirnar. Samanlagt í rannsóknunum 5 þurftu sjúklingar sem fengu viðhaldsmeðferð og meðferð eftir þörfum við einkennum með budesonidi/formoteroli að meðaltali ekki að nota lyfið til innöndunar eftir þörfum við einkennum 57% af meðferðardögnum. Engin merki voru um þolmyndun með tímanum.

**Tafla 2 Yfirlit yfir alvarlega versnun í klínískum rannsóknum**

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

<sup>a</sup> Meðferð með innlögn á sjúkrahús/bráðamóttöku eða meðferð með sterum til inntöku.

<sup>b</sup> Lækkun á tíðni versnunar er tölfræðilega marktæk (P gildi <0,01) fyrir báðar samanburðarmeðferðirnar.

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

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

## Langvinn lungnateppa

Í tveimur 12 mánaða rannsóknum voru metin áhrif á lungnastarfsemi og tíðni versnunar (skilgreind sem fjöldi tímabundinna meðferða með sterum til inntöku og/eða tímabundinna meðferða með sýklalyfjum og/eða innlagna á sjúkrahús) hjá sjúklingum með í meðallagi alvarlega til alvarlega lungnateppu. Skilyrði fyrir þátttöku í báðum rannsóknum var að FEV<sub>1</sub> fyrir notkun berkjuvíkkandi lyfs væri minna en 50% af því sem talið er eðlilegt. Miðgildi FEV<sub>1</sub> eftir notkun berkjuvíkkandi lyfs við innkomu í rannsóknirnar var 42% af því sem talið er eðlilegt.

Marktækt dró úr meðalfjölda versnana á ári (eins og skilgreind hér að ofan) við meðferð með budesonid/formoterol í samanburði við meðferð með formoteroli einu og sér eða lyfleysu (meðalhluftall var 1,4 samanborið við 1,8-1,9 í hópnum sem fengu lyfleysu/formoterol). Meðalfjöldi daga á meðferð með barksterum til inntöku fyrir hvern sjúkling á 12 mánaða tímabili fækkaði lítillega í budesonid/formoterol hópnum (7-8 dagar/sjúkling/ár samanborið við 11-12 daga hjá lyfleysuhópnum og 9-12 daga hjá formoterol hópnum). Hvað varðar breytingar á lungnastarfsemi s.s. FEV<sub>1</sub> reyndist budesonid/formoterol ekki betra en meðferð með formoteroli einu sér.

## 5.2 Lyfjahvörf

### Frásög

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

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

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

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

### Dreifing og umbrot

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

### Brotthvarf

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

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

Lyfjahvörf budesonids og formoterols hjá sjúklingum með nýrnabilun eru ekki þekkt. Útsetning fyrir budesonidi og formoteroli getur verið meiri hjá sjúklingum með lifrarsjúkdóm.

#### Línulegt/ólínulegt samband

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

### **5.3 Forklínískar upplýsingar**

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

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

## **6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR**

### **6.1 Hjálparefni**

Mjólkursykurseinhydrat (sem inniheldur mjólkurprótein).

### **6.2 Ósamrýmanleiki**

Á ekki við.

### **6.3 Geymsluþol**

3 ár.

### **6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu**

Engin sérstök fyrirmæli eru um geymsluaðstæður lyfsins.

### **6.5 Gerð íláts og innihald**

Symbicort Turbuhaler er innöndunardrifið fjölskammta innöndunartæki fyrir duft. Innöndunartækið er hvítt með rauðum snerli. Innöndunartækið er gert úr mismunandi plastefnum (PP, PC, HDPE, LDPE, LLDPE, PBT). Í hverri öskju er eitt innöndunartæki sem inniheldur 30 skammta eða 1, 2, 3, 10 eða 18 innöndunartæki sem innihalda 60 eða 120 skammta. Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

### **6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun**

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

**7. MARKAÐSLEYFISHAFI**

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

**8. MARKAÐSLEYFISNÚMER**

IS/1/00/030/01.

**9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS/ENDURNÝJUNAR  
MARKAÐSLEYFIS**

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 30. janúar 2001.  
Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 5. janúar 2015.

**10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS**

24. nóvember 2023.