

PREPARATOMTALE

1. LEGEMIDLETS NAVN

Symbicort 160 mikrogram/4,5 mikrogram/inhalasjon, inhalasjonsaerosol, suspensjon

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver avgitte dose (dosen som forlater inhalatoren) inneholder: budesonid 160 mikrogram/inhalasjon og formoterolfumaratdihydrat 4,5 mikrogram/inhalasjon.

Dette tilsvarer en oppmålt dose som inneholder 200 mikrogram budesonid/inhalasjon og 6 mikrogram formoterolfumaratdihydrat/inhalasjon.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Inhalasjonsaerosol, suspensjon.

Hvit suspensjon i en aluminiumsbeholder plassert i en rød inhalator med grå beskyttelseshette.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Kronisk obstruktiv lungesykdom (KOLS)

Symbicort er indisert til voksne fra 18 år og oppover til symptomatisk behandling av pasienter med KOLS med forsert ekspirasjonsvolum på 1 sekund (FEV_1) < 70 % av forventet normalverdi (post-bronkodilator) og en eksaserbasjonshistorikk på tross av regelmessig bronkodilaterende behandling (se også pkt. 4.4).

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Administrasjonsmåte: Til inhalasjon.

KOLS

Anbefalt dosering:

Voksne: 2 inhalasjoner 2 ganger daglig.

Generell informasjon

Spesielle pasientgrupper:

Det er ingen spesielle krav til dosering hos eldre. Det finnes ikke tilgjengelige data vedrørende bruk av Symbicort hos pasienter med nedsatt lever- eller nyrefunksjon. Siden budesonid og formoterol i hovedsak elimineres via levermetabolisme kan en økt eksponering forventes hos pasienter med alvorlig levercirrhose.

Pediatrisk populasjon

Det er ikke relevant å bruke Symbicort 160 mikrogram/4,5 mikrogram hos barn som er 11 år eller yngre, eller hos ungdom i alderen 12 til 17 år for symptomatisk behandling av KOLS.

Bruksanvisning for riktig bruk av Symbicort

Under aktivering av Symbicort utløses en dose av suspensjonen i høy hastighet fra beholderen. Når pasienten inhalerer via munnstykket samtidig som en dose utløses, følger legemidlet innåndingsluften ned i luftveiene.

Det anbefales vanligvis å bruke et inhalasjonskammer (f.eks. **AeroChamber Plus Flow Vu** eller **AeroChamber Plus**) sammen med Symbicort (inhalasjonsaerosol, suspensjon), spesielt hos pasienter som har, eller sannsynligvis vil ha, vansker for å koordinere utløsning av dosen med inhalasjon (se pkt. 5.2)

Merk: Pasienter bør instrueres i riktig bruk og håndtering av inhalator og inhalasjonskammer, og inhalasjonsteknikken deres bør undersøkes for å sikre optimal tilførsel av legemiddel til lungene. Det er viktig å instruere pasienten til:

- Å lese bruksanvisningen i pakningsvedlegget nøye. Pakningsvedlegget er pakket sammen med hver inhalator.
- Å lese bruksanvisningen nøye dersom et inhalasjonskammer skal brukes. Bruksanvisningen er pakket sammen med hvert inhalasjonskammer.
- Inhalatoren skal ikke brukes dersom tørkemidlet som ligger i folieposen har lekket ut av pakningen sin.
- Rist inhalatoren godt i minst 5 sekunder hver gang før bruk, slik at innholdet blandes godt.
- Klargjør inhalatoren ved å frigi 2 doser ut i luften når inhalatoren er ny, ikke er brukt på over en 1 uke eller den har falt ned.
- Fjern beskyttelseshetten fra munnstykket.
- Hold inhalatoren rett opp.
- Plasser munnstykket i munnen. Trykk bestemt på dosetelleren for å frigi legemidlet mens man puster rolig og dypt inn. Fortsett å puste inn og hold pusten i ca. 10 sekunder eller så lenge det føles komfortabelt. Inhalering samtidig som en dose utløses sørger for at virkestoffet når lungene.
- Rist inhalatoren igjen og gjenta.
- Sett beskyttelseshetten på munnstykket igjen etter bruk.
- Skyll munnen med vann etter å ha inhalert den foreskrevne dosen for å minske risikoen for trøske i orofarynx.
- Rengjør munnstykket på inhalatoren regelmessig, minst én gang i uken, med en ren, tørr klut.
- Inhalatoren skal ikke legges i vann.

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet(ene) eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Doseringsveiledning

Pasienter bør rådes til alltid å ha akuttinhalatoren tilgjengelig.

