Svar på Medicintilskudsnævnets høring over nævnets forslag til indstilling af 19. januar 2015 om tilskudsstatus for lægemidler mod astma og KOL.

Vi har modtaget høringssvar fra følgende:

Astma-Allergi Danmark
AstraZeneca
Boehringer Ingelheim Danmark
Danmarks Apotekerforening
Danmarks Lungeforening
Danmarks Lungeforening, Rødovre
Dansk Pædiatrisk Selskab
Dansk Selskab for Allergologi og Dansk Lungemedicinsk Selskab
Dansk Selskab for Almen Medicin
GlaxoSmithKline 1
GlaxoSmithKline 2
LIF
Novartis
Sandoz
Teva (Aerobec)
Teva (Duoresp)

Medicintilskudsnævnet, den 22. maj 2015

NIKOLAI LAURSEN - 9102

Fra: Medicintilskud
Sendt: 17. april 2015 16:05
Til: NIKOLAI LAURSEN - 9102; MITRA SALOUT - 9386
Emne: VS: Revurdering af tilskudsstatus for lægemidler mod astma og KOL i ATC-gruppe R03

Fra: Betina Hjorth [mailto:bh@astma-allergi.dk]
Sendt: 17. april 2015 14:00
Til: medicintilskudsnaevnet
Emne: Revurdering af tilskudsstatus for lægemidler mod astma og KOL i ATC-gruppe R03

Til Medicintilskudsnævnet
medicintilskudsnaevnet@dkma.dk

Revurdering af tilskudsstatus for lægemidler mod astma og KOL i ATC-gruppe R03

Astma-Allergi Danmark takker for muligheden for at kunne komme med bemærkninger til "Forslag til indstilling vedr. Revurdering af tilskudsstatus for lægemidler mod astma og KOL i ATC-gruppe R03".
Vi anerkender at økonomi også er en præmis for tilskudsstatus.
Som patientforening mener vi dog overordnet, at valg af rette behandling bør ske på baggrund af patientpræferencer, inhalationsteknik og kun sekundært pris.

Astma-Allergi Danmark har desuden følgende bemærkninger:

- Medicintilskudsnævnet anser de enkelte lægemiddelstoffer inden for de forskellige grupper for at være ligeværdige, da behandlingsvejledningen fra Dansk Lungemedicinsk Selskab ikke skelner mellem de enkelte lægemiddelstoffer inden for de forskellige grupper.
  Det står ikke i vejledningen at medicinen er ligeværdig, eller at der ikke kan være forskel for den enkelte patient. Der er slet ikke omtalt.
  Astma-Allergi Danmark ønsker derfor at få klarlagt, om de enkelte lægemidler altid kan anses for ligeværdige, for den enkelte patient.
  Astma-Allergi Danmark er af den opfattelse, at der for den enkelte patient kan være forskel på, hvordan man reagerer på de enkelte indholdsstoffer. Af den grund finder vi det overordnet betænkeligt, at der differentieres på tilskudsstatus.
  Såfremt Medicintilskudsnævnet fastholder, at kun de billigste præpater skal have generelt tilskud, bør det også være en mulighed for lægen om at ansøge om klausuleret tilskud, fx med formuleringen "ikke muligt at patienten overgår til andet indholdsstof".

- Medicintilskudsnævnet mener ikke at der er belæg for at anbefale dosering 1 gang dagligt fremfor 2 gange dagligt af hensyn til adherence og henviser til kilde 13.
  Denne kilde handler tilsyneladende alene om KOL behandling.
  Astma-Allergi Danmark efterspørger derfor dokumentation for, at det samme gælder ved astma, da vi er bekendt med, at der findes belæg for, at der er bedre adherence ved astma med medicin en gang daglig.
  Astma-Allergi Danmark vurderer desuden, at det for mange astmapatienter kan forbedre livskvaliteten, hvis de kun konfronteres med behandling af deres kroniske sygdom en gang om dagen.

- Idet mangelfuld compliance ofte er skyld i manglende sygdomskontrol ved lungesygdomme, er det centralt, at Medicintilskudsnævnet mener, at langt de fleste personer uproblematisk kan skifte fra et device til et andet. Astma-Allergi Danmark efterspørger dokumentationen herfor, da det er vores erfaring at det for mange patienter forholder sig anderledes.

- Hvis forslaget gennemføres, forudser vi, at rigtig mange astmapatienter inden for kort tid skal skifte device og skal oplæres i korrekt inhalationsteknik. Det giver en øget arbejdsbyrde for lægerne og apotekerne. Astma-Allergi Danmark mener at der derfor bør etableres en kontrolfunktion der kvalitetssikrer, at der sker den fornødne uddannelse af patienten, da vi allerede nu er bekendt med tilfælde, hvor oplæring i korrekt inhalationsteknik ved skift af device har været mangelfuld.

- Argumentet for at kunne opnå klausuleret tilskud handler udelukkende om "velbehandlede patienter". Astma-Allergi Danmark mener, at alle (også nydiagnosticerede og de svært behandlelige) astmapatienter som ikke opnår tilfredsstillende astmakontrol på **medicin** med generelt tilskud, bør kunne opnå klausuleret tilskud.

- Astma-Allergi Danmark er enig i, at det for patienten er hensigtsmæssigt med så få forskellige devices som muligt. For nye patienter kan det ikke opfyldes såfremt man har vurderet at en ny patient skal bruge fx Bricanyl Turbohaler som SABA i Trin 1 og sygdommen derefter forværres og man går til Trin 2 og skal have ICS, hvor der ikke er generelt tilskud til fx Spirocort Turbohaler. Her vil patienten enten skulle have 2 devices eller oplæres i nyt device, på begge typer medicin, som for den enkelte kan være svær at håndtere og dermed medføre, at patienten ikke får en velkontrolleret astma.
  Argumentet for at kunne opnå klausuleret tilskud handler udelukkende om "velbehandlede patienter". Astma-Allergi Danmark mener, at alle (også nydiagnosticerede og de svært behandlelige) astmapatienter som ikke opnår tilfredsstillende astmakontrol på **device** med generelt tilskud, bør kunne opnå klausuleret tilskud.

- Astma-Allergi Danmark er umiddelbart betænkelige ved om forslaget besværliggør lægens mulighed for at trappe behandlingen ned til laveste niveau af medicin der sikrer astmakontrol med de produkter der er indstillet til generelt tilskud eller om der er risiko for at patienten får unødig megen medicin, og evt. bivirkninger heraf.

- Har Medicintilskudsnævnet taget stilling til hvad der vil der ske, hvis det på nuværende tidspunkt billigste præparat på markedet bliver dyrere end et andet præparat? Vil patienterne så endnu engang skulle skifte device og dermed oplæres i et nyt inhalationssystem? Har Medicintilskudsnævnet haft med i overvejelserne om hvor tit dette vil kunne forekomme? Er det undersøgt, hvor mange gange en patient kan skifte device før det får en negativ konsekvens for inhalationsteknikken og sygdomskontrollen?
  Astma-Allergi Danmark mener, at der med det nuværende forslag, er risiko for, at tilfældigheder i markedskræfterne afgør, hvilken medicin patienterne ordineres.

Såfremt der er behov for uddybende bemærkninger, står vi naturligvis til rådighed for dette

Med venlig hilsen

Astma-Allergi Danmark
Betina Hjorth
Rådgivningschef

Fra: NIKOLAI LAURSEN - 9102 [mailto:nil@dkma.dk]
Sendt: 20. januar 2015 11:38
Til: 'info@lunge.dk'; Info; 'epost@kolforeningen.dk'; 'info@lungepatient.dk'; 'dh@handicap.dk'; 'info@danskepatienter.dk'; 'pfs@pfsdk.dk'
Emne: Høring over forslag til fremtidig tilskudsstatus for medicin mod astma og KOL

Til Patientforeninger

Vi er i gang med at revurdere tilskudsstatus for lægemidler mod astma og KOL (ATC-gruppe R03) og har nu færdiggjort et forslag til indstilling. Forslaget kan læses på Sundhedsstyrelsens hjemmeside: http://sundhedsstyrelsen.dk/da/nyheder/2015/hoering-over-medicintilskudsnaevnets-forslag-til-tilskudsstatus-for-medicin-mod-astma-og-kol.

I dette forslag lægger vi op til, at der fremover bør være generelt tilskud til den mest hensigtsmæssige og rationelle medicin inden for astma og KOL. Vi mener, at et rationelt valg af inhalationsmedicin bør være baseret på effekt og pris - uanset device og doseringshyppighed. Vi mener ikke, at der er belæg for at anbefale ét inhalationsdevice frem for et andet, og derfor kan efter vores vurdering langt hovedparten af patienterne uproblematisk skifte fra ét device til et andet.

På baggrund af ovenstående anbefaler vi at de billigste inhalationsspray og inhalationspulvere i hver lægemiddelgruppe bevarer generelt tilskud. Vi anbefaler endvidere, at de dyrere lægemidler inden for hver gruppe ændrer tilskudsstatus til generelt klausuleret tilskud til velbehandlede patienter i de helt særlige situationer, hvor lægen vurderer, at det ikke er muligt at oplære patienten i brug af et inhalationsdevice med et lægemiddel i samme gruppe med generelt tilskud uden klausulering.

Vi mener, at denne anbefaling støtter godt op om den indsats, der foregår i flere regioner, for at tilskynde lægerne til at udskrive de billigste inhalationslægemidler.

Vi anbefaler desuden, at det generelle tilskud til de orale beta-2-agonister bortfalder. Baggrunden for dette er, at det generelt anbefales at anvende inhalationsbehandling. Hertil kommer, at de orale beta-2-agonister har flere bivirkninger end inhalationsbehandling.

Høring
Vores forslag er nu sendt i partshøring hos de berørte virksomheder.

Hvis I har bemærkninger til forslaget, beder vi jer sende disse til os senest den **20. april 2015** – gerne per mail til medicintilskudsnaevnet@dkma.dk. Herefter vil vi genoptage vores drøftelser og på baggrund af bl.a. de indkomne høringssvar arbejde videre med vores indstilling til Sundhedsstyrelsen.

Jeres eventuelle høringssvar vil i overensstemmelse med "Vejledning om procedure for revurderinger af lægemidlers tilskudsstatus af den 8. juni 2005" blive offentliggjort på Sundhedsstyrelsens hjemmeside.

Denne mail er sendt til:
(Hvis I mener, at andre patientforeninger også bør høres, beder vi jer venligst om at give os besked.)

Alfa-1 Danmark
Astma-allergi Danmark
Danmarks Lungeforening
KOLforeningen
LungePatient.dk

og

Danske Handicaporganisationer
Danske Patienter
Patient Foreningernes Samvirke

Desuden er en række videnskabelige selskaber, Lægeforeningen, PLO og Apotekerforeningen orienteret om høringen.

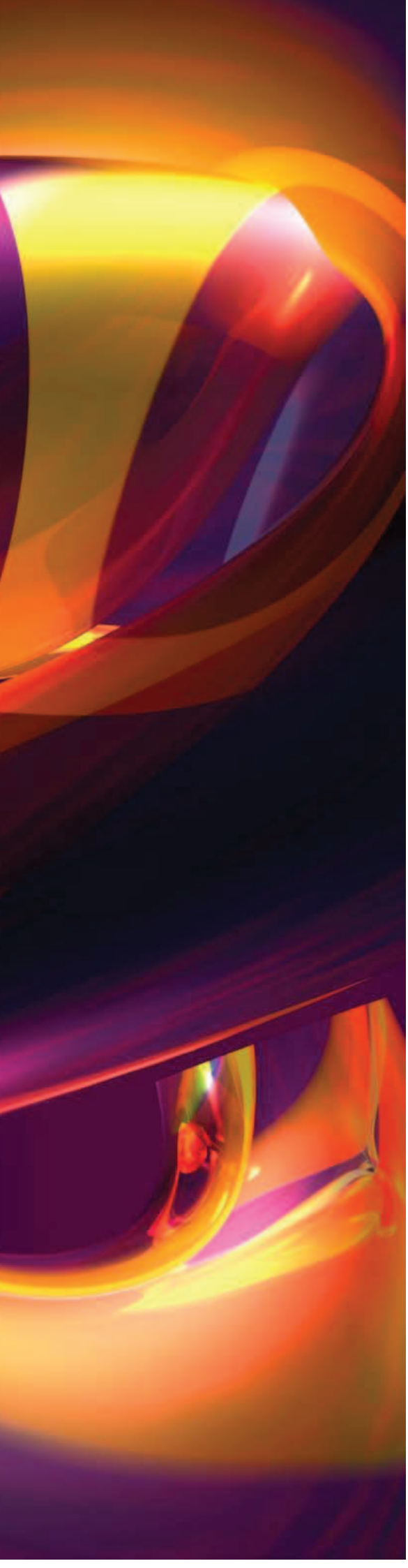
Baggrund
I kan læse mere om revurdering af lægemidlers tilskudsstatus, herunder om baggrund, procedure, kriterier for generelt tilskud, beslutninger, beslutningsgrundlag, status, information mv. her http://sundhedsstyrelsen.dk/da/medicin/tilskud/generelle-tilskud/revurdering

I kan abonnere på nyheder fra Sundhedsstyrelsen her:
http://sundhedsstyrelsen.dk/da/nyheder/abonner
Sæt flueben i kategorien Tilskud til medicin, som ligger under Medicin og medicinsk udstyr. I vil så modtage kommende nyheder vedrørende revurdering af tilskudsstatus samt øvrige nyheder inden for tilskud til medicin.

I er velkomne til at kontakte mig, hvis I har spørgsmål.

Nikolai Laursen
Sekretær for Medicintilskudsnævnet
T (dir) +45 44 88 91 02
nil@dkma.dk

Medicintilskudsnævnet
Sekretariatet
Axel Heides gade 1
2300 København S
medicintilskudsnaevnet@dkma.dk



Revurdering af tilskudsstatus for lægemidler mod astma og KOL: ATC-gruppe R03.

AstraZenecas 2. høringssvar til Sundhedsstyrelsen

Att.:

Medicintilskudsnævnet

Axel Heides Gade 1, 2300 København S.

17. april 2015
AstraZeneca A/S, Arne Jacobsens Allé 13 4. Sal. 2300 Kbh S

Sammenfatning

AstraZeneca har noteret sig, at Medicintilskudsnævnet har indstillet til at Oxis turbuhaler, Spirocort turbuhaler, Symbicort turbuhaler og Symbicort Forte turbuhaler skal omstilles fra generelt tilskud til generelt klausuleret tilskud.
Med flg. klausuler:

Symbicort+Symbicort Forte turbuhaler: *"Velbehandlede patienter med astma eller KOL i de helt særlige situationer, hvor lægen vurderer at det ikke er muligt at oplære patienten i brug af et inhalationsdevice med en kombination af et langtidsvirkende beta-2-agonist og et inhalationssteorid med generelt tilskud uden klausulering. Herudover til børn under 12 år".*

Oxis turbuhaler: *"Velbehandlede patienter med astma eller KOL i de helt særlige situationer, hvor lægen vurderer, at det ikke er muligt at oplære patienten i brug af et inhalationsdevice med en langtidsvirkende beta-2-agonist med generelt tilskud uden klausulering".*

Spirocort turbuhaler *"Velbehandlede patienter med astma i de helt særlige situationer, hvor lægen vurderer, at det ikke er muligt at oplære patienten i brug af et inhalationsdevice med et inhalationssteroid med generelt tilskud uden klausulering".*

AstraZeneca ønsker i det følgende at argumentere for rationalet for at opretholde det generelle tilskud uden klausul for ovenstående turbuhaler produkter.

Besparelses potentialet.

For at imødekomme besparelses målet for revurdering af R03, valgte AstraZeneca med virkning fra den 29.09.2014 at sænke AIP prisen på begge pakninger af Symbicort Forte (budesonid/formoterol) med 20 %. - Det svarer til en ca. 16 % nedsættelse på ESP niveau (A-pris inkl. parallelimport på apoteket) (www.medicinpriser.dk)

ESP omsætning for Symbicort turbuhaler var i 2013: 315.791.000 dkr.
Symbicort Forte andel af total omsætning (landsplan): 61 % i volumen 72 % i salg.

AstraZeneca har derfor allerede bidraget med en årlig besparelse
på 315.791.000 x 0,72 x 0,16 = 36,4 mill. dkr. (ESP priser).

På grund af den significante prisforskel på Symbicort produkterne i Europa, var det forventet at parallelimportørerne stadig ville være konkurrencedygtige efter denne prisreduktion. Det har vist sig at holde stik og parallelimportørerne har siden ultimo oktober 2014 haft A-pris niveau og ligget mellem 8 -10% under ESP prisen i gennemsnit i forhold til Symbicort Forte fra AstraZeneca, dermed kommer den reelle besparelse på ca. 40 mill. dkr. årligt.

Medicintilskudsnævnets har som udgangspunkt valgt at indstille det billigste analoge alternativ til forsat generelt tilskud. I tilfældet Budesonid, virker en anbefaling af skift af device og deraf følgende omkostninger forbundet med dette irrationelt. Når der f.eks. kigges på A-pris niveauet for takst perioden 13.04 - 27.04.2015, hvor Giona Easyhaler 200 mcg; 200 doser fra Orion har hævet AIP prisen med 64,6%, således at prisforskellen til billigste Pulmicort Turbuhaler 200 mcg; 200 doser nu kun er 2%.

Besparelsespotentialet for omlægning af tilskud for lægemidler indenfor R03 bør også ses i lyset af nogle af konklusionerne fra rapporten *"Konsekvensen"af en" revurdering med fokus på ændret tilskudsstatus til kardiovaskular medicin:*
Analyser af sammenhænge mellem ændret tilskudsstatus og medicin compliance, blodtrykskontrol og kontakter til almen praksis/sygehus".

Følgende konklusioner fra rapporten ønskes fremhæves:

Kontakter til praksis og sygehus

"*Der var væsentlig flere kontakter til almen praksis og ambulante kontakter til sygehuse end forventet. Det har givet en øget arbejdsbelastning både i almen praksis og på sygehusene samt økonomiske konsekvenser".*

"For patienter der skifter, er der et øget antal kontakter i op til 8 måneder efter et skift".

"Når man ser på kontakter til almen praksis for patienter behandlet med revurderingsmedicin, er der en stigning i antallet af konsultationer og email-kontakter til praksis i forhold til, hvad man ville have forventet. Der ses ca.158.000 flere konsultationer og 71.000 flere e-mail-kontakter end vanligt".

"For diagnosen stroke var der en stigning på 1.659 ambulante kontakter i 2009 i forhold til det forventede antal kontakter, mens der var henholdsvis 1.348, 3.671 og 7.471 flere kontakter for AMI, IHD og hypertension. Omregnet giver det en merudgift for ambulante kontakter på 29,1 mio. kr."

Compliance

"*Medicin compliance faldt under revurderingen. Det var mere problematisk at skifte fra en lægemiddelgruppe til en anden (A2A til ACE "billig") end at skifte inden for samme lægemiddelgruppe (ACE" "dyr" til "ACE" "billig").*

Dødelighed

"*Denne stigning på 18% i dødelighed fra juni 2009 til juli 2009 er sammenfaldende med sidste frist for revurdering I i juli måned 2009 og det største antal medicinskift i juli og august måned 2009. I andre år (2005-2011) ses ikke en øget dødelighed i juli måned".*

Samlet økonomisk vurdering:

"Der er metodemæssigt kun medregnet første ambulante kontakt for de respektive diagnoser, da data oprindeligt ikke indeholdt datoer for efterfølgende ambulante besøg. Det betyder,at udover den første ambulante kontakt, vil der i reglen være efterfølgende kontroller/besøg i samme ambulatorie for at monitorere behandlingen af sygdommen. Så hvis hver enkelt ambulante kontakt medfører i gennemsnit 4-5 ekstra ambulante kontroller, skal udgifterne til ambulant kontakt ganges med en faktor 4-5. Derfor kan den reelle udgift til ambulante kontakter til sygehus være væsentlig højere end aktuelle beregning viser".

"I herværende rapport vurderes, hvordan revurdering af tilskudsstatus inden for kardiovaskular medicin påvirker compliance, blodtrykskontrol og kontakter til sygehus/almen praksis".

"Analyserne viser påvirkning af disse parametre som konsekvens af ændret tilskudsstatus. Inden for andre kroniske sygdomme vil der sandsynligvis være tilsvarende sammenhænge,

da compliance og sygdomskontrol primart er associeret med personkarakteristika og ydre omstændigheder fremfor med den enkelte sygdom".

"Inden for hver lægemiddelgruppe, der er blevet revurderet, vil der være mulige kliniske situationer med udvikling af følgesygdomme som konsekvens af ændret behandling".

"Det afgørende ved fremtidige revurderinger er at identificere de sårbare patientgrupper, som man må forvente vil være i øget risiko for udvikling af følgesygdomme – dels for at forhindre øgede omkostninger, men ligeledes for at forhindre, at et medicinskift som følge af tilskudsændringer fører til følgesygdomme hos patienten".

Udfra ovenstående konklusioner fra rapporten, synes det rimeligt at antage, at omlægning af tilskud inden for kroniske sygdomme som astma og KOL, med et større skifte til device (her Easyhaler) med dårligere holdbarhed efter anbrud, større følsomhed overfor fugt, mere omfattende aktivering før inhalation og risiko for dobbelt dosering vil medføre et lignende eller større ressource træk i både primær og sekundær sektor. Dette ikke mindst set i lyset af at populationen af KOL patienter, i en stor udstrækning udgøres af ældre og mere ressourcesvage borgere.

Det underbygges bl.a. af følgende problemstillinger vedr. skift af inhalationsdevices.

Inhalationsteknik ifm. skift mellem inhalationsdevices:

Korrekt inhalationsteknik er nødvendig for at opnå det fulde udbytte af inhaleret medicin (Azouz and Chrystyn, 2012), men inhalatorer bruges ofte forkert, medmindre patienter får tilstrækkelig instruktion (Lavorini et al., 2008;Molimard et al., 2003). Gentagen træning i brug af inhalationsdevices er desuden nødvendig for at opretholde en korrekt inhalationsteknik. Det har således vist sig, at mere end 1/3 af patienter ikke formår at bruge deres inhalationsdevice korrekt allerede 3 dage efter de er blevet instrueret (Lenney et al., 2000;Nimmo et al., 1993;Takemura et al., 2011). Særligt ældre, kan have problemer med at lære inhalations teknikken. Det er påvist, at patienter kun husker mellem en tredjedel - halvdelen af lægens anvisninger, hvilket kan medføre non-compliance (Christophersen and B, 1997). Desuden er sandsynligheden for succes med et bestemt inhalationsdevice associeret med patientens foretrukne device (Lenney et al., 2000).

Evt. besparelser med brug af billigere analoge lægemidler bør derfor holdes op imod øgede omkostninger i forbindelse med 1) gentagen træning af nyt device fra sundhedspersonale og 2) forværret astma eller KOL, når patienten er ude af stand til eller ikke er villig til at bruge det analoge inhalationsdevice korrekt (Bjornsdottir et al., 2013).

Desuden, viste et observationsstudie foretaget af Molimard et al i 2003, at en høj andel af læger overestimerer brugen af korrekt inhalationsteknik (Molimard et al., 2003).

Dette kan naturligvis have en betydning for kvantiteten og kvaliteten af inhalationsinstruktioner, som lægen giver til sine patienter.

Derudover, er det altafgørende at også sundhedspersonalet har den fornødne teknik i brugen af inhalationsdevices for at kunne sikre deres patienter en korrekt håndtering og for at kunne være i stand til at vurdere evt. fejl (Lavorini et al., 2008;Melani, 2007). Så et vigtigt spørgsmål i processen omkring de sundhedsøkonomiske besparelser bør desuden være, hvordan en nødvendig træning af inhalationsteknik ikke kun af patienter, men også af sundhedspersonalet kan sikres, opretholdes og måles.

Det er til slut værd at bemærke, at det belgiske lægemiddelagentur **ikke** anbefaler skift mellem inhalerede lægemidler. Dels fordi der kan være betydelige forskelle i lægemiddeldosen og

partikelstørrelsen som bliver leveret af de forskellige devices, dels på grund af en overordnet bekymring om at forskelle mellem devices ikke kan håndteres i tilstrækkelig grad (CBIP, 2010) (Lavorini et al., 2013).

Turbuhaleren er på trods af analog introduktion i 2014 stadig med over 200.000 brugere stadig det mest anvendte inhalations device af sundhedspersonale og patienter i Danmark. Enhed for Lægemiddel monitorering i Praksissektoren, i Region Midtjylland skrev i deres nyhedsbrev fra 1. kvartal 2014, at besparelses muligheder omkring valg af præparater med samme indholdsstof skal holdes op imod, at det er vigtigt, at anvende det inhalationssystem, der er bedst egnet til den enkelte patient.

Som fremført i AstraZeneca's 1. høringssvar, har Regeringen og Danske Regioner fokus på behovet for et kvalitetsløft indenfor lungesygdomme, herunder en styrket indsats i forhold til KOL og børneastma (Regioners økonomiaftale 2014).

Dette er siden blevet fulgt op med Regeringens store udspil på sundhedsområdet, med tiltag for 5 mia kr frem til 2018 med vægt på bedre behandling af kræftpatienter og kronisk syge. 1,5 mia kr. af disse er afsat til at de kronisk syge, herunder KOL patienter, der skal have en klar plan for behandlingsforløb og **mere kvalitet i behandlingen,** hvilket ikke harmonerer med et større skift af patienter fra en velfungerende behandling/device til et andet.

Herudover skal der iværksættes en national satsning for mennesker med lungesygdomme. En af årsagerne til dette, kan formodes at være det faktum, at Danmark har Europa rekord i dødsfald af KOL, som også er den hyppigste enkeltårsag til akutte indlæggelser.

Astrazeneca medgiver, at der er et besparelsespotentiale forbundet med omlægning af tilskud til de billigere anagloge inhalationsdevices. AstraZeneca har allerede bidraget til dette besparelsespotentiale med ca. 40 mio., ved at sænke prisen på begge pakninger af Symbicort Forte.

Samtidig synes det veldokumenteret fra revurderings analysen af hypertensions området at et medicin skifte i forbindelse med tilskudsomlægning er forbundet med såvel et øget ressourcetræk på tværs af sektorer men også compliance problemer og medicinske komplikationer. Det synes at være i modstrid med det store fokus, der er på mere kvalitet i behandlingen af lungesygdomme i Danmark

Konklusionen på ovenstående er, at AstraZeneca stadig mener, at der er såvel et klinisk som et økonomisk rationale for at opretholde tilskuddet til Turbuhaler produkt porteføljen.

AstraZeneca ser frem til at modtage Medicintilskudsnævnets næste indstilling.

Med venlig hilsen
AstraZeneca A/S
AstraZeneca Nordic-Baltic



Mikkel Rostholm
Price & Reimbursement Manager



Søren Clausen
Market Access Director

Sundhedsstyrelsen
Att.: Medicintilskudsnævnet
Axel Heides Gade 1
2300 København S

Boehringer Ingelheim Danmark A/S

Prescription Medicine
Market Access

16. april 2015

Boehringer Ingelheim Danmark

Strødamvej 52
DK-2100 København Ø
Telefon +45 39 15 88 88
Telefax +45 39 15 89 89
www.boehringer-ingelheim.com

Partshøring fra Boehringer Ingelheim Danmark vedrørende Medicintilskudsnævnets forslag til revurdering af tilskudsstatus for ATC-gruppe R03

Boehringer Ingelheim Danmark A/S har gjort sig bekendt med Medicintilskudsnævnets forslag til revurdering af tilskudsstatus for ATC-gruppe R03 og takker for muligheden for at kunne indsende en partshøring.

I denne partshøring vil der udelukkende bliver anført bemærkninger vedrørende Striverdi® Respimat® (olodaterol), som er det af Boehringer Ingelheim Danmarks lægemidler indenfor R03, hvor Medicintilskudsnævnet har foreslået en ændring af tilskudsstatus.

Medicintilskudsnævnet har foreslået, at Striverdi® Respimat® (olodaterol) ændrer tilskudsstatus fra det nuværende "generelt tilskud" til "generelt klausuleret tilskud" med klausulen;

"Velbehandlede patienter med KOL i de helt særlige situationer, hvor lægen vurderer, at det ikke er muligt at oplære patienten i brug af et inhalationsdevice med en langtidsvirkende beta-2-agonist med generelt tilskud uden klausulering".

Olodaterol, som er det aktive indholdsstof i Striverdi® Respimat®, er en langtidsvirkende beta-2-agonist (LABA). Inhalationsdevicet for Striverdi® Respimat® adskiller sig markant fra de øvrige inhalationsdevices i gruppen af LABA-er.

På www.promedicin.dk er Respimat® beskrevet på følgende måde: "*Respimat® (Soft Mist inhaler) er en ny type inhalationsspray. I modsætning til de vanlige inhalationsspray, der virker ved hjælp af*

drivmidler, anvender Respimat®-inhalatoren mekanisk energi, der udløser en langsomt bevægende sky af medicin, som der er god tid til at inhalere. Der opnås en høj lunge-deponering, således at man har kunnet nedsætte medicindosis til ca. en tredjedel med bevarelse af samme kliniske effekt."[1]



Spiriva® Respimat® blev introduceret i Danmark i 2007 med tiotropium som aktivt indholdsstof. I marts 2014 blev Striverdi® Respimat® med olodaterol som aktivt indholdsstof tilgængelig i Danmark.

Respimat karakteristika

Respimat® er udviklet på baggrund af kriterierne for en ideal inhalator (Ganderton 1999). Udviklingen og anvendelsen af Respimat® indenfor KOL er beskrevet i blandt andet Dalby et al. 2004, Dalby et al. 2011 og Keating 2014. Af unikke karakteristika kan nævnes den langsomt bevægende sky af medicin udløst af Respimat® devicet, som giver patienten en bedre mulighed for at koordinere inhalationsmanøvren med frigivelse af det aktive indholdsstof (Dalby et al. 2011). Den langsomt bevægende sky fra Respimat® devicet har også den fordel, at den også kan anvendes af patienter med et relativt lavt inspiratorisk flow, da den er uafhængig af inspiratorisk kapacitet (Lyseng-Williamson et al. 2015). Dette giver patienten mulighed for at anvende Respimat® gennem et helt progredierende sygdomsforløb.

Den høje lungedeponering for Respimat® er undersøgt i forskellige studier sammenlignet med andre inhalationsdevices:

- I Newman 1998 (to randomiserede, tre-vejs overkrydsnings studier) blev lungedeponeringen ved Respimat sammenlignet med metered-dose inhalatorer (MDIs) henholdsvis med og uden spacers.

1 (http://pro.medicin.dk/Laegemiddelgrupper/Grupper/318098#brformat1Respimatformat12) (hjemmeside besøgt april 2015)

- I Pitcairn et al. 2005 blev lungedeponeringen ved Respimat sammenlignet med Metered Dose inhalator og med Turbuhaler® Dry Powder inhalator i et randomiseret fire-vejs overkrydsnings skintigrafi studie.
- I Brand et al. 2008 blev lungedeponeringen ved Respimat sammenlignet med pressurized metered-dose inhalatorer (pMDIs) for utrænede KOL patienter.
- I Ciciliani et al. 2014 blev lungedeponeringen ved Respimat sammenlignet med Breezhaler og Genuair i et in vitro studie design.

I alle de nævnte studier opnås bedre lungedeponering for Respimat® versus de respektive komparatorer. Sammenhæng mellem bedre lungedeponering og kliniske effekt- og sikkerheds-parametre er ikke blevet undersøgt i de nævnte studier.

Med ovenstående unikke karakteristika for Respimat® in mente opfordrer Boehringer Ingelheim Danmark Medicintilskudsnævnet til at genoverveje dets forslag til ændring af tilskudsstatus for Striverdi® Respimat® (olodaterol).

Den samlede videnskabelige dokumentation for olodaterol eftersendes gerne på forlangende i forbindelse med denne tilskudsrevurdering.

Med venlig hilsen

Boehringer Ingelheim Danmark A/S

Mikael Bergholdt Asmussen
Market Access Director

Referencer:

1: Ganderton 1999. *Targeted Delivery of Inhaled Drugs: Current Challenges and Future Goals*. Journal of Aerosol Medicine, Volume 12, Supplement 1,1999, Pp. S3-S8.

2: Dalby et al. 2004. *A review of the development of Respimat® Soft MistTM Inhaler.* International Journal of Pharmaceutics 283 (2004) 1–9.

3: Dalby et al. 2011. *Development of Respimat® Soft Mist™ Inhaler and its clinical utility in respiratory disorders*. Medical Devices: Evidence and Research 2011:4 145–155.

4: Keating 2014. *Tiotropium Respimat Soft MistTM Inhaler: A Review of Its Use in Chronic Obstructive Pulmonary Disease*. Drugs (2014) 74:1801–1816.

5: Lyseng-Williamson 2015. *Tiotropium Respimat Soft MistTM Inhaler: a guide to its use in chronic obstructive pulmonary disease (COPD) in the EU*. Drugs Ther Perspect 2015 31:39-44.

6: Newman et al.1998. *Lung Deposition of Fenoterol and Flunisolide Delivered Using a Novel Device for Inhaled Medicines*. CHEST 1998/113/4.

7: Pitcairn et al. 2005. *Deposition of Corticosteroid Aerosol in the Human Lung by Respimat® Soft Mist™ Inhaler Compared to Deposition by Metered Dose Inhaler or by Turbuhaler® Dry Powder Inhaler*. Journal of Aerosol medicine, 2005,Volume 18, Number 3, pp 264-272.

8: Brand et al. 2008. *Higher lung deposition with Respimat® Soft Mist™ Inhaler than HFA-MDI in COPD patients with poor technique*. International Journal of COPD 2008:3(4) 763–770.

9: Ciciliani et al 2014. *Comparing Respimat® Soft Mist™ Inhaler and DPI Aerosol Deposition by Combined In Vitro Measurements and CFD Simulations*. Respiratory Drug Delivery 2014 (2), pp 453-456.

Danmarks Apotekerforening
Kanonbådsvej 10 · Postboks 2181 · 1017 København K
Telefon 33 76 76 00 · Fax 33 76 76 99
apotekerforeningen@apotekerforeningen.dk · www.apotekerforeningen.dk

Medicintilskudsnævnet
medicintilskudsnaevnet@dkma.dk

16-04-2015
/610/00005

Høringssvar til Medicintilskudsnævnets indstilling til fremtidig tilskudsstatus for lægemidler mod astma og KOL i ATC-gruppe R03

Apotekerforeningen har med meddelelse af 19. januar 2015 modtaget Medicintilskudsnævnets forslag til indstilling til den fremtidige tilskudsstatus for lægemidler mod astma og KOL.

Apotekerforeningens kommentarer til indstillingen skal ses i sammenhæng med de kommentarer som foreningen havde i forbindelse med prøhøringen, som blev afholdt over sommeren 2014. For en god ordens skyld er foreningens kommentarer i forbindelse med prøhøringen vedlagt som bilag.

Generelle bemærkninger
Medicintilskudsnævnet opfordrer i sin indstilling Sundhedsstyrelsen til, at billigste inhalationsspray og inhalationspulver i hver lægemiddelgruppe skal bevare generelt tilskud, mens dyrere lægemidler inden for hver gruppe foreslås klausuleret tilskud til velbehandlede patienter i de helt særlige situationer, hvor lægen vurderer, at det ikke er muligt at oplære patienten i brug af et inhalationsdevice med et lægemiddel i samme gruppe med generelt tilskud uden klausulering.

ATC-gruppe R03 er kendetegnet ved, at de 312 varenumre på lægemidler til inhalation i gruppen er inddelt i hele 74 pakningssubstitutionsgrupper (LMS-takst 30032015).

De mange substitutionsgrupper afspejler, at der findes et stort antal devices, som ikke er substituerbare, og at hvert lægemiddel findes i mange styrker. Alt i alt giver dette i dag mulighed for, at lægen og patienten sammen kan sammensætte en kombination af lægemiddel, styrke og device, med det mål at sikre en behandling som både giver den ønskede effekt og er accepteret af patienten. Høringsmaterialet indeholder ikke en vurdering af brugervenligheden for de enkelte devices, men alene en overordnet antagelse af, at alle devices er lige og kan læres.

Foreningen er uforstående overfor, at Medicintilskudsnævnet ikke vælger at lægge vægt på patientens (og lægens) egen vurdering af, hvilken inhalator der fungerer bedst for den enkelte, til trods for at der generelt er enighed om, at brugervenligheden er vigtig for patientens accept af behandlingen og dermed compliance. Et vigtigt forhold i den forbindelse kunne fx være betydningen af, om

lægemidlet er indeholdt i inhalationsdevicet, eller om det tilføres særskilt, fx i form af løse kapsler. For mange patienter, børn som voksne, vil det givetvis være betryggende at vide, at man ikke kan glemme at medbringe selve lægemidlet, selvom man har husket inhalatoren.

Medicintilskudsnævnet anfører i sin indstilling, at valg af device bør ske på baggrund af patientpræferencer, inhalationsteknik og pris. Foreningen ser ikke i nævnets indstilling til tilskudsstatus, at patientens præferencer tilgodeses. Såfremt patienten har præference for et bestemt device, der fremover ifølge nævnets indstilling ikke får generelt tilskud, vil patienten kun kunne fortsætte behandlingen med det ønskede device, såfremt patienten giver afkald på sit tilskud.

På den baggrund finder Apotekerforeningen, at Medicintilskudsnævnets forslag om at kun den pt. allerbilligste behandling i henholdsvis inhalationsspray og som inhalationspulver skal have generelt tilskud, vil medføre en meget snæver mulighed for at opnå tilskud. Et urimeligt stort antal velbehandlede patienter skal, hvis Medicintilskudsnævnets indstilling tiltrædes af Sundhedsstyrelsen, skifte behandling for at bevare tilskud til behandlingen.

Tjek på inhalation

Apotekerforeningen er enig i, at skift af device ikke i sig selv er problematisk, da patientens oplæring i et nyt device sikres af apotekernes ydelse Tjek på inhalation (TPI). TPI er en for kunden gratis ydelse, der tilbydes på landets apoteker og gennemføres af certificeret personale. Ydelsen foregår ved, at apotekspersonalet sammen med patienten gennemgår inhalatorens funktioner, og sikrer at patienten kender og kan anvende den korrekte inhalationsteknik, forstår korrekt brug, opbevaring, rengøring med videre.

Apotekerne tilbyder denne ydelse til alle som har behov for det, også i forbindelse med et præparatskifte som følge af en tilskudsomlægning. Apotekerne kan også efter aftale tilbyde undervisning til andre, fx praksispersonale, som kunne have interesse for at lære de forskellige inhalatorer nærmere at kende.

Sundhedsstyrelsens informationsmateriale i forbindelse med tilskudsomlægningen bør eksplicit indeholde oplysninger om ydelsen Tjek på inhalation, samt en tydelig opfordring til alle receptudstedere om at henvise patienter, som skifter inhalationsdevice til at benytte tilbuddet på apoteket. Det skal sikres, at ingen patienter får ordineret en ny type inhalator uden passende instruktion i korrekt anvendelse.

Skift af lægemiddelstof

Foreningen mener derimod, at der kan være problemer relateret til skift af lægemiddelstof. Skift af lægemiddelstof kan give anledning til tilbagefald og/eller bivirkninger. Foreningen mener derfor, det er uhensigtsmæssigt, at velbehandlede patienter tvinges til at skifte til et andet lægemiddelstof for at opnå tilskud til sin lægemiddelbehandling.

Patientgruppen, der anvender lægemidler mod astma og KOL, har ofte problemer med compliance. Mange af lægemidlerne i ATC-gruppe R03 virker forebyggende, og patienten mærker derfor ikke umiddelbart effekten af behandlingen. Herudover er de forebyggende lægemidler ofte kostbare, hvilket for mange giver anledning til at udelade dem eller kun anvende dem i begrænset omfang, hvilket er uhensigtsmæssig for både sygdomsforløb og patientens livskvalitet. Dette er en udfordring, der opleves specielt hos unge og ældre.

Apotekerforeningen mener, at den foreslåede tilskudsklausul bør tage højde for at det for visse patienter vil være forbundet med stor risiko for tilbagefald at skifte behandling. Tilskudsklausulen kunne fx tilføjes følgende formulering: *"velbehandlede patienter, hvor lægen vurderer, at et skift af behandling ikke er hensigtsmæssigt".*

Grundtilskud kan sikre frit valg
Apotekerforeningen foreslår, at der indføres et grundtilskud, der følger lægemiddelstoffet og ikke lægemiddelstoffet i et givent device. Grundtilskuddet skal være svarende til generelt tilskud for lægemiddelstoffet i billigste device. Grundtilskuddet vil give patienten mulighed for i samråd med lægen at vælge device ud fra patientens præferencer, eventuelt mod betaling af en merpris. En igangværende og velfungerende behandling kan herved fastholdes mod betaling af en merpris.

Et grundtilskud vil ligeledes kunne imødekomme de udfordringer, der kan opstå i tilfælde af store prisændringer, der kan forårsage, at et lægemiddel i et givent device med generelt tilskud pludselig ikke længere er det billigste.

Et grundtilskud støtter op om arbejdet i flere regioner med at tilskynde lægerne til at udskrive de billigste inhalationslægemidler. Det vil fortsat være mest fordelagtigt, at udskrive et givent lægemiddel i billigste device. Såfremt patienten har præference for at vælge et andet device, eller patienten er i en velfungerende behandling, som vil være uhensigtsmæssigt at ændre, kan patienten frit vælge device i samråd med lægen og opnå tilskud svarende til billigste alternativ mod betaling af en merpris, uden at det påvirker regionens udgifter til medicintilskud.

Grundtilskuddet vil eliminere de i indstillingen angivne klausuler, hvilket vil lette håndteringen i forbindelse ordination og gøre det mere enkelt at omgås for både patient, læge og apotek.

Apotekerforeningen står naturligvis til rådighed for en yderligere uddybning af forslaget.

Afvent national klinisk retningslinje
Af Sundhedsstyrelsens hjemmeside fremgår det, at en national klinisk retningslinje for behandling af astma hos børn er under udarbejdelse og forventes offentliggjort i juni 2015. Apotekerforeningen opfordrer derfor til, at der ikke træffes beslutning om fremtidig tilskudsstatus for lægemidler i ATC-gruppe R03 før disse retningslinjer foreligger.

Ikrafttrædelse
Foreningen bemærker, at der bliver tale om en omlægning, som berører rigtig mange patienter. Medicintilskudsnævnet oplyser i høringsmaterialet, at næsten en halv million personer årligt indløser recept på mindst et af de omfattede lægemidler.

Afslutningsvist skal Apotekerforeningen derfor henstille til, at ikrafttrædelsen fastsættes til et tidspunkt, som er belejligt i forhold til, at der i perioden op til og efter ændringerne er behov for et øget antal kontakter mellem receptudstedere, apoteker og patienter. Ligeledes vil der være behov for at apotekerne kan forberede sig på at modtage et øget antal kunder, som har behov for ydelsen Tjek på Inhalation.

Med venlig hilsen

Birthe Søndergaard,
Sundhedsfaglig direktør

Danmarks Apotekerforening
Kanonbådsvej 10 · Postboks 2181 · 1017 København K
Telefon 33 76 76 00 · Fax 33 76 76 99
apotekerforeningen@apotekerforeningen.dk · www.apotekerforeningen.dk

Medicintilskudsnævnet
Medicintilskudsnaevnet@dkma.dk

10-07-2014
610/00005

Præhøring vedr. revurdering af tilskudsstatus for lægemidler mod astma og KOL

Sundhedsstyrelsen har den 10. juni 2014 meddelt, at Medicintilskudsnævnet vil påbegynde arbejdet med revurdering af tilskudsstatus for lægemidler mod astma og KOL i ACT-gruppe R03 i efteråret 2014.

Sundhedsstyrelsen har i denne anledning anmodet om, at eventuelle synspunkter, som kan være relevante for Medicintilskudsnævnets videre arbejde med revurdering af tilskudsstatus for lægemidler mod astma og KOL, fremsendes til nævnet.

På baggrund heraf skal Apotekerforeningen opfordre til, at Medicintilskudsnævnet i forbindelse med revurderingen tager hensyn til, at brugere af en stor del af lægemidlerne i denne gruppe, eksempelvis inhalationssteroider, langtidsvirkende sympatomimetika, antikolinergika samt kombinationspræparaterne, ofte har problemer med compliance.

Årsagen til manglende compliance for disse patienter hænger ofte sammen med, at lægemidlerne er forebyggende og ikke akutvirkende. En anden årsag til manglende compliance er for nogle patienter især ældre og unge, at de ud fra prisen vælger kun at indløse recepten på anfaldsmedicin. Den forebyggende behandling er dog meget afgørende for sygdomsforløb og patientens livskvalitet samt for KOL-patienter risikoen for eksacerbation.

Tjek på inhalation er en ydelse, der tilbydes på landets apoteker og gennemføres af certificeret personale. Ydelsen gennemgår og demonstrerer brugen af det for kunden aktuelle inhalationsdevice. Ydelsen indeholder yderligere rådgivning om inhalationsteknik, rengøring og opbevaring, samt rådgivning om det aktuelle lægemiddel i forhold til kundens ønske og behov. Ydelsen er herved med til at sikre korrekt lægemiddelanvendelse. Ved præparatskift til anden device vil patienten få grundig instruktion på apoteket i brug af denne. Problemer i forbindelse med præparatskifte er derfor ikke relateret til brugen af et andet device, men til selve lægemiddelstoffet, idet et præparatskifte til nyt lægemiddelstof kan give anledning til eksacerbation. Apotekerforeningen vil derfor opfordre til, at velbehandlede patienter kan fortsætte igangværende behandling uden at påføres merudgifter.

Såfremt Medicintilskudsnævnet indstiller at et eller flere lægemidler bør have generelt klausuleret tilskud, opfordrer foreningen til, at tilskudsklausulerne udformes, så de er så enkle og overskuelige som muligt for læger og patienter.

Med venlig hilsen

Gitte Hessner

Danmarks Lungeforening
Sundere lunger livet igennem

Medicintilskudsnævnet
Sekretariatet
Axel Heides gade 1
2300 København S
medicintilskudsnaevnet@dkma.dk

Østerbro, 8. maj 2015

Høringssvar vedr. "Revurdering af tilskudsstatus for lægemidler mod astma og KOL i ATC gruppe R03" af 19. januar 2015.

Danmarks Lungeforening takker for muligheden for at give et høringssvar.

I høringssvaret vil Danmarks Lungeforening berøre områder, der har direkte konsekvens for patienternes hverdag. I spørgsmålet om ændring af tilskudsstatus for de enkelte præparater vil vi henvise til høringssvaret fra DLS og DSA, der her har den lægefaglige ekspertise.

Danmarks Lungeforening er fortaler for, at de knappe sundhedsøkonomiske ressourcer bruges bedst muligt for at opnå den bedste behandling til patienterne. I argumentationspapiret "Argumenter for en national forpligtende indsats på lunge- og allergiområdet"[1] fremhæver vi netop perspektiverne i at udnytte de økonomiske ressourcer på området langt bedre, end i dag. Det kan bl.a. ske ved at indføre en langt højere grad af systematik i opsporing, diagnosticering og ikke mindst behandlingen – hvor der både findes over- og underbehandling. Det er derfor godt, at vi også ser på, hvilke omkostninger der bruges på inhalationsmedicin til astma- og KOL-patienter. Vi er dog meget bekymrede for, hvilke konsekvenser det vil få for patienterne, hvis det stillede forslag om revidering af tilskudsstatus for lægemidler mod astma og KOL i ACT gruppe R03 gennemføres. Vi kan derfor ikke tilslutte os forslaget i sin nuværende form.

1.0 Generelt om målgrupperne

Som det fremgår af "Argumenter for en national forpligtende indsats på lunge- og allergiområdet", er lungeområdet præget af stor social ulighed. Forekomsten af astma er 50 pct. højere blandt borgere med ingen eller kort uddannelse i forhold til borgere med længere uddannelse, og KOL er den sygdom, der bidrager mest til den samlede ulighed i sygelighed og dødelighed i Danmark – og den sociale ulighed i KOL er stigende. Børn af lavt uddannede forældre har større risiko for at udvikle astma, bliver undersøgt mindre grundigt og fastholdes i mindre grad i god behandling. Astma er den almindeligste årsag til fast medicinsk behandling og brug af ydelser i sundhedsvæsenet hos børn.

[1] Lange, Peter et.al. 2013: Argumenter for en national forpligtende indsats på lunge- og allergiområdet", https://www.lunge.dk/sites/default/files/argumenter_for_en_national_lungeplan_30_april_2013.pdf

I rapporten "Palliativ indsats til KOL-patienter"[2] har Danmarks Lungeforening sammen med Palliativt Videncenter vist, hvordan livet for KOL-patienter er i slutningen af deres liv. Af rapporten fremgår det, at:

- KOL-patienter har et lavt gennemsnitligt uddannelsesniveau i sammenligning med den almene befolkning
- Gennemsnitlig bruttoindkomst det sidste leveår på dkkr. 87.194
- 66 % lever alene
- De har mange besøg hos egen læge
- Mange KOL-patienter oplever, at deres muligheder for at bevæge sig rundt uden for hjemmet er stærkt begrænsede
- Kun 4 % af dem får terminaltilskud i den sidste del af livet

Kun ca. 7 pct. af voksne astmapatienter opnår målet med astmabehandling dvs. "god astmakontrol": symptomfrihed, ingen natsymptomer, normal lungefunktion og uhindret aktivitet. Den lave andel skyldes dårlig udrednings-, behandlings- og rehabiliteringsindsats fra sundhedsvæsenets side eller manglende indsats med at følge den foreslåede behandling fra patienternes side.[3]

Ser man på den yngre astmapatient, ved vi fra vores antropologiske arbejde, at oplevelsen af at leve som "normal" ung er af stor betydning. Hensynet til det at være ung vægter ofte højere end hensynet til at tage sin medicin korrekt[4]. Derfor er valget af medicin af stor betydning for de unges adherens og compliance. For børn med astma gælder, at sammenhængen mellem forældres sociale status og deres børns sygdomme samt det faktum, at behandlingen er kompleks, er med til at skabe social ulighed i behandlingsindsatsen.[5]

Herudover ved vi, at rigtig mange patienter ikke får den tilstrækkelige behandling for deres lungesygdom bl.a. på grund af dårlig inhalationsteknik[6], fx i et dansk pilotstudie viste det sig at 80% af KOL-patienter havde inhalationsfejl[7]. Der har været gennemført mange tiltag bl.a. fra medicinalindustrien, regioner, kommuner og apoteker i forhold til at øge bevidstheden hos både patienter og sundhedsprofessionelle med henblik på at opnå bedre inhalationsteknik. Imidlertid oplever både sundhedsprofessionelle såvel som patienter fortsat store udfordringer.

1.1 Ændring fra generelt tilskud til generelt klausuleret tilskud

Danmarks Lungeforening kan tilslutte sig, at der generelt er en opmærksomhed på den rette behandling, så vi sikrer, at der hverken finder over- eller underbehandling sted. Vi anerkender, at det i et samfundsøkonomisk perspektiv også indebærer et fokus på medicinpriser. Til gengæld ser vi med stor

[2] Gade Husted, Marie et. al. 2013: Palliativ indsats til KOL-patienter
[3] Lange, Peter, 2013: Argumenter for en national forpligtende indsats på lunge- og allergiområdet.
[4] Danmarks Lungeforening, igangværende antropologisk undersøgelse af unge lungepatienters behov, endnu ikke offentliggjort
[5] Ibid.
[6] M. Molimard, C. Raherison, S. Lignot, F. Depont, A. Abouelfath, and N. Moore, Assessment of Handling of Inhaler Devices in Real Life: An Observational Study in 3811 Patients in Primary Care, Journal of Aerosol Medicine. September 2003, Vol. 16, No. 3: 249-254
[7] Undersøge fra Sygehus Lillebælt 2013, download 07.05.15 http://www.sygehuslillebaelt.dk/wm436288

bekymring på, hvilke konsekvenser det kan få for både KOL- og astmapatienter, at ordinationer skal følge priserne på medicinen, da det med stor sandsynlighed vil betyde mange skift i device i takt med, at medicinpriserne løbende ændrer sig. Samtidig vil det få stor betydning, da alle dispenseringsformer ikke kommer i relevante doseringer og med relevante indholdsstoffer.

Vi er meget bekymrede for, at dette vil skabe endnu større ugennemsigtighed for valg af præparat, større forvirring i forhold til ordination og dermed en dårligere behandling af patienterne. Ikke mindst må det påpeges, at dette område i forvejen opfattes som meget svært gennemskueligt for både patienter, men også det ikke specialiserede niveau, hvor rigtigt mange lungepatienter i det daglige følges. Det er derfor vigtigt, at der etableres hjælperedskaber, der giver et klart overblik over alle inhalationspræparater/devices og priser. Det kan være med til at hjælpe den enkelte læge med at danne sig et overblik, der både kan tage hensyn til pris og at komme i mål med den mest optimale behandling af den enkelte patient. Et sådan redskab kunne med fordel findes på medicin.dk eller SST. Redskaber, der også kan være med til at hjælpe patienterne, bør i langt højere grad være tilgængelige, end de er i dag.

Det er positivt, at høringsudkastet indeholder en mulighed for, at den enkelte læge i særlige situationer har muligheden for at skifte patienten til et lægemiddel i den klausulerede og dyrere gruppe. Da dette må bero på en individuel vurdering for hver enkelt patient med det mål at opnå den største adherens og compliance, er det vigtigt, at den enkelte læge let kan lave denne vurdering hver gang, og at den lægelige beslutning accepteres. Forslaget synes heller ikke at tage hensyn til patientpræference for valg af device, der i høj grad er afgørende for accept af behandling.

I høringsudkastet er der lagt op til, at den eneste gyldige årsag til at ordinere medicin med klausuleret tilskud er, at en velbehandlet patient ikke kan oplæres i et device med generelt tilskud. Danmarks Lungeforening mener, at også andre mindst lige så gyldige grunde til dette valg er til stede:

- ønsket om én daglig dosering
- undgå at patienten skal anvende flere forskellige devices
- at medicin med generelt tilskud ikke har givet sygdomskontrol eller har givet bivirkninger
- samt en række andre specifikke individuelle forhold

2.0 Konsekvens for patienter ved ændring af device

Danmarks Lungeforening er enige i, at generelle forhold om astma og KOL sygdommene, generelle behandlingsprincipper samt "valg af device bør ske på baggrund af patientpræferencer, inhalationsteknik og pris" samt i udsagnet, at "det er afgørende, at patienten har en god inhalationsteknik".

Vi er dog langt fra enige i udsagnene om, at "der ikke er belæg for at anbefale ét inhalationsdevice frem for et andet" og at "langt hovedparten af patienterne uproblematisk kan skifte fra ét device til et andet". De forskellige devices skal håndteres meget forskelligt, specielt pulverdevices, og det har derfor stor betydning for adherence og compliance, hvordan den enkelte patient formår at håndtere den enkelte device. Der kan være mange årsager til, hvorfor den enkelte patient ikke kan håndtere et device, så som kognitive vanskeligheder og andre konkurrerende lidelser som fx gigtsygdomme, der fysisk umuliggør at holde devicet i hånden. Derudover er det vigtigt at have i betragtning, at "delivered dose" og lungedeponering er

afhængig af patientens håndtering af det enkelte device. Skift mellem devices vil ydermere kunne bibringe patienterne utryghed i brugen af device og måske også en reel fare for, at de ikke får den medicin, de skal have. Dette kan have den konsekvens, at patienter får et langt større forbrug af sundhedsydelser i form af kontakt til egen læge og indlæggelser.

I dag er problemet med mangelfuld inhalationsteknik ofte, at den praktiserende læge ikke nødvendigvis udskriver den mest hensigtsmæssige inhalator til patientens behov og/eller, at der ikke systematisk foretages målinger af patientens niveau fx i forhold til udviklingen af KOL-sygdommen over år. Endelig er der en udfordring i, at rigtig mange patienter ikke får foretaget de anbefalede kontroller, idet almen praksis lægen ikke nødvendigvis har nogen systematik for dette. Endelig er der en udfordring i forhold til sektorskrifte fx fra hospital til hjemmeplejen, hvor kommunikationen og erfaringerne omkring god inhalationsteknik ikke nødvendigvis er tilstrækkelige.

I udkastet fokuseres der meget på brugen af spacer til spray ved behandling af børn, men det er ikke beskrevet, at dette også bør anvendes i behandlingen af voksne. Danmarks Lungeforening vil klart anbefale, at det også pointeres, at brug af spacer til spray i voksenbehandlingen er essentiel for lungedeponeringen hos voksne og derfor har betydning for optimal behandling og nedbringelse af risiko for bivirkninger. En problemstilling, der også må være behandlet i RADS arbejde med behandling af astma og KOL.

I høringsudkastet konkluderes det at: ” Der er ikke belæg for at anbefale… … at dosering 1 gang daglig frem for 2 gange daglig giver øget klinisk effekt eller øget adhærens”. Både for KOL- og astmapatienter – og ikke mindst unge og yngre voksne patienter – kan det være yderst relevant kun at skulle tage sin medicin én gang om dagen i forhold til at leve med en kronisk sygdom og for adherence. Vi oplever, at patienterne foretrækker at skulle tage medicin så få gange, som muligt, derfor vil det være godt, hvis, patientpræferencer er styrende for valg af device. Medtænker man den gruppe borgere ind, som skal have hjælp til at administrere sin inhalationsmedicin, vil der logisk også være en samfundsøkonomisk gevinst ved, at der kun skal gives medicin én gang i døgnet fremfor to.

3.0 Perspektiv i forhold til et generelt løft af lungeområdet

Danmarks Lungeforening er enig i, at skiftet fra et inhalationsdevice til et andet kræver opmærksomhed, og at det er forbundet med ekstra omkostninger. Vi er ikke enige i, at det kun vil gøre sig gældende i lægekonsultationer og på apoteket, da både astma- og KOL-patienter i berøring med hospitaler, hjemmesygeplejen og kommunale sundhedscentre vil have behov for gennemgang og oplæring i, hvordan nye devices skal bruges. Vi er derfor også meget uenige i, at der er tale om engangsomkostninger, når der tales om oplæring i inhalationsteknik. Erfaringerne viser, at patienterne ”glemmer”, hvordan de enkelte devices bruges, opbevares og rengøres, hvilket er en meget stor faktor i adherence og compliance for patienten. Det er derfor nødvendigt kontinuerligt at undervise i brugen af devices.

> *”Hospitalspersonalet vil gøre noget ved mine åndenødsanfald, men de har ikke gjort noget ved det endnu. Og jeg vil bare gerne have, at de skal gøre noget ved det, hvis man kan gøre noget ved det, og fortælle noget mere om det, og sige: ’Nu gør vi sådan og sådan, og vi hjælper dig med sådan noget der’. I stedet for de siger: ’Du får bare noget medicin og så kan*

du lægge dig til at sove eller gøre et eller andet…' Det er jo ikke en god måde at sige det på, det er jo ikke nogen information at få." (Kjeld, 56 år)[8]

Med det stillede forslag skal sættes endnu mere fokus på oplæring, og det har den konsekvens, at der skal bruges endnu flere ressourcer i hele sundhedssektoren på inhalationsteknik og et øget pres på et i forvejen trængt sundhedsstem. Danmarks Lungeforening frygter endvidere, at hyppige skift i devices vil kunne føre til øget antal forværringer hos patienterne, der igen vil øge antallet af indlæggelser på hospitalet og behandlinger i almen praksis pga. flere akutte forværringer af lungesygdomme. Det vil lægge endnu større pres på sundhedsøkonomien og ikke mindst forværre patienternes livskvalitet. Også apotekernes tilbud om "tjek på inhalation" vil være en mulig måde at støtte patienterne på, men vil kræve, at udbuddet er ensartet og af høj kvalitet. Lige så er det væsentlig, at patienter henvises til rådgivningsmuligheder i f.eks. i Danmarks Lungeforenings rådgivning, hvor mange pårørende også henvender sig pga. usikkerhed i behandlingen. For at kunne hjælpe patienterne med at bruge devices er det nødvendigt, at hjælperedskaber udvikles og distribueres i langt højere grad, end tilfældet er i dag. Fx bør det være forpligtende at udvikle små film, der viser patienterne, hvordan de tager deres inhalationsmedicin, som det kendes fra medicin.dk, og bruges på mange flere platforme. Det kunne gøres via medicin.dk som tilfældet er i dag, men også sundhed.dk og telemedicinske platforme skal indgå i strategi om tilgængelighed. Også de praktiserende lægers systemer bør have en let tilgængelighed til at kunne bruge og vise fx instruktionsvideoer.

Med det stillede forslag er Danmarks Lungeforening meget bekymret for, at der i fremtiden ikke vil være et incitament til innovation og udvikling indenfor den medicinske behandling til lungepatienter, ligesom vi ser det på andre terapiområder særligt på hjerte, diabetes og kræftområdet.

Der er fortsat et enormt behov for at arbejde i retning af en forpligtende national handleplan for lungeområdet, hvor den medicinske behandling kun er en lille del af hele den samlede indsat. Et sådan arbejde vil kunne give patienten en langt større kvalitet i behandlingen og samtidig opnå en langt større samfundsgevinst. Beslutningen om at afse midler i Finanslov 2015 til en national satsning for mennesker med en lungesygdom er en god start, som forhåbentlig vil bringe os et skridt videre i at opnå mere systematik og bedre behandling af lungesygdomme i Danmark. Især vil det være afgørende at tænke på helheden mellem alle initiativer, herunder hvilken betydning medicintilskud har for succes i behandlingen, og hvordan fx nytænkning i telemedicinske løsninger også kan indgå i dette.

Venlig hilsen



Anne Brandt
Direktør
Danmarks Lungeforening

[8] Gade Husted, Marie, et.al. 2013: Palliation til KOL-patienter.

NIKOLAI LAURSEN - 9102

Fra: Hanne Dalsgaard <dalsgaard@fasttvnet.dk>
Sendt: 21. januar 2015 16:18
Til: NIKOLAI LAURSEN - 9102
Emne: Høring om tilskudsstatus for medicin mod astma og KOL

Opfølgningsflag: Opfølgning
Flagstatus: Fuldført

Hej Nikolaj

Jeg har et spørgsmål ang. Medicintilskudsnævnets forslag til tilskudsstatus for medicin mod astma og KOL.

Har i mit arbejdsliv været sekretær for overlæge Jens Peter Kampmann på IRF, er nu pensioneret KOL-patient og lokalformand for Rødovre Lokale Lungeforening, og jeg er helt enig i revurderingen om, at lægerne skal tilskyndes til at udskrive de billigste inhalationsmidler – er jo helt klart i vores (patienters) tarv og samfundets ligeledes. Så klart rationel farmakoterapi.

Jeg har et stort ønske om, at vaccinationen mod lungebetændelse bliver gjort gratis for lungepatienter i lighed med influenzavaccinationen. Vaccinationen mod lungebetændelse koster ca. kr. 350,00 – kr. 500,00, og det kan for mange være et valg om kostpenge kontra vaccination. Er vidende om, at der er rigtig mange, der døjer med gentagne lungebetændelser i vinterhalvåret.

Ved også godt, at den holder i 5 år, men er en stor egenbetaling, når/hvis pengene er små.

Ser frem til at høre fra dig samt videresende til Medicintilskudsnævnets medlemmer for at blive behandlet.

Venlige hilsner

Hanne Dalsgaard

Danmarks Lungeforening
Sundere lunger livet igennem

Venlige hilsner
Hanne Dalsgaard
Lysbrovej 30
2610 Rødovre
Mobil: 23285785
E-post: dalsgaard@fasttvnet.dk

09-04-2015

Til Medicintilskudsnævnet

Høringssvar vedr. fremtidig tilskudsstatus til lægemidler mod astma og KOL

Dansk Pædiatrisk Selskab er blevet bedt om et høringssvar vedr. fremtidig tilskudsstatus til lægemidler mod astma og KOL. Vi har udelukkende patienter astma, da vores aldersgruppe ikke lider af KOL, så det er det vi kommenterer på i høringssvaret.

Vi har derfor haft forslaget til gennemlæsning i vores allergi/pulmonologi-udvalg, og de har følgende kommentarer: Vi finder at høringssvaret bør være i overensstemmelse med RADS fagudvalgets behandlingsvejledning vedrørende astma hos børn. I relation til dette dokument er det derfor problematisk, hvis der kun ydes generelt tilskud til de billigste inhalationsspray og inhalationspulvere, idet dette kan betyde, at der skal anvendes et device til beta-2-agonist og et andet device til inhalationssteroid (ICS). Nyere litteratur understreger vigtigheden af anvendelse af samme device til alle patientens inhalationspræparater med hensyn til optimering af inhalationsteknik, adherence og astmakontrol. Det er nødvendigt med individuelle hensyn ved valg af inhalationsdevice, især barnets alder og evne til at håndtere et givet inhalationsdevice. Ydermere vil det være problematisk, at der afhængig af billigste pris kan udleveres inhalationsdevices, som barnet ikke er trænet i at anvende. Vi er tillige bekymrede over følgende i notatet fra SST: "Vi anbefaler endvidere, at de dyrere lægemidler inden for hver gruppe ændrer tilskudsstatus til generelt klausuleret tilskud til velbehandlede patienter i de helt særlige situationer, hvor lægen vurderer, at det ikke er muligt at oplære patienten i brug af et inhalationsdevice med et lægemiddel i samme gruppe med generelt tilskud uden klausulering." Denne formulering tolker vi således, at det udelukkende er de raske (velbehandlede), der kan få generelt klausuleret tilskud? Men hvad så med de ikke velbehandlede patienter, dem vil der så ikke være klausuleret tilskud til, og de risikerer derfor at komme i en situation, hvor de fra gang til gang vil stå med forskellige devices, hvilket giver en høj risiko for yderligere behandlingssvigt. Endvidere vil det ikke være muligt at tage de nødvendige individuelle hensyn for at opnå optimal adherence og behandlingseffekt. Såfremt der udleveres forskellige devices til beta-2 og ICS kan man også formode, at dette vil inspirere til større brug af kombinationspræparater.

Vi er derfor bekymrede for effekten af den nævnte tilskudsændring. Hvis den gennemføres mener vi, at formuleringen vedr. klausuleret tilskud skal ændres til: ”astmapatienter i de særlige situationer, hvor lægen vurderer, at det er mest hensigtsmæssigt af hensyn til at opnå optimal behandlingseffekt.”

Vi er enige i, at man kan fjerne det generelle tilskud til orale beta-2-agonister.

Venlig hilsen

Pernille Mathiesen

Formand

Dansk Pædiatrisk Selskab

13. april 2015

Dansk Selskab for Allergologi og Dansk Lungemedicinsk Selskabs høringssvar på medicintilskudsnævnets forslag til "Revurdering af tilskudsstatus for lægemidler mod astma og KOL i ATC-gruppe R03" af 19. januar 2015.

Hovedbudskaber:

1: Større ændringer af tilskudsordninger for inhalationsmedicin kan have drastiske negative konsekvenser både samfundsmæssigt og for den enkelte patient (Björnsdóttir, 2014); skift af devices/formuleringer under kontrollerede forhold har dog kunnet gennemføres uden utilsigtede hændelser (Price). Vælger man at omlægge tilskudsordningen er det essentielt, at der sker en opdatering af behandlere, kontrol og instruktion af patienter, samt overordnet overvågning af udskrivningspraksis og kontakter til sundhedsvæsenet fra centralt hold. Ønsket om en økonomisk ordinationspraksis, hvor den samlede økonomi ikke forringes, støttes under forudsætning af optimal og sikker behandling af patienterne.

2: Relevante doser, indholdsstoffer, kombinationer skal forefindes i alle doseringer inc. lavdosis, i samme device, hvis få devices ønskes generelt tilskudsberettiget (GINA og GOLD guidelines).

3: Ved omlægning bør alternativ i form af spray overvejes kontra pulverdevices, da disse ofte kan kombinere god lungefordeling, farmakologisk profil og attraktiv pris. Pulverformulering er ofte et udtryk for vanetænkning i Danmark (Melani),(Region H uge 11 publikation)

4: Der må være krav om test devices/dummies, inhalationsfløjter etc. for alle devices på markedet. Således at korrekt inhalations teknik kan kontrolleres for alle devices med generelt tilskud (Price), (Melani).

5. Nemt for (special?-)lægen at klausulere tilskud som er fagligt begrundet (og dokumenteret i journal).

6. Have generelt tilskud til inhalationsmedicin der kan gives som en daglig dosering, hvilket er vist at medføre bedre compliance og adherens (Claxton),(Wells),(Korn) .

7. Omhyggeligt valg af device er vigtigt for behandlingseffekten (Brocklebank),(ASTHMA FOUNDATION Australia),(Rau).

Generelle betragtninger

Ønsket om at reducere medicinudgifter møder fra vores side stor forståelse. Forudsætningen for at en større ændring af given praksis og regler gennemføres må være, at behandlingsmulighederne for patienterne ikke forringes; at der er de fornødne resurser til korrekt implementering af ændringerne; at det ikke medfører samlede udgifter, der ikke modsvares af besparelserne og der er nøje overvågning af effekten af omlægningerne.

Helt grundlæggende nærer vi en dyb bekymring for at den foreslåede omlægning er så drastisk, som der lægges op til i forslaget uden en bedre viden om, hvad en sådan ændring vil betyde.
Nylige erfaringer fra Island er skræmmende (Björnsdóttir, 2014), og vi vil være sikre på, at man ikke laver lignende alvorlige fejltagelser i Danmark. I 2010 ændredes tilskuddet til LCS og LCS/LABA på Island. I den efterfølgende periode var der i forhold til perioden før tilskudsændringerne 44% flere kontakter til sundhedsvæsenet, 75% flere ordinationer af peroral steroid og 44% flere SABA udskrivelser hos astma/KOL patienter. Langt færre var i fast

forebyggende behandling. Man monitorerede effekten af tilskudsomlægningen, og det Islandske sundhedsministerium valgte efterfølgende at sløjfe tilskudsændringerne.

Har Sundhedsministeriet planlagt en nøje løbende monitorering af ændringer af medicinordinationer, indlæggelser og besøg i sundhedsvæsenet som helhed, såfremt tilskudsregler ændres? Hvilke forholdsregler vil man tage, hvis der kommer uhensigtsmæssige ændringer? Og hvor hurtigt vil der kunne tages handling på eventuelle uhensigtsmæssige følger af tilskudsomlægningen?

I dag er der en stor gruppe patienter, hvor patientinddragelsen i læge- patient dialogen er en naturlig del af behandlingen. Men der er også mange patienter, som ikke magter at læse indlægssedler, som ikke kan google deres diagnose og behandling, eller hvis sygdom er så altdominerende i deres liv, at de har brug for, at læger, sygeplejersker og andre sundhedsprofessionelle tager særlige hensyn. Nationale kliniske retningslinjer og pakkeforløb er helt afgørende for at sikre tilbud af høj ensartet kvalitet. Samtidigt skal vi kunne tilpasse de kroniske patientforløb, så de tager højde for, at alle ikke har de samme resurser. Dialog og inddragelse er forudsætningen for, at læge og patient sammen kan tage det valg som fagligt er bedst for hver enkelt patient, og som kan accepteres af patienten. Lige nu arbejder Danske Regioner på et stort udspil om Borgernes Sundhedsvæsen, hvor man netop har fokus på, at sundhedsvæsenet skal tilpasses den enkelte patients behov og forudsætninger. Vi mener ikke, at de foreslåede tilskudsændringer i nuværende form understøtter denne proces.

Omstilling af medicin til patienter er ikke uproblematisk, så man kan ikke bare løbende ændre tilskudsreglerne. Hvordan vil sundhedsmyndighederne stille sig, når priser ændre sig (hvis enten de "billige," der er kommet på listen med generelt tilskud, stiger i pris, eller de "dyre," der er røget af listen med generelt tilskud, falder i pris)? Hvad gør man med nye lægemidler? Hvilken regulering og hvilke krav stilles til de få firmaer, som i kraft af tilskudsordningen bliver markedsdominerende?

Der må forventes betydelige udgifter til en omstilling af patienter, der allerede er i behandling, i form af ekstra kontroller til selve omstillingen og opfølgning af denne. Er denne udgift medtaget i beregningerne? De mange ekstra kontroller, der vil blive nødvendige, er bekymrende, da der i forvejen er et betydeligt pres på praktiserende læger og lungemedicinsk/pædiatriske/allergologiske hospitalsambulatorier og speciallægeklinikker. Man anbefaler minimum én årlig kontrol af KOL/astma-patienter, så hvis man ikke skal have for mange ekstra konsultationer alene mhp. skift af device, må et års varsel være minimum, hvis man vil gennemføre så omfattende ændringer. Udgifterne, hvis der kommer dårligere sygdomskontrol og flere indlæggelser som det blev observeret på Island, kan blive overordentlig store, og potentielt komme til at overstige besparelsen på medicintilskuddet.



Vi anerkender, at valg af et dyrere inhalationsdevice kan bero på vane fremfor

faglige/individuelle overvejelser, hvilket også gælder det i Danmark meget store forbrug af pulverinhalatorer i forhold til spraybehandling (www.astmaogallergi.dk).

Til "medicinnaive patienter", der sættes i behandling, og patienter, der enten ikke har sygdomskontrol eller har bivirkninger af en given medicin og derfor skal skifte, bør fokus på pris - sammen med faglige argumenter – selvfølgelig indgå i overvejelserne. En hjælp til dette balancerede valg, kunne være en løbende opdateret oversigt i medicin.dk med alle inhalationsdevices inddelt i grupper med billede af device, forskellige styrker samt pris. Forskellige firmaer har lavet sådanne oversigter, som giver et rigtig godt overblik, men en generel information bør ikke bygge på enkelte firmaers information, hvorfor det bør være i regi af medicin.dk eller SST. Dette ville hjælpe læger (specielt ikke-specialister) til at foretage et rationelt valg i samråd med patienten.
Vedrørende en optimal og samtidig økonomisk ansvarlig KOL/astma behandling, vil vedblivende uddannelse i kun at give den indicerede medicin også være en god investering (f.eks. for astmapatienter at starte med ICS i stedet for ICS+LABA med mindre specielle forhold taler for andet, ved velbehandlet astma evt. trappe ned i ICS; undlade ICS til KOL-patienter, hvor det ikke er indiceret), så alle læger, som beskæftiger sig med astma og KOL patienter, følger de rekommanderede kliniske retningslinjer for disse sygdomme, medmindre der er grunde til at afvige herfra (GINA og GOLD).

Vi er enige i beskrivelsen af generelle forhold om astma og KOL sygdommene og deres prævalens, den generelle trinvise behandling, samt "valg af device bør ske på baggrund af patientpræferencer, inhalationsteknik og pris" samt i udsagnet at "det er afgørende, at patienten har en god inhalationsteknik".

Vi er derimod ikke enige i, at "Der er ikke belæg for …… at dosering 1 gang daglig frem for 2 gange daglig giver øget klinisk effekt eller øget adhærens " (Claxton),(Wells),(Korn). Sammenligner man traditionelle lægemiddelafprøvninger, er der sjældent lavet head-to-head studier, og hvad vigtigere er, ved man, at medicinadhærens i kliniske studier er markant højere end i den almindelige kliniske hverdag. Netop adhærens er helt afgørende for en vellykket behandling og dermed astmakontrol, livskvalitet og exacerbationsrater for både astma og KOL.
Ny og stor amerikansk real-life undersøgelse (Wells) finansieret af The National Institute of Allergy and Infectious Diseases, the National Heart Lung and Blood Institute, and the National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, National Institutes of Health and the Fund for Henry Ford Hospital konkluderer: "Adherence was significantly higher in individuals prescribed once daily ICS medication compared with those prescribed ICS ≥2 times daily (61% vs. 41%, respectively; =0.001). The former group was also more likely to be >75% adherent when compared with the latter (40.7% vs. 17.3%, respectively; P=0.001)." Grænsen på >75% adherence er i andre astmastudier vist at være grænsen for lavere forekomst af exacerbationer. Vores kliniske erfaring er da også, at mange patienter foretrækker engangsdosering; og netop som I skriver i jeres forslag: " Valg af device bør ske på baggrund af patientpræferencer…".
For patienter, der har brug for hjælp til medicinering, er det åbenlyst en ekstra omkostning at dosere inhalationsmedicin ≥2x dagligt fremfor 1x dagligt.

I forslaget er det lagt op til at den eneste gyldige årsag til at ordineret medicin med klausuleret tilskud er, at en velbehandlet patient ikke kan oplæres i et device med generelt tilskud, men ligeværdige grunde kunne efter vores opfattelse også være

- ønsket om én daglig dosering
- undgå at patienten skal anvende flere forskellige devices
- at medicin med generelt tilskud ikke har givet sygdomskontrol eller har givet bivirkninger

samt en række andre specifikke individuelle forhold. Samtidig finder vi, at forslaget favoriserer produkter med et højt indhold af steroid, hvilket er stik i mod den generelle tendens idenfor astma og KOL-behandlingen, hvor man pga. frygt for bivirkninger (herunder især pneumoni, som synes at have en klar dosis-respons sammenhæng), men også andre alvorlige bivirkninger, som f.eks. osteoporose, i tiltagende grad anvender kombinationsprodukter med middel eller lav dosering af inhalationssteroid. Hertil kommer at mange børn med astma og ældre patienter med lavt BMI, primært behandles med lavdosis kombinationer; man stræber også mod, at astmapatienter behandles med lavest mulig dosis ICS, der giver astma kontrol.

Hvad angår inhalationsdevice, er disse ikke ens. Helt overordnet er der meget stor forskel på inhalationsteknik mellem pulver og spraybehandling (spray evt med spacer), hvor man hos den enkelte patient må afgøre den mest hensigtsmæssige administrationsform. Vi er hermed helt på linje med jer, når der tages stilling til pulver og spray særskilt.
I forskellige situationer kan særlige forhold gøre sig gældende for de forskellige devices. Ud fra scintigrafiske undersøgelser fremgår det klart, at distributionen af deponering af medicin i patientens luftveje ikke er ens for forskellige devices. Andelen, der sætter sig i øvre luftveje, svinger mellem devices, og kan have betydning for bivirkninger hos den enkelte. Andelen, der ikke anvender inhalationsdevice korrekt, er heller ikke ens for de forskellige devices (Molimard, 2003).
Medicinen i de forskellige devices har forskellig holdbarhed efter anbrud, hvilket for mange patienter er uden betydning; men for skilsmissebarnet med medicin liggende flere steder, den allergiske astmapatient, der kun har brug for medicin i perioder og andre, kan det have stor betydning. For gigtpatienten, svagtseende og for den hemiparetiske patient er nogle device langt lettere at håndtere end andre, hvilket særlig har betydning i KOL gruppen. Sikkerhed for stabilitet i fugtige omgivelser, er ikke altid lige godt dokumenteret, hvilket igen for en stor gruppe er ligegyldigt, men for andre, f.eks. svømmere, kan være helt afgørende. Der kan være andre forhold, der gør, at et specielt device evt. i kombination med et specifikt indholdsstof er mere hensigtsmæssigst hos en given patient, selvom det i større patientgrupper som helhed ikke er af betydning.

Da der er relativt få hedad-to-head studier mellem forskellige indholdsstoffer og devices er det meget svært sikkert at afgøre hvorvidt nogle stoffer er mere effektive eller giver flere bivirkninger end andre. Specielt svært er det at afgøre langtidseffekten af brug af ICS på knogler, tænder mm. Her kan viden om farmakokinetik være en hjælp til at give et kvalificeret bud på et steroid, med større eller mindre risiko for (specielt langtids-) bivirkninger (Uddrag fra

Derendorf, 2006).

TABLE 2 Relative binding affinity of inhaled corticosteroids to the glucocorticoid receptor

	Relative receptor affinity
Cortisol	10
Ciclesonide	12
Beclometasone dipropionate	53
Beclometasone	76
Dexamethasone (reference)	100
Flunisolide	180
Triamcinolone acetonide	233
Budesonide	935
Desisobutyryl-ciclesonide	1200
17-beclometasone monopropionate	1345
Fluticasone propionate	1800
Mometasone furoate	2200

Data taken and modified from [21, 24, 25].

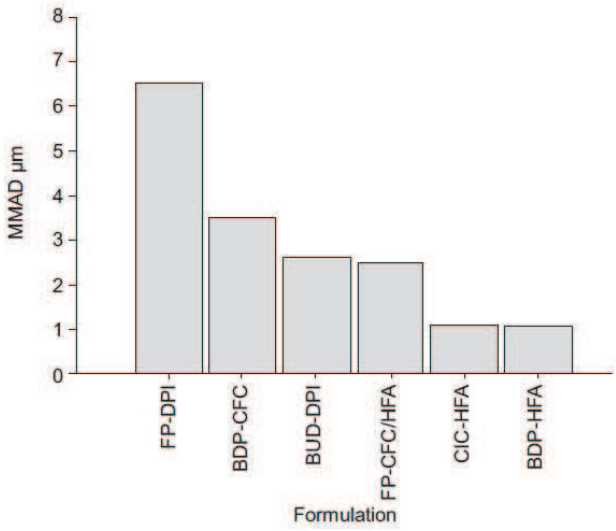


FIGURE 2. Comparative particle size of inhaled corticosteroids. Diameter is expressed as mass median aerodynamic diameter (MMAD). FP: fluticasone propionate; DPI: dry-powder inhaler; BDP: beclometasone dipropionate; CFC: chlorofluorocarbon; Bud: budesonide; HFA: hydrofluoroalkane; CIC: ciclesonide. Data from [32–35].

oropharynx. In another study, lung deposition of FP-CFC was 12–13%, with 72–78% deposited in the oropharynx [34]. For MF-HFA, lung deposition of 7.4–24.5% and oropharyngeal deposition of 79.1% has been reported [39]. In addition, studies have indicated a lung deposition of 15–18% with BUD-MDI

TABLE 3 Pharmacokinetic properties of inhaled corticosteroids

	Oral bioavailability %	Protein-binding %	Clearance $L \cdot h^{-1}$	V_d L	Half-life h
BDP	15	87	230	20	0.1
BMP	26	NA	120#	424#	2.7
BUD	11	88	84	183	2.8
CIC	<1	99	152	207	0.4
des-CIC	<1	99	396#	1190#	3.6-5.1
FLU	7	80	58	96	1.6
FP	<1	90	69	318	14.4
MF	<1	98	53.5	332	4.5
TAA	23	71	37	103	2.0

V_d: volume of distribution; BDP: beclometasone dipropionate; BMP: beclometasone monopropionate; BUD: budesonide; CIC: ciclesonide; des-CIC: desisobutyryl-CIC; FLU: flunisolide; FP: fluticasone propionate; MF: mometasone furoate; TAA: triamcinolone acetonide; NA: not available. #: apparent maximum approximation based on complete conversion of the parent compound. Data taken and collated from [21, 35, 46–53].

Angående "Det er afgørende, at patienten har en god inhalationsteknik, og det er derfor hensigtsmæssigt at bruge så få forskellige devices som muligt." kan det forstås på flere måder.
Det er fuldstændigt afgørende, at patienten har en god inhalationsteknik, for at behandlingen virker, og optimering heraf er en af hjørnestenene i behandlingen af astma og KOL-patienter. En nylig dansk undersøgelse viser, at hovedparten af KOL patienter ikke tager deres medicin korrekt (Sygehus Lillebælt 2014). Det kræver et vedvarende arbejde at oplære patienterne i korrekt brug.
Det er derfor for mange patienter hensigtsmæssigt, at hele spektret at SABA, ICS (for astmapatienter) og ICS/LABA i alle styrker findes for samme device system, så der ikke skal skiftes device, når behandlingen op- eller nedtrappes. I praksis opfyldes dette for pulverinhalatorene Easyhaler, Turbohaler og Discos. Easyhaler mangler dog lavdosis Formeterol/budesonid i pulverform 4,5/80 mikrog i forhold til Turbuhaler. Hvad angår spraybehandling er teknikken ens for de forskellige (fraset Autohaler, der har sine egne fordele), hvorfor der nemt kan skiftes mellem producenter. Så er det dette, der menes med ".. så få forskellige devices som muligt.." er vi enige.
Menes der derimod, at der ikke skal være så mange devices på markeret, er det mere kompliceret, og kan vise sig uhensigtsmæssigt i forhold til patient brug, accept og adhærens.
For generalister, der behandler et begrænset antal og oftest mere ukomplicerede pateinter, kan det være en god ide at gøre sig bekendt med et begrænset antal lægemidler/devices og forstå dem til fulde. Anderledes er det for specialister, der bør have nøje indsigt i forskellige behandlingsmodaliteter og ofte behandler patienter, hvor der ikke er sygdomskontrol og/eller, hvor der er bivirkninger; her er et bredt sortiment afgørende for at finde den optimale behandling til den enkelte patient. Adhærens er afgørende, hvorfor patientpræferencer er helt essentiel, hvor der er dårlig sygdomskontrol.
I skriver " Derudover mener vi, at langt hovedparten af patienterne uproblematisk kan skifte fra ét device til et andet. Vi anerkender, at dette skift ikke kan ske automatisk på apoteket (generisk substitution), idet det kræver vejledning fra enten lægen eller apoteket. Vi er endvidere opmærksomme på, at god inhalationsteknik er afgørende for en vellykket behandling, samt at der kan være enkelte patienter, som det vil være for problematisk at oplære i brugen af et andet inhalationsdevice." Vi er enige i, at generisk substitution under ingen omstændigheder er en mulighed. Vi er derimod slet ikke enige i, at " hovedparten af patienterne uproblematisk kan skifte fra ét device til et andet"; det tager tid at foretage en sikker omstilling, men er tilstrækkelige personaleresurser tilstede, kan mange patienter lære et nyt system at kende og acceptere det. For andre er det problematisk eller med en modvilje, hvilket kan modvirke god medicinadhærens. De fleste patienter har på et tidspunkt haft perioder med manglede sygdomskontrol resulterende i svær åndenød, hvilket kan være meget angstprovokerende; er disse patienter endelig velkontrollerede på et givet præparat og trygge ved dette, bør der ikke ændres heri.

Sammenfattende støtter vi skift til et ligeværdigt billigere alternativ mht. den velbehandlede patients nuværende behandling under forudsætning af, at patienten instrueres grundigt heri af den ordinerende læge (eller dennes sygeplejerske), at det samtidigt sikres at medicinen kan tages korrekt og patienten reelt accepterer skiftet.

