

 15. august 2019

**PRODUKTRESUMÉ**

**for**

**Symbicort, inhalationsspray, suspension (Orifarm A/S)**

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

20540

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Symbicort

**2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

Hver afgivet dosis (efter tryk) indeholder: 160 mikrogram budesonid pr. tryk og 4,5 mikrogram formoterolfumaratdihydrat pr. tryk.

Dette svarer til en afmålt dosis indeholdende 200 mikrogram budesonid pr. tryk og 6 mikrogram formoterolfumaratdihydrat pr. tryk.

Hjælpestof(fer), som behandleren skal være opmærksom på:

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

**3. LÆGEMIDDELFORM**

Inhalationsspray, suspension (Orifarm A/S).

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

**4. KLINISKE OPLYSNINGER**

**4.1 Terapeutiske indikationer**

Symbicort er indiceret til voksne, 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 eksacerbationer i anamnesen på trods af regelmæssig behandling med en bronkodilator (se også pkt. 4.4).

**4.2 Dosering og indgivelsesmåde**

**Administrationsvej**

Til inhalation.

KOL

*Anbefalet dosis*

*Voksne:* 2 tryk to gange daglig.

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.

*Pædiatrisk population*

Det er ikke relevant at anvende Symbicort 160 mikrogram/4,5 mikrogram til børn på 11 år og derunder eller til unge på 12 til 17 år til symptomatisk behandling af KOL.

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:** Patienter bør instrueres i rigtig brug og vedligeholdelse af deres inhalator og spacer, og den korrekte inhalationsteknik skal kontrolleres for at sikre optimal indgivelse ved inhalering 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 låg.
* 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 låg på igen efter brug.
* Skyl munden med vand efter inhalation af den ordinerede dosis for at minimere risikoen for trøske i mund og svælg.
* 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**

Patienterne bør rådes til altid at have deres anfaldsmedicin på sig.

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

Det anbefales, at behandlingen med Symbicort ikke afbrydes uden tilsyn af en læge.

Hvis patienterne ikke synes, at behandlingen er effektiv, skal der søges lægehjælp. Pludselig og tiltagende forværring af kontrollen med KOL er potentielt livstruende, og patienten bør øjeblikkeligt tilses af en læge. I denne situation bør det ovevejes, om der er behov for at øge behandlingen med kortikosteroider, f.eks. et forløb med perorale kortikosteroider eller antibiotikabehandling i tilfælde af en infektion.

Der er ingen tilgængelige data fra kliniske studier om Symbicort 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).

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

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 orale kortikosteroider. Mulig systemisk påvirkning kan omfatte Cushings syndrom, Cushingoide symptomer, binyrebarksuppression, væksthæmning hos børn og unge, nedsat knogletæthed, katarakt og glaukom, og sjældnere en række psykiske eller adfærdsmæssige bivirkninger, herunder psykomotorisk hyperaktivitet, søvnforstyrrelser, angst, depression eller aggression (særligt hos børn) (se pkt. 4.8).

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

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 fortsat have en øget risiko for nedsat binyrebarkfunktion i længere tid. Under disse omstændigheder bør funktionen af hypothalamus-hypofyse-aksen kontrolleres regelmæssigt.

Langtidsbehandling med høje doser af inhalerede kortikosteroider, især når de overstiger de anbefalede doser, kan også føre til klinisk signifikant undertrykkelse af binyrebarkfunktionen. 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 og tegn, der kan forekomme ved akut binyrebark­insufficiens, kan være ret svage, men de omfatter appetitmangel, abdominal­smerter, vægttab, træthed, hovedpine, kvalme, opkastning, nedsat bevidsthedsniveau, krampeanfald, hypotension og hypoglykæmi.

Brat seponering af supplerende behandling med systemiske steroider bør undgås.

Ved skift fra oral behandling til Symbicort vil patienten opleve en generelt lavere systemisk påvirkning af steroider, hvilket kan udløse allergiske eller reumatiske 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.

For at minimere risikoen for candidainfektioner i mund og svælg (se pkt. 4.8) bør patienten instrueres i at skylle munden med vand efter inhalation af dosis.

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.

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.

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

Behandling med beta2-adrenoceptoragonister kan medføre potentielt alvorlig hypokaliæmi. Samtidig behandling med β2-adrenoceptoragonister og lægemidler, der kan inducere hypokaliæmi eller forstærke en hypokaliæmisk virkning, f.eks. xanthinderivater, steroider og diuretika, kan øge muligheden for hypokaliæmisk påvirkning fra β2-adrenoceptoragonisten. Det anbefales, at kaliumniveauet i serum monitoreres under disse omstændigheder.

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

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.

Pneumoni hos KOL-patienter

Der er set en øget forekomst af pneumoni, herunder pneumoni, der krævede hospitalsindlæggelse, hos KOL-patienter, der fik kortikosteroider til inhalation. Der er visse tegn på, at der er en øget risiko for pneumoni, når steroiddosis øges, men dette er ikke blevet vist endegyldigt på tværs af alle studierne.