Pasienter må minnes om å ta Symbicort vedlikeholdsdose som forskrevet, selv ved symptomfrihet.

For å minimere risikoen for candidainfeksjoner i orofarynx (se pkt. 4.8), bør pasienten instrueres i å skylle munnen med vann etter inhalasjon av dosen.

Det anbefales ikke at behandling med Symbicort avbrytes uten tilsyn av lege.

Forverring av sykdommen

Dersom pasienter mener behandlingen ikke er effektiv må lege oppsøkes. Plutselig og progressiv forverring i kontrollen av KOLS er potensielt livstruende, og pasienten trenger øyeblikkelig medisinsk utredning. I slike tilfeller må man vurdere om det er behov for økt behandling med kortikosteroider, f.eks. en kur med perorale kortikosteroider eller antibiotikabehandling dersom det har oppstått en infeksjon.

Overføring fra peroral behandling

Dersom det finnes mistanke om nedsatt binyrebarkfunksjon pga. tidligere systemisk steroidbehandling, skal forsiktighet utvises når pasienten overføres til behandling med Symbicort.

Fordelene med behandling med inhalert budesonid vil normalt minske behovet for perorale steroider, men for pasienter som overføres fra perorale steroider er det en risiko for redusert binyrereserve i en betydelig tidsperiode. Normalisering kan ta betydelig tid etter at behandling med perorale steroider er avsluttet, og pasienter med peroral steroidavhengighet som overføres til inhalert budesonid kan ha risiko for nedsatt adrenal funksjon i lengre tid. I slike tilfeller bør HPA-aksens funksjon overvåkes jevnlig.

Ved overgang fra peroral behandling til Symbicort vil en generelt lavere systemisk steroidvirkning oppleves, noe som kan føre til forekomst av allergiske eller artrittiske symptomer som rhinitt, eksem og muskel- og leddsmerter. Spesifikk behandling bør innledes for disse lidelsene. En generell utilstrekkelig glukokortikosteroideffekt bør mistenkes hvis det, i sjeldne tilfeller, forekommer symptomer som tretthet, hodepine, kvalme og oppkast. I disse tilfellene er det noen ganger nødvendig med en midlertidig økning av den perorale glukokortikosteroiddosen.

Interaksjoner med andre legemidler

Samtidig behandling med itraconazol, ritonavir eller andre potente CYP3A4-hemmere bør unngås (se pkt. 4.5). Dersom samtidig behandling ikke kan unngås bør tidsintervallet mellom administreringen av de to legemidlene som interagerer være så langt som mulig.

Forsiktighet bør utvises ved visse sykdomer

Symbicort bør gis med forsiktighet til pasienter med tyreotoksikose, feokromocytom, diabetes mellitus, ubehandlet hypokalemi, hypertrofisk obstruktiv kardiomyopati, idiopatisk subvalvulær aortastenose, alvorlig hypertensjon, aneurisme eller andre alvorlige hjerte/kar lidelser som iskemisk hjertesykdom, takyarytmier eller alvorlig hjertesvikt.

Forsiktighet bør utvises ved behandling av pasienter med forlenget QT_C-intervall. Formoterol kan indusere forlengelse av QT_C-intervallet.

Potensielt alvorlig hypokalemi kan oppstå som følge av høye doser β_2 -adrenoseptoragonister. Samtidig behandling med β_2 -adrenoseptoragonister og legemidler som kan indusere hypokalemi, eller forsterker hypokalemiske effekter, f.eks. xantinderivater, steroider og diuretika, kan forsterke mulige hypokalemiske effekter av en β_2 -adrenoseptoragonist. Det anbefales at serumkaliumnivået overvåkes under disse omstendighetene.

Som ved bruk av andre β_2 -adrenoseptoragonister bør ekstra blodsuktermåling vurderes hos diabetespasienter.

Behovet for kortikosteroid til inhalasjon bør revurderes hos pasienter med aktiv eller sovende lungetuberkulose, sopp og virusinfeksjon i luftveiene.

Systemiske effekter

Systemiske effekter kan forekomme med alle kortikosteroider til inhalasjon, spesielt ved høye doser forskrevet over lengre perioder. Disse effektene forekommer mye sjeldnere med inhalasjonsbehandling sammenlignet med perorale kortikosteroider. Mulige systemiske effekter inkluderer Cushings syndrom, «cushingoide» trekk, binyrebarksuppresjon, veksthemming hos barn og ungdom, redusert beinmineralitet, katarakt og glaukom og mer sjelden ulike psykiatriske og adferdsrelaterte bivirkninger, inkludert psykomotorisk hyperaktivitet, søvnforstyrrelser, angst, depresjon eller aggresjon (særlig hos barn) (se pkt. 4.8).