Præparat/device specifikke betragtninger

Vi vil gerne bemærke, at vi er tilfredse med, at generelt tilskud til LABA/LAMA bibeholdes og at man har anerkendt vigtigheden af kombinationspræparaterne ICS/LABA.

For nogle patienter er SMART princippet rigtig godt (O'Byrne, Rabe, Barnes) med fast ICS/LABA samt samme device pn. I praksis oplever vi, at det i særlig grad er velegnet til teenagers med moderat til svær astma og en del teenagers har erfaringsmæssigt dårlig adhærens og er dermed risikopatienter. Dette princip findes kun ved fast kombinationspræparat, hvor LABA skal være formoterol. Turbuhaler er afprøvet og godkendt til dette behandlingsprincip, hvilket ikke gælder Easyhaler.

Ud fra et fagligt synspunkt undres man over anbefalingerne omkring beclomethason, der er et ældre steroid med en dårligere farmakologisk profil end de nyere ICS. Man anbefaler generelt tilskud til pulver, der ingen fordele har i forhold til andet på markeret, men fjerner generelt tilskud til spray, hvoraf nogle har den fordel, at have mange små partikler, er nemme at tage og mere velegnet til behandling af inflammation i de mindste luftveje.

I en gennemgang af litteraturen har man fundet en statistisk forbedring i FEV1 på ca. 60 ml i Indacaterols favør i forhold til formoterol og salmeterol (Cochrane Database Syst Rev. 2015)

Størstedelen af den videnskabelige evidens vedrørende behandling af astma og KOL med ICS, ICS/LABA, LABA og SABA, er opnået ved anvendelse af inhalatorer som Turbuhaler og Discos, som dermed er de bedst dokumenterede.

Samlet konklusion og anbefalinger fra DSA/DLS

DSA og DLS anbefaler, at forslaget om fjernelse af generaliseret tilskud til en del inhalationsmedicin ikke gennemføres i den nuværende form med baggrund i ovenstående overvejelser. Derimod foreslås indførsel af gode samlede oversigter med al inhalationsmedicin til behandling af astma og KOL grupperet med billede, forskellige styrker og pris på medicn.dk. Desuden oplysningskampagne om korrekt behandling, så såvel over- som underforbrug af medicin undgås, og man i denne sammenhæng indskærper at prisen på inhalationsmedicinen indgår i valget sammen med øvrige faglige og patientrelaterede forhold.

Såfremt man vælger at ændre medicintilskudsreglerne til astma/KOL inhalationsmedicin anbefales følgende:

- Beregninger af forventede merudgifter i form af ekstra konsultationer, og vurdering af, hvorvidt den nødvendige lægekapacitet til at gennemføre skiftet forsvarligt er til stede. Det må være en forudsætning for ændringer, at man med bedst mulige beregninger sandsynliggør, at der netto spares penge, og man har sikret sig, at den lægelige og sygeplejefaglige kapacitet til at gennemføre disse ændringer er til stede.
- Løbende og tæt overvågning af evt. uhensigtsmæssig ændring i medicin (mere SABA, oralt steroid) og øget henvendelser til sundhedsvæsenet. Desværre er astmamortalitetsstatistikken så dårlig at man desværre ikke kan forvente at fange en uacceptabel let øget astmamortalitet (Sidenius), men analyse af alle indberettede astmadødsfald bør analyseres (kerneårsagsanalyse).
- Et års varsling før ikrafttræden.
- At indikationen for generelt klausuleret tilskud ændres fra ”Velbehandlede patienter med astma eller KOL i de helt særlige situationer hvor lægen vurderer, at det ikke er muligt at oplære patienten i brug af et inhalationsdevice med en xxx med generelt tilskud uden klausulering” ændres til ”Patienter med astma eller KOL, hvor lægen vurderer, at der hos patienten er særlige forhold, der gør, at ordinerede lægemiddel er mere hensigtsmæssigt end et inhalationdevice med en XXXX med generelt tilskud uden klausulering".
- Klausuleret tilskud opnås ved at dette markeres med et kryds på recepten, hvorved ordinerende læge hermed skriver under på at have specifikke faglige grunde til sit valg.
- At følgende præparater får generaliseret tilskud:
    - Præparater der i medicintilskudsnævnets forslag får generaliseret tilskud, under forudsætning af der leveres træningsdevices nu, og der hvor der ikke er et bredt sortiment i et givet pulverdevices af medicintyper (ICS, ICS/LABA, LABA, SABA) og i forskellige styrker inc. lavdosis ICS forudsættes at det snarligt udvides og dækker bredt
    - Salmeterol inhalationspulver/Serevent (eneste mulighed for inhalationspulver med salmeterol)
    - Indacaterol (LABA til dosering x 1 dagligt, inhalationspulver)
    - Olodaterol (LABA til dosering x 1 dagligt, ”spray”)
    - Formeterol/budesonid i pulverform 4,5/80 mikrog./Symbicort Turbuhaler 4,5/80 mikrog (eneste styrke der er indiceret til børn 4-12 år, og hos >12 år ofte indiceret med lavdosis ICS/LABA (trin 3, GINA for astma)

- Formeterol/budesonid i pulverform 4,5/160 mikrog som Symbicort Turbuhaler 4,5/160 mikrog (eneste godkendte præparat til SMART behandlingsprincip af astma)
- Salmeterol/fluticason i pulverform 50+100 mikrog (Seretide Discos 50+100 mikrog) (eneste styrke der er indiceret til børn 4-12 år, og for >12 år ofte indiceret med lavdosis ICS/LABA (trin 3, GINA for astma)
- Salmeterol/fluticason i spayform generelt (denne kombination tillader fixed ICS/LABA, hvor ICS delen stiger ude samtidig øgning af LABA)
- Kombinationen vilanterol/fluticason (eneste ICS/LABA der kan doseres x 1)
- Mometason (eneste pulver ICS der (i middel til højdosis) kan doseres x 1)
- Beclometason /AeroBec og AeroBec Autohaler (et af de få muligheder for med ICS specifikt at behandle "Small-airways"; kan også anvendes til gravide)
-

- At følgende præparater får klausuleret tilskud
  - Alle præparater der i det fremsendte forslag får klausuleret tilskud
  - Beclometason/Beclomet Easyhaler (ringere steroid i samme device og til højere pris end Giona Easyhaler)

Referencer:

Adams NP The dose- response of inhaled corticosteroids when used to treat asthma: An overview og cochrane Reviews Resp. Med. Aug 2006,Vol100iss 8; 1297-1306

Asthma medications and delivery devices Asthma Foundations of Australia rev 2012.

Brocklebank d et al. Comparison of the effectiveness of inhaler devices in asthma and chronic obstructive airways disease: a systematic review of the literature. Heath Technology Assesment 2001;Vol.5 : No 26.

Claxton AJ et al. A systematic review of the associations between dose regimens and medication compliance. Clin Ther. 2001 Aug;23(8):1296-310

Cochrane Database Syst Rev. 2015 Jan 10;1:CD010139. doi: 10.1002/14651858.CD010139.pub2

Derendorf H. et al Relevance of pharmacokinetics and pharmacodynamics of inhaled corticosteroids to asthma. ERJ, 2006 vol. 28 1042-1050

Herland K, et al. How representative are clinical study patients with asthma or COPD for a larger ”real life” population of patient with obstructive disease? Respir. Med. 2005; 99: 11-19

http://www.astmaogallergi.dk/astma/faar-du-den-astmamedicin-der-passer-bedst-til-dig

Korn S et al Indicatrol once-daily provides superior effecacy tol salmeterol twice-daily in COPD: A 12 week study Resp.Med . May 2011 Iss 5 719-726

Melani, AS et al. Inhaler mishandling remains common in real life and is associated with reduced disease contro. J.Respir Med. 2011; 105; 930-38

Price D et al Switching patients from other inhaled corticostearoid devices to the Easyhaler historical matched cohort study of real life asthmapatient J. Asthma Allergy 2014 apr.10;

Rau JL Practical problems With Aerosol Therapy in COPD , Resp care; Feb 2006, vol 51:no 2.

Sidenius KE et al. Accuracy of recorded asthma deaths in Denmark in a 12-months period in 1994/95. Respir Med. 2000;94:373-7.

Sygehus Lillebælt. KOL-patienter tager medicinen forkert. Sygeplejersken 2014,1, 8.
Molimard et al J Aerosol Medicine 2003;16:249-54

U. S. Björnsdóttir et al. Impact of changes to reimbursement of fixed combinations of inhaled corticosteroids and long-acting b2-agonists in obstructive lung diseases: a population-based, observational study. Int J Clin Pract, 2014, 68, 812–819

Wells KE et al. Real-world effects of once vs greater daily inhaled corticosteroid dosing on medication adherence. Ann Allergy Asthma Immunol. 2013 ;111:216-20.

Dansk Selskab for Almen Medicin

Medicintilskudsnævnet
Sekretariatet
Axel Heides gade 1
2300 København S

20. april 2015

Høringssvar over forslag til fremtidig tilskudsstatus for lægemidler mod astma og KOL

DSAM vil gerne rose for det gennemarbejdede udkast til ændringer af tilskudsregler for medicin mod astma og KOL. Forslagene er velbegrundede.

Almen praksis er forpligtiget til at bistå regionerne med økonomisk ansvarlig anvendelse af lægemidler, og DSAM er derfor glad for alle initiativer, der understøtter dette arbejde. Lægemiddelstyrelsen har også tidligere anvendt tilskudssystemet til at understøtte dette arbejde, eksempelvis antihypertensiva, SSRI og PPI. DSAM anerkender de resultater, som derved er opnået.

I de førnævnte tilfælde var afgræsningen af tilskud begrundet i det enkelte generiske lægemiddels effekt og forhold til pris. Det var forholdsvis let at huske for lægen, og patienter kunne fortsat anvende den samme administrationsform.

I herværende forslag tages et skridt mere, da det nu ikke kun er det generiske lægemiddel, men også administrationsformen (device), der tages med i overvejelserne.

Det betyder, at det nu er få, konkret navngivne præparater, der får generelt tilskud, mens andre (mht. indhold og virkning) ligeværdige produkter kun får klausuleret tilskud. Systemet bliver derved mere komplekst og med større risiko for misforståelser og fejl. Det må endvidere forudses, at andre producenter forholdsvis hurtigt vil sænke prisen for deres produkter og derved forsvinder argumentet for, at de andre devices ikke kan få generelt tilskud. Så skal lægerne på ny informeres og ændre deres vaner.

Det er veldokumenteret, at systemet med klausuleret tilskud medfører, at patienter, der principielt har ret til lægemiddeltilskud, ikke får påført dette på recepten. Dette kan medføre forsinkelse i behandlingen og mere arbejde i klinikkerne og på apotekerne.

Sammenfattende er DSAM kritisk over for denne skærpelse i brugen af Lægemiddeltilskudssystemet som virkemiddel i arbejdet med at styre omkostninger til medicin, og vi vil anbefale, at det tages op til genovervejelse, således at det fortsat er lægemidlets virkning, og ikke administrationsformen, der er afgørende.

Øster Farimagsgade 5
Postboks 2099
1014 København K

T: 3532 6590
F: 3532 6591

dsam@dsam.dk
www.dsam.dk

DSAM vil anbefale, at der tages en principiel drøftelse med relevante interessenter, hvordan tilskudssystemet anvendes til påvirkning af lægers ordinationsvaner.

Med venlig hilsen



Lars Gehlert Johansen
Formand DSAM

Nykær 68
DK-2605 Brøndby
Tel. +45 36 35 91 00
Fax +45 36 35 91 01

Ækvieffektive doser for ICS/LABA indenfor KOL og astma

GSK mener, at de ækvieffektive doser bør se ud som angivet i Tabel 1. Dernæst er redegjort for de kliniske studier bag Relvar Elliptas indplacering.
Jf. Medicintilskudsnævnets egne angivne dagspriser (Bilag C i udkastet til fremtidig tilskudsstatus) svarer det til en prissammenligning som vist i Tabel 2.

Tabel 1: Ækvieffektive doser for ICS/LABA.

Ækvieffektive daglige doser for voksne med KOL			
KOL	**Daglig dosering**	**Indholdsstoffer**	**Dagsdosis**
Pulverinhalatorer			
Relvar Ellipta (92/22µg)	1	Vilanterol og fluticasonfuroat (22/92)	22/92µg
Seretide (50/500µg)	2	Salmeterol og fluticasonpropionat(50/500)[b]	100/1000µg
Airflusal Forspiro (50/500µg)	2	Salmeterol og fluticasonpropionat(50/500) [b]	100/1000µg
Symbicort (9/320µg)	2	Formoterol og budesonid (9/320)[a]	24/800µg
Bufomix Easyhaler (9/320µg)	2	Formoterol og budesonid (9/320)[a]	24/800µg
Inhalationsspray			
Innovair / Fostair (6/100µg)	2 x 2	Formoterol og beclometason (6/100)	24/400µg
Ækvieffektive daglige doser for voksne med moderat astma			
Moderat astma			
	Daglig dosering	**Indholdsstoffer**	**Dagsdosis**
Pulverinhalatorer			
Relvar Ellipta (92/22µg)	1	Vilanterol og fluticasonfuroat (22/92)	22/92µg
Seretide (50/250µg)	2	Salmeterol og fluticasonpropionat (50/250)	100/500µg
Airflusal Forspiro (50/250µg)	2	Salmeterol og fluticasonpropionat (50/250)	100/500µg
Symbicort Forte (9/320µg)	2	Formoterol og budesonid (9/320)[a]	24/800µg
Bufomix Easyhaler (9/320µg)	2	Formoterol og budesonid (9/320)[a]	24/800µg
Inhalationsspray			
Innovair / Fostair (6/100µg)	2 x 2	Formoterol og beclometason (6/100)	24/400µg
Flutiform (5/125µg)	2 x 2	Formoterol + fluticasonpropionat (5/125)	20/500µg
Seretide (25/125µg)	2 x 2	Salmeterol og fluticasonpropionat(25/125)	100/500µg
Ækvieffektive daglige doser for voksne med svær Astma			
Svær astma			
	Daglig dosering	**Indholdsstoffer**	**Dagsdosis**
Pulverinhalatorer			
Relvar Ellipta (184/22µg)	1	Vilanterol og fluticasonfuroat (22/184)	22/184µg
Seretide (50/500µg)	2	Salmeterol og fluticasonpropionat (50/500)	100/1000µg
Airflusal Forspiro (50/500µg)	2	Salmeterol og fluticasonpropionat (50/500)	100/1000µg
Symbicort Forte (9/320µg)	2 x 2	Formoterol og budesonid (9/320)[a]	48/1600µg
Bufomix Easyhaler (9/320µg)	2 x 2	Formoterol og budesonid (9/320)[a]	48/1600µg
Inhalationsspray			
Flutiform (10/250µg)	2 x 2	Formoterol og fluticasonpropionat (10/250)	40/1000µg
Seretide (25/250µg)	2 x 2	Salmeterol og fluticasonpropionat (25/250)	100/1000µg

Kilde: IRFs rekommandation: ATC-kode R03: Midler mod obstruktive lungesygdomme, opdateret 2010. Belæg for Relvars indplacering følger nedenfor.
[a] Afgivet dosis.
[b] Seretide og Airflusal Forspiro har på KOL indikationen 2 x 50/500 dagligt (50/250 benyttes ved astma).

Fluticasone furoate (FF) vs fluticasone propionate (FP) - dose equivalence?

Data regarding efficacy that was gathered during the fluticasone furoate (FF)/vilanterol (VI) development program showed that in patients with asthma, FF/VI 100/25 mcg once daily is approximately equivalent to fluticasone propionate (FP)/salmeterol (SAL) 250/50 mcg twice daily, while FF 200 mcg once daily is approximately equivalent to FP 500 mcg twice daily.

The below two mentioned studies are clinical, randomized, controlled head-to-head trials between FF/VI and FP/SAL. These are the only head-to-head clinical studies with ICS/LABA combinations, but there are head-to-head trials in asthma between FF/VI versus FP.

In patients with **asthma** FF 100 mcg once daily is approximately equivalent to FP 250 mcg twice daily:

1) The study by Woodcock et al with patients with **asthma** compare the effects of FF/VI (Relvar Ellipta) and FP/SAL (Seretide) where the effective dose of **FF appears to be 5 times that of FP**.

In patients with **COPD** FF 100 mcg once daily is approximately equivalent to FP 500 mcg twice daily:

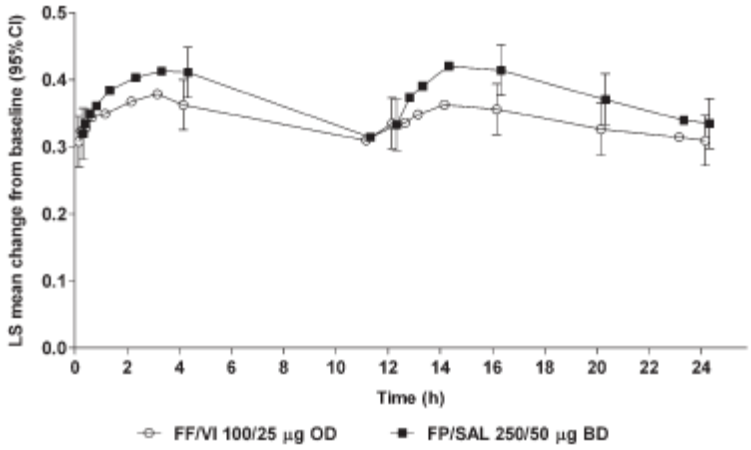
2) The study by Agusti et al shows efficacy of FF/VI (Relvar Ellipta) and FP/SAL (Seretide) in patients with **COPD**. According to this study the effective dose of **FF appears to be 10 times that of FP**.

Ad 1) FF/VI efficacy vs FP/SAL in patients with persistent asthma
Woodcock A, Bleecker ER, Lötvall J, *et al. Chest.* 2013;144:1222–9

Aim: The aim of the study was to compare the efficacy of FF/VI with FP/SAL in patiens with persistent asthma uncontrolled on a medium dose of ICS. The primary efficacy end point was the change from baseline in 0- to 24-h FEV_1 after 24 weeks of treatment.
Conclusion: There was no diference in efficacy or safety between FF/VI 92/22 (100/25) mcg administrered once daily and FP/SAL 250/50 mcg twice daily.

- **Primary end-point, lung function**

Once daily FF/VI 92/22 (100/25) mcg provided a clinically meaningful improvement from baseline in lung function, although superiority was not shown against twice daily FP/SAL 250/50 mcg.



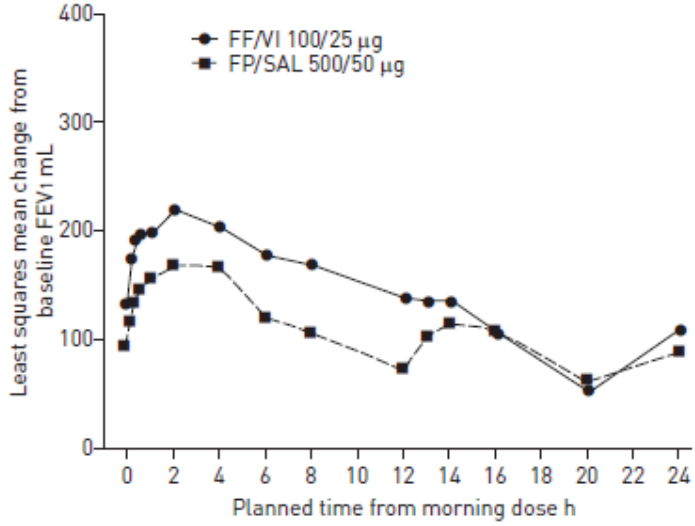
Woodcock A, Bleecker ER, Lötvall J, *et al. Chest.* 2013;144:1222–9, figure 3: Adjusted mean change from baseline in FEV_1 over time at week 24 for FF/VI once daily and FP/SAL twice daily.

Ad 2) FF/VI efficacy vs FP/SAL in patients with COPD
Agusti A, de Teresa L, De Backer W, et al Eur Respir J 2014; 43:763-772

Aim: To compare the efficacy and safety of FF/VI 92/22 (100/25) mcg once daily versus FP/SAL 500/50 mcg twice daily in patients with moderate to very severe COPD.
Conclusion: Improvements in lung function were comparable between FF/VI 92/22 (100/25) mcg once daily and FP/SAL 500/50 mcg twice daily. The safety profile of each treatment did not differ.

- **Primary end-point, lung function**

Both FF/VI 92/22 (100/25) mcg once daily and FP/SAL 500/50 mcg produced improvements from baseline in lung function in patients with moderate to very severe COPD. There was no statistical difference between the improvements observed with FP/SAL and those observed with FF/VI.



Agusti A, de Teresa L, De Backer W, et al Eur Respir J 2014; 43:763-772, figure 2: Change from baseline FEV_1 on day 84 for FF/VI 100/25 mcg once daily and FP/SAL 500/50 mcg twice daily.

Tabel 2: Dagspriser på ækvieffektive doser ICS/LABA.

Ækvieffektive daglige doser for voksne med KOL				
KOL	**Daglig dosering**	**Indholdsstoffer**	**Dagsdosis**	**Pris***
Pulverinhalatorer				
Relvar Ellipta (92/22µg)	1	Vilanterol og fluticasonfuroat	22/92µg	14,25 kr.
Seretide (50/500µg)	2	Salmeterol og fluticasonpropionat	100/1000µg	17,96 kr.
Airflusal Forspiro (50/500µg)	2	Salmeterol og fluticasonpropionat	100/1000µg	13,22 kr.
Symbicort Forte (9/320µg)	2	Formoterol og budesonid	24/800µg	16,60 kr.
Bufomix Easyhaler (9/320µg)	2	Formoterol og budesonid	24/800µg	10,88 kr.
Inhalationsspray				
Innovair / Fostair (6/100µg)	2 x 2	Formoterol og beclometason	24/400µg	16,24 kr.
Ækvieffektive daglige doser for voksne med moderat astma				
Moderat astma	**Daglig dosering**	**Indholdsstoffer**	**Dagsdosis**	**Pris***
Pulverinhalatorer				
Relvar Ellipta (92/22µg)	1	Vilanterol og fluticasonfuroat	22/92µg	14,25 kr.
Seretide (50/250µg)	2	Salmeterol og fluticasonpropionat	100/500µg	13,76 kr.
Airflusal Forspiro (50/250µg)	2	Salmeterol og fluticasonpropionat	100/500µg	10,38 kr.
Symbicort Forte (9/320µg)	2	Formoterol og budesonid	24/800µg	16,60 kr.
Bufomix Easyhaler (9/320µg)	2	Formoterol og budesonid	24/800µg	10,88 kr.
Inhalationsspray				
Innovair / Fostair (6/100µg)	2 x 2	Formoterol og beclometason	24/400µg	16,24 kr.
Flutiform (5/125µg)	2 x 2	Formoterol og fluticasonpropionat	20/500µg	14,6 kr.
Seretide (25/125µg)	2 x 2	Salmeterol og fluticasonpropionat	100/500µg	18,12 kr.
Ækvieffektive daglige doser for voksne med svær astma				
Svær astma	**Daglig dosering**	**Indholdsstoffer**	**Dagsdosis**	**Pris***
Pulverinhalatorer				
Relvar Ellipta (184/22µg)	1	Vilanterol og fluticasonfuroat	22/184µg	17,21 kr.
Seretide (50/500µg)	2	Salmeterol og fluticasonpropionat	100/1000µg	17,96 kr.
Airflusal Forspiro (50/500µg)	2	Salmeterol og fluticasonpropionat	100/1000µg	13,22 kr.
Symbicort Forte (9/320µg)	2 x 2	Formoterol og budesonid	48/1600µg	33,20 kr.
Bufomix Easyhaler (9/320µg)	2 x 2	Formoterol og budesonid	48/1600µg	21,76 kr.
Inhalationsspray				
Flutiform (10/250µg)	2 x 2	Formoterol og fluticasonpropionat	40/1000µg	17,60 kr.
Seretide (25/250µg)	2 x 2	Salmeterol og fluticasonpropionat	100/1000µg	26,52 kr.

*Priser er hentet eller udregnet med udgangspunkt i Medicintilskudsnævnets forslag til indstilling i revurdering af tilskudsstatus for lægemidler mod astma og KOL i ATC-gruppe R03, 19. januar 2015. Undtagelsen er Flutiform (10/250µg), der ikke har en angivet pris i Medicintilskudsnævnets Bilag C. Dagspris per 16./3. er da anvendt.

Høringssvar til

Medicintilskudsnævnets forslag til indstilling af 19. januar 2015
Revurdering af tilskudsstatus for lægemidler mod astma og KOL

---

20. april 2015

GlaxoSmithKline

GlaxoSmithKline Pharma A/S
Nykær 68, 2605 Brøndby
Tel. 36 35 91 00, Fax 36 35 91 06
www.glaxosmithkline.dk

1 Resumé

GSK takker for muligheden for at kommentere på Medicintilskudsnævnets første indstilling til fremtidig tilskudsstatus for lægemidler inden for R03.

Det er en kompleks opgave at foretage en revurdering af behandling til astma og KOL, hvorfor GSK vil opfordre til proaktivt at inddrage Dansk Lungemedicinsk Selskab, i det omfang selskabet ikke allerede er inddraget.

GSK er samtidig overbevist om, at det vil kunne styrke den fremadrettede proces, hvis der udarbejdes en analyse af compliance blandt danske KOL og astmapatienter. Så det bliver muligt at at vurdere effekten og konsekvenserne af revurderingen, hvilket GSK også opfordrede til i sit første høringssvar.

GSK ønsker udover dette at sætte fokus på tre hovedudfordringer, som vi ser i nævnets udkast:

1. Udkastet er kommet forud for flere andre, underliggende processer
2. Sammenligningen af lægemidler og lægemiddeldoseringer
3. Doseringshyppighed og inhalationsdevice har klinisk betydning.

Udkastet er kommet forud for flere andre underliggende processer

Der er en lang række processer i gang inden for især KOL, hvor et RADS fagudvalg er ved at færdiggøre en behandlingsvejledning, der formentlig bliver udgangspunkt for en opdatering af Dansk Selskab for Almen Medicins (DSAM) KOL vejledning. Herudover er IRF i gang med at opdatere deres rekommandationsliste for R03, og regeringen har sat en målsætning op om at nedbringe antallet af indlæggelser som følge af KOL med 20 procent.

De ikke opdaterede udgaver af DSAMs KOL vejledning (2008) samt IRFs rekommandationsliste (2010) er medtaget i udkastet som baggrundsmateriale, mens RADS vejledningen vil være naturlig at have som baggrund for Medicintilskudsnævnets næste udkast. Det er derfor uklart for GSK, hvorfor Medicintilskudsnævnet har valgt at færdiggøre og udsende udkastet forud for færdiggørelsen af baggrundsmaterialerne, som GSK forventer færdige senere i 2015.

GSK opfordrer derfor Medicintilskudsnævnet til at afvente resultaterne af de bagvedliggende processer og inddrage resultaterne herfra i næste udkast.

Sammenligningen af lægemidler og lægemiddeldoseringer

GSK anerkender kompleksiteten omkring sammenligninger af lægemidler på tværs af indholdsstoffer og i særdeleshed for kombinationspræparater. Det er derfor væsentligt at denne sammenligning foregår på et så opdateret, transparent og evidensbaseret grundlag som muligt.

Flere steder i udkastet har GSK vanskeligt ved at aflæse metodikken, grundlaget og præmisserne for sammenligningen. Det gælder især for lægemidler, der er lanceret efter seneste opdatering af

IRFs rekommandationsliste i 2010. Medicintilskudsnævnets udkast viser derfor den kompleksitet, der er ved at sammenligne kombinationer uden at lave en komplet oversigt, der også viser forskelle i doseringer og indikationer.

GSK ønsker at gøre opmærksom på en potentiel konsekvens af denne kompleksitet, da der i det nuværende udkast blot er et enkelt inhalationspulver til rådighed for patienter med mild astma. Bufomix Easyhaler 4,5/160 er således eneste produkt med generelt tilskud i udkastet, da Seretide 50/100 er foreslået klausuleret tilskud, og Airflusal Forspiro med foreslået generelt tilskud ikke findes i en så lav dosering.

GSK opfordrer til, at udkastets bilag B og C revideres, så det bliver tydeligt, hvilke doser Medicintilskudsnævnet anser som sammenlignelige. Så det bliver mere transparent hvilke lægemidler og lægemiddelstyrker, der er anset som sammenlignelige. Herudover bør priserne i bilaget opdateres, da eksempelvis Airflusal Forspiro er steget med 7-9 % i takstperioden startende 13. april.

Udfordringerne er især på kombinationer af ICS/LABA. GSK vedlægger i bilag 1-3 forslag til ækvieffektivt sammenligningsgrundlag og prissammenligning for kombinationspræparater med ICS/LABA på både KOL og astma indikationerne.

Doseringshyppighed og inhalationsdevice har klinisk betydning

Nævnet slår i udkastet fast, at der ikke er belæg for at vælge et inhalationsdevice frem for andre, eller at doseringshyppighed bør have betydning for valg af behandling. GSK er ikke enig i den konklusion og referer i kapitel fire en række studier og eksempler, der viser, at doseringshyppighed og inhalationsdevice har klinisk betydning.

GSK argumenterer i kapitlet for, at velbehandlede patienter ikke bør skifte medicin pga. tilskudsstatus. Skift af medicin til landets KOL og astmapatienter bør vedblive at være en patientafhængig klinisk vurdering med hensyntagen til patientpræference, inhalationsteknik og medicinpris.

GSK opfordrer Medicintilskudsnævnet til at revidere og ændre præmissen og fremadrettet anerkende, at forskelle i inhalationsdevice og doseringshyppighed har betydning for valg af behandling.

Med venlig hilsen

Frank Serup Laybourn
Corporate Affairs Director

2 Indhold

1 Resumé 2
2 Indhold 4
3 Generelle kommentarer om proces 5
4 Grundlag for sammenligning 6
4.1 Sammenligning af lægemidler, der ikke optræder i IRFs rekommandationsliste 7
4.2 Manglende skelnen mellem KOL og astma indikation for ICS/LABA 8
4.3 Sammenligning på baggrund af forbrugsdata 9
5 Betragtninger om compliance 10
5.1 Medicinskift bør fortsat være klinisk motiveret 10
5.2 Betydning af doseringshyppighed og inhalationsdevice i den kliniske praksis 12
5.3 Sikrer Tjek på Inhalationen compliance ved ikke-klinisk motiverede medicinskift? 13
6 Bilag 1 - Ækvieffektive doser ved ICS/LABA 15
7 Bilag 2 – Opstilling af prissammenligning ICS/LABA 17
8 Bilag 3 – Ækvieffektivitet fluticasonfuroat/fluticasonpropionat 19
9 Referencer 22

3 Generelle kommentarer om proces

GSK ønsker i det følgende at henlede opmærksomheden på, at Medicintilskudsnævnets første udkast er kommet forud for resultaterne af flere processer, som ville kunne have kvalificeret beslutningsgrundlaget. GSK opfordrer derfor nævnet til at afvente resultaterne af disse processer, og til proaktivt at inddrage Dansk Lungemedicinsk Selskab før endnu et udkast eller en endelig indstilling udarbejdes.

Der er fokus på det respiratoriske område med hele fire processer i gang på samme tid. Dels har Medicintilskudsnævnet igangsat en revurderingsproces, men også Rådet for Anvendelse af Dyr Sygehusmedicin (RADS), Dansk Selskab for Almen Medicin og Ministeriet for Sundhed og Forebyggelse har processer i gang for at styrke indsatsen overfor patienter med astma og kronisk obstruktiv lungesygdom (herefter KOL).

I RADS' fagudvalg for KOL sidder en række regionalt udpegede klinikere inden for KOL og diskuterer en fremtidig behandlingsvejledning. Derfor finder GSK, at det er uhensigtsmæssigt, at Medicintilskudsnævnet har valgt at offentliggøre et udkast til fremtidig tilskudsstatus for medicin til astma og KOL, når RADS inden for en formentlig overskuelig tid offentliggør en vejledning for den medicinske behandling af KOL. GSK er ikke bekendt med et tæt samarbejde mellem Medicintilskudsnævnet og RADS.

Herudover er DSAM i gang med at opdatere vejledningen til behandling af KOL i primær praksis.

For at sikre et beslutningsgrundlag, der er så optimalt som muligt, vil GSK opfordre til, at Medicintilskudsnævnet udover RADS og DSAM vejledningerne også proaktivt inddrager Dansk Lungemedicinsk Selskab i den fremadrettede proces, hvilket der er hjemmel til i Sundhedsstyrelsens retningslinjer for vurdering og sammenligning af lægemidler ved revurdering af tilskudsstatus. [1]

Herudover vil GSK opfordre til, at nævnet afventer en opdateret rekommandationsliste fra IRF, inden nævnet udarbejder et nyt udkast eller indstilling.

Udover ovennævnte, har Regeringen i august 2014 offentliggjort sundhedsudspillet *Jo før jo bedre*, der sætter et særligt fokus på KOL og diabetes. I udspillet ses denne klart definerede målsætning:

> *"Det er regeringens målsætning frem mod 2025, at antallet af akutte indlæggelser pr. patient, der har KOL og diabetes reduceres med 20 pct. Samtidig skal andelen af genindlæggelser blandt KOL- og diabetespatienter reduceres med 20 pct., jf. boks 2. Det svarer til, at vi i dag kunne undgå godt 6.000 akutte indlæggelser af KOL- og diabetespatienter."* [2]

GSK støtter denne målsætning, men er i tvivl om, hvordan udkastet til fremtidig tilskudsstatus understøtter regeringens målsætning. Især da det for GSK ikke er helt klart om velbehandlede patienter kan fortsætte deres nuværende behandling efter en eventuel omlægning af tilskud.

Ikke klinisk motiverede medicinskift, som følge af revurderingen, vil potentielt forringe compliance og følgeligt forringe behandlingskvaliteten. Dermed kan skift, som følge af revurderingen, have den utilsigtede konsekvens, at antallet af indlæggelser stiger. Medicintilskudsnævnets ændringer risikerer da at virke modsat regeringens ambitioner.

Denne risiko er blandt andet beskrevet i et systematisk review af *Björnsdóttir et al*, hvor det også vises, at medicinskift alene på baggrund af pris eller tilskud samlet set medfører øgede omkostninger på grund af et øget antal indlæggelser og kontakter til sundhedsvæsnet generelt. [3] GSK uddyber evidensen omkring compliance i kapitel 4.

For at sikre det bedst mulige grundlag for en revurdering af tilskud har GSK derfor i sit første høringssvar opfordret til udarbejdelse af en analyse af compliance blandt danske KOL og astmapatienter. Vi står fortsat til rådighed for et samarbejde om at gennemføre en sådan analyse inden en omlægning af tilskud gennemføres.

Inddragelse af kliniske erfaringer og erfaringer fra tidligere revurderingsprocesser

Erfaringer fra tidligere revurderinger viser, at medicinskifte, der ikke er klinisk motiveret, reducerer compliance hos patienter, hvilket også uddybes i kapitel 4. GSK ønsker at henlede nævnets opmærksomhed på en af de anbefalinger, som Ministeriet for Sundhed og Forebyggelse fik i analysen af konsekvenserne af revurderingen af kardiovaskulære lægemidler:

> *"Det afgørende ved fremtidige revurderinger er at identificere de sårbare patientgrupper, som man må forvente vil være i øget risiko for udvikling af følgesygdomme – dels for at forhindre øgede omkostninger, men ligeledes for at forhindre, at et medicinskift som følge af tilskudsændringer fører til følgesygdomme hos patienten."* [4]

I nærværende proces er det compliance i højere grad end følgesygdomme, der må være bekymringen. GSK er ikke bekendt med, at der er foretaget en identifikation af sårbare patientgrupper, således at der kan foretages en differentiering, der kunne være til gavn både for patienterne og samfunds- og sundhedsøkonomien.

4 Grundlag for sammenligning

GSK anerkender kompleksiteten omkring sammenligninger af lægemidler på tværs af indholdsstoffer og i særdeleshed for kombinationspræparater. Det er derfor væsentligt, at denne sammenligning foregår på et så transparent og evidensbaseret grundlag, som muligt.

I det foreliggende udkast er det angivet, at der er anvendt guidelines fra blandt andet DSAM, Dansk Lungemedicinsk Selskab, GINA og GOLD samt IRFs nationale rekommandationsliste for ATC-kode R03 og oplysninger fra Lægemiddelstatistikregistret.

GSK ser den konkrete sammenligning af lægemidler tydeligst i udkastets bilag C. GSK mener dog, at der især er to forhold i bilag C, hvor metoden er uklar:

1. At lægemidler, der ikke optræder på IRFs rekommandationsliste med ækvieffektive doser, ikke er retmæssigt sammenlignet med øvrige præparater indenfor samme gruppe.
2. At lægemidler, der i visse styrker kun har indikation til eksempelvis astma, er sammenlignet med lægemidler i styrker, der bruges til både astma og KOL, samt at der ikke eksplicit er skelnet til sygdomsgrad og optimal dosis.

GSK vil derfor opfordre til, at Medicintilskudsnævnet tydeliggør:

- Sammenligninger på tværs af indholdsstoffer
- Sammenligninger på tværs af styrker
- Sammenligninger på tværs af indikationer.

Herudover vil GSK opfordre til, at alle priser i udkastets bilag C opdateres inden næste udkast, da de volatile danske lægemiddelpriser ændrer sammenligningsgrundlaget. Eksempelvis er Airflusal Forspiro siden færdiggørelsen af udkastet steget med 7-9 % (takstperiode 13. april 2015), således at Relvar Ellipta til KOL, med foreslået klausuleret tilskud, er billigere end den ækvieffektive Airflusal Forspiro (50/500), med foreslået generelt tilskud. Det skal understreges, at bilag 2 er baseret på tal fra udkastes bilag C og ikke de dagsaktuelle priser.

4.1 Sammenligning af lægemidler, der ikke optræder i IRFs rekommandationsliste

I Medicintilskudsnævnets referat fra møde 425 i februar 2015 bliver det fastslået, at ækvieffektive doser er fast praksis for at vurdere, hvilke lægemidler et givent lægemiddel skal sammenlignes med. GSK deler Medicintilskudsnævnets opfattelse af, at ækvieffektive doser er det korrekte sammenligningsgrundlag.

IRFs liste over ækvieffektive doser indenfor ATC-kode R03 er senest opdateret med et nyt lægemiddel i 2010. [5] Siden da er flere lægemidler blevet markedsført uden at være medtaget på listen. For kombinationspræparater med ICS/LABA gælder dette bl.a. Relvar Ellipta (GSK) samt Flutiform (Norpharma).

Relvar Ellipta er markedsført i to styrker, men det er ikke muligt for GSK at vurdere hvilke lægemidler og styrker, som Relvar Ellipta er direkte sammenlignet med. Det er således ikke muligt for GSK at vurdere hvilke lægemidler og styrker, der *"må forventes at repræsentere de mest relevante sammenlignelige behandlingstilbud'*, som det er beskrevet i Sundhedsstyrelsens retningslinje for revurdering af tilskud. [1]

GSK vil derfor opfordre til, at bilag C revideres, så det bliver tydeliggjort, hvilke doser Medicintilskudsnævnet anser som sammenlignelige. Revisionen bør omfatte en beskrivelse af de antagelser, metoder og data, som Medicintilskudsnævnet har anvendt ved udarbejdelsen af bilaget.

GSK vedlægger i bilag 1 og 2 forslag til sammenligningsgrundlag for ækvieffektive doser samt prissammenligning for kombinationspræparater med ICS/LABA for både KOL og astma, samt bilag 3, der viser evidens for Relvar Elliptas indplacering i bilag 1 og 2. Vi indgår naturligvis gerne i en dialog omkring dette.

4.2 Manglende skelnen mellem KOL og astma indikation for ICS/LABA

Nævnet indleder udkastets generelle afsnit på side 7 om astma og KOL med at konstatere, at *"KOL og astma er to selvstændige sygdomme, selv om de ligner hinanden en del."*

GSK kan kun med tilfredshed konstatere, at nævnet i udkastet skelner mellem de to sygdomme. Derfor undrer det også GSK, at der i bilag C, som indeholder selve sammenligningen, kun er foretaget skelnen mellem astma og KOL for ICS/LABA kombinationer med salmeterol og fluticason samt vilanterol og fluticasonfuroat, men ikke for de øvrige kombinationer.

Vurderingen af de ækvieffektive doser for ICS/LABA kombinationerne kompliceres af, at doserne ikke er ens på tværs af astma og KOL. Et præparat, der er billigt til KOL, kan således være relativt dyrt ved behandling af svær astma. Vi mener derfor ikke, at der kan laves en sammenligning uden at skelne mellem hhv. KOL og mild, moderat og svær astma, hvilket også understreges i Sundhedsstyrelsens vejledning til revurdering af tilskud:

> *"De sammenlignelige doser vælges, så de er knyttet til hovedindikationen. Har de pågældende lægemidler flere ligeværdige indikationer med forskellige doseringer, foretages en konkret vurdering af hvilke doser, der bør sammenlignes."* [1]

GSK mener ikke, at ovenstående er klart beskrevet i det nuværende dokument. GSK opfordrer derfor til revision af bilaget, så det bliver transparent hvilke lægemidler og lægemiddelstyrker, der er sammenlignet. I denne sammenligning vil det også være naturligt at skelne, hvis der ved eksempelvis ICS/LABA til astma er forskel i dosering ved forskellige sygdomsstadier.

I det foreliggende udkast anbefales Bufomix Easyhaler og Airflusal Forspiro eksempelvis som de eneste pulverinhalatorer med ICS/LABA at opretholde generelt tilskud med henvisning til dagspriser på 10,38-13,22 kr. De øvrige inhalationspulvere anføres at have dagspriser på 14,25-17,21 kr.

Indenfor ovennævnte prisspænd gemmer sig bl.a. Relvar Ellipta 22/184 µg til behandling af svær astma med en dagspris på 17,21 kr., som retmæssigt bør sammenlignes med Bufomix Easyhaler i

høj dosis (9/320 µg x 4) svarende til 21,18 kr. per dag. Det angivne prisspænd for de to præparater med anbefalet generelt tilskud, bør således være 10,38-21,18 kr., hvis priser og ækvieffektive doser skal følges ad.

Derudover er der i det nuværende udkast kun en enkelt behandlingsmulighed med generelt tilskud for patienter med mild astma. Bufomix Easyhaler 4,5/160 er således det eneste inhalationspulver med foreslået generelt tilskud til mild astma, da Airflusal Forspiro med foreslået generelt tilskud kun findes i to stærkere doseringer (50/250 og 50/500). Seretide findes i en lavere, ækvieffektiv dosering (50/100), men er kun indstillet til klausuleret tilskud.

Hvis udkastet blev gennemført i sin nuværende form ville patienter med mild astma derfor kun have et enkelt inhalationsdevice til rådighed med generelt tilskud, mens GSK læser det som om, at det gennemgående er tilstræbt at have mindst to inhalationsdevices med generelt tilskud inden for hver lægemiddelgruppe og muligvis også inden for hver styrke.

4.3 Sammenligning på baggrund af forbrugsdata

I udkastets bilag B er det ikke umiddelbart muligt for GSK at se det konkrete sammenligningsgrundlag inden for kategorien ICS/LABA. Det er, som nævnt, heller ikke tydeligt hvilke doseringer, der er sammenlignet med hvilke inden for hvilke indikationer.

Der er relativt store prisforskelle inden for eksempelvis lægemiddelkombinationer med ICS/LABA, og denne forskel er ikke ens på tværs af indikationer. GSK vil derfor opfordre til, at der foretages en revision af bilag B, hvor der skelnes til, hvor mange patienter der bruger ICS/LABA til hhv. KOL og astma.

Eksempelvis er Seretide forbrugets fordeling på henholdsvis høj dosis (50/500) og lavere dosis (50/250 og 50/100) således, at under en tredjedel af forbruget er på de lavere doseringer. GSK har ikke adgang til data, som viser, hvor stor en andel af forbruget, der udskrives til henholdsvis astma og KOL. Det har dog en potentiel overordentligt stor betydning for sammenligningen, hvilket forbrug der er på den enkelte dosering, samt til hvilken sygdom medicinen er udskrevet.

Hvis det blev antaget, at alle astmapatienter, der i dag får Seretide 50/500, ville skulle omstilles til Bufomix Easyhaler 9/320 med fire daglige doseringer, som det fremgår af forslaget til ækvieffektivitet i bilag 1, ville medicinomkostningerne være højere end ved at skifte til eksempelvis Relvar Ellipta, der lige nu står til kun at få klausuleret tilskud. Baggrund for dette fremgår af bilag 2.

Eksemplerne ovenfor understreger den kompleksitet, der er ved at sammenligne kombinationer uden at lave en komplet oversigt, der også viser forskelle i doseringer og indikationer. GSK opfordrer på den baggrund til revision og tydeliggørelse af præmisser, antagelser, sammenligninger og vurderinger i udkastets bilag B og C, samt til at skelne mellem præparater og doseringer til henholdsvis astma og KOL.

5 Betragtninger om compliance

I det følgende ønsker vi at henlede nævnets opmærksomhed på en række studier og udtalelser, der understreger, at

- medicinskift fortsat bør være klinisk motiveret, og at
- inhalationsdevice og doseringshyppighed har en betydning for behandlingskvaliteten.

5.1 Medicinskift bør fortsat være klinisk motiveret

Ministeriet for Sundhed og Forebyggelses analyse af revurderingen af kardiovaskulære midler viste, at compliance faldt under revurderingen, hvilket således risikerer at gentage sig for KOL og astma med de ændringer, der er foreslået.

> *"Medicin compliance faldt under revurderingen. Det var mere problematisk at skifte fra en lægemiddelgruppe til en anden (A2A til ACE "billig") end at skifte inden for samme lægemiddelgruppe (ACE" "dyr"" til ACE" "billig"). Det kunne man tage højde for ved fremtidige revurderinger. […] Inden for andre kroniske sygdomme vil der sandsynligvis være tilsvarende sammenhænge, da compliance og sygdomskontrol primært er associeret med personkarakteristika og ydre omstændigheder frem for med den enkelte sygdom. Der foreligger ikke undersøgelser, der indikerer, at fx utryghed ved medicinskift og de deraf afledte konsekvenser (ophør, forvirring, forkert behandling/dosering mv.) er sygdomsafhængige."* [4]

Formanden for Dansk Lungemedicinsk Selskab, Peter Lange, udtalte i begyndelsen af denne revurderingsproces til Dagens Medicin:

> *"Der er flere terapiområder, der har været igennem en lignende proces, men det der giver denne proces en ekstra krølle på halen er, at det ikke kun drejer sig om tabletter. Det handler ikke om, at patienten skal omstille sig fra en rød til en gul tablet. Det går for det meste fornuftigt. Her drejer det sig også om inhalationsdevices i form af inhalatorer, og vi regner med, at man ikke kun vil fokusere på indholdsstof, men netop også på inhalatorer i processen".* [6]

Det bekymrer derfor GSK, at Medicintilskudsnævnet mener, at *"langt hovedparten af patienterne uproblematisk kan skifte fra ét inhalationsdevice til et andet"*. Sammen med den foreslåede ordlyd i klausuleringerne antyder dette, at også velbehandlede patienter vil skulle skifte behandling.

Med et potentielt tvunget skift af medicin og inhalator hos i forvejen velbehandlede patienter vil disse være nødt til at ændre den medicin, det inhalationsdevice og den doseringshyppighed, som allerede fungerer for den enkelte patient. Dette stemmer umiddelbart dårligt overens med den grundlæggende præmis i udkastet om, at patientpræference og inhalationsteknik sammen med pris bør være styrende for valg af inhalationsdevice og dermed behandling. Pris synes her at have fået en uforholdsmæssig forrang.

GSK ønsker at henlede opmærksomheden på en beslutning taget af specialistgruppen for lungesygdomme under den regionale lægemiddelkomite i Region Midtjylland i december 2014.

Specialistgruppen anbefaler, at de ændrede medicinanbefalinger til regionens KOL og astmapatienter primært skal rette sig mod nye patienter med henvisning til de konsekvenser et ikke-klinisk motiveret medicinskifte kan have for både patientens behandling og livskvalitet, samt det overordnede træk på ressourcerne i sundhedsvæsnet.

> *"Specialistgruppen har besluttet, at Easyhaler som behandlingsregime skal være 1. valg, og er rekommanderet på sygehusene, da Easyhaler som koncept er betydeligt billigere end fagligt relevante alternativer. På KOL/Astma-området er der dog et særligt hensyn at tage til problematikker omkring brug af inhalationsdevice (inhalationsredskab) og compliance. Målinger viser, at mange patienter med sygdomme i luftvejene bliver indlagte/genindlagte, og problemstillinger omkring forkert brug kan være en mulig forklaring. Anbefalingen er derfor primært rettet mod nye patienter, da et skifte i behandlingsregime netop ofte medfører problemstillinger omkring compliance og evt. med undgåelige indlæggelser til følge."* [7]

At der, som specialistgruppen for lungesygdomme i Region Midtjylland beskriver, er complianceudfordringer ved ikke-klinisk motiverede medicinskifter, vises også i den analyse som Sundhedsministeriet i 2014 fik udarbejdet om konsekvenserne af revurderingen af kardiovaskulære lægemidler i 2009 og 2010. Her viser gruppen bag analysen, at patienter, der som følge af den ændrede tilskudsstatus skiftede lægemiddelgruppe, har en lavere tre års persistens end de patienter, der forblev på medicin inden for gruppen.

Før revurderingen i 2009 var 3 års persistensen således 74,8 % for de patienter, der fik A2A, mens gruppen af patienter, der havde fået A2A før revurderingen og var skiftet til ACE "billig" blot havde en tre års persistens på 60,4 %. [4]

Det kan indvendes, og blev også i forbindelse med revurderingen i 2009 indvendt, at der er tale om to forskellige lægemiddelgrupper, hvorfor det ville kunne drages i tvivl om sammenligningen er valid i relation til den nærværende revurdering. Til det svarede daværende overlæge i Lægemiddelstyrelsen Steffen Thirstrup på Lægemiddelstyrelsens hjemmeside:

> *"Nogen kritikere vil måske sige, at vi her har sammenlignet æbler og pærer. At vi her blander tingene sammen. […] Som jeg ser det, sammenligner vi æbler med æbler – og pærer med pærer. Vi har set på de enkelte lægemiddelgrupper, og der blev valgt at give tilskud til de billigste blandt lægemidler, der er lige effektive. For nu at blive i billedet med frugten: hvis æblerne svarer til de forskellige slags medicin, der har samme effekt, så har vi her anbefalet de æblesorter, der er billigst for forbrugeren og det offentlige".* [8]

Det er endvidere værd at hæfte sig ved, at der netop i revurderingen af kardiovaskulære midler var tale om et skifte fra tablet til tablet, og netop ikke, som flaget af formanden for Lungemedicinsk

Selskab, et skifte mellem forskellige inhalatorer med forskellig håndtering og potentielt set også forskellige doseringshyppigheder.

GSK anbefaler derfor, at velbehandlede patienter ikke bør skifte medicin pga. tilskudsstatus, men at skift af medicin til landets KOL og astmapatienter vedbliver at være en patientafhængig, klinisk vurdering med hensyntagen til patientpræference, inhalationsteknik og medicinpris.

5.2 Betydning af doseringshyppighed og inhalationsdevice i den kliniske praksis

GSK bifalder, at valget af medicinsk behandling af astma og KOL tager udgangspunkt i patientens præference for inhalator samt patientens inhalationsteknik plus behandlingens pris. Vi mener dog ikke, at det afspejles i det nuværende udkast, idet GSK mener, at patientpræference og inhalationsteknik er relateret til forskelle i inhalationsdevice samt i doseringshyppigheden.

GSK ønsker at henlede nævnets opmærksomhed på en række studier, der supplerer den evidens omkring inhalationsdevice og doseringshyppighed, der var medtaget i GSKs første høringssvar.

Flertallet af patienter foretrækker dosering en gang dagligt

Price et al (2010, 2013) har vist, at 48,2 % af patienterne foretrak dosering x 1 dagligt, 27,1 % foretrak ikke dosering x 1 dagligt, mens 24,7 % ikke havde nogen præference. [9, 10]

Dosering en gang om dagen giver højere adhærens

Wells et al publicerede i 2013 en analyse af real world effekter på adhærens for astmapatienter i behandling med inhalationssteroid ved dosering en gang i døgnet set i forhold til dosering to gange. Studiet viste, at

> *"once daily dosing was associated with an approximately 20% increase in adherence. This significant difference persisted among subgroups defined by sex, race/ethnicity, age, and asthma severity."* [11]

Hos patienter med KOL fandt *Toy et al* (2011) en klar sammenhæng mellem antal daglige doseringer og adherence, idet patienter med dosering x 1 daglig havde en adherence på 43,3 %, dosering x 2 daglig på 37,0 %, dosering x 3 daglig på 30,2 % og dosering x 4 daglig på 23,0 % ($p<0,0001$). [12]

Disse data for KOL og astma underbygges af data for adherence fra både individuelle studier og metaanalyser af en række andre kroniske sygdomme (fx hjerte-karsygdomme, type 2 diabetes, depression og HIV). Studierne viser, at adherence var betydelig højere ved dosering én gang dagligt sammenlignet med dosering to eller flere gange dagligt. Der synes således at være en overbevisende sammenhæng mellem dosering én gang dagligt og bedre adherence end ved flergangsdosering. [13, 14, 15, 16, 17]

Inhalatorforskelle og patientpræferencer

Nævnet vurderer i sit udkast, at der ikke er belæg for at vælge et inhalationsdevice frem for et andet. GSK anerkender, at der ikke er megen videnskabelig dokumentation om forskellene i inhalationsdevice i forhold til kliniske effektmål, men kun i forhold til patientpræferencer og inhalationsteknik. Det er således vist, at patientens præference for et givent inhalationsdevice har betydning for øget adherence. [18]

Et eksempel på at inhalationsdevice spiller en rolle i den kliniske dagligdag kan findes i ovenstående beslutning om Easyhaler på Region Midtjyllands sygehuse og hospitaler, og på Region Hovedstadens basisliste for KOL:

> *"Der er i anbefalingen lagt vægt på, at samme inhalationsdevice er tilgængeligt i flere lægemiddelgrupper."* [19]

Både Region Hovedstaden og Region Midtjylland har derfor anbefalet et inhalationsdevice på tværs af lægemidler, med udgangspunkt i, at det er det samme inhalationsdevice. Dette underbygges af *Schichilone et al*: *"Ideally, patients should use one inhalation device for all their inhaled therapies"* [20].

For nærværende er Ellipta således eneste inhalationsdevice med mulighed for både ICS/LABA, LAMA/LABA og LAMA, og dermed det eneste inhalationsdevice, der inden for KOL kan leve op til anbefalingen om at bruge samme inhalationsdevice fra GOLD A til D.

Patienter med KOL foretrækker således Ellipta frem for Handihaler (95 %), Diskus (86 %) og MDI/HFA (85 %). [21] Ligeledes er henholdsvis 98 og 99 % af patienterne i to studier i stand til at bruge Ellipta korrekt seks uger efter instruktion. [22]

5.3 Sikrer Tjek på Inhalationen compliance ved ikke-klinisk motiverede medicinskift?

Studier har vist, at fejl i inhalationen er særligt hyppige hos ældre patienter. *Wieshammer et al* viste i 2007, at antallet af fejl i inhalationen stiger med alderen og sygdommens sværhedsgrad hos voksne patienter med astma og KOL. Således har over 70 % af patienter over 80 år en eller flere fejl i inhalationen i det pågældende studie. [23] Dette understreges yderligere af *Aydemir* (2015), der har fundet, at der er signifikant flere ældre, der fortsat har fejl i inhalationsteknikken efter instruktion og træning. [24]

En undersøgelse foretaget på Aalborg Universitetshospital i 2014 viste tilsvarende, at 96 % af de undersøgte indlagte patienter lavede en eller flere fejl i inhalationen, men også at alene klargøring af inhalator var en af de fire mest almindelige fejl. [25]

Samme studie viste desuden, at yderligere uddannelse i brug af inhalationsdevice ikke reducerede antallet af fejl hos patienterne.

Patientuddannelse via apotekernes Tjek på inhalationen (TPI) står centralt i argumentationen for nævnets vurdering af muligheden for medicinskift, der ikke er baseret på en klinisk motiveret vurdering. GSK er dog ikke bekendte med studier, der viser, at apotekernes Tjek på inhalationen kan sikre korrekt inhalationsteknik og slutteligt adhærens.

I Apotekernes Dokumentationsdatabase er der søgt efter evidens på indsatsen, og det er umiddelbart kun lykkedes at finde to studier.

Den ene undersøgelse er et 2005 før-efter studie fra Australien udført af *Basheti et al* (2005) i instruktion i brug af Turbuhaler inhalationsdevice. Studiet havde et patientgrundlag på 26. En sådan intervention, der synes at minde om TPI, vurderes af forfatterne til at resultere i en betydelig forbedring i inhalationsteknikken, i hvert fald på kort sigt. Forfatterne mener dog også, at yderligere undersøgelser er nødvendige for at undersøge, hvor ofte en sådan intervention skal gennemføres og for at fastslå, om en således forbedret inhalationsteknik kan føre til et bedre helbred hos astmapatienter. [26]

Det andet studie er gennemført af *Søndergaard et al* i 2000, men her er TPI en del af en større intervention. Interventionen omfatter bl.a. også patientuddannelse samt et fokus på samarbejdet mellem apoteksfarmaceut, praktiserende læge og patient. Der deltog 500 astmapatienter.

Undersøgelsen konkluderer, at der er gode og signifikante effekter ved indsatsen. Tjek på inhalationen har derfor spillet en rolle i den samlede intervention, men det er uvist hvor stor en del af resultaterne, der kan henføres til TPI. [27]

Tjek på inhalationen er desuden behandlet i en Ph.d. afhandling af Susanne Kaae fra 2009, hvor et resultat er:

> *"Det fulde kliniske potentiale i TPI bliver ikke udnyttet af apotekspersonalet. En række flergangsbrugere får enten ikke ydelsen tilbudt eller får den ikke udbudt på baggrund af en individuel behovsafdækning af det sundhedsmæssige behov. Apotekerne følger endvidere ikke op på, om en forbedret inhalationsteknik bevirker bedret astmakontrol, eller om mangel på kontrol skyldtes andre forhold."* [28]

GSK har ikke kendskab til andre studier eller undersøgelser, der viser evidensen af Tjek på inhalationen.

6 Bilag 1 - Ækvieffektive doser ved ICS/LABA

Ækvieffektive daglige doser for voksne med KOL			
KOL	*Daglig dosering*	*Indholdsstoffer*	*Dagsdosis*
Pulverinhalatorer			
Relvar Ellipta (92/22µg)	1	Vilanterol og fluticasonfuroat (22/92)	22/92µg
Seretide (50/500µg)	2	Salmeterol og fluticasonpropionat(50/500)[b]	100/1000µg
Airflusal Forspiro (50/500µg)	2	Salmeterol og fluticasonpropionat(50/500) [b]	100/1000µg
Symbicort Forte (9/320µg)	2	Formoterol og budesonid (9/320)[a]	24/800µg
Bufomix Easyhaler (9/320µg)	2	Formoterol og budesonid (9/320)[a]	24/800µg
Inhalationsspray			
Innovair / Fostair (6/100µg)	2 x 2	Formoterol og beclometason (6/100)	24/400µg
Ækvieffektive daglige doser for voksne med moderat astma			
Moderat astma	*Daglig dosering*	*Indholdsstoffer*	*Dagsdosis*
Pulverinhalatorer			
Relvar Ellipta (92/22µg)	1	Vilanterol og fluticasonfuroat (22/92)	22/92µg
Seretide (50/250µg)	2	Salmeterol og fluticasonpropionat (50/250)	100/500µg
Airflusal Forspiro (50/250µg)	2	Salmeterol og fluticasonpropionat (50/250)	100/500µg
Symbicort Forte (9/320µg)	2	Formoterol og budesonid (9/320)[a]	24/800µg
Bufomix Easyhaler (9/320µg)	2	Formoterol og budesonid (9/320)[a]	24/800µg
Inhalationsspray			
Innovair / Fostair (6/100µg)	2 x 2	Formoterol og beclometason (6/100)	24/400µg
Flutiform (5/125µg)	2 x 2	Formoterol + fluticasonpropionat (5/125)	20/500µg
Seretide (25/125µg)	2 x 2	Salmeterol og fluticasonpropionat(25/125)	100/500µg
Ækvieffektive daglige doser for voksne med svær astma			
Svær astma	*Daglig dosering*	*Indholdsstoffer*	*Dagsdosis*
Pulverinhalatorer			
Relvar Ellipta (184/22µg)	1	Vilanterol og fluticasonfuroat (22/184)	22/184µg
Seretide (50/500µg)	2	Salmeterol og fluticasonpropionat (50/500)	100/1000µg
Airflusal Forspiro (50/500µg)	2	Salmeterol og fluticasonpropionat (50/500)	100/1000µg
Symbicort Forte (9/320µg)	2 x 2	Formoterol og budesonid (9/320)[a]	48/1600µg
Bufomix Easyhaler (9/320µg)	2 x 2	Formoterol og budesonid (9/320)[a]	48/1600µg
Inhalationsspray			
Flutiform (10/250µg)	2 x 2	Formoterol og fluticasonpropionat (10/250)	40/1000µg

Seretide (25/250µg)	2 x 2	Salmeterol og fluticasonpropionat (25/250)	100/1000µg

Kilde: IRFs rekommandation: ATC-kode R03: Midler mod obstruktive lungesygdomme, opdateret 2010. Belæg for Relvar Elliptas indplacering findes i bilag 3.

[a] Afgivet dosis.

[b] Seretide og Airflusal Forspiro har på KOL indikationen 2 x 50/500 dagligt (50/250 benyttes ved astma).

7 Bilag 2 – Opstilling af prissammenligning ICS/LABA

Ækvieffektive daglige doser for voksne med KOL				
KOL	*Daglig dosering*	*Indholdsstoffer*	*Dagsdosis*	*Pris**
Pulverinhalatorer				
Relvar Ellipta (92/22µg)	1	Vilanterol og fluticasonfuroat	22/92µg	14,25 kr.
Seretide (50/500µg)	2	Salmeterol og fluticasonpropionat	100/1000µg	17,96 kr.
Airflusal Forspiro (50/500µg)	2	Salmeterol og fluticasonpropionat	100/1000µg	13,22 kr.
Symbicort Forte (9/320µg)	2	Formoterol og budesonid	24/800µg	16,60 kr.
Bufomix Easyhaler (9/320µg)	2	Formoterol og budesonid	24/800µg	10,88 kr.
Inhalationsspray				
Innovair / Fostair (6/100µg)	2 x 2	Formoterol og beclometason	24/400µg	16,24 kr.
Ækvieffektive daglige doser for voksne med moderat astma				
Moderat astma	*Daglig dosering*	*Indholdsstoffer*	*Dagsdosis*	*Pris**
Pulverinhalatorer				
Relvar Ellipta (92/22µg)	1	Vilanterol og fluticasonfuroat	22/92µg	14,25 kr.
Seretide (50/250µg)	2	Salmeterol og fluticasonpropionat	100/500µg	13,76 kr.
Airflusal Forspiro (50/250µg)	2	Salmeterol og fluticasonpropionat	100/500µg	10,38 kr.
Symbicort Forte (9/320µg)	2	Formoterol og budesonid	24/800µg	16,60 kr.
Bufomix Easyhaler (9/320µg)	2	Formoterol og budesonid	24/800µg	10,88 kr.
Inhalationsspray				
Innovair / Fostair (6/100µg)	2 x 2	Formoterol og beclometason	24/400µg	16,24 kr.
Flutiform (5/125µg)	2 x 2	Formoterol og fluticasonpropionat	20/500µg	14,60 kr.
Seretide (25/125µg)	2 x 2	Salmeterol og fluticasonpropionat	100/500µg	18,12 kr.
Ækvieffektive daglige doser for voksne med svær astma				
Svær astma	*Daglig dosering*	*Indholdsstoffer*	*Dagsdosis*	*Pris**
Pulverinhalatorer				
Relvar Ellipta (184/22µg)	1	Vilanterol og fluticasonfuroat	22/184µg	17,21 kr.
Seretide (50/500µg)	2	Salmeterol og fluticasonpropionat	100/1000µg	17,96 kr.
Airflusal Forspiro (50/500µg)	2	Salmeterol og fluticasonpropionat	100/1000µg	13,22 kr.
Symbicort Forte (9/320µg)	2 x 2	Formoterol og budesonid	48/1600µg	33,20 kr.
Bufomix Easyhaler (9/320µg)	2 x 2	Formoterol og budesonid	48/1600µg	21,76 kr.
Inhalationsspray				
Flutiform (10/250µg)	2 x 2	Formoterol og fluticasonpropionat	40/1000µg	17,60 kr.

Seretide (25/250µg)	2 x 2	Salmeterol og fluticasonpropionat	100/1000µg	26,52 kr.

*Priser er hentet eller udregnet med udgangspunkt i Medicintilskudsnævnets forslag til indstilling i revurdering af tilskudsstatus for lægemidler mod astma og KOL i ATC-gruppe R03, 19. januar 2015 og er derfor ikke længere aktuelle. Undtagelsen er Flutiform (10/250µg), der ikke har en angivet pris i Medicintilskudsnævnets Bilag C. Dagspris per 16./3. er da anvendt.

8 Bilag 3 – Ækvieffektivitet fluticasonfuroat/fluticasonpropionat

Fluticasone furoate (FF) vs. fluticasone propionate (FP) - dose equivalence?

Data regarding efficacy that was gathered during the fluticasone furoate (FF)/vilanterol (VI) development program showed that in patients with asthma, FF/VI 100/25 mcg once daily is approximately equivalent to fluticasone propionate (FP)/salmeterol (SAL) 250/50 mcg twice daily, while FF 200 mcg once daily is approximately equivalent to FP 500 mcg twice daily.

The below two mentioned studies are clinical, randomized, controlled head-to-head trials between FF/VI and FP/SAL. These are the only head-to-head clinical studies with ICS/LABA combinations, but there are head-to-head trials in asthma between FF/VI versus FP.

In patients with **asthma** FF 100 mcg once daily is approximately equivalent to FP 250 mcg twice daily:

1) The study by Woodcock et al with patients with **asthma** compare the effects of FF/VI (Relvar Ellipta) and FP/SAL (Seretide) where the effective dose of **FF appears to be 5 times that of FP**.

In patients with **COPD** FF 100 mcg once daily is approximately equivalent to FP 500 mcg twice daily:

2) The study by *Agusti et al* shows efficacy of FF/VI (Relvar Ellipta) and FP/SAL (Seretide) in patients with **COPD**. According to this study the effective dose of **FF appears to be 10 times that of FP**.

Ad 1) FF/VI efficacy vs. FP/SAL in patients with persistent asthma

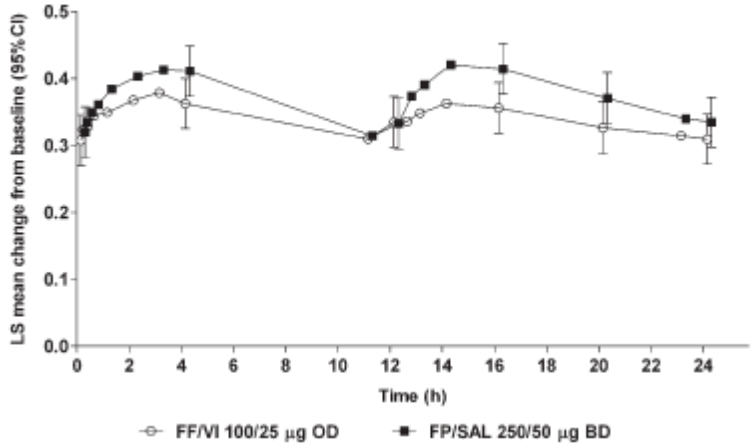
Woodcock A, Bleecker ER, Lötvall J, *et al. Chest.* 2013;144:1222–9

Aim: The aim of the study was to compare the efficacy of FF/VI with FP/SAL in patients with persistent asthma uncontrolled on a medium dose of ICS. The primary efficacy end point was the change from baseline in 0- to 24-h FEV_1 after 24 weeks of treatment.

Conclusion: There was no difference in efficacy or safety between FF/VI 92/22 (100/25) mcg administered once daily and FP/SAL 250/50 mcg twice daily.

- Primary end-point, lung function

Once daily FF/VI 92/22 (100/25) mcg provided a clinically meaningful improvement from baseline in lung function, although superiority was not shown against twice daily FP/SAL 250/50 mcg.



Woodcock A, Bleecker ER, Lötvall J, *et al. Chest.* 2013;144:1222–9, figure 3: Adjusted mean change from baseline in FEV_1 over time at week 24 for FF/VI once daily and FP/SAL twice daily.

Ad 2) FF/VI efficacy vs. FP/SAL in patients with COPD

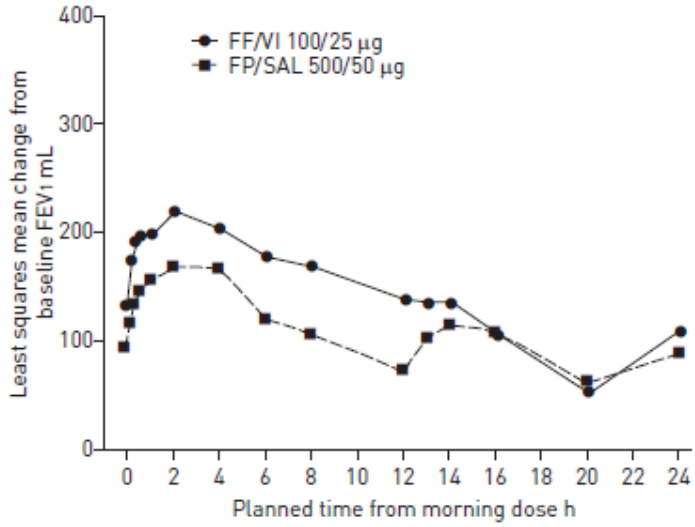
Agusti A, de Teresa L, De Backer W, et al Eur Respir J 2014; 43:763-772

Aim: To compare the efficacy and safety of FF/VI 92/22 (100/25) mcg once daily versus FP/SAL 500/50 mcg twice daily in patients with moderate to very severe COPD.

Conclusion: Improvements in lung function were comparable between FF/VI 92/22 (100/25) mcg once daily and FP/SAL 500/50 mcg twice daily. The safety profile of each treatment did not differ.

- Primary end-point, lung function

Both FF/VI 92/22 (100/25) mcg once daily and FP/SAL 500/50 mcg produced improvements from baseline in lung function in patients with moderate to very severe COPD. There was no statistical difference between the improvements observed with FP/SAL and those observed with FF/VI.



Agusti A, de Teresa L, De Backer W, et al Eur Respir J 2014; 43:763-772, figure 2: Change from baseline FEV_1 on day 84 for FF/VI 100/25 mcg once daily and FP/SAL 500/50 mcg twice daily.

9 Referencer

[1] Sundhedsstyrelsen, »Retningslinjer for vurdering og sammenligning af lægemidler ved revurdering af tilskudsstatus.,« [Online]. Available: https://sundhedsstyrelsen.dk/da/medicin/tilskud/generelle-tilskud/revurdering/vejledninger/retningslinjer-for-vurdering-og-sammenligning-af-laegemidler-ved-revurdering-af-tilskudsstatus. [Senest hentet eller vist den 24. marts 2015].

[2] Regeringen, »Jo før - jo bedre. Tidlig diagnose, bedre behandling og flere gode leveår for alle (p.24),« http://www.sum.dk/~/media/Filer - Publikationer_i_pdf/2014/Sundhedsudspil-jo-foer-jo-bedre-aug-2014/Sundhedsudspil-Jo-foer-jo-bedre-aug-2014.ashx, August 2014 (set 24. marts 2015).

[3] U. S. Björnsdóttir, S. Gizurarson og U. Sabale, »Potential negative consequences of non-consented switch of inhaled medications and inhalationsdevices in asthma patients«.*Int J Clin Pract. 2013 Sep;67(9):904-10.*

[4] M. S. Paulsen, J. Søndergaard og M. Andersen, »Konsekvensen af en revurdering med fokus på ændret tilskudsstatus til kardiovaskulær medicin: Analyser af sammenhænge mellem ændret tilskudsstatus og medicin compliance, blodtrykskontrol og kontakter til almen praksis/sygehus,« 2014.

[5] Institut for Rationel Farmakoterapi, »Rekommandationsliste,« [Online]. Available: http://www.irf.dk/dk/rekommandationsliste/baggrundsnotater/aandedraetsorganer/atc-kode_r03_midler_mod_obstruktive_lungesygdomme.htm. [Senest hentet eller vist den 24. marts 2015].

[6] P. Lange, *(Interview) Dagens Medicin. Lungelæger ønsker valgfrihed for patienter med astma og KOL.,* 21. august 2014.

[7] Regionale Lægemiddelkomité for Region Midtjylland, »Referat fra møde 3. december 2014,« [Online]. Available: http://www.regionmidtjylland.dk/files/Sundhed/L%C3%A6gemiddelkomiteer/Referater 2014/141203 RLK_Referat.pdf. [Senest hentet eller vist den 18. marts 2015].

[8] Sundhedsstyrelsen, »Ændring af tilskud til hjertekarmedicin pr. 13. juli 2009,« 2009. [Online]. Available: http://sundhedsstyrelsen.dk/da/medicin/tilskud/generelle-tilskud/revurdering/status/revurdering-af-laegemidlers-tilskud-nyheder-arkiv/aendring-af-tilskud-til-hjerte-karmedicin-pr-13-juli-2009.aspx. [Senest hentet eller vist den 19. marts 2015].

[9] D. Price, A. Robertson, K. Bullen, C. Rand, R. Horne og H. Staudinger, »Improved adherence with once-daily versus twice-daily dosing of mometasone furoate administered via a dry powder inhaler: a randomized open-label study«.*BMC pulmonary medicine. 2010;10:1.*

[10] D. Price, A. Lee, E. Sims, L. Kemp, E. Hillyer, A. Chisholm, J. von Ziegenweidt og A. Williams, »Characteristics of patients preferring once-daily controller therapy for asthma and COPD: a retrospective cohort study«.*Prim Care Respir J. 2013 Jun;22(2):161-8.*

[11] K. E. Wells, E. L. Peterson, B. K. Ahmedani og L. K. Williams, »Real-world effects of once vs. greater daily inhaled corticosteroid dosing on medication adherence«.*Ann Allergy Asthma Immunol. 2013 Sep;111(3):216-20.*

[12] E. L. Toy, N. U. Beaulieu, J. M. McHale, T. R. Welland, C. A. Plauschinat, A. Swensen og M. S. Duh, »Treatment of COPD: relationships between daily dosing frequency, adherence, resource use, and costs«.*Respir Med. 2011;105(3):435-441.*

[13] C. Coleman, B. Limone og D. Sobieraj, »Dosing frequency and medication adherence in chronic disease«.*J Manag Care Pharm. 2012;18(7):527-539.*

[14] C. Coleman, M. Roberts, D. Sobieraj, S. Lee, T. Alam og R. Kaur, »Effect of dosing frequency on

chronic cardiovascular disease medication adherence«.*Curr Med Res Opin. 2012;28(5):669-680.*

[15] K. Raimundo, N. Agashivala og M. Malhotra, »Impact of dosing frequency of oral treatments on adherence and persistence«.*Value in Health. 2012;15(4):A197.*

[16] S. Saini, P. Schoenfeld, K. Kaulback og M. Dubinsky, »Effect of medication dosing frequency on adherence in chronic diseases«.*Am J Manag Care. 2009;15(6):e22-33.*

[17] G. Medic, K. Higashi, K. Littlewood, T. Diez, O. Granstrom og R. Kahn, »Dosing frequency and adherence in chronic psychiatric disease: systematic review and meta-analysis«.*Neuropsychiatr Dis Treat. 2013;9:119-131.*

[18] P. Anderson, »Patient preference for and satisfaction with inhaler inhalationsdevices«.*Eur Respir Rev. 2005;14(96):109-116.*

[19] Region Hovedstaden, »KOL (R). Basislisten - lægemiddelanbefalinger.,« 2015. [Online]. Available: https://www.sundhed.dk/sundhedsfaglig/praksisinformation/almen-praksis/hovedstaden/laegemidler/basislisten-hovedstaden/indikationer-hovedstaden/kol/. [Senest hentet eller vist den 19. marts 2015].

[20] N. Scichilone, A. Benfante, M. Bocchino, F. Braido, P. Paggiaro, A. Papi, P. Santus og A. Sanduzzi, »Which factors affect the choice of the inhaler in chronic obstructive respiratory diseases?«.*Pulm Pharmacol Ther. 2015 Apr;31:63-67.*

[21] M. Woepse, P. Dale, K. Garill, H. Svedsater og R. Walker, »Qualitative assessment of a new twin-strip dry powder inhaler (DPI) for asthma and COPD.«.*American Thoracic Society Annual Congress. Philadelphia, Pennsylvania, USA2013.*

[22] J. Riley, M. Tabberer, N. Richard, A. Donald, A. Church og S. Harris, »Use of a new dry powder inhaler to deliver umeclidinium/vilanterol in the treatment of COPD,« ERS 2013, poster 4145.

[23] S. Wieshammer og J. Dreyhaupt, »Dry powder inhalers: which factors determine the frequency of handling errors?«.*Respiration. 2008;75(1):18-25.*

[24] Y. Aydemir, »Assessment of the factors affecting the failure to use inhaler inhalationsdevices before and after training«.*Respir Med. 2015 Apr;109(4):451-8.*

[25] Sygehusapoteket Region Nordjylland, »Minirapport. Inhalationsteknik. Fokus på inhalationsteknik Aalborg Universitetshospital,« 2013.

[26] I. A. Basheti, H. K. Reddel, C. L. Armour og S. Z. Bosnic-Anticevich, »Counseling about turbuhaler technique: needs assessment and effective strategies for community pharmacists«.*Respir Care. 2005 May;50(5):617-23.*

[27] B. Søndergaard, S. Thorleifsson, H. Herborg, B. Frøkjaer, C. D. Hepler og B. K. Ersbøll, »Kvalitetssikring af astmapatienters lægemiddelbehandling. Sundhedsøkonomisk analyse«.*Ugeskr Læger 2000;162:480-486.*

[28] S. Kaae, »Analyse af lokale organisatoriske forholds betydning for varig implementering af den første offentligt betalte apoteksydelse ”Tjek på inhalation” - et eksplorativt case studie af syv danske apoteker,« 2009.

Lægemiddel
Industri
Foreningen

Lersø Parkallé 101
2100 København Ø
Telefon 39 27 60 60
Telefax 39 27 60 70

info@lif.dk
www.lif.dk

Medicintilskudsnævnet
medicintilskudsnaevnet@dkma.dk

20. april 2015

Høringssvar – Revurdering af tilskudsstatus for lægemidler mod astma og KOL

Sundhedsstyrelsen har den 19. januar 2015 udsendt Medicintilskudsnævnets indstilling til revurdering af lægemidler, der anvendes i behandlingen af KOL og astma.

Med indstillingen lægger Medicintilskudsnævnet overordnet op til, at man inden for hver af de lægemiddelgrupper, hvor lægemidlerne vurderes at være behandlingsmæssige ligeværdige, opretholder generelt tilskud til de billigste lægemidler, mens de dyrere lægemidler tildeles generelt klausuleret tilskud, således at disse lægemidler kan ordineres med offentligt tilskud i de tilfælde, hvor lægen vurderer, at det vil være den mest hensigtsmæssige behandling.

Det danske medicintilskudssystem har, som en integreret del af det danske sundhedsvæsen, til formål at sikre borgerne en let og lige adgang til sundhedsydelser af en tidssvarende kvalitet. Dette forudsætter, at den ordinerende læge har et bredt udvalg af lægemidler til rådighed, som kan udskrives med tilskud efter en konkret lægefaglig vurdering. Lif finder det derfor positivt, at Medicintilskudsnævnet med sin indstilling anbefaler, at den behandlende læge opretholder muligheden for at ordinere medicinsk behandling fra et bredt udvalg af lægemidler som alle kan udskrives med offentligt tilskud, efter en konkret lægefaglig vurdering af den enkelte patient. Med indstillingen opretholdes forudsætningen for den styrkede indsats over for behandlingen af astma og KOL, som er aftalt mellem regeringen og Danske Regioner i forbindelse med økonomiaftalen for 2014.

Med indstillingen lægger Medicintilskudsnævnet også op til, at en gruppe af patienter, som allerede i dag er i behandling vil skulle gennemgå et behandlingsskifte fra de dyrere lægemidler til de billigere lægemidler. Det er Lifs principielle opfattelse, at velbehandlede patienter ikke bør foranlediges til et medicinskifte alene af økonomiske årsager. Undersøgelser viser, at medicinskifte er forbundet med et forøget behandlingsfrafald. Sundhedsministeriets rapport "Generisk Substitution. Indflydelse på medicinbrugernes tryghed og komplians (2009)" dokumenterede, at selv medicinskifte inden for samme pakningssubstitutionsgruppe medfører et statistisk signifikant forøget behandlingsfrafald (fra 4,4 pct. til 6,9 pct.). Tilsvarende dokumenterede Sundhedsministeriets rapport "Konsekvensen af en revurdering med fokus på ændret tilskudsstatus til kardiovaskulær medicin (2014)" et øget behandlingsfrafald på 14,4 procentpoint hos patienter, der skiftede fra det dyrere lægemiddel til det billigere lægemiddel (74,8 pct. vs. 60,4 pct.).

På den baggrund finder Lif ikke, at patienter bør foranlediges til medicinskifte alene af økonomiske årsager. Såfremt Sundhedsstyrelsen og Medicintilskudsnævnet i forbindelse med revurderingen fast-

holder, at sådanne medicinskift bør finde sted, henstiller Lif til at de ordinerende opfordres til en lægefaglig evaluering af den givne patient med henblik på at klarlægge om den ordinerede medicintype forsat vurderes at være det rette valg for den pågældende patient. Lif skal endvidere opfordre til at Sundhedsstyrelsen via Lægemiddelstatistikregisteret samt relevante nationale registre følger udviklingen i behandlingsfrafald og patientrelevante endepunkter for hhv. de patienter, der gennemfører et behandlingsskifte og de patienter, der forbliver i eksisterende behandling.

Medicintilskudsnævnet anfører i sin indstilling, at man er opmærksom på, at et hensigtsmæssigt skifte fra et lægemiddel i ét inhalationsdevice til et lægemiddel i et andet device forudsætter, at den ordinerende læge oplærer patienten i den inhalationsteknik, som knytter sig til det nye device. Lif skal i den forbindelse henstille til, at de ordinerende læger, efter at Sundhedsstyrelsen har truffet endelig afgørelse i revurderingen, gives et rimeligt tidsrum til at initiere et betryggende medicinskifte for det ganske betydelige antal patienter, som med denne indstilling vil skulle gennemgå et medicinskifte.

Afslutningsvis skal Lif opfordre til at de prisoversigter der udformes i tilknytning til Medicintilskudsnævnets indstilling, udarbejdes med henblik på at skabe størst mulig gennemsigtighed om prisniveauet ved de enkelte behandlingsregimer.

Med venlig hilsen

Søren Beicker Sørensen
Chefkonsulent

Novartis Healthcare A/S
Pharma
Edvard Thomsens Vej 14
DK-2300 København S

Tlf +45 39 16 84 00
Fax +45 39 16 84 01

Medicintilskudsnævnet
medicintilskudsnaevnet@dkma.dk

April 2015

Høringssvar vedr. Medicintilskuds-nævnets forslag til tilskudsstatus for medicin mod astma og KOL

I forbindelse med den igangværende revurdering af tilskud på KOL-området ved Medicintilskudsnævnet fremsender Novartis hermed sine kommentarer.

Det er Novartis´ opfattelse, at valg af produkt (baseret på klinisk effekt) inkl. device kan have meget stor betydning for den enkelte patients samlede udbytte af den ordinerede behandling.

Ligeledes er det Novartis´ opfattelse, at det for den enkelte patient kan have stor betydning, hvorvidt den ordinerede behandling skal tages én eller flere gange dagligt – en betydning, der inkluderer graden af adherence og dermed effekt af behandling.

Novartis har med udgangspunkt i ovenstående følgende kommentarer:

- LABA vs LAMA
- Pkt. 6 - vedrørende Onbrez® (indacaterol)
- Pkt. 14 - vedrørende Ultibro® (indacaterol + glyccopyrronium)
- Overordnede punkter (device og adherence/dosering)

LABA vs LAMA

Medicintilskudsnævnet lægger ikke op til ændring i tilskudsstatus for LAMA-klassen og yderligere tages der ikke stilling til, om LABA eller LAMA skal foretrækkes. Guidelines henviser til at begge klasser kan bruges og ud fra medicinforbruget i Danmark, så er der langt flere i behandling med en LAMA kontra en LABA, hvorfor det undrer Novartis, at der ikke tages stilling til begge klasser.

Novartis vil gerne henlede opmærksomheden på at indacaterol (LABA) i randomiserede studier har vist at have mindst lige så god effekt som tiotropium (Spiriva®)(LAMA) målt på lungefunktion, dyspnø og livskvalitet[1] [2]. Samtidig ses en hurtigere indsættende effekt af indacaterol sammenlignet med tiotropium i form af signifikant bedre FEV1 5 min efter inhalation[2]. En hurtig forbedring af FEV1 tidligt om morgenen er en potentiel reel forskel for patienterne, da lungefunktionen på dette tidspunkt er på sit laveste[3], og patienterne derfor er mest begrænsede af deres sygdom[4].

Nedenunder ses et udklip fra TLV (Läkemedelsverket) rapporten fra Sverige[5], hvor der netop ses på indacaterol versus tiotropium. Konklusion er klar, indacaterol er mindst ligeså god eller bedre end tiotropium.

---

[1] Donohue JF, Fogarty C et al. Once-daily bronchodilators for chronic obstructive pulmonary disease. Idacaterol versus tiotropium. Am J Respir Crit Care Med 2010;182:155-162

[2] Vogelmeier C, Ramos-Barbon D et al. Indacaterol provides 24-hour bronchodilation in COPD: a placebo-controlled blinded comparison with tiotropium. Respir Res 2010; 11(1):135

[3] Calverly PM, Lee A et al. Effect of tiotropium bromide on circadian variation in airflow limitation in chronic obstructive pulmonary disease. Yhorax 2003;58:855-860.