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-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).

Den potente CYP3A4-hæmmer ketoconazol, 200 mg en gang daglig, forhøjede gennemsnitligt plasmaniveau 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 plasmaniveau. Begrænsede data vedrørende denne interaktion for højdosis-inhalationsbudesonid indikerer, at der kan forekomme markant forøgede plasmaniveau (i gennemsnit fire gange), hvis itraconazol, 200 mg en gang daglig, administreres samtidigt med inhalationsbudesonid (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 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.

**4.6 Graviditet og amning**

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).

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 (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.

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 behandlingsfordel for moderen er større end en eventuel risiko for barnet.

**4.7 Virkninger på evnen til at føre motorkøretøj eller 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 svælgPneumoni (hos KOL-patienter) |
| 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, 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 dosis 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.

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.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Læger og sundhedspersonale 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 rapporteret om symptomer som takykardi, hyperglykæmi, hypokaliæmi, forlænget QTc-interval, arytmier, kvalme og opkastning i isolerede tilfælde. 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 formoteroldelen, bør der overvejes anden passende behandling med kortikosteroid til inhalation.

**4.10 Udlevering**

B

**5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

**5.0 Terapeutisk klassifikation**

ATC-kode: R 03 AK 07. Lægemidler til obstruktive luftvejssygdomme: Adrenergika, lægemidler til inhalation.

**5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

Virkningsmekanisme og farmakodynamisk virkning

Symbicort indeholder formoterol og budesonid, som har forskellige virkningsmekanismer og viser additiv virkning med hensyn til reduktion af KOL-eksacerbationer.

*Budesonid*

Budesonid er et glukokortikosteroid, som ved inhalation har en dosis-afhængig antiinflammatorisk virkning i luftvejene, som resulterer i reducerede symptomer og færre KOL-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

Virkning og sikkerhed af Symbicort (inhalationsspray, suspension) 160 mikrogram/4,5 mikrogram til symptomatisk behandling af patienter med KOL er blevet vurderet i to 12-månedersstudier (Studie 001 og 003) og et 6-månedersstudie (Studie 002). Symbicort 160 mikrogram/4,5 mikrogram, 2 inhalationer to gange daglig, blev sammenlignet med den tilsvarende dosis formoterolfumaratdihydrat (4,5 mikrogram, 2 inhalationer to gange daglig) i Studie 001, 002 og 003 og den tilsvarende dosis budesonid (160 mikrogram, 2 inhalationer to gange daglig) i Studie 002.

De primære endepunkter var præ-dosering FEV1 og 1 time efter dosering FEV1 (Studie 001 og 002) og KOL-eksacerbationer (Studie 003). I alt 4887 patienter med moderat til svær KOL blev randomiseret til de 3 studier, hvoraf 1178 blev behandlet med Symbicort 160 mikrogram/4,5 mikrogram. Inklusionskriterierne for alle tre studier var præ‑bronkodilator FEV1 <50 % af forventet normalværdi. Den gennemsnitlige post‑bronkodilator FEV1 ved screening i studierne var 39 % af forventet normalværdi.

I Studie 001 og 002 var Symbicort 160 mikrogram/4,5 mikrogram bedre end placebo for post-dosering FEV1 (henholdsvis 180 ml og 170 ml gennemsnitlig forøgelse) og præ-dosering (til og med) FEV1 (henholdsvis 90 ml og 80 ml gennemsnitlig forøgelse).

I Studie 001 og 002 var Symbicort 160 mikrogram/4,5 mikrogram også bedre end formoterol for post-dosering FEV1 (henholdsvis 30 ml og 40 ml gennemsnitlig forøgelse) og præ-dosering (til og med) FEV1 (henholdsvis 40 ml og 40 ml gennemsnitlig forøgelse).

I 12-månedersstudiet (001) resulterede Symbicort 160 mikrogram/4,5 mikrogram i statistisk signifikante og klinisk betydningsfulde reduktioner af svære eksacerbationer (defineret som en forværring af KOL, der krævede brug af orale steroider og/eller hospitalsindlæggelse) med en reduktion på 37% af eksacerbationsraten (p<0,001) sammenlignet med placebo og en reduktion på 25% af eksacerbationsraten (p=0,004) sammenlignet med formoterol. Symbicort reducerede signifikant risikoen for første svære eksacerbationer med 34% sammenlignet med placebo (p<0,001) og med 23% sammenlignet med formoterol (p=0,015).

Symbicort 160 mikrogram/4,5 mikrogram reducerede også signifikant kortåndethed, daglig brug af anfaldsmedicin, natlige opvågninger og forbedrede den helbredsmæssige livskvalitet (målt med St. George’s Respiratory Questionnaire total score) sammenlignet med placebo i begge studier.