Potensielle effekter på bentetthet bør vurderes, spesielt hos pasienter med samtidig risikofaktorer for osteoporose, og som bruker høye doser over lengre perioder. Langtidsstudier med inhalert budesonid med daglige doser på gjennomsnittlig 400 mikrogram (oppmålt dose) til barn eller med daglige doser

på 800 mikrogram (oppmålt dose) til voksne har ikke vist signifikant effekt på benmineraltettheten. Det foreligger ikke informasjon vedrørende effekten av Symbicort ved høyere doser.

Synsforstyrrelser kan rapporteres ved bruk av systemiske og topikale kortikosteroider. Hvis en pasient får symptomer som tåkesyn eller andre synsforstyrrelser, skal pasienten vurderes for henvisning til øyelege for evaluering av mulige årsaker. Dette kan omfatte grå stær, grønn stær eller sjeldne sykdommer som sentral serøs chorioretinopati (CSCR), som er blitt rapportert etter bruk av systemiske og topikale kortikosteroider.

Binyrebarkfunksjon

Behandling med supplerende systemiske steroider bør ikke avbrytes brått.

Langvarig behandling med høye doser kortikosteroider til inhalasjon, spesielt doser som er høyere enn anbefalt, kan også føre til klinisk signifikant binyrebarksuppresjon. Ytterligere systemisk dekning med kortikosteroider bør derfor vurderes i perioder med stress, som ved alvorlige infeksjoner eller elektiv kirurgi. Hurtig reduksjon av steroiddosen kan indusere akutt binyrekrise. Symptomer og tegn som kan ses ved akutt binyrekrise kan være uklare, men kan inkludere anoreksi, abdominal smerte, vekttap, tretthet, hodepine, kvalme, oppkast, nedsatt bevissthetsnivå, anfall, hypotensjon og hypoglykemi.

Paradoksall bronkospasme

Som for annen inhalasjonsterapi kan paradoksale bronkospasmer forekomme og føre til en øyeblikkelig økning i pipende/hvesende pust og kortpustethet etter dosering. Dersom pasienten opplever paradoksall bronkospasme skal Symbicort seponeres umiddelbart, og pasienten skal evalueres og en alternativ behandling iverksettes om nødvendig. Paradoksall bronkospasme responderer på en hurtigvirkende inhalert bronkodilator, og skal behandles umiddelbart (se pkt. 4.8).

Kolspasienter

Det foreligger ingen kliniske studiedata fra bruk av Symbicort hos pasienter med KOLS med pre-bronkodilator $FEV_1 > 50$ % av forventet normalverdi og med post-bronkodilator $FEV_1 < 70$ % av forventet normalverdi (se pkt. 5.1).

En økt forekomst av pneumoni, inkludert pneumoni som krever sykehusinnleggelse, er sett hos kolspasienter som bruker inhalasjonskortikosteroider. Noen studier viser en økt risiko for pneumoni med økende steroiddose, men dette har ikke blitt entydig demonstrert i alle studier.

Det er ingen endelige kliniske bevis for forskjeller i omfanget av risiko for pneumoni mellom de ulike kortikosteroidproduktene til inhalasjon.

Leger bør være på vakt for mulig utvikling av pneumoni hos pasienter med kols, da kliniske kjennetegn på slike infeksjoner kan ligne symptomer på eksaserbasjoner ved kols.

Risikofaktorer for pneumoni hos pasienter med kols inkluderer røyking, høy alder, lav kroppsmasseindeks (BMI) og alvorlig kols.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Farmakokinetiske interaksjoner

Potente hemmere av CYP3A4 (f.eks. ketokonazol, itraconazol, vorikonazol, posakonazol, klaritromycin, telitromycin, nefazodon og HIV-proteasehemmere) vil sannsynligvis gi en betydelig økning i plasmanivåene av budesonid, og samtidig bruk bør unngås. Dersom dette ikke er mulig, bør tidsintervallet mellom administrasjon av hemmer og budesonid være så langt som mulig (se pkt. 4.4).