[4] Partridge MR, Karlsson N et al. Patient insight into the impact of chronic obstructive pulmonary disease in the morning: an internet survey. Curr Med Res Opin 2009;25:2043-2048.

[5] http://www.tlv.se/upload/beslut_2010/bes101210-onbrez-breezhaler.pdf

Läkemedlet Onbrez Breezhaler, administrerat en gång dagligen i doser om 150 eller 300 mikrogram, är en ny LABA. Onbrez har i studier jämförts mot Spiriva hos patienter med medelsvår-svår KOL vilket är det relevanta jämförelsealternativet. Totalt inkluderades 1683 patienter. Efter 26 veckors behandling var FEV förbättrad för Onbrezbehandlade patienter i jämförelse mot placebo och även i jämförelse med Spiriva. Livskvalitetsförbättringen var efter 26 veckor bättre i båda Onbrezgrupperna än i Spirivagruppen. Biverkningar skilde sig inte mellan grupperna. Utredningen visar således att Onbrez är minst lika bra eller bättre än Spiriva.

Läkemedelsverket anger i sina nuvarande behandlingsrekommendationer om *Farmakologisk behandling av kroniskt obstruktiv lungsjukdom – KOL* långverkande antikolinergika (till vilken grupp Spiriva (tiotropium) hör) som förstahandsalternativ och långverkande beta-2-agonister (till vilken grupp Onbrez numera hör) som alternativ eller tillägg. Avgörande för Läkemedelsverkets rekommendationer synes ha varit att Spiriva hade bättre effekt än då tillgängliga långverkande beta-2-agonister. Onbrez har dock tillkommit efter det att rekommendationerna utfärdades. I den nu aktuella situationen, när Onbrez visats vara minst

lika bra eller bättre än Spiriva, måste Spiriva anses vara det mest relevanta jämförelsealternativet.

Onbrez har en lägre produktkostnad än Spiriva. Onbrez är alltså uppenbart kostnadseffektivt jämfört med Spiriva eftersom det är billigare och har en bättre effekt.

Kommentarer til pkt. 6 - vedrørende Onbrez® (indacaterol)

Medicintilskudsnævnet betragter de forskellige LABA'er som *"ligeværdige med hensyn til effekt og bivirkninger",* hvilket Novartis stiller sig undrende over for, da effekten mellem de forskellige LABA'er er undersøgt i randomiserede, kliniske studier, og der er fundet signifikante klinisk relevante forskelle mellem behandlingerne i disse (indacaterol vs salmeterol)[6,7](indacaterol vs formoterol)[8].

Indacaterol vs. formoterol: Effektforskellen mellem indacaterol 300 µg 1xdgl og formoterol 12 µg 2xdgl er direkte undersøgt i et studie af Dahl et al[8].

[6] *Kornmann O et al. Once-daily indacaterol versus twice-daily salmeterol for COPD: a placebo-controlled comparison. Eur Respir J 2011,37(2):273-279.*

[7] *Korn S et al. Indacaterol once-daily provides superior efficacy to salmetorol twice-daily in COPD: a 12-week study. Respiratory Medicine 2011;105:719-26.*

[8] *Dahl R et al: Efficacy of a new once-daily long-acting inhaled beta2-agonist indacaterol versus twice-daily formoterol in COPD. Thorax 2010, 65(6):473-479*

Studiet inkluderer 1732 patienter med moderat til svær KOL, der følges over 52 uger på behandling med enten formoterol (12 µg), indacaterol (300 µg, 600 µg) eller placebo.

Resultater fra studiet[8]:

- På lungefunktionen ses en signifikant bedre effekt på 100 ml ved behandling med indacaterol (300 µg) i forhold til formoterol (12 µg). Denne effekt opretholdes også efter 1 års behandling (52 uger, afslutning af studiet).

  En forbedring på 100 ml betegnes som værende klinisk relevant.[9]

- Indacaterol har signifikant større forbedring i TDI total score, og en signifikant større andel af patienterne opnår MCID (minimal clinical important difference) forbedring på ≥1 i total TDI score sammenlignet med formoterol.

- Ligeledes ses en signifikant reduktion i antal inhalationer af anfaldsmedicin og et signifikant større antal dage uden brug af anfaldsmedicin med indacaterol behandling i forhold til formoterol.

- Sammenlignet med placebo viser indacaterol signifikant og klinisk relevant forbedring i livskvalitet målt ved SGRQ. Denne forbedring er numerisk større end observeret for formoterol.

Selv på den lavest tilgængelige dosis af indacaterol på 150 µg undersøgt på 801 patienter med moderat til svær KOL i 1. del af INHANCE er indacaterol formoterol overlegen på lungefunktion[10].

[9] *Donohue JF. Minimal clinically important differences in COPD lung function. COPD 2005;2:111-24*
[10] *Study B2334 Clinical study report 2008*

Således viser indacaterol statistisk signifikant og klinisk relevant forbedring af lungefunktion, åndenød og anfaldsmedicin sammenlignet med formoterol. Denne forskel i effekt støttes også af et nyt studie QUANTIFY, der er gennemført i Tyskland for at undersøge effekten af indacaterol som tillæg til glycopyrronium (fixed dose) sammenlignet med formoterol som tillæg til tiotropium (free dose), da dette er en hyppig kombinationsbehandling i behandlingen af KOL i dag i flere lande. QUANTIFY er et randomiseret dobbelt-blindet studie med 934 patienter med moderat til svær KOL behandlet over 26 uger[11]. Studiet viser at ind/gly er ligeværdig (non-inferior) med tio/for i forhold til livskvalitet (SGRQ). Desuden findes en numerisk større andel af patienter på ind/gly med klinisk relevant forbedring i SGRQ sammenlignet med tio/for. Yderligere ses statistisk signifikant forbedring i TDI samt lungefunktion. Glycopyrronium (Seebri®) er i et randomiseret studie med patienter med moderat til svær KOL vist at være lige så effektivt og med sammenlignelig bivirkningsprofil som tiotropium[12], og det er således nærliggende, at den forskel i effekt, der ses i QUANTIFY studiet, drives af en bedre effekt af indacaterol vs formoterol.

I tillæg til de fordelagtige effekt data over for formoterol, adskiller indacaterol sig også fra de ældre LABA, der doseres 2 x dgl. (salmeterol og formoterol) ved kombinationen af hurtigt indsættende virkning[13] og virkningsvarighed over 24 timer[14]. Denne dækning over hele døgnet kan være en del af forklaringen på den bedre effekt af indacaterol i forhold til formoterol. I et mindre randomiseret studie har man undersøgt FEV1 og hyperinflation for indacaterol vs placebo og formoterol samt deres effekt over 24 timer[15]. Mod enden af formoterols 12 timers varighed (8 timer) har indacaterol signifikant bedre effekt på

---

[11] Buhl R, Gessner C et al. Efficacy and safety of once-daily QVA149 compared with the free combination of once-daily tiotropium plus twice daily formoterol in patients with moderate to severe COPD (QUANTIFY): a randomised non-inferiority study. Thorax 2015;70:311-319.

[12] Kerwin E, Herbért J et al. Efficacy and safety of NVA237 versus placebo and tiotropium in patients with COPD: The Glow2 study1. Eur Resp J 2012,40(5):1106-1114.

[13] Balint B. et al. Onset of action of indacaterol in patients with COPD: Comparison with salbutamol and salmeterol-fluticasone. Int J Chron Obstruct Pulm Dis 2010;5: 311-8

[14] Bauwens O, Ninane V, Van de MB et al. 24-hour bronchodilator efficacy of single doses of indacaterol in subjects with COPD: comparison with placebo and formoterol.
Eur Respir J 2009;34:P2025 (Abstract).

[15] Beier J, Beeh KM et al. Bronchodilator effects of indacaterol and formoterol in patients with COPD. Pulm Pharmaccol. Ther 2009;22:492-496

lungefunktionen sammenlignet med formoterol. Lignende mønster ses ved mål på inspiratorisk kapacitet, hvor indacaterol allerede fra 4 timer til 24 timer har signifikant bedre effekt sammenlignet med formoterol. Et fald i inspiratorisk kapacitet er et udtryk for mindre hyperinflation hvilket påvirker patienten i forhold til åndenød og manglende udholdenhed ved motion[16]. Denne effekt kan øge muligheden for en mere aktiv hverdag, da indacaterol mindsker symptomer og øger udholdenhed i forbindelse med motion[17,18].

I Sverige har man lavet en sundhedsøkonomisk analyse på LABA området (se bilag 1, vedhæftet i e-mail). Indacaterol har, som i Danmark, en højere lægemiddelpris end ældre markedsførte LABA'er. Disse produkter er inddraget i en sundhedsøkonomisk analyse, som viser, at patienter behandlet med indacaterol i højere grad overgår til en bedre KOL-tilstand og i mindre grad får forværring af deres sygdom sammenlignet med patienter behandlet med ældre LABA'er (formoterol, salmeterol). Sygehusomkostninger og indirekte omkostninger relateret til sygdom i hjemmet bliver derfor lavere med indacaterol, hvilket opvejer den højere lægemiddelpris. De totale omkostninger er altså lavere med indacaterol samtidig med, at der ses en bedre sundhedseffekt.

Kommentarer til pkt. 14 - vedrørende Ultibro® (indacaterol + glycopyrronium)

Medicintilskudsnævnets synspunkt om fortsat tilskud Til LABA/LAMA klassen, hvor monoterapi ikke har sufficient effekt, synes rationel ud fra en evidensbaseret betragtning. Kombinationen af LABA og LAMA i form af Ultibro® (indacaterol + glycopyrronium) har vist signifikant bedre effekt målt på lungefunktion, åndenød og eksacerbationer i forhold til tiotropium samt signifikant bedre effekt målt på lungefunktion og åndenød i forhold til salmeterol/fluticason.

---

[16] O´Donnell DE. Hyperinflation, dyspnea and exercise intolerance in chronic obstructive pulmonary disease. Proc. Ann Thorac Soc 2006;3:180-184

[17] Beeh KM, Wagner F et al. Effect of indacaterol on dynamic lung hyperinflation and breathlessness in hyperinflated patients with COPD. COPD 2011;8:340-345.

[18] O´Donnell DE, Lasaburi R et al. Effect of indacaterol on exercise endurance and lunghyperinflation in COPD. Respir Med 2011;105:1030-6.

I forhold til tiotropium[19,20,21]:

- Ultibro reducerer åndenød signifikant (TDI).
- Ultibro reducerer signifikant det samlede antal exacerbationer (milde til svære).
- Ultibro forbedrer lungefunktionen signifikant (FEV1).

I forhold til salmeterol/fluticason[22]:

- Ultibro reducerer åndenød signifikant (TDI).
- Ultibro forbedrer lungefunktionen signifikant (FEV1).

Ud fra disse data mener Novartis, at Ultibro®, som indstillingen fra Medicintiskudsnævnet også anbefaler, fortsat skal have generelt tilskud, da denne både overfor Spiriva® og Seretide® har vist signifikant bedre effektdata på ovenstående parametre.

Kommentarer til overordnede synspunkter omhandlende adherence (dosering) og device

Der tages udgangspunkt i følgende synspunkt: *"Der er ikke belæg for at anbefale ét inhalationsdevice frem for et andet, eller for at dosering 1 gang daglig frem for 2 gange daglig giver øget klinisk effekt eller øget adherence."*

Device:
En vigtig faktor, i forhold til compliance, er at patienten er sikker på, at han/hun får medicinen, hvilket beskrives som additiv placebo-effekt[23]. Med Breezhaleren er denne sikkerhed høj, da alle 3 modaliteter (smag, visuelt, auditivt) er sikret.[24]
Breezhaleren er en tørpulverinhalator (DPI), som er specifikt udviklet til behandling af patienter med KOL. Ved brug af DPI skal det inspiratoriske flow være tilstrækkelig stort for,

[19] *Ultibro Breezhaler Produktresume 21. januar 2015*
[20] *Bateman ED et al. Eur Respir J 2013;42: 1484–94*
[21] *Wedzicha JA et al. Lancet Respir Med 2013;1:199–209*
[22] *Vogelmeier CF et al. Lancet Respir Med 2013;1:51–60*
[23] *Sanduzzi et al. Multidisiplinary Respiratory Medicine 2014,9:60*
[24] *Pavkkov R. et al. Characteristics of a capsule based dry powder inhaler for the delivery of indacaterol. Curr.Med.Res.Opin 2010,26(11):2527-2533*

at der dannes en aerosol af partikler, der kan deponeres i lungerne. Det inspiratoriske flow, som den enkelte patient kan frembringe afgøres af to faktorer: Dels patientens egen inspiratoriske kraft og dels den interne modstand i inhalatoren. Da mange KOL patienter har svært ved at mobilisere en større inspiratorisk kraft, er det derfor meget vigtigt at flowmodstanden i inhalatoren er lav. Breezhaleren har en lav intern modstand, og patienten skal således selv frembringe mindre inspiratorisk kraft sammenlignet med flere andre devices[25], og Breezhaleren er således fordelagtig for patienter med KOL.
I en publikation af Pavkov et al.[24] vises blandt andet at alle undersøgte patienter (n=26) kunne frembringe et tilstrækkeligt inspiratorisk flow med Breezhaleren uanset sværhedsgraden af sygdommen (moderat til meget svær KOL). I samme studie vises ligeledes, at den beregnede angivne dosis såvel som den lungedeponerede dosis var meget konstant uanset sværhedsgraden af KOL hos patienterne og uanset det inspiratoriske flow patienten kunne frembringe.
Breezhaleren fungerer som device hos KOL patienter uanset sværhedsgrad af sygdommen.

Adherence:
Med reference til IRF argumenterer Medicintilskudsnævnet for, at der ikke ses bedre adherence ved 1 x dgl. vs. 2 x dgl. dosering. Vi hæfter os imidlertid ved, at denne påstand i IRF's dokument ikke er underbygget med nogen reference.

Der findes imidlertid studier specifikt på KOL patienter vedr. sammenhæng mellem dosisregime og adherence. Et større arbejde vedrørende adherence, specifikt indenfor KOL er udført af 10 specialister. Dette inkluderer en gennemgang af mere end 50 peer-review artikler og er blandt andet endt ud med en review artikel. Her anerkendes det, at en nøglefaktor i at øge compliance er dosisregimet med klar fordel af administrering 1 x dgl[26]. Der henvises specifikt til et retrospektivt registerstudie med mere end 55.000 KOL patienter, hvor sammenhængen mellem administrationsfrekvens og adherence

---

[25] *Mulimard M et al. Once-daily glycopyrronium via the Breezhaler device for the treatment of COPD: Pharmacological and clinical profile. Expert Rev Clin Pharmacol. 2013;6(5):503-17*
[26] *Toy et al. Treatment of COPD: Relationships between daily dosing frequency, adherence, resource use, andcosts. Respiratory medicine 2011;105,435-441*

undersøges. Konklusionen er, at der ses en stærk korrelation mellem antal doseringer pr. dag og antal dage dækket af behandling, som mål for adherence. Ved 1 x dgl. ses en signifikant bedre adherence til behandling end ved 2 x dgl., udtrykt ved henholdsvis 43% vs. 37% dage dækket af behandling efter 1 år[27].
Senest viser et hollandsk studie af en prospektiv kohorte på knap 800 KOL patienter fulgt over 3 år den højeste adherence hos de patienter, der er behandlet med 1 x dgl. inhalationsmedicin.[28] KOL patienters vedholdenhed af inhaleret medicin er ligeledes direkte relateret til daglig frekvens af dosering[29]
Et studie af Vestbo et al. undersøger vigtigheden af patienternes compliance i forhold til deres medicin. I studiet, der forløber over 3 år og inkluderer mere end 6.000 patienter med moderat til svær KOL konkluderes, at der findes en stærk sammenhæng mellem adherence og dødelighed samt risiko for hospitalsindlæggelse pga. exacerbationer[30].

Man kan således formode, at en bedre adherence og vedholdenhed med 1 dosis dagligt kan medføre nedsat dødelighed og antal af indlæggelser i relation til exacerbationer.

Konklusion:

Novartis finder det problematisk, at Medicintilskudsnævnet sidestiller formoterol og indacaterol på effekt og adherence uden at henvise til en konkret undersøgelse, der belyser dette. Novartis kan fremvise randomiserede kliniske studier, der netop konkluderer, at der er signifikant forskel på effekt og adherence til fordel for indacaterol. Desuden er det bemærkelsesværdigt, at en lignende proces/vurdering, netop foretaget i Sverige af TLV, når frem til den modsatte konklusion end Medicintilskudsnævnet, da TLV konkluderer, at der er en klar differentiering mellem indacaterol og formoterol med fordel til indacaterol (indacaterol sammenlignes endvidere med tiotropium, hvor indacaterol viser

---

[27] Sanduzzi A, Balbo P et al. COPD: adherence to therapyMultidisiplinary Respiratory Medicine 2014,9:60
[28] Koehorst-ter Huurne K, movig K, Differences in adherence to common inhaled medications in COPD, COPD;2015;00:1-6
[29] Cramer JA et al. treatment persistance and compliance with medications for chronic obstructive pulmonary disease. Can Respir J 2007;14:25-9
[30] Vestbo J, Anderson JA et al. Adherence to inhaled therapy, mortality and hospital admission in COPD. Thorax 2009 Nov;64(11)939-43

sig lige så god eller bedre end tiotropium). Denne differentiering anerkendes ligeledes af Socialstyrelsen i Sverige.

”**Det vetenskapliga underlaget för tillägg med indakaterol är genomgående starkere än för tillägg med formoterol och salmeterol. Tillägg av indakaterol ger, för många variabler mer fördelaktiga utfall (oftare statistiskt signifikanta förändringar än tillägg av salmeterol och formoterol”**[31].



Indacaterol er den mest effektive LABA på markedet og med den yderligere fordel, at det kun doseres 1 x dgl. med bedre adherence til følge.

Novartis mener derfor, at indacatarol bør bibeholde generelt tilskud.

Med venlig hilsen

Mads Norn Thomsen

Head Respiratory

---

[31] *http://www.socialstyrelsen.se/SiteCollectionDocuments/nr-astma-kol-vetenskapligt-underlag.pdf*

Pris- och subventionsansökan:
Onbrez Breezhaler (*indakaterol*)

Uppdaterad hälsoekonomisk utvärdering

Innehållsförteckning

Innehållsförteckning 2
Introduktion 5
Hälsoekonomisk modell 6
Övergångssannolikheter och risken av exacerbationer 6
Mortalitet 7
Resultat 9
Indakaterol 150 mkg jämfört med *formoterol* 12 mkg (indirekta resultat) 10
Grundanalys 10
Känslighetsanlys 10
Känslighetsanalys FEV_1 förbättring 12
Indakaterol 300 mkg jämfört med *formoterol* 12 mkg 13
Grundanalys 13
Känslighetsanlys 13
Känslighetsanalys FEV_1 förbättring 15
Indakaterol 150 mkg jämfört med *tiotropium* 18 mkg 16
Grundanalys 16
Känslighetsanlys 16
Känslighetsanalys FEV_1 förbättring 18
Indakaterol 300 mkg jämfört med *tiotropium* 18 mkg 19
Grundanalys 19
Känslighetsanlys 19
Känslighetsanalys FEV_1 förbättring 21
Indakaterol 150 mkg jämfört med *salmeterol* 50 mkg 22
Grundanalys 22
Känslighetsanlys 22
Känslighetsanalys FEV_1 förbättring 24
Konklusion 25
Referenser 26

Figurer

Figur 1 Kostnadseffektivitets plan av behandling med *indakaterol* 150 mkg jämfört med *formoterol*, givet Markov Chain Monte Carlo (MCMC) simulering av övergångssannolikheter. 12
Figur 2 Kostnadseffektivitets plan av behandling med *indakaterol* 300 mkg jämfört med *formoterol*, givet ”bootstrapping” av övergångssannolikheter. 15
Figur 3 Kostnadseffektivitets plan av behandling med *indakaterol* 150 mkg jämfört med *tiotropium*, givet ”bootstrapping” av övergångssannolikheter. 18
Figur 4 Kostnadseffektivitets plan av behandling med *indakaterol* 300 mkg jämfört med *tiotropium*, givet ”bootstrapping” av övergångssannolikheter. 21
Figur 5 Kostnadseffektivitets plan av behandling med *indakaterol* 150 mkg jämfört med *salmeterol*, givet ”bootstrapping” av övergångssannolikheter. 24

Tabeller

Tabell 1 Övergångssannolikheter under den första cykeln från indirekta analyser (*indakaterol* 150 mkg vs. *formoterol*) 6
Tabell 2 Relativa risker av exacerbationer jämfört med placebo från indirekta analyser (*indakaterol* 150 mkg vs. *formoterol*) 6
Tabell 3 Sjukdomsspecifika mortalitetsrisker (per kvartal) i van-Mölken et al.2009. 7
Tabell 4 Relativa risker av mortalitet från Ekberg et al. 2005 7
Tabell 5 Sjukdomsspecifik årlig mortalitet enligt Ekberg et al. 2005 8
Tabell 6 Sjukdomsspecifik mortalitet enligt Lundbäck et al. 2009 8
Tabell 7 *Indakaterol* 150 mkg jämfört med *formoterol* baserat på 3 års uppföljning. Förväntade kostnader och QALYs, samt kostnad per QALY. 10
Tabell 8 Känslighetsanalys - *indakaterol* 150 mkg vs. *formoterol* 11
Tabell 9 *Indakaterol* 300 mkg jämfört med *formoterol* baserat på 3 års uppföljning. Förväntade kostnader och QALYs, samt kostnad per QALY. 13
Tabell 10 Känslighetsanalys - *indakaterol* 300 mkg vs. *formoterol* 14
Tabell 11 *indakaterol* 150 mkg jämfört med *tiotropium* baserat på 3 års uppföljning. Förväntade kostnader och QALYs, samt kostnad per QALY. 16
Tabell 12 Känslighetsanalys - *indakaterol* 150 mkg vs. *tiotropium* 17
Tabell 13 *Indakaterol* 300 mkg jämfört med *tiotropium* baserat på 3 års uppföljning. Förväntade kostnader och QALYs, samt kostnad per QALY. 19
Tabell 14 Känslighetsanalys - *indakaterol* 300 mkg vs. *tiotropium* 20
Tabell 15 *Indakaterol* 150 mkg jämfört med *salmeterol* baserat på 3 års uppföljning. Förväntade kostnader och QALYs, samt kostnad per QALY. 22
Tabell 16 Känslighetsanalys - *indakaterol* 150 mkg vs. *salmeterol* 23

Introduktion

I denna uppdaterade hälsoekonomiska rapport presenterar vi primärt de indirekta hälsoekonomiska resultaten mellan *indakaterol* 150 mkg och *formoterol*. Vi har även uppdaterat de ursprungliga resultaten för alla jämförelser med känslighetsanalyser för mortalitet.

Den hälsoekonomiska modellen som använts i denna rapport är samma som användes i den första pris- och subventionsansökan för Onbrez Breezhaler (dnr 2879/2009). Därför hänvisar vi till den tidigare hälsoekonomiska rapporten för detaljer (metoder) om modellen.

Hälsoekonomisk modell

Det som har tillkommit till modellen i denna uppdaterade hälsoekonomiska rapport är övergångssannolikheterna under den första cykeln och relativa risker av exacerbationer för patienter som behandlats med indakaterol 150 mkg (indirekta resultat). Detaljer och metoder för dessa indirekta analyser återfinns i en separat rapport som författas av konsultfirman som utfört analyserna. Vi har även inkluderat 3 känslighetsanalyser för mortalitet som inte återfanns i den första hälsoekonomiska rapporten. Detta kapitel innehåller således en sammanfattning av de nytillkomna delarna i den hälsoekonomiska modellen.

Övergångssannolikheter och risken av exacerbationer

Övergångssannolikheter mellan hälsotillstånd under den första cykeln för jämförelsen mellan *indakaterol* 150 mkg och *formoterol* beräknades i indirekta bayesianska analyser. En multinomial modell användes för att estimera antalet patienter som förflyttade sig mellan hälsotillstånd under den första cykeln. För en detaljerad beskrivning av den använda metoden se den bifogade tekniska rapporten från IMS.

Tabell 1 Övergångssannolikheter under den första cykeln från indirekta analyser (*indakaterol* 150 mkg vs. *formoterol*)

	Från			
Till	**Stadium 1**	**Stadium 2**	**Stadium 3**	**Stadium 4**
Indakaterol 150 mkg				
Stadium 1	53,18%	10,19%	0,64%	0,00%
Stadium 2	42,91%	81,61%	32,52%	2,11%
Stadium 3	3,89%	7,99%	64,96%	58,97%
Stadium 4	0,02%	0,21%	1,88%	38,92%
Formoterol				
Stadium 1	53,18%	5,44%	0,40%	0,00%
Stadium 2	42,91%	81,94%	20,30%	2,64%
Stadium 3	3,89%	12,41%	74,82%	48,63%
Stadium 4	0,02%	0,21%	4,49%	48,73%

Antalet exacerbationer i respektive behandlingsgrupp i den hälsoekonomiska modellen har beräknats med relativa risker. Patienter som upplever en förbättring (flyttar till en mildare svårighetsgrad) under den första cykeln, antas inte kunna få en exacerbation. De relativa behandlingseffekterna jämfört med placebo för jämförelsen mellan *indakaterol* 150 mkg och *formoterol* visas i Tabell 2. I likhet med övergångssannolikheterna ovan, är de indirekta riskerna av exacerbationer för *indakaterol* 150 mkg från bayesianska indirekta analyser av det kliniska programmet.

Tabell 2 Relativa risker av exacerbationer jämfört med placebo från indirekta analyser (*indakaterol* 150 mkg vs. *formoterol*)

	Relativ risk	95% CI
Indakaterol 150mkg vs. Placebo	0.73	0.60-0.88
Formoterol vs. Placebo	0.74	0.61-0.89

Mortalitet

I den hälsoekonomiska modellen inkluderades mortalitet utifrån två komponenter:

1. Generell mortalitet (livlängdstabeller)
2. Sjukdomsspecifik mortalitet

Livlängdstabeller inhämtades från www.scb.se. I den första hälsoekonomiska utvärderingen (dnr: 2987/2009) inhämtades estimat på den sjukdomsspecifika mortaliteten vid olika svårighetsgrader av KOL (Stadium 1 till 4) ifrån en hälsoekonomisk modell som utvecklades av Rutten van-Mölken (van-Mölken et al. 2007). Referensen för den sjukdomsspecifika mortaliteten valdes eftersom den presenterade mortalitetsrisker uppdelat efter sjukdomssvårighetsgrader (dvs. enligt GOLD) pre-bronkodilation, vilket alltså passar den indelning som har gjorts i den hälsoekonomiska modellen.

Tabell 3 Sjukdomsspecifika mortalitetsrisker (per kvartal) i van-Mölken et al.2009.

Stadium 1	Stadium 2	Stadium 3	Stadium 4
0.0 %	**0.30 %**	**0.60 %**	**2.40 %**

I denna uppdaterade hälsoekonomiska utvärdering har vi även använt svenska datakällor (känslighetsanalyser) för den sjukdomsspecifika mortaliteten (Ekberg et al. 2005 & Lundbäck et al. 2009). Mortalitetsdata från Ekberg et al. 2005 har använts i en hälsoekonomisk KOL modell utvecklade av NICE (NICE 2005), men det är oklart om indelningen av svårighetsgrader är pre- eller post-bronkodilation. Mortalitetsdata från den nyligen publicerade studien utförd av Lundbäck et al. 2009, är baserad på OLIN studierna, och tidigare studier baserat på OLIN populationen har angett att indelningen av svårighetsgrader har skett pre-bronkodilation (Stahl et al. 2005).

Studien utförd av Ekberg et al. är en svensk prospektiv studie på 22 034 KOL patienter, med data på rökningsvanor samt lungfunktion. Patienter inkluderades i studien mellan 1974 och 1992, och följdes upp t.o.m. 31 december, 2003. Tabellen nedan visar relativa risker (RR) av mortalitet i de olika grupper och svårighetsgrader som följdes upp i studien av Ekberg et al. 2005, samt ett viktat medelvärde (vilka är identiska till dem som presenterades i NICE rapporten).

Tabell 4 Relativa risker av mortalitet från Ekberg et al. 2005

Patient kategori	Stadium 1	Stadium 2	Stadium 3	Stadium 4
	N = 1 779	**N = 1 326**	**N = 192**	**N = 54**
Män-rökare	1,13	1,41	2,42	3,57
Män-fördetta rökare	0,8	1,16	2,42	2,59
Män-aldrig rökare	1,31	1,73	3,93	1,04
Kvinnor-rökare	1,75	1,75	5,11	10,26
Kvinnor-fördetta rökare	0,23	1,48	N/A	N/A
Kvinnor-aldrig rökare	0,83	2,11	3,91	18,1
Viktat medelvärde	**1,11**	**1,46**	**3,1**	**5,02**

Lundbäck et al. 2009 är en populationsbaserad studie utförd på samma population som användes för att estimera svenska nyttovikter (Ståhl et al. 2005). Likt andra studier fann de att risken för mortalitet ökade med ökande svårighetsgrad av KOL.

I den hälsoekonomiska modellen för *indakaterol* inkluderades den sjukdomsspecifika mortaliteten genom att inkludera en risk av sjukdomsspecifik mortalitet för patienter som inte dog enligt livlängdstabeller. I tabellerna nedan presenteras den Kol-specifika risken för mortalitet (uträknat ifrån svenska livslängdstabeller och Ekberg et al. 2005 samt Lundbäck et al. 2009) som användes i de uppdaterade känslighetsanalyserna. I en tredje känslighetsanalys antog vi att den relativa risken för mortalitet var densamma i alla fyra svårighetsgrader (antog den relativa risken för Stadium 2 patienter i Ekberg et. 2005)

Tabell 5 Sjukdomsspecifik årlig mortalitet enligt Ekberg et al. 2005

Svårighetsgrad	Bas mortalitet †	RR Kol	Total mortalitet	Kol-specifik mortalitet ‡
Stadium 1	1,19 %	1,11	1,32 %	0,13 %
Stadium 2	1,19 %	1,47	1,74 %	0,56 %
Stadium 3	1,19 %	3,10	3,67 %	2,52 %
Stadium 4	1,19 %	5,02	5,95 %	4,82 %
† Bas-mortalitet är definerat som risken för död hos en 65-åring (70 % män). Detta är medelåldern under den 3-åriga uppföljningen i den hälsoekonomiska modellen.				
‡ Kol specifik mortalitet är andelen patienter som förväntas dö under ett år, ibland patienter som inte dog enligt livslängstabells risken				

Tabell 6 Sjukdomsspecifik mortalitet enligt Lundbäck et al. 2009

Svårighetsgrad	Bas mortalitet †	RR Kol	Total mortalitet	Kol-specifik mortalitet ‡
Stadium 1	1,19 %	1,00	1,19 %	0,00 %
Stadium 2	1,19 %	1,52	1,80 %	0,62 %
Stadium 3	1,19 %	2,53	3,00 %	1,84 %
Stadium 4	1,19 %	7,29	7,46 %	7,55 %
† Bas-mortalitet är definerat som risken för död hos en 65-åring (70 % män). Detta är medelåldern under den 3-åriga uppföljningen i den hälsoekonomiska modellen.				
‡ Kol specifik mortalitet är andelen patienter som förväntas dö under ett år, ibland patienter som inte dog enligt livslängstabells risken				

Resultat

I detta kapitel presenterar vi både tidigare (dnr: 2879/2009) och nya resultat. Det som har tillkommit i denna uppdaterade hälsoekonomiska rapport är alla analyser för jämförelsen mellan *indakaterol* 150 mkg och *formoterol*, samt känslighetsanalyser av mortalitet för alla genomförda jämförelser. De jämförelser som har gjorts är alltså följande:

1. *indakaterol* 150 mkg vs. *formoterol* 12 mkg (indirekta resultat)

2. *indakaterol* 300 mkg vs. *formoterol* 12 mkg

3. *indakaterol* 150 mkg vs. *tiotropium* 18 mkg

4. *indakaterol* 300 mkg vs. *tiotropium* 18 mkg

5. *indakaterol* 150 mkg vs. *salmeterol* 50 mkg

För varje jämförelse presenteras grundanalys, envägs känslighetsanalyser av alla parametrar och simulerade känslighetsanalys av övergångssannolikheter under den första cykeln.

Indakaterol 150 mkg jämfört med *formoterol* 12 mkg (indirekta resultat)

Grundanalys

I jämförelse mot *formoterol* behandling beräknades kostnaden per patient under en 3-års period till 67 944 kr för *indakaterol* 150 mkg och 75 974 kr för *formoterol* i modellens grundanalys. Den förbättrade behandlingseffekten med *indakaterol* beräknades ge 0.018 vunna QALYs över en treårs period jämfört med *formoterol*. Alltså skattades ingen kostnad per vunnen QALY eftersom behandling med *indakaterol* ledde både till lägre kostnader och fler QALYs.

Tabell 7 *Indakaterol* 150 mkg jämfört med *formoterol* baserat på 3 års uppföljning. Förväntade kostnader och QALYs, samt kostnad per QALY.

Kostnadsposter	*indakaterol* 150 mkg	*formoterol*	Differerens
Jämförda läkemedel [1]	9 968 kr	7 044 kr	2 924 kr
Vid perioder av underhållsbehandling [2]			
Direkta	31 084 kr	38 119 kr	-7 034 kr
Indirekta	21 911 kr	25 683 kr	-3 772 kr
Vid exacerbationer [3]			
Direkta	4 103 kr	4 241 kr	-138 kr
Indirekta	877 kr	887 kr	-10 kr
Totala kostnader	67 944 kr	75 974 kr	-8 030 kr
QALYs	2,152	2,134	0,018
Kostnad per QALY			**Dominant**

1. Kostnaden för jämförda läkemedel (dvs. indacaterol, formoterol, tiotropium eller salmeterol)
2. Sjukvårds- (t.ex. läkarbesök) och indirekta (t.ex. förtidspensionering) kostnader under tiden patienten underhållsbehandla för KOL. Alltså kostnader för en KOL patient när dem inte har en exacerbationer.
3. Ytterligare sjukvårds- (t.ex. läkarbesök) och indirekta (t.ex. sjukskrivning) kostnader under tiden patienten har en exacerbation.

Känslighetsanlys

Känslighetsanalyserna visar att resultaten från grundanalysen är robusta. Även fast olika scenarior kan försämra kostnadseffektiviteten av *indakatatерol* 150 mkg, så är den fortfarande kostnadseffektiv mot *formoterol* i den mest konservativa analysen.

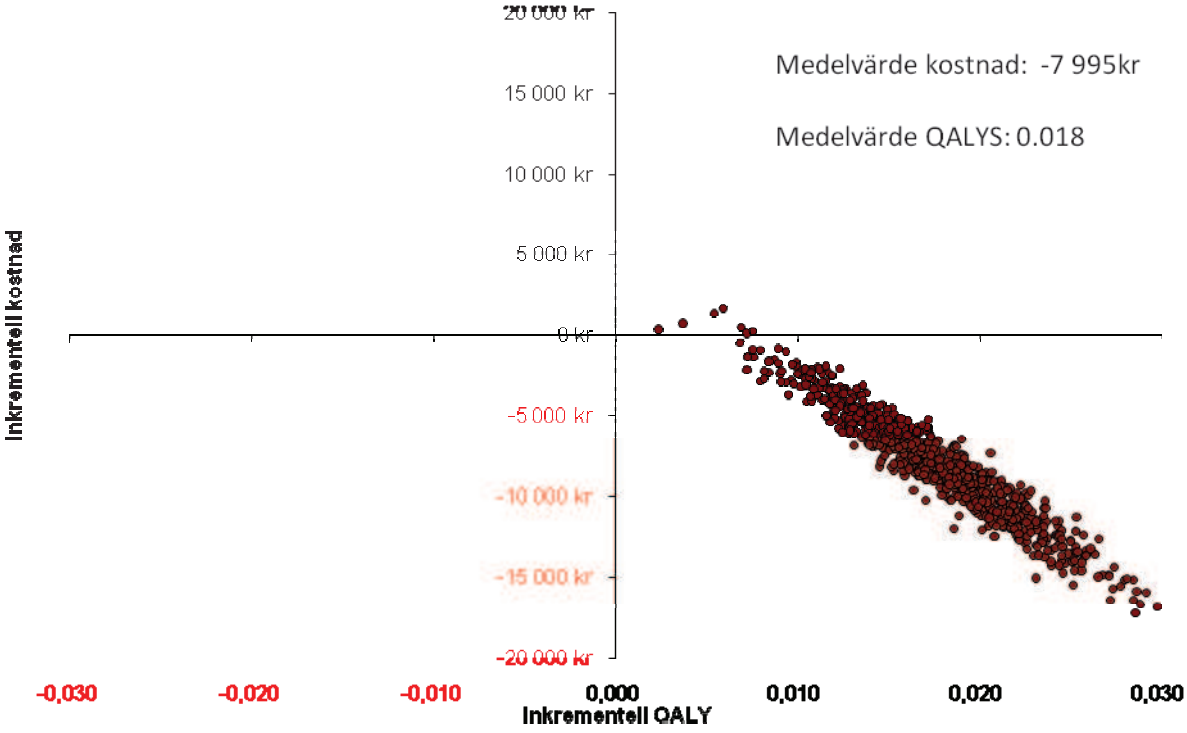
Tabell 8 Känslighetsanalys - *indakaterol* 150 mkg vs. *formoterol*

Scenario *	Kostnader (kr per patient)			Effekter (QALYs)			Kostnad per QALY
	indakaterol 150 mkg	*formoterol*	Differens	*indakaterol* 150 mkg	*formoterol*	Differens	
Grundanalys/base case	67 944 kr	75 974 kr	-8 030 kr	2,152	2,134	0,018	Dominant
Diskontering							
(1) Ingen diskontering	69 319 kr	77 475 kr	-8 156 kr	2,214	2,196	0,018	Dominant
(2) Diskontering = 5 %	67 086 kr	75 036 kr	-7 951 kr	2,113	2,096	0,017	Dominant
(3) Effekter ej diskonterade	67 944 kr	75 974 kr	-8 030 kr	2,214	2,196	0,018	Dominant
Kostnader							
(4) Bara direkta kostnader	45 156 kr	49 404 kr	-4 247 kr	2,152	2,134	0,018	Dominant
(5) Kostnader av Stadium 3 och 4 KOL halverade	43 553 kr	45 889 kr	-2 337 kr	2,152	2,134	0,018	Dominant
(6) Direkta kostnader av Stadium 1 och 2	76 530 kr	83 349 kr	-6 819 kr	2,152	2,134	0,018	Dominant
(7) Indirekta kostnader av svåra exacerbationer	69 387 kr	77 486 kr	-8 099 kr	2,152	2,134	0,018	Dominant
(8) Post-bronkodilations justering	45 539 kr	49 164 kr	-3 625 kr	2,152	2,134	0,018	Dominant
(9) Kombination av (5), (6), (7)	53 581 kr	54 776 kr	-1 195 kr	2,152	2,134	0,018	Dominant
Effekter							
(10) Svenska nyttovikter	67 944 kr	75 974 kr	-8 030 kr	1,982	1,955	0,026	Dominant
(11) 2.57 exacerbationer per år (Borg et al. 2004)	78 541 kr	86 915 kr	-8 374 kr	2,118	2,100	0,018	Dominant
(12) Nyttoviktsminskning vid exacerbationer (Borg et al. 2004)	67 944 kr	75 974 kr	-8 030 kr	2,164	2,146	0,017	Dominant
(13) Nyttoviktsminskning vid exacerbationer (NICE)	67 944 kr	75 974 kr	-8 030 kr	2,154	2,137	0,017	Dominant
Sjukdomsprogression							
(14) Högre progressionstakt efter första cykeln	69 320 kr	77 441 kr	-8 121 kr	2,150	2,133	0,018	Dominant
Mortalitet							
(15) RR för mortalitet (Stadium 2, Ekberg et al. 2005)	71 255 kr	80 127 kr	-8 872 kr	2,210	2,200	0,010	Dominant
(16) RR för mortalitet (Ekberg et al. 2005)	69 135 kr	77 531 kr	-8 396 kr	2,170	2,154	0,016	Dominant
(17) RR för mortalitet (Lundbäck et al. 2009)	68 812 kr	77 022 kr	-8 210 kr	2,174	2,157	0,016	Dominant
Tid							
(18) Tidshorisont på 20 år	242 695 kr	260 513 kr	-17 819 kr	7,942	7,747	0,195	Dominant
* Se metod kapitlet i denna rapport samt den hälsoekonomiska utvärderingen i dnr 2879/2009 för en detaljerad beskrivning av de olika känslighetsanalyserna							

Känslighetsanalys FEV_1 förbättring

Känslighetsanalyserna av övergångssannolikheterna visar att resultaten från grundanalyserna är robusta. I simuleringar av övergångssannolikheterna (se metod avsnittet i dnr 2879/2009 för en beskrivning av metodiken) fann vi att behandling med *indakaterol* 150 mkg var kostnadseffektivt jämfört med *formoterol* i 100 % av iterationerna (dominant i 99,2 % av iterationerna).

Figur 1 Kostnadseffektivitets plan av behandling med *indakaterol* 150 mkg jämfört med *formoterol*, givet Markov Chain Monte Carlo (MCMC) simulering av övergångssannolikheter.



Indakaterol 300 mkg jämfört med *formoterol* 12 mkg

Grundanalys

I jämförelse mot *formoterol* behandling beräknades kostnaden per patient under en 3-års period till 68 609 kr för *indakaterol* 300 mkg och 76 465 kr för *formoterol* i modellens grundanalys. Den förbättrade behandlingseffekten med indakaterol beräknades ge 0.017 vunna QALYs över en tre-års period jämfört med *formoterol*. Alltså skattades ingen kostnad per vunnen QALY eftersom behandling med *indakaterol* ledde både till lägre kostnader och fler QALYs.

Tabell 9 *Indakaterol* 300 mkg jämfört med *formoterol* baserat på 3 års uppföljning. Förväntade kostnader och QALYs, samt kostnad per QALY.

Kostnadsposter	*indakaterol* 300 mkg	*formoterol*	Differerens
Jämförda läkemedel [1]	9 969 kr	7 043 kr	2 926 kr
Vid perioder av underhållsbehandling [2]			
Direkta	31 048 kr	38 388 kr	-7 340 kr
Indirekta	22 057 kr	25 838 kr	-3 781 kr
Vid exacerbationer [3]			
Direkta	4 549 kr	4 297 kr	252 kr
Indirekta	985 kr	900 kr	85 kr
Totala kostnader	68 609 kr	76 465 kr	-7 857 kr
QALYs	2,151	2,134	0,017
Kostnad per QALY			**Dominant**

1. Kostnaden för jämförda läkemedel (dvs. indacaterol, formoterol, tiotropium eller salmeterol)
2. Sjukvårds- (t.ex. läkarbesök) och indirekta (t.ex. förtidspensionering) kostnader under tiden patienten underhållsbehandla för KOL. Alltså kostnader för en KOL patient när dem inte har en exacerbationer.
3. Ytterligare sjukvårds- (t.ex. läkarbesök) och indirekta (t.ex. sjukskrivning) kostnader under tiden patienten har en exacerbation.

Känslighetsanlys

Känslighetsanalyserna visar att resultaten från grundanalysen är robusta. Även fast olika scenarior kan försämra kostnadseffektiviteten av *indakatatерol* 300 mkg, så är den fortfarande kostnadseffektiv mot *formoterol* i den mest konservativa analysen.

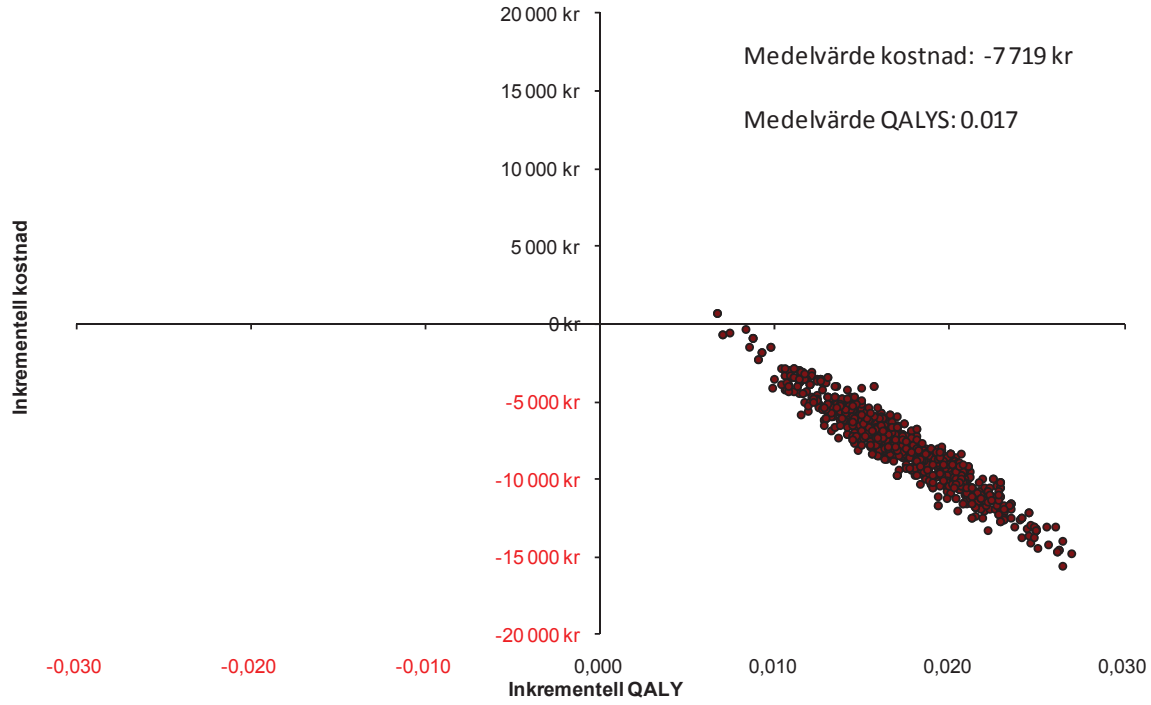
Tabell 10 Känslighetsanalys - *indakaterol* 300 mkg vs. *formoterol*

Scenario *	Kostnader (kr per patient)			Effekter (QALYs)			Kostnad per QALY
	indakaterol 300 mkg	*formoterol*	Differens	*indakaterol* 300 mkg	*formoterol*	Differens	
Grundanalys/base case	68 609 kr	76 465 kr	-7 857 kr	2,151	2,134	0,017	Dominant
Diskontering							
(1) Ingen diskontering	69 990 kr	77 975 kr	-7 985 kr	2,213	2,195	0,018	Dominant
(2) Diskontering = 5 %	67 745 kr	75 522 kr	-7 777 kr	2,112	2,095	0,017	Dominant
(3) Effekter ej diskonterade	68 609 kr	76 465 kr	-7 857 kr	2,213	2,195	0,018	Dominant
Kostnader							
(4) Bara direkta kostnader	45 566 kr	49 727 kr	-4 161 kr	2,151	2,134	0,017	Dominant
(5) Kostnader av Stadium 3 och 4 KOL halverade	44 228 kr	46 160 kr	-1 932 kr	2,151	2,134	0,017	Dominant
(6) Direkta kostnader av Stadium 1 och 2	77 464 kr	83 806 kr	-6 342 kr	2,151	2,134	0,017	Dominant
(7) Indirekta kostnader av svåra exacerbationer	70 221 kr	77 999 kr	-7 778 kr	2,151	2,134	0,017	Dominant
(8) Post-bronkodilations justering	46 183 kr	49 486 kr	-3 303 kr	2,151	2,134	0,017	Dominant
(9) Kombination av (5), (6), (7)	54 696 kr	55 035 kr	-339 kr	2,151	2,134	0,017	Dominant
Effekter							
(10) Svenska nyttovikter	68 609 kr	76 465 kr	-7 857 kr	1,977	1,954	0,023	Dominant
(11) 2.57 exacerbationer per år (Borg et al. 2004)	80 374 kr	87 551 kr	-7 177 kr	2,113	2,098	0,014	Dominant
(12) Nyttoviktsminskning vid exacerbationer (Borg et al. 2004)	68 609 kr	76 465 kr	-7 857 kr	2,164	2,146	0,018	Dominant
(13) Nyttoviktsminskning vid exacerbationer (NICE)	68 609 kr	76 465 kr	-7 857 kr	2,153	2,136	0,017	Dominant
Sjukdomsprogression							
(14) Högre progressionstakt efter första cykeln	69 945 kr	77 931 kr	-7 986 kr	2,149	2,132	0,017	Dominant
Mortalitet							
(15) RR för mortalitet (Stadium 2, Ekberg et al. 2005)	72 029 kr	80 680 kr	-8 651 kr	2,209	2,200	0,009	Dominant
(16) RR för mortalitet (Ekberg et al. 2005)	69 873 kr	78 054 kr	-8 181 kr	2,170	2,154	0,016	Dominant
(17) RR för mortalitet (Lundbäck et al. 2009)	69 502 kr	77 527 kr	-8 026 kr	2,173	2,157	0,016	Dominant
Tid							
(18) Tidshorisont på 20 år	242 214 kr	261 379 kr	-19 165 kr	7,950	7,741	0,209	Dominant
* Se metod kapitlet i denna rapport samt den hälsoekonomiska utvärderingen i dnr 2879/2009 för en detaljerad beskrivning av de olika känslighetsanalyserna							

Känslighetsanalys FEV_1 förbättring

Känslighetsanalyserna av övergångssannolikheterna visar att resultaten från grundanalyserna är robusta. I simuleringar av övergångssannolikheterna (se metod avsnittet i dnr 2879/2009 för en beskrivning av metodiken) fann vi att behandling med indakaterol 300 mkg var kostnadseffektivt jämfört med formoterol i 100 % av iterationerna (dominant i 98,6 % av iterationerna).

Figur 2 Kostnadseffektivitets plan av behandling med *indakaterol* 300 mkg jämfört med *formoterol*, givet "bootstrapping" av övergångssannolikheter.



Indakaterol 150 mkg jämfört med *tiotropium* 18 mkg

Grundanalys

I jämförelse mot *tiotropium* behandling beräknades kostnaden per patient under en 3-års period till 66 074 kr för *indakaterol* 150 mkg och 75 284 kr för *tiotropium* i modellens grundanalys. Den förbättrade behandlingseffekten med *indakaterol* beräknades ge 0.008 vunna QALYs över en tre-års period jämfört med *tiotropium*. Alltså skattades ingen kostnad per vunnen QALY eftersom behandling med *indakaterol* ledde både till lägre kostnader och fler QALYs.

Tabell 11 *indakaterol* 150 mkg jämfört med *tiotropium* baserat på 3 års uppföljning. Förväntade kostnader och QALYs, samt kostnad per QALY.

Kostnadsposter	*indakaterol* 150 mkg	*tiotropium*	Differerens
Jämförda läkemedel [1]	9 973 kr	12 510 kr	-2 537 kr
Vid perioder av underhållsbehandling [2]			
Direkta	30 041 kr	34 225 kr	-4 184 kr
Indirekta	21 620 kr	23 934 kr	-2 314 kr
Vid exacerbationer [3]			
Direkta	3 658 kr	3 799 kr	-141 kr
Indirekta	782 kr	816 kr	-33 kr
Totala kostnader	66 074 kr	75 284 kr	-9 210 kr
QALYs	2,156	2,147	0,008
Kostnad per QALY			**Dominant**

1. Kostnaden för jämförda läkemedel (dvs. indacaterol, formoterol, tiotropium eller salmeterol)
2. Sjukvårds- (t.ex. läkarbesök) och indirekta (t.ex. förtidspensionering) kostnader under tiden patienten underhållsbehandla för KOL. Alltså kostnader för en KOL patient när dem inte har en exacerbationer.
3. Ytterligare sjukvårds- (t.ex. läkarbesök) och indirekta (t.ex. sjukskrivning) kostnader under tiden patienten har en exacerbation.

Känslighetsanlys

Känslighetsanalyserna visar att resultaten från grundanalysen är robusta. Även fast olika scenarior kan försämra kostnadseffektiviteten av *indakatarerol* 150 mkg, så är den fortfarande kostnadseffektiv mot *tiotropium* i den mest konservativa analysen.

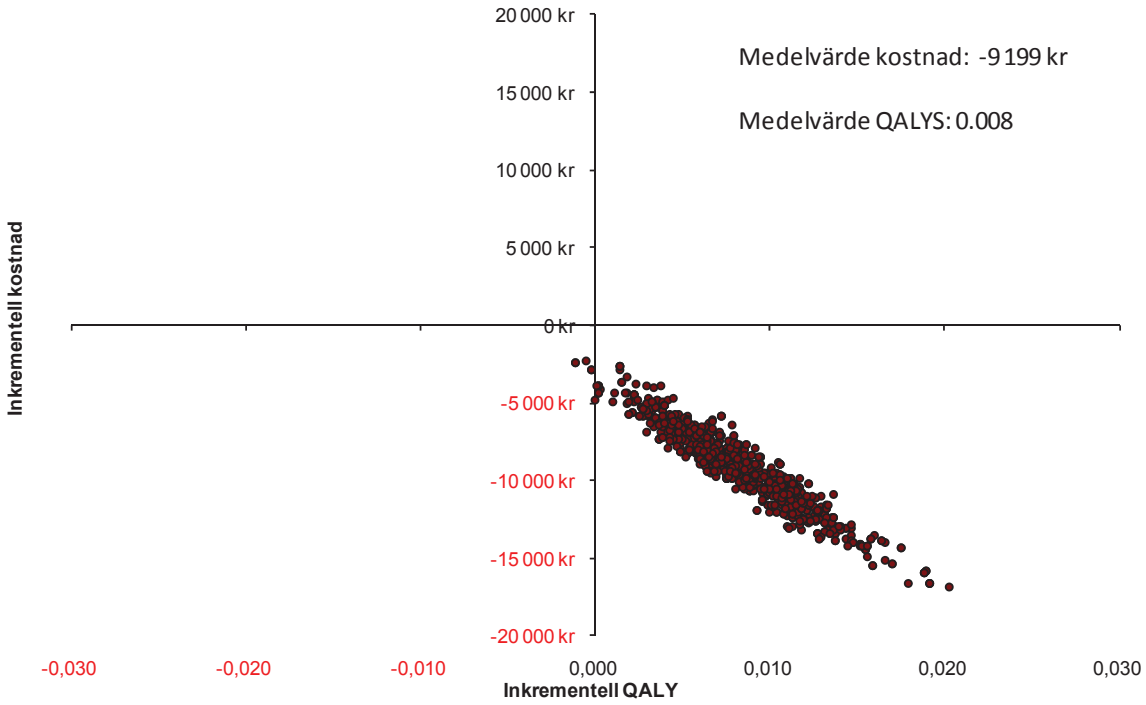
Tabell 12 Känslighetsanalys - *indakaterol* 150 mkg vs. *tiotropium*

Scenario *	Kostnader (kr per patient)			Effekter (QALYs)			Kostnad per QALY
	indakaterol 150 mkg	*tiotropium*	Differens	*indakaterol* 150 mkg	*tiotropium*	Differens	
Grundanalys/base case	66 074 kr	75 284 kr	-9 210 kr	2,156	2,147	0,008	Dominant
Diskontering							
(1) Ingen diskontering	67 400 kr	76 799 kr	-9 399 kr	2,218	2,210	0,009	Dominant
(2) Diskontering = 5 %	65 245 kr	74 337 kr	-9 092 kr	2,117	2,109	0,008	Dominant
(3) Effekter ej diskonterade	66 074 kr	75 284 kr	-9 210 kr	2,218	2,210	0,009	Dominant
Kostnader							
(4) Bara direkta kostnader	43 671 kr	50 534 kr	-6 863 kr	2,156	2,147	0,008	Dominant
(5) Kostnader av Stadium 3 och 4 KOL halverade	42 505 kr	48 294 kr	-5 789 kr	2,156	2,147	0,008	Dominant
(6) Direkta kostnader av Stadium 1 och 2	75 285 kr	83 824 kr	-8 539 kr	2,156	2,147	0,008	Dominant
(7) Indirekta kostnader av svåra exacerbationer	67 345 kr	76 613 kr	-9 268 kr	2,156	2,147	0,008	Dominant
(8) Post-bronkodilations justering	44 241 kr	50 850 kr	-6 609 kr	2,156	2,147	0,008	Dominant
(9) Kombination av (5), (6), (7)	52 988 kr	58 163 kr	-5 175 kr	2,156	2,147	0,008	Dominant
Effekter							
(10) Svenska nyttovikter	66 074 kr	75 284 kr	-9 210 kr	1,981	1,968	0,013	Dominant
(11) 2.57 exacerbationer per år (Borg et al. 2004)	76 019 kr	85 619 kr	-9 601 kr	2,123	2,114	0,010	Dominant
(12) Nyttoviktsminskning vid exacerbationer (Borg et al. 2004)	66 074 kr	75 284 kr	-9 210 kr	2,166	2,158	0,008	Dominant
(13) Nyttoviktsminskning vid exacerbationer (NICE)	66 074 kr	75 284 kr	-9 210 kr	2,158	2,149	0,008	Dominant
Sjukdomsprogression							
(14) Högre progressionstakt efter första cykeln	67 386 kr	76 589 kr	-9 203 kr	2,154	2,146	0,008	Dominant
Mortalitet							
(15) RR för mortalitet (Stadium 2, Ekberg et al. 2005)	69 450 kr	79 439 kr	-9 988 kr	2,214	2,210	0,004	Dominant
(16) RR för mortalitet (Ekberg et al. 2005)	67 354 kr	76 923 kr	-9 569 kr	2,176	2,169	0,007	Dominant
(17) RR för mortalitet (Lundbäck et al. 2009)	66 952 kr	76 343 kr	-9 391 kr	2,178	2,170	0,008	Dominant
Tid							
(18) Tidshorisont på 20 år	235 541 kr	254 433 kr	-18 892 kr	7,982	7,902	0,080	Dominant
* Se metod kapitlet i denna rapport samt den hälsoekonomiska utvärderingen i dnr 2879/2009 för en detaljerad beskrivning av de olika känslighetsanalyserna							

Känslighetsanalys FEV_1 förbättring

Känslighetsanalyserna av övergångssannolikheterna visar att resultaten från grundanalyserna är robusta. I simuleringar av övergångssannolikheterna (se metod avsnittet i dnr 2879/2009 för en beskrivning av metodiken) fann vi att behandling med *indakaterol* 150 mkg var kostnadseffektivt jämfört med *tiotropium* i 99,4 % av iterationerna (dominant i 99,4 % av iterationerna).

Figur 3 Kostnadseffektivitets plan av behandling med *indakaterol* 150 mkg jämfört med *tiotropium*, givet "bootstrapping" av övergångssannolikheter.



Indakaterol 300 mkg jämfört med *tiotropium* 18 mkg

Grundanalys

I jämförelse mot *tiotropium* behandling beräknades kostnaden per patient under en 3-års period till 64 386 kr för *indakaterol* 300 mkg och 74 384 kr för *tiotropium* i modellens grundanalys. Den förbättrade behandlingseffekten med *indakaterol* beräknades ge 0.011 vunna QALYs över en tre-års period jämfört med *tiotropium*. Alltså skattades ingen kostnad per vunnen QALY eftersom behandling med *indakaterol* ledde både till lägre kostnader och fler QALYs.

Tabell 13 *Indakaterol* 300 mkg jämfört med *tiotropium* baserat på 3 års uppföljning. Förväntade kostnader och QALYs, samt kostnad per QALY.

Kostnadsposter	*indakaterol* 300 mkg	*tiotropium*	Differerens
Jämförda läkemedel [1]	9 989 kr	12 515 kr	-2 526 kr
Vid perioder av underhållsbehandling [2]			
Direkta	28 794 kr	33 669 kr	-4 875 kr
Indirekta	20 741 kr	23 589 kr	-2 848 kr
Vid exacerbationer [3]			
Direkta	3 987 kr	3 795 kr	192 kr
Indirekta	874 kr	816 kr	58 kr
Totala kostnader	64 386 kr	74 384 kr	-9 998 kr
QALYs	2,160	2,149	0,011
Kostnad per QALY			**Dominant**

1. Kostnaden för jämförda läkemedel (dvs. indacaterol, formoterol, tiotropium eller salmeterol)
2. Sjukvårds- (t.ex. läkarbesök) och indirekta (t.ex. förtidspensionering) kostnader under tiden patienten underhållsbehandla för KOL. Alltså kostnader för en KOL patient när dem inte har en exacerbationer.
3. Ytterligare sjukvårds- (t.ex. läkarbesök) och indirekta (t.ex. sjukskrivning) kostnader under tiden patienten har en exacerbation.

Känslighetsanlys

Känslighetsanalyserna visar att resultaten från grundanalysen är robusta. Även fast olika scenarior kan försämra kostnadseffektiviteten av *indakatarerol* 300 mkg, så är den fortfarande kostnadseffektiv mot *tiotropium* i den mest konservativa analysen.

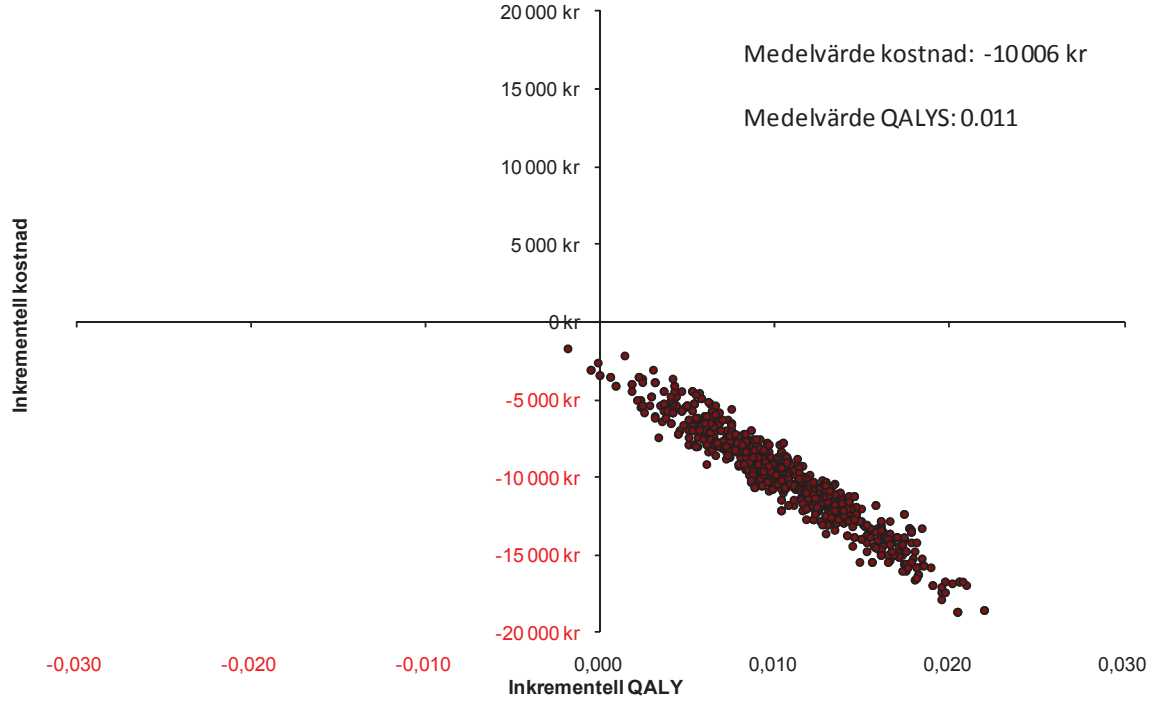
Tabell 14 Känslighetsanalys - *indakaterol* 300 mkg vs. *tiotropium*

Scenario *	Kostnader (kr per patient)			Effekter (QALYs)			Kostnad per QALY
	indakaterol 300 mkg	*tiotropium*	Differens	*indakaterol* 300 mkg	*tiotropium*	Differens	
Grundanalys/base case	64 386 kr	74 384 kr	-9 998 kr	2,160	2,149	0,011	Dominant
Diskontering							
(1) Ingen diskontering	65 686 kr	75 884 kr	-10 198 kr	2,222	2,211	0,011	Dominant
(2) Diskontering = 5 %	63 574 kr	73 447 kr	-9 873 kr	2,120	2,110	0,010	Dominant
(3) Effekter ej diskonterade	64 386 kr	74 384 kr	-9 998 kr	2,222	2,211	0,011	Dominant
Kostnader							
(4) Bara direkta kostnader	42 771 kr	49 979 kr	-7 209 kr	2,160	2,149	0,011	Dominant
(5) Kostnader av Stadium 3 och 4 KOL halverade	41 815 kr	47 848 kr	-6 033 kr	2,160	2,149	0,011	Dominant
(6) Direkta kostnader av Stadium 1 och 2	73 398 kr	82 942 kr	-9 544 kr	2,160	2,149	0,011	Dominant
(7) Indirekta kostnader av svåra exacerbationer	65 774 kr	75 709 kr	-9 935 kr	2,160	2,149	0,011	Dominant
(8) Post-bronkodilations justering	43 437 kr	50 313 kr	-6 876 kr	2,160	2,149	0,011	Dominant
(9) Kombination av (5), (6), (7)	52 215 kr	57 731 kr	-5 516 kr	2,160	2,149	0,011	Dominant
Effekter							
(10) Svenska nyttovikter	64 386 kr	74 384 kr	-9 998 kr	1,993	1,972	0,021	Dominant
(11) 2.57 exacerbationer per år (Borg et al. 2004)	75 250 kr	84 708 kr	-9 458 kr	2,124	2,116	0,009	Dominant
(12) Nyttoviktsminskning vid exacerbationer (Borg et al. 2004)	64 386 kr	74 384 kr	-9 998 kr	2,171	2,160	0,011	Dominant
(13) Nyttoviktsminskning vid exacerbationer (NICE)	64 386 kr	74 384 kr	-9 998 kr	2,162	2,151	0,011	Dominant
Sjukdomsprogression							
(14) Högre progressionstakt efter första cykeln	65 678 kr	75 691 kr	-10 014 kr	2,158	2,147	0,011	Dominant
Mortalitet							
(15) RR för mortalitet (Stadium 2, Ekberg et al. 2005)	67 519 kr	78 411 kr	-10 892 kr	2,215	2,210	0,005	Dominant
(16) RR för mortalitet (Ekberg et al. 2005)	65 541 kr	75 955 kr	-10 414 kr	2,178	2,170	0,008	Dominant
(17) RR för mortalitet (Lundbäck et al. 2009)	65 211 kr	75 415 kr	-10 204 kr	2,181	2,171	0,010	Dominant
Tid							
(18) Tidshorisont på 20 år	231 152 kr	252 835 kr	-21 684 kr	8,038	7,917	0,122	Dominant
* Se metod kapitlet i denna rapport samt den hälsoekonomiska utvärderingen i dnr 2879/2009 för en detaljerad beskrivning av de olika känslighetsanalyserna							

Känslighetsanalys FEV_1 förbättring

Känslighetsanalyserna av övergångssannolikheterna visar att resultaten från grundanalyserna är robusta. I simuleringar av övergångssannolikheterna (se metod avsnittet i dnr 2879/2009 för en beskrivning av metodiken) fann vi att behandling med *indakaterol* 300 mkg var kostnadseffektivt jämfört med *tiotropium* i 99,6 % av iterationerna (dominant i 99,6 % av iterationerna).

Figur 4 Kostnadseffektivitets plan av behandling med *indakaterol* 300 mkg jämfört med *tiotropium*, givet "bootstrapping" av övergångssannolikheter.



Indakaterol 150 mkg jämfört med *salmeterol* 50 mkg

Grundanalys

I jämförelse mot *salmeterol* behandling beräknades kostnaden per patient under en 3-års period till 68 031 kr för *indakaterol* 150 mkg och 71 588 kr för *salmeterol* i modellens grundanalys. Den förbättrade behandlingseffekten med *indakaterol* beräknades ge 0.007 vunna QALYs över en tre-års period jämfört med *salmeterol*. Alltså skattades ingen kostnad per vunnen QALY eftersom behandling med *indakaterol* ledde både till lägre kostnader och fler QALYs.

Tabell 15 *Indakaterol* 150 mkg jämfört med *salmeterol* baserat på 3 års uppföljning. Förväntade kostnader och QALYs, samt kostnad per QALY.

Kostnadsposter	*indakaterol* 150 mkg	*salmeterol*	Differerens
Jämförda läkemedel [1]	9 967 kr	8 508 kr	1 459 kr
Vid perioder av underhållsbehandling [2]			
Direkta	31 739 kr	35 187 kr	-3 448 kr
Indirekta	22 179 kr	24 311 kr	-2 132 kr
Vid exacerbationer [3]			
Direkta	3 400 kr	2 953 kr	447 kr
Indirekta	747 kr	630 kr	117 kr
Totala kostnader	68 031 kr	71 588 kr	-3 557 kr
QALYs	2,157	2,150	0,007
Kostnad per QALY			**Dominant**

1. Kostnaden för jämförda läkemedel (dvs. indacaterol, formoterol, tiotropium eller salmeterol)
2. Sjukvårds- (t.ex. läkarbesök) och indirekta (t.ex. förtidspensionering) kostnader under tiden patienten underhållsbehandla för KOL. Alltså kostnader för en KOL patient när dem inte har en exacerbationer.
3. Ytterligare sjukvårds- (t.ex. läkarbesök) och indirekta (t.ex. sjukskrivning) kostnader under tiden patienten har en exacerbation.

Känslighetsanlys

Känslighetsanalyserna visar att resultaten från grundanalysen är robusta. Även fast olika scenarior kan försämra kostnadseffektiviteten av *indakatarerol* 150 mkg, så är den fortfarande kostnadseffektiv mot *salmeterol* i den mest konservativa analysen.

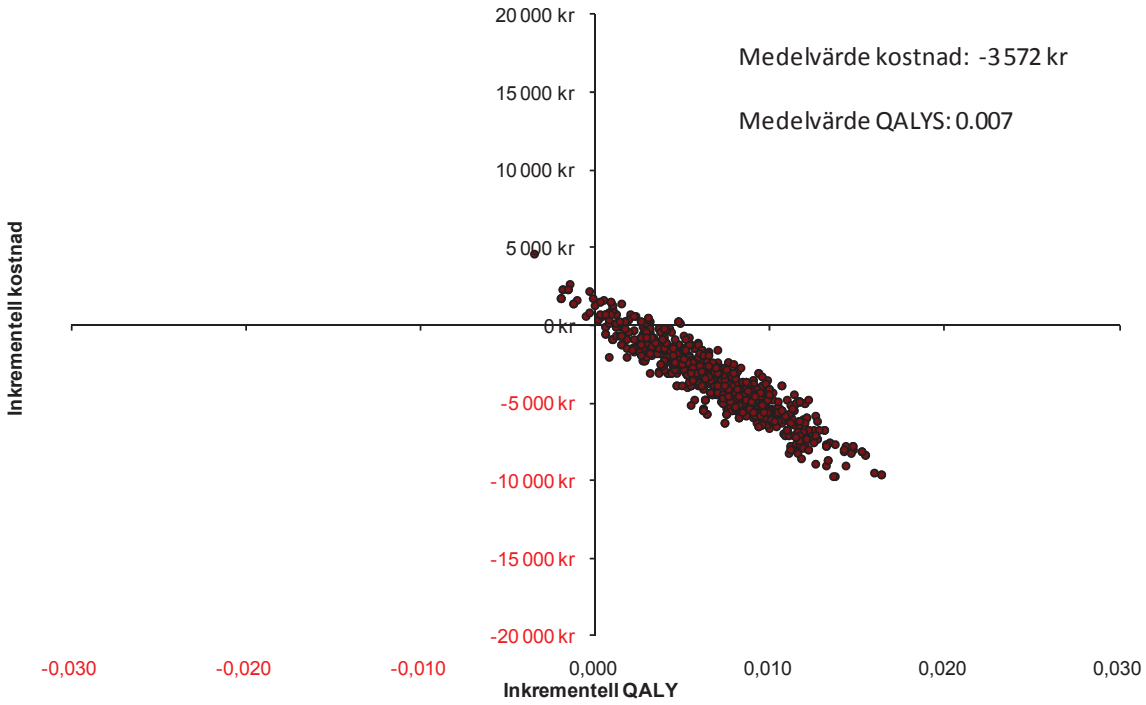
Tabell 16 Känslighetsanalys - *indakaterol* 150 mkg vs. *salmeterol*

Scenario *	Kostnader (kr per patient)			Effekter (QALYs)			Kostnad per QALY
	indakaterol 150 mkg	*salmeterol*	Differens	*indakaterol* 150 mkg	*salmeterol*	Differens	
Grundanalys/base case	68 031 kr	71 588 kr	-3 557 kr	2,157	2,150	0,007	Dominant
Diskontering							
(1) Ingen diskontering	69 400 kr	73 000 kr	-3 600 kr	2,219	2,212	0,007	Dominant
(2) Diskontering = 5 %	67 176 kr	70 706 kr	-3 530 kr	2,118	2,111	0,007	Dominant
(3) Effekter ej diskonterade	68 031 kr	71 588 kr	-3 557 kr	2,219	2,212	0,007	Dominant
Kostnader							
(4) Bara direkta kostnader	45 106 kr	46 647 kr	-1 542 kr	2,157	2,150	0,007	Dominant
(5) Kostnader av Stadium 3 och 4 KOL halverade	43 080 kr	43 836 kr	-756 kr	2,157	2,150	0,007	Dominant
(6) Direkta kostnader av Stadium 1 och 2	76 283 kr	79 744 kr	-3 461 kr	2,157	2,150	0,007	Dominant
(7) Indirekta kostnader av svåra exacerbationer	69 211 kr	72 606 kr	-3 395 kr	2,157	2,150	0,007	Dominant
(8) Post-bronkodilations justering	45 292 kr	46 588 kr	-1 295 kr	2,157	2,150	0,007	Dominant
(9) Kombination av (5), (6), (7)	52 512 kr	53 010 kr	-498 kr	2,157	2,150	0,007	Dominant
Effekter							
(10) Svenska nyttovikter	68 031 kr	71 588 kr	-3 557 kr	1,990	1,972	0,018	Dominant
(11) 2.57 exacerbationer per år (Borg et al. 2004)	79 693 kr	81 686 kr	-1 993 kr	2,119	2,117	0,002	Dominant
(12) Nyttoviktsminskning vid exacerbationer (Borg et al. 2004)	68 031 kr	71 588 kr	-3 557 kr	2,167	2,158	0,008	Dominant
(13) Nyttoviktsminskning vid exacerbationer (NICE)	68 031 kr	71 588 kr	-3 557 kr	2,159	2,151	0,007	Dominant
Sjukdomsprogression							
(14) Högre progressionstakt efter första cykeln	69 372 kr	72 940 kr	-3 568 kr	2,155	2,148	0,007	Dominant
Mortalitet							
(15) RR för mortalitet (Stadium 2, Ekberg et al. 2005)	71 448 kr	75 509 kr	-4 061 kr	2,214	2,212	0,002	Dominant
(16) RR för mortalitet (Ekberg et al. 2005)	69 294 kr	73 096 kr	-3 802 kr	2,175	2,170	0,005	Dominant
(17) RR för mortalitet (Lundbäck et al. 2009)	68 919 kr	72 581 kr	-3 662 kr	2,178	2,172	0,006	Dominant
Tid							
(18) Tidshorisont på 20 år	239 283 kr	245 472 kr	-6 189 kr	7,978	7,885	0,093	Dominant
* Se metod kapitlet i denna rapport samt den hälsoekonomiska utvärderingen i dnr 2879/2009 för en detaljerad beskrivning av de olika känslighetsanalyserna							

Känslighetsanalys FEV_1 förbättring

Känslighetsanalyserna av övergångssannolikheterna visar att resultaten från grundanalyserna är robusta. I simuleringar av övergångssannolikheterna (se metod avsnittet i dnr 2879/2009 för en beskrivning av metodiken) fann vi att behandling med *indakaterol* 150 mkg var kostnadseffektivt jämfört med *salmeterol* i 95,9 % av iterationerna (dominant i 93,4 % av iterationerna).

Figur 5 Kostnadseffektivitets plan av behandling med *indakaterol* 150 mkg jämfört med *salmeterol*, givet "bootstrapping" av övergångssannolikheter.



Konklusion

Indirekta resultat visar att behandling med *indakaterol* 150 mkg är dominant jämfört med *formoterol* 12 mkg. Resultaten för denna jämförelse är nästintill identiska med jämförelsen mellan *indakaterol* 300 mkg och *formoterol* (baserat på head-to-head data från INVOLVE studien). Uppdaterade känslighetsanalyser för mortalitet visar att antaganden om mortalitet har marginell påverkan på de hälsoekonomiska resultaten.

I grundanalyserna har vi populerat modellen med data från de kliniska försöken (och indirekta resultat för jämförelsen mellan *indakaterol* 150 mkg och *formoterol*) samt resultat från svenska epidemiologiska och hälsoekonomiska studier. Vi har i känslighetsanalyser testat alla ingående parametrar med konservativa antaganden, och genomgående visat att resultaten från grundanalyserna är robusta.

I de två hälsoekonomiska rapporterna har vi genomgående visat att behandling med *indakaterol* är ett kostnadseffektivt (tom dominant) behandlingsalternativ vid underhållsbehandling av KOL, både jämfört med den största och mest kostnadseffektiva produkten på marknaden, Spiriva (*tiotropium*), och den billigaste produkten på marknaden, Foradil (*formoterol*).

Vi vill belysa att vi i grundanalyserna valt de mest konservativa referenserna för de ingående parametrarna, och som inte gynnar kostnadseffektiviteten av *indakaterol*. Vidare, i de flesta av känslighetsanalyserna har vi gjort ännu mer konservativa antaganden för att studera hur robusta resultaten från grundanalyserna är (se tex känslighetsanalyser för kostnader av hälsotillstånd). Vissa av känslighetsanalyserna visar att kostnadseffektiviteten av *indakaterol* skulle kunna vara mycket bättre än det som har presenterats i grundanalyserna i denna rapport. Bland annat skulle kostnadsbesparingen av behandlig med *indakaterol* kunna vara mycket högre bland yngre patienter, eftersom det finns mera indirekta kostnader att spara (i denna modell tog vi bara med ett år av indirekta kostnader eftersom patienterna var 64 år gamla). Om man skulle anta de svenska nyttovikterna från Stahl et al. 2005 skulle QALY vinsten vid *indakaterol* behandling vara nästan 50 % högre än det som skattades i grundanalyserna. Vidare, skulle man extrapolera resultaten till längre tidshorisonter än 3 år skulle kostnadsbesparingen vid behandling med *indakaterol* vara mycket större.

Då *indakaterol* är kostnadseffektiv och KOL är en svår sjukdom anser vi att *indakaterol* uppfyller såväl kostnadseffektivitetsprincipen som behovs-solidaritetsprincipen och bör subventioneras till ansökt pris.

Referenser

Ekberg-Aronsson, M., Pehrsson, K, et al (2005). "Mortality in GOLD stages of COPD and its dependence on symtoms of chronic bronchitis." Respiratory Research 6:98

Lundbäck, B., Eriksson, B,, et al (2009). "A 20-year follow-up of a population study-based COPD cohort-report from the obstructive lung disease in northern sweden studies." Jounral of Chronic Obstructive Pulmonary Disease 6: 263-71

NICE (2009). Chronic obstructive pulmonary disease (update): draft guideline consultation. Version 03-11-09 13:30.

Rutten-van Molken, M. P., J. B. Oostenbrink, et al. (2007). "Modelling the 5-year cost effectiveness of tiotropium, salmeterol and ipratropium for the treatment of chronic obstructive pulmonary disease in Spain." Eur J Health Econ **8**(2): 123-35.

Stahl, E., A. Lindberg, et al. (2005). "Health-related quality of life is related to COPD disease severity." Health Qual Life Outcomes **3**: 56.

SANDOZ
a Novartis company

Modtaget SST
A150420-1260

Medicintilskudsnævnet
Axel Heides Gade 1
2300 København S

21 APR. 2015

Comment to the re-evaluation of R03 group of medical products used to treat obstructive pulmonary diseases in Denmark

(sagsnr. 2014080477)

April 20, 2015

Background

Sandoz has the marketing authorization of Airflusal® Forspiro® which is a fixed combination of salmeterol and fluticasonepropionate delivered in the Forspiro® inhalor. Airflusal® Forspiro® is currently granted general reimbursement in Denmark.

Sandoz wish to comment on the evaluation and conclusions made by Medicintilskudsnævnet in their re-evaluation of R03 medicines for the treatment of asthma and COPD.

If Medicintilskudsnævnet has any questions to the comments or issues raised by Sandoz, do not hesitate to contact us for further discussion and information.

We look forward to hearing from you.

Kind regards

Nicolas Bouchet
Head Respiratory Nordic

Andreas Søderman
Medical Affairs Manager

Edvard Thomsens Vej 14
2300 Copenhagen S
Denmark
CVR-nr.: 27744532

Phone +45 63951000
Fax +45 63951001
respiratory.danmark@sandoz.com
www.sandoz.dk

SANDOZ
a Novartis company

Introduction

The reimbursement board under the Danish ministry of health has re-evaluated products in the ATC group R03 covering medicines for the treatment of obstructive pulmonary diseases.

Sandoz is satisfied with the current outcome where AirFluSal® Forspiro® keeps general reimbursement. However, Sandoz wishes to comment on the reevaluation as such.

Substitutable generics vs non-substitutable generics

The introduction of substitutable generics in 1991 has been a key driver for cost savings for the Danish healthcare system. The current system does not enforce a regulated price discount once generics are introduced, but lets the market forces determine the pricing. In such a setup it is obvious that the higher the number of generic players interested in being present on the market, the higher the potential savings for the Danish society. This system works because it allows the generic industry to generate profits and at the same time ensures huge savings for society. If – for some reason – the generic industry could not stay profitable in such a setup, they would exit the market and society would lose as prices would be kept at originator levels due to the lack of competition.

However, in a device driven market with non-substitutable generics, the above described market forces become obsolete. In this market the physicians are the decision makers and it lies entirely on their shoulders whether the Danish society should benefit from the introduction of lower priced generic alternatives. As with substitutable generics, it is key that the generic industry also is able to profit in a non-substitutable setup. If it is, it will secure even higher savings for the Danish society in the future as the generic players will continue to introduce alternatives. Unfortunately, the current re-evaluation is likely to reduce the incentive for generics to enter the market of non-substitutable generics, and thereby only save money for the Danish society in the short run but not in the long run.

Likely outcome of the current re-evaluation

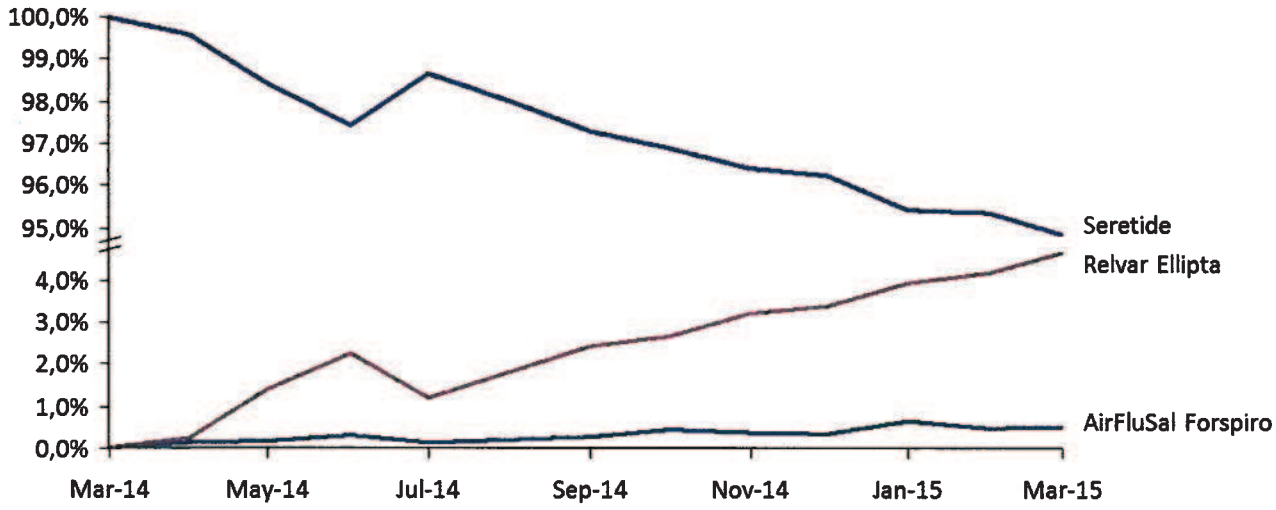
The most likely outcome of the current re-evaluation is that most originators challenged by cheaper generic alternatives will reduce their current prices to the level of the generic alternatives to keep their market share. This has been observed in Sweden, where the Swedish Medical Product Agency (MPA) made a re-evaluation of all ICS/LABA combinations very similar to the Danish hearing. During the period of the hearing, the originators offered significant price reductions and thereby reduced the price gap to the generic alternatives significantly. As a consequence of the price reduction, the entire re-evaluation was canceled by MPA.[1]

In Norway the Norwegian Medical Agency (NoMA) went as far as to suggest generic substitution between Seretide® Discus® and Airflusal® Forpiro®.[2] After the public hearing where most

[1] http://www.tlv.se/lakemedel/omprovning-av-lakemedel/avslutade-omprovningar/Omprovning-av-kombinationslakemedel-for-behandling-av-astma-och-KOL-avskrivs/ (published December 5th, 2014)
[2] HØRING OM OPPTAK PÅ BYTTELISTEN, Staten legemiddelverk, March 5th, 2014

stakeholders where negative towards substitution and much media attention the originator reduced their price significantly – thereby removing the price gap to the generic alternative – and NoMA decided not to make the two products substitutable.[3] Due to this Airflusal® Forspiro® is struggling to penetrate the Norwegian market, while in the meantime the originator has bought time to switch their patients to their new patent protected combination treatment Relvar® Ellipta® (see figure below).[4]

Figure 1: DDD Market Share Development in Norway



Source: IMS Health
Note: Market is defined as the combination of Seretide®, Relvar® Ellipta® and AirFluSal® Forspiro®

In both Sweden and Norway, society has been secured major savings in the short run. Unfortunately, at the same time it has reduced the incentive for the generic industry to continue developing generic alternatives in a non-substitutable market in the long run.