Flere FEV1-målinger over 12 timer blev udført i undergrupper af patienter i både Studie 001 og 002. Den gennemsnitlige tid til fremkomst af bronkodilation (>15% forbedring i FEV1) blev observeret efter 5 minutter hos patienter, der fik Symbicort 160 mikrogram/4,5 mikrogram. Maksimal forbedring i FEV1 forekom ca. 2 timer efter dosering, og bronkodilatoreffekten efter dosering blev generelt bibeholdt i over 12 timer.

I et andet 12-måneders studie (003) resulterede Symbicort 160 mikrogram/4,5 mikrogram i statistisk signifikant reduktion af de svære eksacerbationer sammenlignet med formoterol, med en 35% reduktion i antallet af eksacerbationer (P<0,001) og en 21% reduktion af risikoen for første eksacerbation (p=0,026).

Behandlingen var veltolereret. Evaluering af sikkerheden i de 3 studier viste en sikkerhedsprofil for Symbicort, der var i overensstemmelse med de etablerede profiler for Symbicort Turbuhaler og enkeltstofprodukterne til inhalation med budesonid og formoterol.

Pædiatrisk population

Der er ingen relevant anvendelse af Symbicort 160 mikrogram/4,5 mikrogram til børn eller unge til symptomatisk behandling af KOL.

**5.2 Farmakokinetiske egenskaber**

Absorption

Efter administration af Symbicort (inhalationsspray, suspension) 160 mikrogram/4,5 mikrogram (to eller fire inhalationer to gange daglig) i 5 dage hos raske forsøgspersoner blev plasmakoncentrationen af budesonid generelt forøget i forhold til doseringen. Akkumulationsindekset for gruppen, som fik to inhalationer to gange daglig var 1,32 for budesonid og 1,77 for formoterol.

I et enkeltdosisstudie blev der administreret 12 inhalationer af Symbicort (inhalationsspray, suspension) 80 mikrogram/4,5 mikrogram (samlet dosis 960/54 mikrogram) til patienter med KOL. Gennemsnitlig maksimal koncentration af budesonid i plasma på 3,3 nmol/l blev observeret 30 minutter efter dosering, mens den gennemsnitlige maksimal koncentration af formoterol i plasma på 167 pmol/l hurtigt blev opnået 15 minutter efter dosering.

I et enkeltdosisstudie blev der administreret 8 inhalationer af Symbicort (inhalationsspray, suspension) 160 mikrogram/4,5 mikrogram (samlet dosis 1280/36 mikrogram) og Symbicort Turbuhaler 160 mikrogram/4,5 mikrogram (samlet dosis 1280/36 mikrogram) til raske forsøgspersoner. Symbicort (inhalationsspray, suspension) afgav en sammenlignelig mængde aktivt stof til det systemiske kredsløb som Symbicort Turbuhaler. 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-spacerenhed blev evalueret i et studie udført hos raske frivillige.

Den samlede systemiske eksponering af Symbicort (inhalationsspray, suspension) indgivet via AeroChamber Plus Flow Vu-spacer var højere sammenlignet med ingen spacer, med gennemsnitligt AUC svarende til 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. Distributionsvoluminet 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 glukokortikosteroidaktivitet. Glukokortikosteroidaktiviteten af hovedmetabolitterne 6-beta-hydroxy-budesonid og 16-alfa-hydroxy-prednisolon har mindre end 1% af budesonids glukokortikosteroidaktivitet. Der er intet, der tyder på metaboliske interaktioner eller displaceringsreaktioner mellem formoterol og budesonid.

Elimination

Størstedelen 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 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. indgift er gennemsnitlig 4 timer.

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

Linearitet/non-linearitet

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

**5.3 Prækliniske sikkerhedsdata**

Den observerede toksicitet af budesonid og formoterol i dyrestudier, givet i kombination eller separat, var virkninger, som er 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 ved en endnu højere systemisk eksponering end der opnås ved klinisk anvendelse sås implantationstab såvel som nedsat tidlig postnatal overlevelse og fødselsvægt. Disse dyreeksperimentielle resultater synes dog ikke at være relevante for mennesker.

Prækliniske data om det CFC‑fri drivmiddel HFA 227 viser ingen speciel risiko for mennesker vurderet ud fra konventionelle studier af sikkerhedsfarmakologi, toksicitet efter gentagne doser, genotoksicitet, karcinogenicitet samt reproduktions- og udviklingstoksicitet.

**6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

**6.1 Hjælpestoffer**

Apafluran (HFA 227)
Povidon
Macrogol 1000

**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 låg 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 Emballagetyper**

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 120 pust budesonid/formoterolfumaratdihydrat 160/4,5 mikrogram efter første klargøring.

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

**6.6 Regler for destruktion og anden håndtering**

Ingen særlige forholdsregler.

**7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Orifarm A/S

Energivej 15

5260 Odense S

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)**

59402

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

7. juni 2017

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

15. august 2019