Den potente CYP3A4-hemmeren ketokonazol, 200 mg én gang daglig, økte i gjennomsnitt plasmanivåene av samtidig peroralt administrert budesonid (enkeltdose på 3 mg) seks ganger. Når ketokonazol ble administrert 12 timer etter budesonid, økte konsentrasjonen i gjennomsnitt bare tre ganger, noe som viste at separate administrasjonstider kan redusere økningen av plasmanivåene. Begrensede data om denne interaksjonen for høydose inhalert budesonid indikerer at en markert økning i plasmanivåene (i gjennomsnitt 4 ganger) kan forekomme dersom itraconazol, 200 mg én gang daglig, blir administrert sammen med inhalert budesonid (enkeltdose på 1000 mikrogram).

Farmadynamiske interaksjoner

Betablokkere kan svekke eller hemme effekten av formoterol. Symbicort skal derfor ikke gis sammen med betablokkere (inkludert øyedråper) dersom det ikke er helt nødvendig.

Samtidig behandling med kinidin, disopyramid, prokainamid, fenotiaziner og trisykliske antidepressiva kan forlenge QT_C-intervallet og øke risiko for ventrikulære arytmier.

I tillegg kan L-dopa, L-tyroksin, oksytocin og alkohol nedsette kardial toleranse overfor β_2 -sympatomimetika.

Samtidig behandling med monoamino-oksidasemhemmere inkludert legemidler med tilsvarende egenskaper slik som furazolidon og prokarbazin kan utløse hypertensive reaksjoner.

Det er en forhøyet risiko for arytmier hos pasienter som får samtidig anestesibehandling med halogenerte hydrokarboner.

Samtidig bruk av andre beta-adrenerge legemidler eller antikolinerge legemidler kan ha en mulig additiv bronkodilaterende effekt.

Hypokalemi kan øke risikoen for arytmier hos pasienter som behandles med digitalisglykosider.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Kliniske data vedrørende bruk av Symbicort eller samtidig behandling med formoterol og budesonid under graviditet er ikke tilgjengelig. Data fra en studie av embryoføtal utvikling hos rotte viste ingen evidens for tilleggseffekter av kombinasjonen.

Det finnes ikke adekvate data fra bruk av formoterol hos gravide kvinner. I reproduksjonsstudier på dyr har formoterol gitt bivirkninger ved svært høye systemiske eksponeringsnivå (se pkt. 5.3).

Data fra ca. 2000 graviditeter eksponert for inhalert budesonid viste ingen økning i teratogenitet. I dyrestudier er glukokortikosteroider vist å gi misdannelser (se pkt. 5.3). Dette er sannsynligvis ikke relevant hos mennesker gitt anbefalte doser.

Dyrestudier har også vist at prenatal påvirkning av glukokortikosteroider øker risiko for intrauterin veksthemming, kardiovaskulær sykdom hos voksne og permanent endring i tetthet av glukokortikoide reseptorer, og omsetning og opptreden av neurotransmittere ved eksponering under det teratogene doseringsintervallet.

Symbicort bør kun brukes under graviditet når nytten oppveier potensiell risiko.

Amming

Budesonid skilles ut i morsmelk. Man forventer imidlertid ingen effekter av budesonid hos ammende barn der mor behandles med terapeutiske doser. Det er ikke kjent om formoterol går over i morsmelk hos mennesker. Hos rotter har man observert små mengder formoterol i melk fra mordyret. Dersom man vurderer administrering av Symbicort til kvinner som ammer, bør man vurdere om nytten for moren er større enn den mulige risikoen for barnet.

Fertilitet

Det finnes ingen data tilgjengelig om hva slags effekt budesonid kan ha på fertilitet. I reproduksjonsstudier med dyr er det vist at formoterol kan medføre noe redusert fertilitet hos hannrotter ved høy systemisk eksponering (se pkt. 5.3).

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Symbicort har ingen eller ubetydelig påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner.

4.8 Bivirkninger

Siden Symbicort inneholder både budesonid og formoterol kan samme bivirkningsmønster forekomme som for enkeltsubstansene. Det er ikke observert økt forekomst av bivirkninger som følge av at de to substansene gis samtidig. De mest vanlige bivirkninger er farmakologisk forutsigbare bivirkninger av β_2 -adrenoseptoragonist behandling, som tremor og palpitasjoner. Disse er vanligvis milde og forsvinner som regel i løpet av få dagers behandling.