Development of new inhalers

As the devices used to deliver asthma and COPD medication are patented longer than the active ingredients, the generic industry is forced to develop and manufacture new and innovative devices for their generic alternatives. This is of course a complex, cumbersome and very expensive task to undertake, but it has shown to be beneficial for the patients as well. Several of the new inhalers introduced with generic alternatives offer improvement to the existing devices. As an example the Forspiro® device features an innovative patient-friendly design with multiple feedback

[3] http://slv.no/Nyheter/Blaa_resept_og_pris/Sider/Lavere-priser-på-kombinasjonspreparater-mot-KOLS-og-astma.aspx (published July 10th, 2014)

[4] July 11th 2014 IRF made an evaluation of Relvar® Ellipta® with the following conclusion: *Når kombinationsbehandling er indiceret, er det IRF's samlede vurdering, at Relvar Ellipta ikke demonstrerer væsentlige terapeutiske forbedringer i astma/KOL behandlingen, og at der findes billigere alternativer afhængigt af sygdommens sværhedsgrad og doseringsbehov. IRF vurderer, at der forekommer betydelige klasseffekter indenfor steroid og LABA grupperne, hvorfor patienter med astma eller KOL altid bør behandles med de billigste lægemiddelanaloger i det billigste inhalatorsystem.*
http://www.irf.dk/dk/anmeldelser/praeparatanmeldelser/relvar_ellipta_fluticasonfuroatvilanterol.htm

mechanisms which can help patients address their lack of adherence.[5] As an example, the clear use of colour, form and visual and tactile feedback of the Forspiro® device helps to guide the user to operate the device correctly. The device offers the following cues for the user:

- Showing the movement of the blister and dose number as the dose is advanced
- Audible clicks to confirm the correct opening and closing of the device and mouthpiece
- Visual inspection of the used blisters to give confidence that the device has been used correctly[6]

So while the introduction of new and more innovative inhalers is a clear benefit for patients and society as such, it also significantly reduces the industry's ability to set as aggressive prices as society is used to on regular substitutable products.

Sandoz recommendation

By using the generic entry to the R03 market to force down the price of originator products, the incentive to switch to generic alternatives will diminish if not completely disappear. This will hinder the generic players to gain market share in a highly competitive market and thus also the ability to make profitable business going forward. While it is in the interest of society to save as much as possible, it must also be in the interest of society to have systems that enables generic manufactures to profit, and thereby continue to have an incentive to develop and introduce new non-substitutable generics in the future.

If Sandoz and other generic manufactures should keep bringing new non-substitutable generics to the Danish market, alternatives to driving down originator prices should be identified and implemented. As an example Medicintilskudsnævnet could implement similar reimbursement as for substitutable products by simply only giving originator products reimbursement up to the level of the cheapest generic alternative. In addition, pharmacies could be obliged to inform the patients about the cheaper non-substitutable alternatives.

Sandoz sincerely hopes that Medicintilskudsnævnet will take the above comments into consideration before finalizing their re-evaluation of the R03 market.

[5] Patients non-adherence to their asthma or COPD treatment is a significant problem in Denmark and negatively impacts patient outcomes: C. B. Barnes and C. S. Ulrik, "Asthma and Adherence to Inhaled Corticosteroids: Current Status and Future Perspectives," Respir. Care 60(3), 455 (2015).

[6] J. C. Virchow, et al., "Identifying the features of an easy-to-use and intuitive dry powder inhaler for asthma and chronic obstructive pulmonary disease therapy: results from a 28-day device handling study, and an airflow resistance study," Expert. Opin. Drug Deliv. 11(12), 1849 (2014).

Respiratory

Medicintilskudsnævnet
Sekretariatet
Axel Heides Gade 1
2300 København S

17. 4. 2015

Høringssvar til forslaget til tilskudsstatus for medicin mod astma og KOL

TEVA Denmark A/S (Teva) ønsker hermed at gøre indsigelse mod Medicintilskudsnævnets forslag til indstilling af 19. januar 2015 "Revurdering af tilskudsstatus for lægemidler mod astma og KOL i ATC-gruppe R03".

Teva er indehaver af markedsføringstilladelsen for Aerobec (beclometason dipropionat (HFA)) inhalationsspray, opløsning (R03BA01). Vi har derfor en væsentlig interesse i Medicintilskudsnævnets indstilling og mener, at der er behov for at revurdere den beregning, som Medicintilskudsnævnet lægger til grund for at anbefale, at Aerobec/beclometason (HFA) ændrer tilskudsstatus fra "generelt tilskud" til "generelt klausuleret tilskud".

1. Baggrunden

Medicintilskudsnævnet har valgt at anbefale, at de billigste inhalationsspray og inhalationspulvere i hver lægemiddelgruppe bevarer generelt tilskud, og at de dyreste lægemidler inden for hver gruppe ændrer tilskudsstatus til "generelt klausuleret tilskud".

Medicintilskudsnævnet har dog valgt at betragte de fem forskellige glucocorticoider ICS (beclometason (R03BA01), budesonid (R03BA02), fluticason (R03BA05), mometason (R03BA07) og ciclesonid (R03BA08)), som ligeværdige med hensyn til effekt og bivirkninger og lægger de behandlingspriser, der kan beregnes ud fra de ækvieffektive doser ved astma anført i IRF's Nationale Rekommandationsliste, til grund for vurderingen.

Medicintilskudsnævnet anfører: at af inhalationsspray er fluticason, ciclesonid og budesonid (ikke markedsført længere) billigst med en behandlingspris på kr. 3,03 – kr. 7,32, mens beclometason inhalationsspray er anført med en behandlingspris på kr. 11,12 – kr. 15,80. Sidstnævnte behandlingspris er imidlertid ikke korrekt beregnet.

2. Ad Bilag C, kolonne 7 "Gns. laveste behandlingspris per døgn (kr.)"

Den sandsynlige forklaring er, at Medicintilskudsnævnet i forslaget til revurderingen har anvendt den ækvieffektive dosis for beclometason for voksne på 800-1000 µg, som fremgår af tabellen side 1 i IRF Nationale Rekommandationsliste: "Rekommanderet (med ækvieffektive doser ved astma)", jf. ref. 2. Denne ækvieffektive dosis på 800-1000 µg er den ækvieffektive dosis for beclometason inhalationspulver og ikke for beclometason inhalationsspray (HFA), jf. ref. 4 Korrespondance med Institut for Rationel Farmakoterapi.

I tabellen er der en notemarkering ud for beclometason, men forklaringen findes ikke i umiddelbar tilknytning til tabellen. Senere i rekommandationen under afsnittet "Effekt" diskuterer IRF dosisforholdene og anfører: "beclometason inhalationspulver: HFA-beclometason inhalationsspray er ækvieffektive i dosisforholdet 2,5:1". Heraf følger, at den ækvieffektive dosis for HFA-beclometason inhalationsspray er 320-400 µg.

Det ser således ud til, at Medicintilskudsnævnet fejlagtigt har anvendt den ækvieffektive dosis for beclometason inhalationspulver (800-1000 µg) til selve udregningen i Bilag C, kolonne 7 "gns. laveste behandlingspris per døgn (kr.)" og ikke den ækvieffektive dosis for beclometason inhalationsspray-HFA (320-400 µg).

Ved anvendelse af den korrekte ækvieffektive dosis for beclometason inhalationsvæske-HFA vil den "gennemsnitlige laveste behandlingspris per døgn (kr.)" ændres fra intervallet kr. 11,12 – kr. 15,80 til intervallet kr. 4,83 – kr. 6,32 og vil således ligge inden for intervallet af de andre inhalationsspray i gruppen af glucocorticoider: fluticason, ciclesonid og budesonid med en behandlingspris på kr. 3,03 – kr. 7,32 og som har beholdt "generelt tilskud". Beregningerne fremgår af bilag 1.

3. Ad Bilag C, kolonne 3 "Anvendt dosis"

For god orden skyld vil vi også gøre opmærksom på, at der i Bilag C, kolonne 3 "Anvendt dosering", anføres en dosering på 400 – 500 µg for beclometason inhalationsspray. Det ser ud til at være den ækvieffektive dosis fra en tidligere formulering af beclometason dipropionate, som var en formulering med drivgassen clorofluorocarbon propellant (CFC), som nu er forbudt og derfor ikke længere er markedsført i Danmark.

Den nuværende formulering af Aerobec (beclometason dipropionate) inhalationsspray indeholder drivgassen hydrofluoroalkane propellant (HFA) og den ækvieffektive dosis af denne formulering ligger på 320-400 mikrogram, jf. ref. 2 tabellen s. 1 og afsnit "Effekt".

3.1 Farmakokinetik Beclometason ved anvendelse af de to drivgasser CFC og HFA

Den farmakokinetiske profil af Aerobec (beclometason dipropionate) inhalationsspray HFA viser, at maksimun serumkoncentration for total BOH (total af beclometasondipropionat og –monopropionat) niveauet efter en enkelt dosis eller multiple doser opnås efter 30 minutter. Maksimumværdien er ca. 2ng/ml efter den højest anbefalede dosis på 800 mikrogram og serumkoncentrationen efter 100, 200 og 400 mikrogram er proportional, jf. ref.1. Produktresumé for Aerobec inhalationsspray, opløsning, pkt. 5.2.

Både i enkelt-dosis og multiple-dosis farmakokinetiske studier er en dosis på 200 mikrogram Aerobec (HFA-beclometason dipropionate) inhalationsspray fundet sammenlignelig i total BOH-koncentrationer med en dosis på 400 mikrogram af en CFC-beclometason dipropionat aerosol. Disse studier var den videnskabelige baggrund for at undersøge lavere totale daglige doser af Aerobec med samme kliniske effekt som den tidligere formulering CFC-beclometason dipropionat aerosol, jf. ref. 1. Produktresume for Aerobec inhalationsspray, opløsning, pkt. 5.2.

Start og vedligeholdelsesdosis for Aerobec HFA-beclometason til behandling af mild til moderat astma hos voksne er 50-200 mikrogram 2 gange dagligt og for

svær astma op til 400 mikrogram 2 gange dagligt. Maksimum anbefalet daglig dosis er 800 mikrogram, jf. ref. 1. Produktresumé for Aerobec inhalationsspray, opløsning, pkt. 4.2.

Teva forventer, at Medicintilskudsnævnet finder forskellene mellem de ækvi-effektive doser for beclometason, inhalationspulver (800-1000 µg); beclometason, inhalationsspray-CFC (400-500 µg) og beclometason inhalations- spray-HFA (320–400 µg) tilstrækkelig belyst til at ændre den "gennemsnitlige laveste behandlings-pris pr. døgn (kr.)" til at ligge inden for intervallet af de billigste glucocorticoider (ICS) og derfor indstiller, at inhalationsspray (HFA) med indholdsstoffet beclometason beholder generelt tilskud.

Hvis Medicintilskudsnævnet måtte have spørgsmål eller bemærkninger til ovenstående, står Teva gerne til rådighed med yderligere oplysninger.

Med venlig hilsen
Betina Liliendal
Site Manager & Head of Brands
Teva Denmark A/S

Vgs. Lyngby 16 April 2015

Referenceliste

1. Produktresumé Aerobec inhalationsspray, opløsning og Aerobec Autohaler, inhalationsspray, opløsning. 22. juli 2011.
2. Institut for Rationel Farmakoterapi (IRF) Nationale Rekommandationsliste for ATC-kode R03: Midler mod obstruktiv lungesygdomme, 2009.
3. Retningslinjer for vurdering og sammenligning af lægemidler ved revurdering af tilskudsstatus, 4. juli 2006, opdateret 3. juli 2012.
4. Korrespondance med Institut for Rationel Farmakoterapi.

Respiratory

Bilag 1 Beregning af "gns. laveste behandlingspris per døgn".
Aerobec/beclometason HFA ækvieffektiv dosis 320-400 µg, jf. ref. 2.

Varenr.	Lægemiddelform	styrke	Gns. Enhedspris *1	Ækvieffektiv dosis	Gns. laveste behandlingspris per døgn (kr.)*3
375772	inhalationsspray, opløsning	50 µg/dosis	1,39	320-400 µg	
135855	**inhalationsspray, opløsning**	**100 µg/dosis**	**1,51**	**320-400 µg**	**4,83-6,04**
370742	Autohaler, inhalationsspray, opløsning	50 µg/dosis	1,45	320-400 µg	
370759	**Autohaler inhalationsspray, opløsning**	**100 µg/dosis**	**1,58**	**320-400 µg**	**5,06-6,32**

*1 Gennemsnitlig laveste behandlingspris per døgn, beregnet over 6 prisperioder (27.10.2014 til 5.1.2015)
*2 Institut for Rationel Farmakoterapi (IRF) Nationale Rekommandationsliste for ATC-kode R03: Midler mod obstruktiv lungesygdomme, 2009.
*3 Styrken 100 µg må forventes at repræsentere de mest relevante sammenlignelige behandlingstilbud, jf. ref.3

22. juli 2011

PRODUKTRESUMÉ

for

Aerobec Autohaler, inhalationsspray, opløsning

0. D.SP.NR.
8488

1. LÆGEMIDLETS NAVN
Aerobec Autohaler

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING
Beclometasondipropionat 50 mikrogram/dosis og 100 mikrogram/dosis

Hjælpestof: Indeholder 4,74 mg ethanol pr. dosis.
Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM
Inhalationsspray,opløsning.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer
Forebyggelse af asthma bronchiale.

4.2 Dosering og indgivelsesmåde
Aerobec Autohaler er kun beregnet til oral inhalation

Børn fra 5 år og opefter:
Mild til moderat astma: 100 mikrogram pr. dag fordelt på 2 doser.
Svær astma: 200 mikrogram pr. dag fordelt på 2 doser.
Den maksimale anbefalede daglige dosis til børn er 200 mikrogram pr. dag fordelt på flere doser.

Voksne:
Start- og vedligeholdelsesdosis:
Mild til moderat astma: 50 - 200 mikrogram 2 gange daglig.
Svær astma: Dosis op til 400 mikrogram 2 gange daglig. Maksimum anbefalet daglig dosis er 800 mikrogram.

Den samme totale daglige dosis i mikrogram fra henholdsvis Aerobec Autohaler 50 mikrogram/dosis og Aerobec Autohaler 100 mikrogram/dosis giver samme kliniske effekt.

For at Aerobec Autohaler skal være effektiv, skal den anvendes regelmæssigt. Når patientens symptomer er under tilfredsstillende kontrol, kan dosis gradvist reduceres til laveste effektive vedligeholdelsesdosis.

Patienten bør både læse patientinformationen før brug, samt instrueres grundigt i korrekt brug af inhalationssprayen herunder at man skal skylle munden og spytte ud efter hver inhalation for at undgå candidiasis.

Beholderen er under tryk. Må ikke punkteres eller brændes, heller ikke når den er tømt.

Hvis patienten har behov for en spacer, kan Aerobec Autohaler bruges med Aerochamber Plus ^{TM} da den ekstrafine partikelfraktion bibeholdes.

Aerobec Autohaler spray indeholder en opløsning af BDP (Beclometasondipropionat) i drivgassen.

Aerobec Autohaler afgiver en konstant dosis ved hvert pust:
- uanset om beholderen rystes før brug eller ej
- uden at der er behov for at patienten holder pause mellem hver dosis
- uanset opbevaringsretning eller perioder på op til 14 dage, hvor sprayen ikke benyttes
- også ved temperatur ned til -10 grader Celcius.

Specielle patientgrupper:
Der er ingen klinisk erfaring med behandling af patienter med nedsat lever- eller nyrefunktion.

4.3 Kontraindikationer
Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne.

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen
Bør ikke anvendes til akut behandling af astmaanfald eller status asthmaticus, her skal anvendes en korttidsvirkende bronkodilatator, som patienten altid bør have på sig.

Behandling af astma bør følge et trinsvist skema, og patienten bør kontrolleres både klinisk og med lungefunktionsundersøgelse med henblik på dosistitrering.

Øget brug af korttidsvirkende bronkodilatatorer kan betyde, at astmaen er blevet forværret. Pludselig og tiltagende forværring af astmasymptomer er potentielt livstruende, og patienten bør tilses af en læge. Sådanne symptomer bør føre til overvejelse om øget steroiddosis.

Behandling med Aerobec Autohaler bør ikke seponeres pludseligt.

Som med andre inhalationssteroider skal der udvises forsigtighed hos patienter med aktiv lungetuberkulose; disse patienter bør kontrolleres regelmæssigt på lungeklinik.

Systemisk virkning kan opstå efter inhalation af steroider, især ved høje doser givet i længere perioder, men det er langt mindre sandsynligt end ved peroral steroidbehandling (se

pkt 4.9 "Overdosering"). Eventuel systemisk virkning kan omfatte binyrebarksuppression, væksthæmning hos børn og unge, nedsat knogletæthed, katarakt, glaukom og mere sjældent en række psykologiske eller adfærdsmæssige effekter, inklusive psykomotorisk hyperaktivitet, søvnforstyrrelser, angst, depression eller aggression (især hos børn). Det er derfor vigtigt, at astmapatienten tilses jævnligt, og at der reduceres til laveste effektive dosis (se pkt. 4.8 "Bivirkninger").

Ved anvendelse til børn bør forældre og barn rådgives om motion og samlet dagligt calcium kostindtag på minimum det for aldersgruppen anbefalede, evt. som kosttilskud.

Ved anvendelse til voksne bør patienten rådgives om motion og sufficient indtag af calcium og vitamin D (1.000 mg og 800 IE, henholdsvis), evt. som kosttilskud.

Inhalationssteroiddosis over 800µg/døgn i mere end 5 år bør medføre overvejelse om DXA-skanning (Dual Energy X-ray Absorptiometry) af hofte og ryg.

Højden bør måles jævnligt på børn i langtidsbehandling med inhalerede kortikosteroider.

Ved de anbefalede doser forbliver binyrebarkfunktionen sædvanligvis normal. Inhalationsbehandlingen med Aerobec Autohaler bør minimere behovet for perorale steroider. Patienter, der har været i behandling med høje doser steroider, er i risiko for nedsat binyrebarkfunktion i længere tid. Denne risiko bør altid tages i betragtning i stresssituationer, herunder kirurgiske indgreb, og relevant steroiddosis vurderes, eventuelt med bistand fra specialist (se pkt. 4.9 "Overdosering").

Patienter, som har svækket adrenokortikal funktion, bør have et advarselskort som indikerer, at de behøver supplerende systemisk steroid i perioder med stress f.eks. operation, infektion eller forværring af astmaanfald.

Orale svampeinfektioner synes at kunne kontrolleres hurtigt med lokal antimykotisk behandling.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Ingen kendte
Den suppressive virkning på adrenalfunktionen er additiv, hvis anvendelse sker samtidig med anvendelse af systemiske - eller intranasale steroider.

Ethanol:
Da præparatet indeholder ethanol, er der en teoretisk mulighed for interaktion hos patienter, der behandles med disulfiramum eller metronidazol. Mængden af ethanol er lille, men kan måske være stor nok til at udløse en reaktion hos særlig følsomme patienter.

4.6 Graviditet og amning

Graviditet:
Bør kun anvendes med forsigtighed til gravide, og de forventede fordele for moderen skal kunne opveje den mulige risiko for fostret. Risikoen for intrauterin væksthæmning og binyrebarksuppression hos nyfødte skal tages i betragtning.
Teratogent i dyreforsøg, men et inhalationsreproduktions-studie hos rotter har ikke ved de her opnåede koncentrationer givet holdepunkter for dette.
Ingen meddelelser om human teratogenicitet.

Dyreforsøg med drivgassen norflurane (HFA-134a) har ikke vist skadelig virkning på drægtige rotter og kaniner.

Amning:
Beclometasondipropionat kan anvendes i ammeperioden.
Beclometason udskilles i modermælk, men det absorberes i så ringe grad, at de opnåede koncentrationer i modermælk ikke frembyder risiko for det ammede barn.

Dyreforsøg med drivgassen norflurane (HFA-134a) har ikke vist skadelig virkning på afkommet hos diegivende rotter og kaniner.

4.7 Virkninger på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner

Ikke mærkning

Aerobec Autohaler påvirker ikke eller i ubetydelig grad evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner.

4.8 Bivirkninger

5 % af de behandlede patienter kan forventes at få bivirkninger.
De almindeligste bivirkninger er candidiasis i munden eller svælget, hæshed, hoste, irritation og ømhed i svælget.

Infektioner og parasitære sygdomme Almindelig (≥1/100 til <1/10) Meget sjælden (<1/10.000, inklusive enkeltstående rapporter)	Candidiasis i mund og svælg. Eosinofil pneumoni.
Immunsystemet Sjælden (≥1/10.000 til <1/1.000)	Allergiske reaktioner: angioødem i tunge, læber og ansigt; anafylaktisk shock.
Det endokrine system Meget sjælden (<1/10.000, inklusive enkeltstående rapporter)	Suppression af binyrebarken (systemisk virkning), vækshæmning hos børn og unge (systemisk virkning).
Psykiske forstyrrelser Ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data)	Psykomotorisk hyperaktivitet, søvnforstyrrelser, angst, depression, aggression, adfærdsændringer (overvejende hos børn).
Øjne Meget sjælden (<1/10.000, inklusive enkeltstående rapporter)	Katarakt, glaukom (systemisk virkning).
Luftveje, thorax og mediastinum Almindelig (≥1/100 til <1/10) Sjælden (≥1/10.000 til <1/1.000)	Hoste, hæshed, irritation og ømhed i svælget. Paradoks bronkospasme.
Mave.tarm-kanalen Sjælden (≥1/10.000 til <1/1.000)	Kvalme.

Hud og subkutane væv Meget sjælden (<1/10.000, inklusive enkeltstående rapporter)	Urtikaria, udslæt, pruritus, erytem, tendens til blå mærker og purpura, hudatrofi.
Knogler, led, muskler og bindevæv Meget sjælden (<1/10.000, inklusive enkeltstående rapporter)	Nedsat knoglemineraltæthed (systemisk virkning).

4.9 Overdosering

Symptomer:
Akut overdosering giver normalt ikke problemer. Den eneste skadelige virkning efter et stort antal pust over en kort periode, er undertrykkelse af binyrebarkfunktionen.

Hvis meget store doser af beclometasondipropionat bliver taget over en længere periode, kan der opstå en grad af atrofi af binyrebarken i tillæg til binyrebarksuppressionen.

Behandling:
Akut overdosering: Der er ikke behov for akutte forholdsregler. Behandlingen med beclometason bør fortsættes med den effektive vedligeholdelsesdosis, og binyrebarkfunktionen genoprettes automatisk indenfor 1-2 dage.

Længere tids overdosering: Patienten skal behandles som steroidafhængig og overføres til en passende vedligeholdelsesdosis med systemisk steroid f.eks. prednisolon. Når tilstanden er stabiliseret, skal patienten fortsætte behandlingen med inhalation af beclometason med den anbefalede dosis.

4.10 Udlevering

B

5. FARMAKOLOGISKE OPLYSNINGER

5.0 Terapeutisk klassifikation

R 03 BA 01. Midler mod obstruktiv lungesygdom, glucocorticoider til inhalation.

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Inhaleret beclometasondipropionat er et kendt stof i astmabehandlingen. Det er et syntetisk glukokortikoid og har en lokal anti-inflammatorisk effekt i lungerne uden nogen signifikant systemisk effekt i normalt anvendte doser.

Farmakodynamiske undersøgelser hos patienter med mild astma, der fik Aerobec Autohaler i 14 dage viser, at der er en lineærsammenhæng mellem kortisol suppression, administreret dosis og det totale serum BOH (total af beclometasondipropionat og -monopropionat) niveau.

Ved en daglig dosis på 800 mikrogram Aerobec Autohaler var undertrykkelsen af kortisol sammenlignelig med den, der blev observeret med den samme daglige dosis af CFC-BDP.
Dette indikerer, at der er en bred sikkerhedsmargin, når Aerobec Autohaler administreres i lavere doser end CFC præparatet.

5.2. Farmakokinetiske egenskaber

Den farmakokinetiske profil af Aerobec Autohaler viser, at maksimum serumkoncentration for total BOH efter en enkelt dosis eller multiple doser opnås efter 30 minutter. Maksimum-

værdien er ca. 2 ng/ml efter den højest anbefalede dosis på 800 mikrogram, og serumkoncentrationen efter 100, 200 og 400 mikrogram er proportional.

Både i enkelt-dosis og multiple-dosis farmakokinetiske studier er en dosis på 200 mikrogram Aerobec Autohaler fundet sammenlignelig i total BOH-koncentrationer med en dosis på 400 mikrogram af en CFC- beclometasondipropionat aerosol.
Dette var den videnskabelige baggrund for at undersøge lavere totale daglige doser af Aerobec Autohaler for at opnå samme kliniske effekt.

Farmakokinetiske studier hos pædiatriske patienter viser, at AUC (17-BMP) for Aerobec Autohaler administreret via en autohaler i doser på 200 mikrogram er stort set identisk med AUC administreret via en CFC-BDP inhalator med spacer i doser på 400 mikrogram.

Der er ikke foretaget farmakokinetiske studier med Aerobec Autohaler på andre specielle patientgrupper.

Beclometasondipropionat og dets metabolitter udskilles hovedsagelig med fæces. Mellem 10 og 15% af en oral dosis udskilles i urinen, som både konjugeret og frie metabolitter af stoffet.

5.3 Prækliniske sikkerhedsdata

Norflurane (drivgas HFA-134a)

Dyrestudier med HFA-134a har ikke vist at have signifikant farmakologiske virkninger bortset fra i meget høje koncentrationer, hvor en bedøvende og relativ svag hjerteeffekt blev set. Potensen af hjerteeffekten var mindre end den, der ses med CFC-11 (triklorfluoromethan).
I toksikologiske studier indikerede gentagne høje doseringer med HFA-134a, at sikkerhedsmargin baseret på systemisk eksposition ville være i en størrelsesorden af 2200, 1314 og 381 hos mus, rotter og hunde i forhold til mennesker.

Der er ingen grund til at betragte HFA-134a som specielt mutagen, klastogen eller karcinogen bedømt fra in vitro og in vivo studier, der inkluderer langtidsadministration af inhalation til gnavere.

Aerobec Autohaler
Sikkerhedsforsøg med produktet til rotter og hunde viste meget få bivirkninger.
Disse bivirkninger forbindes normalt med steroid påvirkning inklusiv forandringer i lymfevævet så som vægtreduktion af thymus, binyrer og milt.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpestoffer

Norflurane (HFA-134a) og ethanol.

6.2 Uforligeligheder

Ingen kendte.

6.3 Opbevaringstid

3 år.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Må ikke opbevares ved temperaturer over 30°C.
Beskyttes mod frost og direkte sollys.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

10 ml aluminium beholder forseglet med en 50 µl doseringsventil og sat sammen med en plasticudløser og et mundstykke.

Pakningsstørrelser: 1 spraybeholder med 100 doser og 1 spraybeholder med 200 doser.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

6.6 Regler for destruktion og anden håndtering

Ingen særlige forholdsregler.

7. INDEHAVER Af MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Teva Denmark A/S
Parallelvej 10
2800 Kgs. Lyngby

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER

50 mikg/dosis: 13987
100 mikg/dosis: 13988

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE

5. maj 1992

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

22. juli 2011

22. juli 2011

PRODUKTRESUMÉ

for

Aerobec, inhalationsspray, opløsning

0. D.SP.NR.
8488

1. LÆGEMIDLETS NAVN
Aerobec

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING
Beclometasondipropionat 50 mikrogram/dosis og 100 mikrogram/dosis

Hjælpestof: Indeholder 4,74 mg ethanol pr. dosis.
Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM
Inhalationsspray,opløsning.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer
Forebyggelse af asthma bronchiale.

4.2 Dosering og indgivelsesmåde
Aerobec er kun beregnet til oral inhalation

Børn fra 5 år og opefter:
Mild til moderat astma: 100 mikrogram pr. dag fordelt på 2 doser.
Svær astma: 200 mikrogram pr. dag fordelt på 2 doser.
Den maksimale anbefalede daglige dosis til børn er 200 mikrogram pr. dag fordelt på flere doser.

Voksne:
Start- og vedligeholdelsesdosis:
Mild til moderat astma: 50 - 200 mikrogram 2 gange daglig.

Svær astma: Dosis op til 400 mikrogram 2 gange daglig. Maksimum anbefalet daglig dosis er 800 mikrogram.

Den maksimale anbefalede daglige dosis til børn er 200 mikrogram pr. dag fordelt på flere doser. Kan med fordel doseres i Aerochamber Plus ™ spacer.
Den samme totale daglige dosis i mikrogram fra henholdsvis Aerobec 50 mikrogram/dosis og Aerobec 100 mikrogram/dosis giver samme kliniske effekt.

For at Aerobec inhalationsspray skal være effektiv, skal den anvendes regelmæssigt. Når patientens symptomer er under tilfredsstillende kontrol, kan dosis gradvist reduceres til laveste effektive vedligeholdelsesdosis.

Patienten bør både læse patientinformationen før brug, samt instrueres grundigt i korrekt brug af inhalationssprayen herunder at man skal skylle munden og spytte ud efter hver inhalation for at undgå candidiasis.

Beholderen er under tryk. Må ikke punkteres eller brændes, heller ikke når den er tømt.

Hvis patienten har behov for en spacer, kan Aerobec bruges med Aerochamber Plus ™ da den ekstrafine partikelfraktion bibeholdes.
Aerobec spray indeholder en opløsning af BDP (Beclometasondipropionat) i drivgassen.

Aerobec afgiver en konstant dosis ved hvert pust:
- uanset om beholderen rystes før brug eller ej
- uden at der er behov for at patienten holder pause mellem hver dosis
- uanset opbevaringsretning eller perioder på op til 14 dage, hvor sprayen ikke benyttes
- også ved temperatur ned til -10 grader Celcius.

Specielle patientgrupper:
Der er ingen klinisk erfaring med behandling af patienter med nedsat lever- eller nyrefunktion.

4.3 Kontraindikationer
Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne.

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen
Bør ikke anvendes til akut behandling af astmaanfald eller status asthmaticus, her skal anvendes en korttidsvirkende bronkodilatator, som patienten altid bør have på sig.

Behandling af astma bør følge et trinsvist skema, og patienten bør kontrolleres både klinisk og med lungefunktionsundersøgelse med henblik på dosistitrering.

Øget brug af korttidsvirkende bronkodilatatorer kan betyde, at astmaen er blevet forværret. Pludselig og tiltagende forværring af astmasymptomer er potentielt livstruende, og patienten bør tilses af en læge. Sådanne symptomer bør føre til overvejelse om øget steroiddosis.

Behandling med Aerobec bør ikke seponeres pludseligt.

Som med andre inhalationssteroider skal der udvises forsigtighed hos patienter med aktiv lungetuberkulose; disse patienter bør kontrolleres regelmæssigt på lungeklinik.

Systemisk virkning kan opstå efter inhalation af steroider, især ved høje doser givet i længere perioder, men det er langt mindre sandsynligt end ved peroral steroidbehandling (se pkt 4.9 "Overdosering"). Eventuel systemisk virkning kan omfatte binyrebarksuppression, væksthæmning hos børn og unge, nedsat knogletæthed, katarakt, glaukom og mere sjældent en række psykologiske eller adfærdsmæssige effekter, inklusive psykomotorisk hyperaktivitet, søvnforstyrrelser, angst, depression eller aggression (især hos børn). Det er derfor vigtigt, at astmapatienten tilses jævnligt, og at der reduceres til laveste effektive dosis (se pkt. 4.8 "Bivirkninger").

Ved anvendelse til børn bør forældre og barn rådgives om motion og samlet dagligt calcium kostindtag på minimum det for aldersgruppen anbefalede, evt. som kosttilskud.

Ved anvendelse til voksne bør patienten rådgives om motion og sufficient indtag af calcium og vitamin D (1.000 mg og 800 IE, henholdsvis), evt. som kosttilskud.

Inhalationssteroiddosis over 800µg/døgn i mere end 5 år bør medføre overvejelse om DXA-skanning (Dual Energy X-ray Absorptiometry) af hofte og ryg.

Højden bør måles jævnligt på børn i langtidsbehandling med inhalerede kortikosteroider.

Ved de anbefalede doser forbliver binyrebarkfunktionen sædvanligvis normal. Inhalationsbehandlingen med Aerobec bør minimere behovet for perorale steroider. Patienter, der har været i behandling med høje doser steroider, er i risiko for nedsat binyrebarkfunktion i længere tid. Denne risiko bør altid tages i betragtning i stresssituationer, herunder kirurgiske indgreb, og relevant steroiddosis vurderes, eventuelt med bistand fra specialist (se pkt. 4.9 "Overdosering").

Patienter, som har svækket adrenokortikal funktion, bør have et advarselskort som indikerer, at de behøver supplerende systemisk steroid i perioder med stress f.eks. operation, infektion eller forværring af astmaanfald.

Orale svampeinfektioner synes at kunne kontrolleres hurtigt med lokal antimykotisk behandling.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Ingen kendte
Den suppressive virkning på adrenalfunktionen er additiv, hvis anvendelse sker samtidig med anvendelse af systemiske - eller intranasale steroider.

Ethanol:
Da præparatet indeholder ethanol, er der en teoretisk mulighed for interaktion hos patienter, der behandles med disulfiramum eller metronidazol. Mængden af ethanol er lille, men kan måske være stor nok til at udløse en reaktion hos særlig følsomme patienter.

4.6 Graviditet og amning

Graviditet:
Bør kun anvendes med forsigtighed til gravide, og de forventede fordele for moderen skal kunne opveje den mulige risiko for fostret. Risikoen for intrauterin væksthæmning og binyrebarksuppression hos nyfødte skal tages i betragtning.
Teratogent i dyreforsøg, men et inhalationsreproduktions-studie hos rotter har ikke ved de her opnåede koncentrationer givet holdepunkter for dette.

Ingen meddelelser om human teratogenicitet.

Dyreforsøg med drivgassen norflurane (HFA-134a) har ikke vist skadelig virkning på drægtige rotter og kaniner.

Amning:
Beclometasondipropionat kan anvendes i ammeperioden.
Beclometason udskilles i modermælk, men det absorberes i så ringe grad, at de opnåede koncentrationer i modermælk ikke frembyder risiko for det ammede barn.

Dyreforsøg med drivgassen norflurane (HFA-134a) har ikke vist skadelig virkning på afkommet hos diegivende rotter og kaniner.

4.7 Virkninger på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner

Ikke mærkning

Aerobec påvirker ikke eller i ubetydelig grad evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner.

4.8 Bivirkninger

5 % af de behandlede patienter kan forventes at få bivirkninger.
De almindeligste bivirkninger er candidiasis i munden eller svælget, hæshed, hoste, irritation og ømhed i svælget.

Infektioner og parasitære sygdomme Almindelig (≥1/100 til <1/10) Meget sjælden (<1/10.000, inklusive enkeltstående rapporter)	Candidiasis i mund og svælg. Eosinofil pneumoni.
Immunsystemet Sjælden ((≥1/10.000 til <1/1.000)	Allergiske reaktioner: angioødem i tunge, læber og ansigt; anafylaktisk shock.
Det endokrine system Meget sjælden (<1/10.000, inklusive enkeltstående rapporter)	Suppression af binyrebarken (systemisk virkning), væksthæmning hos børn og unge (systemisk virkning).
Psykiske forstyrrelser Ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data)	Psykomotorisk hyperaktivitet, søvnforstyrrelser, angst, depression, aggression, adfærdsændringer (overvejende hos børn).
Øjne Meget sjælden (<1/10.000, inklusive enkeltstående rapporter)	Katarakt, glaukom (systemisk virkning).
Luftveje, thorax og mediastinum Almindelig (≥1/100 til <1/10) Sjælden (≥1/10.000 til <1/1.000)	Hoste, hæshed, irritation og ømhed i svælget. Paradoks bronkospasme.
Mave-tarm-kanalen Sjælden (≥1/10.000 til <1/1.000)	Kvalme.

Hud og subkutane væv Meget sjælden (<1/10.000, inklusive enkeltstående rapporter)	Urtikaria, udslæt, pruritus, erytem, tendens til blå mærker og purpura, hudatrofi.
Knogler, led, muskler og bindevæv Meget sjælden (<1/10.000, inklusive enkeltstående rapporter)	Nedsat knoglemineraltæthed (systemisk virkning).

4.9 Overdosering

Symptomer:

Akut overdosering giver normalt ikke problemer. Den eneste skadelige virkning efter et stort antal pust over en kort periode, er undertrykkelse af binyrebarkfunktionen.

Hvis meget store doser af beclometasondipropionat bliver taget over en længere periode, kan der opstå en grad af atrofi af binyrebarken i tillæg til binyrebarksuppressionen.

Behandling:

Akut overdosering: Der er ikke behov for akutte forholdsregler. Behandlingen med beclometason bør fortsættes med den effektive vedligeholdelsesdosis, og binyrebarkfunktionen genoprettes automatisk indenfor 1-2 dage.

Længere tids overdosering: Patienten skal behandles som steroidafhængig og overføres til en passende vedligeholdelsesdosis med systemisk steroid f.eks. prednisolon. Når tilstanden er stabiliseret, skal patienten fortsætte behandlingen med inhalation af beclometason med den anbefalede dosis.

4.10 Udlevering

B

5. FARMAKOLOGISKE OPLYSNINGER

5.0 Terapeutisk klassifikation

R 03 BA 01. Midler mod obstruktiv lungesygdom, glucocorticoider til inhalation.

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Inhaleret beclometasondipropionat er et kendt stof i astmabehandlingen. Det er et syntetisk glukokortikoid og har en lokal anti-inflammatorisk effekt i lungerne uden nogen signifikant systemisk effekt i normalt anvendte doser.

Farmakodynamiske undersøgelser hos patienter med mild astma, der fik Aerobec i 14 dage viser, at der er en lineærsammenhæng mellem kortisol suppression, administreret dosis og det totale serum BOH (total af beclometasondipropionat og -monopropionat) niveau.

Ved en daglig dosis på 800 mikrogram Aerobec var undertrykkelsen af kortisol sammenlignelig med den, der blev observeret med den samme daglige dosis af CFC-BDP.
Dette indikerer, at der er en bred sikkerhedsmargin, når Aerobec administreres i lavere doser end CFC præparatet.

5.2. Farmakokinetiske egenskaber

Den farmakokinetiske profil af Aerobec viser, at maksimum serumkoncentration for total BOH efter en enkelt dosis eller multiple doser opnås efter 30 minutter. Maksimumværdien er

ca. 2 ng/ml efter den højest anbefalede dosis på 800 mikrogram, og serumkoncentrationen efter 100, 200 og 400 mikrogram er proportional.

Både i enkelt-dosis og multiple-dosis farmakokinetiske studier er en dosis på 200 mikrogram Aerobec fundet sammenlignelig i total BOH-koncentrationer med en dosis på 400 mikrogram af en CFC- beclometasondipropionat aerosol.
Dette var den videnskabelige baggrund for at undersøge lavere totale daglige doser af Aerobec for at opnå samme kliniske effekt.

Farmakokinetiske studier hos pædiatriske patienter viser, at AUC (17-BMP) for Aerobec administreret via en autohaler i doser på 200 mikrogram er stort set identisk med AUC administreret via en CFC-BDP inhalator med spacer i doser på 400 mikrogram.

Der er ikke foretaget farmakokinetiske studier med Aerobec på andre specielle patientgrupper.

Beclometasondipropionat og dets metabolitter udskilles hovedsagelig med fæces. Mellem 10 og 15% af en oral dosis udskilles i urinen, som både konjugeret og frie metabolitter af stoffet.

5.3 Prækliniske sikkerhedsdata

Norflurane (drivgas HFA-134a)
Dyrestudier med HFA-134a har ikke vist at have signifikant farmakologiske virkninger bortset fra i meget høje koncentrationer, hvor en bedøvende og relativ svag hjerteeffekt blev set. Potensen af hjerteeffekten var mindre end den, der ses med CFC-11 (triklorfluoromethan).
I toksikologiske studier indikerede gentagne høje doseringer med HFA-134a, at sikkerhedsmargin baseret på systemisk eksposition ville være i en størrelsesorden af 2200, 1314 og 381 hos mus, rotter og hunde i forhold til mennesker.

Der er ingen grund til at betragte HFA-134a som specielt mutagen, klastogen eller karcinogen bedømt fra in vitro og in vivo studier, der inkluderer langtidsadministration af inhalation til gnavere.

Aerobec
Sikkerhedsforsøg med produktet til rotter og hunde viste meget få bivirkninger.
Disse bivirkninger forbindes normalt med steroid påvirkning inklusiv forandringer i lymfevævet så som vægtreduktion af thymus, binyrer og milt.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpestoffer

Norflurane (HFA-134a) og ethanol.

6.2 Uforligeligheder

Ingen kendte.

6.3 Opbevaringstid

3 år

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Må ikke opbevares ved temperaturer over 30°C.

Beskyttes mod frost og direkte sollys.

6.5 Emballagetyper og pakningsstørrelser

10 ml aluminium beholder forseglet med en 50 µl doseringsventil og sat sammen med en plasticudløser og et mundstykke.

Pakningsstørrelser: 1 spraybeholder med 100 doser og 1 spraybeholder med 200 doser.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

6.6 Regler for destruktion og anden håndtering

Ingen særlige forholdsregler.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Teva Denmark A/S
Parallelvej 10
2800 Kgs. Lyngby

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER

50 mikg/dosis: 19310
100 mikg/dosis: 19311

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE

5. maj 1992

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

22. juli 2011

ATC-kode R03: Midler mod obstruktive lungesygdomme

Rekommandation

1. Ved astma bronkiale

Voksne

- Nævnte rekommanderede stoffer inden for hver gruppe rekommanderes som ligeværdige alternativer
- De angivne doser anses for værende ækvieffektive indenfor de enkelte grupper
- Langtidsvirkende beta 2-agonister bør aldrig anvendes uden samtidig behandling med inhalationssteroid
- Orale beta 2-agonister rekommanderes med forbehold, eftersom systemisk behandling medfører flere bivirkninger end inhalationsbehandling
- Montelukast rekommanderes med forbehold til voksne fordi effekten af inhalationssteroid+langtidsvirkende beta 2-agonister er dokumenteret bedre end effekten af inhalationssteroid+montelukast
- Orale glukokortikoider rekommanderes kun til kortvarig behandling i forbindelse med forværring af astmasymptomerne.

Børn

- Inhalationssteroid er førstevalg, da effekten på lungefunktion er bedre end effekten af montelukast
- Mometason og HFA-beclometason inhalationsspray rekommanderes ikke til mindre børn pga. manglende studier
- Beclometason inhalationspulver: HFA-beclometason inhalationsspray er ækvieffektive i dosisforholdet 2,5: 1. Angivet dosis er for inhalationspulver*
- Langtidsvirkende beta 2-agonister rekommanderes med forbehold til børn og må aldrig anvendes uden samtidig inhalationssteroid
- Theofyllin er ikke rekommanderet til børn på grund af risikoen for toksicitet.

Rekommanderet (med ækvieffektive doser ved astma)

Inhalationssteroider		
Beclometason*	Voksne: 800 - 1000 µg	Børn: 400 - 500 µg (ikke børn < 5 år)*
Budesonid	Voksne: 800 - 1000 µg	Børn: 400 - 500 µg
Fluticason	Voksne: 500 µg	Børn: 250 µg
Mometason	Voksne: 400 µg	Ikke rekommanderet til børn

Kombination af inhalationsteroid og langtidsvirkende beta 2-agonist	
Formoterol/Budesonid	24/800 µg
Formoterol/HFA-beclometason inhalationsspray	Voksne: 24/400 µg Ikke rekommanderet til børn
Salmeterol/Fluticason	100/500 µg

Beta 2-agonister til inhalation	
Korttidsvirkende	
Fenoterol	0,1 - 0,2 mg

Salbutamol	0,1 - 0,2 mg
Terbutalin	0,25 - 0,5 mg
Langtidsvirkende	
Formoterol	18 µg (afgivet dosis) 24 µg (afmålt dosis)
Salmeterol	100 µg

Rekommanderet med forbehold eller i særlige tilfælde

Orale beta 2-agonister	
Bambuterol	10 - 20 mg
Salbutamol	16 - 24 mg
Terbutalin	15 mg

Leukotrienreceptorantagonister - rekommanderet til børn under 12 år og rekommanderet med forbehold til voksne	
Montelukast	Voksne og børn > 12 år: 10 mg Børn < 12 år: 4 - 5 mg

Orale glukokortikoider	
Prednison/prednisolon	5-40 mg

Methylxanthiner - ikke rekommanderet til børn	
Teofyllin	400 mg

Ikke rekommanderet
Cromoglicat
Indacaterol
Ipratropium
Kombineret ipratropium og fenoterol/salbutamol
Nedocromil
Tiotropium

2. Ved kronisk obstruktiv lungesygdom

- Nævnte rekommanderede stoffer inden for hver gruppe rekommanderes som ligeværdige alternativer
- Glukokortikoider rekommanderes kun ved svær KOL (FEV1<50 %) og behandlingskrævende exacerbationer
- Mometason og beclometason (hverken inhalationspulver eller -spray) rekommanderes ikke (ingen dokumenteret effekt ved KOL)
- Orale beta 2-agonister rekommanderes med forbehold (systemisk behandling medfører flere bivirkninger end inhalationsbehandling)
- Orale glukokortikoider rekommanderes med forbehold (kun til kortvarig behandling i forbindelse med forværring af KOL-symptomerne)
- Ipratropium rekommanderes med forbehold, hvorimod tiotropium rekommanderes (på grund af éngangsdosering og dokumentation for lidt bedre effekt).

Rekommanderet (med ækvieffektive doser ved KOL)

Beta 2-agonister til inhalation	
Korttidsvirkende	
Fenoterol	0,1 - 0,2 mg
Salbutamol	0,1 - 0,2 mg
Terbutalin	0,25 - 0,5 mg
Langtidsvirkende	
Formoterol	18 µg (afgivet dosis) 24 µg (afmålt dosis)
Indacaterol	150 – 300 µg
Salmeterol	100 µg

Glukokortikoider til inhalation	
Budesonid	800 µg
Fluticason	1000 µg
Antikolinerge stoffer til inhalation	
Tiotropium inhalationspulver	18 µg x 1
Tiotropium inhalationsvæske	5 µg x 1
Kombination af inhalationsteroid og langtidsvirkende beta-2-agonist	
Formoterol/Budesonid	24/800 µg
Salmeterol/Fluticason	100/500 - 1000 µg
Kombination af antikolinergikum og korttidsvirkende beta-2-agonist	
Ipratropium/fenoterol inhalationspulver	1 dosis x 4
Ipratropium/salbutamol inhalationsspray	2 pust x 4

Rekommanderet med forbehold

Antikolinerge stoffer til inhalation	
Ipratropium	40 µg x 3 - 4
Methylxanthiner	
Teofyllin	400 - 600 mg
Orale beta 2-agonister	
Bambuterol	10 - 20 mg
Salbutamol	16 - 24 mg
Terbutalin	15 mg
Orale glukokortikoider	
Prednison/prednisolon	30-40 mg

Ikke rekommanderet

Beclometason
Cromoglicat
HFA-beclometason + formoterol
Mometason
Montelukast.
Nedocromil

Nye lægemidler til indplacering

Roflumilast (markedsført 20. september 2010). Se IRF's egen omtale her

Baggrundsnotat

Lægemidler
Beta 2-agonister (R03AC, R03CC)
Methylxanthiner (R03DA)
Antikolinerge stoffer (R03BB)
Glukokortikoider (R03BA)
Cromoner (R03BC)
Leukotrienreceptorantagonister (R03DC)
Praktiske forhold
Forfattere
Referencer

Lægemidler

Stofgruppe	Stoffer	Virkningsmekanisme
Beta 2-agonister Inhalation (R03AC) Systemiske (R03CC)	Korttidsvirkende: • fenoterol • salbutamol • terbutalin Langtidsvirkende: • bambuterol • formoterol • indacaterol • salmeterol	Nedsætter tonus i den glatte muskulatur i bronkierne.
Metylxantiner (R03DA)	Teofyllin	Har en direkte afslappende virkning på glat muskulatur, herunder bronkialmuskulaturen.
Antikolinerge stoffer (R03BB)	Ipratropium Tiotropium	Ved binding til de muskarine receptorer i den bronkiale glatte muskulatur hæmmes den kolinerge bronkokonstriktion.
Glukokortikoider (R03BA)	Inhalation: • beclometasondipropionat • budesonid • fluticasonpropionat • mometason Systemisk: • betametason • dexametason • hydrokortison • metylprednisolon • prednisolon	Antiinflammatorisk virkende. Modvirker ødem af slimhinden, reducerer mukusdannelsen og iøvrigt modvirker frigørelsen af inflammatoriske mediatorer.
Cromoner (R03BC)	Natriumkromoglykat Natriumnedokromil	Hæmmer mastcellernes frigørelse af histamin og andre mediatorer.
Leukotrienreceptor-antagonister (R03DC)	Montelukast	Modvirker leukotrienernes bronkokonstriktoriske virkning.

Beta 2-agonister (R03AC, R03CC)

Effekt

Korttidsvirkende

Korttidsvirkende omfatter terbutalin, salbutamol og fenoterol. Afslapper glat muskulatur i bronkierne og øger mukociliær clearance (1). Er førstevalgsbehandling ved akutte symptomer og kan bruges i forbindelse med anstrengelsesudløst astma (2). Kan desuden anvendes til episodisk bronkokonstriktion, hvor hyppig anvendelse signalerer behov for yderligere behandling (antiinflammatorisk). Der findes ikke kontrollerede undersøgelser, der sammenligner effekten af beta 2-agonisterne til astmabehandling.

Kan desuden anvendes symptomatisk til patienter med KOL (Gold-klassifikation I-IV) (3). Beta 2-agonisternes effekt på lungefunktion og livskvalitet hos KOL-patienter er dokumenteret sammenlignet med placebo i en metaanalyse (4). Der er lavet sammenlignende studier mellem korttidsvirkende beta 2-agonister og antikolingerika ved akut opblussen af KOL i 2 metaanalyser, der viser at de har en ligeværdig effekt på lungefunktion og symptomer og at der ikke er additiv effekt af kombinationen (5,6). Ved stabil KOL ses en lille additiv effekt (35).

Salbutamol og terbutalin findes til inhalation, peroral og parenteral brug. Fenoterol findes udelukkende til inhalation.

Langtidsvirkende

Langtidsvirkende beta 2-agonister (LABA) omfatter salmeterol, formoterol, indacaterol og bambuterol, hvor sidstnævnte kun findes til peroral brug, mens de 3 første kun er til inhalation. Har de samme virkninger som de korttidsvirkende beta 2-agonister, men med en virkningsvarighed på over 12 timer. Salmeterol og formoterol doseres 2 gange dagligt, mens indacaterol kan doseres én gang dagligt. Formoterol og indacaterol har desuden en hurtigt indsættende virkning. Bambuterol er godkendt til behandling af børn over 2 år, salmeterol til børn over 4 år og formoterol til børbn over 5 år.

Anvendes som supplement til lokal steroidbehandling i standarddoser, hvis astmasygdommen ikke er tilstrækkeligt kontrolleret på fast steroid og korttidsvirkende beta 2-agonist efter behov. Bør på grund af manglende antiinflammatorisk virkning aldrig anvendes alene (7,8). Supplerende langtidsvirkende beta 2-agonist bedrer hos voksne symptomer, reducerer natlige astmaanfald, bedrer lungefunktionen og nedsætter behovet for hurtigtvirkende beta 2-agonister (9). Hos patienter med suboptimalt kontrolleret astma har supplerende langtidsvirkende beta 2-agonist en bedre effekt på astmakontrollen end en fordobling af steroiddosis (10-12). Evidensen vedrørende behandling af børn er mangelfuld (71). Der er ikke effektstudier, der indbyrdes sammenligner de langtidsvirkende beta 2-agonister til astmabehandling. Perorale langtidsvirkende beta 2-agonister er dokumenteret at have en gunstig effekt på overvejende natlige astmasymptomer, der ikke kan kontrolleres på standarddoser af glucocorticoid (13) og er lige så effektivt som inhaleret beta 2-agonist, men med lidt flere bivirkninger (14,15). Indacaterol har ikke dokumenteret langtidseffekt på astma.

Indgår som symptomatisk behandling af KOL klasse II-IV, hvor hovedsagelig salmeterol og formoterol er dokumenteret at kunne bedre lungefunktion, symptomer, fysisk arbejdskapacitet og mulighed for daglige aktiviteter (16,17), nærmere gennemgået af NICE (18). LABA (alene eller i kombination med inhalationssteroid) påvirker ikke den totale mortalitet, men mindsker i let grad faldet i FEV1 (65, 66). Indacaterol bedrer lungefunktion og symptomer sammenlignet med placebo (81).

Bivirkninger

Bivirkninger ved beta-2 agonister omfatter hjertebanken, reflektorisk takykardi på grund af en beta-2 medieret vasodilatation, tremor pga. stimulation af beta-2 receptorer i den tværstribede muskulatur. På grund af en vis beta-1 stimulerende effekt er der risiko for myocardieiskæmi (19). Desuden hovedpine, kvalme, nedsat glukosetolerance og hypokaliæmi. Bivirkninger ses især efter peroral brug og i mindre grad efter inhalation. Det har været diskuteret om anvendelse af langtidsvirkende beta 2-agonister indebærer en overdødelighed. En metaanalyse (20) har vist, at langtidsvirkende beta 2-agonister i fast døgndækkende dosering medfører en let øget risiko for hospitalsindlæggelse pga astmaanfald samt for livstruende astmaanfald, både hos børn og voksne. På grund af studiets metode er der ikke enighed om, hvorvidt dette skyldes beta 2-agonisterne i sig selv, eller mangelfuld behandling med inhalationssteroider, som alle er enige om er grundstenen i astmabehandling.

Interaktioner

Et Cochrane review (21) viser, at kardioselektive betablokkere ikke påvirker lungefunktionen (FEV1), graden af symptomer fra luftvejene eller virkningen af beta 2-agonister hos KOL-patienterne, heller ikke hos patienter med svært nedsat lungefunktion.

Det samme synes at gælde for patienter med stabil astma (22).

Methylxanthiner (R03DA)

Effekt

Theofyllin virker bronkodilaterende og har desuden antiinflammatoriske egenskaber (23). Perorale depotpræparater er vist at være i stand til at kontrollere astmasymptomer og bedre lungefunktionen, specielt natlige symptomer hos patienter, der ikke kan kontrolleres i tilstrækkelig grad på lokalsteroider (24). Ved svær astma kan theofyllin bruges som supplerende bronkodilatator (25). Et enkelt studie har vist at theofyllin som supplement til lavdosis lokalsteroid har en lige så god effekt på lungefunktion og symptomer som en fordobling af steroiddosis, tydende på at det har steroidbesparende effekt (26). Har dog normalt ingen plads som bronkodilaterende behandling til stabil astma (27).

Theofyllin er i en metaanalyse dokumenteret at kunne bedre lungefunktion, iltoptagelse og symptomer hos patienter med KOL (28). Et placebokontrolleret studie har ikke vist effekt af intravenøs aminofyllinbehandling til akut opblussen af KOL vurderet på lungefunktion og forløb i øvrigt (29). Der fordres en høj grad af monitorering af theofyllinbehandling på grund af dets smalle terapeutiske vindue (18).

Bivirkninger

Bivirkningerne omfatter søvnløshed, rastløshed og ved overdosering tremor og kramper. Desuden hjertebanken, dyspepsi, kvalme og opkastninger.

Interaktioner

Disulfiram, erythromycin og verapamil hæmmer metaboliseringen af teofyllin og øger dermed risikoen for forgiftning. Stigende s-theofyllin ses også under behandling med allupurinol, ciprofloxacin, fluvoxamin og propafenon. Carbamazepin, fenytoin og rifampicin øger metaboliseringen af theofyllin.

Antikolinerge stoffer (R03BB)

Effekt

Antikolinerge stoffer omfatter ipratropiumbromid og tiotropiumbromid til inhalation, virker bronkodilaterende via en hæmning af vagal cholinerg tonus. Ipratropium er i en metaanalyse vist i mindre grad (10 % på FEV1 og PEF) at kunne forstærke den bronkodilaterende effekt af beta-2 agonister ved astmaanfald og i øvrigt at reducere behov for indlæggelse (30). Har ingen plads i vedligeholdelsesbehandlingen af asthma.

Til KOL-patienter er ipratropium vist at være bedre end placebo vurderet på lungefunktion og symptomer, mens effekten sammenlignet med formoterol og salmeterol er lidt mindre vurderet på lungefunktion og symptomer (31-33).

Tiotropium er dokumenteret bedre end placebo (34) vurderet på lungefunktion, symptomer og eksacerbationsrate. Sammenlignet med salmeterol er der en lille effekt på FEV1 til fordel for tiotropium, men ingen forskel på symptomer (34).

En metaanalyse har vist, at tiotropium i sammenligning med placebo og ipratropium reducerer eksacerbationsraten ved moderat til svær KOL. Antallet af indlæggelser reduceres i forhold til placebo, hvorimod tiotropium ikke reducerer mortaliteten sammenlignet med hverken placebo, ipratropium eller salmeterol (62, 67).

Fire års behandling med tiotropium påvirker ikke faldet i FEV1 (67).
Der ses ingen forskel i eksacerbationsraten ved sammenligning af tiotropium og kombinationsbehandling

med LABA + inhalationssteroid. Dog ses lavere mortalitet ved kombinationsbehandlingen (68).
Der er ikke forskel på de to formuleringer af tiotropium (vurderet ved ændring af FEV1) (70).

Der findes for tiden 2 kombinationspræparater hvor ipratropium er kombineret med henholdsvis fenoterol (Berodual) og salbutamol (Combivent). Ved akut opblussen af KOL er der ikke additiv effekt af kombinationen (5,6). Der findes få studier, der dokumenterer deres effekt. De fleste studier er gjort med kombinationen salmeterol/ipratropium og salbutamol/ipratropium. Der er en lille additiv effekt af kombinationen og i et enkelt sammenlignende studie er formoterol/ipratropium lidt bedre end salbutamol/ipratropium (150-200 ml på FEV1, 100-250 ml på FVC) også vurderet på symptomscore (35).

Bivirkninger

Mundtørhed, smagsforstyrrelser. Ud fra bivirkningsmæssige overvejelser findes der ikke belæg for at foretrække tiotropium frem for kombinationspræparater eller omvendt, eller den ene formulering af tiotropium frem for den anden.

Interaktioner

Ingen kendte.

Glukokortikoider (R03BA)

Effekt

Astma

Inhalationssteroider (ICS) er det vigtigste antiinflammatorisk virkende profylaktiske middel til behandling af astma. Anvendes ved astmagrad II-IV (9). Virker antiinflammatorisk og formindsker hyperreaktiviteten i bronkierne ved langtidsbehandling, bedrer lungefunktionen, reducerer symptomer og reducerer hyppigheden og graden af astmaanfald samt bedrer livskvaliteten (36,37). Det er vanskeligt at angive sammenlignelige doser af de forskellige inhalationssteroider, idet der kun findes ufuldstændige og få dosis-responsundersøgelser, der sammenligner steroiderne under anvendelse af forskellige devices. Undersøgelserne vanskeliggøres af steroidernes langtidsvirkning og ret flade dosis-reponskurver. Generelt har rygere brug for højere doser end ikke-rygere.

Angivelserne for astma nedenfor er derfor baseret på et Cochrane-review (53), der så på dosisforholdet mellem fluticason, budesonid og beclomethason inhalationspulver hos voksne og børn > 2 år, en enkelt randomiseret, investigator-blindet sammenligning af fluticason og mometason hos voksne og børn > 12 år (54), samt en enkelt randomiseret, dobbeltblindet sammenligning af HFA-beclometason inhalationsspray (+ formoterol) og beclometason inhalationspulver (+ formoterol) hos voksne (69):

- Fluticason: budesonid: beclometason inhalationspulver er ækvieffektive i dosisforholdet 1: 1,6-2: 1,6-2.
- Fluticason: mometason er ækvieffektive i dosisforholdet 1: 0,8.
- Beclometason inhalationspulver: HFA-beclometason inhalationsspray er ækvieffektive i dosisforholdet 2,5: 1

KOL

Inhalationssteroider anvendes desuden til svær KOL med behandlingskrævende exacerbationer, hvor de ud over en symptomatisk effekt kan nedsætte antallet af akutte exacerbationer (3,39-42). Denne effekt kan forstærkes ved kombination med langtidsvirkende beta 2-agonist (43-46, 65).
Inhalationssteroid (alene eller i kombination med LABA) påvirker ikke den totale mortalitet, men mindsker i let grad faldet i FEV1 (65, 66).
Der ses ingen forskel i exacerbationsraten ved sammenligning af tiotropium og kombinationen LABA + inhalationssteroid (68).

Der kan ikke fastsættes ækvieffektive dosisforhold for hverken ICS alene eller i kombination med LABA, da steroiderne ikke er indbyrdes sammenlignet.

De rekommanderede inhalationssteroider og doser er derfor de, som har haft effekt på lungefunktion og exacerbationer i placebokontrollerede undersøgelser, enten som enkeltstof (800 µg budesonid og 1000 µg fluticason) (39-42) eller i kombination med LABA (800 µg budesonid og 500-1000 µg fluticason) (74-80). Systemiske steroider anvendes til korttidsbehandling ved akut opblussen af KOL. Der er begrænset gavnlig effekt af systemisk langtidsbehandling, og denne overskygges af risikoen for bivirkninger (72).

Bivirkninger

Er de kendte for steroider: hypertension, diabetes, osteoporose mfl. De lokale midler har ikke i samme grad disse bivirkninger, men kan medføre lokal candidiasis, dysphoni og sjældent hoste. Det har været diskuteret om inhalationssteroidbehandling kan påvirke børns højdevækst, men anvendelse af budesonid-/fluticasondoser < 400 mikrog dagligt reducerer ikke sluthøjden (47, 57). Astma i sig selv menes at være forbundet med en vis vækstthæmning (38).

Inhalationssteroider til behandling af KOL er i en metaanalyse vist at øge risikoen for pneumoni (73).

Interaktioner

Ingen af betydning.

Cromoner (R03BC)

Effekt

Cromonerne til inhalation er antiinflammatorisk virkende med påvirkning af dels inflammatoriske mediatorer og dels ved en påvirkning af mastceller og eosinofile granulocytter. Natriumcromoglycat er vist at reducere symptomer og nedsætte anfaldshyppighed (48). For natriumnedocromil er vist effekt på lungefunktion og symptomer, en reduktion i bronkiernes hyperreaktivitet om end mindre end for lokalsteroiderne (49).

Har ingen plads i behandlingen af hverken astma- eller KOL-patienter.

Bivirkninger

Bivirkninger er få, evt. hoste efter inhalation.

Leukotrienreceptorantagonister (R03DC)

Effekt

Montelukast er en peroral leukotrienreceptorantagonist, med anti-inflammatorisk og bronkodilaterende virkning. Anvendes til forebyggelse af anstrengelsesudløst astma og til patienter med mild til moderat astma med utilstrækkelig effekt af lokalsteroid og beta 2-receptoragonister.

Er godkendt til monoterapi til børn ned til 2 år med mild kronisk astma. Hos børn mellem 2 og 5 år reducerer montelukast som monoterapi signifikant antallet af viralt udløste exacerbationer ved sammenligning med placebo (63). I et overkrydsningsforsøg omfattende 6- til 17-årige med mild til moderat astma fandtes flere at respondere på fluticason end på montelukast, vurderet på ændring af FEV1 (64).

Er hos voksne vist at have en svag bronkodilaterende effekt, reducere symptomer og mindske anfaldshyppighed, men i mindre grad end lokalsteroiderne (50). Er vist ikke at kunne erstatte lokalsteroidbehandling uden risiko for dårligere astmakontrol (51). Kan derimod bruges som add-on behandling med henblik på at reducere dosis af lokalsteroid (52, 58) eller forbedre astmakontrol hos patienter, der ikke er tilstrækkelig kontrolleret på selv højdosis lokalsteroid (51 mfl.) Montelukast som add-on til lokalsteroidbehandling forbedrer peakflow signifikant hos astmatikere, der også har allergisk rhinitis sammenlignet med fordobling af sterioddosis (59). Montelukast er i et Cocrane review sammenlignet med

langtidsvirkende beta 2-agonist som add-on behandling til lokalsteroid, og er vist at være mindre effektiv (60).

Anvendelse til KOL er ikke dokumenteret.

Bivirkninger

Bivirkningerne er meget sjældne, hoste, feber, dyspepsi. Er vist ikke at påvirke børns vækstrate (61).

Praktiske forhold

Generelt er lokalbehandling at foretrække, idet større mængder derved kan placeres i bronkieslimhinden, og systemiske bivirkninger minimeres.

Forskellen mellem devices anses for ubetydelig, når det valgte device anvendes korrekt.

Forfattere

Udarbejdet af IRF med deltagelse af følgende eksterne specialister:

- Charlotte Suppli Ulrik (Dansk Lungemedicinsk Selskab)
- Jørgen Vestbo (Dansk Lungemedicinsk Selskab)
- Lars Peter Nielsen (Dansk Selskab for Allergologi)
- Kirsten Skamstrup Hansen (Dansk Pædiatrisk Selskab)
- Steffen Ørntoft (Dansk Rhinologisk Selskab)
- Marianne Stubbe Østergaard (Dansk Selskab for Almen Medicin)
- Christian Hermann/Fra 1. april 2009 Lill Moll Nielsen (Dansk Selskab for Almen Medicin).

Referencer

1. Turner MO, Patel A, Ginsburg S et al. Bronchodilator delivery in acute airflow obstruction. A meta-analysis. Arch Intern med 1997;157:1736-44.
2. Godfrey S, Bar-Yishay E. Exercise-induced asthma revisited Respir Med 1993;87:331-44.
3. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (updated 2007) http://www.goldcopd.com.
4. Sestini P, Renzoni E, Robinson S, Poole P, Ram FSF. Short-acting beta-2 agonists for stable chronic obstructive pulmonary disease. The Cochrane Database of Systematic Reviews 2002, Issue 3. Art. No.: CD001495.
5. Brown CD, McCrory D, White J. Inhaled short-acting beta2-agonists versus ipratropium for acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. The Cochrane Database of Systematic Reviews 2001, Issue 1. Art. No.: CD002984.
6. McCrory DC, Brown CD. Anticholinergic bronchodilators versus beta2-sympathomimetic agents for acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. The Cochrane Database of Systematic Reviews 2002, Issue 3. Art. No.: CD003900.

7. Lemanska RF Jr, Sorkness CA, Mauger EA et al. Inhaled corticosteroid reduction and elimination in patients with persistent asthma receiving salmeterol: a randomized controlled trial. JAMA 2001;285:2594-603.
8. Lazarus SC, Boushey HA, Fahy JV et al. Long-acting beta2-agonist monotherapy vs continued therapy with inhaled corticosteroids in patients with persistent asthma: a randomized controlled trial JAMA 2001;285:2583-93.
9. From the Global Strategy for Asthma Management and Prevention, Global Initiative for Asthma (GINA) 2008. Available from: http://www.ginasthma.org.
10. Pauwels RA, Lofdahl CG, Postma DS, Tattersfield AE, O'Byrne P, Barnes PJ, et al. Effect of inhaled formoterol and budesonide on exacerbations of asthma. Formoterol and Corticosteroids Establishing Therapy (FACET) International Study Group. N Engl J Med 1997;337:1405-11.
11. Woolcock A, Lundback B, Ringdal N, Jacques LA. Comparison of addition of salmeterol to inhaled steroids with doubling of the dose of inhaled steroids. Am J Respir Crit Care Med 1996;153:1481-8.
12. O'Byrne, P M, Barnes P J, Rodriguez-Roisin R et al. Low dose inhaled budesonid and formoterol in mild persistent asthma. The OPTIMA randomized trial. Am J Respir Crit Care Med 2001;164:1392-97.
13. Persson G, et al. Eur Respir J 1995; 8: 34–9.
14. Wallaert B, Brun P, Ostinelli J, et al. A comparison of two long-acting beta-agonists, oral bambuterol and inhaled salmeterol, in the treatment of moderate to severe asthmatic patients with nocturnal symptoms. The French Bambuterol Study Group. Respir Med 1999;93:33-8.
15. Crompton GK, Ayres JG, Basran G et al. Comparison of oral bambuterol and inhaled salmeterol in patients with symptomatic asthma and using inhaled corticosteroids. Am J Respir Crit Care Med1999;159:824-8.
16. Appleton S, Smith B, Veale A et al. Long-acting beta 2-agonists for chronic obstructive pulmonary disease. (Cochrane Review). The Cochrane Library. Oxford: Update Software 2003;Isuue 3. Ref ID: 1137.
17. Boyd G, Morice AH, Pounsford et al. An evaluation of salmeterol in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease (COPD). Eur Resp Jour 1997;10:815-21.
18. The National Collaborating Centre for Chronic Conditions. Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Thorax 2004;59(suppl I):1-232. http://thorax.bmjjournals.com/content/vol59/suppl_1/.
19. Salpeter SR, Ormiston TM, Salpeter EE. Cardiovascular Effects of β-agonists in patients with asthma and COPD. A meta-analysis. Chest 2004;125:2309-2321.
20. Nelson HS, Weiss ST, Bleecker ER et al. The salmeterol multicenter asthma research trial: a comparison of usual pharmacotherapy for asthma or usual pharmacotherapy plus salmeterol. Chest 2006 Jan;129(1):15-26.
21. Salpeter SR, Ormiston TM, Salpeter EE. Cardioselective beta-blockers for chronic abstructive pulmonary disease. Cochrane Database of Systematic Reviews 2005, Issue 4. Art. No.: CD003566.
22. Salpeter SR, Ormiston TM, Salpeter EE. Cardioselective beta-blockers for reversible airway disease. Cochrane Database of Systematic Reviews 2002, Issue 4. Art. No.: CD002992.
23. Barnes PJ, Pauwels RA. Theophylline in the management of asthma: time for reappraisal? Eur Respir J 1994;7:579-91.
24. Weinberger M, Hendeles L. Theophylline in asthma. N Engl J Med 1996;334:1380-8.
25. Rivington, RN, Boulet LP, Cote J et al. Efficacy of uniphyl, salbutamol and their combination in asthmatic patients on high-dose inhaled steroids Am J Respir Crit Care Med 1995;151:325-32.
26. Evans DJ, Taylor DA, Zetterstrom O et al. A comparison of low-dose inhaled budesonid plus thephylline and high-dose inhaled budesonid for moderate asthma. N Engl J Med 1997;337:1412-8.
27. http://www.dadlnet.dk/

28. Ram FSF, Jones PW, Castro AA et al. Oral theophylline for chronic obstructive pulmonary disease. (Cochrane Review). The Cochrane Library. Oxford: Update Software 2003;Issue 3. Ref ID: 1713.
29. Duffy N, Walker P, Diamantea F et al. Intravenøs aminophylline in patients admitted to hospital with non-acidotic exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: a prospective randomised controlled trial Thorax 2005;60:713-17.
30. Rodrigo G, Rodrigo C, Burschtin O. A meta-analysis of the effects of ipratropium bromide in adults with acute asthma. Am J Med 1999;107:363-70.
31. Rennard SI, Anderson W, ZuWallack R, Broughton J, Bailey W, Friedman M et al. Use of a long-acting inhaled beta(2)-adrenergic agonist, salmeterol xinafoate, in patients with chronic obstructive pulmonary disease. American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine 2001;163:1087-92.
32. Dahl R, Greefhorst LAPM, Nowak D, Nonikov V, Byrne AM, Thomson MH et al. Inhaled formoterol dry powder versus ipratropium bromide in chronic obstructive pulmonary disease. American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine 2001;164:778-84.
33. Mahler DA, Donohue JF, Barbee RA, Goldman MD, Gross NJ, Wisniewski ME et al. Efficacy of salmeterol xinafoate in the treatment of COPD. Chest 1999;115:957-65.
34. Brusasco V, Hodder R, Miravitlles M et al. Health outcomes following treatment for six months with once daily tiotropium compared with twice daily salmeterol in patients with COPD. Thorax 2003;58:399-04.
35. D'Urzo AD, De Salvo MC, Ramirez-Rivera A et al. In patients with COPD, treatment with a combination of formoterol and ipratropium is more effective than a combination of salbutamol and ipratropium. Chest 2001;119:1347-56.
36. Djukanovic R, Wilson JW, Britten KM et al. Effect of an inhaled corticosteroid on airway inflammation and symptoms in asthma. Am Rev Respir Dis 1992;145:669-74.
37. Suissa S, Ernst P, Benayoun S. Low-dose inhaled corticosteroids and the prevention of death from asthma N Engl J Med 2000;343:332-6.
38. National Asthma Education and Prevention Program. Guidelines for the diagnosis and management of asthma. Bethesda, MD: National Heart, Lung, and Blood Institute, National Institutes of Health; Update on selected topics 2002. Available from http://www.nhlbi.nih.gov.
39. Burge PS, Calverley PMA, Jones PW et al. Randomised double blind placebo controlled study of fluticasone propionate in patients with moderate to severe chronic obstructive pulmonary disease: the ISOLDE trial. BMJ 2000;320:1297-03.
40. The Lung Health Study Research Group, Altose MD, Redline S, Deitz CD et al. Effect of inhaled triamcinolone on the decline in pulmonary function in chronic obstructive pulmonary disease. New Engl J Med 2000;342:1902-09.
41. Vestbo J, Sørensen T, Lange P et al. Long-term effect of inhaled budesonide in mild and moderate chronic obstructive pulmonary disease: a randomised controlled trial Lancet 1999;353:1819-23.
42. Alsaeedi A, Sin DD, McAlister FA. The effects of inhaled corticosteroids in chronic obstructive pulmonary disease: A systematic review of randomized placebo-controlled trials. Am J Med 2002;113:59-65.
43. Szafranski W, Cukier A, Ramirez A et al. Efficacy and safety of budesonide/formoterol in the management of chronic obstructive pulmonary disease. Eur Respir J 2003;21:74-81.
44. Mahler D A, Wire P, Horstman D et al. Effectiveness of fluticasone propionat and salmeterol combination delivered via the diskus device in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease Am J Respir Crit Care Med 2002;166:1084-91.
45. Calverley P, Pauwels R, Vestbo J et al. Combined salmeterol an fluticasone in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease: a randomised controlled trial. Lancet 2003;361:449-56.

46. Calverley, PM, Boonsawat W, Cseke Z et al. Maintenance therapy with budesonide and formoterol in chronic obstructive pulmonary disease Eur Respir J. 2003;22:912-9.
47. Agertoft L, Pedersen S. Effect of long-term treatment with inhaled budesonide on adult height in children with astma. N Engl J Med 2000;343:1064-9.
48. Edwards AM. Sodium cromoglycate (Intal) as an anti-inflammatrory agent for the treatment of chronic asthma. Clin Exp Allergy 1994;24:612-23.
49. Szefler SJ, Nelson HS. Alternative agents for antiinflammatory treatment of asthma. J Allergy Clin Immunil 1998;102:323-35.
50. Ducharme FM. Inhaled glucocorticoids versus leucotriene receptorantagonists as single agent asthma treatment: systemic review of current evidence. BMJ 2003;326:621.
51. Laviolette M, Malmstrøm K, Lu S et al. Montelukast added to inhaled beclometasone in treatment of asthma. Montelukast/Beclomethasone Additivity Group. Am J Respir Crit care Med 1999;160:1862-8.
52. Löfdahl CG, Reiss TF, Leff JA et al. Randomised placebo controlled trial of effect of a leukotriene receptor antagonist, montelukast, on tapering inhaled corticosteroids in asthmatic patients. BMJ 1999;319:87-90.
53. Adams N, Bestall JM, Lasserson TJ et al. Fluticasone versus beclomethasone or budesonide for chronic asthma in adults and children (Review). Cochrane Database of Systematic Reviews 2005, Issue 2. Art. No.: CD002310. DOI: 10.1002/14651858.CD002310.pub3.
54. O'Connor B, Bonnaud G, Haahtela T et al. Dose-ranging study of mometasone furoate dry powder inhaler in the treatment of moderate persistent asthma using fluticasone propionate as an active comparator. Ann Allergy Asthma Immunol 2001; 86: 397-404.
55. Shaw RJ, Waller JF, Hetzel MR et al. Do oral and inhaled terbutaline have different effects on the lung? Br J Dis Chest 1982;76:171-6.
56. Medicin.dk
57. Gradman J et al. Længdevækst hos børn, der har astma og er i behandling med inhalerede glukokortikoider. Ugeskr Læger 2006; 168(9): 885-9.
58. Price DB et al. Randomised controlled trial of montelukast plus inhaled budesonide versus doubledose inhaled budesonide in adult patients with asthma. Thorax 2003; 58: 211-6.
59. Price DB et al. Effect of montelukast on lung function in asthma patients with allergic rhinitis: analysis from the COMPACT trial. Allergy 2006; 61: 737-42.
60. Ducharme FM et al. Long-acting beta2-agonists versus anti-leukotrienes as add-on therapy to inhaled corticosteroids for chronic asthma. Cochrane database of Systematic reviews 2006, Issue 4. Art.No.: CD003137.
61. Becker AB et al. Linear growth in prepubertal asthmatic children treated with montelukast, beclomethasone, or placebo: a 56-week randomized double-blind study. Ann Allergy Asthma Immunol 2006; 96(6): 800-7.
62. Barr RG et al. Tiotropium for stable chronic obstructive pulmonary disease: a meta-analysis. Thorax 2006; 61: 854-62.
63. Bisgaard H et al. Montelukast Reduces Asthma Exacerbations in 2- to 5-Year-Old Children with Intermittent Asthma. Am J Crit Care Med 2005; 171: 315-22.
64. Szefler SJ et al. Characterization of within-subject responses to fluticasone and montelukast in childhood asthma. J Allergy Clin Immunol 2005; 115(2): 233-42.
65. Calverley PMA et al. Salmeterol and Fluticasone Propionate and Survival in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. NEJM 2007; 256(8): 775-89.
66. Celli BR et al for the TORCH investigators. Effect of Pharmacotherapy on Rate of Decline of Lung Function in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Results from the TORCH Study. Am J Crit Care Med 2008; 178: 332-8.
67. Tashkin DP et al for the UPLIFT Study Investigators: A 4-Year Trial of Tiotropium in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. NEJM 2008; 359: 1543-54.

68. Wedzicha JA, Calverley PM, Seemungal TA, Hagan G, Ansari Z, Stockley RA; INSPIRE Investigators. The prevention of chronic bstructive pulmonary disease exacerbations by salmeterol/fluticasone propionate or tiotropium bromide. Am J Respir Crit Care Med. 2008; 177:19-26.
69. Huchon G, Magnusson H, Chuchalin A et al. Lung function and asthma control with beclomehtasone and formoterol in a single inhaler. Respiratory Medicine (2008), doi:10.1016/j.rmed.2008.09.002
70. van Noord JA, Cornelissen PJ, Aumann JL et al. The efficacy of tiotropium administered via Respimat Soft Mist Inhaler or HandiHaler in COPD patients. Respir Med. 2009;103:22-9.
71. Bacharier LB, Boner A, Carlen K-H et al. Diagnosis and treatment of asthma in childhood: a PRACTALL concensus report. Allergy 2008; 63:5-14.
72. Walters JA, Walters EH, Wood-Baker R et al. Oral corticosteroids for stable chronic obstructive pulmonary disease. Cochcrane Database Syst Rev 2005;(3):CD005374.
73. Drummond MB, Dasenbrook EC, Patz MW et al. Inhaled Corticosteroids in Patients With Stable Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Systematic Review and Meta-analysis. JAMA. 2008;300(20):2407-2416.
74. Hanania NA, Darken P, Horstman D et al. The Efficacy and Safety of Fluticasone Propionate (250)/Salmeterol (50) Combined in the Diskus Inhaler for the Treatment of COPD. Chest 2003; 124:834-43.
75. Calverley P, Pauwels R, Vestbo J et al. Combined salmeterol and fluticasone in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease: a randomised controlled trial. The Lancet 2003; 361: 449-56.
76. Mahler DA, Wire P, Hortsman D et al. Effectiveness of Fluticasone Propionate and Salmeterol Delivered via the Diskus Device for the Treatment of COPD. Am J Resp Crit Care Med 2002; 166: 1084-91.
77. Tashkin DP, Rennard SI, Martin P et al. Efficacy and Safety of Budesonide and Formoterol in One Pressurized Metered-Dose Inhaler in Patients with Moderate to Very Severe Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Drugs 2008; 68(14): 1975-2000.
78. Rennard SI, Tashkin, McElhattan J et al: Efficacy and Tolerability of Budesonide/ Formoterol in One Hydrofluoroalkane Pressurized Metered-Dose Inhaler in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Drugs 2009; 69 (5): 549-65.
79. Ferguson GT, Anzueto A, Fei R et al. Effect of fluticason propionate/salmeterol (250/50 µg) or salmeterol (50 µg) on COPD exacerbations. Respiratory Medicin 2008; 102: 1099-1108.
80. Szafranski W, Cukier A, Ramirez A et al. Efficacy and safety of budesonide/formoterol in the management of chronic obstructive pulmonary disease. Eur Resp J 2003; 21: 74-81.
81. Donohue JF. Fogarty C, Lötvall J et al. Once-daily bronchodilators for chronic obstructive pulmonary disease: indacaterol versus tiotropium. Am J Respir Crit Care Med. 2010 Jul 15;182(2):155-62.

Institut for Rationel Farmakoterapi, 6. juli 2009
Indacaterol placeret 3. august 2010

Retningslinjer for vurdering og sammenligning af lægemidler ved revurdering af tilskudsstatus

4. juli 2006, Opdateret 3. juli 2012

Lægemiddelstyrelsen (nu Sundhedsstyrelsen) sendte i april 2006 Retningslinjer for vurdering og sammenligning af lægemidler ved revurdering af tilskudsstatus i høring. Der er kommet 3 høringssvar, der ikke har givet anledning til ændringer, og retningslinjerne træder nu i kraft. Retningslinierne specificerer og uddyber vejledningen om procedure for revurdering af lægemidlers tilskudsstatus.

Formålet med regelmæssige revurderinger af lægemidlers tilskudsstatus er at sikre, at hele lægemiddelsortimentet til enhver tid lever op til sygesikringslovens intentioner om, at tilskudsordningen skal sikre en hensigtsmæssig anvendelse af sygesikringsmidlerne og tilskynde til rationel anvendelse af lægemidler til gavn for patienterne, jf. vejledning om procedure for revurderinger af lægemidlers tilskudsstatus. Revurderingerne foretages efter en gennemskuelig og alment kendt procedure.

Disse retningslinjer uddyber vejledningen. Principperne for vurdering og sammenligning af lægemidler med henblik på tilskudsstatus er i overensstemmende med de principper, der fremgår af vejledningen om ansøgning om generelt tilskud, se vejledningen fra boksen til højre.

RIMELIGT FORHOLD MELLEM PRIS OG BEHANDLINGSMÆSSIG VÆRDI

Ved enhver vurdering af om et lægemiddel skal have generelt tilskud – både vurdering af nye lægemidler og revurdering af eksisterende lægemidlers tilskudsstatus – bedømmes det, om lægemidlet opfylder kriterierne for generelt tilskud i bekendtgørelse om medicintilskud, jf. bilag 1 i vejledningen. Denne vurdering omfatter ofte også en sammenligning af lægemidlet med anden relevant behandling til samme sygdom dvs. en vurdering af, 'om lægemidlets pris står i et rimeligt forhold til dets behandlingsmæssige værdi' i forhold til anden behandling (stk. 2, nr. 2).

Sammenligningsgrundlaget er relevante behandlingsalternativer, der som regel, men ikke nødvendigvis, er andre lægemidler. Retningslinjerne omfatter sammenligning af to eller flere lægemidler.

Sammenligningsgrundlaget omfatter klinisk relevante forhold (klinisk effekt, bivirkninger, sikkerhed mv.) og pris, men også compliancemæssige aspekter og andre relevante forhold kan inddrages.

Retningslinjerne er overordnede. Det betyder, at de indeholder en delvis skematisk fremgangsmåde, som vil kunne anvendes i de fleste tilfælde. Det kan i visse situationer være velbegrundet at fravige fremgangsmåden, og sammenligningen vil da blive foretaget, som det vurderes bedst i overensstemmelse med hensynene bag tilskudsreglerne. Eksempelvis vil det for kurbehandling som regel være mere relevant at sammenligne pris per kur end pris per dag. Eventuelle fremsendte sundhedsøkonomiske analyser vil i relevante tilfælde blive inddraget i vurderingen.

For lægemidler, der falder ind under et eller flere af de 9 kriterier i § 1, stk. 3, i bekendtgørelse om medicintilskud, bliver forholdet mellem lægemidlets behandlingsmæssige værdi og prisen af mindre eller ingen betydning. I § 1, stk. 3, er der opstillet 9 kriterier, der medfører afslag på generelt tilskud, med mindre ganske særlige forhold gør sig gældende. For sådanne lægemidler vil der derfor ikke nødvendigvis blive foretaget en vurdering i henhold til disse retningslinjer.

Vurdering af behandlingsmæssig værdi

Det primære i en vurdering af to eller flere lægemidler over for hinanden er en sammenligning af effekt og bivirkninger ved relevante indikationer og den kliniske betydning af eventuelle forskelle. Hvis der foreligger dokumentation og rekommandationer udarbejdet af centrale sundhedsmyndigheder, offentlige institutioner eller videnskabelige selskaber, tages der udgangspunkt i disse. Vurderingen omfatter både de oprindelige kliniske studier og nyere studier af de pågældende lægemidler. Erfaringer fra den kliniske hverdag inddrages, fx ved forespørgsel af relevante videnskabelige selskaber.

Også eventuelle ændringer i forholdet mellem fordele og risici for de enkelte sammenlignelige lægemidler vil indgå i sammenligningen.

Sammenligningsgrundlaget (gruppen af lægemidler, der indgår i vurderingen) vil blive indsnævret eller udvidet, hvis det undervejs i processen viser sig at være nødvendigt.