Bivirkninger forbundet med budesonid eller formoterol, er listet opp under etter organklasser og frekvens. Frekvens er definert som Svært vanlige ($\geq 1/10$), Vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), Mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$), Sjeldne ($\geq 1/10\,000$ til $< 1/1000$) og Svært sjeldne ($< 1/10\,000$):

Tabell 1

Organklasser	Frekvens	Bivirkninger
Infeksiøse og parasittære sykdommer	Vanlige	Candidainfeksjoner i orofarynx Pneumoni (hos kolspasienter)
Forstyrrelser i immunsystemet	Sjeldne	Umiddelbare og forsinkede overfølsomhetsreaksjoner som f.eks. eksem, urtikaria, pruritus, dermatitt, angioødem og anafylaktisk reaksjon
Endokrine sykdommer	Svært sjeldne	Cushings syndrom, binyrebarksuppresjon, veksthemming, nedsatt beinmineraltetthet
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer	Sjeldne	Hypokalemi
	Svært sjeldne	Hyperglykemi
Psykiatriske lidelser	Mindre vanlige	Aggresjon, psykomotorisk hyperaktivitet, angst, søvnforstyrrelser
	Svært sjeldne	Depresjon, adferdsrelaterte endringer (hovedsakelig hos barn)
Nevrologiske sykdommer	Vanlige	Hodepine, tremor
	Mindre vanlige	Svimmelhet
	Svært sjeldne	Smaksforstyrrelser
Øyesykdommer	Mindre vanlige	Tåkesyn (se også pkt. 4.4)
	Svært sjeldne	Katarakt og glaukom
Hjertesykdommer	Vanlige	Palpitasjoner
	Mindre vanlige	Takykardi
	Sjeldne	Hjertearytmier som f.eks. atrieflimmer, supraventrikulær takykardi, ekstrasystoler
	Svært sjeldne	Angina pectoris, forlengelse av QTc-intervallet
Karsykdommer	Svært sjeldne	Blodtrykksvariasjoner

Organklassesystem	Frekvens	Bivirkninger
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum	Vanlige	Mild irritasjon i halsen, hoste, dysfoni inkludert heshet
	Sjeldne	Bronkospasme
Gastrointestinale sykdommer	Mindre vanlige	Kvalme
Hud- og underhudssykdommer	Mindre vanlige	Blåmerker
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	Mindre vanlige	Muskelkramper

Candidainfeksjon i orofarynks skyldes legemiddeldeponering. Å råde pasienten til å skylle munnen med vann etter hver dose vil minske risikoen. Orofaryngal candidainfeksjon responderer som regel på topisk antifungal behandling uten at det er nødvendig å seponere det inhalerte kortikosteroidet.

Som med annen inhalasjonsbehandling kan paradoksalt bronkospasme forekomme i sjeldne tilfeller. Det rammer færre enn 1 av 10 000 mennesker, med en umiddelbar økning i hvesing og kortpustethet etter dosering. Paradoksalt bronkospasme responderer på en hurtigvirkende inhalert bronkodilator og skal behandles umiddelbart. Symbicort skal seponeres umiddelbart, pasienten må vurderes, og en alternativ behandling iverksettes om nødvendig (se pkt. 4.4).

Systemiske effekter av kortikosteroider til inhalasjon kan forekomme, spesielt ved høye doser forskrevet over lengre perioder. Det er mye mindre sannsynlig at disse effektene forekommer med inhalerte enn med perorale kortikosteroider. Mulige systemiske effekter inkluderer Cushings syndrom, cushingoide trekk, binyrebarksuppresjon, veksthemming hos barn og ungdom, nedsatt benmineraltetthet, katarakt og glaukom. Økt mottakelighet overfor infeksjoner og nedsatt evne til å tilpasse seg stress kan også forekomme. Effekter er sannsynligvis avhengig av dose, eksponeringstid, samtidig og tidligere steroideksponering og individuell følsomhet.

Behandling med β_2 -adrenoseptoragonister kan føre til økte nivåer av insulin, frie fettsyrer, glyserol og ketonlegemer i blodet.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via meldeskjema som finnes på nettsiden til Statens legemiddelverk: www.legemiddelverket.no/meldeskjema.

4.9 Overdosering

Det er sannsynlig at overdosering med formoterol vil gi bivirkninger som er typiske for β_2 -adrenoseptoragonister: tremor, hodepine, palpitasjoner. Isolerte tilfeller av takykardi, hyperglykemi, hypokalemi, forlenget QT_C-intervall, arytmier, kvalme og oppkast er rapportert. Det kan være aktuelt å gi støttebehandling og symptomatisk behandling. En dose på 90 mikrogram formoterol gitt i løpet av 3 timer til pasienter med akutt bronkial obstruksjon har ikke vist noen sikkerhetsrisiko.

Akutt overdosering med budesonid, selv med svært høye doser, forventes ikke å være et klinisk problem. Ved kronisk bruk i høye doser kan systemiske effekter av glukokortikosteroider, som hyperkortisisme og binyrebarksuppresjon, forekomme.

Dersom behandlingen med Symbicort må stanses som følge av overdose av formoterol, skal behandling med passende kortikosteroid til inhalasjon vurderes.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Midler ved obstruktiv lungesykdom: Adrenergika, midler til inhalasjon.
ATC kode: R03A K07

Virkningsmekanisme og farmakodynamiske effekter

Symbicort inneholder formoterol og budesonid, som har ulike virkningsmekanismer og som har additive effekter med hensyn på å redusere KOLS-eksaserbasjoner.

Budesonid

Budesonid er et glukokortikosteroid som har en doseavhengig antiinflammatorisk effekt i lungene når det inhaleres, noe som reduserer symptomer og gir færre KOLS-eksaserbasjoner. Inhalert budesonid gir mindre alvorlige bivirkninger enn systemiske kortikosteroider. Den eksakte virkningsmekanismen for den antiinflammatoriske effekten av glukokortikosteroider er ikke kjent.

Formoterol

Formoterol er en selektiv β_2 -adrenoseptoragonist som, når den inhaleres, fører til hurtig og langtidsvirkende relaxering av glatt bronkialmuskulatur hos pasienter med luftveisobstruksjon. Den bronkodilerende effekten er doseavhengig og inntreffer innen 1-3 minutter. Effekten varer i minst 12 timer etter en enkelt dose.

Klinisk effekt og sikkerhet

Effekt og sikkerhet av Symbicort (inhalasjonsaerosol, suspensjon) 160 mikrogram/4,5 mikrogram for symptomatisk behandling av pasienter med KOLS ble evaluert i to 12-måneders studier (studiene 001 og 003) og en 6-måneders studie (studie 002). Symbicort 160 mikrogram/4,5 mikrogram, 2 inhalasjoner 2 ganger daglig, ble sammenlignet med korresponderende dose formoterolfumaratdihydrat (4,5 mikrogram, 2 inhalasjoner 2 ganger daglig) i studiene 001, 002 og 003, og med korresponderende dose budesonid (160 mikrogram, 2 inhalasjoner 2 ganger daglig) i studie 002.

De primære endepunktene var pre-dose FEV₁ og 1 time post-dose FEV₁ (studiene 001 og 002) og KOLS-eksaserbasjoner (studie 003). Totalt 4887 pasienter med moderat til alvorlig KOLS ble randomisert til de 3 studiene og av disse brukte 1178 Symbicort 160 mikrogram/4,5 mikrogram. Inklusjonskriteriene for alle 3 studiene var pre-bronkodilator FEV₁ < 50 % av forventet normalverdi. Median post-bronkodilator FEV₁ ved screening i studiene var 39 % av forventet normalverdi.

I studiene 001 og 002 var Symbicort 160 mikrogram/4,5 mikrogram bedre enn placebo for post-dose FEV₁ (gjennomsnittlig økning på henholdsvis 180 ml og 170 ml) og pre-dose («through») FEV₁ (gjennomsnittlig økning på henholdsvis 90 ml og 80 ml).

I studiene 001 og 002 var Symbicort 160 mikrogram/4,5 mikrogram også bedre enn formoterol for post-dose FEV₁ (gjennomsnittlig økning på henholdsvis 30 ml og 40 ml) og pre-dose («through») FEV₁ (gjennomsnittlig økning på henholdsvis 40 ml og 40 ml).

I 12-månedersstudien (001) resulterte Symbicort 160 mikrogram/4,5 mikrogram i statistisk signifikant og klinisk relevant reduksjon av alvorlige eksaserbasjoner (definert som forverring av KOLS som krevde bruk av perorale steroider og/eller sykehusinnleggelse), med 37 % reduksjon i forekomsten av eksaserbasjoner (p<0,001) sammenlignet med placebo, og 25 % reduksjon i forekomsten av eksaserbasjoner (p=0,004) sammenlignet med formoterol. Symbicort reduserte signifikant risikoen for den første, alvorlige eksaserbasjonen med 34 % sammenlignet med placebo (p<0,001), og med 23 % sammenlignet med formoterol (p=0,015).

Symbicort 160 mikrogram/4,5 mikrogram reduserte også signifikant tungpustethet, daglig bruk av anfallsmedisin, nattlige oppvåkninger og forbedret helserelatert livskvalitet (målt ved St. George's Respiratory Questionnaire totalscore) sammenlignet med placebo i begge studiene.