I de tilfælde, hvor der ikke findes et relevant sammenligningsgrundlag for et givet lægemiddel – lægemidler eller andet – vil lægemidlets behandlingsmæssige værdi også blive vurderet efter ovennævnte retningslinjer.

Vurdering af priser

En vurdering af et eller flere lægemidler i tilskudsøjemed indbefatter ud over den medicinsk faglige vurdering også en vurdering og evt. sammenligning af priser.

De priser, der indgår i sammenligningen, er tilskudspriser, jf. dog pkt. 4 nedenfor.

Prissammenligningen gennemgår følgende trin:

1. På baggrund af den indledende klinisk faglige vurdering fastlægges hvilke lægemidler (sammenlignelige *lægemiddelstoffer og lægemiddelformer*), der indbyrdes er relevante behandlingsalternativer.
2. Herefter defineres de *doser*, som er sammenlignelige for de fastlagte lægemiddelstoffer og lægemiddelformer. Der lægges vægt på at anvende ækvieffektive eller anbefalede doser fastsat af de centrale sundhedsmyndigheder, offentlige institutioner eller videnskabelige selskaber, hvis disse findes. Eventuelt kan ækvieffektive doser fastsat af fx andre landes myndigheder anvendes, hvis disse doser kan overføres på en dansk patientpopulation. Alternativt anvendes som hidtil DDD og/eller de doser, der er anvendt i de kliniske studier. Sådanne problemstillinger behandles ad hoc.

   De sammenlignelige doser vælges, så de er knyttet til hovedindikationen. Har de pågældende lægemidler flere ligeværdige indikationer med forskellige

doseringer, foretages en konkret vurdering af hvilke doser, der bør sammenlignes.

3. Ud fra de således definerede sammenlignelige doser fastlægges herefter hvilke *styrker* for de enkelte lægemidler, der ved den valgte indikation må forventes at repræsentere de mest relevante sammenlignelige behandlingstilbud.
4. For den valgte styrke af et givet lægemiddelstof i den eller de forud definerede lægemiddelform(er) findes den *laveste pris per enhed* blandt alle fabrikater og pakningsstørrelser dvs. den laveste tilskudspris for alle markedsførte pakninger. På samme måde findes de laveste enhedspriser for de øvrige sammenlignelige lægemiddelstoffer og lægemiddelformer. Sammenligningen baseres på et gennemsnit af disse enhedspriser for de sidste 3 mdr. svarende til 6 prisperioder. Det sikrer et funktionelt sammenligningsgrundlag mellem de forskellige relevante lægemidler.

Antal doseringer per døgn skal være den samme for de valgte styrker, så disse reelt er sammenlignelige. I modsat fald vil der blive korrigeret. Hvis det skønnes nødvendigt for vurderingen, vil prissammenligningen blive baseret på en periode, der går mere end 3 mdr. tilbage.

Vurderingen af ikke tilskudsberettigede lægemidler foretages på samme måde. Der er dog ikke her tale om tilskudspris.

Medicintilskudsnævnets vurdering

Medicintilskudsnævnet foretager på dette grundlag en afvejning af, om prisen for et lægemiddel står i et rimeligt forhold til den behandlingsmæssige værdi, når der sammenlignes mellem eksisterende behandlingsalternativer. Hvis der ingen behandlingsmæssige alternativer findes, foretages alene en vurdering af lægemidlets behandlingsmæssige værdi i forhold til prisen.

Hvis et lægemiddels pris ikke vurderes generelt at stå i et rimeligt forhold til dets behandlingsmæssige værdi, men lægemidlet har en højere behandlingsmæssig værdi for en specifik og veldefineret patientgruppe (sammenlignet med de eksisterende behandlingsalternativer), vurderes om et generelt tilskud kan klausuleres til denne patientgruppe.

Ud over sammenligning af effekt(er), bivirkninger og priser kan andre forhold være relevante. Det kan fx være en ikke hensigtsmæssig uoverensstemmelse mellem antallet af patienter i behandling i forhold til det antal, som firmaet anslog ved ansøgning om tilskud, forbrugskortlægninger fra Sundhedsstyrelsens lægemiddelstatistikregister, eller et stort antal imødekomne ansøgninger om enkelttilskud, jf. vejledningen.

Medicintilskudsnævnets revurdering og indstilling til, hvorvidt der skal indledes en sag om evt. ændring af tilskudsstatus for et lægemiddel, baseres på en samlet vurdering af, om lægemidlet opfylder kriterierne i bekendtgørelse om medicintilskud, og herunder om lægemidlets behandlingsmæssige værdi står i et rimeligt forhold til prisen.

Disse administrative retningslinjer vil, på baggrund af de indsamlede erfaringer med revurdering af lægemidlers tilskudsstatus, i nødvendigt omfang blive uddybet eller ændret,

hvis der viser sig et behov for det.

Note 1: Lægemiddelstyrelsens (nu Sundhedsstyrelsens) vejledning om procedure for revurderinger af lægemidlers tilskudsstatus.
Note 2: Lægemiddelstyrelsens (nu Sundhedsstyrelsens) vejledning om ansøgning om generelt tilskud til lægemidler.
Note 3: Indenrigs- og Sundhedsministeriets bekendtgørelse om medicintilskud nr. 180 af 17. marts 2005 (Retsinformation).

-----Original Message-----
From: Marlene Øhrberg Krag (External) [mailto:mahk@SST.DK]
Sent: 27. marts 2015 10:04
To: Reza Abadi
Cc: Søren Ilsøe Moreno
Subject: Vedrørende brev til IRF angående ækvivalente doser af beclometason

Kære Reza Abadi,

tak for dit brev af dato 26/3 2015.

Institut for Rationel Farmakoterapi vil i løbet af 2015 revidere den Nationale Rekommendationsliste på terapiområdet Luftveje. I den forbindelse vil vi være opmærksomme på den rejste problematik, omkring tydeliggørelse af forskellen i ækvivalente doser på beclometason inhalationspulver og HFA beclometason inhalationsspray.

Bedste hilsener

Marlene Krag
Institut for Rationel Farmakoterapi
Sundhedsstyrelsen

This message is intended solely for the designated recipient(s). It may contain confidential or proprietary information and may be subject to attorney-client privilege or other confidentiality protections. If you are not a designated recipient you may not review, copy or distribute this message. If you receive this in error, please notify the sender by reply e-mail and delete this message. Thank you.

From: Reza Abadi
Sent: 26. marts 2015 08:32
To: 'simo@SST.DK'
Subject: "Se venligst vedhæftede brev"

På forhånd tak.

Best regards,

Reza Abadi | Business Unit Manager
Teva Denmark A/S
Parallelvej 12, 2800 Kgs. Lyngby
Cell: +4523836570
reza.abadi@tevapharm.dk

Respiratory

Sundhedsstyrelsen
Institut for Rationel Farmakoterapi
Axel Heides Gade 1
2300 København S

Att.: Styregruppen for den Nationale Rekommandationsliste
Fagligt sekretariat, Chefkonsulent, farmaceut, ph.d. Søren Ilsøe Moreno

ATC-kode R03: Midler mod obstruktive lungesygdomme – Rekommandation

TEVA Denmark A/S ønsker at gøre Styregruppen for den Nationale Rekommandationsliste opmærksom på, at de ækvieffektive doser for beclometason, som er anført i "Rekommandationen – ATC-kode R03: Midler mod obstruktive lungesygdomme", kun relaterer sig til beclometason inhalationspulver og ikke til beclometason inhalationsspray med bæregassen HFA, og at det har givet anledning til misforståelser hos brugerne af listen.

Af tabellen "Rekommanderet (med ækvieffektive doser ved astma)" på side 1 fremgår det, at den ækvieffektive dosis for beclometason for voksne er 800-1000 µg, hvilket er den ækvieffektive dosis for beclometason inhalationspulver.

Der er en notemarkering ud for beclometason, men forklaringen findes ikke i umiddelbar tilknytning til tabellen. Senere i rekommandationen under afsnittet "Effekt" diskuterer IRF dosisforholdene og anfører: "beclometason inhalationspulver: HFA-beclometason inhalationsspray er ækvieffektive i dosisforholdet 2,5:1". Informationerne bliver imidlertid overset.

Som et konkret eksempel kan nævnes, at Tilskudsnævnet fejlagtigt har anvendt de ækvieffektive doser direkte fra tabel 1 til beregningerne i prissammenligningen i det forslag "Revurdering af tilskudsstatus for lægemidler mod astma og KOL i ATC-gruppe R03", som er i høring netop nu.

Den godkendte dosering med den nuværende bæregas (HFA-beclometason inhalationsspray) er på 50 - 200 µg 2 gange daglig ved mild til moderat astma og op til 400 µg 2 gange daglig ved svær astma. Maksimum anbefalet daglig dosis er 800 µg, jf. SPC.

For at udelukke fremtidige misforståelser vil TEVA Danmark A/S anmode om, at IRF korrigerer tabel 1 i Rekommandation – ATC-kode R03: midler mod obstruktive lungesygdomme", således at det tydeligt fremgår, at den ækvieffektive dosis for HFA-beclometason er 320 – 400 µg.

Respiratory

Medicintilskudsnævnet
Sekretariatet
Axel Heides Gade 1
2300 København S

17. 4. 2015

Høringssvar til forslaget til tilskudsstatus for medicin mod astma og KOL

Teva Denmark A/S (Teva) ønsker hermed at afgive høringssvar til Medicintilskudsnævnets forslag til indstilling af 19. januar 2015 "Revurdering af tilskudsstatus for lægemidler mod astma og KOL i ATC-gruppe R03".

Teva er indehaver af markedsføringstilladelsen for Duoresp Spiromax (formoterol/budesonid) inhalationspulver (R03AK07). Teva finder, at der er behov for, at Medicintilskudsnævnet på ny overvejer sin anbefaling af, at Duoresp Spiromax (formoterol og budesonid) ændrer tilskudsstatus fra "generelt tilskud" til "generelt klausuleret tilskud".

1. Medicintilskudsnævnets opfattelse og bemærkninger til grundlaget herfor

Medicintilskudsnævnet har valgt at anbefale, at de billigste inhalationsspray og inhalationspulvere i hver lægemiddelgruppe bevarer generelt tilskud, og at de dyreste lægemidler inden for hver gruppe ændrer tilskudsstatus til "generelt klausuleret tilskud".

Teva noterer sig, at Medicintilskudsnævnet har valgt at betragte lægemidlerne med kombinationerne af LABA+ICS: salmeterol/fluticason (R03AK06), formoterol/budesonid (R03AK07), formoterol/beclometason (R03AK08), vilanterol/fluticason (R03AK10) og formoterol/fluticason (R03AK11) som ligeværdige med hensyn til effekt og bivirkninger.

Med udgangspunkt i nyeste GINA-guidelines 2014, som Medicintilskudsnævnet også refererer til, er der rekommanderet et nyt behandlingsregime "vedligeholdelses- og behovsbehandling" med kombinationen af hurtigindsættende LABA (formoterol) og lave doser inhalationskortikosteroider (ICS) (budesonid eller beclometason) i et enkelt device. Formoterol er den eneste hurtigindsættende LABA, og derfor kan dette behandlingsregime ikke umiddelbart udskiftes med andre kombinationer af vedligeholdelsesbehandlinger med f.eks. en langsomindsættende LABA, jf. ref. 3.

Medicintilskudsnævnet mener, at langt hovedparten af patienterne i behandling med ét af de dyrere lægemidler uproblematisk kan skifte over til de lægemidler, der bevarer generelt tilskud, men bemærker også, at god inhalationsteknik er afgørende for en vellykket behandling.

2. Regelgrundlaget og individuel vurdering

Som Medicintilskudsnævnet er bekendt med i forbindelse med en beslutning om at give tilskud til et specifikt lægemiddel, skal lægemidlets pris stå i rimeligt forhold til dets behandlingsmæssige værdi.

Når en beslutning om at tilbagekalde et tilskud til et lægemiddel med henvisning til et andet lægemiddel på markedet har ligeværdig terapeutisk effekt, skal der foretages en konkret vurdering af det enkelte lægemiddels kliniske effekt (virkning og bivirkninger), der skal sammenholdes med lægemidlets pris. Ved sammenligning mellem flere præparater betyder det, at alle individuelle egenskaber for de involverede præparater skal tages i betragtning.

Så vidt vi kan se, har Nævnet ikke taget hensyn til fordelene ved Duoresp Spiromax ved sammenligningen med Bufomix Easyhaler. Endnu vigtigere mener vi, at der ikke er taget hensyn til den række fordele, som Duoresp Spiromax besidder, og som kan begrunde prisforskellen til Bufomix Easyhaler, jf. nærmere nedenfor.

3. Behandlingsmæssige fordele

3.1 Vedligeholdelses- og behovsbehandling i et device

Ud over at Duoresp Spiromax er godkendt til behandling af KOL og vedligeholdelsesbehandling af astma, er Duoresp Spiromax også godkendt til vedligeholdelses- og behovsbehandling af astma, jf. ref. 2: Produktresumé Duoresp Spiromax.

GINA guidelines 2014, som Medicintilskudsnævnet selv anvender som reference, anerkender, at vedligeholdelses- og behovsbehandling med kombinationen af hurtigindsættende LABA (formoterol) og lave doser (ICS) budesonid i et enkelt device signifikant forbedrer astmakontrollen, og blandt risikopatienter reduceres antallet af svære eksacerbationer og hospitaliseringer (Evidensniveau A), jf. ref. 3: GINA guidelines 2014.

Årsagen til dette regimes evne til at forebygge eksacerbationer ser ud til at være interventionen på et meget tidligt stadie ved forværring af astma. Dette behandlingsregime kan ikke umiddelbart udskiftes med andre kombinationer af vedligeholdelsesbehandlinger med f.eks. en langsom-indsættende LABA, jf. ref. 3.

Bufomix Easyhaler (formoterol/budesonid) er ikke godkendt til vedligeholdelses- og behovsbehandling, men er det eneste af de tre inhalationspulvere med kombinationen af formoterol/budesonid, som er indstillet til at beholde generelt tilskud.

Vi finder det problematisk, at Medicintilskudsnævnet sætter den økonomiske grænse for generelt tilskud så snævert (10,38-13,22 kr.), at det kun er kombinationsbehandlinger uden godkendelse til vedligeholdelses- og behovsbehandling af astma, som beholder generelt tilskud. Dette på trods af at det

er et rekommanderet behandlingsregime, som er vist signifikant at forbedre astmakontrollen og at reducere antallet af svære eksacerbationer og hospitaliseringer blandt risikopatienter, jf. ref. 3: GINA guidelines 2014.

Endelig, som vi påpeger nedenfor, er DuoResp Spiromax (formoterol/budesonid) det billigste inhalationspulver med indikationen vedligholdelses- og behovs-behandling.

3.2 Der er relevante kliniske forskelle mellem devices

Der er tre lægemidler, som indeholder kombinationen (formoterol/budesonid) i tre forskellige devices:
Symbicort Turbuhaler (ca. 17,5 mio. DDD MAT feb. 2015),
Duoresp Spiromax (ca. 170.000 DDD MAT feb. 2015), markedsført siden 26 maj. 2014
Bufomix Easyhaler (ca. 490.000 DDD MAT feb. 2015), markedsført siden 26 maj. 2014

Symbicort Turbuhaler har været referencelægemiddel for både Duoresp Spiromax og Bufomix Easyhaler.

Duoresp Spiromax er godkendt af EMA ved den centrale procedure. Det konkluderes i CHMP Assessment Report, at de to pivotale farmakokinetiske studier med henholdsvis høj styrke (320/9 µg/dosis) og middel styrke (160/4,5 µg/dosis) blev gennemført med formålet, at den foreslåede modificeringsproces viste ækvivalens for alle sammenligninger for både formoterol og budesonid af Duoresp Spiromax og Symbicort Turbuhaler både med og uden carcoal blokade, jf. ref. 5 CHMP Assessment Report Duoresp Spiromax.

Bufomix Easyhaler er godkendt af Läkemidelsverket ved den decentrale procedure. Det fremgår af Public Assessment Report for Bufomix Easyhaler, at et pilot- og tre pivotale studier var blevet gennemført med Bufomix Easyhaler og referenceproduktet Symbicort Turbuhaler (kun med høj styrke (320/9 µg/dosis)). Da der ikke kunne vises bioækvivalens for alle parametre i de to første studier, gennemførtes yderligere to studier i tillæg. I disse studier blev der vist bio-ækvivalens for budesonid, men ikke for alle parametre af formoterol, jf. ref 6.

I ASSET-studiet (A Spiromax Safety and Efficacy Trial) har Duoresp Spiromax i et randomiseret head-to-head klinisk studie ved middel styrke (160/4,5 µg/dosis) vist non-inferiority til Symbicort Turbuhaler (200/6 µg/dosis) i relation til effekten ved behandling af astma. Endvidere var der ingen forskelle imellem de to produkter med hensyn til safety og tolerabilitet, jf. ref.10. ASSET studiet. Duoresp Spiromax er dermed det eneste produkt, der har vist klinisk non-inferiority til Symbicort Turbuhaler.

3.3 Sammenfatning

På denne baggrund mener vi, at Tilskudsnævnet ikke kan betragte de tre devices med kombinationen af formoterol/budesonid inhalationspulvere som ligeværdige i klinisk praksis, da forskelle i devices og pharmakokinetik mv. har stor betydning for, om de tre lægemidler er vist bioækvivalente for begge aktive substanser. Det er jo netop også baggrunden for, at CHMP har fundet det nødvendigt at stille krav om terapeutisk ækvivalens mellem inhalationsprodukter til behandling af astma og KOL, jf. ref. 11: OIP guidelines.

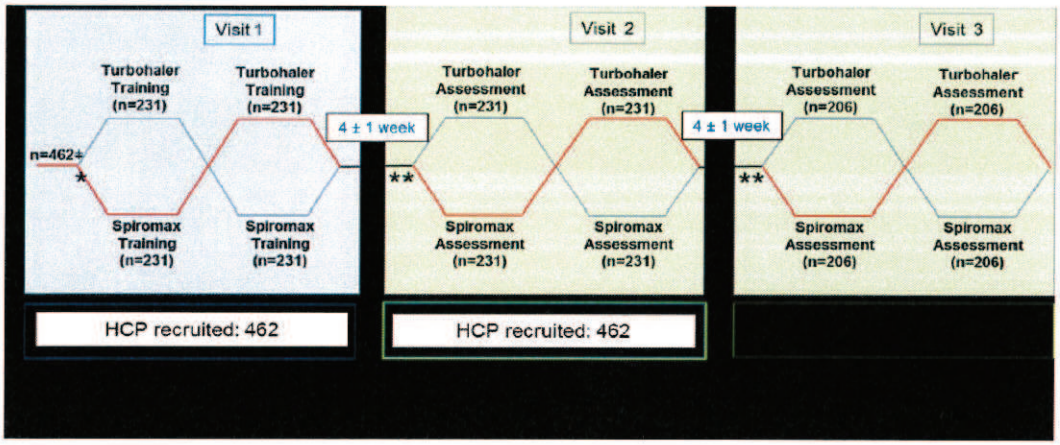
4. Inhalationsteknikkens betydning for klinisk outcome

Medicintilskudsnævnet anerkender, at Dansk Lungemedicinsk Selskab og IRF finder det afgørende, at patienterne har en god inhalationsteknik og anfører, at når patienten udstyres med et nyt device, bør inhalationsteknikken kontrolleres via et demonstrationsdevice, eller det udleverende apotek bør anmodes om at foretage instruktion i inhalationsteknikken, jf. ref. 1.7.

Medicintilskudsnævnet er også opmærksom på, at arbejdet med at skifte patienter fra ét lægemiddel i et inhalationsdevice til det samme lægemiddel i et andet device vil medføre nogle ekstra omkostninger i forbindelse med oplæring i inhalationsteknik – dels til lægekonsultationer og dels til ydelsen "tjek på inhalationen" på apoteket.

Det er aldrig tidligere vist, at devices har betydning for den kliniske effekt af et lægemiddel. De randomiserede kliniske studier har været tilrettelagt således, at alle patienter er trygge ved anvendelsen af device, da formålet med studiet har været at vise forskelle/ligheder mellem den kliniske effekt af indholdsstofferne. Det er dermed Teva's ambition at påvise, at et intuitivt device også har en klinisk effekt hos de patienter, der ikke har perfekt inhalationsteknik og typisk laver ét eller flere fejl til dagligt.

Teva har i et randomiseret, cross-over, parallel-gruppe studie (ELIOT- studie: Easy Low Instruction Over Time) sammenlignet Turbuhaler og Spiromax devices ved at vurdere, om tilfredsstillende inhalationsteknik kan vedligeholdes ved standardiseret træning, ved 3 besøg over 3 måneder, jf. nedenstående figur 1.



Figur 1. Studiedesign: The Easy Low Instruction Over Time (HCP ELIOT Study). * Randomiseret til træning; **Randomiseret til vurdering.

Studiets formål var at sammenligne, hvor simpelt det er at håndtere henholdsvis Turbuhaler og Spiromax devices blandt farmaceut-, læge- og sygeplejerske-studerende uden astma og uden kendskab til de to devices på forhånd, samt at sammenligne forsøgspersonernes evne til fortsat at anvende inhalationsdevice korrekt. Hypotesen bag studiet var, at Spiromax er et mere intuitivt device og dermed lettere for deltagerne at mestre og at undervise i korrekt inhalationsteknik.

Device training level	Number of participants = 443		p-value (χ-squared test)
	Turbohaler n (%) achieving device mastery	Spiromax n (%) achieving device mastery	
Level 1	31 (7)	91 (21)	<0.001
Level 2	137 (31)	240 (54)	
Level 3	284 (64)	320 (72)	
Level 4	423 (96)	429 (97)	
Level 5	442 (100)	442 (100)	
Level 6	443 (100)	443 (100)	

Tabel 1. Andelen af deltagere som opnåede korrekt inhalationsteknik med turbuhaler henholdsvis Spiromax på hvert device træningsniveau.

Signifikant flere deltagere opnåede korrekt inhalationsteknik med Spiromax på et tidligere device-træningsniveau end med Turbuhaler, jf. tabel 1 ovenfor. Spiromax var mere intuitiv at anvende og var associeret med færre fejl i anvendelsen end Turbuhaler. Endelig foretrak 73% af deltagerne Spiromax og 16% foretrak Turbuhaler.

Teva har påbegyndt et tilsvarende "ELIOT" studie med patienter og forventer at afslutte dette i løbet af 2015. Hypotesen i dette studie er, at et intuitivt device, som patienterne kan håndtere og huske at anvende over tid, giver en forbedret klinisk effekt.

Flere studier har vist, at korrekt inhalationsteknik er kritisk for effektiv astmakontrol, og at mange trin i inhalationsprocessen øger risikoen for fejl ved inhalationen med risiko for, at dosis ikke bliver korrekt, jf. ref. 13.

Duoresp Spiromax er et intuitivt device med kun 1 trin i klargøringen før inhalation. Bufomix Easyhaler derimod har væsentlig flere trin i klargøringen før inhalation. F.eks. skal Bufomix Easyhaler rystes 3-5 gange op og ned og uden at trykke, hvorefter devicet holdes lodret, mens knappen trykkes ind og dosis inhaleres. Der må kun trykkes 1 gang, og hvis der trykkes flere gange skal pulveret bankes ud og processen påbegyndes på ny. Den korrekte dosering er også meget følsom for, at alle trinnene udføres meget præcist.

Hvad angår holdbarhed, er denne længere for Duoresp Spiromax efter åbning af folien, 6 måneder ved maks. 25° C, hvorimod Bufomix Easyhaler efter første anbrud af den laminerede pose har en holdbarhed på 4 måneder ved maks. 25° C og skal opbevares beskyttet mod fugt i et beskyttelseshylster, jf. ref. 2, 4, 12.

5. Prisspørgsmålet og proportionalitet

Som gennemgået ovenfor skal der foretages en individuel afvejning af forholdet mellem kliniske egenskaber og pris.

Medicintilskudsnævnet har ikke taget alle ovenfor gennemgåede faktorer i betragtning, idet nævnet blot har sidestillet alle tre lægemidler med kombinationen af (R03AK07) formoterol/ budesonid, på trods af forskelle i den godkendte indikation. Spiromax er et intuitivt device med få trin i håndteringen og derfor associeret med færre fejl i anvendelsen.

Efter vore beregninger er den gennemsnitlige laveste behandlingspris per døgn for formoterol/budesonid Spiromax 14,86 kr. og ikke 14,94 kr.

Vi mener, at Duoresp Spiromax-prisen afspejler de fordele, der er gennemgået ovenfor, hvorfor prisen står i et rimeligt forhold til værdien af lægemidlet.

Det valgte produkt Bufomix Easyhaler er billigere, men besidder ikke de samme egenskaber.

Der er således ikke grundlag for at lave en sammenligning alene på pris, hvor man sidestiller produkterne i alle andre henseender.

Medicintilskudsnævnet accepterer et prisinterval på 10,38 – 13,22 kr. for de produkter, der opretholder generelt tilskud.

Dette interval er så snævert, at det kun er kombinationsbehandlinger uden godkendelse til vedligeholdelses- og behovsbehandling af astma, der beholder generelt tilskud, på trods af at det er et rekommanderet behandlingsregime, som er vist signifikant at forbedre astmakontrollen og at reducere antallet af svære eksacerbationer og hospitaliseringer hos risikopatienter, jf. ref. 3 GINA guidelines 2014.

Respiratory

Prisen for "vedligeholdelses- og behovsbehandling af astma" med Duoresp Spiromax har en gennemsnitlig laveste behandlingspris per døgn på 14,86 kr. Hvis et produkt skal opretholde generelt tilskudsstatus, er den øvre grænse 13,22 kr. Efter vores opfattelse er det i strid med proportionalitetsprincippet at forkaste en klart bedre behandling på en så snæver prisforskel.

Hertil kommer, at prisintervallet på 10,38-13,22 kr. afskærer de fleste kombinationspræparater til behandling af astma og KOL fra generelt tilskud, jf. bilag C. De eneste produkter, som ligger i det nævnte interval, er: Bufomix Easyhaler 10,88 kr. og AirFlusal Forspiro 13,22 kr. De øvrige: Relvar Ellipta 14,25 kr., Duoresp Spiromax 14,86 kr., Seretide Diskus 17,96 kr. og Symbicort Turbuhaler 16,60 kr. mister derimod det generelle tilskud.

Teva mener, at der findes dokumentationen for, at der er forskelle mellem de tre devices inden for R03AK07, som har klinisk betydning for lægemidlernes anvendelse. Duoresp Spiromax bør således beholde generelt tilskud, bl.a. på grund af at Duoresp Spiromax er godkendt med indikationen "vedligeholdelses- og behovsbehandling af astma" og har den laveste gennemsnitlige pris per døgn på 14,86 kr. - tæt på den øvre grænse for generelt tilskud (13,22 kr.).

Det vil betyde, at patienter, som allerede i dag er i behandling med eller vil have gavn af den nye "vedligeholdelses- og behovsbehandling" også fremover vil kunne blive behandlet med et lægemiddel, som er godkendt til dette behandlingsregime og har generelt tilskud. Herved undgås at nuværende patienter i vedligeholdelses- og behovsbehandling skal skifte behandling til vedligeholdelsesbehandling med Bufomix Easyhaler i kombination med en behovsbehandling med en SABA, hvorved hele besparelsen ved at anvende det billigste lægemiddel vil forsvinde.

Med venlig hilsen
Teva Denmark A/S

Betina Liliendal
Site Manager & Head of Brands

Kgs. Lyngby 16. april 2015

Referencer

1. Danske KOL-Guidelines, 2012, Dansk Lungemedicinsk Selskab. Ikke vedhæftet, http://www.lungemedicin.dk/fagligt/101-dansk-kol-retningslinje-2012.html
2. Produktresumé Duoresp Spiromax.Senest opdateret 02/10/2014
3. Global Strategy for Asthma Management and Prevention. Global Initiative for Asthma, GINA 2014.Ikke vedhæftet. http://www.ginasthma.org/documents/4
4. Produktresumé Bufomix Easyhaler. 7. Maj 2014.
5. European Medicines Agency CHMP assessment report Duoresp Spiromax. 20. feb. 2014.
6. Läkemedelsverket Public Assessment Report Scientific discussion Bufomix Easyhaler. Finalised on 19.3.2014.
7. Institut for Rationel Farmakoterapi. Inhalationsmedicinsk behandling af Kronisk obstruktiv lungesygdom, Rationel Farmakoterapi, november 2014.
8. Bosnic-Anticevich S et al, Assessing Device Mastery for Turbohaler vs Spiromax in Device-naive healthcare practitioners. Respiratory Effectiveness Group.
9. Preliminary Study Report. The HCP ELIOT Study: Comparing maintenance of device mastery with TURBOHALER vs SPIROMAX in healthcare professionals naïve to both devices. Research in Real Life, Ltd (RiRL), Cambridge, UK.
10. Virchow J.C. et al, Efficacy and safety of budesonide-formoterol (BF) Spiromax in adults and adolescents with asthma: randomised comparison with BF Turbuhaler (ASSET studiet). Presented at the BTS Winter Meeting, London, UK, 03-05 December 2014.
11. Committee for medicinal products for human use (CHMP) Guideline on the requirements for clinical documentation for orally inhaled products (OIP) including the requirements for demonstration of therapeutic equivalence between two inhaled products for use in the treatment of asthma and chronic obstructive pulmonary disease (COPD) in adults and for use in the treatment of asthma in children and adolescents (OIP guidelines).
12. Bufomix Easyhaler indlægsseddel. Senest revideret 03/2014, downloaded 15.4.2015
13. Schulte M et al, Handling of and Preferences for Available Dry Powder Inhaler Systems by Patients with Asthma and COPD. Journal of aerosol medicine and pulmonary drug delivery, vol 21; 4, 2008.

BILAG I

PRODUKTRESUMÉ

1. LÆGEMIDLETS NAVN

DuoResp Spiromax 160 mikrogram/4,5 mikrogram inhalationspulver

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Hver afgivet dosis (den dosis, som forlader mundstykket på Spiromax) indeholder 160 mikrogram budesonid og 4,5 mikrogram formoterolfumaratdihydrat.

Dette svarer til en afmålt dosis på 200 mikrogram budesonid og 6 mikrogram formoterolfumaratdihydrat.

Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på:
Hver dosis indeholder cirka 5 milligram lactose (som monohydrat).

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Inhalationspulver.

Hvidt pulver.

Hvid inhalator med et halvgennemsigtigt, vinrødt låg til mundstykket.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

DuoResp Spiromax er indiceret til voksne fra og med 18 år.

Astma

DuoResp Spiromax er indiceret til behandling af astma, hvor det er hensigtsmæssigt at anvende en kombination (inhaleret kortikosteroid og langtidsvirkende β_2-agonist):

- hos patienter, der ikke er tilstrækkeligt velkontrollerede med inhaleret kortikosteroid og inhaleret korttidsvirkende β_2-agonister ved behov.
  eller
- hos patienter, der allerede er velkontrollerede på både inhaleret kortikosteroid og langtidsvirkende β_2-agonist.

Kronisk obstruktiv lungesygdom (KOL)

Symptomatisk behandling af patienter med svær KOL (FEV_1 < 50 % af forventet normalværdi) og tidligere gentagne eksacerbationer, som har betydelige symptomer på trods af behandling med langtidsvirkende bronkodilator.

4.2 Dosering og administration

DuoResp Spiromax er kun indiceret til voksne fra og med 18 år. DuoResp Spiromax er ikke indiceret til brug hos børn under 12 år eller unge mellem 13 og 17 år.

Dosering

Astma

DuoResp Spiromax er ikke beregnet til indledende behandling af astma.

DuoResp Spiromax er ikke en passende behandling til voksne patienter, som blot lider af mild astma, som ikke kontrolleres tilstrækkeligt med inhalationssteroid samt korttidsvirkende β_2-agonist efter behov.

Doseringen af DuoResp Spiromax er individuel og skal justeres i henhold til sygdommens sværhedsgrad. Dette skal ikke blot overvejes, når behandling med kombinationspræparat iværksættes, men også når vedligeholdelsesdosis justeres. Hvis en patient har behov for en anden kombination af doser end den, der findes i kombinationsinhalatoren, bør der ordineres passende doser af β_2-agonist og/eller kortikosteroid via individuelle inhalatorer.

Når astmasymptomerne er under kontrol, bør det overvejes gradvist at reducere dosis af DuoResp Spiromax. Patienterne bør revurderes med jævne mellemrum af deres læge/sundhedsperson, således at dosis af DuoResp Spiromax forbliver optimal. Dosis skal titreres til den laveste dosis, der kan opretholde effektiv symptomkontrol.

Når det er hensigtsmæssigt at titrere ned til en lavere styrke, end der er tilgængeligt for DuoResp Spiromax, er det nødvendigt at skifte til en fastdosiskombination af budesonid og formoterolfumarat, som indeholder en lavere dosis af det inhalerede kortikosteroid. Når langvarig symptomkontrol opretholdes med den laveste anbefalede dosis, kan det næste skridt omfatte en test af inhaleret kortikosteroid alene.

Det er normal praksis, at når der er opnået symptomkontrol med dosering to gange dagligt med et præparat af lavere styrke, kan titrering til en lavere, effektiv dosis inkludere dosering én gang dagligt, når en langtidsvirkende bronkodilator efter den ordinerende læges mening er nødvendig for at opretholde kontrollen, frem for udelukkende at behandle med inhaleret kortikosteroid.

For DuoResp Spiromax findes der to behandlingsmetoder:

DuoResp Spiromax vedligeholdelsesbehandling: DuoResp Spiromax tages regelmæssigt som vedligeholdelsesbehandling med en særskilt hurtigtvirkende bronkodilator til anfaldsbrug.

DuoResp Spiromax vedligeholdelses- og behovsbehandling: DuoResp Spiromax tages regelmæssigt som vedligeholdelsesbehandling og efter behov ved symptomer.

DuoResp Spiromax vedligeholdelsesbehandling

Patienter skal rådes til altid at have deres særskilte hurtigtvirkende bronkodilator tilgængelig til brug ved anfald.

Anbefalede doser:

Voksne (fra og med 18 år): 1-2 inhalationer to gange dagligt. Nogle patienter kan have behov for op til højst 4 inhalationer to gange dagligt.

Et øget forbrug af en særskilt hurtigtvirkende bronkodilator indikerer forværring af den tilgrundliggende sygdom, og at astmabehandlingen bør revurderes**.**

DuoResp Spiromax vedligeholdelses- og behovsbehandling

Patienterne tager en daglig vedligeholdelsesdosis af DuoResp Spiromax og tager desuden DuoResp Spiromax efter behov ved forekomst af symptomer. Patienterne skal informeres om altid at have DuoResp Spiromax tilgængelig til brug ved anfald.

DuoResp Spiromax vedligeholdelses- og behovsbehandling bør specielt overvejes til patienter med:
- utilstrækkelig astmakontrol og med hyppig brug for en inhalator ved anfald
- tidligere astmaeksacerbationer, der krævede medicinsk intervention.

Nøje overvågning for dosisrelaterede bivirkninger er nødvendig hos patienter, der ofte tager et stort antal DuoResp Spiromax inhalationer efter behov.

Anbefalede doser:

Voksne (fra og med 18 år): Den anbefalede vedligeholdelsesdosis er 2 inhalationer dagligt, givet enten som én inhalation morgen og aften eller som 2 inhalationer enten morgen eller aften. For nogle patienter kan en vedligeholdelsesdosis på 2 inhalationer to gange dagligt være hensigtsmæssig. Patienter bør tage 1 ekstra inhalation efter behov ved forekomst af symptomer. Hvis symptomerne fortsætter efter et par minutter, bør der tages yderligere en inhalation. Der må højst tages 6 inhalationer på én gang.

En samlet daglig dosis på mere end 8 inhalationer er normalt ikke nødvendig, men en samlet daglig dosis på op til 12 inhalationer kan anvendes i et begrænset tidsrum. Patienter, der tager mere end 8 inhalationer dagligt, bør kraftigt anbefales at søge læge. De bør revurderes, og deres vedligeholdelsesbehandling bør genovervejes.

KOL

Anbefalede doser:

Voksne (fra og med 18 år): 2 inhalationer to gange dagligt.

Særlige populationer:

Ældre patienter (≥ 65 år)

Speciel dosering er ikke nødvendig til ældre patienter.

Patienter med nedsat lever- eller nyrefunktion

Der findes ingen data for anvendelse af en fastdosiskombination af budesonid og formoterolfumaratdihydrat hos patienter med nedsat lever- eller nyrefunktion. Da budesonid og formoterol primært udskilles via hepatisk metabolisme, kan en øget eksponering forventes hos patienter med alvorlig levercirrhose.

Pædiatrisk population

DuoResp Spiromax' sikkerhed og virkning hos børn i alderen 12 år og derunder og unge i alderen 13-17 år er endnu ikke klarlagt. Der foreligger ingen data.

Lægemidlet anbefales ikke til brug hos børn og unge under 18 år.

Administration

Til inhalation.

Spiromax er en åndedrætsaktiveret, inspiratorisk flow-drevet inhalator, hvilket betyder, at de aktive stoffer frigives til luftvejene, når patienten inhalerer gennem mundstykket. Det er vist, at moderat og svært astmatiske patienter kan generere tilstrækkeligt inspiratorisk flow til, at Spiromax kan levere den terapeutiske dosis (se pkt. 5.1).

DuoResp Spiromax skal anvendes korrekt for at opnå en effektiv behandling. Patienterne skal derfor informeres om at læse indlægssedlen omhyggeligt og følge brugsanvisningen som beskrevet i indlægssedlen.

Brugen af DuoResp Spiromax følger tre enkle trin: åbning, indånding og lukning, som beskrevet nedenfor.

Åbning: Hold Spiromax med mundstykkets låg forneden og åbn mundstykkets låg ved at folde det ned, indtil det er helt åbnet, og der høres et klik.

Indånding: Placer mundstykket mellem tænderne med læberne lukket omkring mundstykket. Bid ikke i inhalatorens mundstykke. Tag en dyb og kraftig indånding gennem mundstykket. Tag Spiromax ud af munden og hold vejret i 10 sekunder eller så længe, det føles behageligt.

Lukning: Pust forsigtigt ud og luk mundstykkets låg.

Det er også vigtigt at informere patienterne om ikke at ryste inhalatoren før brug, ikke at puste ud gennem Spiromax og ikke at blokere ventilationsåbningerne, når de gør klar til "Indåndingstrinnet".

Patienterne bør informeres om at skylle munden med vand efter inhalation (se pkt. 4.4).

Patienten vil muligvis bemærke en smag under inhalationen. Dette skyldes hjælpestoffet lactose.

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

Generelt

Ved behandlingsophør bør dosis nedsættes gradvist; behandlingen bør ikke stoppe pludseligt.

Patienten skal informeres om at søge læge, hvis patienten finder, at behandlingen ikke er effektiv, eller hvis den højeste anbefalede dosis DuoResp Spiromax overskrides (se pkt. 4.2). Pludselig og tiltagende forværring af kontrollen med astma eller KOL er potentielt livstruende, og patienten skal øjeblikkeligt tilses af en læge. I denne situation bør det overvejes, om der er behov for at intensivere behandlingen med kortikosteroid, f.eks. et forløb med oralt kortikosteroid, eller for antibiotikabehandling, hvis der er infektion.

Patienterne skal informeres om altid at have deres anfaldsmedicin på sig, enten DuoResp Spiromax (til astmapatienter, der bruger DuoResp Spiromax som vedligeholdelses- og behovsbehandling) eller en separat hurtigtvirkende bronkodilator (til astmapatienter, der kun bruger DuoResp Spiromax som vedligeholdelsesbehandling).

Patienterne bør mindes om at tage deres DuoResp Spiromax vedligeholdelsesdosis som ordineret, også når de er symptomfri. Profylaktisk brug af DuoResp Spiromax, f.eks. før motion, er ikke blevet undersøgt. Inhalation af DuoResp Spiromax efter behov bør ske i forbindelse med symptomer, men er ikke beregnet til regelmæssig profylaktisk brug, f.eks. før motion. Til sådanne situationer bør en separat hurtigtvirkende bronkodilator overvejes.

Astmasymptomer

Patienterne bør revurderes med jævne mellemrum af deres læge/sundhedsperson, således at dosis af DuoResp Spiromax forbliver optimal. Dosis skal titreres til den laveste dosis, der kan opretholde effektiv symptomkontrol. Når astmasymptomerne er under kontrol, kan det overvejes gradvist at reducere dosis af DuoResp Spiromax. Når det er hensigtsmæssigt at titrere ned til en lavere styrke, end der er tilgængeligt for DuoResp Spiromax, er det nødvendigt at skifte til en alternativ fastdosiskombination af budesonid og formoterolfumarat, som indeholder en lavere dosis af inhaleret kortikosteroid.

Det er vigtigt regelmæssigt at evaluere patienten, efterhånden som behandlingen nedtrappes.

Patienter bør ikke starte behandling med DuoResp Spiromax under en eksacerbation eller ved signifikant eller akut forværring af astma.

Under behandling med DuoResp Spiromax kan der forekomme alvorlige astmarelaterede reaktioner og eksacerbationer. Patienterne skal informeres om at fortsætte behandlingen og søge læge, hvis astmasymptomerne forbliver ukontrollerede eller forværres efter påbegyndelse af DuoResp Spiromax-behandling.

Paradoks bronkospasme kan forekomme efter dosering med en øjeblikkelig forværring af hvæsen og åndenød. Hvis patienten oplever paradoks bronkospasme, skal DuoResp Spiromax straks seponeres, patienten udredes og alternativ behandling iværksættes, hvis det er nødvendigt. Paradoks bronkospasme reagerer på en hurtigtvirkende inhaleret bronkodilator og skal behandles med det samme (se pkt. 4.8).

Systemiske påvirkninger.

Systemiske påvirkninger kan opstå efter anvendelse af alle inhalationskortikosteroider, især ved høje doser ordineret i længere perioder. Disse påvirkninger er langt mindre tilbøjelige til at forekomme i forbindelse med inhalationsbehandling end med oral behandling.

Eventuelle systemiske påvirkninger omfatter Cushings syndrom, cushingoide træk, binyrebarksuppression, vækstthæmning hos børn og unge, nedsat knogletæthed, grå stær og glaukom og i sjældnere tilfælde en række psykologiske og adfærdsmæssige påvirkninger, herunder psykomotorisk hyperaktivitet, søvnforstyrrelser, angst, depression eller aggression (særligt hos børn) (se pkt. 4.8).

Det anbefales regelmæssigt at følge højden hos børn, som får langvarig behandling med inhaleret kortikosteroid. Ved vækstreduktion skal behandlingen revurderes med henblik på om muligt at reducere dosis af inhaleret kortikosteroid til den laveste dosis, som giver effektiv astmakontrol. Fordelene ved kortikosteroidbehandling og eventuelle risici for vækstthæmning skal nøje opvejes mod hinanden. Henvisning til en pædiatrisk lungespecialist bør desuden overvejes.

Begrænsede data fra langtidsstudier antyder, at de fleste børn og unge, som behandles med inhaleret budesonid, i det lange løb vil nå deres forventede højde som voksne. Der er dog blevet set en initial lille, men forbigående vækstreduktion (cirka 1 cm). Dette forekommer sædvanligvis i det første behandlingsår.

Påvirkning af knogletæthed

Potentielle påvirkninger af knogletæthed bør overvejes, specielt hos patienter, som indtager høje doser over længere perioder og samtidig har risikofaktorer for osteoporose.

Langstidsstudier med inhaleret budesonid hos hos børn ved gennemsnitlige daglige doser på 400 mikrogram (afmålt dosis) eller hos voksne ved daglige doser på 800 mikrogram (afmålt dosis) har ikke vist nogen signifikante påvirkninger af knoglemineraltætheden. Der findes ingen oplysninger

vedrørende indvirkningen af en fastdosiskombination af budesonid/formoterolfumaratdihydrat ved højere doser.

Binyrebarkfunktion

Hvis der er risiko for, at binyrebarkfunktionen er svækket som følge af tidligere systemisk steroidbehandling, skal der udvises forsigtighed, når patienten skifter til kombinationsbehandling med budesonid/formoterolfumarat med fast dosis.

Den gavnlige effekt af inhalationsbehandling med budesonid vil normalt minimere behovet for orale steroider, men patienter, der har været i behandling med orale steroider, kan være i risiko for at have nedsat binyrebarkfunktion i længere tid. Efter seponering af oral steroidbehandling kan det vare længe, før der opnås restitution, og patienter, som er afhængige af oralt steroid, men overgår til inhaleret budesonid, kan derfor have risiko for nedsat binyrebarkfunktion i længere tid. Under sådanne omstændigheder bør hypothalamus-hypofyse-binyrebark (HPA) aksefunktionen overvåges regelmæssigt.

Høje doser af kortikosteroider

Langtidsbehandling med høje doser af inhalerede kortikosteroider, især højere doser end de anbefalede, kan også resultere i klinisk signifikant binyrebarksuppression. Supplerende systemisk kortikosteroidbehandling bør derfor overvejes i perioder med stress, såsom ved svære infektioner eller elektiv kirurgi. Hurtig reduktion i steroiddosis kan inducere akut binyrebarkinsufficiens. Symptomer og tegn, som eventuelt kan ses ved akut binyrebarkinsufficiens, kan være ret vage, men kan omfatte anoreksi, abdominalsmerter, vægttab, træthed, hovedpine, kvalme, opkastning, nedsat bevidsthedsniveau, krampeanfald, hypotension og hypoglykæmi.

Brat seponering af supplerende behandling med systemisk steroid eller inhaleret budesonid bør undgås.

Skift fra oral behandling

Ved skift fra oral behandling til behandling med en fastdosiskombination af budesonid/formoterolfumarat opleves der generelt en lavere systemisk steroidvirkning, som kan resultere i forekomst af allergiske symptomer eller gigtsymptomer, såsom rhinitis, eksem og muskel- og ledsmerter. Der skal iværksættes specifik behandling af disse tilstande. En generel utilstrækkelig steroidvirkning bør mistænkes, hvis der i sjældne tilfælde forekommer symptomer såsom træthed, hovedpine, kvalme og opkastning. I disse tilfælde er det undertiden nødvendigt midlertidigt at øge dosis af oralt glukokortikoid.

Orale infektioner

For at mindske risikoen for orofaryngeal *Candida*-infektion bør patienten informeres om at skylle munden med vand efter inhalation af dosis. Hvis der udvikles trøske, skal patienterne også skylle munden med vand efter inhalationerne taget efter behov.

Interaktion med andre lægemidler

Samtidig behandling med itraconazol, ritonavir eller andre potente CYP3A4-hæmmere bør undgås (se pkt. 4.5). Hvis dette ikke er muligt, skal tidsintervallet mellem administration af de interagerende lægemidler være så lang som muligt. Det anbefales, at patienter, der anvender potente CYP3A4-hæmmere, ikke anvender en fastdosiskombination af budesonid/formoterolfumarat.

Forsigtighed ved bestemte sygdomme

Fastdosiskombination af budesonid og formoterolfumaratdihydrat bør administreres med forsigtighed til patienter med tyreotoksikose, fæokromocytom, diabetes mellitus, ubehandlet hypokaliæmi,

hypertrofisk obstruktiv kardiomyopati, idiopatisk subvalvulær aortastenose, svær hypertension, aneurisme eller andre alvorlige kardiovaskulære lidelser, såsom iskæmisk hjertesygdom, takyarytmier eller alvorlig hjerteinsufficiens.

Der skal udvises forsigtighed ved behandling af patienter med forlænget QTc-interval. Formoterol kan inducere forlængelse af QTc-intervallet.

Behovet for og dosis af inhaleret kortikosteroid bør revurderes hos patienter med aktiv eller latent lungetuberkulose eller svampe- og virusinfektioner i luftvejene.

Ekstra foranstaltninger til kontrol af blodglucose bør overvejes hos diabetespatienter.

β_2-agonister

Høje doser af β_2-agonister kan give anledning til potentielt alvorlig hypokaliæmi. Samtidig behandling med β_2-adrenoceptoragonister og lægemidler, som kan inducere hypokaliæmi eller potensere en hypokaliæmisk virkning, f.eks. xanthin-derivater, steroider og diuretika, kan øge risikoen for hypokaliæmisk virkning af β_2-agonisten.

Behandling med β_2-agonister kan give anledning til en stigning af insulin, frie fedtsyrer, glycerol og ketonstoffer i blodet.

Det anbefales at udvise særlig forsigtighed ved ustabil astma med varierende brug af bronkodilatorer som anfaldsmedicin; ved akut svær astma, da den forbundne risiko kan forstærkes af hypoxi, og under andre forhold, når sandsynligheden for hypokaliæmi er øget. Det anbefales, at serum-kalium monitoreres under disse omstændigheder.

Hjælpestoffer

Dette lægemiddel indeholder lactose. Bør ikke anvendes til patienter med arvelig galactoseintolerans, en særlig form af hereditær lactasemangel (Lapp lactase deficiency) eller glucose/galactosemalabsorption. Hjælpestoffet lactose indeholder små mængder af mælkeproteiner, som kan forårsage allergiske reaktioner.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Farmakokinetiske interaktioner

Potente CYP3A4-inhibitorer (f.eks. ketoconazol, itraconazol, voriconazol, posaconazol, clarithromycin, telithromycin, nefazodon og HIV-proteasehæmmere) vil sandsynligvis øge plasmaniveauet af budesonid markant, og samtidig brug bør undgås. Hvis dette ikke er muligt, skal tidsintervallet mellem administration af hæmmeren og budesonid være så langt som muligt (se pkt. 4.4). Vedligeholdelses- og behovsbehandling med fastdosiskombination af budesonid og formoterolfumaratdihydrat anbefales ikke hos patienter, som bruger potente CYP3A4-hæmmere.

Den potente CYP3A4-inhibitor ketoconazol, 200 mg én gang dagligt, forhøjede gennemsnitligt plasmaniveauet af samtidigt administreret oralt budesonid (enkeltdosis 3 mg) seks gange. Når ketoconazol blev administreret 12 timer efter budesonid, blev koncentrationen i gennemsnit kun forhøjet tre gange, hvilket viser, at separation af administrationstidspunkterne kan reducere stigningen i plasmaniveau. Begrænsede data om denne interaktion for højdosis inhaleret budesonid indikerer, at der kan opstå markant stigning i plasmaniveauet (i gennemsnit fire gange), hvis itraconazol, 200 mg én gang dagligt, gives samtidigt med inhaleret budesonid (enkelt dosis på 1000 mikrogram).

Farmakodynamiske interaktioner

Betablokkere kan svække eller hæmme virkningen af formoterol. Fastdosiskombination af budesonid og formoterolfumaratdihydrat bør derfor ikke gives sammen med betablokkere (herunder øjendråber), medmindre det er tvingende nødvendigt.

Samtidig behandling med quinidin, disopyramid, procainamid, phenothiaziner, antihistaminer (terfenadin), monoaminoxidasehæmmere 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 over for β_2-adrenerge sympatomimetika.

Samtidig behandling med monoaminooxidasehæmmere, herunder lægemidler med tilsvarende egenskaber som f.eks. furazolidon og procarbazin, kan udløse hypertensive reaktioner.

Der er en øget risiko for arytmier hos patienter, som samtidigt bliver bedøvet med halogenerede kulbrinter.

Samtidig brug af andre beta-adrenerge lægemidler og antikolinergika kan have en potentielt additiv bronkodilaterende effekt.

Hypokaliæmi kan øge tilbøjeligheden til arytmier hos patienter, som behandles med digitalisglykosider.

Det er ikke set, at budesonid og formoterol interagerer med andre lægemidler til behandling af astma.

Pædiatrisk population

Interaktionsstudier er kun udført hos voksne.

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Graviditet

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

Der er utilstrækkelige data fra anvendelse af formoterol til gravide kvinder. I reproduktionsstudier hos dyr har formoterol forårsaget uønskede virkninger ved meget høj eksponering efter systemiske doser (se pkt. 5.3).

Data fra ca. 2.000 eksponerede graviditeter indikerer, at der ikke er en øget teratogen risiko forbundet med inhaleret budesonid. Det er blevet påvist i dyrestudier, at glukokortikoider fremkalder misdannelser (se pkt. 5.3). Det vil sandsynligvis ikke være relevant for mennesker ved de anbefalede doser.

Dyrestudier har desuden vist, at der er en sammenhæng mellem øget prænatalt glukokortikoidniveau og øget risiko for intrauterin vækshæmning, hjertekarsygdom som voksen og permanente ændringer i tætheden af glukokortikoidreceptorer, neurotransmitter-*turnover* og adfærd ved eksponeringer under det teratogene dosisområde.

Under graviditet må behandling med fastdosiskombination af budesonid og formoterolfumaratdihydrat kun bruges, når fordelene opvejer de potentielle risici. Den laveste effektive budesonid-dosis, som er nødvendig for at opnå tilstrækkelig astmakontrol, bør anvendes.

Amning

Budesonid udskilles i mælk. Der forventes imidlertid ikke nogen indvirkning på det ammede barn ved terapeutiske doser. Det vides ikke, om formoterol passerer over i human mælk. Hos rotter er der fundet små mængder formoterol i mælken. Behandling af ammende kvinder med fastdosiskombination af budesonid og formoterolfumaratdihydrat bør kun overvejes, hvis den forventede fordel for moderen er større end en eventuel risiko for barnet.

Fertilitet

Der findes ingen data vedrørende fertilitet.

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

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

4.8 Bivirkninger

Resumé af sikkerhedsprofilen

Da DuoResp Spiromax indeholder både budesonid og formoterol, kan det samme bivirkningsmønster, som er indberettet for disse stoffer, forekomme. Der er ikke set øget forekomst af bivirkninger efter samtidig administration af de to stoffer. De hyppigste bivirkninger er farmakologisk forudsigelige bivirkninger ved behandling med β_2-agonist, såsom tremor og palpitationer. Disse har tendens til at være lette og forsvinder normalt efter nogle få dages behandling. I et 3-årigt klinisk studie med budesonid hos KOL-patienter forekom blå mærker på huden og pneumoni med en hyppighed på henholdsvis 10 % og 6 % sammenlignet med 4 % og 3 % i placebogruppen ($p < 0,001$ henholdsvis $p < 0,01$). DuoResp Spiromax er ikke indiceret hos børn og unge under 18 år (se pkt. 4.2).

Tabel over bivirkninger

Bivirkninger, som har været forbundet med budesonid eller formoterol, er angivet nedenfor og opført efter systemorganklasse og hyppighed. Hyppigheder defineres 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), meget sjælden (< 1/10.000) og ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data).

Systemorganklasse	**Hyppighed**	**Bivirkning**
Infektioner og parasitære sygdomme	Almindelig	*Candida*-infektioner i orofarynx
Immunsystemet	Sjælden	Umiddelbare og forsinkede overfølsomhedsreaktioner, f.eks. eksantem, urticaria, pruritus, dermatitis, angioødem og anafylaktisk reaktion
Det endokrine system	Meget sjælden	Cushings syndrom, binyrebarksuppression, vækstthæmning, nedsat knogletæthed
Metabolisme og ernæring	Sjælden	Hypokaliæmi
	Meget sjælden	Hyperglykæmi
Psykiske forstyrrelser	Ikke almindelig	Aggression, psykomotorisk hyperaktivitet, angst, søvnforstyrrelser
	Meget sjælden	Depression, adfærdsændringer (primært hos børn)
Nervesystemet	Almindelig	Hovedpine, tremor
	Ikke almindelig	Svimmelhed
	Meget sjælden	Smagsforstyrrelser
Øjne	Meget sjælden	Grå stær og glaukom

Hjerte	Almindelig	Palpitationer
	Ikke almindelig	Takykardi
	Sjælden	Hjertearytmier, f.eks. atrieflimren, supraventrikulær takykardi, ekstrasystoler
	Meget sjælden	Angina pectoris, forlænget QTc-interval
Vaskulære sygdomme	Meget sjælden	Blodtryksvariationer
Luftveje, thorax og mediastinum	Almindelig	Let irritation i halsen, hoste, hæshed
	Sjælden	Bronkospasme
	Meget sjælden	Paradoks bronkospasme
Mave-tarm-kanalen	Ikke almindelig	Kvalme
Hud og subkutane væv	Ikke almindelig	Blå mærker
Knogler, led, muskler og bindevæv	Ikke almindelig	Muskelkramper

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

Candida-infektion i orofarynx skyldes aflejring af aktivt stof. Ved at råde patienten til at skylle munden med vand efter hver dosis, minimeres risikoen. Orofaryngeal Candida-infektion reagerer sædvanligvis på lokale antimykotika, uden at det er nødvendigt at stoppe behandlingen med inhaleret kortikosteroid.

Paradoks bronkospasme med en akut forværring af hvæsen og åndenød efter dosering forekommer meget sjældent, idet det påvirker færre end 1 ud af 10.000 mennesker. Paradoks bronkospasme reagerer på en hurtigtvirkende inhaleret bronkodilator og skal behandles med det samme. DuoResp Spiromax skal straks seponeres, patienten skal udredes og alternativ behandling iværksættes, hvis det er nødvendigt (se pkt. 4.4).

Systemiske virkninger af inhaleret kortikosteroid kan forekomme, især ved høje doser ordineret i lange perioder. Disse virkninger er langt sjældnere end med oralt kortikosteroid. Eventuelle systemiske virkninger inkluderer Cushings syndrom, cushingoide træk, binyrebarksuppression, vækstthæmning hos børn og unge, nedsat knogletæthed, grå stær og glaukom. Øget modtagelighed for infektioner og nedsat evne til at håndtere stress kan også forekomme. Virkningen er sandsynligvis afhængig af dosis, eksponeringstid, samtidig og tidligere steroideksponering og individuel følsomhed.

Behandling med β_2-agonister kan give anledning til en stigning i blodets indhold 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 det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V.

4.9 Overdosering

En overdosis af formoterol vil sandsynligvis føre til virkninger, der er typiske for β_2-agonister: Tremor, hovedpine, palpitationer. Symptomer rapporteret fra isolerede tilfælde er takykardi, hyperglykæmi, hypokaliæmi, forlænget QTc-interval, arytmier, kvalme og opkastning. Understøttende og symptomatisk behandling kan være nødvendig. En dosis på 90 mikrogram administreret over tre timer hos patienter med akut bronkieobstruktion gav ingen grund til bekymringer omkring sikkerheden.

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 glukokortikoid-virkninger, såsom hyperkorticisme og binyrebarksuppression.

Hvis det er nødvendigt at seponere DuoResp Spiromax på grund af overdosering med lægemidlets formoterol-komponent, skal det overvejes at give passende behandling med inhaleret kortikosteroid.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Lægemidler mod obstruktiv lungesygdom, adrenerge lægemidler og andre lægemidler mod obstruktiv lungevejssygdom.

ATC-kode: R03AK07

Virkningsmekanisme og farmakodynamisk virkning

DuoResp Spiromax indeholder formoterol og budesonid, som har forskellige virkningsmekanismer og udviser additiv virkning med hensyn til reduktion af astmaeksacerbationer. De specifikke egenskaber af budesonid og formoterol gør, at kombinationen kan anvendes som enten vedligeholdelses- og behovssbehandling eller som vedligeholdelsesbehandling af astma. De to stoffers respektive virkningsmekanismer er beskrevet nedenfor.

Budesonid

Budesonid er et glukokortikoid, som ved inhalation har en dosisafhængig antiinflammatorisk virkning i luftvejene, som resulterer i reducerede symptomer og færre astmaeksacerbationer. Inhaleret budesonid har færre alvorlige bivirkninger end systemiske kortikosteroider. Den nøjagtige virkningsmekanisme, der er ansvarlig for glukokortikoiders anti-inflammatoriske virkning, er ukendt.

Formoterol

Formoterol er en selektiv β_2-agonist, som ved inhalation medfører en hurtig og langvarig afslapning af den glatte muskulatur i bronkierne hos patienter med reversibel luftvejsobstruktion. Den bronkodilaterende effekt er dosisafhængig, og virkningen viser sig inden for 1-3 minutter. Virkningsvarigheden er mindst 12 timer efter en enkelt dosis.

Klinisk virkning og sikkerhed

Vedligeholdelsesbehandling af astma med budesonid/formoterol

Kliniske studier hos voksne har vist, at tillæg af formoterol til budesonid forbedrede astmasymptomer og lungefunktion samt reducerede eksacerbationer.

I to 12-ugers studier var budesonids/formoterols indvirkning på lungefunktionen den samme som virkningen af kombination af budesonid og formoterol som enkeltstoffer og bedre end budesonid alene. Alle behandlingsgrupper brugte en korttidsvirkende β_2-agonist efter behov. Der var ingen tegn på svækkelse af den antiastmatiske virkning med tiden.

To 12-ugers pædiatriske studier er blevet udført, hvor 265 børn i alderen 6-11 år blev behandlet med en vedligeholdelsesdosis af budesonid/formoterol (2 inhalationer af 80 mikrogram/4,5 mikrogram per inhalation to gange dagligt) og en korttidsvirkende β_2-agonist efter behov. I begge studier blev lungefunktionen forbedret, og behandlingen var veltolereret sammenlignet med den tilsvarende dosis budesonid alene.

Vedligeholdelses- og behovsbehandling af astma med budesonid/formoterol

I alt 12.076 astmapatienter blev inkluderet i 5 dobbeltblindede kliniske studier (4.447 blev randomiseret til budesonid/formoterol vedligeholdelses- og behovsbehandling) i 6 eller 12 måneder. Patienterne skulle være symptomatiske på trods af brug af inhaleret glukokortikoid.

Budesonid/formoterol vedligeholdelses- og behovsbehandling gav statistisk signifikante og klinisk betydningsfulde reduktioner i svære eksacerbationer for alle sammenligninger i alle 5 studier. Dette omfattede en sammenligning med budesonid/formoterol ved en højere vedligeholdelsesdosis med terbutalin efter behov (studie 735) og budesonid/formoterol ved samme vedligeholdelsesdosis med enten formoterol eller terbutalin efter behov (studie 734) (se nedenstående tabel). I studie 735 var resultaterne for lungefunktion, symptomkontrol og brug af anfaldsmedicin sammenlignelige i alle behandlingsgrupper. I studie 734 var symptomer og brug af anfaldsmedicin reduceret og lungefunktion forbedret sammenlignet med begge komparatorbehandlingerne. I de 5 studier samlet set brugte patienter, der fik budesonid/formoterol vedligeholdelses- og behovsbehandling, i gennemsnit ingen inhalationer efter behov i 57 % af behandlingsdagene. Der var ingen tegn på udvikling af tolerance med tiden.

Oversigt over svære eksacerbationer i kliniske studier

Studienr. Varighed	**Behandlingsgrupper**	**N**	**Svære eksacerbationer**[a]	
			Hændelser	**Hændelser/ patient-år**
Studie 735 6 måneder	**Budesonid/formoterolfurmaratdihydrat 160/4,5 µg to gange dagligt + efter behov**	**1.103**	**125**	**0,23**[b]
	Budesonid/formoterolfurmaratdihydrat 320/9 µg to gange dagligt + terbutalin 0,4 mg efter behov	1.099	173	0,32
	Salmeterol/fluticason 2 x 25/125 µg to gange dagligt + terbutalin 0,4 mg efter behov	1.119	208	0,38
Studie 734 12 måneder	**Budesonid/formoterolfurmaratdihydrat 160/4,5 µg to gange dagligt + efter behov**	**1.107**	**194**	**0,19**[b]
	Budesonid/formoterolfurmaratdihydrat 160/4,5 µg to gange dagligt + formoterol 4,5 µg efter behov	1.137	296	0,29
	Budesonid/formoterolfurmaratdihydrat 160/4,5 µg to gange dagligt + terbutalin 0,4 mg efter behov	1.138	377	0,37

[a] Indlæggelse/behandling på skadestue eller behandling med orale steroider

[b] Reduktion i hyppigheden af eksacerbationer er statistisk signifikant ($p < 0,01$) for begge sammenligninger

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

KOL

I to 12-måneders studier evalueredes indvirkningen på lungefunktion og hyppigheden af eksacerbationer (defineret som forløb med orale steroider og/eller forløb med antibiotika og/eller indlæggelser) hos patienter med svær KOL. Median-FEV_1 ved inklusion i studiet var 36 % af den forventede normalværdi. Det gennemsnitlige antal eksacerbationer om året (som defineret ovenfor) blev reduceret væsentligt med budesonid/formoterol sammenlignet med formoterol alene eller placebo (i gennemsnit 1,4 sammenlignet med 1,8-1,9 i placebo/formoterol-gruppen). Det gennemsnitlige antal dage på oralt kortikosteroid/patient i de 12 måneder blev reduceret en smule i budesonid/formoterol-gruppen (7-8 dage/patient/år sammenlignet med 11-12 og 9-12 dage i henholdsvis placebo- og formoterol-grupperne). Med hensyn til ændringer i lungefunktionsparametre, såsom FEV_1, var budesonid/formoterol ikke bedre end behandling med formoterol alene.

Maksimal inspiratorisk flow igennem Spiromax-devicet

Et randomiseret, open-label placebo-studie blev foretaget hos børn og unge med astma (i alderen 6-17 år), voksne med astma (i alderen 18-45 år), voksne med kronisk obstruktiv lungesygdom (KOL – i alderen > 50 år) og raske frivillige (i alderen 18-45 år) for at vurdere den maksimale inspiratoriske flow (PIF) hastighed og andre relaterede inhalationsparametre efter inhalation fra et Spiromax-device (indeholdende placebo) sammenlignet med inhalation fra en allerede markedsført tørpulverinhalator (indeholdende placebo) med flere doser. Effekten af bedre træning i inhalationsteknik for tørpulverinhalatorer på inhalationshastighed og volumen blev desuden vurderet i disse studiegrupper. Data fra studiet viste, at uanset alder og sværhedsgrad af den underliggende sygdom, var børn, unge og voksne med astma, såvel som patienter med KOL, i stand til at opnå et inspiratorisk flow gennem Spiromax-devicet, der svarede til det flow, der blev opnået gennem den markedsførte tørpulverinhalator med flere doser. Den gennemsnitlige PIF-hastighed opnået af patienter med astma eller KOL var over 60 l/min, en flow-hastighed, hvor de 2 undersøgte devices vides at levere en sammenlignelig mængde lægemiddel til lungerne. Meget få patienter havde PIF-hastigheder under 40 l/min; når PIF-hastigheden var under 40 l/min, syntes der ikke at forekomme grupperinger i alder eller sygdommens sværhedsgrad.

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Absorption

Kombinationspræparat med fast dosis af budesonid og formoterol og de tilsvarende enkeltpræparater er påvist at være bioækvivalente med hensyn til systemisk eksponering af hhv. budesonid og formoterol. På trods af dette sås der en lille stigning i kortisolsuppression efter administration af fastdosiskombinationen sammenlignet med enkeltstofpræparaterne. Forskellen anses ikke for at have nogen indvirkning på den kliniske sikkerhed.

Der var ingen tegn på farmakokinetiske interaktioner mellem budesonid og formoterol.

Farmakokinetiske parametre for de 2 substanser var sammenlignelige efter administration af budesonid og formoterol som enkeltstofpræparater og som fastdosiskombination. For budesonid var AUC lidt højere, absorptionshastigheden hurtigere og den maksimale plasmakoncentration højere efter administration af fastdosiskombinationen. For formoterol var den maksimale plasmakoncentration sammenlignelig efter administration af fastdosiskombinationen. Budesonid absorberes hurtigt efter inhalation, og maksimal plasmakoncentration opnås inden for 30 minutter efter inhalation. I studier lå den gennemsnitlige lungedeponering af budesonid efter inhalation via pulverinhalatoren mellem 32 % og 44 % af den afgivne dosis. Den systemiske biotilgængelighed er ca. 49 % af den afgivne dosis. Hos børn i alderen 6-16 år ligger lungedeponeringen i samme område som hos voksne for den samme afgivne dosis. De resulterende plasmakoncentrationer blev ikke bestemt.

Formoterol absorberes hurtigt efter inhalation, og maksimal plasmakoncentration nås inden for 10 minutter efter inhalation. I studier lå den gennemsnitlige lungedeponering af formoterol efter inhalation via pulverinhalatoren mellem 28 % og 49 % af den afgivne dosis. Den systemiske biotilgængelighed er ca. 61 % af den afgivne dosis.

Fordeling

Plasmaproteinbindingen er ca. 50 % for formoterol og 90 % for budesonid. Fordelingsvolumenet er ca. 4 l/kg for formoterol og 3 l/kg for budesonid. Formoterol inaktiveres via konjugeringsreaktioner (aktive O-demetylerede og deformylerede metabolitter dannes, men de ses hovedsageligt som inaktiverede konjugater). Budesonid metaboliseres i omfattende grad (ca. 90 %) ved første passage gennem leveren til metabolitter med lav glukokortikoidaktivitet. Aktiviteten af de vigtigste metabolitter, 6-beta-hydroxy-budesonid og 16-alfa-hydroxy-prednisolon, er mindre end 1 % af budesonids. Der er ingen tegn på metaboliske interaktioner eller eventuelle fortrængningsreaktioner mellem formoterol og budesonid.

Elimination

Størstedelen af en dosis formoterol metaboliseres i leveren og udskilles efterfølgende gennem nyrerne. Efter inhalation udskilles 8 % til 13 % af den afgivne dosis formoterol uomdannet i urinen. Formoterol har en høj systemisk clearance (ca. 1,4 l/min), og den terminale eliminationshalveringstid er i gennemsnit 17 timer.

Budesonid elimineres ved metabolisering hovedsageligt katalyseret af enzymet CYP3A4. Budesonids metabolitter udskilles i urinen som sådan eller i konjugeret form. Der er kun detekteret ubetydelige mængder af uomdannet budesonid i urinen. Budesonid har en høj systemisk clearance (ca. 1,2 l/min), og plasmahalveringstiden efter intravenøs dosering er i gennemsnit 4 timer.

Farmakokinetiske/farmakodynamiske forhold

Farmakokinetikken af budesonid og formoterol hos børn og patienter med nyresvigt er ukendt. Eksponeringen af budesonid og formoterol kan øges hos patienter med leversygdom.

DuoResp Spiromax farmakokinetisk profil

I farmakokinetiske studier med og uden blokade med medicinsk kul blev DuoResp Spiromax evalueret ved at sammenligne det med et andet godkendt inhalationspræparat med fastdosiskombination, der indeholdt de samme aktive indholdsstoffer, budesonid og formoterol. Præparaterne var ækvivalente både med hensyn til systemisk eksponering (sikkerhed) og lungedeponering (effekt).

5.3 Prækliniske sikkerhedsdata

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

I reproduktionsstudier med dyr er kortikosteroider såsom budesonid vist at inducere misdannelser (ganespalte, knogledeformiteter). Disse testresultater hos dyr forekommer imidlertid ikke at være relevante for mennesker ved de anbefalede doser. Reproduktionsstudier med formoterol hos dyr har vist en noget nedsat fertilitet hos hanrotter ved høj systemisk eksponering og implantationstab samt nedsat tidlig postnatal overlevelse og fødselsvægt ved betydeligt højere systemisk eksponering, end der opnås ved klinisk brug. Disse eksperimentelle resultater hos dyr forekommer imidlertid ikke at være relevante for mennesker.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpestoffer

Lactosemonohydrat.

6.2 Uforligeligheder

Ikke relevant.

6.3 Opbevaringstid

2 år.

Efter åbning af folien: 6 måneder.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Må ikke opbevares ved temperaturer over 25° C.

Hold mundstykkets låg lukket, når folien er fjernet.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

Inhalatoren er hvid med et halvgennemsigtigt vinrødt låg til mundstykket. Inhalatoren er fremstillet af acrylonitril-butadien-styren (ABS), polyethylenterephthalat (PT) og polypropylen (PP). Hver inhalator indeholder 120 doser og er indpakket i folie.

Multipakninger med 1, 2 eller 3 inhalatorer.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering

Ingen særlige forholdsregler.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Teva Pharma B.V.
Computerweg 10, 3542 DR Utrecht
Holland

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/14/920/001
EU/1/14/920/002
EU/1/14/920/003

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse: 28. april 2014.
Dato for seneste fornyelse:

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside http://www.ema.europa.eu

1. LÆGEMIDLETS NAVN

DuoResp Spiromax 320 mikrogram/9 mikrogram inhalationspulver

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Hver afgivet dosis (den dosis, som forlader mundstykket på Spiromax) indeholder 320 mikrogram budesonid og 9 mikrogram formoterolfumaratdihydrat.

Dette svarer til en afmålt dosis på 400 mikrogram budesonid og 12 mikrogram formoterolfumaratdihydrat.

Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på:
Hver dosis indeholder cirka 10 milligram lactose (som monohydrat).

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Inhalationspulver.

Hvidt pulver.

Hvid inhalator med et halvgennemsigtigt, vinrødt låg til mundstykket.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

DuoResp Spiromax er indiceret til voksne fra og med 18 år.

Astma
DuoResp Spiromax er indiceret til behandling af astma, hvor det er hensigtsmæssigt at anvende en kombination (inhaleret kortikosteroid og langtidsvirkende β_2-agonist):

- hos patienter, der ikke er tilstrækkeligt velkontrolleret, med inhalerede kortikosteroider og inhalerede korttidsvirkende β_2-agonister til anvendelse, ved behov.

eller

- hos patienter, der allerede er velkontrollerede på både inhalerede kortikosteroider og langtidsvirkende β_2-agonister.

Kronisk obstruktiv lungesygdom (KOL)
Symptomatisk behandling af patienter med svær KOL (FEV_1 < 50 % af forventet normalværdi) og tidligere gentagne eksacerbationer, som har betydelige symptomer på trods af behandling med langtidsvirkende bronkodilator.

4.2 Dosering og administration

DuoResp Spiromax er kun indiceret til voksne fra og med 18 år. DuoResp Spiromax er ikke indiceret til brug hos børn under 12 år eller unge mellem 13 og 17 år.

Dosering

Astma

DuoResp Spiromax er ikke beregnet til indledende behandling af astma.

DuoResp Spiromax er ikke en passende behandling til voksne patienter, som blot lider af mild astma, som ikke kontrolleres tilstrækkeligt med inhalationssteroid samt korttidsvirkende β_2-agonister efter behov.

Doseringen af DuoResp Spiromax er individuel og skal justeres i henhold til sygdommens sværhedsgrad. Dette skal ikke blot overvejes, når behandling med kombinationspræparater iværksættes, men også når vedligeholdelsesdosis justeres. Hvis en patient har behov for en anden kombination af doser end dem, der findes i kombinationsinhalatoren, bør der ordineres passende doser af beta$_2$-agonist og/eller kortikosteroid via individuelle inhalatorer.

Når astmasymptomerne er under kontrol, bør det overvejes gradvist at reducere dosis af DuoResp Spiromax. Patienterne bør revurderes med jævne mellemrum af deres læge/sundhedsperson, således at dosis af DuoResp Spiromax forbliver optimal. Dosis skal titreres til den laveste dosis, der kan opretholde effektiv symptomkontrol.

Når det er hensigtsmæssigt at titrere ned til en lavere styrke, end der er tilgængeligt for DuoResp Spiromax, er det nødvendigt at skifte til en fastdosiskombination af budesonid og formoterolfumarat, som indeholder en lavere dosis af det inhalerede kortikosteroid. Når langvarig symptomkontrol opretholdes med den laveste anbefalede dosis, kan det næste skridt omfatte en test af inhaleret kortikosteroid alene.

Det er normal praksis, at når der er opnået symptomkontrol med dosering to gange dagligt med et præparat af lavere styrke, kan titrering til en lavere, effektiv dosis inkludere dosering én gang dagligt, når en langtidsvirkende bronkodilator efter den ordinerende læges mening er nødvendig for at opretholde kontrollen, frem for udelukkende at behandle med inhaleret kortikosteroid.

Patienter skal rådes til altid at have deres særskilte hurtigtvirkende bronkodilator tilgængelig til brug ved anfald.

Anbefalede doser:

Voksne (fra og med 18 år): 1 inhalation to gange dagligt. Nogle patienter kan have behov for op til højst 2 inhalationer to gange dagligt.

Et øget forbrug af en særskilt hurtigtvirkende bronkodilator indikerer forværring af den tilgrundliggende sygdom, og at astmabehandlingen bør revurderes**.**

DuoResp Spiromax 320 mikrogram/9,0 mikrogram bør kun anvendes som vedligeholdelsesbehandling. En lavere styrke af DuoResp Spiromax er tilgængelig til vedligeholdelses- og behovsbehandling.

KOL

Anbefalede doser:

Voksne (fra og med 18 år):

1 inhalation to gange dagligt.

Særlige populationer:

Ældre patienter (≥ 65 år)

Speciel dosering er ikke nødvendigt til ældre patienter.

Patienter med nedsat lever- eller nyrefunktion

Der findes ingen data for anvendelse af en fastdosiskombination af budesonid og formoterolfumaratdihydrat hos patienter med nedsat lever- eller nyrefunktion. Da budesonid og formoterol primært udskilles via hepatisk metabolisme, kan en forøget eksponering forventes hos patienter med alvorlig levercirrhose.

Pædiatrisk population

DuoResp Spiromax' sikkerhed og virkning hos børn i alderen 12 år og derunder og unge i alderen 13-17 år er endnu ikke klarlagt. Der foreligger ingen data.

Lægemidlet anbefales ikke til brug hos børn og unge under 18 år.

Administration

Til inhalation.

Spiromax er en åndedrætsaktiveret, inspiratorisk flow-drevet inhalator, hvilket betyder, at de aktive stoffer frigives til luftvejene, når patienten inhalerer gennem mundstykket. Det er vist, at moderat og svært astmatiske patienter kan generere tilstrækkeligt inspiratorisk flow til, at Spiromax kan levere den terapeutiske dosis (se pkt. 5.1).

DuoResp Spiromax skal anvendes korrekt for at opnå en effektiv behandling. Patienterne skal derfor informeres om at læse indlægssedlen omhyggeligt og følge brugsanvisningen som beskrevet i indlægssedlen.

Brugen af DuoResp Spiromax følger tre enkle trin: åbning, indånding og lukning, som beskrevet nedenfor.

Åbning: Hold Spiromax med mundstykkets låg forneden og åbn mundstykkets låg ved at folde det ned, indtil det er helt åbnet, og der høres et klik.

Indånding: Placer mundstykket mellem tænderne med læberne lukket omkring mundstykket. Bid ikke i inhalatorens mundstykke. Tag en dyb og kraftig indånding gennem mundstykket. Tag Spiromax ud af munden og hold vejret i 10 sekunder eller så længe, det føles behageligt.

Lukning: Pust forsigtigt ud og luk mundstykkets låg.

Det er også vigtigt at informere patienterne om ikke at ryste inhalatoren før brug, ikke at puste ud gennem Spiromax og ikke at blokere ventilationsåbningerne, når de gør klar til "Indåndingstrinnet".

Patienterne bør informeres om at skylle munden med vand efter inhalation (se pkt. 4.4)

Patienten vil muligvis bemærke en smag under inhalationen. Dette skyldeshjælpestoffet lactose.

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

Generelt

Ved behandlingsophør bør dosis nedsættes gradvist; behandlingen bør ikke stoppe pludseligt.

Patienten skal informeres om at søge læge, hvis patienten finder, at behandlingen ikke er effektiv, eller hvis den højeste anbefalede dosis DuoResp Spiromax overskrides (se pkt. 4.2.). Pludselig og tiltagende forværring af kontrollen med astma eller KOL er potentielt livstruende, og patienten skaløjeblikkeligt tilses af en læge. I denne situation bør det overvejes, om der er behov for at intensivere behandlingen med kortikosteroid, f.eks. et forløb med oralt kortikosteroid, eller for antibiotikabehandling, hvis der er infektion.

Patienterne skal informeres om altid at have deres anfaldsmedicin på sig, enten DuoResp Spiromax (til astmapatienter, der bruger DuoResp Spiromax som vedligeholdelses- og behovsbehandling) eller en separat hurtigtvirkende bronkodilator (til astmapatienter, der kun bruger DuoResp Spiromax som vedligeholdelsesbehandling).

Patienterne bør mindes om at tage deres DuoResp Spiromax vedligeholdelsesdosis som ordineret, også når de er symptomfri. Profylaktisk brug af DuoResp Spiromax, f.eks. før motion, er ikke blevet undersøgt. Inhalation af DuoResp Spiromax efter behov bør ske i forbindelse med symptomer, men er ikke beregnet til regelmæssig profylaktisk brug, f.eks. før motion. Til sådanne situationer bør en separat hurtigtvirkende bronkodilator overvejes.

Astmasymptomer

Patienterne bør revurderes med jævne mellemrum af deres læge/sundhedsperson, således at dosis af DuoResp Spiromax forbliver optimal. Dosis skal titreres til den laveste dosis, der kan opretholde effektiv symptomkontrol. Når astmasymptomerne er under kontrol, kan det overvejes gradvist at reducere dosis af DuoResp Spiromax. Når det er hensigtsmæssigt at titrere ned til en lavere styrke, end der er tilgængeligt for DuoResp Spiromax, er det nødvendigt at skifte til en alternativ fastdosiskombination af budesonid og formoterolfumarat, som indeholder en lavere dosis af inhaleret kortikosteroid.

Det er vigtigt regelmæssigt at evaluerepatienten, efterhånden som behandlingen nedtrappes.

Patienter bør ikke starte behandling DuoResp Spiromax under en eksacerbation eller ved signifikant eller akut forværring af astma.

Under behandling med DuoResp Spiromax kan der forekomme alvorlige astmarelaterede bivirkninger og eksacerbationer. Patienter skal informeres om at fortsætte behandlingen og søge læge, hvis astmasymptomerne forbliver ukontrollerede eller forværres efter påbegyndelse af DuoResp Spiromax-behandling.

Paradoks bronkospasme kan forekomme efter dosering med en øjeblikkelig forværring af hvæsen og åndenød. Hvis patienten oplever paradoks bronkospasme, skal DuoResp Spiromax straks seponeres, patienten udredes og alternativ behandling iværksættes, hvis det er nødvendigt. Paradoks bronkospasme reagerer på en hurtigtvirkende inhaleret bronkodilator og skal behandles med det samme (se pkt. 4.8).

Systemiske påvirkninger.

Systemiske påvirkninger kan opstå efter anvendelse af alle inhalationskortikosteroider, især ved høje doser ordineret i længere perioder. Disse påvirkninger er langt mindre tilbøjelige til at forekomme i forbindelse med inhalationsbehandling, end med oral behandling.

Eventuelle systemiske påvirkninger omfatter Cushings syndrom, cushingoide træk, binyrebarksuppression, vaksthæmning hos børn og unge, nedsat knogletæthed, grå stær og glaukom og i sjældnere tilfælde, en række psykologiske og adfærdsmæssige påvirkninger, herunder psykomotorisk hyperaktivitet, søvnforstyrrelser, angst, depression eller aggression (særligt hos børn) (se pkt. 4.8).

Det anbefales regelmæssigt at følge højden hos børn, som får langvarig behandling med inhaleret kortikosteroid. Ved vækstreduktion skal behandlingen revurderes med henblik på om muligt at reducere dosis af inhaleret kortikosteroid til den laveste dosis, som giver effektiv astmakontrol. Fordelene ved kortikosteroidbehandling og eventuelle risici for vaksthæmning skal nøje opvejes mod hinanden. Henvisning til en pædiatrisk lungespecialist bør desuden overvejes.

Begrænsede data fra langtidsstudier antyder, at de fleste børn og unge, som behandles med inhaleret budesonid i det lange løb vil nå deres forventede højde som voksne. Der er dog blevet set en initial lille, men forbigående vækstreduktion (cirka 1 cm). Dette forekommer sædvanligvis i det første behandlingsår.

Påvirkning af knogletæthed

Potentielle påvirkninger af knogletæthed bør overvejes, specielt hos patienter, som indtager høje doser over længere perioder og samtidig har risikofaktorer for osteoporose.

Langstidsstudier med inhaleret budesonid hos børn ved gennemsnitlige daglige doser på 400 mikrogram (afmålt dosis) eller hos voksne ved daglige doser på 800 mikrogram (afmålt dosis) har ikke vist nogen signifikante påvirkninger af knoglemineraltætheden. Der findes ingen oplysninger vedrørende indvirkningen af en fastdosiskombination af budesonid/formoterolfumaratdihydrat ved højere doser.

Binyrebarkfunktion

Hvis der er risiko for, at binyrebarkfunktionen er svækket som følge af tidligere systemisk steroidbehandling, skal der udvises forsigtighed, når patienten skifter til en kombinationsbehandling med budesonid/formoterolfumarat med fast dosis.

Den gavnlige effekt af inhalationsbehandling med budesonid vil normalt minimere behovet for orale steroider, men patienter, der har været i behandling med orale steroider, kan være i risiko for at have nedsat binyrebarkfunktion i længere tid. Efter seponering af oral steroidbehandling kan det vare længe før der opnås restitution, og patienter, som er afhængige af oralt steroid, men overgår til inhaleret budesonid, kan derfor have risiko for nedsat binyrebarkfunktion i længere tid. Under sådanne omstændigheder bør hypothalamus-hypofyse-binyrebark (HPA) aksefunktionen overvåges regelmæssigt.

Høje doser af kortikosteroider

Langtidsbehandling med høje doser af inhalerede kortikosteroider, især højere doser end de anbefalede, kan også resultere i klinisk signifikant binyrebarksuppression. Supplerende systemisk kortikosteroidbehandling bør derfor overvejes i perioder med stress, såsom ved svære infektioner eller elektiv kirurgi. Hurtig reduktion i steroiddosis kan inducere akut binyrebarkinsufficiens. Symptomer og tegn, som eventuelt kan ses ved akut binyrebarkinsufficiens, kan være ret vage, men kan omfatte anoreksi, abdominalsmerter, vægttab, træthed, hovedpine, kvalme, opkastning, nedsat bevidsthedsniveau, krampeanfald, hypotension og hypoglykæmi.

Brat seponering af supplerende behandling med systemisk steroid eller inhaleret budesonid bør undgås.