Serie-FEV₁-målinger over 12 timer ble innhentet i undergrupper av pasienter i studiene 001 og 002. Median tid til bronkodilasjon (> 15 % forbedring av FEV₁) ble sett ved 5 minutter hos pasienter som fikk Symbicort 160 mikrogram/4,5 mikrogram. Maksimal forbedring i FEV₁ ble oppnådd ca. 2 timer etter dosering, og effekten etter dosering med bronkodilator varte som regel i 12 timer.

I en annen 12-månedersstudie (003) resulterte Symbicort 160 mikrogram/4,5 mikrogram i statistisk signifikant reduksjon av alvorlige eksaserbasjoner sammenlignet med formoterol, med 35 % reduksjon i antall eksaserbasjoner ($p < 0,001$) og 21 % reduksjon i risikoen for den første eksaserbasjonen ($p = 0,026$).

Behandlingen var godt tolerert. Evaluering av sikkerhet i de 3 studiene viste en sikkerhetsprofil for Symbicort som var iht. de etablerte profilene for Symbicort Turbuhaler og ved inhalering av budesonid og formoterol som enkeltsubstanser.

Pediatrisk populasjon

Det er ikke relevant å bruke Symbicort 160 mikrogram/4,5 mikrogram til barn eller ungdom for symptomatisk behandling av KOLS.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon

Etter administrering av Symbicort (inhalasjonsaerosol, suspensjon) 160 mikrogram/4,5 mikrogram (2 eller 4 inhalasjoner 2 ganger daglig) i 5 dager til friske personer, økte plasmakonsentrasjonen av budesonid generelt proporsjonalt med dosen. Akkumulasjonsindeksen for gruppen som fikk 2 inhalasjoner 2 ganger daglig var 1,32 for budesonid og 1,77 for formoterol.

I en enkeltdosestudie ble 12 inhalasjoner Symbicort (inhalasjonsaerosol, suspensjon) 80 mikrogram/4,5 mikrogram (totaldose 960/54 mikrogram) administrert til pasienter med KOLS. Gjennomsnittlig maksimal plasmakonsentrasjon av budesonid på 3,3 nmol/l ble oppnådd 30 minutter etter administrasjon, mens gjennomsnittlig maksimal plasmakonsentrasjon på 167 pmol/l av formoterol ble raskt oppnådd, 15 minutter etter dosering.

I en enkeltdosestudie ble 8 inhalasjoner Symbicort (inhalasjonsaerosol, suspensjon) 160 mikrogram/4,5 mikrogram (totaldose 1280/36 mikrogram) og Symbicort Turbuhaler 160 mikrogram/4,5 mikrogram (totaldose 1280/36 mikrogram) administrert til friske frivillige. Symbicort (inhalasjonsaerosol, suspensjon) leverte tilsvarende mengde virkestoff til den systemiske sirkulasjonen som Symbicort Turbuhaler. AUC for budesonidkomponenten i Symbicort (inhalasjonsaerosol, suspensjon) var 90 % sammenlignet med komparatoren Turbuhaler. AUC for formoterolkomponenten i Symbicort (inhalasjonsaerosol, suspensjon) var 116 % sammenlignet med komparatoren Turbuhaler.

Den systemiske eksponeringen for budesonid og formoterol fra Symbicort (inhalasjonsaerosol, suspensjon) 160 mikrogram/4,5 mikrogram med og uten **AeroChamber Plus Flow Vu**-inhalasjonskammer ble undersøkt i en studie med friske frivillige.

Total systemisk eksponering for Symbicort (inhalasjonsaerosol, suspensjon) administrert via **AeroChamber Plus Flow Vu**-inhalasjonskammer var forhøyet sammenlignet med uten inhalasjonskammer, hvor gjennomsnittlig AUC var 68 % og 77 % høyere for henholdsvis budesonid og formoterol. De høyeste eksponeringsøkningene med inhalasjonskammer ble imidlertid observert hos deltagere som viste lav eksponering uten inhalasjonskammer (mest sannsynligvis på grunn av dårlig inhalasjonsteknikk).

Det er ikke påvist farmakokinetiske interaksjoner mellom budesonid og formoterol.

Distribusjon og biotransformasjon

Plasmaproteinbinding er ca. 50 % for formoterol og 90 % for budesonid. Distribusjonsvolumet er ca. 4 l/kg for formoterol og 3 l/kg for budesonid. Formoterol inaktiveres via konjugeringsreaksjoner

(aktive O-demetylerede og deformylerede metabolitter dannes, men sees i hovedsak som inaktive konjugater). Budesonid metaboliseres i høy grad (cirka 90 %) via førstepassasjemetabolisme i lever til metabolitter med lav glukokortikosteroid-aktivitet. Glukokortikosteroid-aktivitet for hovedmetabolittene, 6 β -hydrokso-budesonid og 16 α -hydrokso-prednisolon, er mindre enn 1 % av aktiviteten til budesonid. Det er ingen tegn til metabolske interaksjoner eller fortrenningsreaksjoner mellom formoterol og budesonid.

Eliminasjon

Hoveddelen av en dose av formoterol transformeres via levermetabolisme etterfulgt av renal eliminasjon. Etter inhalasjon utskilles 8 % til 13 % av den avgitte dosen av formoterol uforandret i urinen. Formoterol har høy systemisk clearance (ca. 1,4 l/min) og den terminale eliminasjonshalveringstiden er gjennomsnittlig 17 timer.

Budesonid elimineres via metabolisme hovedsakelig katalysert av CYP3A4-enzymet. Metabolittene av budesonid elimineres uforandret eller i konjugert form via urin. Kun ubetydelige mengder uforandret budesonid er påvist i urinen. Budesonid har høy systemisk clearance (ca. 1,2 l/min) og plasma eliminasjonshalveringstiden etter i.v. dosering er gjennomsnittlig 4 timer.

Farmakokinetiske data for budesonid og formoterol hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon er ikke kjent. Økt systemisk eksponering for budesonid og formoterol kan forekomme hos pasienter med leversykdom.

Linearitet/ikke-linearitet

Systemisk eksponering for både budesonid og formoterol korrelerer lineært med administrert dose.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

De toksiske effektene sett i dyrestudier med budesonid og formoterol gitt i kombinasjon eller enkeltvis var effekter assosiert med forsterket farmakologisk aktivitet.

I reproduksjonsstudier med dyr har kortikosteroider slik som budesonid vist å kunne forårsake misdannelser (åpen gane, skjelettmisdannelser). Resultatene av disse dyrestudiene synes imidlertid ikke å være relevante for mennesker ved anbefalt dosering. Reproduksjonsstudier med formoterol hos dyr har vist en noe nedsatt fertilitet hos hannrotter ved høy systemisk eksponering. Ved betydelig høyere doser enn de som oppnås i klinisk bruk har man observert implantasjonstap samt nedgang i overlevelse hos for tidlig fødte individer og nedsatt fødselsvekt. Resultater fra dyrestudier synes ikke å være relevante for mennesker.

Prekliniske data med KFK-fri drivgass HFA 227 indikerer ingen spesiell fare for mennesker basert på konvensjonelle studier av sikkerhetsfarmakologi, toksisitetstester ved gjentatt dosering, gentoksisitet, karsinogenitet eller reproduksjon- og utviklingstoksitet.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Apafluran (HFA 227)
Povidon
Makrogol 1000

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

Holdbarheten for Symbicort er 2 år i uåpnet pakning. Holdbarheten etter at folieposen er åpnet er 3 måneder.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

For best mulig resultat, bør dette legemidlet ha romtemperatur før bruk. Skal ikke oppbevares i kjøleskap eller fryses. Beskyttes mot frost og direkte sollys. Sett beskyttelseshetten godt på, og smekk den på plass etter bruk.

Slik som for de fleste inhalerte legemidler i beholder under trykk, kan den terapeutiske effekten av dette legemidlet avta når beholderen er kald. Dette legemidlet skal ha romtemperatur før bruk. Beholderen inneholder væske under trykk. Skal ikke utsettes for temperaturer over 50 °C. Stikk ikke hull på beholderen. Beholderen må ikke ødelegges, punkteres eller brennes, selv om den ser ut til å være tom.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Innvendig overflatebehandlet beholder under trykk laget av aluminium, forseglet med en doseringsventil og festet til en dose-teller. Beholderen er plassert i en rød utløser av plast der det inngår et hvitt plastikkmunnstykke og en integrert grå beskyttelseshette. Etter klargjøring avgir hver inhalator 120 doser budesonid/formoterolfumaratdihydrat 160/4,5 mikrogram. Inhalatorene er pakket individuelt i en foliebelagt pose som inneholder tørkemiddel.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon

Ingen spesielle forholdsregler.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

AstraZeneca AS, Postboks 6050, Etterstad, 0601 Oslo

8. MARKEDSFØRINGSTILLATESNUMMER (NUMRE)

14-10356

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 24.05.2016

Dato for siste fornyelse: 03.03.2021

10. OPPDATERINGSDATO

26.02.2021