Skift fra oral behandling

Ved skift fra oral behandling til behandling med en fastdosiskombination af budesonid/formoterolfumarat opleves der generelt en lavere systemisk steroidvirkning, som kan resultere i forekomst af allergiske symptomer eller gigtsymptomer, såsom rhinitis, eksem og muskel- og ledsmerter. Der skal iværksættes specifik behandling af disse tilstande. En generel utilstrækkelig steroidvirkning bør mistænkes, hvis der i sjældne tilfælde forekommer symptomer såsom træthed, hovedpine, kvalme og opkastning. I disse tilfælde er det undertiden nødvendigt midlertidigt at øge dosis af oralt glukokortikoid.

Orale infektioner

For at mindske risikoen for orofaryngeal Candida-infektion bør patienten informeres om at skylle munden med vand efter inhalation af dosis. Hvis der udvikles trøske, skal patienterne også skylle munden med vand efter inhalationerne taget efter behov.

Interaktion med andre lægemidler

Samtidig behandling med itraconazol, ritonavir eller andre potente CYP3A4-hæmmere bør undgås (se pkt. 4.5). Hvis dette ikke er muligt, skal tidsintervallet mellem administration af de interagerende lægemidler være så lang som muligt. Det anbefales, at patienter, der anvender potente CYP3A4-hæmmere, ikke anvender en fastdosiskombination af budesonid/formoterolfumarat.

Forsigtighed ved bestemte sygdomme

Fastdosiskombinationsbehandling med budesonid og formoterolfumaratdihydrat bør administreres med forsigtighed til patienter med tyreotoksikose, fæokromocytom, diabetes mellitus, ubehandlet hypokaliæmi, hypertrofisk obstruktiv kardiomyopati, idiopatisk subvalvulær aortastenose, svær hypertension, aneurisme eller andre alvorlige kardiovaskulære lidelser, såsom iskæmisk hjertesygdom, takyarytmier eller alvorlig hjerteinsufficiens.

Der skal udvises forsigtighed ved behandling af patienter med forlænget QTc-interval. Formoterol kan inducere forlængelse af QTc-intervallet.

Behovet for, og dosis af inhaleret kortikosteroid bør revurderes hos patienter med aktiv eller latent lungetuberkulose eller svampe- og virusinfektioner i luftvejene.

Ekstra foranstaltninger til kontrol af blodglucose bør overvejes hos diabetespatienter.

β_2-agonister

Høje doser af β_2-agonister kan give anledning til potentielt alvorlig hypokaliæmi. Samtidig behandling med β_2-agonister og lægemidler, som kan inducere hypokaliæmi eller potensere en hypokaliæmisk virkning, f.eks. xanthin-derivater, steroider og diuretika, kan øge risikoen for hypokaliæmisk virkning af β_2-agonisten.

Behandling med β_2-agonister kan give anledning til en stigning af insulin, frie fedtsyrer, glycerol og ketonstoffer i blodet.

Det anbefales at udvise særlig forsigtighed ved ustabil astma med varierende brug af bronkodilatorer som anfaldsmedicin; ved akut svær astma, da den forbundne risiko kan forstærkes af hypoxi, og under andre forhold, når sandsynligheden for hypokaliæmi er øget. Det anbefales, at serum-kalium monitoreres under disse omstændigheder.

Hjælpestoffer

Dette lægemiddel indeholder lactose. Bør ikke anvendes til patienter med arvelig galactoseintolerans, en særlig form af hereditær lactasemangel (Lapp lactase deficiency) eller glucose/galactosemalabsorption. Hjælpestoffet lactose indeholder små mængder af mælkeproteiner, som kan forårsage allergiske reaktioner.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Farmakokinetiske interaktioner

Potente CYP3A4-inhibitorer (f.eks. ketoconazol, itraconazol, voriconazol, posaconazol, clarithromycin, telithromycin, nefazodon og HIV-proteasehæmmere) vil sandsynligvis øge plasmaniveauet af budesonid markant, og samtidig brug bør undgås. Hvis dette ikke er muligt, skal tidsintervallet mellem administration af hæmmeren og budesonid være så langt som muligt (se pkt. 4.4).

Den potente CYP3A4-inhibitor ketoconazol, 200 mg én gang dagligt, forhøjede gennemsnitligt plasmaniveauet af samtidigt oralt administreret budesonid (enkeltdosis 3 mg) seks gange. Når ketoconazol blev administreret 12 timer efter budesonid, blev koncentrationen i gennemsnit kun forhøjet tre gange, hvilket viser, at separation af administrationstidspunkterne kan reducere stigningen i plasmaniveau. Begrænsede data om denne interaktion for højdosis inhaleret budesonid indikerer, at der kan opstå markant stigning i plasmaniveauet (i gennemsnit fire gange), hvis itraconazol, 200 mg én gang dagligt, gives samtidig med inhaleret budesonid (enkelt dosis på 1000 mikrogram).

Farmakodynamiske interaktioner

Betablokkere kan svække eller hæmme virkningen af formoterol. Fastdosiskombinationsbehandling med budesonid og formoterolfumarat bør derfor ikke gives sammen med betablokkere (herunder øjendråber), medmindre det er tvingende nødvendigt.

Samtidig behandling med quinidin, disopyramid, procainamid, phenothiaziner, antihistaminer (terfenadin), monoaminoxidasehæmmere 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 over for β_2-adrenerge sympatomimetika.

Samtidig behandling med monoaminoxidasehæmmere, herunder lægemidler med tilsvarende egenskaber som f.eks. furazolidon og procarbazin, kan udløse hypertensive reaktioner.

Der er en øget risiko for arytmier hos patienter, som samtidigt bliver bedøvet med halogenerede kulbrinter.

Samtidig brug af andre beta-adrenerge lægemidler og antikolinergika kan have en potentielt additiv bronkodilaterende effekt.

Hypokaliæmi kan øge tilbøjeligheden til arytmier hos patienter, som behandles med digitalisglykosider.

Det er ikke set at budesonid og formoterol interagerer med andre lægemidler til behandling af astma.

Pædiatrisk population

Interaktionsstudier er kun udført hos voksne.

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Graviditet

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

Der er utilstrækkelige data fra anvendelse af formoterol til gravide kvinder. I reproduktionsstudier hos dyr har formoterol forårsaget uønskede virkninger ved meget høj eksponering efter systemiske doser (se pkt. 5.3).

Data fra ca. 2.000 eksponerede graviditeter indikerer, at der ikke er en øget teratogen risiko forbundet med inhaleret budesonid. Det er i dyrestudier blevet påvist, at glukokortikoider fremkalder misdannelser (se pkt. 5.3). Det vil sandsynligvis ikke være relevant for mennesker ved de anbefalede doser.

Dyrestudier har desuden vist, at der er en sammenhæng mellem øget prænatal glukokortikoidniveau og øget risiko for intrauterin væksthæmning, hjertekarsygdom som voken og permanente ændringer i tætheden af glukokortikoidreceptorer, neurotransmitter- *turnover* og adfærd ved eksponeringer under det teratogene dosisområde.

Under graviditet må behandling med fastdosiskombination af budesonid og formoterolfumaratdihydrat kun bruges, når fordelene opvejer de potentielle risici. Den laveste effektive budesonid-dosis, som er nødvendig for at opnå tilstrækkelig astmakontrol, bør anvendes.

Amning

Budesonid udskilles i mælk. Der forventes imidlertid ikke nogen indvirkning på det ammende barn ved terapeutiske doser. Det vides ikke, om formoterol passerer over i human mælk. Hos rotter er der fundet små mængder formoterol i mælken. Behandling af ammende kvinder med fastdosiskombination af budesonid og formoterolfumaratdihydrat bør kun overvejes, hvis den forventede fordel for moderen er større end en eventuel risiko for barnet.

Fertilitet

Der findes ingen data vedrørende fertilitet.

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

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

4.8 Bivirkninger

Resumé af sikkerhedsprofilen

Da DuoResp Spiromax indeholder både budesonid og formoterol, kan det samme bivirkningsmønster, som er indberettet for disse stoffer, forekomme. Der er ikke set øget forekomst af bivirkninger efter samtidig administration af de to stoffer. De hyppigste bivirkninger er farmakologisk forudsigelige bivirkninger ved behandling med β_2-agonist, såsom tremor og palpitationer. Disse har tendens til at være lette og forsvinder normalt efter nogle få dages behandling. I et 3-årigt klinisk studie med budesonid hos KOL-patienter forekom blå mærker på huden og pneumoni med en hyppighed på henholdsvis 10 % og 6 % sammenlignet med 4 % og 3 % i placebogruppen ($p < 0,001$ henholdsvis $p < 0,01$). DuoResp Spiromax er ikke indiceret hos børn og unge under 18 år (se pkt. 4.2).

Tabel over bivirkninger

Bivirkninger, som har været forbundet med budesonid eller formoterol, er angivet nedenfor og opført efter systemorganklasse og hyppighed. Hyppigheder defineres 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), meget sjælden (< 1/10.000) og ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data).

Systemorganklasse	**Hyppighed**	**Bivirkning**
Infektioner og parasitære sygdomme	Almindelig	Candida-infektioner i orofarynx
Immunsystemet	Sjælden	Umiddelbare og forsinkede overfølsomhedsreaktioner, f.eks. eksantem, urticaria, pruritus, dermatitis, angioødem og anafylaktisk reaktion
Det endokrine system	Meget sjælden	Cushings syndrom, binyrebarksuppression, vaksthæmning, nedsat knogletæthed
Metabolisme og ernæring	Sjælden	Hypokaliæmi
	Meget sjælden	Hyperglykæmi
Psykiske forstyrrelser	Ikke almindelig	Aggression, psykomotorisk hyperaktivitet, angst, søvnforstyrrelser
	Meget sjælden	Depression, adfærdsændringer (primært hos børn)
Nervesystemet	Almindelig	Hovedpine, tremor
	Ikke almindelig	Svimmelhed
	Meget sjælden	Smagsforstyrrelser
Øjne	Meget sjælden	Grå stær og glaukom
Hjerte	Almindelig	Palpitationer
	Ikke almindelig	Takykardi
	Sjælden	Hjertearytmier, f.eks. atrieflimren, supraventrikulær takykardi, ekstrasystoler
	Meget sjælden	Angina pectoris. Forlænget QTc-interval
Vaskulære sygdomme	Meget sjælden	Blodtryksvariationer
Luftveje, thorax og mediastinum	Almindelig	Let irritation i halsen, hoste, hæshed
	Sjælden	Bronkospasme
	Meget sjælden	Paradoks bronkospasme
Mave-tarm-kanalen	Ikke almindelig	Kvalme
Hud og subkutane væv	Ikke almindelig	Blå mærker
Knogler, led, muskler og bindevæv	Ikke almindelig	Muskelkramper

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

Candida-infektion i orofarynx skyldes aflejring af aktivt stof. Ved at råde patienten til at skylle munden med vand efter hver dosis, minimeres risikoen. Orofaryngeal Candida-infektion reagerer sædvanligvis på lokale antimykotika, uden at det er nødvendigt at stoppe med behandling inhaleret kortikosteroid.

Paradoks bronkospasme med en akut forværring af hvæsen og åndenød efter dosering forekommer meget sjældent, idet det påvirker færre end 1 ud af 10.000 mennesker. Paradoks bronkospasme reagerer på en hurtigtvirkende inhaleret bronkodilator og skal behandles med det samme. DuoResp Spiromax skal straks seponeres, patienten skal udredes og alternativ behandling iværksættes, hvis det er nødvendigt (se pkt. 4.4).

Systemiske virkninger af inhaleret kortikosteroid kan forekomme, især ved høje doser ordineret i lange perioder. Disse virkninger er sjældnere end med oralt kortikosteroid. Eventuelle systemiske virkninger inkluderer Cushings syndrom, cushingoide træk, binyrebarksuppression, vaksthæmning hos børn og

unge,nedsat knogletæthed, grå stær og glaukom. Øget modtagelighed for infektioner og nedsat evne til at håndtere stress kan også forekomme. Virkningen er sandsynligvis afhængig af dosis, eksponeringstid, samtidig og tidligere steroideksponering og individuel følsomhed.

Behandling med β_2-agonister kan give anledning til en stigning i blodets indhold 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 det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V.

4.9 Overdosering

En overdosis af formoterol vil sandsynligvis føre til virkninger, der er typiske for β_2-agonister: Tremor, hovedpine, palpitationer. Symptomer rapporteret fra isolerede tilfælde er takykardi, hyperglykæmi, hypokaliæmi, forlænget QTc-interval, arytmier, kvalme og opkastning. Understøttende og symptomatisk behandling kan være nødvendig. En dosis på 90 mikrogram administreret over tre timer hos patienter med akut bronkieobstruktion gav ingen grund til bekymringer omkring sikkerheden.

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 glukokortikoid-virkninger, såsom hyperkorticisme og binyrebarksuppression.

Hvis det er nødvendigt at seponere DuoResp Spiromax på grund af overdosering med lægemidlets formoterol-komponent, skal det overvejes at give passende behandling med inhaleret kortikosteroid.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Lægemidler mod obstruktiv lungesygdom, adrenerge lægemidler og andre lægemidler mod obstruktiv lungevejssygdom.

ATC-kode: R03AK07

Virkningsmekanisme og farmakodynamisk virkning

DuoResp Spiromax indeholder formoterol og budesonid, som har forskellige virkningsmekanismer og udviser additiv virkning med hensyn til reduktion af astmaeksacerbationer. De to stoffers respektive virkningsmekanismer er beskrevet nedenfor.

Budesonid

Budesonid er et glukokortikoid, som ved inhalation har en dosisafhængig antiinflammatorisk virkning i luftvejene, som resulterer i reducerede symptomer og færre astmaeksacerbationer. Inhaleret budesonid har færre alvorlige bivirkninger end systemiske kortikosteroider. Den nøjagtige virkningsmekanisme, der er ansvarlig for glukokortikoiders anti-inflammatoriske virkning er ukendt.

Formoterol

Formoterol er en selektiv β_2-agonist, som ved inhalation medfører en hurtig og langvarigafslapning af den glatte muskulatur i bronkierne hos patienter med reversibel luftvejsobstruktion. Den

bronkodilaterende effekt er dosisafhængig, og virkningen viser sig inden for 1-3 minutter. Virkningsvarigheden er mindst 12 timer efter en enkelt dosis.

Klinisk virkning og sikkerhed

Vedligeholdelsesbehandling af astma med budesonid/formoterol

Kliniske studier hos voksne har vist, at tillæg af formoterol til budesonid forbedrede astmasymptomer og lungefunktion samt reducerede eksacerbationer.

I to 12-ugers studier var budesonids/formoterols indvirkning på lungefunktionen den samme som virkningen af kombination af budesonid og formoterol som enkeltstoffer og bedre end budesonid alene. Alle behandlingsgrupper brugte en korttidsvirkende $beta_2$-agonist efter behov. Der var ingen tegn på svækkelse af den antiastmatiske virkning med tiden.

To 12-ugers pædiatriske studier er blevet udført, hvor 265 børn i alderen 6-11 år blev behandlet med en vedligeholdelsesdosis af budesonid/formoterol (2 inhalationer af 80 mikrogram/4,5 mikrogram per inhalation to gange dagligt) og en korttidsvirkende β_2-agonist efter behov. I begge studier blev lungefunktionen forbedret, og behandlingen var veltolereret sammenlignet med den tilsvarende dosis budesonid alene.

KOL

I to 12-måneders studier evalueredes indvirkningen på lungefunktion og hyppigheden af eksacerbationer (defineret som forløb med orale steroider og/eller forløb med antibiotika og/eller indlæggelser) hos patienter med svær KOL. Median-FEV_1 ved inklusion i studiet var 36 % af den forventede normalværdi. Det gennemsnitlige antal eksacerbationer om året (som defineret ovenfor) blev reduceret væsentligt med budesonid/formoterol sammenlignet med formoterol alene eller placebo (i gennemsnit 1,4 sammenlignet med 1,8-1,9 i placebo/formoterol-gruppen). Det gennemsnitlige antal dage på oralt kortikosteroid/patient i de 12 måneder blev reduceret en smule i budesonid/formoterol-gruppen (7-8 dage/patient/år sammenlignet med 11-12 og 9-12 dage i henholdsvis placebo- og formoterol-grupperne). Med hensyn til ændringer i lungefunktionsparametre, såsom FEV_1, var budesonid/formoterol ikke bedre end behandling med formoterol alene.

Maksimal inspiratorisk flow igennem Spiromax-devicet

Et randomiseret, open-label placebostudie blev foretaget hos børn og unge med astma (i alderen 6-17 år), voksne med astma (i alderen 18-45 år), voksne med kronisk obstruktiv lungesygdom (KOL – i alderen > 50 år) og raske frivillige (i alderen 18-45 år) for at vurdere den maksimale inspiratoriske flow (PIF) hastighed og andre relaterede inhalationsparametre efter inhalation fra et Spiromax-device (indeholdende placebo) sammenlignet med inhalation fra en allerede markedsført tørpulverinhalator (indeholdende placebo) med flere doser. Effekten af bedre træning i inhalationsteknik for tørpulverinhalatorer på inhalationshastighed og volumen blev desuden vurderet i disse studiegrupper. Data fra studiet viste, at uanset alder og sværhedsgraden af den underliggende sygdom, var børn, unge og voksne med astma, såvel som patienter med KOL, i stand til at opnå et inspiratorisk flow gennem Spiromax-devicet, der svarede til det flow, der blev opnået gennem den markedsførte tørpulverinhalator med flere doser. Den gennemsnitlige PIF-hastighed opnået af patienter med astma eller KOL var over 60 l/min, en flowhastighed hvor de 2 undersøgte devices vides at levere en sammenlignelig mængde lægemiddel til lungerne. Meget få patienter havde PIF-hastighed under 40 l/min; når PIF-hastigheden var under 40 l/min, syntes der ikke at forekomme grupperinger i alder eller sygdommens sværhedsgrad.

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Absorption

Kombinationspræparat med fast dosis af budesonid og formoterol og de tilsvarende enkeltstofpræparater er påvist at være bioækvivalente med hensyn til systemisk eksponering af hhv. budesonid og formoterol. På trods af dette sås der en lille stigning i kortisolsuppression efter administration af fastdosiskombinationen sammenlignet med enkeltstofpræparaterne. Forskellen anses ikke for at have nogen indvirkning på den kliniske sikkerhed.

Der var ingen tegn på farmakokinetiske interaktioner mellem budesonid og formoterol.

Farmakokinetiske parametre for de 2 substanser var sammenlignelige efter administration af budesonid og formoterol som enkeltstofpræparater og som fastdosiskombination. For budesonid var AUC lidt højere, absorptionshastigheden hurtigere og den maksimale plasmakoncentration højere efter administration af fastdosiskombinationen. For formoterol var den maksimale plasmakoncentration sammenlignelig efter administration af fastdosiskombinationen. Budesonid absorberes hurtigt efter inhalation, og maksimal plasmakoncentration opnås inden for 30 minutter efter inhalation. I studier lå den gennemsnitlige lungedeponering af budesonid efter inhalation via pulverinhalatoren mellem 32 % og 44 % af den afgivne dosis. Den systemiske biotilgængelighed er ca. 49 % af den afgivne dosis. Hos børn i alderen 6-16 år ligger lungedeponeringen i samme område som hos voksne for den samme afgivne dosis. De resulterende plasmakoncentrationer blev ikke bestemt.

Formoterol absorberes hurtigt efter inhalation, og maksimal plasmakoncentration nås inden for 10 minutter efter inhalation. I studier lå den gennemsnitlige lungedeponering af formoterol efter inhalation via pulverinhalatoren mellem 28 % og 49 % af den afgivne dosis. Den systemiske biotilgængelighed er ca. 61 % af den afgivne dosis.

Fordeling

Plasmaproteinbindingen er ca. 50 % for formoterol og 90 % for budesonid. Fordelingsvolumenet er ca. 4 l/kg for formoterol og 3 l/kg for budesonid. Formoterol inaktiveres via konjugeringsreaktioner (aktive O-demetylerede og deformylerede metabolitter dannes, men de ses hovedsageligt som inaktiverede konjugater). Budesonid metaboliseres i omfattende grad (ca. 90 %) ved første passage gennem leveren til metabolitter med lav glukokortikoidaktivitet. Aktiviteten af de vigtigste metabolitter, 6-beta-hydroxy-budesonid og 16-alfa-hydroxy-prednisolon, er mindre end 1 % af budesonids. Der er ingen tegn på metaboliske interaktioner eller eventuelle fortrængningsreaktioner mellem formoterol og budesonid.

Elimination

Størstedelen af en dosis formoterol metaboliseres i leveren og udskilles efterfølgende gennem nyrerne. Efter inhalation udskilles 8 % til 13 % af den afgivne dosis formoterol uomdannet i urinen. Formoterol har en høj systemisk clearance (ca. 1,4 l/min), og den terminale eliminationshalveringstid er i gennemsnit 17 timer.

Budesonid elimineres ved metabolisering hovedsagelig katalyseret af enzymet CYP3A4. Budesonids metabolitter udskilles i urinen som sådan eller i konjugeret form. Der er kun detekteret ubetydelige mængder af uomdannet budesonid i urinen. Budesonid har en høj systemisk clearance (ca. 1,2 l/min) og plasmahalveringstiden efter intravenøs dosering er i gennemsnit 4 timer.

Farmakokinetiske/farmakodynamiske forhold

Farmakokinetikken af budesonid og formoterol hos børn og patienter med nyresvigt er ukendt. Eksponeringen af budesonid og formoterol kan øges hos patienter med leversygdom.

DuoResp Spiromax farmakokinetisk profil

I farmakokinetiske studier med og uden blokade med medicinsk kul blev DuoResp Spiromax evalueret ved at sammenligne det med et andet godkendt inhalationspræparat med fastdosiskombination, der indeholdt de samme aktive indholdsstoffer, budesonid og formoterol. Præparaterne var ækvivalente både med hensyn til systemisk eksponering (sikkerhed) og lungedeponering (effekt).

5.3 Prækliniske sikkerhedsdata

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

I reproduktionsstudier med dyr er kortikosteroider såsom budesonid vist at inducere misdannelser (ganespalte, knogledeformiteter). Disse testresultater hos dyr forekommer imidlertid ikke at være relevante for mennesker ved de anbefalede doser. Reproduktionsstudier med formoterol hos dyr har vist en noget nedsat fertilitet hos hanrotter ved høj systemisk eksponering og implantationstab samt nedsat tidlig postnatal overlevelse og fødselsvægt ved betydeligt højere systemisk eksponering, end der opnås ved klinisk brug. Disse eksperimentelle resultater hos dyr forekommer imidlertid ikke at være relevante for mennesker.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpestoffer

Lactosemonohydrat.

6.2 Uforligeligheder

Ikke relevant.

6.3 Opbevaringstid

2 år.

Efter åbning af folien: 6 måneder.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Må ikke opbevares ved temperaturer over 25 ºC.
Hold mundstykkets låg lukket, når folien er fjernet.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

Inhalatoren er hvid med et halvgennemsigtigt vinrødt låg til mundstykket. Inhalatoren er fremstillet af acrylonitril-butadien-styren (ABS), polyethylenterephthalat (PT) og polypropylen (PP). Hver inhalator indeholder 60 doser og er indpakket i folie.

Multipakninger med 1, 2 eller 3 inhalatorer.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering

Ingen særlige forholdsregler.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Teva Pharma B.V.
Computerweg 10, 3542 DR Utrecht
Holland

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/14/920/004
EU/1/14/920/005
EU/1/14/920/006

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse: 28. april 2014.
Dato for seneste fornyelse:

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside http://www.ema.europa.eu.

BILAG II

A. FREMSTILLER(E) ANSVARLIG(E) FOR BATCHFRIGIVELSE

B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE

C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET

A. FREMSTILLERE ANSVARLIGE FOR BATCHFRIGIVELSE

Navn og adresse på de fremstillere, der er ansvarlige for batchfrigivelse

Norton (Waterford) Limited T/A Teva Pharmaceuticals Ireland
Unit 27/35 IDA Industrial Park
Cork Road
Waterford
Republic of Ireland

Teva Pharmaceuticals Europe B.V.
Swensweg 5
NL-2031 GA Haarlem
The Netherlands

(Kun for Polen)
Teva Operations Poland Sp. z o.o.
Mogilska 80 Str. 31-546 Kraków
Polen

På lægemidlets trykte indlægsseddel skal der anføres navn og adresse på den fremstiller, som er ansvarlig for frigivelsen af den pågældende batch.

B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE

Lægemidlet er receptpligtigt.

C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

- **Periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger (PSUR'er)**

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal fremsende den første PSUR for dette lægemiddel inden for 6 måneder efter godkendelsen. Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal derefter fremsende PSUR'er i overensstemmelse med kravene på listen over EU-referencedatoer (EURD list), som fastsat i artikel 107c, stk. 7, i direktiv 2001/83/EF og offentliggjort på den europæiske webportal for lægemidler.

D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET

- **Risikostyringsplan (RMP)**

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal udføre de påkrævede aktiviteter og foranstaltninger vedrørende lægemiddelovervågning, som er beskrevet i den godkendte RMP, der fremgår af modul 1.8.2 i markedsføringstilladelsen, og enhver efterfølgende godkendt opdatering af RMP.

En opdateret RMP skal fremsendes:
- på anmodning fra Det Europæiske Lægemiddelagentur
- når risikostyringssystemet ændres, særlig som følge af, at der er modtaget nye oplysninger, der kan medføre en væsentlig ændring i risk/benefit-forholdet, eller som følge af, at en vigtig milepæl (lægemiddelovervågning eller risikominimering) er nået.

Hvis tidsfristen for en PSUR og for opdatering af en RMP er sammenfaldende, kan de fremsendes samtidig.

BILAG III

ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL

A. ETIKETTERING

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

YDRE KARTON

1. LÆGEMIDLETS NAVN

DuoResp Spiromax 160 mikrogram/4,5 mikrogram inhalationspulver

budesonid/formoterolfumaratdihydrat

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Kartonside: Hver afgivet dosis indeholder 160 mikrogram budesonid og 4,5 mikrogram formoterolfumaratdihydrat.

Dette svarer til en afmålt dosis på 200 mikrogram budesonid og 6 mikrogram formoterolfumaratdihydrat.

Karton-forside: Den afgivne dosis svarer til en afmålt dosis på 200 mikrogram budesonid og 6 mikrogram formoterolfumaratdihydrat.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Indeholder lactose. Se indlægssedlen for yderligere oplysninger.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Inhalationspulver
1 inhalator indeholdende 120 doser.
2 inhalatorer, der hver indeholder 120 doser.
3 inhalatorer, der hver indeholder 120 doser.

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Til inhalation

Læs indlægssedlen inden brug.

6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES UTILGÆNGELIGT FOR BØRN

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

Karton-forside: Må ikke anvendes til børn og unge.

Kartonside: Må kun anvendes til voksne fra og med 18 år. Må ikke anvendes til børn og unge under 18 år.

8. UDLØBSDATO

EXP
Skal anvendes senest 6 måneder efter, inhalatoren er taget ud af folien.

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Må ikke opbevares ved temperaturer over 25 °C. Hold mundstykkets låg lukket efter, inhalatoren er taget ud af folien.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Teva Pharma B.V., Computerweg 10, 3542DR Utrecht, Holland

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/14/920/001
EU/1/14/920/002
EU/1/14/920/003

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

Receptpligtigt lægemiddel.

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

DuoResp Spiromax 160 mikrogram/4,5 mikrogram

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER

FOLIE

1. LÆGEMIDLETS NAVN, STYRKE OG/ELLER ADMINISTRATIONSVEJ(E)

DuoResp Spiromax 160 mikrogram/4,5 mikrogram inhalationspulver

budesonid/formoterolfumaratdihydrat

Til inhalation.

2. ADMINISTRATIONSMETODE

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ANTAL DOSER

Indeholder 1 inhalator

6. ANDET

Hold mundstykkets låg lukket, og anvend produktet inden for 6 måneder efter, det er taget ud af folien.

Teva Pharma B.V.

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER

INHALATOR

1. LÆGEMIDLETS NAVN, STYRKE OG/ELLER ADMINISTRATIONSVEJ(E)

DuoResp Spiromax 160/4,5 mikrog inhalationspulver.

budesonid/formoterolfumaratdihydrat

Til inhalation

2. ADMINISTRATIONSMETODE

3. UDLØBSDATO

EXP

4. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot

5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ANTAL DOSER

120 doser

6. ANDET

Start

Teva Pharma B.V.

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

YDRE KARTON

1. LÆGEMIDLETS NAVN

DuoResp Spiromax 320 mikrogram/9 mikrogram inhalationspulver

budesonid/formoterolfumaratdihydrat

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Kartonside: Hver afgivet dosis indeholder 320 mikrogram budesonid og 9 mikrogram formoterolfumaratdihydrat.

Dette svarer til en afmålt dosis på 400 mikrogram budesonid og 12 mikrogram formoterolfumaratdihydrat.

Karton-forside: Den afgivne dosis svarer til en afmålt dosis på 400 mikrogram budesonid og 12 mikrogram formoterolfumaratdihydrat.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Indeholder lactose. Se indlægssedlen for yderligere oplysninger.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Inhalationspulver
1 inhalator indeholdende 60 doser.
2 inhalatorer, der hver indeholder 60 doser.
3 inhalatorer, der hver indeholder 60 doser.

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Til inhalation

Læs indlægssedlen inden brug.

6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES UTILGÆNGELIGT FOR BØRN

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

Karton-forside: Må ikke anvendes til børn og unge.

Kartonside: Må kun anvendes til voksne fra og med 18 år. Må ikke anvendes til børn og unge under 18 år.

8. UDLØBSDATO

EXP
Skal anvendes senest 6 måneder efter, inhalatoren er taget ud af folien.

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Må ikke opbevares ved temperaturer over 25 °C. Hold mundstykkets låg lukket efter, inhalatoren er taget ud af folien.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Teva Pharma B.V., Computerweg 10, 3542DR Utrecht, Holland

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/14/920/004
EU/1/14/920/005
EU/1/14/920/006

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

Receptpligtigt lægemiddel.

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

DuoResp Spiromax 320 mikrogram/9 mikrogram

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER

FOLIE

1. LÆGEMIDLETS NAVN, STYRKE OG/ELLER ADMINISTRATIONSVEJ(E)

DuoResp Spiromax 320 mikrogram/9 mikrogram inhalationspulver

budesonid/formoterolfumaratdihydrat

Til inhalation.

2. ADMINISTRATIONSMETODE

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ANTAL DOSER

Indeholder 1 inhalator.

6. ANDET

Hold mundstykkets låg lukket, og anvend produktet senest 6 måneder efter, det er taget ud af folien.

Teva Pharma B.V.

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER

INHALATOR

1. LÆGEMIDLETS NAVN, STYRKE OG/ELLER ADMINISTRATIONSVEJ(E)

DuoResp Spiromax 320/9 mikrog inhalationspulver.

budesonid/formoterolfumaratdihydrat

Til inhalation

2. ADMINISTRATIONSMETODE

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ANTAL DOSER

60 doser

6. ANDET

Start

Teva Pharma B.V.

B. INDLÆGSSEDDEL

Indlægsseddel: Information til patienten

DuoResp Spiromax 160 mikrogram/4,5 mikrogram inhalationspulver
(budesonid/formoterolfumaratdihydrat)

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at bruge dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.
- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen, apotekspersonalet eller sundhedspersonalet, hvis der er mere, du vil vide.
- Lægen har ordineret dette lægemiddel til dig personligt. Lad derfor være med at give medicinen til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som du har.
- Kontakt lægen, apotekspersonalet eller sundhedspersonalet, hvis en bivirkning bliver værre, eller du får bivirkninger, som ikke er nævnt her. Se punkt. 4.

Oversigt over indlægssedlen

1. Virkning og anvendelse (side 3)
2. Det skal du vide, før du begynder at bruge DuoResp Spiromax (side 5)
3. Sådan skal du bruge DuoResp Spiromax (side 9)
4. Bivirkninger (side 18)
5. Opbevaring (side 21)
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger (side 22)

1. Virkning og anvendelse

DuoResp Spiromax indeholder to aktive stoffer: budesonid og formoterolfumaratdihydrat.

- Budesonid tilhører en gruppe lægemidler, der betegnes ’kortikosteroider’, også kendt som ”steroider”. Det virker ved at reducere og forebygge hævelse og inflammation (en betændelseslignende reaktion) i lungerne, så du lettere kan trække vejret.
- Formoterolfumaratdihydrat tilhører en gruppe lægemidler, der betegnes 'langtidsvirkende beta$_2$-agonister’ eller ’bronkodilatorer’. Det virker ved at få musklerne i luftvejene til at slappe af. Dette vil hjælpe med at åbne luftvejene og gøre det lettere for dig at trække vejret.

DuoResp Spiromax er udelukkende beregnet til brug hos voksne i alderen 18 år og derover. DuoResp Spiromax er IKKE beregnet til brug hos børn under 12 år eller unge i alderen 13 til 17 år.

Din læge har ordineret denne medicin til behandling af astma eller kronisk obstruktiv lungesygdom (KOL).

Astma
DuoResp Spiromax kan ordineres for astma på to måder.

a) Du kan få ordineret to astma-inhalatorer: DuoResp Spiromax sammen med en separat inhalator med anfaldsmedicin, såsom salbutamol.
- Brug DuoResp Spiromax hver dag. Dette hjælper med at forebygge astmasymptomer som åndenød og hvæsen.
- Brug inhalatoren med anfaldsmedicin, når du får astmasymptomer, for at gøre det lettere at trække vejret igen.

b) Du kan få ordineret DuoResp Spiromax som din eneste astma-inhalator.
- Brug DuoResp Spiromax hver dag. Dette hjælper med at forebygge astmasymptomer som åndenød og hvæsen.

- Brug også DuoResp Spiromax, når du har brug for ekstra inhalationer eller pust til lindring af astmasymptomer og for at gøre det lettere at trække vejret igen. Du behøver ikke en særskilt inhalator med anfaldsmedicin hertil.

Kronisk obstruktiv lungesygdom (KOL)
KOL er en langvarig lungesygdom i lungerne, der ofte opstår som følge af cigaretrygning. Symptomerne inkluderer åndenød, hoste, ubehag i brystet og ophostning af slim. DuoResp Spiromax kan også anvendes til at behandle symptomer på svær KOL hos voksne.

2. Det skal du vide, før du begynder at bruge DuoResp Spiromax

Brug ikke DuoResp Spiromax
Hvis du er allergisk over for budesonid, formoterolfumaratdihydrat eller det øvrige indholdsstof i DuoResp Spiromax (angivet i punkt 6).

Advarsler og forsigtighedsregler
Kontakt lægen, apotekspersonalet eller sundhedspersonalet, før du bruger DuoResp Spiromax, hvis
- Du har sukkersyge.
- Du har en lungeinfektion.
- Du har højt blodtryk eller nogensinde har haft en hjertelidelse (herunder uregelmæssig hjerterytme, meget hurtig puls, forsnævring af arterierne eller hjertesvigt).
- Du har problemer med skjoldbruskkirtlen eller binyrerne.
- Du har et lavt indhold af kalium i blodet.
- Du har alvorlige leverproblemer.

Hvis du har taget steroidtabletter for din astma eller KOL, kan lægen reducere det antal tabletter, du tager, når du begynder at bruge DuoResp Spiromax. Hvis du har taget steroidtabletter i lang tid, vil din læge muligvis have, at du får taget regelmæssige blodprøver. Når antallet af steroidtabletter reduceres, vil du muligvis føle dig utilpas, selvom dine symptomer i brystet forbedres. Du kan opleve symptomer som tilstoppet næse eller snue, svaghed eller led- eller muskelsmerter og udslæt (eksem). Hvis nogen af disse symptomer generer dig, eller hvis symptomer som hovedpine, træthed, kvalme eller opkastninger forekommer, skal du **straks** kontakte din læge. Det kan være nødvendigt, at du tager anden medicin, hvis du udvikler allergiske reaktioner eller gigtsymptomer. Tal med din læge, hvis du er i tvivl om, hvorvidt du skal fortsætte med at bruge DuoResp Spiromax.

Din læge kan overveje at føje steroidtabletter til din sædvanlige behandling i perioder med stress (f.eks. hvis du har en infektion i brystet eller før en operation).

Børn og unge
Dette lægemiddel må ikke anvendes til børn eller unge under 18 år.

Brug af anden medicin sammen med DuoResp Spiromax
Fortæl det altid til lægen eller apotekspersonalet, hvis du tager anden medicin eller har gjort det for nylig.

Fortæl især lægen eller apotekspersonalet, hvis du tager nogen af følgende lægemidler:
- Betablokkere (såsom atenolol eller propranolol mod for højt blodtryk eller en hjertesygdom), herunder også øjendråber (såsom timolol mod grøn stær).
- Lægemidler til behandling af hurtig eller uregelmæssig hjerterytme (såsom quinidin, disopyramid og procainamid).
- Lægemidler som digoxin, der ofte bruges til at behandle hjertesvigt.
- Diuretika, også betegnet vanddrivende medicin (såsom furosemid). De bruges til at behandle for højt blodtryk.
- Steroider, som du tager gennem munden (f.eks. prednisolon).

- Lægemidler, der indeholder xanthin (såsom theophyllin eller theophyllin-ethylendiamin). Disse bruges ofte til at behandle astma.
- Andre bronkodilatorer (såsom salbutamol).
- Tricykliske antidepressiva (såsom amitriptylin) og det antidepressive middel nefazodon.
- Lægemidler betegnet monoaminoxidasehæmmere (såsom phenelzin, furazolidon og procardazin).
- Phenothiaziner (såsom chlorpromazin og prochlorperazin).
- Lægemidler betegnet HIV-proteasehæmmere (såsom ritonavir) til behandling af HIV-infektion.
- Medicin til behandling af infektioner (såsom ketoconazol, itraconazol, voriconazol, posaconazol, clarithromycin og telithromycin).
- Lægemidler til behandling af Parkinsons sygdom (såsom levodopa).
- Lægemidler mod problemer med skjoldbruskkirtlen (såsom levothyroxin).
- Antihistaminer (lægemidler mod allergi) (såsom terfenadin).

Hvis noget af ovenstående gælder for dig, eller hvis du ikke er sikker, så tal med din læge, apotekspersonalet eller sundhedspersonalet, før du bruger DuoResp Spiromax.

Fortæl også lægen, apotekspersonalet eller sundhedspersonalet, hvis du skal bedøves i forbindelse med operation eller tandbehandling.

Graviditet, amning og frugtbarhed
- Hvis du er gravid eller ammer, har mistanke om, at du er gravid, eller planlægger at blive gravid, skal du spørge din læge, apotekspersonalet eller sundhedspersonalet til råds, før du tager DuoResp Spiromax - brug IKKE denne medicin, medmindre din læge beder dig om det.
- Hvis du bliver gravid, mens du bruger DuoResp Spiromax, skal du IKKE holde op med at bruge DuoResp Spiromax, men **straks tale med din læge**.

Trafik- og arbejdssikkerhed

Det er ikke sandsynligt, at DuoResp Spiromax vil påvirke din evne til at køre motorkøretøj eller betjene maskiner.

DuoResp Spiromax indeholder lactose
Lactose er en slags sukker, der findes i mælk. Lactose indeholder små mængder af mælkeproteiner, som kan forårsage allergiske reaktioner. Kontakt lægen, før du tager denne medicin, hvis lægen har fortalt dig, at du ikke tåler visse sukkerarter.

3. Sådan skal du bruge DuoResp Spiromax

Brug altid lægemidlet nøjagtigt efter lægens eller apotekspersonalets anvisning. Er du i tvivl, så spørg lægen, apotekspersonalet eller sundhedspersonalet.

- Det er vigtigt, at du bruger DuoResp Spiromax hver dag, også selvom du ikke har nogen astma- eller KOL-symptomer på det pågældende tidspunkt.
- Hvis du bruger DuoResp Spiromax mod astma, vil din læge ønske at kontrollere dine symptomer med jævne mellemrum.

Astma
DuoResp Spiromax kan ordineres for astma på to måder. Den mængde DuoResp Spiromax, du skal bruge, og hvornår du skal bruge den, afhænger af, hvordan den er ordineret til dig.

- Hvis du har fået ordineret DuoResp Spiromax og en særskilt inhalator med anfaldsmedicin, skal du læse afsnittet **(A) Brug af DuoResp Spiromax og en særskilt inhalator med anfaldsmedicin.**

- Hvis du har fået ordineret DuoResp Spiromax som din eneste inhalator, skal du læse afsnittet **(B) Brug af DuoResp Spiromax som din eneste astma-inhalator.**

(A) Brug af DuoResp Spiromax og en særskilt inhalator med anfaldsmedicin.
Brug DuoResp Spiromax hver dag. Dette hjælper med at forebygge astmasymptomer.

Anbefalet dosis:
Voksne (fra og med 18 år)
1 eller 2 inhalationer 2 gange dagligt.
Din læge kan øge dette til 4 inhalationer 2 gange dagligt.
Hvis dine symptomer er helt under kontrol, vil din læge muligvis bede dig om at tage din medicin en gang dagligt.

Din læge vil hjælpe dig med at behandle din astma og justere dosen af dette lægemiddel til den laveste dosis, der kan kontrollere din astma. Hvis din læge mener, at du har brug for en lavere dosis, end der er tilgængelig med din DuoResp Spiromax, kan din læge ordinere en anden inhalator, som indeholder de samme aktive stoffer som DuoResp Spiromax, men med en lavere dosis kortikosteroid. Men husk, du må ikke justere antallet af inhalationer, som din læge har ordineret, uden først at have talt med din læge.

Brug din særskilte inhalator med anfaldsmedicin til at behandle astmasymptomer, når de opstår.
Hav altid din inhalator med anfaldsmedicin på dig og brug den til at afhjælpe pludselige anfald af åndenød og hvæsen. Brug ikke DuoResp Spiromax til at behandle disse astmasymptomer.

(B) Brug af DuoResp Spiromax som din eneste astmainhalator
Brug kun DuoResp Spiromax på denne måde, hvis lægen har bedt dig om det.

Brug DuoResp Spiromax hver dag. Dette hjælper med at forebygge astmasymptomer.

Anbefalet dosis
Voksne (fra og med 18 år)
1 inhalation om morgenen **og** 1 inhalation om aftenen
eller
2 inhalationer om morgenen
eller
2 inhalationer om aftenen.

Din læge kan øge dosis til 2 inhalationer 2 gange om dagen.

Brug også DuoResp Spiromax som anfaldsmedicin til behandling af astmasymptomer, når de forekommer.
- Hvis du får astmasymptomer, såsom pludselige anfald af åndenød og hvæsen, skal du tage 1 inhalation og vente nogle minutter.
- Hvis du ikke får det bedre, skal du tage endnu en inhalation.
- Tag IKKE mere end 6 inhalationer i én omgang.

Hav altid din DuoResp Spiromax på dig og brug den til at afhjælpe pludselige anfald af åndenød og hvæsen.

Der er normalt ikke behov for en total daglig dosis på mere end 8 inhalationer. Din læge kan imidlertid give dig lov til at tage op til 12 inhalationer om dagen i et begrænset tidsrum.

Hvis du jævnligt har brug for 8 eller flere inhalationer om dagen, skal du aftale et besøg hos din læge. Lægen kan være nødt til at ændre din behandling.

Brug IKKE mere end i alt 12 inhalationer i løbet af 24 timer.

Hvis du dyrker motion, og du får astmasymptomer, skal du bruge DuoResp Spiromax som beskrevet her. Du må imidlertid ikke bruge DuoResp Spiromax lige før, du dyrker motion, for at forhindre, at der opstår astmasymptomer.

Kronisk obstruktiv lungesygdom (KOL)

Anbefalet dosis:
Voksne (fra og med 18 år)

2 inhalationer 2 gange dagligt.

Din læge kan også ordinere en anden bronkodilator-medicin, f.eks. et antikolinergikum (såsom tiotropium eller ipratropiumbromid) for din KOL.

Sådan klargør du din nye DuoResp Spiromax

Inden du bruger DuoResp Spiromax **første gang**, skal du gøre den klar til brug på følgende måde:
- Se i dosisindikatoren for at kontrollere, at der er 120 inhalationer i inhalatoren.
- Skriv datoen for, hvornår du åbnede folieposen, på inhalatorens etiket.
- Ryst ikke din inhalator før brug.

Sådan tager du en inhalation
Hver gang, du har brug for at tage en inhalation, skal du følge nedenstående anvisninger.
1. **Hold din inhalator** med mundstykkets halvgennemsigtige, vinrøde låg nedad.



2. Åbn mundstykkets låg ved at folde det ned, indtil der høres et højt klik. Din medicin afmåles automatisk. Din inhalator er nu klar til brug.



3. Ånd forsigtigt ud (så længe du kan uden at føle ubehag). Du må ikke ånde ud gennem inhalatoren.
4. Anbring mundstykket mellem dine tænder. Du må ikke bide i mundstykket. Luk læberne omkring mundstykket. Pas på ikke at blokere for luftventilen.

Træk vejret ind gennem munden så dybt og så kraftigt, som du kan.



5. Hold vejret i 10 sekunder eller så længe du kan uden at føle ubehag.

6. Tag inhalatoren ud af munden.
Du vil muligvis bemærke en særlig smag, når du tager inhalationen.

7. **Ånd forsigtigt ud** (ånd ikke ud gennem inhalatoren). **Luk låget på mundstykket**.



Hvis du skal tage endnu en inhalation, skal du gentage trin 1 til 7.

Skyl munden med vand efter hver dosis, og spyt det ud.
Forsøg ikke at skille din inhalator ad, eller at fjerne eller vride mundstykkets låg. Det er fastgjort til inhalatoren og må ikke tages af. Brug ikke Spiromax, hvis den er blevet beskadiget, eller hvis mundstykket er gået løs. Forsøg ikke at åbne og lukke mundstykkets låg, medmindre du skal til at bruge din inhalator.

Sådan rengøres Spiromax
Hold Spiromax tør og ren.
Hvis det er nødvendigt, kan du aftørre mundstykket med en tør klud eller serviet efter brug.

Hvornår skal jeg bruge en ny Spiromax?
- Dosisindikatoren fortæller dig, hvor mange doser (inhalationer) der er tilbage i inhalatoren. Indikatoren starter med 120 inhalationer, når den er fuld.



- Dosisindikatoren på bagsiden af enheden viser kun de lige antal resterende inhalationer.
- Når der er 20 inhalationer tilbage, vises tallene nedefter til ’8’, ’6’, ’4’, ’2’ med rødt på en hvid baggrund. Når tallene bliver røde i vinduet, bør du kontakte din læge og få en ny inhalator.

Bemærk:
- Mundstykket vil stadig klikke, også selv om din Spiromax er tom.

- Hvis du åbner og lukker mundstykket uden at tage en inhalation, vil dosisindikatoren tælle det som en dosis. Denne dosis holdes forsvarligt inde i inhalatoren, indtil den næste inhalation skal bruges. Det er umuligt ved et uheld at tage ekstra medicin eller en dobbeltdosis i én indånding.
- Hold mundstykket lukket hele tiden, medmindre du skal til at bruge din inhalator.

Vigtig information om dine astma- eller KOL-symptomer

Hvis du føler, at du bliver forpustet eller trækker vejret med en hvæsende lyd, mens du bruger DuoResp Spiromax, skal du fortsætte med at bruge DuoResp Spiromax, men søge læge så hurtigt som muligt, da du måske har brug for yderligere behandling.

Kontakt lægen **med det samme**, hvis:
- Din vejrtrækning bliver værre, eller du ofte vågner om natten med åndenød og hvæsende vejrtrækning.
- Du begynder at føle trykken for brystet om morgenen, eller din trykken for brystet varer længere end normalt.

Disse tegn kan betyde, at din astma eller KOL ikke kontrolleres ordentligt, og du kan have brug for en anden eller yderligere behandling **med det samme**.

Når din astma er velkontrolleret, kan din læge finde det hensigtsmæssigt gradvist at reducere DuoResp Spiromax-dosen.

Hvis du har taget for meget DuoResp Spiromax
Det er vigtigt, at du tager din dosis som anvist af lægen. Du må ikke overskride den ordinerede dosis uden at spørge en læge.

Hvis du har brugt for meget DuoResp Spiromax, skal du kontakte lægen, apotekspersonalet eller sundhedspersonalet.
De hyppigste symptomer, der kan opstå efter, du har taget for meget DuoResp Spiromax, er rysten, hovedpine eller hurtig hjerterytme (puls).

Hvis du har glemt at bruge DuoResp Spiromax
Hvis du glemmer at tage en dosis, skal du tage den, så snart du kommer i tanker om det. Du må dog **ikke** tage en dobbeltdosis som erstatning for den glemte dosis.
Tag blot den næste dosis på det sædvanlige tidspunkt, hvis tiden næsten er inde til at tage din næste dosis.

Hvis du får hvæsende vejrtrækning eller bliver forpustet eller udvikler andre symptomer på et astmaanfald, **skal du bruge din inhalator med anfaldsmedicin,** og derefter søge læge.

Hvis du holder op med at bruge DuoResp Spiromax
Hold ikke op med at bruge din inhalator, uden først at fortælle din læge om det.
Spørg lægen, apotekspersonalet eller sundhedspersonalet, hvis der er noget, du er i tvivl om.

4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som al anden medicin give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

Hvis noget af følgende sker for dig, skal du holde op med at bruge DuoResp Spiromax og straks tale med din læge:

Sjældne bivirkninger: kan påvirke op til 1 ud af 1.000 personer

- Hævelse i ansigtet, især omkring munden (tunge og/eller svælg og/eller synkebesvær) eller nældefeber kombineret med vejrtrækningsproblemer (angioødem) og/eller pludselig

mathedsfornemmelse. Det kan betyde, at du har en allergisk reaktion, der også kan omfatte udslæt og kløe.
- Bronkospasme (stramning af musklerne i luftvejene, hvilket forårsager hvæsen og åndenød). Hvis din hvæsen starter pludseligt efter brug af denne medicin, skal du holde op med at bruge den og **straks** tale med din læge.

Meget sjældne bivirkninger: kan påvirke op til 1 ud af 10.000 personer

- Pludselig akut hvæsen og/eller åndenød umiddelbart efter, at du har brugt inhalatoren (betegnes også "paradoks bronkospasme"). Hvis et af disse symptomer forekommer, **skal du straks holde op med at bruge DuoResp Spiromax** og bruge din inhalator med anfaldsmedicin. Kontakt lægen **med det samme**, da det kan være nødvendigt at ændre din behandling.

Andre bivirkninger:

Almindelige: kan påvirke op til 1 ud af 10 personer
- Hjertebanken (bevidsthed om, at dit hjerte banker), skælven eller rysten. Hvis disse virkninger forekommer, er de som regel lette og forsvinder normalt, når du fortsætter med at bruge DuoResp Spiromax.
- Trøske (en svampeinfektion) i munden. Det er mindre sandsynligt, at dette forekommer, hvis du skyller munden med vand, hver gang du har taget medicinen.
- Let ømhed i halsen, hoste og hæshed.
- Hovedpine.

Ikke almindelige: kan påvirke op til 1 ud af 100 personer
- Følelse af at være rastløs, nervøs, ophidset, ængstelig eller vred.
- Urolig søvn.
- Svimmelhed.
- Kvalme.
- Hurtig puls.
- Blå mærker på huden.
- Muskelkramper.

Sjældne: kan påvirke op til 1 ud af 1.000 personer
- Lavt indhold af kalium i blodet.
- Uregelmæssig hjerterytme (puls).

Meget sjældne: kan påvirke op til 1 ud af 10.000 personer
- Depression.
- Adfærdsændringer, særligt hos børn.
- Brystsmerter eller trykken for brystet (angina pectoris).
- Forstyrrelse i hjertets elektriske system (forlængelse af QTc-interval)
- Forhøjet sukker (glucose) i blodet.
- Smagsændringer, såsom en ubehagelig smag i munden.
- Ændringer i blodtrykket.
- Inhalerede kortikosteroider kan påvirke den normale produktion af steroidhormoner i din krop, især hvis du bruger høje doser i lang tid. Disse virkninger omfatter:
  - ændringer i knoglemineraltæthed (udtynding af knoglerne)
  - grå stær (uklarhed i øjets linse)
  - grøn stær (glaukom – øget tryk i øjet)
  - forsinkelse af væksten hos børn og unge
  - påvirkning af binyrerne (2 små kirtler, der sidder ved nyrerne).

Disse virkninger forekommer meget sjældent og er langt mindre tilbøjelige til at forekomme med inhalerede kortikosteroider end med kortikosteroid-tabletter.

Indberetning af bivirkninger
Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge, apoteket eller sundhedspersonalet. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Sundhedsstyrelsen via det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V. Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. Opbevaring

- Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.
- Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på pakningen, eller på etiketten til din inhalator efter EXP. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.
- Må ikke opbevares ved temperaturer over 25 °C. **Hold mundstykkets låg lukket, når inhalatoren er taget ud af folien.**
- **Anvendes inden for 6 måneder efter, at den er taget ud af folien.** Brug etiketten på inhalatoren til at skrive, hvornår du åbnede folieposen.
- Spørg på apoteket, hvordan du skal bortskaffe medicinrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide medicinrester i afløbet, toilettet eller skraldespanden.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

DuoResp Spiromax indeholder:
- Aktive stoffer: budesonid og formoterolfumaratdihydrat. Hver afgivet (inhaleret) dosis indeholder 160 mikrogram budesonid og 4,5 mikrogram formoterolfumaratdihydrat. Dette svarer til en afmålt dosis på 200 mikrogram budesonid og 6 mikrogram formoterolfumaratdihydrat.
- Øvrige indholdsstoffer: lactosemonohydrat (se punkt 2 under 'DuoResp Spiromax indeholder lactose')

Udseende og pakningsstørrelser

DuoResp Spiromax er et inhalationspulver.
Hver DuoResp Spiromax inhalator indeholder 120 inhalationer og har en hvid hoveddel med et halvgennemsigtigt, vinrødt låg til mundstykket.

Pakker med 1, 2 og 3 inhalatorer. Det er ikke sikkert, at alle pakningsstørrelser markedsføres i dit land.

Indehaver af markedsføringstilladelsen og fremstiller

Teva Pharma B.V.,
Computerweg 10, 3542DR Utrecht, Holland.

Fremstiller:

Norton (Waterford) Limited T/A Teva Pharmaceuticals Ireland
Unit 27/35, IDA Industrial Park, Cork Road, Waterford, Irland

Teva Pharmaceuticals Europe B.V., Swensweg 5, 2031 GA Haarlem, Holland

(Kun for Polen)
Teva Operations Poland Sp. z o.o.
Mogilska 80 Str. 31-546 Kraków
Polen

Hvis du ønsker yderligere oplysninger om dette lægemiddel, skal du henvende dig til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen:

België/Belgique/Belgien
Teva Pharma Belgium N.V./S.A./AG
Tel/Tél: +32 3 820 73 73

България
Тева Фармасютикълс България ЕООД
Тел: +359 2 489 95 82

Česká republika
Teva Pharmaceuticals CR, s.r.o.
Tel: +420 251 007 111

Danmark
Teva Denmark A/S
Tlf: +45 44 98 55 11

Deutschland
Teva GmbH
Tel: +49 731 402 08

Eesti
Teva Eesti esindus UAB Sicor Biotech Eesti filiaal
Tel: +372 661 0801

Ελλάδα
Teva Ελλάς A.E.
Τηλ: +30 210 72 79 099

España
Teva Pharma S.L.U.
Tél: +34 91 387 32 80

France
Teva Santé
Tél: +33 1 55 91 7800

Ireland
Teva Pharmaceuticals Ireland
Tel: +353 51 321 740

Ísland
Vistor hf.
Simi: +354 535 7000

Italia
Teva Italia S.r.l.
Tel: +39 028 917 981

Κύπρος
Teva Ελλάς A.E.
Τηλ: +30 210 72 79 099

Luxembourg/Luxemburg
Teva Pharma Belgium N.V./S.A./AG
Tel/Tél: +32 3 820 73 73

Magyarország
Teva Magyarország Zrt
Tel.: +36 1 288 64 00

Malta
Teva Pharmaceuticals Ireland
L-Irlanda
Tel: +353 51 321 740

Nederland
Teva Nederland B.V.
Tel: +31 800 0228 400

Norge
Teva Norway AS
Tlf: +47 6677 55 90

Österreich
ratiopharm Arzneimittel Vertriebs GmbH
Tel: +43 1 97007 0

Polska
Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 345 93 00

Portugal
Teva Pharma - Produtos Farmacêuticos Lda
Tel: +351 21 476 75 50

România
Teva Pharmaceuticals S.R.L
Tel: +4021 230 6524

Slovenija
Pliva Ljubljana d.o.o.
Tel: +386 1 58 90 390

Slovenská republika
Teva Pharmaceuticals Slovakia s.r.o.
Tel: +421 2 5726 7911

Suomi/Finland
ratiopharm Oy
Puh/Tel: +358 20 180 5900

Sverige
Teva Sweden AB
Tel: +46 42 12 11 00

Latvija
Sicor Biotech filiāle Latvijā
Tel: +371 67 323 666

Lietuva
UAB "Sicor Biotech"
Tel: +370 5 266 02 03

United Kingdom
Teva UK Limited
Tel: +44 1977 628 500

Hrvatska
Pliva Hrvatska d.o.o
Tel: + 385 1 37 20 000

Denne indlægsseddel blev senest ændret {måned ÅÅÅÅ}.

Andre informationskilder

Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside http://www.ema.europa.eu.

Indlægsseddel: Information til patienten

DuoResp Spiromax 320 mikrogram/9 mikrogram inhalationspulver
(budesonid/formoterolfumaratdihydrat)

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at bruge dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.
- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen, apotekspersonalet eller sundhedspersonalet, hvis der er mere, du vil vide.
- Lægen har ordineret dette lægemiddel til dig personligt. Lad derfor være med at give medicinen til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som du har.
- Kontakt lægen, apotekspersonalet eller sundhedspersonalet, hvis en bivirkning bliver værre, eller du får bivirkninger, som ikke er nævnt her. Se punkt. 4.

Oversigt over indlægssedlen

1. Virkning og anvendelse (side 3)
2. Det skal du vide, før du begynder at bruge DuoResp Spiromax (side 5)
3. Sådan skal du bruge DuoResp Spiromax (side 8)
4. Bivirkninger (side 16)
5. Opbevaring (side 19)
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger (side 19)

1. Virkning og anvendelse

DuoResp Spiromax indeholder to aktive stoffer: budesonid og formoterolfumaratdihydrat.

- Budesonid tilhører en gruppe lægemidler, der betegnes 'kortikosteroider', også kendt som "steroider". Det virker ved at reducere og forebygge hævelse og inflammation (en betændelseslignende reaktion) i lungerne, så du lettere kan trække vejret.
- Formoterolfumaratdihydrat tilhører en gruppe lægemidler, der betegnes 'langtidsvirkende beta2-agonister' eller 'bronkodilatorer'. Det virker ved at få musklerne i luftvejene til at slappe af. Dette vil hjælpe med at åbne luftvejene og gøre det lettere for dig at trække vejret.

DuoResp Spiromax er udelukkende beregnet til brug hos voksne i alderen 18 år og derover. DuoResp Spiromax er IKKE beregnet til brug hos børn under 12 år eller unge i alderen 13 til 17 år.

Din læge har ordineret denne medicin til behandling af astma eller kronisk obstruktiv lungesygdom (KOL).

Astma
Ved brug til astma vil din læge ordinere DuoResp Spiromax sammen med en separat inhalator med anfaldsmedicin, såsom salbutamol.

- Brug DuoResp Spiromax hver dag. Dette hjælper med at forebygge astmasymptomer, såsom åndenød og hvæsen.
- Brug inhalatoren med anfaldsmedicin, når du får astmasymptomer, for at gøre det lettere at trække vejret igen.

Brug ikke DuoResp Spiromax 320/9 mikrogram som anfaldsmedicin

Kronisk obstruktiv lungesygdom (KOL)
KOL er en langvarig sygdom i lungerne, der ofte opstår som følge af cigaretrygning. Symptomerne inkluderer åndenød, hoste, ubehag i brystet og ophostning af slim.
DuoResp Spiromax kan også anvendes til at behandle symptomer på svær KOL hos voksne.

2. Det skal du vide, før du begynder at bruge DuoResp Spiromax

Brug ikke DuoResp Spiromax
Hvis du er allergisk over for budesonid, formoterolfumaratdihydrat eller det øvrige indholdsstof i DuoResp Spiromax (angivet i punkt 6).

Advarsler og forsigtighedsregler
Kontakt lægen, apotekspersonalet eller sundhedspersonalet, før du bruger DuoResp Spiromax, hvis
- Du har sukkersyge.
- Du har en lungeinfektion.
- Du har højt blodtryk eller nogensinde har haft en hjertelidelse (herunder uregelmæssig hjerterytme, meget hurtig puls, forsnævring af arterierne eller hjertesvigt).
- Du har problemer med skjoldbruskkirtlen eller binyrerne.
- Du har et lavt indhold af kalium i blodet.
- Du har alvorlige leverproblemer.

Hvis du har taget steroidtabletter for din astma eller KOL, kan lægen reducere det antal tabletter, du tager, når du begynder at bruge DuoResp Spiromax. Hvis du har taget steroidtabletter i lang tid, vil din læge muligvis have, at du får taget regelmæssige blodprøver. Når antallet af steroidtabletter reduceres, vil du muligvis føle dig utilpas, selvom dine symptomer i brystet forbedres. Du kan opleve symptomer som tilstoppet næse eller snue, svaghed eller led- eller muskelsmerter og udslæt (eksem). Hvis nogen af disse symptomer generer dig, eller hvis symptomer som hovedpine, træthed, kvalme eller opkastninger forekommer, skal du **straks** kontakte din læge. Det kan være nødvendigt, at du tager anden medicin, hvis du udvikler allergiske reaktioner eller gigtsymptomer. Tal med din læge, hvis du er i tvivl om, hvorvidt du skal fortsætte med at bruge DuoResp Spiromax.

Din læge kan overveje at føje steroidtabletter til din sædvanlige behandling i perioder med stress (f.eks. hvis du har en infektion i brystet eller før en operation).

Børn og unge
Dette lægemiddel må ikke anvendes til børn eller unge under 18 år.

Brug af anden medicin sammen med DuoResp Spiromax
Fortæl det altid til lægen eller apotekspersonalet, hvis du tager anden medicin eller har gjort det for nylig.

Fortæl især lægen eller apotekspersonalet, hvis du tager nogen af følgende lægemidler:
- Betablokkere (såsom atenolol eller propranolol mod for højt blodtryk eller en hjertesygdom), herunder også øjendråber (såsom timolol mod grøn stær).
- Lægemidler til behandling af hurtig eller ureglmæssig hjerterytme (såsom quinidin, disopyramid og procainamid).
- Lægemidler som digoxin, der ofte bruges til at behandle hjertesvigt.
- Diuretika, også betegnet vanddrivende medicin (såsom furosemid). De bruges også til at behandle for højt blodtryk.
- Steroider, som du tager gennem munden (f.eks. prednisolon).
- Lægemidler, der indeholder xanthin (såsom theophyllin eller theophyllinethylendiamin). Disse bruges ofte til at behandle astma.
- Andre bronkodilatorer (såsom salbutamol).
- Tricykliske antidepressiva (såsom amitriptylin) og det antidepressive middel nefazodon.
- Lægemidler betegnet monoaminoxidasehæmmere (såsom phenelzin, furazolidon og procardazin).
- Phenothiaziner (såsom chlorpromazin og prochlorperazin).
- Lægemidler betegnet HIV-proteasehæmmere (såsom ritonavir) til behandling af HIV-infektion.
- Medicin til behandling af infektioner (såsom ketoconazol, itraconazol, voriconazol, posaconazol, clarithromycin og telithromycin).
- Lægemidler til behandling af Parkinsons sygdom (såsom levodopa).

- Lægemidler mod problemer med skjoldbruskkirtlen (såsom levothyroxin).
- Antihistaminer (lægemidler mod allergi) (såsom terfenadin).

Hvis noget af ovenstående gælder for dig, eller hvis du ikke er sikker, så tal med din læge, apotekspersonalet eller sundhedspersonalet, før du bruger DuoResp Spiromax.

Fortæl også lægen, apotekspersonalet eller sundhedspersonalet, hvis du skal bedøves i forbindelse med operation eller tandbehandling.

Graviditet, amning og frugtbarhed
- Hvis du er gravid eller ammer, har mistanke om, at du er gravid, eller planlægger at blive gravid, skal du spørge din læge, apotekspersonalet eller sundhedspersonalet til råds, før du tager DuoResp Spiromax - brug IKKE denne medicin, medmindre din læge beder dig om det.
- Hvis du bliver gravid, mens du bruger DuoResp Spiromax, skal du IKKE holde op med DuoResp Spiromax, men **straks** tale med din læge**.**

Trafik- og arbejdssikkerhed

Det er ikke sandsynligt, at DuoResp Spiromax vil påvirke din evne til at køre motorkøretøj eller betjene maskiner.

DuoResp Spiromax indeholder lactose
Lactose er en slags sukker, der findes i mælk. Lactose indeholder små mængder af mælkeproteiner, som kan forårsage allergiske reaktioner. Kontakt lægen, før du tager denne medicin, hvis lægen har fortalt dig, at du ikke tåler visse sukkerarter.

3 Sådan skal du bruge DuoResp Spiromax

Brug altid lægemidlet nøjagtigt efter lægens eller apotekspersonalets anvisning. Er du i tvivl, så spørg lægen, apotekspersonalet eller sundhedspersonalet.

- Det er vigtigt, at du bruger DuoResp Spiromax hver dag, også selvom du ikke har nogen astma- eller KOL-symptomer på det pågældende tidspunkt.

- Hvis du bruger DuoResp Spiromax mod astma, vil din læge ønske at kontrollere dine symptomer med jævne mellemrum.

Astma

Brug DuoResp Spiromax hver dag. Dette hjælper med at forebygge astmasymptomer.

Anbefalet dosis:

Voksne (fra og med 18 år)
1 inhalation 2 gange dagligt.
Din læge kan øge dette til 2 inhalationer 2 gange dagligt.
Hvis dine symptomer er helt under kontrol, vil din læge muligvis bede dig om at tage din medicin en gang dagligt.

Din læge vil hjælpe dig med at behandle din astma og vil justere dosen af dette lægemiddel til den laveste dosis, der kan kontrollere din astma. Hvis din læge mener, at du har brug for en lavere dosis, end der er tilgængelig med din DuoResp Spiromax, kan din læge ordinere en anden inhalator, som indeholder de samme aktive stoffer som DuoResp Spiromax, men med en lavere dosis kortikosteroid. Men husk, du må ikke justere antallet af inhalationer, som din læge har ordineret, uden først at have talt med din læge.

Brug din særskilte inhalator med anfaldsmedicin til at behandle astmasymptomer, når de opstår.
Hav altid din inhalator med anfaldsmedicin på dig og brug den til at afhjælpe pludselige anfald af åndenød og hvæsen. Brug ikke DuoResp Spiromax til at behandle disse astmasymptomer.

Kronisk obstruktiv lungesygdom (KOL)

Anbefalet dosis:
Voksne (fra og med 18 år):
- 1 inhalation 2 gange dagligt.

Din læge kan også ordinere en anden bronkodilatormedicin, f.eks. et antikolinergikum (såsom tiotropium eller ipratropiumbromid) for din KOL.

Sådan klargør du din nye DuoResp Spiromax
Inden du bruger DuoResp Spiromax **første gang**, skal du gøre den klar til brug på følgende måde:
- Se i dosisindikatoren for at kontrollere, at der er 60 inhalationer i inhalatoren.
- Skriv datoen for, hvornår du åbnede folieposen, på inhalatorens etiket.
- Ryst ikke din inhalator før brug.

Sådan tager du en inhalation
Hver gang, du har brug for at tage en inhalation, skal du følge nedenstående anvisninger.
1. **Hold din inhalator** med mundstykkets halvgennemsigtige, vinrøde låg nedad.

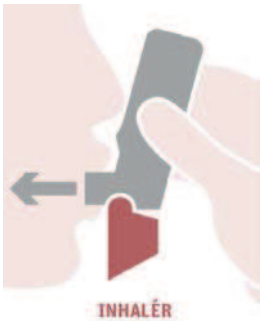


2. Åbn mundstykkets låg ved at folde det ned, indtil der høres et højt klik. Din medicin afmåles automatisk. Din inhalator er nu klar til brug.



3. Ånd forsigtigt ud (så længe du kan uden at føle ubehag). Du må ikke ånde ud gennem inhalatoren.
4. Anbring mundstykket mellem dine tænder. Du må ikke bide i mundstykket. Luk læberne omkring mundstykket. Pas på ikke at blokere for lufventilen.

Træk vejret ind gennem munden så dybt og så kraftigt, som du kan.



5. Hold vejret i 10 sekunder eller så længe du kan uden at føle ubehag.

6. Tag inhalatoren ud af munden. Du vil muligvis bemærke en særlig smag, når du tager inhalationen.

7. **Ånd forsigtigt ud** (ånd ikke ud gennem inhalatoren). **Luk låget på mundstykket.**



Hvis du skal tage endnu en inhalation, skal du gentage trin 1 til 7.

Skyl munden med vand efter hver dosis, og spyt det ud.

Forsøg ikke at skille din inhalator ad, eller at fjerne eller vride mundstykkets låg. Det er fastgjort til inhalatoren og må ikke tages af. Brug ikke Spiromax, hvis den er blevet beskadiget, eller hvis mundstykket er gået løs. Forsøg ikke at åbne og lukke mundstykkets låg, medmindre du skal til at bruge din inhalator.

Sådan rengøres Spiromax
Hold Spiromax tør og ren.
Hvis det er nødvendigt, kan du aftørre mundstykket med en tør klud eller serviet efter brug.

Hvornår skal jeg bruge en ny Spiromax?

- Dosisindikatoren fortæller dig, hvor mange doser (inhalationer) der er tilbage i inhalatoren. Indikatoren starter med 60 inhalationer, når den er fuld.



- Dosisindikatoren på bagsiden af enheden viser kun de lige antal resterende doser.
- Når der er 20 inhalationer tilbage vises tallene nedefter til ’8’, ’6’, ’4’, ’2’ med rødt på en hvid baggrund. Når tallene bliver røde i vinduet, bør du kontakte din læge og få en ny inhalator.

Bemærk:
- Mundstykket vil stadig klikke, også selv om din Spiromax er tom.
- Hvis du åbner og lukker mundstykket uden at tage en inhalation, vil dosisindikatoren tælle det som en dosis. Denne dosis holdes forsvarligt inde i inhalatoren, indtil den næste inhalation skal bruges. Det er umuligt ved et uheld at tage ekstra medicin eller en dobbeltdosis i én indånding.
- Hold mundstykket lukket hele tiden, medmindre du skal til at bruge din inhalator.

Vigtig information om dine astma- eller KOL-symptomer

Hvis du føler, at du bliver forpustet eller trækker vejret med en hvæsende lyd, mens du bruger DuoResp Spiromax, skal du fortsætte med at bruge DuoResp Spiromax, men søge læge så hurtigt som muligt, da du måske har brug for yderligere behandling.

Kontakt lægen med **det samme**, hvis:
- Din vejrtrækning bliver værre, eller du ofte vågner om natten med åndenød og hvæsende vejrtrækning.
- Du begynder at føle trykken for brystet om morgenen, eller din trykken for brystet varer længere end normalt.

Disse tegn kan betyde, at din astma eller KOL ikke kontrolleres ordentligt, og du kan have brug for en anden eller yderligere behandling **med det samme**.

Når din astma er velkontrolleret, kan din læge finde det hensigtsmæssigt gradvist at reducere DuoResp Spiromax-dosen.

Hvis du har taget for meget DuoResp Spiromax
Det er vigtigt, at du tager din dosis som anvist af lægen. Du må ikke overskride den ordinerede dosis uden at spørge en læge.

Hvis du har brugt for meget DuoResp Spiromax, skal du kontakte lægen, apotekspersonalet eller sundhedspersonalet.
De hyppigste symptomer, der kan opstå efter, du har taget for meget DuoResp Spiromax, er rysten, hovedpine eller hurtig hjerterytme (puls).

Hvis du har glemt at bruge DuoResp Spiromax
Hvis du glemmer at tage en dosis, skal du tage den, så snart du kommer i tanker om det. Du må dog **ikke** tage en dobbeltdosis som erstatning for den glemte dosis. Tag blot den næste dosis på det sædvanlige tidspunkt, hvis tiden næsten er inde til at tage din næste dosis.

Hvis du får hvæsende vejrtrækning eller bliver forpustet eller udvikler andre symptomer på et astmaanfald, **skal du bruge din inhalator med anfaldsmedicin** og derefter søge læge.

Hvis du holder op med at bruge DuoResp Spiromax

Hold ikke op med at bruge din inhalator uden først at fortælle din læge om det.
Spørg lægen, apotekspersonalet eller sundhedspersonalet, hvis der er noget, du er i tvivl om.

4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som al anden medicin give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

Hvis noget af følgende sker for dig, skal du holde op med at bruge DuoResp Spiromax og straks tale med din læge.

Sjældne bivirkninger: kan påvirke op til 1 ud af 1.000 personer

- Hævelse i ansigtet, især omkring munden (tunge og/eller svælg og/eller synkebesvær) eller nældefeber kombineret med vejrtrækningsproblemer (angioødem) og/eller pludselig mathedsfornemmelse. Det kan betyde, at du har en allergisk reaktion, der også kan omfatte udslæt og kløe.
- Bronkospasme (stramning af musklerne i luftvejene, hvilket forårsager hvæsen og åndenød). Hvis din hvæsen starter pludseligt efter brug af denne medicin, skal du holde op med at bruge den og **straks** tale med din læge**.**

Meget sjældne bivirkninger: kan påvirke op til 1 ud af 10.000 personer

- Pludselig akut hvæsen og/eller åndenød umiddelbart efter, at du har brugt inhalatoren (betegnes også "paradoks bronkospasme"). Hvis et af disse symptomer forekommer, **skal du straks holde op med at bruge DuoResp Spiromax** og bruge din inhalator med anfaldsmedicin. Kontakt lægen med **det samme**, da det kan være nødvendigt at ændre din behandling.

Andre bivirkninger:
Almindelige: kan påvirke op til 1 ud af 10 personer
- Hjertebanken (bevidsthed om, at dit hjerte banker), skælven eller rysten. Hvis disse virkninger forekommer, er de som regel lette og forsvinder normalt, når du fortsætter med at bruge DuoResp Spiromax.
- Trøske (en svampeinfektion) i munden. Det er mindre sandsynligt, at dette forekommer, hvis du skyller munden med vand, hver gang du har taget medicinen.
- Let ømhed i halsen, hoste og hæshed.
- Hovedpine.

Ikke almindelige: kan påvirke op til 1 ud af 100 personer
- Følelse af at være rastløs, nervøs, ophidset, ængstelig eller vred.
- Urolig søvn.
- Svimmelhed.
- Kvalme.
- Hurtig puls.
- Blå mærker på huden.
- Muskelkramper.

Sjældne:kan påvirke op til 1 ud af 1.000 personer
- Lavt indhold af kalium i blodet.
- Uregelmæssig hjerterytme (puls).

Meget sjældne:: kan påvirke op til 1 ud af 10.000 personer
- Depression.
- Adfærdsændringer, særligt hos børn.
- Brystsmerter eller trykken i brystet (angina pectoris).
- Forstyrrelse i hjertets elektriske system (forlængelse af QTc-interval).
- Forhøjet sukker (glucose) i blodet.
- Smagsændringer, såsom en ubehagelig smag i munden.
- Ændringer i blodtrykket.
- Inhalerede kortikosteroider kan påvirke den normale produktion af steroidhormoner i din krop, især hvis du bruger høje doser i lang tid. Disse virkninger omfatter:

– ændringer i knoglemineraltæthed (udtynding af knoglerne)
– grå stær (uklarhed i øjets linse)
– grøn stær (glaukom, øget tryk i øjet)

– forsinkelse af væksten hos børn og unge
– påvirkning af binyrerne (2 små kirtler, der sidder ved nyrerne).

Disse virkninger forekommer meget sjældent og er langt mindre tilbøjelige til at forekomme med inhalerede kortikosteroider end med kortikosteroidtabletter.

Indberetning af bivirkninger
Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge, apoteket eller sundhedspersonalet. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Sundhedsstyrelsen via det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V. Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. Opbevaring

- Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.
- Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på pakningen, eller på etiketten til din inhalator efter EXP. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.
- Må ikke opbevares ved temperaturer over 25 °C. **Hold mundstykkets låg lukket, når inhalatoren er taget ud af folien.**
- **Anvendes inden for 6 måneder, efter at den er taget ud af folien.** Brug etiketten på inhalatoren til at skrive, hvornår du åbnede folieposen.
- Spørg på apoteket, hvordan du skal bortskaffe medicinrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide medicinrester i afløbet, toilettet eller skraldespanden.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

DuoResp Spiromax indeholder:
- Aktive stoffer: budesonid og formoterolfumaratdihydrat. Hver afgivet (inhaleret) dosis indeholder 320 mikrogram budesonid og 9 mikrogram formoterolfumaratdihydrat. Dette svarer til en afmålt dosis på 400 mikrogram budesonid og 12 mikrogram formoterolfumaratdihydrat.

- Øvrige indholdsstoffer: lactosemonohydrat (se punkt 2 under 'DuoResp Spiromax indeholder lactose')

Udseende og pakningsstørrelser

DuoResp Spiromax er et inhalationspulver. Hver DuoResp Spiromax inhalator indeholder 60 inhalationer og har en hvid hoveddel med et halvgennemsigtigt vinrødt låg til mundstykket.

Pakker med 1, 2 og 3 inhalatorer. Det er ikke sikkert, at alle pakningsstørrelser markedsføres i dit land.

Indehaver af markedsføringstilladelsen og fremstiller

Teva Pharma B.V.,
Computerweg 10, 3542DR Utrecht, Holland.

Fremstiller:

Norton (Waterford) Limited T/A Teva Pharmaceuticals Ireland
Unit 27/35, IDA Industrial Park, Cork Road, Waterford, Irland

Teva Pharmaceuticals Europe B.V., Swensweg 5, 2031 GA Haarlem, Holland

(Kun for Polen)
Teva Operations Poland Sp. z o.o.
Mogilska 80 Str. 31-546 Kraków
Polen

Hvis du ønsker yderligere oplysninger om dette lægemiddel, skal du henvende dig til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen:

België/Belgique/Belgien
Teva Pharma Belgium N.V./S.A./AG
Tel/Tél: +32 3 820 73 73

България
Тева Фармасютикълс България ЕООД
Тел: +359 2 489 95 82

Česká republika
Teva Pharmaceuticals CR, s.r.o.
Tel: +420 251 007 111

Danmark
Teva Denmark A/S
Tlf: +45 44 98 55 11

Deutschland
Teva GmbH
Tel: +49 731 402 08

Eesti
Teva Eesti esindus UAB Sicor Biotech Eesti filiaal
Tel: +372 661 0801

Ελλάδα
Teva Ελλάς A.E.
Τηλ: +30 210 72 79 099

España
Teva Pharma S.L.U.
Tél: +34 91 387 32 80

France
Teva Santé
Tél: +33 1 55 91 7800

Ireland
Teva Pharmaceuticals Ireland
Tel: +353 51 321 740

Ísland
Vistor hf.
Simi: +354 535 7000

Italia
Teva Italia S.r.l.
Tel: +39 028 917 981

Luxembourg/Luxemburg
Teva Pharma Belgium N.V./S.A./AG
Tel/Tél: +32 3 820 73 73

Magyarország
Teva Magyarország Zrt
Tel.: +36 1 288 64 00

Malta
Teva Pharmaceuticals Ireland
L-Irlanda
Tel: +353 51 321 740

Nederland
Teva Nederland B.V.
Tel: +31 800 0228 400

Norge
Teva Norway AS
Tlf: +47 6677 55 90

Österreich
ratiopharm Arzneimittel Vertriebs GmbH
Tel: +43 1 97007 0

Polska
Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 345 93 00

Portugal
Teva Pharma - Produtos Farmacêuticos Lda
Tel: +351 21 476 75 50

România
Teva Pharmaceuticals S.R.L
Tel: +4021 230 6524

Slovenija
Pliva Ljubljana d.o.o.
Tel: +386 1 58 90 390

Slovenská republika
Teva Pharmaceuticals Slovakia s.r.o.
Tel: +421 2 5726 7911

Suomi/Finland
ratiopharm Oy
Puh/Tel: +358 20 180 5900

Κύπρος
Teva Ελλάς A.E.
Τηλ: +30 210 72 79 099

Latvija
Sicor Biotech filiāle Latvijā
Tel: +371 67 323 666

Lietuva
UAB "Sicor Biotech"
Tel: +370 5 266 02 03

Sverige
Teva Sweden AB
Tel: +46 42 12 11 00

United Kingdom
Teva UK Limited
Tel: +44 1977 628 500

Hrvatska
Pliva Hrvatska d.o.o
Tel: + 385 1 37 20 000

Denne indlægsseddel blev senest ændret {måned ÅÅÅÅ}.

Andre informationskilder

Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside http://www.ema.europa.eu.

Sundhedsstyrelsen
Danish Health and Medicines Authority

7. maj 2014

PRODUKTRESUMÉ

for

Bufomix Easyhaler, inhalationspulver 9+320 mikrogram/dosis

0. D.SP.NR.
28749

1. LÆGEMIDLETS NAVN
Bufomix Easyhaler

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Hver afgivet dosis (den dosis som forlader mundstykket) indeholder
Formoterolfumaratdihydrat 9 mikrogram/inhalation og budesonid 320 mikrogram/inhalation/inhalation.

Hver dosis, som afgives med Easyhaleren (gennem mundstykket) indeholder den samme mængde aktivt stof som den afmålte dosis (fra beholderen).

Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på
Lactosemonohydrat (7600 mikrogram/inhalation).

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM
Inhalationspulver
Hvidt til gulligt pulver.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Astma
Bufomix Easyhaler er indiceret til behandling af astma, hvor anvendelse af en kombination (inhalationskortikosteroid og langtidsvirkende β_2-adrenoceptoragonist) er hensigtsmæssig:

- hos patienter, der ikke er velkontrolleret på inhalationskortikosteroider og korttidsvirkende β_2-adrenoceptoragonister ved behov,

eller

- hos patienter, der allerede er velkontrolleret på både inhalationskortikosteroider og langtidsvirkende β_2-adrenoceptoragonister.

KOL
Symptomatisk behandling af patienter med svær KOL (kronisk obstruktiv lungesygdom) (FEV_1 < 50 % af forventet normalværdi) og tidligere gentagne eksacerbationer, som har betydelige symptomer på trods af regelmæssig behandling med langtidsvirkende bronkodilatorer.

4.2 Dosering og indgivelsesmåde

Dosering

Astma
Bufomix Easyhaler bør ikke anvendes ved initial behandling af astma. Dosis af komponenterne i Bufomix Easyhaler er individuel og bør justeres efter astmaens sværhedsgrad. Dette bør ikke kun overvejes, når behandling med et kombinationsprodukt indledes, men også ved justering af vedligeholdelsesdosis. Hvis en enkelt patient har behov for en dosiskombination, som er forskellig fra den i kombinationsinhalatoren, bør der ordineres β_2-adrenoceptoragonister og/eller inhalationskortikosteroid i separate inhalatorer.

Anbefalede doser

Voksne (fra 18 år): 1 inhalation 2 gange daglig. Nogle patienter kan have behov for op til maksimalt 2 inhalationer 2 gange daglig.

Pædiatrisk population
- *Unge (fra 12-17 år):* 1 inhalation 2 gange daglig.
- *Børn under 12 år*: Bufomix Easyhaler frarådes til børn under 12 år.

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

Når symptomkontrol er opnået med 2 gange daglig regimet, kan titrering til laveste effektive dosis under normale omstændigheder også inkludere Bufomix Easyhaler én gang daglig, hvis der ifølge lægen er behov for en langtidsvirkende bronkodilatator til opretholdelse af astmakontrol.

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

For doser, som ikke kan opnås med Bufomix Easyhaler, er lægemidler med budesonid/formoterol i andre styrker tilgængelige.

KOL

Anbefalede doser
Voksne: 1 inhalation 2 gange daglig.

Generel information

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

Administration
Til inhalation.

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

Bemærk: Det er vigtigt at vejlede patienten i:
- at læse brugsvejledningen i indlægssedlen omhyggeligt, som er vedlagt hver Bufomix Easyhaler.
- at ryste og aktivere inhalatoren før hver inhalation.
- at trække vejret kraftfuldt og dybt gennem mundstykket for at sikre, at en optimal dosis når lungerne.
- aldrig at puste ud gennem mundstykket, da dette vil medføre en reduktion i den afgivne dosis. Hvis dette sker, skal patienten vejledes i at banke mundstykket let på en bordplade eller på en håndflade for at fjerne pulveret. Derefter gentages doseringsproceduren.
- aldrig at aktivere inhalatoren mere end én gang uden en inhalation af pulveret. Hvis dette sker, skal patienten vejledes i at banke mundstykket let på en bordplade eller på en håndflade for at fjerne pulveret. Derefter gentages doseringsproceduren.
- altid at sætte støvhætten på (og under brug, luk beskyttelseshylsteret) efter brug for at undgå uhensigtsmæssig aktivering af inhalatoren (som kan medføre enten en overdosering eller underdosering af patienten, ved efterfølgende anvendelse).
- at skylle munden med vand efter inhalation af vedligeholdelsesdosis, så risiko for tørske i mund og svælg minimeres.
- at rense mundstykket med en tør klud med regelmæssige intervaller. Der bør aldrig bruges vand til rensning af mundstykket, fordi pulveret er følsomt overfor fugt.
- at udskifte Bufomix Easyhaler, når tælleren står på nul, selvom der stadig kan ses pulver i inhalatoren.

4.3 Kontraindikationer
Overfølsomhed (allergi) over for budesonid, formoterol eller lactose (som indeholder små mængder mælkeproteiner).

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen
Ved behandlingsophør anbefales det, at dosis nedsættes gradvist og ikke bør stoppe pludseligt.

Hvis patienten mener, at behandlingen ikke er effektiv eller overstiger den højest anbefalede dosis af Bufomix Easyhaler, bør lægen kontaktes (se pkt. 4.2). Øget brug af bronkodilatorer med hurtig indsættende virkning tyder på, at astmaen er forværret og behandlingen bør revurderes. Pludselig og tiltagende forværring af astma eller KOL er

potentielt livstruende og patienten bør øjeblikkelig tilses af en læge. I denne situation bør det overvejes, om der er behov for at øge behandlingen med kortikosteroider, eksempelvis en kur med orale kortikosteroider eller antibiotikabehandling, hvis der er en infektion.

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

Patienter bør mindes om at tage deres Bufomix Easyhaler vedligeholdelsesdosis som ordineret, også når de er symptomfri.

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

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

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

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

Systemisk virkning kan opstå efter inhalation af steroider, især ved høje doser givet i længere perioder, men det er langt mindre sandsynligt end ved oral steriodbehandling. Eventuel systemisk påvirkning kan omfatte Cushings syndrom, cushingoide træk, binyrebarksuppression, vaksthæmning hos børn og unge, nedsat knogletæthed, katarakt og glaukom, og sjældnere, en række psykiske og adfærdsrelaterede bivirkninger, inklusiv psykomotorisk hyperaktivitet, søvnforstyrrelser, angst, depression eller aggression (specielt hos børn) (se pkt. 4.8).

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

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

Mulige påvirkninger af knogletæthed bør overvejes, specielt hos patienter, der indtager høje doser over længere perioder, og som har sammenfaldende risikofaktorer for osteoporose. Langtidsstudier med budesonid til inhalation med en gennemsnitlig daglig

dosis hos børn på 400 mikrogram (afmålt dosis) eller en gennemsnitlig daglig dosis på 800 mikrogram (afmålt dosis) hos voksne viste ingen signifikant virkning på knogletætheden. Der foreligger ingen information vedrørende Bufomix Easyhalers virkning ved højere doser.

Der bør udvises forsigtighed ved igangsættelse af behandling med Bufomix Easyhaler hos patienter, hvis det antages, at tidligere brug af systemiske steroider har ført til nedsat binyrebarkfunktion.

Fordelene ved inhalationsbehandling med budesonid vil normalt minimere behovet for orale steroider, men patienter, som har været i behandling med orale steroider, kan være i risiko for nedsat binyrebarkfunktion i længere tid. Efter seponering af behandlingen med oralt steroid kan det vare længe, før der opnås bedring, og når patienter, der er afhængige af orale steroider, overføres til budesonid til inhalation, kan de fortsat have en øget risiko for nedsat binyrebarkfunktion i længere tid. Under disse omstændigheder bør funktionen af HPA (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, der kan forekomme ved akut binyrebarkinsufficiens, kan være ret svage, men de omfatter anoreksi, abdominale smerter, vægttab, træthed, hovedpine, kvalme, opkastning, nedsat bevidsthedsniveau, epileptiske anfald, hypotension og hypoglykæmi.

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

Ved skift fra oralt lægemiddel til Bufomix Easyhaler 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 somme tider være nødvendig.

For at minimere risikoen for candidainfektioner i mund og svælg, bør patienten skylle munden med vand efter inhalation af vedligeholdelsesdosis.

Samtidig behandling med itraconazol, ritonavir eller andre potente CYP3A4-hæmmere bør undgås (se pkt. 4.5). Hvis dette ikke er muligt, bør der være så lang tid som muligt mellem administrationen af stofferne.

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

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

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

Behandling med høje doser β_2-adrenoceptoragonist kan medføre potentiel alvorlig hypokaliæmi. Samtidig behandling med β_2-adrenoceptoragonister og lægemidler, som kan inducere hypokaliæmi eller fremkalde en hypokaliæmisk virkning, f.eks. xanthinderivater, steroider og diuretika, kan øge risikoen for β_2-adrenoceptoragonisternes hypokaliæmisk virkning. Der bør udvises særlig forsigtighed ved ustabil astma med varierende forbrug af bronkodilatorer med hurtig indsættende virkning, ved akut svær astma, da hypoxi kan øge risikoen og ved andre tilstande, hvor der er en øget sandsynlighed for hypokaliæmi. Serumkalium niveauet bør monitoreres under disse omstændigheder.

Som for alle β_2-adrenoceptoragonister, bør der hos diabetespatienter foretages ekstra kontrol af blodsukkeret.

Bufomix Easyhaler indeholder cirka 8 mg lactosemonohydrat. Denne mængde forårsager normalt ikke problemer hos personer med lactoseintolerans. Hjælpestoffet lactose indeholder små mængder mælkeproteiner, som kan forårsage allergiske reaktioner.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Farmakokinetiske interaktioner
Potente CYP3A4-inhibitorer (f.eks. ketoconazol, itraconazol, voriconazol, posaconazol, clarithromycin, telithromycin, nefazodon og hiv-proteaseinhibitorer) forøger sandsynligvis plasmaniveauerne af budesonid markant, og samtidig brug skal undgås. Hvis dette ikke er muligt, skal tidsintervallet mellem administration af inhibitoren og budesonid være så langt som muligt (pkt. 4.4).

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

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

Samtidig behandling med kinidin, disopyramid, procainamid, phenothiaziner, antihistaminer (terfenadin), monoaminoxidasehæmmere 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 β_2-sympatomimetika.

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

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

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

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

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

4.6 Graviditet og amning

Graviditet
Der foreligger ingen kliniske data for Bufomix Easyhaler eller samtidig behandling med formoterol og budesonid 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. I dyrestudier har meget høje doser af formoterol i reproduktionsstudier forårsaget skadelige virkninger (se pkt. 5.3).

Data fra ca. 2000 graviditeter indikerer, at der ingen øget teratogen risiko er ved inhaleret budesonid. I dyrestudier er det vist, at glukokorticosteroider inducerer misdannelser (se pkt. 5.3). Dette anses dog ikke for relevant hos mennesker ved de anbefalede doser.

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

Bufomix Easyhaler bør kun anvendes under graviditet, hvis behandlingsfordelen overstiger de potentielle risici. Den lavest effektive budesonid dosis til opretholdelses af tilstrækkelig astmakontrol bør anvendes.

Amning
Budesonid udskilles i modermælk. Dog forventes der, ved terapeutiske doser, ingen virkning hos det ammede barn. Det vides ikke om formoterol passerer over i modermælken (hos mennesker). Hos rotter er der fundet små mængder af formoterol i brystmælken. Bufomix Easyhaler 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.
Bufomix Easyhaler har ingen eller ubetydelig indflydelse på evnen til at føre bil og betjene maskiner.

4.8 Bivirkninger

Da Bufomix Easyhaler 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 β_2-adrenoceptoragonistbehandlingen, såsom tremor og palpitationer. Disse er som regel milde og forsvinder normalt efter et par dages behandling. I et klinisk 3 års-studie med budesonid mod KOL forekom blå mærker på huden og lungebetændelse med en frekvens på henholdsvis 10 % og 6 %, sammenlignet med henholdsvis 4 % og 3 % i placebogruppen ($p< 0.001$ og $p< 0.01$).

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	**Hyppighed**	**Bivirkning**
Infektioner og parasitære sygdomme	Almindelig	Candidainfektion i mund og svælg
Immunsystemet	Sjælden	Omgående– og sene 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, adfærdsforandringer (hovedsageligt hos børn).
Nervesystemet	Almindelig	Hovedpine, tremor
	Ikke almindelig	Svimmelhed
	Meget sjælden	Smagsforstyrrelser
Øjne	Meget sjælden	Katarakt og glaukom
Hjerte	Almindelig	Palpitationer
	Ikke almindelig	Takykardi
	Sjælden	Hjertearytmier f.eks. atrieflimmer, supraventrikulær takykardi, ekstrasystoli
	Meget sjælden	Angina pectoris, forlængelse af QTc-

		intervallet
Vaskulære sygdomme	Meget sjælden	Blodtryksvariationer
Luftveje, thorax og mediastinum	Almindelig	Let irritation i halsen, hoste, hæshed
	Sjælden	Bronkospasmer
Mave-tarm-kanalen	Ikke almindelig	Kvalme
Hud og subkutane væv	Ikke almindelig	Blå mærker
Knogler, led, muskler og bindevæv	Ikke almindelig	Muskelkramper

Candidainfektioner i mund og svælg skyldes rester af lægemidlet. Patienten bør rådes til at skylle munden med vand efter hver dosis for at minimere risikoen. Candidainfektioner i mund og svælg reagerer sædvanligvis på lokale antimykotika, uden at det er nødvendigt at stoppe med inhalerede kortikosteroider.

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

Systemisk påvirkning kan opstå efter anvendelse af inhalation af kortikosteroider, især ved høje doser givet i længere perioder, men det er langt mindre sandsynligt ved inhalationsbehandling, end ved peroral steriodbehandling.
Eventuel systemisk virkning kan omfatte Cushings syndrom, cushingoide træk, binyrebarksuppression, 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 β_2-adrenoceptoragonister kan føre til et øget indhold i blodet af insulin, frie fedtsyrer, glycerol og ketonstoffer.

Indberetning af mistænkte bivirkninger
Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af mistænkte bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Læger og sundhedspersonale anmodes om at indberette alle mistænkte bivirkninger via:

Sundhedsstyrelsen
Axel Heides Gade 1
DK-2300 København S
Websted: www.meldenbivirkning.dk
E-mail: sst@sst.dk

4.9 Overdosering

En overdosering af formoterol vil sandsynligvis give typiske β_2-adrenoceptoragonist symptomer: Tremor, hovedpine, palpitationer. I isolerede tilfælde er der rapporteret symptomer som takykardi, hyperglykæmi, hypokaliæmi, forlænget QTc-interval, arytmier, kvalme og opkastning. Understøttende og symptomatisk behandling kan være nødvendig.

Administration af en dosis på 90 mikrogram over tre timer hos patienter med akut bronkieobstruktion gav ikke grund til bekymring.

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

Hvis Bufomix Easyhaler-behandling 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. Adrenerge lægemidler og andre lægemidler til obstruktive luftvejssygdomme.

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Virkningsmekanisme og farmakodynamiske virkninger
Bufomix Easyhaler indeholder formoterol og budesonid, som har forskellige virkningsmekanismer og viser additiv virkning med hensyn til reduktion af astmaeksacerbationer.

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

Formoterol
Formoterol er en selektiv β_2-adrenoceptoragonist, som ved inhalation medfører en hurtig og langtidsvirkende dilation af den glatte muskulatur i bronkierne hos patienter med reversibel luftvejsobstruktion. Den bronkodilaterende virkning er dosisafhængig og indsætter indenfor 1-3 minutter. Virkningsvarigheden er mindst 12 timer efter en enkelt dosis.

Budesonid/Formoterol

Astma

Klinisk virkning af budesonid/formoterol vedligeholdelsesbehandling
Kliniske studier hos voksne har vist en forbedring af astmasymptomer og lungefunktion samt færre eksacerbationer ved kombination af budesonid med formoterol. I to studier af 12 ugers varighed var virkningen af budesonid/formoterol på lungefunktionen svarende til virkningen af den frie kombination af budesonid og formoterol og oversteg virkningen af budesonid

alene. Alle behandlingsarmene anvendte korttidsvirkende β_2-adrenoceptoragonist efter behov. Der var ingen tegn på dæmpning af den antiastmatiske virkning med tiden.

Der er udført to pædiatriske studier af 12 ugers varighed, hvor 265 børn i alderen 6-11 år blev behandlet med en budesonid/formoterol-vedligeholdelsesdosis (2 inhalationer af 80 mikrogram/4,5 mikrogram/inhalation to gange daglig) og en korttidsvirkende β_2-adrenoceptoragonist efter behov. I begge studier blev lungefunktionen forbedret, og behandlingen var veltolereret sammenlignet med den tilsvarende dosis budesonid alene.

KOL
To studier af 12 måneders varighed vurderede virkningen på lungefunktion og hyppigheden af eksacerbation (defineret som behandlingscykler med orale steroider og/eller behandlingscykler med antibiotika og/eller indlæggelser) hos patienter med svær KOL. Ved inklusion i studierne var medianen for FEV_1 36 % af forventet normalværdi. For budesonid/formoterol var det gennemsnitlige antal af eksacerbationer pr. år (defineret som angivet ovenfor) signifikant reduceret, sammenlignet med en behandling med formoterol alene eller placebo (gennemsnitlig frekvens var 1,4 sammenlignet med 1,8-1,9 i placebo/formoterol-gruppen). Det gennemsnitlige antal dage i behandling med orale kortikosteroider pr. patient i løbet af de 12 måneder var lettere reduceret i budesonid/formoterol-gruppen (7-8 dage pr. patient pr. år i forhold til henholdsvis 11-12 og 9-12 dage i placebo- og formoterol-grupperne). Med henblik på ændringer i lungefunktions parametre, såsom FEV_1, var en behandling med budesonid/formoterol ikke bedre end en behandling med formoterol alene.

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Absorption
Bufomix Easyhalers og Symbicort Turbuhalers fast-doserede kombination af budesonid og formoterol viste sig at være bioækvivalente med hensyn til den totale systemiske eksponering og eksponering gennem lungerne. Symbocort Turbuhalers fast-doserede kombination af budesonid og formoterol og de tilsvarende monoprodukter har vist sig at være bioækvivalente med hensyn til systemisk eksponering af henholdsvis budesonid og formoterol. På trods af dette, sås der efter administration af den fast-doserede kombination en lille stigning i kortisolsuppression sammenlignet med monoprodukterne. Forskellen anses ikke for at have indflydelse på den kliniske sikkerhed.

Der sås ingen farmakokinetiske interaktioner mellem budesonid og formoterol.

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

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

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

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

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

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

5.3 Prækliniske sikkerhedsdata
Den observerede toksicitet af budesonid og formoterol i dyrestudier, givet i kombination eller separat, var virkninger forbundet med forøget farmakologisk aktivitet.

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

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpestoffer
Lactosemonohydrat (som indeholder mælkeproteiner).

6.2 Uforligeligheder
Ikke relevant.

6.3 Opbevaringstid
I salgspakning: 2 år.

Efter første anbrud af den laminerede pose: 4 måneder.
Må ikke opbevares ved temperaturer over 25 °C.
Beskyttes mod fugt.

6.4 Særlige opbevaringsforhold
I salgspakning: Ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.
For opbevaringsbetingelser efter første anbrud, se pkt. 6.3.

6.5 Emballagetyper og pakningsstørrelser
Flerdosis-pulverinhalator består af syv dele af plast og en fjeder af rustfri stål.
Inhalatorens plastdele består af polybutylenterepthalat, lavdensitetspolyethylen, polycarbonat, styrenbutadien og polypropylen.
Inhalatoren er forseglet i en laminat-pose og pakket i en papæske med eller uden et beskyttelseshylster (polypropylen og termoplastiske elastomere).

Pakningsstørrelser
60 doser
60 doser + beskyttelseshylster
180 doser (3 x 60 doser)

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

6.6 Regler for destruktion og anden håndtering
Ingen særlige forholdsregler.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN
Orion Corporation
Orionintie 1
FI-02200 Espoo
Finland

Repræsentant
Orion Pharma A/S
Møllevej 9A
2990 Nivå

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)
52346

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE
7. maj 2014

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN
-

20 February 2014
EMA/CHMP/175692/2014
Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP)

CHMP assessment report

DuoResp Spiromax

International non-proprietary name:

Budesonide / formoterol

Procedure No. EMEA/H/C/002348

Note

Assessment report as adopted by the CHMP with all information of a commercially confidential nature deleted.

7 Westferry Circus ● Canary Wharf ● London E14 4HB ● United Kingdom
Telephone +44 (0)20 7418 8400 **Facsimile** +44 (0)20 7523 7455
E-mail info@ema.europa.eu **Website** www.ema.europa.eu
An agency of the European Union

Product information

Name of the medicinal product:	DuoResp Spiromax
Applicant:	Teva Pharma B.V. Computerweg 10 3542DR Utrecht NETHERLANDS
Active substance:	BUDESONIDE / FORMOTEROL FUMARATE DIHYDRATE
International Non proprietary Name:	Budesonide / formoterol
Pharmaco-therapeutic group (ATC Code):	Formoterol and other drugs for obstructive airway diseases (R03AK07)
Therapeutic indication(s):	DuoResp Spiromax is indicated in adults 18 years of age and older only. Asthma DuoResp Spiromax is indicated in the regular treatment of asthma, where use of a combination (inhaled corticosteroid and long-acting β2 adrenoceptor agonist) is appropriate: -in patients not adequately controlled with inhaled corticosteroids and "as needed" inhaled short-acting β2 adrenoceptor agonists. or -in patients already adequately controlled on both inhaled corticosteroids and long-acting β2 adrenoceptor agonists. COPD Symptomatic treatment of patients with severe COPD (FEV1 < 50% predicted normal) and a history of repeated exacerbations, who have significant symptoms despite regular therapy with long-acting bronchodilators.
Pharmaceutical form(s):	Inhalation powder

Strength(s):	160 µg / 4.5 µg and 320 µg / 9 µg
Route(s) of administration:	Inhalation use
Packaging:	inhaler
Package size(s):	1 inhaler (120 doses), 1 inhaler (60 doses), 2 inhalers (2x120 doses), 2 inhalers (2x60 doses), 3 inhalers (3x120 doses), 3 inhalers (3x60 doses)

Table of contents

1. Background information on the procedure 8
1.1. Submission of the dossier 8
1.2. Manufacturers 12
1.3. Steps taken for the assessment of the product 12

2. Scientific discussion 13
2.1. Introduction 13
2.2. Quality aspects 15
2.2.1. Introduction 15
2.2.2. Active Substance 16
2.2.3. Finished Medicinal Product 18
2.2.4. Discussion on chemical, pharmaceutical and biological aspects 20
2.2.5. Conclusions on the chemical, pharmaceutical and biological aspects 21
2.2.6. Recommendation(s) for future quality development 21
2.3. Non-clinical aspects 21
2.3.1. Introduction 21
2.3.2. Pharmacology 21
2.3.3. Pharmacokinetics 26
2.3.4. Toxicology 28
2.3.5. Ecotoxicity/environmental risk assessment 33
2.3.6. Discussion on non-clinical aspects 33
2.3.7. Conclusion on the non-clinical aspects 33
2.4. Clinical aspects 33
2.4.1. Introduction 33
2.4.2. Pharmacokinetics 37
2.4.3. Pharmacodynamics 68
2.4.4. Discussion on clinical pharmacology 77
2.4.5. Conclusions on clinical pharmacology 80
2.5. Clinical efficacy 81
2.5.1. Discussion on clinical efficacy 81
2.5.2. Conclusions on the clinical efficacy 82
2.6. Clinical safety 82
2.6.1. Discussion on clinical safety 90
2.6.2. Conclusions on the clinical safety 92
2.7. Pharmacovigilance 92
2.8. Risk Management Plan 92
2.9. User consultation 113

3. Benefit-Risk Balance 113

4. Recommendations 116

List of abbreviations

ABS	acrylonitrile butadiene styrene
AE	adverse event
API	active pharmaceutical ingredient
APSD	aerodynamic particle size distribution
ANCOVA	analysis of covariance
ANOVA	analysis of variance
ATC	anatomical therapeutic chemical (classification system)
AUC_{0-inf}	area under the plasma concentration time curve from time zero (pre-dose) to infinity
AUC_{0-t}	area under the plasma concentration time curve from time zero (pre-dose) to the time of the last quantifiable concentration
AUC_{last}	area under the plasma concentration time curve from time zero (pre-dose) to the last measurable concentration
bpm	beats per minute
BE	bioequivalence
BUD	budesonide
BF Spiromax	fixed-dose combination of budesonide and formoterol fumarate in the Spiromax Inhaler
CDA	critical device attribute
CEP	certificate of suitability to the monographs of the European Pharmacopoeia
CMA	critical material attribute
COPD	chronic obstructive pulmonary disease
CQA	critical quality attribute
CSR	clinical study report
C_{max}	maximum plasma concentration
CI	confidence interval
DBP	diastolic blood pressure
DoE	design of experiments
DPI	dry powder inhaler/multi-dose powder inhaler
EC	European Commission
ECG	electrocardiogram
EDQM	European Directorate for the Quality of Medicines and Healthcare
EMA	European Medicines Agency
FPD	fine particle dose
FDC	fixed-dose combination
FEV_1	forced expiratory volume in one second
FOR	formoterol fumarate
GCP	good clinical practice
GLP	good laboratory practice
GMP	good manufacturing practice
GSD	geometric standard deviation
HPA	hypothalamic pituitary adrenocortical
HPLC	high performance liquid chromatography
HR	heart rate

ICH	The International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use
ICS	inhaled corticosteroid
IP	inlet port
ITT	intent-to-treat population
KF	Karl Fischer titration
LC	label claim
LS	least squares
LABA	long-acting β_2 adrenergic agonist
LC-MS/MS	liquid chromatography-mass spectrometry/mass spectrometry
LLGR	lower leg growth rate
LLOQ	lower limit of quantification
MO	Major Objection
MMAD	mass median aerodynamic diameter
MedDRA	Medical dictionary for regulatory activities
MUC	modified urine cortisol
NGI	next generation impactor
OIP	orally inhaled product
PAPP	polyester/aluminium/polyester/polypropylene
PD	pharmacodynamics
PEF	peak expiratory flow
PET	polyethylene terephthalate
Ph. Eur.	European Pharmacopoeia
PIFR	peak inspiratory flow rate
PIL/PL	patient information leaflet/package leaflet
PK	pharmacokinetics
PP	per protocol population
PP	polypropylene
PS	pre-separator
PSD	particle size distribution
QTc	corrected QT interval
QTcB	corrected QT interval using the Bazzett correction formula
QTcF	corrected QT interval using the Fridericia correction formula
QTPP	quality target product profile
RH	relative humidity
RMP	risk management plan
RMS	root mean square
SAE	serious adverse event
SmPC	summary of product characteristics
SBP	systolic blood pressure
$T_{1/2}$	terminal phase half-life
T_{max}	time to maximum plasma concentration
TD	total dose
TEAR	treatment-emergent adverse events
TSE	transmissible spongiform encaphalopathy
UC	urine cortisol
UDD	uniformity of delivered dose
UV	ultra violet

WHO-DD	World Health Organisation-Drug Dictionary
µg	microgram

1. Background information on the procedure

1.1. Submission of the dossier

The applicant Teva Pharma B.V. submitted on 29 January 2013 an application for Marketing Authorisation to the European Medicines Agency (EMA) for DuoResp Spiromax, through the centralised procedure under Article 3 (2) (b) of Regulation (EC) No 726/2004. The eligibility to the centralised procedure was agreed upon by the EMA/CHMP on 20 May 2010. The eligibility to the centralised procedure under Article 3(2)(b) of Regulation (EC) No 726/2004 was based on demonstration of interest of patients at Community level.

The application concerns a hybrid medicinal product as defined in Article 10(3) of Directive 2001/83/EC and refers to a reference product for which a Marketing Authorisation is or has been granted in a Member State on the basis of a complete dossier in accordance with Article 8(3) of Directive 2001/83/EC.

The applicant applied for the following indication:

Asthma

DuoResp Spiromax is indicated in the regular treatment of asthma, where use of a combination (inhaled corticosteroid and long-acting beta2-adrenoceptor agonist) is appropriate:

- patients not adequately controlled with inhaled corticosteroids and "as needed" inhaled short-acting beta2-adrenoceptor agonists.

or

- patients already adequately controlled on both inhaled corticosteroids and long-acting beta2-adrenoceptor agonists.

COPD

Symptomatic treatment of patients with severe COPD (FEV1 < 50% predicted normal) and a history of repeated exacerbations, who have significant symptoms despite regular therapy with long-acting bronchodilators.

Information on Paediatric requirements

Not applicable

Information relating to orphan market exclusivity

Similarity

Pursuant to Article 8 of Regulation (EC) No. 141/2000 and Article 3 of Commission Regulation (EC) No 847/2000, the applicant did not submit a critical report addressing the possible similarity with authorised orphan medicinal products because there is no authorised orphan medicinal product for a condition related to the proposed indication.

Information on the reference product

The chosen reference medicinal product is:

- Medicinal product which is or has been authorised in accordance with Community provisions in accordance with Community provisions in force for not less than 6/10 years in the EEA:

Product name, strength, pharmaceutical form:	Symbicort Turbuhaler, 160 mikrogram/4,5 mikrogram/inhalation, inhalationspulver
Marketing authorisation holder:	AstraZeneca AB
Date of authorisation:	25-08-2000
Marketing authorisation granted by:	Sweden
Community Marketing authorisation number:	16047

- Medicinal product authorised in the Community/Members State where the application is made or European reference medicinal product:

Product name, strength, pharmaceutical form:	Symbicort mite Turbuhaler, 80 mikrogram/4,5 mikrogram/inhalation, inhalationspulver Symbicort Turbuhaler, 160 mikrogram/4,5 mikrogram/inhalation, inhalationspulver Symbicort forte Turbuhaler, 320 mikrogram/9 mikrogram/inhalation, inhalationspulver
Marketing authorisation holder:	AstraZeneca AB
Date of authorisation:	25-08-2000 (80/4,5 mcg and 160/4,5 mcg)/ 28-12-2001(320/9mcg)
Marketing authorisation granted by:	Sweden
Community Marketing authorisation number:	16048/16047/17443

- Medicinal product which is or has been authorised in accordance with Community provisions in force and to which bioequivalence has been demonstrated by appropriate bioavailability studies:

Study reference number/EudraCT number:	BFS-AS-101 / 2008-006163-36
Product name, strength, pharmaceutical form:	Symbicort Turbohaler 400/12 mcg, Inhalation powder
Marketing authorisation holder:	AstraZeneca UK Limited

Marketing authorisation granted by:	United Kingdom
Community Marketing authorisation number:	PL 17901/0200
Member State of source	United Kingdom
Study reference number/EudraCT number:	BFS-AS-102 / 2008-006185-28
Product name, strength, pharmaceutical form:	Symbicort Turbohaler 100/6 mcg, Inhalation powder
Marketing authorisation holder:	AstraZeneca UK Limited
Marketing authorisation granted by:	United Kingdom
Community Marketing authorisation number:	PL 17901/0091
Member State of source	United Kingdom
Study reference number/EudraCT number:	BFS-AS-103 / 2009-014496-48
Product name, strength, pharmaceutical form:	Symbicort Turbohaler 100/6 Mikrogramm/Dosis Pulver zur Inhalation
Marketing authorisation holder:	AstraZeneca GmbH
Marketing authorisation granted by:	Germany
Community Marketing authorisation number:	50703.00.00
Member State of source	Germany
Study reference number/EudraCT number:	BFS-AS-104 / 2010-021663-32
Product name, strength, pharmaceutical form:	Symbicort Turbohaler 160/4.5 Mikrogramm/Dosis Pulver zur Inhalation
Marketing authorisation holder:	AstraZeneca GmbH
Marketing authorisation granted by:	Germany
Community Marketing authorisation number:	50703.01.00
Member State of source	Germany
Study reference number/EudraCT number:	BFS-AS-105 / 2009-014499-23
Product name, strength, pharmaceutical form:	Symbicort Turbohaler 320/9 Mikrogramm/Dosis Pulver zur Inhalation
Marketing authorisation holder:	AstraZeneca GmbH
Marketing authorisation granted by:	Germany
Community Marketing authorisation number:	50703.02.00
Member State of source	Germany

Study reference number/EudraCT number:	BFS-AS-106 / 2010-021655-64
Product name, strength, pharmaceutical form:	Symbicort Turbohaler 80/4.5 Mikrogramm and Symbicort Turbohaler 320/9 Mikrogramm/Dosis Pulver zur Inhalation
Marketing authorisation holder:	AstraZeneca GmbH
Marketing authorisation granted by:	Germany
Community Marketing authorisation number:	50703.00.00; 50703.02.00
Member State of source	Germany
Study reference number/EudraCT number:	BFS-AS-107 / 2010-021656-25
Product name, strength, pharmaceutical form:	Symbicort Turbohaler 320/9 Mikrogramm/Dosis Pulver zur Inhalation
Marketing authorisation holder:	AstraZeneca GmbH
Marketing authorisation granted by:	Germany
Community Marketing authorisation number:	50703.02.00
Member State of source	Germany
Study reference number/EudraCT number:	BFS-AS-108 / 2012-000486-20
Product name, strength, pharmaceutical form:	Symbicort Turbohaler 200/6 mcg, Inhalation powder
Marketing authorisation holder:	AstraZeneca UK Limited
Marketing authorisation granted by:	United Kingdom
Community Marketing authorisation number:	PL 17901/0092
Member State of source	United Kingdom
Study reference number/EudraCT number:	BFS-AS-109 / 2012-000485-37
Product name, strength, pharmaceutical form:	Symbicort Turbohaler 400/12 mcg, Inhalation powder
Marketing authorisation holder:	AstraZeneca UK Limited
Marketing authorisation granted by:	United Kingdom
Community Marketing authorisation number:	PL 17901/0200
Member State of source	United Kingdom
Study reference number/EudraCT number:	BFS-AS-110 / 2011-004207-20

Product name, strength, pharmaceutical form:	Symbicort Turbohaler 200/6 mcg, Inhalation powder
Marketing authorisation holder:	AstraZeneca UK Limited
Marketing authorisation granted by:	United Kingdom
Community Marketing authorisation number:	PL 17901/0092
Member State of source	United Kingdom
Study reference number/EudraCT number:	BFS-AS-305 / 2010-019082-29
Product name, strength, pharmaceutical form:	Symbicort Turbohaler 80/4.5 Mikrogramm/Dosis Pulver zur Inhalation
Marketing authorisation holder:	AstraZeneca GmbH
Marketing authorisation granted by:	Germany
Community Marketing authorisation number:	50703.00.00
Member State of source	Germany

Scientific Advice

The applicant received Scientific Advice from the CHMP on 24/9/2009, 6/11/2009, 8/12/2009, 9/4/2010, 22/4/2010, 18/11/2010, 22/9/2011 and 16/2/2012. The Scientific Advice pertained to quality and clinical aspects of the dossier.

Licensing status

The product was not licensed in any country at the time of submission of the application.

1.2. Manufacturers

Manufacturers responsible for batch release

Norton (Waterford) Limited T/A Teva Pharmaceuticals Ireland
Unit 27/35, IDA Industrial Park
Cork Road
Waterford
Republic of Ireland

Teva Pharmaceuticals Europe B.V.
Swensweg 5
NL-2031 GA Haarlem
The Netherlands

1.3. Steps taken for the assessment of the product

The Rapporteur and Co-Rapporteur appointed by the CHMP were:

Rapporteur: Greg Markey **Co-Rapporteur: David Lyons**

- The application was received by the EMA on 29 January 2013.
- The procedure started on 27 March 2013.
- The Rapporteur's first Assessment Report was circulated to all CHMP members on 17 June 2013. The Co-Rapporteur's first Assessment Report was circulated to all CHMP members on 14 June 2013.
- During the PRAC meeting on 11 July 2013, the PRAC agreed on a PRAC RMP advice and assessment overview.
- During the meeting on 25 July 2013, the CHMP agreed on the consolidated List of Questions to be sent to the applicant. The final consolidated List of Questions was sent to the applicant on 25 July 2013.
- The applicant submitted the responses to the CHMP consolidated List of Questions on 18 October 2013.
- The Rapporteurs circulated the Joint Assessment Report on the applicant's responses to the List of Questions to all CHMP members on 25 November 2013.
- During the PRAC meeting on 5 December 2013, the PRAC agreed on a PRAC RMP advice and assessment overview.
- During the CHMP meeting on 19 December 2013, the CHMP agreed on a list of outstanding issues to be addressed in writing and/or in an oral explanation by the applicant.
- The applicant submitted the responses to the CHMP List of Outstanding Issues on 20 January 2014.
- The Rapporteurs circulated the Joint Assessment Report on the applicant's responses to the List of Questions to all CHMP members on 29 January 2014.
- During the PRAC meeting on 6 February 2014, the PRAC agreed on a PRAC RMP advice and assessment overview.
- During the meeting on 20 February 2014, the CHMP, in the light of the overall data submitted and the scientific discussion within the Committee, issued a positive opinion for granting a Marketing Authorisation to DuoResp Spiromax.

2. Scientific discussion

2.1. Introduction

DuoResp Spiromax is an orally inhaled fixed-dose combination product containing the active substances budesonide, an inhaled glucocorticosteroid with anti-inflammatory activity in the lungs, and formoterol fumarate dihydrate, a selective long-acting inhaled β_2 adrenoceptor agonist. This combination of active substances is already approved at national level in several EU countries. This well-known combination is indicated for use in the regular treatment of adults, adolescents and children six years of age and older with asthma where the use of the combination of an inhaled corticosteroid and an inhaled long-acting β_2 adrenoceptor agonist is appropriate (maintenance and reliever therapy) and in the symptomatic treatment of adults with severe chronic obstructive pulmonary disease (COPD).

The fixed-dose combination of budesonide and formoterol fumarate has been shown to provide greater improvement in pulmonary function and overall asthma control than either drug administered alone and its use does not result in any untoward interaction that might affect the pharmacokinetic, pharmacodynamic or safety profiles of the individual drugs.

Budesonide is an orally inhaled glucocorticosteroid with high local anti-inflammatory activity and a lower incidence of adverse effects than is seen with oral corticosteroids. Budesonide has been shown to decrease airways reactivity to histamine and methacholine in patients with hyper reactive airways. Inhaled budesonide is recommended for use in the management of patients with asthma.

Formoterol fumarate dihydrate is a selective long-acting β_2 adrenergic agonist and exerts a preferential effect on β_2 adrenergic receptors on bronchial smooth muscle to produce relaxation and bronchodilatation. Formoterol is used via the orally inhaled route in the management of patients with reversible airways obstruction. Formoterol produces bronchodilatation within 1-3 minutes following inhalation, bronchodilatation which lasts for 12 hours following a single dose. Formoterol is particularly useful in patients with reversible airways obstruction who continue to experience symptoms despite treatment with an anti-inflammatory agent such as an inhaled corticosteroid. Guidelines for the management of reversible airways obstruction and particularly asthma recommend the addition of a long-acting β_2 agonist to the treatment regimen in these patients and studies have shown that the addition of a long-acting β_2 agonist provides better control of asthma than increasing the dose of inhaled corticosteroid.

The mechanisms of action of the two drugs, budesonide and formoterol fumarate dihydrate are different but complementary. Budesonide and formoterol fumarate demonstrate additive effects.

The clinical pharmacology of budesonide and formoterol fumarate has been investigated extensively in the past, is well known and has been the subject of many publications. The Applicant has not presented a review of the literature with regard to the pharmacokinetics (and pharmacodynamics) of budesonide and formoterol fumarate but cites relevant literature as required and as appropriate.

The Applicant has submitted an application through the Centralised Procedure for an orally inhaled fixed-dose combination product in three strengths formulated as an inhalation powder and administered via a novel inhalation-driven, multi-dose dry powder inhaler (DPI) device known as the Spiromax Inhaler:

- DuoResp Spiromax 80/4.5 µg per dose, inhalation powder
- DuoResp Spiromax 160/4.5 µg per dose, inhalation powder and
- DuoResp Spiromax 320/9 µg per dose, inhalation powder

The proposed indication is in the regular treatment of adults and adolescents with asthma where the use of the combination of an inhaled corticosteroid and an inhaled long-acting β_2 adrenoceptor agonist is appropriate and in the symptomatic treatment of adults with severe chronic obstructive pulmonary disease. Budesonide and formoterol are well-known active substances and a fixed dose combination of budesonide and formoterol has well-documented and demonstrated positive benefit-risk in the claimed indications.

This application has been submitted in accordance with Directive 2001/83/EC Article 10(3) – hybrid application – application for a medicinal product referring to a so-called reference

medicinal product with a Marketing Authorisation in a Member State or in the Community on the basis of a complete dossier in accordance with the provisions of Article 8 of Directive 2001/83/EC and which is or has been authorised in accordance with Community provisions in force for not less than 6/10 years in the EEA.

The reference medicinal products, in respect of the combination of these two active substances, are:

- Symbicort mite Turbohaler 80 Mikrogramm /4.5 Mikrogramm pro Dosis Pulver zur Inhalation,
- Symbicort Turbohaler 160Mikrogramm/4.5 Mikrogramm pro Dosis Pulver zur Inhalation and
- Symbicort forte Turbohaler 320 Mikrogramm/9 Mikrogramm pro Dosis Pulver zur Inhalation

The Marketing Authorisation Holder is AstraZeneca AB. The lower two strengths were authorised on 25th August 2000 and the highest strength was authorised on 28 December 2001.

The development of DuoResp Spiromax follows the CHMP Guideline on OIPs (CPMP/EWP/4151/00 Rev. 1) and aims to demonstrate therapeutic equivalence of this new product to the reference product. The development is based on the demonstration of pharmacokinetic equivalence between each strength of this fixed-dose combination, BF Spiromax[1] and the corresponding strength of the reference product, Symbicort Turbohaler. One pharmacodynamic study and one safety study has been carried out, but no Phase 3 clinical efficacy or safety studies have been conducted comparing the test and reference products in adults or adolescents.

2.2. Quality aspects

2.2.1. Introduction

DuoResp Spiromax is a fixed-dose combination product presented as dry powder for oral inhalation containing budesonide and formoterol fumarate dihydrate. Three strengths were initially proposed: budesonide 80 µg and formoterol (as fumarate dihydrate) 4.5 µg, budesonide 160 µg and formoterol (as fumarate dihydrate) 4.5 µg and budesonide 320 µg and formoterol (as fumarate dihydrate) 9 µg. During the procedure, the lowest strength was withdrawn since neither *in vitro* equivalence, nor bioequivalence with the originator product was demonstrated. The only other ingredient is lactose monohydrate. The product is administered via a novel inhalation-driven multi-dose dry powder inhaler (DPI) with active dose metering known as the Spiromax inhaler. Each inhaler contains either 60 doses (high strength) or 120 doses (middle strength) and is foil-wrapped.

[1] BF Spiromax – The Applicant refers to this fixed-dose combination of budesonide and formoterol fumarate as BF Spiromax. The CHMP uses the same term in order to avoid confusion across documents.

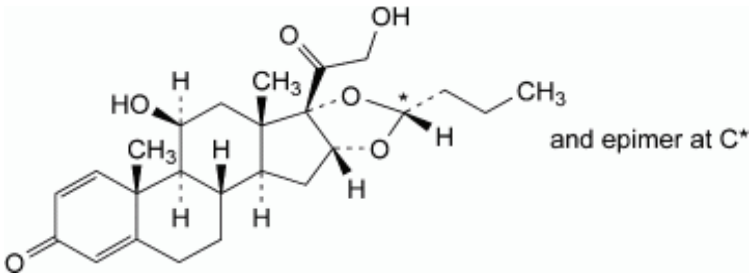
2.2.2. Active Substance

The finished product contains two known active substances, formoterol fumarate dihydrate (a long-acting β_2 agonist), and budesonide (a corticosteroid anti-inflammatory), which are described in Ph. Eur. As there are monographs for budesonide and formoterol fumarate dihydrate in the European Pharmacopoeia, the manufacturers of the active substances have been granted Certificates of Suitability of the European Pharmacopoeia (CEP) which have been provided within the current Marketing Authorisation Application. The information provided regarding the manufacturing processes and the control of the active substances was assessed and approved by the European Directorate for the Quality of Medicines. Satisfactory quality of the active substances is ensured through the CEPs. Budesonide is supplied by a single manufacturer and formoterol fumarate dihydrate is supplied by a further manufacturer. Both active substances are micronized by a separate manufacturer before formulation.

Budesonide

Budesonide is a corticosteroid designated chemically as a mixture of the C*-22*S* (epimer A) and the C*-22*R* (epimer B) epimers of 16α,17-[(1*RS*)-butylidenebis(oxy)]-11β,21-dihydroxypregna-1,4-diene-3,20-dione. The active ingredient budesonide has nine chiral centres. Budesonide is a white to almost white crystalline powder that is practically insoluble in water, sparingly soluble in ethanol, and freely soluble in dichloromethane.

The chemical structure of budesonide is:



The release specifications include tests for residual solvents and particle size distribution in addition to all controls specified in the Ph. Eur. monograph. The specifications comprise tests for appearance (Ph. Eur.), solubility (Ph. Eur.), identification (Ph. Eur.), related substances (Ph. Eur.), epimer A (Ph. Eur.), loss on drying (Ph. Eur.), assay (Ph. Eur.), residual solvents (CEP) and particle size (laser diffraction). The method used for quantification of methanol is described in Annex I of the CEP and no validation data is presented since it was already assessed by EDQM. The laser diffraction method has been adequately described and validated. The particle size distribution is crucial to achieving the required delivered dose and lung deposition characteristics.

The characterisation of the active substance and its impurities and the in-process controls are considered adequate. The specifications and control methods for intermediate products, starting materials and reagents have been assessed by the EDQM before issuing the Certificate of Suitability. Analytical data demonstrating compliance with the drug substance specification have been provided for 3 batches of budesonide.

Budesonide is packaged in a double layer of polyethylene bags, then stored in either fibre drums or Moplen containers.

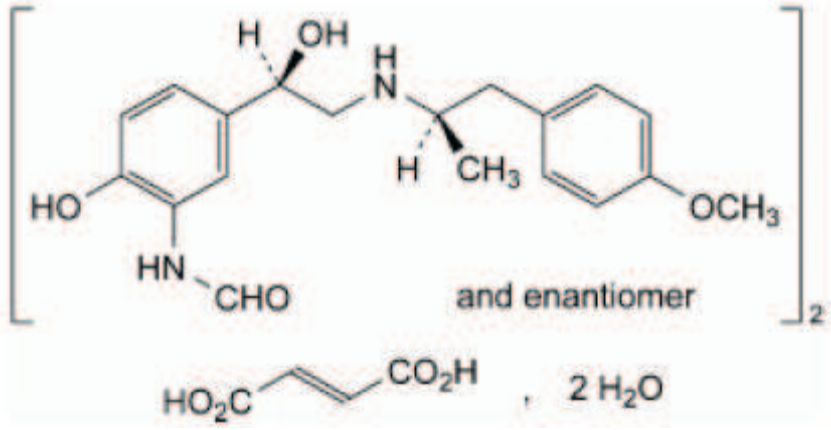
Stability data on 10 pilot and commercial scale batches of budesonide from the proposed manufacturer stored in the intended commercial packaging for up to 60 months under long term conditions (25 ºC / 60% RH) and on 7 pilot and commercial scale batches stored for up to 6 months under accelerated conditions (40 ºC / 75% RH) according to the ICH guidelines were provided. The following parameters were tested: appearance, identity, loss on drying, assay, purity, related substances, epimer A content and microbial quality. The analytical methods used were the same as for release, except for microbiological testing and particle size. Both methods have been validated. No trends were observed and all results comply with the current specifications.

The stability results indicate that the active substance manufactured by the proposed supplier is sufficiently stable. The stability results justify the proposed retest period in the proposed container. The applicant commits to placing 1 batch of budesonide on long-term stability on an annual basis as per ICH guidelines.

Formoterol Fumarate Dihydrate

Formoterol fumarate dihydrate is 2:1 salt of formoterol and fumaric acid associated with 2 molecules of water. It is a selective and long-acting β_2 adrenergic receptor agonist and has 2 chiral centres. It's chemical name is *N*-[2-Hydroxy-5-[(1*RS*)-1-hydroxy-2-[[(1*RS*)-2-(4-methoxyphenyl)-1-methylethyl]amino]ethyl]phenyl]formamide (*E*)-butenedioate dihydrate. Formoterol fumarate dihydrate is a white to almost white or slightly yellow crystalline powder that is slightly soluble in water, soluble in methanol, slightly soluble in 2-propanol and practically insoluble in acetonitrile.

The chemical structure of formoterol fumarate dihydrate is:



The release specifications include tests for residual solvents (methanol and 2-propanol) and particle size distribution in addition to all controls specified in the Ph. Eur. monograph. The specifications comprise tests for appearance (Ph. Eur.), identification (Ph. Eur.), pH (Ph. Eur.), optical rotation (Ph. Eur.), related substances (Ph. Eur.), impurity I (Ph. Eur.), water (Ph. Eur.), residual solvents (CEP) and particle size (laser diffraction). The method used for quantification of methanol and 2-propanol is described in the CEP and no validation data is presented since it was already assessed by EDQM. The laser diffraction method has been adequately described and validated. The particle size distribution is crucial to achieving the required delivered dose and lung deposition characteristics.

The characterisation of formoterol fumarate dihydrate and its impurities and the in-process controls are considered adequate. The specifications and control methods for intermediate

products, starting materials and reagents have been assessed by the EDQM before issuing the Certificate of Suitability. Analytical data demonstrating compliance with the drug substance specification have been provided for 3 batches of formoterol fumarate dihydrate.

Formoterol fumarate dihydrate is packaged in an amber borosilicate glass bottle inside a thermally welded polyester/aluminium/polyester/polypropylene (PAPP) bag.

Stability data on 3 production scale batches of formoterol fumarate dihydrate from the proposed manufacturer stored in the intended commercial packaging for up to 60 months and a further 3 production scale batches for up to 40 months under long term conditions (25 ºC / 60% RH) and on 6 production scale batches stored for up to 6 months under accelerated conditions (40 ºC / 75% RH) according to the ICH guidelines were provided. The following parameters were tested: appearance, identity, water, assay, related substances, impurity I, particle size, degree of crystallinity and microbial quality. The analytical methods used were the same as for release, except for microbiological testing and degree of crystallinity. Both methods have been validated. No trends were observed and all results comply with the current specifications.

The stability results indicate that the drug substance manufactured by the proposed supplier is sufficiently stable. The stability results justify the proposed retest period in the proposed container. The applicant commits to placing 1 batch of formoterol fumarate dihydrate on long-term stability on an annual basis as per ICH guidelines.

2.2.3. Finished Medicinal Product

Pharmaceutical Development

The objective was to develop a dry powder for inhalation containing a fixed dose combination of formoterol fumarate dihydrate, a selective and long acting β_2-agonist bronchodilator, and budesonide, a corticosteroid anti-inflammatory, to treat the symptoms of asthma and COPD. The product is to be delivered via the Spiromax inhaler, an inhalation-driven multi-dose dry powder delivery device. The product is designed to have an equivalent performance to the reference product, Symbicort Turbohaler. As such, DuoResp Spiromax has been developed following the EMA "Guideline on the requirements for clinical documentation for orally inhaled products including the requirements for demonstration of therapeutic equivalence between two inhaled products for use in the treatment of asthma and chronic obstructive pulmonary disease in adults and for the use in the treatment of asthma in children and adolescents" (CPMP/EWP/4151/00 Rev. 1). Akin to the reference product, the formulation is a simple combination of the two active substances and lactose.

The principles of Quality by Design were applied to the pharmaceutical development, although no design space was applied for and manufacture and validation are carried out classically. The applicant defined key parameters of the reference product (flow resistance, uniformity of delivered dose (UDD) and aerodynamic particle size distribution (APSD). Pharmacokinetic studies were carried out to establish relationships between these parameters and the *in vivo* performance (bioequivalence) of each active substance. A quality target product profile (QTPP) was then defined for DuoResp Spiromax as follows: it should closely match the quality profile of Symbicort Turbohaler; it should produce equivalent lung deposition and total systemic exposure to Symbicort Turbohaler as demonstrated by equivalent *in vivo* PK performance; it should meet the quality requirements as per EMA Guidance "Guideline on the Pharmaceutical Quality of Inhalation

and Nasal Products" (CHMP/QWP/49313/2005 Corr), as well as other relevant quality guidelines.

Flow resistance and dependence, UDD, and APSD were defined as critical quality attributes (CQAs). Critical material attributes (CMAs) are particle size distribution (PSD) including fine particle dose (FPD) of both active substances and lactose and critical process parameters are mixing time and speed during blending. The relationship between APSD and lung deposition was determined and used to guide development. Limits for the various CQAs and CPPs required to ensure the desired APSD were established using Design of Experiments methodology (DoE). In addition, critical device attributes (CDAs) were compared with those of the reference product to ensure equivalent performance of the inhaler.

A series of trial formulations using micronized budesonide, micronized formoterol, and lactose of varying PSD were manufactured and their performance evaluated, first *in vitro*, and then by PK studies *in vivo*. Once the final formulation had been decided, a further pivotal *in vivo* PK study was carried out on the medium and high strength products to demonstrate bioequivalence to Symbicort. Bioequivalence was not demonstrated for the low strength product which is therefore not authorised for marketing at this time.

Lactose is a well-known pharmaceutical ingredient and its quality is compliant with Ph. Eur. standards. Its compatibility with the active substances is already known from experience with the innovator product. There are no novel excipients used in the finished product formulation. The list of excipients is included in section 6.1 of the SmPC.

The primary packaging is a white inhaler with a translucent wine red mouthpiece cap. The inhaler is made of different plastic materials; acrylonitrile butadiene styrene (ABS), polyethylene terephthalate (PET), and polypropylene (PP). Each inhaler contains either 60 doses (high strength) or 120 doses (middle strength) and is foil-wrapped. The materials comply with Ph. Eur. and EC requirements. The choice of the container closure system has been validated by stability data and is adequate for the intended use of the product.

Adventitious agents

It is confirmed that the lactose is produced from milk from healthy animals in the same condition as those used to collect milk for human consumption and that the lactose has been prepared without the use of ruminant material other than calf rennet according to the Note for Guidance on Minimising the Risk of Transmitting Animal Spongiform Encephalopathy Agents Via Human and Veterinary Medicinal Products.

Manufacture of the product

The manufacturing process consists of 4 main steps: blending of the 2 micronized active substances with pre-sieved lactose monohydrate; filling of the homogeneous powder blend into the device sub-assembly, followed by assembly of the entire device; equilibration of the filled device; packaging and labelling. The manufacturing process is considered to be non-standard.

Controls are applied to critical steps of the manufacturing process as follows: blend homogeneity testing by NGI on multiple samples to ensure adequate blending; measurement of net powder weight in each device to ensure correct fill weight; check to ensure each device is assembled correctly; actuation check on each device to ensure correct functionality; dose counter check; leak testing to ensure foil pouch seal integrity.

Major steps of the manufacturing process have been validated according to the Note for Guidance on Process Validation (CPMP/QWP/848/96) and Annex II to Note for Guidance on Process Validation – Non-standard Processes (CPMP/QWP/2054/03). Validation data was provided for three batches each of the middle and high strength products manufactured according to the registered process description. It has been demonstrated that the manufacturing process is capable of producing the finished product of intended quality in a reproducible manner. The in-process controls are adequate for the production of this dry powder inhaler.

Product specification

The finished product release specifications for each strength include appropriate tests for this kind of dosage form including appearance of powder (visual description), appearance of inhaler (visual inspection), identification (HPLC, UV), related substances (HPLC), formoterol impurity I (HPLC), assay of inhaler content (HPLC) moisture content (KF), microbiological contamination (Ph. Eur.), uniformity of delivered dose (Ph. Eur.), aerodynamic assessment of fine particles (Ph. Eur.) and number of actuations per device (visual inspection).

Batch analysis results provided for 6 commercial scale batches of high (320/9 μg) strength product, along with 3 commercial scale batches of the medium (160/4.5 μg) strength product confirm the consistency of the manufacturing process and its ability to manufacture to the intended product specification.

Stability of the product

Stability data of 3 commercial scale batches each of the medium and high strengths of finished product stored under long term conditions (25 ºC / 60% RH) for up to 18 months and under accelerated conditions (40 ºC / 75% RH) for up to 6 months according to the ICH guidelines were provided. The batches of DuoResp Spiromax are identical to those proposed for marketing and were packed in the primary packaging proposed for marketing.

In addition, in-use stability was tested using unwrapped samples stored under long term conditions (25 ºC / 60% RH) for up to 6 months. An in-use shelf-life of 6 months when stored below 25 ^{o}C is granted.

Samples were tested according to the release specifications except that slightly wider limits are allowed for aerodynamic assessment of fine particles and assay of inhaler content. No relevant change or trend to any of the measured parameters was observed under either condition. The analytical procedures used are stability indicating. The applicant will complete the on-going stability studies on pivotal batches up to the proposed shelf-life. In addition, a commitment is made to place a further production batch of each strength on stability as per GMP requirements.

Based on available stability data, the shelf-life and storage conditions as stated in the SmPC are acceptable.

2.2.4. Discussion on chemical, pharmaceutical and biological aspects

Information on development, manufacture and control of the active substance and finished product has been presented in a satisfactory manner. The results of tests carried out

indicate consistency and uniformity of important product quality characteristics, and these in turn lead to the conclusion that the product should have a satisfactory and uniform performance in clinical use.

2.2.5. Conclusions on the chemical, pharmaceutical and biological aspects

The quality of this product is considered to be acceptable when used in accordance with the conditions defined in the SmPC. Physicochemical and biological aspects relevant to the uniform clinical performance of the product have been investigated and are controlled in a satisfactory way. Data has been presented to give reassurance on viral/TSE safety.

2.2.6. Recommendation(s) for future quality development

Not applicable.

2.3. Non-clinical aspects

2.3.1. Introduction

The Applicant has not conducted or sponsored any non-clinical studies using budesonide and formoterol to support this Marketing Authorisation Application as the pharmacological and toxicological effects of both budesonide and formoterol are documented in the published literature. The Applicant has chosen to rely on the literature on the non-clinical characterisation of budesonide and formoterol and their known clinical properties.

2.3.2. Pharmacology

Primary pharmacodynamic studies

Budesonide

***In vitro*:** Budesonide is a glucocorticoid with high affinity for specific glucocorticoid receptors that were characterised by interaction with cortisol. When administered systemically, budesonide bound to these receptors with an affinity approximately 200 times that of cortisol and was shown to have a 1000-fold greater topical anti-inflammatory activity than cortisol (Dollery, 1999; Clissold, 1984; Szefler, 1999). Budesonide was shown to have a high ratio of topical to systemic activity when compared to other corticosteroids (e.g. beclomethasone, fluocinolone and triamcinolone). This high ratio is due to the 16, 17-acetal side chain of budesonide. Inhaled budesonide was shown to rapidly induce pulmonary vasoconstriction, suggesting a nongenomic mechanism probably related to the disposition of noradrenaline at the neuromuscular junction. In an isolated and perfused rat lung model, vasoconstriction was more pronounced after inhalation of 10 to 50 µg budesonide than a lower dose of 2 µg (Ewing, 2010).

Budesonide was shown to inhibit the adhesion of neutrophils and monocyte/macrophages to the capillary endothelial cells in inflamed tissue, block the effect of macrophage migration

inhibitory factor and inhibit phospholipase A2 activity, thereby reducing the formation of prostaglandins and leukotrienes in the local tissue.

Inhaled budesonide was also shown to reduce the indices of eosinophil activation in asthma. These effects were considered a likely result of the inhibition of transcription of several cytokines that are overexpressed in asthma, in particular the interleukin (IL)-3, IL-4 and IL-5 and granulocyte-macrophage colony stimulating factor (GM-CSF), especially from activated T cells. Glucocorticoids are known to inhibit plasma exudation through the endothelial barrier of the bronchial vasculature and therefore reduce airway oedema (Dollery, 1999).

***In vivo*:** In early studies in rats, budesonide administered intratracheally or by inhalation was found to counteract the pathophysiological changes (bronchial and interstitial infiltration of eosinophils and mononuclear cells) associated with the intratracheal administration of Sephadex beads (Clissold, 1984).

In a model of late allergic reaction of the lower airways of minipigs sensitised to *Ascaris suum* (roundworms), animals were administered topical or intravenous doses of 10.2 and 5 µg/kg budesonide, respectively. Inhalation of budesonide 1 hour prior to challenge altered the airway reactions and mediator release observed after challenge (Fornhem, 1996).

In dogs, pre-treated with inhalation doses of 2.7 mg/day budnesonide for 7 days, significant reductions in eosinophils in bronchiolar lavage were associated with a reduction in allergen-induced airway hyperresponsiveness (Woolley, 1994a).

Inhibition of induced plasma extravasation in the nasal mucosa of rats has been reported. Intra-nasal doses of 0.1 to 50 µg budesonide, twice daily for 2 days, resulted in a dose-dependent inhibition of capsaicin-induced extravasation in the nasal cavity.

Like other corticosteroids, budesonide was ineffective at resolving established sustained airway hyperresponsiveness, even though they were shown to be effective at reducing inflammation-associated airway hyperresponsiveness and sustained airway hyperresponsiveness when administered continuously prior to the development of airway dysfunction (Southam, 2008).

There is evidence that circulating inflammatory cell progenitors may contribute to the airway inflammation seen in asthma. The effect of allergen inhalation on bone marrow progenitor cell production was investigated in dogs with allergen-induced airway hyperresponsiveness. The inhalation of approximately 100 µg/kg/day budesonide for 7 days significantly reduced the number of bone marrow granulocyte-macrophage progenitors (Woolley, 1994).

Unlike the glucocorticoids beclomethasone and fluticasone, budesonide conjugates with intracellular fatty acids in airway and lung tissue to form lipophilic esters which are unable to bind to the glucocorticoid receptor. In studies in rats administered 10^{-8} to 10^{-5} M [^{3}H]-budesonide into the airways, 70 to 80% of budesonide retained in the airways was conjugated by 20 minutes post dose. The fatty acid conjugation was reversible and the conjugates slowly hydrolysed to free budesonide. It was suggested that the prolonged airway retention of budesonide, as a result of this conjugation and subsequent slow release, contributes to the relatively long duration of its local anti-inflammatory activity (Miller-Larsson, 1998).

Formoterol

***In vitro*:** *In vitro* studies have shown that formoterol has more than 200-fold greater agonist activity at ß2-receptors than at ß1-receptors.

In [^{125}I]iodocyanopindolol-labeled bronchial membranes, formoterol and salmeterol (a β2-adrenergic receptor agonist) induced high-affinity states of the ß2-receptor, the former inducing a higher percentage (57 versus 28). Formoterol and salmeterol were highly selective for the ß2- versus ß1-subtype (pK_i values were 8.2 and 6.25, and 8.3 and 5.7, respectively). Albuterol (a β2-adrenergic receptor agonist) and fenoterol (a β2-adrenergic agonist) were less selective for the ß2- versus ß1-subtype (pKl values were 5.83 and 4.71, and 6.33 and 5.67, respectively; Roux, 1996).

Increased cAMP levels caused the relaxation of bronchial smooth muscle and inhibited the release of mediators of immediate hypersensitivity from cells, especially mast cells. *In vitro* tests showed that formoterol is an inhibitor of the release of mast cell mediators, such as histamine and leukotrienes, from human lung tissue. The relevance of these *in vitro* findings to humans is unknown (PDR, 2012).

Results of an *in vitro* study indicated that the increased lipophilicity of the long acting ß2-agonists, including formoterol, was associated with binding in the smooth muscle membrane adjacent to the ß-receptor (Faulds, 1991).

In *in vitro* studies, using both animal and human muscle preparations, formoterol showed a greater pharmacological maximal effect than salmeterol. Results from severely constricted bronchial smooth muscle preparation indicated that salmeterol was a partial agonist of the β2-receptor in relation to formoterol. Formoterol was shown to have a rapid onset of action and high intrinsic activity (Lötvall, 2002).

***Ex vivo*:** Inhaled formoterol is known to act locally in the lung as a bronchodilator. The biological activities of salmeterol and formoterol on isolated guinea pig tracheal spirals and their receptor binding to guinea pig bronchial and ventricular membranes were characterised. The long-acting -β2-agonists salmeterol and formoterol, were equipotent in relaxing 100 µM histamine-induced maximally contracted guinea pig tracheal spirals. Both agonists were 10 times more potent than L-isoproterenol (a β1 and β2-adrenergic agonist) and fenoterol and 100 times more potent than albuterol. A comparison was also made of the relaxation achieved with 200 µM aminophylline (a bronchodilator). L-isoproterenol and fenoterol induced >90% relaxation (percentage of maximal aminophylline relaxation). Formoterol and albuterol were equally efficacious. Formoterol was more efficacious (86%) than salmeterol (62%) or the bronchodilator soterenol (59%). In 10 µM histamine-induced minimally contracted tissues, all agonist potencies increased 10-fold and complete relaxation was achieved (Roux, 1996).

In vivo: A series of experiments were conducted to investigate whether the anti-plasma leakage action of ß2-adrenoceptor agonists in rat airways was subject to tolerance. Rats were pretreated with intraperitoneal doses of 0.1, 1 or 10 µg/kg formoterol for 7 days; and 24 hours later the effectiveness of a single intravenous dose of up to 10 µg/kg formoterol was tested against substance P-induced plasma leakage. The anti-leakage effect of formoterol was not subject to tolerance with the low or intermediate pretreatment dose. Pretreatment with 10 µg/kg formoterol reduced the effectiveness of the 1 µg/kg acute dose but not the 10 µg/kg acute dose. These results suggested that tolerance to the anti-leakage effect of formoterol could occur with repeated higher doses (Bowden, 1997).

The effects of formoterol on rat and guinea pig hypersensitivity reactions and on mouse IgE antibody formation were investigated. The inhibitory effect of intravenously and orally administered formoterol on (mouse) IgE-mediated 24-hour passive cutaneous anaphylaxis (PCA) in rats was 6.3 and 33 times, respectively, more potent than that of salbutamol (a

short-acting β2-adrenergic receptor agonist). This action was antagonised by pretreatment with propranolol (a sympatholytic non-selective β blocker). The dose of formoterol which inhibited PCA had no effect on histamine- and 5-hydroxytryptamine (5HT)-induced skin reactions. Formoterol, administered intravenously or orally, inhibited (guinea pig) IgE-mediated 8-day PCA in guinea pigs. In the isolated guinea pig lung, both formoterol and salbutamol exhibited dose-dependent inhibition of antigen-induced histamine release. However, in the isolated rat mesenterium these two drugs showed only partial inhibition of antigen-induced mast cell degranulation. Neither formoterol nor salbutamol affected the hapten-specific IgE antibody response in female mice (Tomioka, 1981).

Formoterol was also shown to inhibit histamine-induced plasma albumin extravasation in anaesthetised guinea pigs and allergen-induced eosinophil influx in dogs with airway hyperresponsiveness. The relevance of these findings to humans is unknown (PDR, 2012).

Combination studies

The exact mechanisms for the enhanced efficacy of inhaled corticosteroids and long acting β2-agonist combinations are still under investigation but likely include interactions at the receptor level and interwoven signalling pathways. Data from preclinical studies provided evidence of additive, compensatory, complementary and synergistic effects of inhaled corticosteroids and long acting β2-agonist in the control of inflammation, airway and lung remodelling. These effects were considered to contribute to the improved efficacy seen when treating asthma and COPD with inhaled corticosteroids and long acting β2-agonist combinations in clinical studies (Miller-Larsson, 2006).

The anti-inflammatory, anti-remodeling and anti-bronchoconstriction effects of budesonide and formoterol when used in combination include the inhibition of the following activities: granulocyte macrophage-colony stimulating factor (GM-CSF) release in human bronchial epithelial cells, expression of intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1) and vascular cell adhesion molecule-1 (VCAM-1) in human lung fibroblasts, oxidative burst in human eosinophils stimulated by bronchial epithelial cell-derived conditioned medium, inflammation-induced lung oedema, proliferation of airway smooth muscle cells, production of proteoglycans by lung fibroblasts and the bronchoconstriction response to provocation. These effects provide evidence that the combination of budesonide and formoterol delivers a greater benefit compared to either drug administered alone (FDA, 2006).

Furthermore, formoterol, when added to budesonide in human lung fibroblasts exerted an additive effect of the inhibition of IL-1β (Sharafkhaneh, 2002).

In mouse tracheal smooth muscle, β2-receptors mRNA was not affected by cytokines (IL-1 β at 10 ng/mL) but increased with budesonide (1 μM) exposure. However, the cytokines markedly increased cyclooxygenase (COX)-2 mRNA expression, which may lead to heterologous desensitisation of β2-receptors. The cytokine-induced increase of COX-2 was blocked by concomitant budesonide. This suggested that heterologous desensitisation of β2-receptors by cytokines may be prevented by budesonide treatment. Budesonide also prevented cytokine-induced impairment of tracheal relaxation and β2-receptors/cAMP signaling for formoterol but not salmeterol. These results suggested that differences exist between formoterol and salmeterol in β2-receptors coupling/activation and/or signal transduction upstream of cAMP. They also implied that maximal bronchodilator effects of formoterol, but not salmeterol, are maintained by budesonide treatment during periods of increased inflammation, such as asthma exacerbations (Adner, 2010).

IL-6 is produced in response to inflammatory stress, and regulates the expression of acute-phase proteins such as C-reactive protein and plasma fibrinogen. In clinical studies, serum IL-6 was consistently linked with an increased risk of cardiovascular disease. In a study using a mouse model of lung injury, a single pretreatment with budesonide and formoterol combined reduced IL translocation and the systemic increase of IL-6 expression and prevented the endothelial and cardiac dysfunction related to lipopolysaccharide-induced acute lung injury (Suda, 2011).

A study was conducted to investigate the effect of inhaled corticosteroids and long acting β2-agonist combination therapy on the immune-inflammatory, structural, and physiological processes associated with chronic aeroallergen (house dust mite) exposure. The effect of budesonide and/or formoterol treatment with allergen avoidance was investigated in a murine model of sustained eosinophil inflammation and airway remodeling. It was shown that a budesonide/formoterol combination therapy suppressed established airway inflammation, goblet cell hyperplasia and subepithelial anti-α-smooth muscle actin expression, even with ongoing allergen exposure (Johnson, 2008).

In rats administered salmeterol (route of administration not specified) for 1 week, down regulation of pulmonary β2-receptors density (by up to 70%) and desensitisation of β receptors activity were observed. However, the addition of corticosteroids attenuated this effect. Dexamethasone increased the number and rate of synthesis of β2-receptors in human lung tissue by increasing the transcription of β receptors gene. Similar results were found when hamster smooth muscle cells were treated with corticosteroid (triamcinolone acetonide). In some studies, the effective doses of budesonide and formoterol when used in combination were much lower than required when used individually (Sharafkhaneh, 2002).

In asthma and COPD, activation of Gq-protein-coupled receptors causes bronchoconstriction. The management of moderate-to-severe disease uses inhaled corticosteroid and long acting β2-agonist combination therapies, which are more efficacious than either monotherapy alone. In primary human airway smooth muscle cells, inhaled corticosteroid and long acting β2-agonist combinations synergistically induced the expression of the regulator of G-protein signalling 2 (RGS2). Functionally, RGS2 reduced intracellular free calcium flux elicited by histamine, methacholine, leukotrienes and other spasmogens. Protection against spasmogen-increased intracellular free calcium, following treatment for 6 hours with long acting β2-agonist plus corticosteroid, was dependent on RGS2. RGS2-deficient mice revealed enhanced broncho-constriction to spasmogens and an absence of long acting β2-agonist -induced broncho-protection (Holden, 2011).

Secondary pharmacodynamic studies

Racemic formoterol is an equimolar mixture of (R,R)- and (S,S)-formoterol. Several studies have shown (S,S)- formoterol to have proinflammatory effects. It was hypothesised that (S,S)-formoterol promoted asthma by enhancing IL-4 production in mast cells of the asthmatic airway. To investigate this, murine and human mast cells were pretreated with either (R,R)- or (S,S)-formoterol and then stimulated by high affinity IgE receptor cross-linking or with phorbol myristate acetate (PMA; an activator of protein kinase C)/A23187 (a calcium ionophore). In addition, T cells were stimulated with only PMA. (S,S)-formoterol enhanced the production of IL-4, histamine and prostaglandin D2 (PGD2) in mast cells, whereas (R,R)-formoterol had no effect. Neither (S,S)- nor (R,R)-formoterol had an effect on IL-4 production in T cells.

Ovalbumin (OVA)-sensitised mice were pretreated with (R,R)- or (S,S)-formoterol before each daily intranasal OVA challenge for 10 days. (S,S)-formoterol increased IL-4 secretion, whereas (R,R)-formoterol had no effect. (S,S)-formoterol enhanced the inflammatory changes in the peribronchial and perivascular areas without affecting early and late allergic responses or airway hyperresponsiveness. (R,R)-formoterol reduced early and late allergic responses and airway hyperresponsiveness as well as cellular infiltration in lung tissue. It was concluded that (S,S)-formoterol may exert adverse effects in asthma control by activating mast cells to produce proinflammatory mediators such as IL-4 (Abraha, 2004).

Safety pharmacology programme

No safety pharmacology studies with budesonide or formoterol were included in this application which is acceptable in view of the well-known clinical use of budesonide and formoterol.

Pharmacodynamic drug interactions

The pharmacodynamic interactions of budesonide and formoterol are known from the clinical use of the two components and therefore no drug interaction studies were included in this application.

2.3.3. Pharmacokinetics

Pharmacokinetic studies

The pharmacokinetics, absorption, distribution, metabolism and excretion of budnesonide and formoterol were investigated through a series of *in vitro*, *ex vivo* and *in vivo* studies in the mouse, rat, rabbit, dog and human. Budesonide and formoterol were administered either as [H^3]-labelled or unlabelled drug. The routes of administration used were intravenous, oral, inhalation, nasal instillation and intratracheal. The doses of drugs and species used in a number of the pharmacokinetics studies reported were not specified.

Methods of analysis

High performance liquid chromatography or column liquid chromatoghaphy and electrospray tandem mass spectrometry were used to determine the plasma levels of budesonide and formoterol in plasma samples.

Absorption

A study was conducted to determine the pulmonary disposition of budesonide, formoterol or terbutaline (a β2- adrenergic receptor agonist). Isolated and perfused rat lung was exposed to respirable dry particle aerosols of budesonide, formoterol or terbutaline for approximately 1 minute. Each short inhalation of the aerosols delivered 1 or 3 mg of budesonide, formoterol or terbutaline as powder. The inhaled drugs appeared rapidly in the perfusate. The concentration of budesonide peaked at a significantly shorter Tmax than that of formoterol, for both the low and high dose exposures (Ewing, 2008).

An isolated and perfused rat lung model with negative pressure ventilation was used in further lung absorption experiments. The total recovery of budesonide in the perfusate, trachea and lung tissue was 94% of the administered dose. The high absorption rate of budesonide, in combination with a relatively low extent of air-to-blood absorption, suggested that the drug was bound to the lung tissue. The lung-tissue affinity of budesonide was

demonstrated and measured using the isolated and perfused lung model, but was not detected from the Caco-2 cell monolayer apparent permeability values obtained from *in vitro* transport studies. The lung affinity of budesonide after intratracheal administration to isolated perfused rat lungs was also reported (Tronde, 2003).

In other experiments using isolated and perfused rat lungs, 45% of budesonide administered via airways was absorbed within 30 minutes. The remaining fraction was bound to lung tissue compartments and released slowly into the circulatory system (FDA, 2001).

Animal studies have confirmed a relatively rapid and complete availability of budesonide after inhalation or nasal instillation. Rats that received [^{3}H]-budesonide intratracheally showed peak plasma levels of unchanged compound at approximately 3 minutes post dose; concentrations then declined rapidly but were still detectable 4 hours after dosing. The plasma AUC of unchanged budesonide accounted for 61% of the radioactivity AUC; only one minor metabolite was detected 45 minutes post dose (Chanoine, 1991).

In an inhalation study in rats, exposure to 5 and 500 µg/kg [^{3}H]-budesonide produced between 37 to 81% of deposited radioactivity in the upper respiratory and gastrointestinal tracts at 30 minutes post-dose. Only 0.7 to 2.0% was recovered from the lung (FDA, 2001).

Formoterol was shown to be readily absorbed following oral and inhalation administration. The bioavailability of formoterol following oral and intratracheal administration was high, although there was evidence of extensive metabolism. Peak concentrations of formoterol were achieved 0.5 to 1 hour post oral and intratracheal administration (FDA, 2006).

Distribution

The *in vitro* plasma protein binding of budesonide in rat and dog was found to be approximately 90% (FDA, 2001).

The *in vitro* protein binding of formoterol in human plasma was determined at 0.1 to 100 ng/mL and was 61% to 64 %. The *in vitro* binding of formoterol to human serum albumin was determined at 5 to 500 ng/mL and was 31 to 38%. The concentrations of formoterol used to assess the plasma protein binding were higher than those achieved in plasma following inhalation of a single 120 mg dose (PDR, 2012).

The relatively long tissue retention (lungs) of both budesonide and formoterol in rats has been reported. Formoterol had markedly longer tissue retention in the lungs than terbutaline (a short acting β2-agonist). The Applicant attributes the increased duration of clinical effect of formoterol, compared with terbutaline, to its higher lipophilicity. The Applicant states that a possible mechanism of the delayed clearance of budesonide is intracellular fatty acid esterification coupled with the high lipophilicity. This reversible esterification was reported to have the potential to prolong the anti-inflammatory effect of budesonide and improve its airway selectivity (Ewing, 2008).

Investigation of the pharmacokinetics of budesonide and its major ester metabolite, budesonide-21-oleate, in rats following inhalation and intravenous administration of unlabelled and [^{3}H]-budesonide showed that budesonide oleate was formed in the trachea, lung and skeletal muscle tissues but not in plasma; the half-life in the trachea was 18 to 20 hours. Accumulation of the ester in the trachea gave rise to high and persistent concentrations of active budesonide. Budesonide oleate appeared to have no effect on plasma levels of budesonide (Jendbro, 2001).

The distribution of formoterol following inhalation exposure (species not specified) was reported to be in the following order: trachea- lung- kidney- liver- plasma- heart- brain. Half-lives of the drug ranged from 2 to 4 hours (FDA, 2006).

Formoterol was shown to readily cross the placenta of pregnant rats (FDA, 2006).

Metabolism

Budesonide was rapidly metabolised in *in vitro* liver preparations from mice, rats and humans. Apart for the metabolic pathway involving cleavage of the nonsymmetric 16α, 17α-acetal moiety which is unique to budesonide, its biotransformation is similar to that for other synthetic glucocorticoids (Edsbacker, 1987).

The formation of the metabolites, 16α-hydroxyprednisolone and 6β-hydroxybudesonide, in the liver was shown to be catalysed by cytochrome P450 (CYP) 3A enzymes (Jönsson, 1995). Both metabolites were shown to have very little pharmacological activity (less than 1% of budesonide) (Dollery, 1999).

Formoterol was shown to be extensively metabolised by glucuronide conjugation and o-demethylation as the major pathways. Following oral administration, there was evidence of a hepatic first pass effect. Following intratracheal administration, there was some evidence of a first pass metabolic effect in the lung (FDA, 2006).

Excretion

In rats and dogs, elimination of [^{3}H]-budesonide administered by various routes was mainly via faeces. In the rabbit, approximately equal amounts of drug-related radioactivity were eliminated in urine and faeces. Analysis of urine and bile samples revealed only trace amounts of unchanged budesonide demonstrating its extensive biotransformation. In humans, budesonide is excreted in urine and faeces in the form of inactive metabolites (FDA, 2001).

Formoterol was shown to be primarily eliminated in urine and smaller quantities by biliary excretion. There was evidence of enterohepatic recirculation in rats and dogs. In rats, small amounts of formoterol were excreted in milk (FDA, 2006).

Pharmacokinetic drug interactions

No pharmacokinetic drug interaction studies have been included in this application since these interactions of budesonide and formoterol are known from the clinical use of the two components.

Other pharmacokinetic studies

No other pharmacokinetic studies have been reported in this application.

2.3.4. Toxicology

The toxicology studies were taken from the FDA Pharmacology Reviews (FDA, 2001; FDA 2006) cited unless otherwise specified. The doses of drugs and species used in a number of the toxicology studies reported were not specified.

Single dose toxicity

Rat: In a single dose inhalation toxicity study, rats were exposed to air or dry powder consisting of 97 mg/kg budesonide and 3 mg/kg formoterol combined for 1 hour and observed for 14 days after exposure. Deposited doses of budesonide and formoterol were 7.9 and 0.24 mg/kg, respectively. There were no deaths. Body weight gain in male rats decreased to 40% of the air-control animals. Female rats showed an 8.3% reduction of the initial body weight gain. Decreased absolute and relative weights of the spleen, thymus and adrenal glands were observed in both sexes. These changes were attributed to the pharmacological action of budesonide.

Dog: In a single dose inhalation toxicity study, male and female dogs were exposed to dry powder consisting of 737 µg/kg budesonide and 22 µg/kg formoterol. Deposited doses of budesonide and formoterol were 117 and 3.3 µg/kg, respectively. There were no deaths. Clinical signs observed included mucosal redness, body tremor, vomiting, loose stools, increased salivation, nasal catarrh, abdominal respiration and redness of intact skin. Sinus tachycardia was observed in all dogs immediately after dosing and up to 4 hours post dose. Ventricular tachycardia was observed in a male (at 24 and 48 hours post dose) and a female (at 24 hours post dose) dog.

The LD_{50} values of budesonide and formoterol are as follows (taken from the Applicant's Non-clinical Overview):

BUDESONIDE

Species	LD_{50}	Route	Effects
mouse	124 mg/kg	intravenous	altered sleep time, somnolence, convulsions
mouse	4750 mg/kg	oral	altered sleep time, somnolence
mouse	1700 mg/kg	oral	somnolence, weight loss
mouse	179 mg/kg	intraperitoneal	altered sleep time, somnolence
mouse	113.8 mg/kg	intraperitoneal	somnolence, weight loss
mouse	53.6 mg/kg	subcutaneous	altered sleep time, somnolence
rat	96.9 mg/kg	intravenous	altered sleep time, convulsions
rat	2435.9 mg/kg	oral	somnolence, weight loss
rat	>3200 mg/kg	oral	weight loss
rat	138 mg/kg	intraperitoneal	altered sleep time, changes in spleen
rat	58.4 mg/kg	subcutaneous	altered sleep time, changes in spleen
dog	173 mg/kg	subcutaneous	ulceration or bleeding from stomach, diarrhea, changes in spleen

FORMOTEROL

Species	LD_{50}	Route	Effects
mouse	71 mg/kg	intravenous	cardiac arrhythmia, acute pulmonary edema, dyspnea
mouse	6700 mg/kg	oral	cardiac arrhythmia, acute pulmonary edema, dyspnea
mouse	210 mg/kg	intraperitoneal	cardiac arrhythmia, acute

			pulmonary edema, dyspnea
mouse	640 mg/kg	subcutaneous	cardiac arrhythmia, acute pulmonary edema, dyspnea
rat	3130 mg/kg	oral	cardiac arrhythmia, acute pulmonary edema, dyspnea
rat	98 mg/kg	oral	cardiac arrhythmia, acute pulmonary edema, dyspnea
rat	170 mg/kg	intraperitoneal	cardiac arrhythmia, acute pulmonary edema, dyspnea
rat	1 g/kg	subcutaneous	cardiac arrhythmia, acute pulmonary edema, dyspnea

The lowest published toxic inhalation dose of budesonide in rats was reported to be 1.2 mg/m3 in 4 hours. The lowest published toxic dose of budesonide intratracheally administered to rabbits was reported to be 0.5 mg/kg (RTECS, 2011).

Repeat dose toxicity

Budesonide: In 6-month repeated dose studies, rats were administered subcutaneous doses of 0.01 to 80 µg/kg budesonide. Decreased body weight gain and food consumption were observed in the 20 and 80 µg/kg/day dose groups. The haematology effects observed included increased red blood cell counts, a decrease in circulating lymphocytes and their reduced numbers in lymph nodes. Mammary hyperplasia was also observed. At 80 µg/kg/day, hepatocyte vacuolation and thymic atrophy were observed microscopically. Although a dose-related reduction in adrenal weights was observed at 5 to 80 µg/kg/day, no histopathological changes were reported. The no-toxic-effect level was reported to be 5 µg/kg/day and the no-observed-effect-level (NOEL) was 0.1 µg/kg/day (Ekman, 1987).

Formoterol: Subchronic and chronic toxicology studies with formoterol were conducted in both rats and dogs. Studies in rats included 3-, 6-, and 24-month inhalation studies. The longest duration inhalation toxicology study in dogs was 1 month. A 1-year oral toxicology study was conducted in dogs. The Applicant states that the 6-month inhalation toxicology study in rats was considered sufficient to bridge the systemic toxicology studies of formoterol because deposited doses in rats greatly exceeded those that could be achieved in dogs, and neither species seemed particularly sensitive to the local effects of formoterol. Thus, the studies conducted were considered adequate to evaluate the toxicity of formoterol in terms of its local (respiratory) and systemic effects.

The lowest published toxic inhalation dose of formoterol in monkeys was reported to be 0.14 µg/kg in a period of 10 months (RTECS, 2010).

Budesonide and formoterol combined: In 3 month inhalation toxicity studies in rats and dogs administered budesonide and formoterol combined, the findings observed (not specified) were primarily attributable to budesonide. The tachycardia observed in dogs was attributed to formoterol. When administered in combination, no potentiation of toxic effects of budesonide and formoterol was observed.

Genotoxicity

In a series of genotoxicity studies, including the Ames test, recessive lethal test in *Drosophila melanogaster*, mouse lymphoma test, chromosome aberration test in human lymphocytes, DNA repair analysis in rat hepatocytes and mouse micronucleus assay, budesonide was not shown to be genotoxic.

In a series of genotoxicity studies, including the Ames test, chromosome aberration assay in human lymphocytes, mouse lymphoma assay and rat micronucleus assay, formoterol was not shown to be genotoxic.

Carcinogenicity

In a 91-week oral carcinogenicity study in mice orally administered 200 µg/kg budesonide, no carcinogenic effects were reported. Three 2-year oral carcinogenicity studies with budesonide were conducted in rats. In one study, 50 µg/kg budesonide produced an increased incidence of glioma. However, this was not confirmed in two subsequent carcinogenicity studies. Budesonide also produced hepatocellular tumours, which were reported to be a finding typically observed with other glucocorticoids.

In a 2 year study, rats dosed with 5 µg/mL budesonide in drinking water showed an increased incidence of liver tumors. Additional groups of rats were dosed with the synthetic glucocorticoids prednisolone (40 µg/mL) and triamcinolone (1.5 µg/mL). Reduced survival and body weight gain was observed in all drug-treated groups. An increased incidence of combined hepatocellular adenomas/carcinomas occurred with all three compounds. The findings were therefore regarded as a class effect of glucocorticoids (Ryrfeldt, 1992).

In 2-year carcinogenicity studies conducted with formoterol in mice (orally dosed up to 2.5 mg/kg/day) and rats (inhalation doses of up to 130 µg/kg/day), there were findings of increased incidences of ovary and/or uterine leiomyomas. These findings were reported to be typical effects observed with other β2-agonists, however, a reference to support this statement was not provided. The Applicant should cite a reference to support this statement in a revised Non-clinical Overview.

Reproduction Toxicity

Reproductive and developmental toxicity studies were conducted in rats and rabbits.

Fertility and early embryonic development

Budesonide was shown to have no effect on fertility when administered subcutaneously (species and doses used were not specified). In male rats, the oral administration of formoterol reduced fertility, although the dose at which this occurred was not specified.

Embryo-fœtal development

Budesonide: In rats and rabbits, subcutaneous doses (not specified) of budesonide was teratogenic and embryocidal. These effects were not seen in rats that received inhalation doses of up to 250 µg/kg/day budesonide. Epidemiological data indicated that budesonide had no risk to humans during pregnancy.

Formoterol: Oral doses (not specified) of formoterol was teratogenic in both rats and rabbits. No teratogenic effects were reported in rats following inhalation exposure to doses of up to 91 µg/kg/day formoterol.

Combination: The budesonide and formoterol combination was shown to be teratogenic in rats following inhalation exposure to high doses. In an embryo-fetal development study, rats were exposed to a combination of budesonide/formoterol (in a Symbicort HFA pMDI formulation) by nose-only inhalation at actual doses of 2.5/ 0.14, 12/0.66 and 80/4.4 µg/kg/day from Days 6 to 16 of gestation. Deposited doses of budesonide/formoterol for low, mid, and high dose groups were 0.24/0.014, 1.01/0.057 and 6.8/0.39 µg/kg/day, respectively. The mid and high doses were found to be teratogenic. An external

malformation, umbilical hernia, was observed in a single fetus at the mid dose and 2 fetuses at the high dose. These incidences (of 0.4 and 0.9%) exceeded the mean historical control incidence of 0.01%. A visceral malformation, aortic arch: right sided, was observed in one fetus in the high dose group. Fused stemebra was also observed in a single fetus in the high dose group. The relationship of these findings to treatment was unclear. Incidences of no or incomplete ossification were increased in the high dose group. The incidence of a 14th right rib was reported to be higher in the treatment groups. Maternal toxicity was evident in the high dose group.

Prenatal and postnatal development, including maternal function

No pre and postnatal development studies with budesonide and formoterol were reported.

Studies in which the offspring (juvenile animals) are dosed and/or further evaluated

No juvenile toxicity studies with budesonide or formoterol have been included in the application, which is considered acceptable by the CHMP.

Toxicokinetic data

Toxicokinetic analyses were not reported for any of the toxicology studies. This is acceptable in view of the many years clinical use of budesonide and formoterol.

Local Tolerance

No local tolerance studies conducted with budesonide were reported. This is acceptable as no concerns appear to have arisen from its clinical use that warrants the necessity of these studies. In dogs, formoterol caused slight reactive changes at sites of subcutaneous injection.

Other toxicity studies

Haemolysis: The haemolytic/protein flocculation potential of formoterol was assessed *in vitro*. Formoterol did not produce haemolysis or protein flocculation. No haemolysis or protein flocculation studies with budnesonide were reported.

Antigenicity, immunotoxicity, dependence, metabolites: No antigenicity, immunotoxicity, dependence and metabolite studies with budesonide or formoterol have been reported. This is acceptable as no concerns have arisen during the many years of their clinical use that warrant the need for these studies.

Impurities: The impurity profiles of the Symbicort Turbohaler 80 microgram/4.5 microgram/inhalation, inhalation powder and budesonide/formoterol Spiromax 80/4.5, 160/4.5, 320/9 µg per dose, inhalation powder products are reported to be similar. The impurities levels were reported to be below the qualification threshold, as defined by the ICH Note for Guidance on Impurities in New Drug Products (CPMP/ICH/2738/99) and should not cause any safety concerns.

Excipients: Safety assessment studies of excipients were conducted. The only excipient used in budesonide/formoterol Spiromax formulation is lactose monohydrate which is a standard compendial excipient, commonly used in pharmaceutical preparations. There are no toxicological concerns with lactose monohydrate at the doses used in the proposed product.

Phototoxicity: No phototoxicity studies with budesonide and formoterol were reported, which is acceptable as no concerns have arisen during the many years of their clinical use that warrant the need for these studies.

2.3.5. Ecotoxicity/environmental risk assessment

In accordance with the Guideline on the Environmental Risk Assessment of Medicinal Products for Human use [EMEA/CHMP/SWP4447/00], a justification for the absence of an environmental risk assessment (ERA) has been provided. The applicant states that the proposed budesonide/formoterol Spiromax 80/4.5, 160/4.5, 320/9 µg per dose, inhalation powder products would replace the currently marketed medicinal products and hence the exposure of the environment to budesonide and formoterol is not likely to increase. Therefore, the absence of ERA is considered acceptable.

2.3.6. Discussion on non-clinical aspects

Pharmacology, pharmacokinetics and toxicology studies *in vitro*, *ex vivo* and *in vivo* have been conducted with budesonide and formoterol alone and in combination.

No safety pharmacology studies and pharmacodynamic drug interactions have been provided by the applicant. This is considered acceptable by the CHMP since this information is already known from the clinical use of the two components and since being a hybrid application it can rely on the results of pre-clinical tests of the reference product.

The pharmacokinetics, absorption, distribution, metabolism and excretion of budnesonide and formoterol were investigated through a series of *in vitro*, *ex vivo* and *in vivo* studies in the mouse, rat, rabbit, dog and human. Budesonide and formoterol were administered either as [H^3]-labelled or unlabelled drug. The routes of administration used were intravenous, oral, inhalation, nasal instillation and intratracheal.

The toxicology studies were taken from the FDA Pharmacology Reviews (FDA, 2001; FDA 2006) cited unless otherwise specified.

The justification for the absence of an environmental risk assessment ERA is acceptable and an ERA is not deemed necessary. The proposed budesonide/formoterol Spiromax 80/4.5, 160/4.5, 320/9 µg per dose, inhalation powder products are considered unlikely to present a risk to the environment when use as prescribed.

Therefore on the basis of the considerable amount of published scientific evidences on budesonide/formoterol combination, the CHMP concluded that Budesonide/Formoterol inhalation powder produces the claimed pharmacological activity and can be safely administered within therapeutic indications.

2.3.7. Conclusion on the non-clinical aspects

The non-clinical program performed by the Applicant was considered adequate to support this hybrid application for the treatment of asthma and chronic obstructive pulmonary disease.

2.4. Clinical aspects

2.4.1. Introduction

The development of this new fixed-dose combination orally inhaled product (OIP) follows the CHMP Guideline on OIPs (CPMP/EWP/4151/00 Rev. 1) and aims to demonstrate therapeutic equivalence of this new product to the reference product authorised in a

Member State or in the Community on the basis of a complete dossier. The development is based on the demonstration of pharmacokinetic equivalence between each strength of this fixed-dose combination, BF Spiromax[2] and the corresponding strength of the reference product, Symbicort Turbohaler.

The applicant applied for the following indication:

Asthma

DuoResp Spiromax is indicated in the regular treatment of asthma, where use of a combination (inhaled corticosteroid and long-acting beta2-adrenoceptor agonist) is appropriate:

- patients not adequately controlled with inhaled corticosteroids and "as needed" inhaled short-acting beta2-adrenoceptor agonists.

or

- patients already adequately controlled on both inhaled corticosteroids and long-acting beta2-adrenoceptor agonists.

DuoResp Spiromax 80 micrograms/4.5 micrograms per dose is not appropriate in patients with severe asthma.

COPD (DuoResp Spiromax 160/4.5 micrograms per dose and DuoResp Spiromax 320/9 micrograms per dose only)

Symptomatic treatment of patients with severe COPD (FEV1 < 50% predicted normal) and a history of repeated exacerbations, who have significant symptoms despite regular therapy with long-acting bronchodilators.

The therapeutic indications stated are identical to the therapeutic indications of the reference fixed-dose combination products containing the same active substances and formulated as an inhalation powders in the UK (Symbicort Turbohaler 100 micrograms/6 micrograms/inhalation, inhalation powder, Symbicort Turbohaler 200 micrograms/6 micrograms/inhalation, inhalation powder and Symbicort Turbohaler 400 micrograms/12 micrograms/inhalation, inhalation powder).

The proposed route of administration is for inhalation use.

One pharmacodynamic study has been carried out but no Phase 3 clinical efficacy or safety studies have been conducted comparing the test and reference products in adults or adolescents.

The applicant received Scientific Advice from the CHMP on several occasions pertaining to quality and clinical aspects of the dossier.

GCP

The Clinical trials were performed in accordance with GCP as claimed by the applicant.

[2] BF Spiromax – The Applicant refers to this fixed-dose combination of budesonide and formoterol fumarate as BF Spiromax. The CHMP uses the same term in order to avoid confusion across documents.

The applicant has provided a statement to the effect that clinical trials conducted outside the community were carried out in accordance with the ethical standards of Directive 2001/20/EC.

- Tabular overview of clinical studies

Type of Study	Study Identifier	Location of Study Report	Objective(s) of the Study	Study Design and Type of control	Test Product(s); Dosage Regimen; Route of Administration	Number of subjects	Healthy Subjects or Diagnosis of Patients	Duration of Treatment	Study status; Type of Report
Pilot PK	BFC-AS-101	5.3.1.2	Assess the PK profiles of BUD and FOR after administration of two inhalations from two batches (each with a different fine particle dose) of BF Spiromax vs. two inhalations of Symbicort Turbohaler	Randomized, open-label, 3-way, crossover	BF Spiromax® Batch A 400/12 mcg metered dose (320/9 mcg delivered dose) BF Spiromax® Batch B 400/12 mcg metered dose (320/9 mcg delivered dose) Symbicort Turbohaler 400/12 mcg metered dose Single dose (2 inhalations) of each treatment	18	Non-smoking healthy volunteers aged 18-45 years	Subjects received each treatment on 1 occasion in 3 treatment periods. Each treatment dose required approximately 1 minute for administration of 2 inhalations per subject	Complete; Full

Type of Study	Study Identifier	Location of Study Report	Objective(s) of the Study	Study Design and Type of control	Test Product(s); Dosage Regimen; Route of Administration	Number of subjects	Healthy Subjects or Diagnosis of Patients	Duration of Treatment	Study status; Type of Report
Pilot PK	BFC-AS-102	5.3.1.2	Assess the PK profiles of BUD and FOR after administration of two inhalations from two batches (each with a different fine particle dose) of BF Spiromax vs. two inhalations of Symbicort Turbohaler	Randomized, open-label, 3-way, crossover	BF Spiromax® Batch A 100/6 mcg metered dose (80/4.5 mcg delivered dose) BF Spiromax® Batch B 100/6 mcg metered dose (80/4.5 mcg delivered dose) Symbicort Turbohaler 100/6 mcg metered dose Single dose (2 inhalations) of each treatment	18	Non-smoking healthy volunteers aged 18-45 years	Subjects received each treatment on 1 occasion in 3 treatment periods. Each treatment dose required approximately 1 minute for administration of 2 inhalations per subject	Complete; Full
PK	BFS-AS-103	5.3.1.2	To compare the PK profiles of BUD and FOR after administration of two inhalations of BF Spiromax and Symbicort Turbohaler with and without charcoal block	Randomized, open-label 4-period crossover study	BF Spiromax 80/4.5 mcg delivered dose with and without charcoal Symbicort Turbohaler 100/6 mcg metered dose with and without charcoal Single dose (2 inhalations) of each treatment	88	Non-smoking healthy volunteers aged 18-45 years	4 to 8 weeks	Complete; Full

Type of Study	Study Identifier	Location of Study Report	Objective(s) of the Study	Study Design and Type of control	Test Product(s); Dosage Regimen; Route of Administration	Number of subjects	Healthy Subjects or Diagnosis of Patients	Duration of Treatment	Study status; Type of Report
PK	BFS-AS-104	5.3.1.2	To compare the PK profiles of BUD and FOR after administration of two inhalations of BF Spiromax and Symbicort Turbohaler with and without charcoal block and assess intra-subject variability via a replicate Symbicort Turbohaler without charcoal treatment arms	Randomized, open-label 5-period crossover study	BF Spiromax 160/4.5 mcg delivered dose with and without charcoal Symbicort Turbohaler 200/6 mcg metered dose with and without charcoal (x2) Single dose (2 inhalations) of each treatment	90 (to ensure 80 complete dosing and all critical assessments)	Non-smoking healthy volunteers aged 18-45 years	6 to 9 weeks	Complete; Full
PK	BFS-AS-105	5.3.1.2	To compare the PK profiles of BUD and FOR after administration of two inhalations of BF Spiromax and Symbicort Turbohaler with and without charcoal block	Randomized, open-label 4-period crossover	BF Spiromax 320/9 mcg delivered dose with and without charcoal Symbicort Turbohaler 400/12 mcg metered dose with and without charcoal Single dose (2 inhalations) of each treatment	88	Non-smoking healthy volunteers aged 18-45 years	4 to 8 weeks	Complete; Full

Type of Study	Study Identifier	Location of Study Report	Objective(s) of the Study	Study Design and Type of control	Test Product(s); Dosage Regimen; Route of Administration	Number of subjects	Healthy Subjects or Diagnosis of Patients	Duration of Treatment	Study status; Type of Report
PK	BFS-AS-107	5.3.1.2	To compare the PK profiles of BUD and FOR after administration of two inhalations of BF Spiromax and Symbicort Turbohaler with and without charcoal block and assess intra-subject variability via replicate BF Spiromax and Symbicort Turbohaler 1 treatment arm	Randomized, open-label 4-period crossover, replicate	BF Spiromax 320/9 mcg delivered dose Symbicort Turbohaler 400/12 mcg metered dose Single dose (2 inhalations) of each treatment replicated	72 (to ensure a minimum of 66)	Non-smoking healthy volunteers aged 18-45 years	4 to 8 weeks	Complete; Full
PK	BFS-BE-108	5.3.1.2	To assess the PK profiles of BUD and FOR powder combination product administered as two inhalations from BF Spiromax and two inhalations from Symbicort Turbohaler with and without charcoal, and assess intra-subject variability via a replicate Symbicort Turbohaler without charcoal treatment arms	Open-label, single-dose, randomized, five-way crossover	BF Spiromax 160/4.5 mcg delivered dose Symbicort Turbohaler 200/6 mcg metered dose Single dose (2 inhalations) of each treatment	90 (to ensure 80 subjects will complete all dosing periods and all critical assessments)	Non-smoking healthy volunteers aged 18-45 years	9 to 14 weeks	Complete; Full

Type of Study	Study Identifier	Location of Study Report	Objective(s) of the Study	Study Design and Type of control	Test Product(s); Dosage Regimen; Route of Administration	Number of subjects	Healthy Subjects or Diagnosis of Patients	Duration of Treatment	Study status; Type of Report
PK	BFS-BE-109	5.3.1.2	To assess the PK profiles of BUD and FOR powder combination product administered as two inhalations from BF Spiromax and two inhalations from Symbicort Turbohaler with and without charcoal, and assess intra-subject variability via a replicate Symbicort Turbohaler without charcoal treatment arms	Open-label, single-dose, randomized, five-way crossover	BF Spiromax 320/9 mcg delivered dose Symbicort Turbohaler 400/12 mcg metered dose Single dose (2 inhalations) of each treatment	90 (to ensure 80 subjects will complete all dosing periods and all critical assessments)	Non-smoking healthy volunteers aged 18-45 years	9 to 14 weeks	Complete; Full
Pilot PK	BFS-BE-110	5.3.1.2	To assess the pharmacokinetic (PK) profiles BUD and FOR following two inhalations from each of four batches of BF Spiromax® vs. two inhalations from a single batch of Symbicort® Turbohaler®	Open-label, single-dose, randomized, five way crossover.	BF Spiromax 320/9 mcg delivered dose Symbicort Turbohaler 400/12 mcg metered dose Single dose (2 inhalations) of each treatment	20	Non-smoking healthy volunteers aged 18-45 years	9 to 14 weeks	Complete; Full

Type of Study	Study Identifier	Location of Study Report	Objective(s) of the Study	Study Design and Type of control	Test Product(s); Dosage Regimen; Route of Administration	Number of subjects	Healthy Subjects or Diagnosis of Patients	Duration of Treatment	Study status; Type of Report
PD	BFS-AS-106	5.3.4.1	To evaluate the pharmacodynamic (extra-pulmonary) effects of BF Spiromax relative to Symbicort Turbohaler on QTcc, heart rate, blood pressure, glucose and potassium	Randomized, double-blind, double-dummy, cumulative-dose, 4-period crossover	BF Spiromax cumulative delivered doses of 36 mcg and 72 mcg FOR Symbicort Turbohaler cumulative metered doses of 48 mcg and 96 mcg FOR Cumulative dosing of 1+1+2+4 inhalations from each device	56 (to ensure 52 complete dosing and all critical assessments)	Non-smoking healthy volunteers aged 18-45 years	6 to 8 weeks	Complete; Full
Safety	BFS-AS-305	5.3.5.1	To demonstrate non-inferiority of BF Spiromax relative to Symbicort Turbohaler on change in the growth rate of the right lower leg as messured by knemometry.	Randomized, double-blind, double dummy, placebo- and active-controlled 3-way crossover study.	BF Spiromax 80/4.5 mcg delivered dose Symbicort Turbohaler 100/6 mcg metered dose 14 days of each treatment comprising 1 inhalation morning and evening	78 (to ensure 72 complete dosing and all critical assessments)	Male and female prepubescent subjects (Tanner stage 1) aged 6 -11 with persistent asthma.	12 weeks	Complete; Full

2.4.2. Pharmacokinetics

Absorption

- Bioavailability

No bioavailability studies were submitted since the clinical pharmacology of budesonide and formoterol fumarate has been investigated extensively in the past, is well known and has been the subject of many publications. The development of this new fixed-dose combination OIP aims to demonstrate therapeutic equivalence of these new products to appropriate reference products and the development is based on the demonstration of pharmacokinetic and/or pharmacodynamic equivalence between each strength of this fixed-dose combination, BF Spiromax and the corresponding strength of the reference

product, Symbicort Turbohaler.

- Bioequivalence

Three pilot studies, three supportive bioequivalence studies and three pivotal bioequivalence studies, one at each of three strengths, were presented to characterise the pharmacokinetic profile of BF Spiromax (test product) and to compare this with that of Symbicort Turbohaler (reference product) to assess whether these two fixed-dose combination products are therapeutically equivalent.

All studies saw the recruitment of male and female healthy volunteers and were of similar design: single centre, single dose, open-label, crossover studies. Volunteers recruited were aged 18 to 45 years, inclusive, had a body mass index of 19 to 30kg/m2 and a body weight ≥50kg. Subjects were non-smokers for at least 1 year prior to the screening visit and had a maximum smoking history of 5-pack years (equivalent of one pack per day for five years). Pregnant women, women trying to become pregnant and women who were breast feeding were excluded. All subjects recruited underwent appropriate training in the proper use of both the BF Spiromax and the Symbicort Turbohaler devices and had to demonstrate an adequate inspiratory flow rate of greater than or equal to 60 litres per minute.

All studies used the same sampling schedules, pharmacokinetic endpoints and analyses for comparison of all pharmacokinetic profiles. All pharmacokinetic parameters for budesonide and formoterol fumarate were calculated by non-compartmental analysis methods from the concentration-time data. Area under the curve, AUC0-t and AUC0-inf, Cmax, tmax and t½ were calculated for both budesonide and formoterol fumarate in each study.

The primary endpoints were AUC0-t (calculated using the trapezoidal rule) and Cmax. Data were natural log-transformed prior to statistical analysis. Comparisons between BF Spiromax and Symbicort Turbohaler were carried out using a parametric ANOVA model with terms for sequence, period, treatment group and a random effect of subject within sequence. The treatment difference and the associated 90% CI estimated from the ANOVA analysis on the log scale were back-transformed to obtain the estimated ratio of geometric means between treatment groups and the 90% CI for this ratio. BF Spiromax and Symbicort Turbohaler were to be considered similar if the 90% CIs of the ratios of geometric means for both budesonide and formoterol fumarate were contained within the acceptance range of 0.8 to 1.25. However, if the RMS error for Cmax in the ANOVA crossover model exceeded 0.30, indicating high intra-subject variability, the acceptance criteria for Cmax could be widened to a maximum of (0.6984, 1.4319) in line with the CHMP Guideline on the investigation of bioequivalence (CPMP/EWP/QWP/1401/98 Rev. 1/Corr 2012). Comparison of tmax between treatment groups was primarily based on the Wilcoxon signed rank test applied to the period differences.

The pharmacokinetic bioequivalence studies in the BF Spiromax clinical development programme were all single centre, open-label, single dose, crossover studies, with washout periods ranging across the studies from at least 5 days to between 7 and 14 days in duration, set up to compare the pharmacokinetic profiles of budesonide and formoterol fumarate administered as BF Spiromax with budesonide and formoterol fumarate administered as Symbicort Turbohaler. All studies saw recruitment of male and female healthy volunteers, aged 18 to 45 years, inclusive, with no history or current evidence of clinically significant concomitant disease.

In each study, subjects had to complete a training period and demonstrate an adequate

inspiratory flow rate of ≥ 60 L/min, ability to use both the BF Spiromax and Symbicort Turbohaler devices and have no tolerability issues with the active drug substances in either BF Spiromax or Symbicort Turbohaler prior to entering the treatment phase of the study.

The pharmacokinetic profiles of budesonide and formoterol fumarate were characterised in each study after single doses of two inhalations of study treatments in each treatment period. Two inhalations of both the test and reference products were administered in order to optimise the ability to detect budesonide and formoterol fumarate over their entire pharmacokinetic profile. Where subjects were randomised to receive co-administration of activated charcoal, a suspension of 5g activated charcoal in water was administered 2 minutes before and 2, 62, 122, and 242 minutes after dose inhalation.

In each study plasma samples were obtained pre-dose, and at 2, 5, 10, 15, 20, 25, 30, 45 minutes and at 1.0, 1.5, 2.0, 3.0, 4.0, 6.0, 8.0, 12.0, 18.0 and 24.0 hours post-dose. Plasma concentrations of budesonide and formoterol were determined using validated assay procedures as described.

The primary pharmacokinetic endpoints in the bioequivalence studies for both budesonide and formoterol fumarate were:

- area under the plasma concentration-time curve from time zero to the last quantifiable concentration as measured up to 24 hours post-dose (AUC_{0-t})

and

- maximum observed plasma concentration (Cmax)

In each study, safety was monitored by clinical laboratory examinations, 12-lead electrocardiograms (ECGs), physical examination, vital signs and recording of adverse events (AEs).

Each strength of BF Spiromax was developed and evaluated in separate pharmacokinetic studies. Pharmacokinetic equivalence was not achieved initially for one or both drug moieties and therefore changes to the dose cup size or formulation were made to better match the performance of the Spiromax Inhaler to the Turbohaler at a given strength.

A) High Strength – DuoResp Spiromax 320/9 µg per dose, inhalation powder

Four pharmacokinetic equivalence studies were presented in the dossier, one pilot study (BFC-AS-101), two supportive studies (BFS-AS-105 and BFS-AS-107) and one pivotal study (BFS-BE-109). These are presented below:

Pilot and supportive pharmacokinetic studies:

Study BFC-AS-101 (n=18) – pilot study at the high strength not powered for formal bioequivalence assessments

This study, an early pilot study not powered for formal bioequivalence but set up to evaluate the in vitro/*in vivo* relationship for BF Spiromax relative to Symbicort Turbohaler, compared two batches of BF Spiromax 320/9µg, each with a different fine particle dose (FPD), with Symbicort Turbohaler 400/12µg. Based on the in vitro/*in vivo* relationship observed in this pilot study, a pharmacokinetic bioequivalence study was carried out to evaluate whether the

device and formulation selected for BF Spiromax at the high strength could be shown to be bioequivalent to Symbicort Turbohaler.
For both batches of BF Spiromax, the systemic availability of plasma budesonide was comparable with that from Symbicort Turbohaler and the 90% CIs for the ratios of AUClast were contained within the acceptance limits of 0.8, 1.25. For the secondary endpoints AUC0-inf and Cmax, the 90% CIs for the ratios were also contained within these acceptance limits (0.8, 1.25) but with the exception of Cmax for Batch B, which was slightly higher for BF Spiromax than for Symbicort Turbohaler (0.97, 1.31).
The systemic availability of plasma formoterol fumarate was higher for BF Symbicort Batch A than for Symbicort Turbohaler for all endpoints. For Batch B, the systemic availability of formoterol fumarate was contained within the acceptance limits (0.8, 1.25) but with the exception of Cmax which was slightly higher for BF Spiromax than for Symbicort Turbohaler with the 90% CI for the ratio just outside the acceptance range (0.95, 1.30).

Study BFS-AS-105 (n=88) – initial pharmacokinetic bioequivalence study – a supportive study at the high strength

This study was a single dose, four-period crossover study set up to compare the pharmacokinetic profiles of budesonide and formoterol fumarate following administration of BF Spiromax 320/9µg and Symbicort Turbohaler 400/12µg, with and without charcoal blockade, in healthy volunteers. The primary pharmacokinetic endpoints were evaluated for the intent-to-treat (ITT) population – 88 subjects were randomised to treatment, 83 completed all four treatment periods, all 88 subjects were included in the ITT and safety populations.

Five subjects were withdrawn from the study as follows:

- Subject 10002 (Treatment Period 1; Male; BF Spiromax) was withdrawn from the study due to over volunteering on 08JAN2010. The subject screened for a study with another CRO while he confirmed for admission for Treatment Period 1 of this study. Study drug administration for Treatment Period 1 was on 05JAN2010.

- Subject 10003 (Treatment Period 4; Male; Symbicort Turbohaler + charcoal) was withdrawn from the study due to a sleep disorder (cataplexy) on 26JAN2010. Study drug administration for Treatment Period 4 was on 26JAN2010, but the subject did not receive the last 2 charcoal doses.

- Subject 10053 (Treatment Period 1; Male; Symbicort Turbohaler) was withdrawn due to the use of concomitant medication (antibiotics) on 12FEB2010. Study drug administration for Treatment Period 1 was on 06FEB2010.

- Subject 10056 (Treatment Period 3; Female; BF Spiromax + charcoal) was withdrawn due to an adverse event (toothache) on 26FEB2010. Study drug administration for Treatment Period 3 was on 20FEB2010.

- Subject 10087 (Treatment Period 3; Female; BF Spiromax + charcoal) was withdrawn due to an adverse event (acute gastroenteritis) on 03MAR2010. Study drug administration for Treatment Period 3 was on 24FEB2010.

Statistical Comparison of PK Parameters of BUD in Study BFS-AS-105 (ITT population)

Comparison	Parameter	Ratio[b]	90% Confidence Interval		RMS Error	BE (yes/no)
			Lower	Upper		
BF Spiromax (320/9 mcg) vs. Symbicort Turbohaler (400/12 mcg)	AUC_{0-t} (h·pg/mL)	114.4	108.3	121.0	0.221	Yes
	AUC_{0-inf} (h·pg/mL)	113.7	107.7	120.0	0.215	Yes
	C_{max} (pg/mL)	122.3	112.8	132.6	0.323	No
	t_{max} (min)[a]	-0.63	-1.73	0.04	NA	Yes
BF Spiromax (320/9 mcg) + charcoal vs. Symbicort Turbohaler (400/12 mcg) + charcoal	AUC_{0-t} (h·pg/mL)	96.0	90.8	101.6	0.221	Yes
	AUC_{0-inf} (h·pg/mL)	95.9	90.8	101.3	0.215	Yes
	C_{max} (pg/mL)	112.2	103.3	121.7	0.323	Yes
	t_{max} (min)[a]	-0.5	-1.45	0.2	NA	Yes

BE = bioequivalence
a From Wilcoxon Signed Rank test.
b For tmax, this represents the estimated treatment difference.

In the absence of charcoal blockade, bioequivalence was demonstrated for AUC0-t and AUC0-inf for budesonide as the 90% CIs for the ratios were both within the accepted bioequivalence range (0.8, 1.25) – see the table above. However Cmax for budesonide was slightly higher for BF Spiromax 320/9µg than for Symbicort Turbohaler 400/12µg and the 90% CIs for the ratio were not contained within (0.8, 1.25).

In the presence of charcoal blockade equivalence for AUC0-t, AUC0-inf and Cmax was demonstrated – 90% CIs for the ratios were all within the accepted bioequivalence range (0.8, 1.25).

No statistically significant differences between the products in terms of time to reach peak budesonide concentration in plasma were seen either following charcoal blockade or without charcoal blockade.

Statistical Comparison of PK Parameters of FOR in Study BFS-AS-105 (ITT population)

Comparison	Parameter	Ratio[b]	90% Confidence Interval		RMS Error	BE (yes/no)
			Lower	Upper		
BF Spiromax (320/9 mcg) vs. Symbicort Turbohaler (400/12 mcg)	AUC_{0-t} (h·pg/mL)	120.4	113.0	128.4	0.255	No
	AUC_{0-inf} (h·pg/mL)	120.5	113.0	128.6	0.258	No
	C_{max} (pg/mL)	123.7	115.4	132.5	0.275	No
	t_{max} (min)[a]	0.07	-0.05	0.18	NA	Yes
BF Spiromax (320/9 mcg) + charcoal vs. Symbicort Turbohaler (400/12 mcg) + charcoal	AUC_{0-t} (h·pg/mL)	94.8	88.8	101.1	0.255	Yes
	AUC_{0-inf} (h·pg/mL)	95.1	89.0	101.5	0.258	Yes
	C_{max} (pg/mL)	101.0	94.2	108.3	0.275	Yes
	t_{max} (min)[a]	-0.06	-0.25	0.13	NA	Yes

BE = bioequivalence
a From Wilcoxon Signed Rank test.

b For tmax, this represents the estimated treatment difference.

In the absence of charcoal blockade, bioequivalence was not demonstrated for AUC0-t, AUC0-inf or Cmax for formoterol fumarate as the 90% CIs for all ratios were marginally outside the accepted bioequivalence range (0.8, 1.25) – see the table above. However, in the presence of charcoal blockade, bioequivalence was demonstrated for all three variables (90% CIs for the ratios were all contained within (0.8, 1.25).

No statistically significant differences between the products in terms of time to reach peak formoterol fumarate concentration in plasma were seen either following charcoal blockade or without charcoal blockade.

Systemic Exposure in BFS-AS-105 (ITT population)

Data shown are Geometric Mean (CV%)		BUD		FOR	
	N	AUC_{0-t} (h.pg/mL)	C_{max} (pg/mL)	AUC_{0-t} (h.pg/mL)	C_{max} (pg/mL)
BF Spiromax (320/9 mcg)	87	4357.1 (23.68)	2761.9 (37.94)	96.4 (25.36)	44.6 (32.96)
+ charcoal	86	3773.5 (23.39)	2851.5 (39.97)	76.5 (29.31)	43.0 (33.01)
% change		-13.4%	+3.2%	-20.6%	-3.6%
Symbicort Turbohaler (400/12 mcg)	87	3801.0 (28.29)	2253.5 (38.06)	79.7 (31.96)	35.9 (36.95)
+ charcoal	84	3921.8 (29.01)	2539.0 (38.94)	80.6 (34.82)	42.5 (36.43)
% change		+3.2%	+12.7%	+1.1%	+18.4%

Minimal change in Cmax and a decrease in AUC were observed for budesonide (13.4%) and formoterol fumarate (20.6%) in the presence versus the absence of charcoal blockade following BF Spiromax administration.

In contrast, while AUC0-t was essentially unchanged, Cmax increased by 12.7% for budesonide and 18.4% for formoterol fumarate in the presence of charcoal blockade following Symbicort Turbohaler administration. The Applicant considered this finding unexpected in that charcoal blockade should not affect Cmax which is almost entirely due to pulmonary absorption of OIPs. There is no physiological reason why Cmax for formoterol fumarate would be higher in the presence versus the absence of charcoal blockade as the charcoal block is designed to reduce orally available drug absorption. Furthermore AUC should be reduced for both drugs following charcoal blockade due to each having measurable oral bioavailability. The expected pattern was observed for BF Spiromax but not for Symbicort Turbohaler; according to the Applicant this was believed to be due to dose to dose variability from the Turbohaler device. This explanation was acknowledged by the CHMP.

Study BFS-AS-107 (n=72) – second pharmacokinetic bioequivalence study – a supportive study at the high strength

In order to confirm bioequivalence between BF Spiromax and Symbicort Turbohaler at the high strength following the completion of Study BFC-AS-105 above, Study BFS-AS-107 was set up to further evaluate the pharmacokinetic profiles of budesonide and formoterol fumarate in the absence of charcoal blockade.

This was an open-label, randomised, four-period crossover, replicate treatment, single-dose study to compare the pharmacokinetic profile of BF Spiromax 320/9µg with Symbicort Turbohaler 400/12µg in healthy volunteers. This study was designed to further evaluate pharmacokinetic parameters as measured in Study BFS-AS-105 in which bioequivalence was not established. In addition, this study was designed to assess intra-subject variability since high dose-to-dose variability with Symbicort Turbohaler was believed to have contributed to the findings in Study BFS-AS-105. In this regard, the intrasubject variability with BF Spiromax 320/9µg and Symbicort Turbohaler 400/12µg was also determined from replicate treatment arms for both treatments. The primary pharmacokinetic endpoints were evaluated for both the ITT and the per protocol (PP) population – 72 subjects were randomised to treatment, 70 completed all four treatment periods, all 72 subjects were included in the ITT and safety populations and 71 were included in the PP population. This approach followed the written scientific advice received from CHMP.

Statistical Comparison of PK Parameters of BUD in Study BFS-AS-107 (PP population)

Comparison	Parameter	Ratio[b]	90% Confidence Interval		RMS Error		BE (yes/no)
			Lower	Upper	BFS	ST	
BF Spiromax (320/9 mcg) vs. Symbicort Turbohaler (400/12 mcg)	AUC_{0-t} (h·pg/mL)	108.67	104.45	113.06	0.149	0.189	Yes
	AUC_{0-inf} (h·pg/mL)	108.61	104.50	112.88	0.149	0.183	Yes
	C_{max} (pg/mL)	113.91	106.31	122.04	0.371	0.327	Yes
	t_{max} (min)[a]	0.30	-0.33	1.02			
	$t_{1/2}$ (h)[a]	0.24	0.03	0.46			

BE = bioequivalence

[a] From Wilcoxon Signed Rank test.

[b] For t_{max} and $t_{1/2}$, this represents the estimated treatment difference.

Statistical Comparison of BUD after First and Second Administration of BF Spiromax and Symbicort Turbohaler in Study BFS-AS-107 (PP population)

Comparison	Parameter (Geometric mean)	Administration		Ratio	90% Confidence Interval		BE (yes/no)
		1st	2nd		Lower	Upper	
BF Spiromax (320/9 mcg) 1st vs 2nd administration	AUC_{0-t} (h·pg/mL)	3913.86	3755.67	104.40	100.17	108.80	Yes
	C_{max} (pg/mL)	2532.89	2739.13	94.28	84.44	105.27	Yes
Symbicort Turbohaler (400/12 mcg) 1st vs 2nd administration	AUC_{0-t} (h·pg/mL)	3630.72	3423.15	105.40	99.89	111.21	Yes
	C_{max} (pg/mL)	2196.99	2364.94	92.72	84.25	102.04	Yes

BE = bioequivalence

Statistical Comparison of PK Parameters of FOR in Study BFS-AS-107 (PP population)

Comparison	Parameter	Ratio[b]	90% Confidence Interval		RMS Error		BE (yes/no)
			Lower	Upper	BFS	ST	
BF Spiromax (320/9 mcg) vs. Symbicort Turbohaler (400/12 mcg)	AUC_{0-t} (h·pg/mL)	117.17	112.55	121.97	0.156	0.215	Yes
	AUC_{0-inf} (h·pg/mL)	117.98	112.85	123.34	0.159	0.217	Yes
	C_{max} (pg/mL)	120.42	114.38	126.78	0.218	0.296	No
	t_{max} (min)[a]	0.06	-0.30	0.32			
	$t_{1/2}$ (h)[a]	0.07	-0.33	0.45			

BE = bioequivalence
a From Wilcoxon Signed Rank test.
b For tmax and t1/2, this represents the estimated treatment difference.

Statistical Comparison of FOR after First and Second Administration of BF Spiromax and Symbicort Turbohaler in Study BFS-AS-107 (PP population)

Comparison	Parameter (Geometric mean)	Administration		Ratio	90% Confidence Interval		BE (yes/no)
		1st	2nd		Lower	Upper	
BF Spiromax (320/9 mcg) 1st vs 2nd administration	AUC_{0-t} (h·pg/mL)	118.63	122.17	96.61	92.17	101.27	Yes
	C_{max} (pg/mL)	45.55	45.85	99.26	93.34	105.56	Yes
Symbicort Turbohaler (400/12 mcg) 1st vs 2nd administration	AUC_{0-t} (h·pg/mL)	102.92	102.55	100.43	94.33	106.91	Yes
	C_{max} (pg/mL)	39.40	37.80	104.79	96.15	114.20	Yes

BE = bioequivalence

As in the earlier studies, again bioequivalence for formoterol fumarate through Cmax was not achieved between BF Spiromax and Symbicort Turbohaler. The clinical relevance of this finding was evaluated in the pharmacodynamic study, Study BFS-AS-106 (described under section 2.4.3 Pharmacodynamics below).

PIVOTAL pharmacokinetic study

Study BFS-BE-109 (n=90) – third pharmacokinetic bioequivalence study – a pivotal study at the high strength

Based on the findings in respect of Cmax for formoterol fumarate (which were similar across all three strength products – see Studies BFS-AS-105 and BFS-AS-107, above and Studies BFS-AS-104 and BFS-AS-103 below) the Applicant considered that a common cause maybe responsible for the lack of bioequivalence. *In vitro* evaluation of possible solutions to achieve pharmacokinetic bioequivalence for formoterol fumarate with regard to Cmax, suggested that a change in the micronization process for the drug substance, to produce a larger particle size, might enable the achievement of pharmacokinetic bioequivalence for the formoterol fumarate comparisons of test and reference products. This hypothesis was tested and validated in a pilot study carried out with the middle strength of BF Spiromax and Symbicort Turbohlaer (see study BFS-BE-110 below). Based on the findings of this pilot study the high strength product was modified by inclusion of coarser formoterol fumarate particles and a repeat pivotal pharmacokinetic study with the high strength was carried out with and without charcoal blockade.

This was a single-centre, open-label, randomized, five-period crossover, single dose study to assess the pharmacokinetic profiles of budesonide and formoterol fumarate following administration of Spiromax 320/9µg and Symbicort Turbohaler 400/12µg with and without charcoal blockade. Subjects were randomised one of 10 treatment sequences and to ensure consistency all dosing occurred between 08.00hours and 10.00hours. The primary pharmacokinetic endpoints were AUC0-t and Cmax for both budesonide and formoterol fumarate for the PP population. A total of 90 subjects were randomised to treatment and 87 subjects completed all five treatment periods. All 90 subjects were included in the ITT and safety populations and 87 were included in the PP population.

There were 3 subject-withdrawals during the study:

- Subject No. 2019 was not able to attend scheduled study visit during Period 4 within timelines required by the protocol. This deviation was considered as major and the subject was withdrawn from the study.
- Subject No. 2081 withdrew his consent during the wash-out period between Period 4 and Period 5. He was withdrawn from the study before the fifth Treatment Period.
- Subject No. 2086 was withdrawn from the study because he took a concomitant treatment during the wash-out period between Period 3 and Period 4.

Statistical Comparison of PK Parameters of BUD in Study BFS-BE-109 (PP population)

Comparison	Parameter	Ratio[b]	90% Confidence Interval		RMS Error		BE (yes/no)
			Lower	Upper	BFS	ST	
BF Spiromax (320/9 mcg) vs. Symbicort Turbohaler (400/12 mcg)	AUC_{0-t} (h·pg/mL)	1.0135	0.9785	1.0498	0.125	0.220	Yes
	AUC_{0-inf} (h·pg/mL)	1.0167	0.9808	1.0538	0.129	0.217	Yes
	C_{max} (pg/mL)	1.0455	0.9818	1.1132	0.268	0.332	Yes
	t_{max} (h)[a]	-0.021	-0.046	0.000	NA	NA	NA
	$t_{1/2}$ (h)[a]	0.007	-0.180	0.181	NA	NA	NA
BF Spiromax (320/9 mcg) + charcoal vs. Symbicort Turbohaler (400/12 mcg) + charcoal	AUC_{0-t} (h·pg/mL)	1.0052	0.9568	1.0559	0.167	0.225	Yes
	AUC_{0-inf} (h·pg/mL)	1.0115	0.9617	1.0639	0.170	0.221	Yes
	C_{max} (pg/mL)	1.0447	0.9730	1.1217	0.286	0.286	Yes
	t_{max} (h)[a]	0.000	-0.042	0.000	NA	NA	NA
	$t_{1/2}$ (h)[a]	0.204	0.001	0.426	NA	NA	NA

BE = bioequivalence

a From Wilcoxon Signed Rank test.

b For tmax and t1/2 this represents the estimated treatment difference.

The results for the ITT population were virtually identical to those for the PP population.

Statistical Comparison of PK Parameters of FOR in Study BFS-BE-109 (ITT population)

Comparison	Parameter	Ratio[b]	90% Confidence Interval		RMS Error		BE (yes/no)
			Lower	Upper	BFS	ST	
BF Spiromax (320/9 mcg) vs. Symbicort Turbohaler (400/12 mcg)	AUC_{0-t} (h·pg/mL)	0.9784	0.9400	1.0184	0.160	0.228	Yes
	AUC_{0-inf} (h·pg/mL)	0.9889	0.9451	1.0348	0.171	0.233	Yes
	C_{max} (pg/mL)	0.9942	0.9485	1.0420	0.184	0.273	Yes
	t_{max} (h)[a]	0.000	0.000	0.000	NA	NA	NA
	$t_{1/2}$ (h)[a]	-0.488	-0.868	-0.074	NA	NA	NA
BF Spiromax (320/9 mcg) + charcoal vs. Symbicort Turbohaler (400/12 mcg) + charcoal	AUC_{0-t} (h·pg/mL)	0.9589	0.9089	1.0116	0.197	0.232	Yes
	AUC_{0-inf} (h·pg/mL)	0.9523	0.8951	1.0131	0.216	0.221	Yes
	C_{max} (pg/mL)	1.0199	0.9603	1.0832	0.228	0.256	Yes
	t_{max} (h)[a]	0.000	0.00	0.00	NA	NA	NA
	$t_{1/2}$ (h)[a]	0.063	-0.485	-0.640	NA	NA	NA

BE = bioequivalence

a From Wilcoxon Signed Rank test.

b For tmax and t1/2 this represents the estimated treatment difference.

The results for the ITT population are identical to those for the PP population.

Both in the absence of and in the presence of a charcoal blockade bioequivalence was demonstrated for AUC0-t, Cmax and AUC0-inf for both budesonide and formoterol fumarate, the 90% CIs for the ratios were all within the accepted range for bioequivalence (0.8, 1.25).

Confidence intervals generated for tmax demonstrated no statistically significant difference between the products in terms of time to reach either peak budesonide or peak formoterol fumarate concentrations in plasma both in the absence and in the presence of a charcoal blockade.

The following tables summarise the primary/key pharmacokinetic findings in the one pivotal and two supportive studies with the high strength of this new orally inhaled fixed-dose combination product:

Across Study Comparison of BUD Bioequivalence - High Strength

Study / Comparison	Parameter	Ratio[b]	90% CI		RMS Error			BE (yes/no)
			Lower	Upper	Overall	BFS	ST	
Study BFS-BE-109 – Pivotal Study BF Spiromax (320/9 µg) vs. Symbicort Turbohaler (400/12 µg)	AUC_{0-t} (h·pg/mL)	101.4	97.85	104.98		0.125	0.220	Yes
	C_{max} (pg/mL)	104.6	98.18	111.32		0.268	0.332	Yes
	t_{max} (h)[a]	-0.021	-0.046	0.000				
BF Spiromax (320/9 µg) + charcoal vs. Symbicort Turbohaler (400/12 µg) + charcoal	AUC_{0-t} (h·pg/mL)	100.5	95.68	105.59		0.167	0.225	Yes
	C_{max} (pg/mL)	104.5	97.30	112.17		0.286	0.286	Yes
	t_{max} (h)[a]	0.000	-0.042	0.000				
Study BFS-AS-105 BF Spiromax (320/9 µg) vs. Symbicort Turbohaler (400/12 µg)	AUC_{0-t} (h·pg/mL)	114.4	108.3	121.0	0.221			Yes
	C_{max} (pg/mL)	122.3	112.8	132.6	0.323			No
	t_{max} (min)[a]	-0.63	-1.73	0.04				
BF Spiromax (320/9 µg) + charcoal vs. Symbicort Turbohaler (400/12 µg) + charcoal	AUC_{0-t} (h·pg/mL)	96.0	90.8	101.6	0.221			Yes
	C_{max} (pg/mL)	112.2	103.3	121.7	0.323			Yes
	t_{max} (min)[a]	-0.5	-1.45	0.2				
Study BFS-AS-107 BF Spiromax (320/9 µg) vs. Symbicort Turbohaler (400/12 µg)	AUC_{0-t} (h·pg/mL)	108.67	104.45	113.06		0.149	0.189	Yes
	C_{max} (pg/mL)	113.91	106.31	122.04		0.371	0.327	Yes
	t_{max} (min)[a]	0.30	-0.33	1.02				

BFS represents BF Spiromax and ST represents Symbicort Turbohaler

a From Wilcoxon Signed Rank test

b For t_{max}, this represents the estimated treatment difference.

Across Study Comparison of FOR Bioequivalence - High Strength

Study / Comparison	Parameter	Ratio[b]	90% Confidence Interval		RMS Error			BE (yes/no)
			Lower	Upper	Overall	BFS	ST	
Study BFS-BE-109 – Pivotal Study BF Spiromax (80/4.5 µg) vs. Symbicort Turbohaler (100/6 µg)	AUC_{0-t} (h·pg/mL)	97.84	94.00	101.84		0.160	0.228	Yes
	C_{max} (pg/mL)	99.42	94.85	104.20		0.184	0.273	Yes
	t_{max} (h)[a]	0.00	0.00	0.00				
BF Spiromax (80/4.5 µg) + charcoal vs. Symbicort Turbohaler (100/6 µg) + charcoal	AUC_{0-t} (h·pg/mL)	95.89	90.89	101.16		0.197	0.232	Yes
	C_{max} (pg/mL)	101.99	96.03	108.32		0.228	0.256	Yes
	t_{max} (h)[a]	0.00	0.00	0.00				
Study BFS-AS-105 BF Spiromax (320/9 µg) vs. Symbicort Turbohaler (400/12 µg)	AUC_{0-t} (h·pg/mL)	120.5	113.0	128.4	0.255			No
	C_{max} (pg/mL)	123.7	115.4	132.5	0.275			No
	t_{max} (min)[a]	0.07	-0.05	0.18				
BF Spiromax (320/9 µg) + charcoal vs. Symbicort Turbohaler (400/12 µg) + charcoal	AUC_{0-t} (h·pg/mL)	94.8	88.8	101.1	0.255			Yes
	C_{max} (pg/mL)	101.0	94.2	108.3	0.275			Yes
	t_{max} (min)[a]	-0.06	-0.25	0.13				
Study BFS-AS-107 BF Spiromax (320/9 µg) vs. Symbicort Turbohaler (400/12 µg)	AUC_{0-t} (h·pg/mL)	117.17	112.55	121.97		0.156	0.215	Yes
	C_{max} (pg/mL)	120.42	114.38	126.78		0.218	0.296	No
	t_{max} (min)[a]	0.06	-0.30	0.32				

BFS represents BF Spiromax and ST represents Symbicort Turbohaler

a From Wilcoxon Signed Rank test

b For t_{max}, this represents the estimated treatment difference.

In the pivotal study (study BFS-BE-109), the study in which BF Spiromax contained a mix of the same two active substances but employed a change in the micronization process for the formoterol fumarate drug substance to produce a larger and more coarse formoterol fumarate particle size, BF Spiromax 320/9µg and Symbicort Turbohaler 400/12µg were shown to be bioequivalent in respect of both budesonide and formoterol fumarate pharmacokinetic parameters, when administered both with and without charcoal blockade.

B) Middle Strength – DuoResp Spiromax 160/4.5 µg per dose, inhalation powder

Three pharmacokinetic equivalence studies were presented in the dossier, one pilot (BFS-BE-110), one supportive (BFS-AS-104) and one pivotal study (BFS-BE-108).

Supportive and pilot pharmacokinetic studies

Study BFS-AS-104 (n=90) – fourth pharmacokinetic bioequivalence study – a supportive study at the middle strength

This was an open-label, randomised, five-period crossover study to compare the pharmacokinetic profiles of BF Spiromax 160/4.5µg with Symbicort Turbohaler 200/6µg administered with and without a charcoal blockade. The intra-subject variability with Symbicort Turbohaler was also to be determined by replicate treatment of the Symbicort Turbohaler without charcoal treatment arm.

Subjects were randomised one of 10 treatment sequences and to ensure consistency all dosing occurred between 07.00hours and 09.00hours.

The primary pharmacokinetic endpoints were AUC0-t and Cmax for both budesonide and formoterol fumarate for the PP population. A total of 90 subjects were randomised to treatment and 86 subjects completed all five treatment periods. All 90 subjects were included the safety population and 89 were included in the ITT and PP populations.

The root mean square error in the ANOVA crossover exceeded 0.30 for Symbicort Turbohaler, indicating high intra-subject variability, therefore the acceptance criteria for Cmax were widened to a maximum of (0.698, 1.43)3 for the comparison of BF Spiromax with Symbicort Turbohaler.

Statistical Comparison of PK Parameters of BUD in Study BFS-AS-104 (PP population)

Comparison	Parameter	Ratio[b]	90% Confidence Interval		RMS Error[c]	BE[d] (yes/no)
			Lower	Upper		
BF Spiromax (160/4.5 mcg) vs. Symbicort Turbohaler (200/6 mcg)	AUC_{0-t} (h·pg/mL)	147.95	138.67	157.85	0.480	No
	AUC_{0-inf} (h·pg/mL)	142.71	134.62	151.29	0.422	No
	C_{max} (pg/mL)	144.14	132.53	156.76	0.489	No
	t_{max} (min)[a]	-0.71	-1.50	0.14	NA	NA
	$t_{1/2}$ (h)[b]	0.50	0.27	0.76	NA	NA
BF Spiromax (169/4.5 mcg) + charcoal vs. Symbicort Turbohaler (200/6 mcg) + charcoal	AUC_{0-t} (h·pg/mL)	128.59	119.29	138.61	0.480	No
	AUC_{0-inf} (h·pg/mL)	125.81	118.09	134.03	0.422	No
	C_{max} (pg/mL)	129.21	117.42	143.73	0.489	No
	t_{max} (min)[a, b]	0.34	-0.16	1.93	NA	NA
	$t_{1/2}$ (h)[a, b]	0.31	0.12	0.51	NA	NA

BE = bioequivalence

[3] CHMP Guidance on the Investigation of Bioequivalence (CPMP/EWP/QWP/1401/98 Rev.1)

a From Wilcoxon Signed Rank test.
b For tmax and t1/2 this represents the estimated treatment difference.
c RMS for Symbicort Turbohaler is shown.
d For BF Spiromax – Symbicort Turbohaler Cmax acceptance criteria were widened to (0.698-1.432), for all other comparisons the acceptance criteria were (0.80-1.25)

Statistical Comparison of PK Parameters of FOR in Study BFS-AS-104 (PP population

Comparison	Parameter	Ratio[b]	90% Confidence Interval		RMS Error[c]	BE[d] (yes/no)
			Lower	Upper		
BF Spiromax 160/4.5mcg vs. Symbicort Turbohaler 200/6 mcg	AUC_{0-t} (h·pg/mL)	174.53	161.14	189.03	0.585	No
	AUC_{0-inf} (h·pg/mL)	143.39	135.16	152.12	0.308	No
	C_{max} (pg/mL)	187.17	174.06	201.27	0.517	No
	t_{max} (min)[a]	-0.01	-0.18	0.15	NA	NA
	$t_{1/2}$ (h)[b]	-0.07	-0.70	0.56	NA	NA
BF Spiromax 160/4.5mcg + charcoal vs. Symbicort Turbohaler 200/6 mcg + charcoal	AUC_{0-t} (h·pg/mL)	155.87	140.68	172.70	0.585	No
	AUC_{0-inf} (h·pg/mL)	141.46	131.81	151.83	0.308	No
	C_{max} (pg/mL)	167.35	153.60	182.33	0.517	No
	t_{max} (min)[a]	0.05	-0.12	0.20	NA	NA
	$t_{1/2}$ (h)[b]	0.42	-0.22	0.98	NA	NA

BE = bioequivalence
a From Wilcoxon Signed Rank test.
b For tmax, this represents the estimated treatment difference.
c RMS for Symbicort Turbohaler is shown.
d For BF Spiromax – Symbicort Turbohaler Cmax acceptance criteria were widened to (0.698-1.432), for all other comparisons the acceptance criteria were (0.80-1.25)

Very similar results were obtained using the ITT population.

Bioequivalence was not demonstrated for any of AUC0-t, AUC0-inf or Cmax either in the presence or absence of charcoal for budesonide or formoterol fumarate. The CIs generated for tmax demonstrated no statistically significant difference between the test and reference products in terms of time to reach peak budesonide or formoterol fumarate concentration in plasma.

Study BFS-BE-110 (n=20) – pilot study

This was a pilot study and was not powered for formal bioequivalence assessments. The study was set up to evaluate the *in vitro*/*in vivo* correlation for BF Spiromax relative to Symbicort Turbohaler for the middle strength product, DuoResp Spiromax 160/4.5 µg per dose, inhalation powder and used four batches of BF Spiromax each with a different formulation and different *in vitro* performance characteristics. The study assessed key formulation parameters identified in the *in vivo* studies:

- Metered dose (device cup volume)
- Formulation blend strength

- Drug substance particle size and lactose particle size.

The formulation options are summarised in the table below:

BF Spiromax Formulation Options Investigated in Study BFS-BE-110

Option	Formulation change	Product/formulation details	Comments
Batch A	Blend strength	Current Middle Strength formulation and lower blend strength of both drug substances by 5%	To reduce blend strength to better match Symbicort delivered dose of both drug substances
Batch B	Blend strength, FOR particle size	Batch A but using FOR with a larger particle size	To further reduce FOR systemic and local exposures from Batch A
Batch C	Blend strength, FOR particle size, lactose particle size	Batch B but using lactose with a lower fine lactose	To further reduce systemic and local exposures of both drug substances from Batch B
Batch D	High strength formulation and half sized cup dose	High strength with 5% lower FOR blend strength delivered from Spiromax device equipped with half sized dose cup	To use the High Strength formulation for delivery from half-sized dose cup to achieve Middle Strength delivered dose

This was a single-centre, open-label, single-dose, five-way crossover study and to ensure consistency, all dosing occurred between 08.00hours and 10.00hours. Subjects were randomised to one of 10 treatment sequences.

The primary objective was to assess the pharmacokinetic profiles of budesonide and formoterol fumarate following two inhalations from four batches of BF Spiromax (Batch A, Batch B, Batch C and Batch D) and two inhalations from a single batch of Symbicort Turbohaler. The study used BF Spiromax 160/4.5µg and Symbicort Turbohaler 200/6µg.

A total of 20 subjects were randomised to treatment. Eighteen subjects completed all five treatment periods. One subject had a motor bike accident between treatment periods 4 and 5 and withdrew and one subject experienced mild cough between treatment period 2 and 3. The 18 subjects who completed the study were included in the PP population. All randomised subjects were included in the safety and ITT populations.

In vitro evaluation of possible solutions to achieve pharmacokinetic bioequivalence for formoterol fumarate with regard to Cmax, suggested that a change in the micronisation process for the drug substance, to produce a larger particle size, might enable the achievement of pharmacokinetic bioequivalence for the formoterol fumarate comparisons of test and reference products.

The findings were as follows:

- For batches A and C of BF Spiromax the systemic availability of plasma budesonide was not comparable with Symbicort Turbohaler and the 90% CIs for the ratios of AUC_{0-t}, AUC_{0-inf} and C_{max} were not contained within (0.8, 1.25)
- For batches B and D of BF Spiromax the systemic availability of plasma budesonide was comparable with Symbicort Turbohaler and the 90% CIs for the ratios of AUC_{0-t},

and $AUC_{0\text{-}inf}$ were contained within (0.8, 1.25); however, C_{max}, for both batch B and batch D was not contained within (0.8, 1.25);

- For all four batches, there were no appreciable differences between BF Spiromax and Symbicort Turbohaler with respect to BUD t½ and t_{max}.
- For batches A and D of BF Spiromax, the systemic availability of plasma formoterol fumarate was comparable with Symbicort Turbohaler and the 90% CIs for the ratios of $AUC_{0\text{-}t}$, and $AUC_{0\text{-}inf}$ were contained within (0.8, 1.25); however, C_{max}, for both batches was not contained within (0.8, 1.25). Both of these batches utilised the original formoterol fumarate drug substance;
- For batch B of BF Spiromax, the systemic availability of plasma formoterol fumarate was comparable with Symbicort Turbohaler and the 90% CIs for the ratios of $AUC_{0\text{-}t}$, $AUC_{0\text{-}inf}$ and C_{max} were all contained within (0.8, 1.25);
- For batch C the systemic availability of plasma formoterol fumarate was not comparable with Symbicort Turbohaler and the 90% CIs for the ratios of $AUC_{0\text{-}t}$, $AUC_{0\text{-}inf}$ and C_{max} were not contained within (0.8, 1.25).

  Both batch B and batch C used formoterol fumarate drug substance from the new micronization process which resulted in a larger particle size;
- For all four batches there were no appreciable differences between BF Spiromax and Symbicort Turbohaler with respect to FOR t½ and $t_{max.}$

A higher formoterol Cmax was observed with all three strengths for BF Spiromax (low, middle and high) compared with Symbicort Turbohaler. As explained above, subsequent further *in vitro* evaluation of BF Spiromax aiming at achieving pharmacokinetic bioequivalence for formoterol fumarate Cmax suggested that a change in the micronisation process for the formoterol fumarate drug substance, such that a larger particle would be produced, might help achieve bioequivalence for all formoterol fumarate comparisons. This hypothesis was tested and validated in this pilot pharmacokinetic study carried out with the middle strengths of BF Spiromax and Symbicort Turbohaler (study BFS-BE-110). The results indicated that the smaller the particle size the higher the formoterol fumarate Cmax and that a larger, coarser particle size produced a lower Cmax.

The use of formoterol fumarate drug substance micronised by an alternative micronisation process, resulting in larger particles, appeared to correct this difference between the test and reference products in Cmax for the high and middle strength products. Therefore, the Applicant stated their intention to use this new fomoterol fumarate formulation (with larger, coarser particles) for the low strength product as well as for the two higher strengths and believed that pharmacokinetic equivalence for formoterol fumarate could be extrapolated to the low strength product from the middle and high strength pharmacokinetic studies (studies BFS-BE-108 and BFS-BE-109).

Based on the findings of the pilot study (study BFS-BE-110), the middle strength BF Spiromax product was modified also by the use of the high strength formulation which was subsequently filled into a half-sized dose cup device and by a change in the micronisation process for the formoterol fumarate drug substance and a change in the grade of lactose, to produce a larger and coarser particle size. All other components and manufacturing processes were the same as in the (initial) supportive pharmacokinetic bioequivalence study at the middle strength (study BFS-AS-104).

Based on the outcome of this pilot study (study BFS-BE-110), the pivotal pharmacokinetic studies at the high and middle strengths were set up using the proposed changed/modified micronisation process to the larger, coarser particle size. Both studies confirmed that this change resulted in some slight lowering of Cmax, in the absence of charcoal blockade, for both formoterol fumarate (as required from earlier study results) and budesonide in BF Spiromax such that bioequivalence between BF Spiromax and Symbicort Turbohaler was demonstrated for all comparisons.

The studies with the low strength were carried out using the original drug micronisation specifications and in the pivotal study (study BFS-AS-103) in both the absence of and in the presence of a charcoal blockade. Cmax for formoterol fumarate was higher for BF Spiromax than for Symbicorrt Turbohaler and the 90% CIs for the ratios were not within the accepted range for bioequivalence. The Applicant expected that the use of the proposed modified micronisation process to the larger, coarser particle size would have a similar effect to that seen with the high and middle strengths with some slight lowering of Cmax for both actives such that all comparisons between BF Spiromax 80/4.5 µg and Symbicort Turbohaler 100/6 µg would demonstrate bioequivalence. However, the modification of the micronisation process resulted in a lowering of the CIs not only for formoterol fumarate but also for budesonide and for the middle strength product, with the exception of Cmax without charcoal for formoterol fumarate. The CIs did not include unity. The pharmacokinetic data generated were consistently lower for BF Spiromax than for the reference product, Symbicort Turbohaler, particularly for budesonide. The Applicant explained that the batches of the test and reference products used in this study differed within their specification range. The *in vitro* performance of the BF Spiromax batch was inferior to that of the Symbicort Turbohaler batch with regards to FPD.

Study BFS-BE-108 (n=90) – fifth pharmacokinetic bioequivalence study – a pivotal study at the middle strength

This was another single-centre, open-label, randomised, five-period crossover, single dose study to assess the pharmacokinetic profiles of budesonide and formoterol fumarate following administration of BF Spiromax 160/4.5µg and Symbicort Turbohaler 200/6µg with and without charcoal blockade. Subjects were randomised one of 10 treatment sequences and to ensure consistency all dosing occurred between 08.00hours and 10.00hours. The primary pharmacokinetic endpoints were AUC0-t and Cmax for both budesonide and formoterol fumarate for the PP population. A total of 90 subjects were randomised to treatment and 86 subjects completed all five treatment periods. Eighty-eight subjects were included in the ITT and safety populations and 86 were included in the PP population.

There were 4 subject-withdrawals during the study:

- Subject No. 3024 withdrew his consent on Period 1 Day 0 following randomisation and did not receive any randomised study medication.
- Subject No. 3029 was withdrawn from the study after taking randomised study medication on Period 1 Day 0 at the request of the Investigator due to a poor venous status.
- Subject No. 3040 was withdrawn from the study before dosing on Period 3 Day 0 due to the occurrence of a gastroenteritis reported as an AE.

- Subject No. 3080 was withdrawn from the study on Period 1 Day 0 following randomisation and did not receive any randomised study medication due to the occurrence of vagal faintness and vomiting reported as AEs.

Based on the findings of the pilot study (study BFS-BE-110), the middle strength BF Spiromax product was modified also, by the use of the high strength formulation which was subsequently filled into a half-sized dose cup device and by a change in the micronisation process for the formoterol fumarate drug substance to produce a larger and coarser particle size. All other components and manufacturing processes were the same as in the (initial) supportive pharmacokinetic bioequivalence study at the middle strength, (study BFS-AS-104) discussed above.

Statistical Comparison of PK Parameters of BUD in Study BFS-BE-108 (PP population)

Comparison	Parameter	Ratio[b]	90% Confidence Interval		RMS Error		BE (yes/no)
			Lower	Upper	BFS	ST	
BF Spiromax (160/4.5 mcg) vs. Symbicort Turbohaler (200/6 mcg)	AUC_{0-t} (h·pg/mL)	0.9050	0.8735	0.9377	0.149	0.186	Yes
	AUC_{0-inf} (h·pg/mL)	0.9121	0.8811	0.9443	0.141	0.183	Yes
	C_{max} (pg/mL)	0.9309	0.8726	0.9930	0.303	0.279	Yes
	t_{max} (h)[a]	-0.042	-0.063	-0.021	NA	NA	NA
BF Spiromax (160/4.5 mcg) + charcoal vs. Symbicort Turbohaler (200/6 mcg) + charcoal	AUC_{0-t} (h·pg/mL)	0.8563	0.8193	0.8950	0.157	0.193	Yes
	AUC_{0-inf} (h·pg/mL)	0.8572	0.8216	0.8943	0.150	0.184	Yes
	C_{max} (pg/mL)	0.9153	0.8512	0.9842	0.288	0.290	Yes
	t_{max} (h)[a]	-0.042	-0.067	0.000	NA	NA	NA

BE = bioequivalence
a From Wilcoxon Signed Rank test.
b For tmax, this represents the estimated treatment difference.

Statistical Comparison of PK Parameters of FOR in Study BFS-BE-108 (PP population)

Comparison	Parameter	Ratio[b]	90% Confidence Interval		RMS Error		BE (yes/no)
			Lower	Upper	BFS	ST	
BF Spiromax (160/4.5 mcg) vs. Symbicort Turbohaler (200/6 mcg)	AUC_{0-t} (h·pg/mL)	0.9633	0.9281	0.9998	0.159	0.191	Yes
	AUC_{0-inf} (h·pg/mL)	0.9520	0.9131	0.9927	0.135	0.200	Yes
	C_{max} (pg/mL)	0.9726	0.9221	1.0260	0.249	0.234	Yes
	t_{max} (h)[a]	0.000	0.000	0.000	NA	NA	NA
BF Spiromax (320/9 mcg) + charcoal vs. Symbicort Turbohaler (200/6 mcg) + charcoal	AUC_{0-t} (h·pg/mL)	0.8757	0.8310	0.9227	0.189	0.226	Yes
	AUC_{0-inf} (h·pg/mL)	0.8548	0.8057	0.9068	0.195	0.197	Yes
	C_{max} (pg/mL)	0.9348	0.8839	0.9885	0.208	0.236	Yes
	t_{max} (h)[a]	0.000	0.00	0.00	NA	NA	NA

BE = bioequivalence
a From Wilcoxon Signed Rank test.
b For t_{max}, this represents the estimated treatment difference.

The results for the ITT population are virtually identical to those for the PP population. Both in the absence of and in the presence of a charcoal blockade bioequivalence was demonstrated for AUC0-t, Cmax and AUC0-inf for both budesonide and formoterol fumarate, the 90% CIs for the ratios were all within the accepted range for bioequivalence (0.8, 1.25).

Confidence intervals generated for tmax demonstrated no statistically significant difference between the products in terms of time to reach either peak budesonide or peak formoterol fumarate concentrations in plasma both in the absence and in the presence of a charcoal blockade.

The following tables summarise the primary/key pharmacokinetic findings in the one pivotal study and one supportive study with the middle strength of this new orally inhaled fixed-dose combination product:

Across Study Comparison of BUD Bioequivalence - Middle Strength

Study / Comparison	Parameter	Ratio[b]	90% Confidence Interval		RMS Error			BE (yes/no)
			Lower	Upper	Overall	BFS	ST	
Study BFS-BE-108 BF Spiromax (80/4.5 µg) vs. Symbicort Turbohaler (100/6 µg)	AUC_{0-t} (h·pg/mL)	0.9633	0.9281	0.9998		0.159	0.191	Yes
	C_{max} (pg/mL)	0.9726	0.9221	1.0260		0.249	0.234	Yes
	t_{max} (h)[a]	0.000	0.000	0.000				
BF Spiromax (80/4.5 µg) + charcoal vs. Symbicort	AUC_{0-t} (h·pg/mL)	0.8757	0.8310	0.9227		0.189	0.226	Yes
	C_{max} (pg/mL)	0.9348	0.8839	0.9885		0.208	0.236	Yes

Study / Comparison	Parameter	Ratio[b]	90% Confidence Interval		RMS Error			BE (yes/no)
			Lower	Upper	Overall	BFS	ST	
Turbohaler (100/6 µg) + charcoal	t_{max} (h)[a]	0.000	0.00	0.00				
Study BFS-AS-104 BF Spiromax (320/9 µg) vs. Symbicort Turbohaler (400/12 µg	AUC_{0-t} (h·pg/mL)	174.53	161.14	189.03			0.585	No
	C_{max} (pg/mL)	187.17	174.06	201.27			0.517	No
	t_{max} (min)[a]	-0.01	-0.18	0.15				
BF Spiromax (320/9 µg) + charcoal vs. Symbicort Turbohaler (400/12 µg) + charcoal	AUC_{0-t} (h·pg/mL)	155.87	140.68	172.70			0.585	No
	C_{max} (pg/mL)	167.35	153.60	182.33			0.517	No
	t_{max} (min)[a]	0.05	-0.12	0.20				

a From Wilcoxon Signed Rank test

b For t_{max}, this represents the estimated treatment difference.

Across Study Comparison of FOR Bioequivalence - Middle Strength

Study / Comparison	Parameter	Ratio[b]	90% Confidence Interval		RMS Error			BE (yes/no)
			Lower	Upper	Overall	BFS	ST	
Study BFS-BE-108 BF Spiromax (80/4.5 µg) vs. Symbicort Turbohaler (100/6 µg)	AUC_{0-t} (h·pg/mL)	0.9633	0.9281	0.9998		0.159	0.191	Yes
	C_{max} (pg/mL)	0.9726	0.9221	1.0260		0.249	0.234	Yes
	t_{max} (h)[a]	0.000	0.000	0.000				
BF Spiromax (80/4.5 µg) + charcoal vs. Symbicort Turbohaler (100/6 µg) + charcoal	AUC_{0-t} (h·pg/mL)	0.8757	0.8310	0.9227		0.189	0.226	Yes
	C_{max} (pg/mL)	0.9348	0.8839	0.9885		0.208	0.236	Yes
	t_{max} (h)[a]	0.000	0.00	0.00				
Study BFS-AS-104 BF Spiromax (320/9 µg) vs. Symbicort Turbohaler (400/12 µg	AUC_{0-t} (h·pg/mL)	174.53	161.14	189.03			0.585	No
	C_{max} (pg/mL)	187.17	174.06	201.27			0.517	No
	t_{max} (min)[a]	-0.01	-0.18	0.15				
BF Spiromax (320/9 µg) + charcoal vs. Symbicort Turbohaler (400/12 µg) + charcoal	AUC_{0-t} (h·pg/mL)	155.87	140.68	172.70			0.585	No
	C_{max} (pg/mL)	167.35	153.60	182.33			0.517	No
	t_{max} (min)[a]	0.05	-0.12	0.20				

a From Wilcoxon Signed Rank test
b For t_{max}, this represents the estimated treatment difference.

In the pivotal study (study BFS-BE-108), the study in which BF Spiromax contained a mix of the same two active substances but employed a change in the micronisation process for the formoterol fumarate drug substance to produce a larger and more coarse formoterol fumarate particle size, and used the high strength formulation with a half dose cup size, BF Spiromax 160/4.5µg and Symbicort Turbohaler 200/6µg were shown to be bioequivalent in respect of both budesonide and formoterol fumarate pharmacokinetic parameters, when administered both with and without charcoal blockade.

C) Low Strength – DuoResp Spiromax 80/4.5 µg per dose, inhalation powder

Two pharmacokinetic equivalence studies were presented in the dossier, one pilot study (BFC-AS-102) and one pivotal study (BFS-AS-103).

Study BFC-AS-102 (n=18) – a pilot pharmacokinetic study at the low strength not powered for formal bioequivalence assessments

This study, a pilot study not powered for formal bioequivalence, was carried out to evaluate the *in vitro*/*in vivo* relationship for BF Spiromax relative to Symbicort Turbohaler. The primary objective was to assess the pharmacokinetic profiles of budesonide and formoterol

fumarate from two batches of BF Spiromax 80/4.5µg, each with a different fine particle dose (FPD) and from Symbicort Turbohaler 100/6µg.

The study was a single-centre, open-label, single dose, three-way crossover and the primary pharmacokinetic endpoint was AUClast for both budesonide and formoterol fumarate. A total of 18 subjects were randomised to treatment and 16 subjects completed all three treatment periods. All 18 subjects were included in the pharmacokinetic and safety analyses and 17 subjects were included in the inferential pharmacokinetic statistics.

Statistical Comparisons PK Parameters for BUD in Study BFC-AS-102

	BF Spiromax Batch A (80/4.5 mcg) vs Symbicort Turbohaler (100/6 mcg)		BF Spiromax Batch B (80/4.5 mcg) vs Symbicort Turbohaler (100/6 mcg)	
	% Geometric mean ratio	90% CI	% Geometric mean ratio	90% CI
Primary endpoint				
AUC_{last}	119.92	107.85-133.35	79.04	70.92-88.09
Secondary endpoints				
C_{max}	123.31	109.22-139.23	78.11	69.00-88.42
AUC_{0-inf}	118.11	106.05-131.54	80.77	72.48-90.01

The systemic availability of plasma budesonide was higher for BF Symbicort Batch A than for Symbicort Turbohaler for all endpoints based on the 90% CI for the ratios not being contained within (0.8, 1.25). For Batch B, the systemic availability was lower for BF Spiromax than for Symbicort Turbohaler for all endpoints also based on the 90% CI for the ratios not being contained within (0.8, 1.25).

Statistical Comparisons PK Parameters for FOR in Study BFC-AS-102

	BF Spiromax Batch A (80/4.5 mcg) vs Symbicort Turbohaler (100/6 mcg)		BF Spiromax Batch B (80/4.5 mcg) vs Symbicort Turbohaler (100/6 mcg)	
	% Geometric mean ratio	90% CI	% Geometric mean ratio	90% CI
Primary endpoint				
AUC_{last}	144.27	124.14-167.66	105.25	90.26-122.72
Secondary endpoints				
C_{max}	167.08	150.83-185.08	114.02	102.70-126.60
AUC_{0-inf}	134.85	113.19-160.67	98.23	82.30-117.24

Source: Module 5 Section 5.3.1.2 Study BFC-AS-102 CSR Table 14.2.2.8 and 14.2.2.9

The systemic availability of plasma formoterol fumarate was higher for BF Spiromax Batch A than for Symbicort Turbohaler for all endpoints based on the 90% CI for the ratios not being contained within (0.8, 1.25). For Batch B, the systemic availability of plasma formoterol fumarate was comparable with Symbicort Turbohaler and the 90% CI for the ratio of AUClast was contained within (0.8, 1.25). For the secondary endpoint, AUC0-inf, the 90% CI for the ratio was contained within(0.8, 1.25), but the 90% CI for the ratio of Cmax was slightly higher for BF Spiromax than for Symbicort Turbohaler and was not contained within (0.8,1.25).

Study BFS-AS-103 (n=88) – sixth pharmacokinetic bioequivalence study – a pivotal pharmacokinetic study at the low strength

The pharmacokinetic study BFC-AS-102, compared two batches of low strength BF Spiromax 80/4.5µg, each with a different FPD, with Symbicort Turbohaler 100/6µg. Based on the *in vitro*/*in vivo* relationship observed, Study BFS-AS-103 (a further pharmacokinetic study) was conducted to evaluate whether the device and formulation selected for BF Spiromax at low strength could be shown to be equivalent to Symbicort Turbohaler.

Study BFS-AS-103 was a single-centre, open-label, randomised, four-period crossover, single dose study to compare the pharmacokinetic profiles of budesonide and formoterol fumarate following administration of BF Spiromax 80/4.5µg and Symbicort Turbohaler 100/6µg with and without charcoal blockade. Subjects were randomised to receive BF Spiromax or Symbicort Turbohaler without charcoal blockade in treatment periods 1 and 2 followed by BF Spiromax or Symbicort Turbohaler with charcoal blockade in treatment periods 3 and 4 and to ensure consistency all dosing occurred between 06.00hours and 09.00hours. The primary pharmacokinetic endpoints were AUC0-t and Cmax for both budesonide and formoterol fumarate for the ITT population. A total of 88 subjects were randomised to treatment and 87 subjects completed all four treatment periods. All 88 subjects were included in the ITT and safety populations.

Statistical Comparison of PK Parameters of BUD in Study BFS-AS-103 (ITTpopulation)

Comparison	Parameter	Ratio[b]	90% Confidence Interval		RMS Error	BE (yes/no)
			Lower	Upper		
BF Spiromax (80/4.5 mcg) vs. Symbicort Turbohaler (100/6 mcg)	AUC_{0-t} (h·pg/mL)	90.0	85.3	95.0	0.214	Yes
	AUC_{0-inf} (h·pg/mL)	91.4	86.8	96.1	0.204	Yes
	C_{max} (pg/mL)	91.6	84.5	99.4	0.327	Yes
	t_{max} (min)[a]	-0.38	-2.3	0.3	NA	Yes
BF Spiromax (80/4.5 mcg) + charcoal vs. Symbicort Turbohaler (100/6 mcg) + charcoal	AUC_{0-t} (h·pg/mL)	91.3	86.5	96.3	0.214	Yes
	AUC_{0-inf} (h·pg/mL)	91.9	87.3	96.7	0.204	Yes
	C_{max} (pg/mL)	97.7	90.0	106.1	0.327	Yes
	t_{max} (min)[a]	-2.6	-4.8	-1.1	NA	Yes

BE = bioequivalence

[a] From Wilcoxon Signed Rank test.

[b] For t_{max}, this represents the estimated treatment difference.

Source: Module 5 Section 5.3.1.2 Study BFS-AS-103 CSR Table 14.2.2.5

Both in the absence of and in the presence of a charcoal blockade bioequivalence was demonstrated for AUC0-t, AUC0-inf and Cmax for budesonide as the 90% CIs for the ratios were all within the accepted range for bioequivalence (0.8, 1.25).

Confidence intervals generated for tmax demonstrated no statistically significant difference

between the products in terms of time to reach peak budesonide concentration in plasma both in the absence and in the presence of a charcoal blockade.

Statistical Comparison of PK Parameters of FOR in Study BSF-AS-103 (ITT population)

Comparison	Parameter	Ratio[b]	90% Confidence Interval		RMS Error	BE (yes/no)
			Lower	Upper		
BF Spiromax (80/4.5 mcg) vs. Symbicort Turbohaler (100/6 mcg)	AUC_{0-t} (h·pg/mL)	102.8	97.3	108.6	0.222	Yes
	AUC_{0-inf} (h·pg/mL)	101.2	96.6	105.9	0.182	Yes
	C_{max} (pg/mL)	119.3	112.6	126.3	0.23	No
	t_{max} (min)[a]	-0.04	-0.24	0.13	NA	Yes
BF Spiromax (80/4.5 mcg) + charcoal vs. Symbicort Turbohaler (100/6 mcg) + charcoal	AUC_{0-t} (h·pg/mL)	110.7	104.8	117.0	0.222	Yes
	AUC_{0-inf} (h·pg/mL)	104.2	99.5	109.2	0.182	Yes
	C_{max} (pg/mL)	137.6	129.9	145.7	0.23	No
	t_{max} (min)[a]	-0.34	-1.25	-0.03	NA	Yes

BE = bioequivalence

[a] From Wilcoxon Signed Rank test

[b] For t_{max}, this represents the estimated treatment difference

Source: **Module 5 Section 5.3.1.2 Study BFS-AS-103 CSR Table 14.2.2.5**

Both in the absence of and in the presence of a charcoal blockade bioequivalence was only demonstrated for AUC0-t and AUC0-inf for formoterol fumarate, the 90% CIs for the ratios were all within the accepted range for bioequivalence (0.8, 1.25).

In the absence of and in the presence of a charcoal blockade, Cmax for formoterol fumarate was higher for BF Spiromax than for Symbicort Turbohaler. The 90% CIs for the ratios were not within the accepted range for bioequivalence. In the absence of a charcoal blockade 90% CIs were 1.13, 1,26, in the presence of a charcoal blockade they were 1.30, 1.46.

Confidence intervals generated for tmax demonstrated no statistically significant difference between the products in terms of time to reach peak formoterol fumarate concentration in plasma both in the absence and in the presence of a charcoal blockade.

The following tables summarise the primary/key pharmacokinetic findings in the one pivotal study with the low strength of this new orally inhaled fixed-dose combination product:

Across Study Comparison of BUD Bioequivalence - Low Strength

Study / Comparison	Parameter	Ratio[b]	90% CI		RMS Error			BE (yes/no)
			Lower	Upper	Overall	BFS	ST	
Study BFS-AS-103 BF Spiromax (80/4.5 µg) vs. Symbicort Turbohaler (100/6 µg	AUC_{0-t} (h·pg/mL)	90.0	85.3	95.0	0.214			Yes
	C_{max} (pg/mL)	91.6	84.5	99.4	0.327			Yes
	t_{max} (min)[a]	-0.38	-2.3	0.3	NA			
BF Spiromax (80/4.5 µg) + charcoal vs. Symbicort	AUC_{0-t} (h·pg/mL)	91.3	86.5	96.3	0.214			Yes
	C_{max} (pg/mL)	97.7	90.0	106.1	0.327			Yes

Turbohaler (100/6 µg) + charcoal	t_{max} (min)[a]	-2.6	-4.8	-1.1	NA			

a From Wilcoxon Signed Rank test
b For t_{max}, this represents the estimated treatment difference.

Across Study Comparison of FOR Bioequivalence - Low Strength

Study / Comparison	Parameter	Ratio[b]	90% Confidence Interval		RMS Error			BE (yes/no)
			Lower	Upper	Overall	BFS	ST	
Study BFS-AS-103 BF Spiromax (80/4.5 µg) vs. Symbicort Turbohaler (100/6 µg)	AUC_{0-t} (h·pg/mL)	102.8	97.3	108.6	0.222			Yes
	C_{max} (pg/mL)	119.3	112.6	126.3	0.23			No
	t_{max} (min)[a]	-0.04	-0.24	0.13	NA			
BF Spiromax (80/4.5 µg) + charcoal vs. Symbicort Turbohaler (100/6 µg) + charcoal	AUC_{0-t} (h·pg/mL)	110.7	104.8	117.0	0.222			Yes
	C_{max} (pg/mL)	137.6	129.9	145.7	0.23			No
	t_{max} (min)[a]	-0.34	-1.25	-0.03	NA			

a From Wilcoxon Signed Rank test
b For t_{max}, this represents the estimated treatment difference.

In the pivotal study, Study BFS-AS-103, BF Spiromax 80/4.5µg and Symbicort Turbohaler 100/6µg were shown to be bioequivalent in respect of budesonide pharmacokinetic parameters, when administered both with and without charcoal blockade.

For formoterol fumarate pharmacokinetic parameters in respect of AUC, bioequivalence was shown when BF Spiromax 80/4.5µg and Symbicort Turbohaler 100/6µg were administered both with and without charcoal blockade. However peak/maximum plasma concentration, Cmax, was slightly higher following administration of BF Spiromax compared with Symbicort turbohaler, both with and without charcoal blockade.

A general overview of the findings in the six bioequivalence studies is presented below:

PK Bioequivalence Summary for BF Spiromax versus Symicort Turbohaler (the three emboldened studies in this table are the three pivotal studies in the pharmacokinetic programme of studies)

Strength/Study	With Charcoal		Without Charcoal	
	AUC_{0-t}	C_{max}	AUC_{0-t}	C_{max}
High Strength (BF Spiromax 320/9µg compared with Symbicort Turbohaler 400/12µg)				
BFS-BE-109 – pivotal study				
budesonide	**Yes**	**Yes**	**Yes**	**Yes**
formoterol	**Yes**	**Yes**	**Yes**	**Yes**
BFS-AS-105				
BUD	Yes	Yes	Yes	No
FOR	Yes	Yes	No	No
BFS-AS-107				
BUD			Yes	Yes
FOR			Yes	No
Middle Strength (BF Spiromax 160/4.5µg compared with Symbicort Turbohaler 200/6µg)				
BFS-BE-108 – pivotal study				
BUD	**Yes**	**Yes**	**Yes**	**Yes**
FOR	**Yes**	**Yes**	**Yes**	**Yes**
BFS-AS-104[a]				
BUD	No	No	No	No
FOR	No	No	No	No
Low Strength (BF Spiromax 80/4.5µg compared with Symbicort Turbohaler 100/6µg)				
BFS-AS-103 – pivotal study				
BUD	**Yes**	**Yes**	**Yes**	**Yes**
FOR	**Yes**	**No***	**Yes**	**No***

[a] this study did not use the final formulation of the Middle Strength product
* PK bioequivalence for formoterol fumarate can be claimed by use of the new formoterol fumarate drug substance and bioequivalence results from the Middle and High Strength products

Pharmacokinetic bioequivalence for budesonide, with and without charcoal blockade was observed for all strengths with the exception of two of the supportive studies:

- the high strength supportive study (study BFS-AS-105) (n=88) – initial pharmacokinetic bioequivalence study – this was considered by the Applicant to be a *spurious result* and out-of-line with other pharmacokinetic studies presented

and

- the middle strength supportive study (study BFS-AS-104) (n=90) – fourth pharmacokinetic bioequivalence study – the findings in this study resulted in a

change in the micronisation process for formoterol fumarate and a change in the grade of lactose, with subsequent modification of both the high strength and the middle strength products by inclusion of coarser formoterol fumarate particles (see study BFS-BE-110).

Data from food-interaction studies

No food effect studies have been submitted. This is acceptable since the clinical pharmacology of budesonide and formoterol fumarate has been investigated extensively in the past, is well known and has been the subject of many publications. The development of these new fixed-dose combination OIP aims to demonstrate therapeutic equivalence of this new products to appropriate reference products and the development is based on the demonstration of pharmacokinetic and/or pharmacodynamic equivalence between each strength of this fixed-dose combination, BF Spiromax and the corresponding strength of the reference product, Symbicort Turbohaler.

There are no known relevant interactions between either of these actives, budesonide and formoterol fumarate and food intake and no adverse effects of food on the rate and/or extent of absorption of either active.

Budesonide undergoes extensive first pass hepatic biotransformation, approximately 90%, to metabolites of low glucocorticoid activity (less that 1% of that of budesonide); formoterol fumarate is inactivated by conjugation.

Distribution

No studies have been submitted, which is acceptable since the clinical pharmacology of budesonide and formoterol fumarate has been investigated extensively in the past, is well known and has been the subject of many publications. The development of these new fixed-dose combination OIPs aims to demonstrate therapeutic equivalence of these new products to appropriate reference products and the development is based on the demonstration of pharmacokinetic and/or pharmacodynamic equivalence between each strength of this fixed-dose combination, BF Spiromax and the corresponding strength of the reference product, Symbicort Turbohaler.

Elimination

There is no discussion and no studies have been submitted. This is acceptable for the same reasons stated above for lack of distribution studies.

Dose proportionality and time dependencies

In vitro performance for formoterol fumarate is the same for the middle and low strength products and dose proportionality for formoterol fumarate between the middle and low strength products compared with the high strength has been established. The specifications of FPD and delivered dose of the middle and low strength products are in line with the high strength product.

However, there is a lack of an *in vitro*/*in vivo* correlation between the low strength product compared with the middle and the high strength products, due to differences in lactose grade and dosing cup size between the three strengths.

Section 2.4.4 'Discussion on clinical pharmacology' contains further details on the Applicant's justification for bridging the *in vivo* data generated from one strength to another lower

strength and on the modification of the micronisation process for the formoterol fumarate drug substance.

Special populations

No studies in special populations have been submitted, which is acceptable for the same reasons as for the lack of data on distribution and elimination. The adults recruited in the clinical programme presented (a total of nine pharmacokinetic studies and one pharmacodynamic study) were healthy volunteers. No clinical studies have been submitted in adults or adolescents with asthma or in patients with COPD.

The CHMP Guideline on orally inhaled products (CPMP/EWP/4151/00 Rev. 1) states that "*Unless justified otherwise, comparative in vitro data on flow rate dependence should be obtained with a range of flow rates. This range should be justified in relation to the intended patient population. The minimum (e.g. 10th percentile), median and maximum (e.g. 90th percentile) achievable flow rate in this patient population(s) should be investigated.*"

Taking the above into account, the Applicant submitted data on the inhalation characteristics of healthy adult volunteers (aged 18 to 45 years), adults (18 to 45 years), adolescents 12 to 17 years) and children (6 to 11 years) with asthma and adults over 50 years of age with COPD in order to bridge the findings in the clinical pharmacology studies in healthy volunteers to the target patient populations in whom this fixed-dose combination product will be used. This data aimed at showing the appropriateness of the pharmacokinetic findings obtained in healthy volunteers to support equivalence in patients with chronic obstructive pulmonary disease and in other populations with low inspiratory capacity, taking into account the differences in *in vitro* flow rates for all three strengths at low flow rates and differences in peak inspiratory flow rates between healthy volunteers and the different patient populations in whom this fixed-dose combination will be used. It was a study of peak inspiratory flow rates (PIFR) generated from the proposed Spiromax device and the Turbohaler device by various patient groups (pre- and post-enhanced device training). Four patient groups were included in the study as follows (n=50 in each of the four study groups listed):

1. Children and adolescents with asthma aged 6-17 years
2. Adults with asthma aged 18-45 years
3. Adults with COPD aged >50 years
4. Healthy volunteers aged 18-45 years

Overall results obtained from this study were presented as follows:

Peak Inspiratory Flow Rates (PIFR, L/min) Generated by Different Patient Groups Post-training Through (placebo) Spiromax and Turbohaler devices (10th, 50th and 90th Percentiles)

Study Group	Turbohaler			Spiromax		
	10th	50th	90th	10th	50th	90th
Paediatric Asthma (6-11 years; n=23)	50	67	88	58	80	98
Paediatric Asthma (12-17 years; n=27)	57	72	93	65	81	105
Adult Asthma (18-45 years; n=50)	54	82	94	66	88	104
COPD (50+ years; n=50)	38	60	84	45	68	93
Healthy volunteers (18-45 years; n=50)	77	92	102	83	104	105

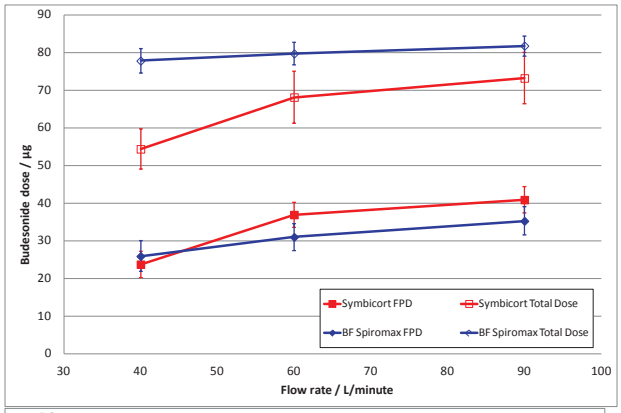
- Healthy volunteers and patients were able to generate a slightly higher inspiratory flow rate from the Spiromax device than from the Turbohaler device.
- In asthma, the 10th percentile was equal to or greater than 50L/min in children, adolescents and adults using both inhalation devices.
- In COPD, the 10th percentile was approx. 40L/min through both devices.
- The PIFR 90th percentile was between 84-105L/min for all patient groups (asthma and COPD).
- The PIFR 50th percentile was between 60-88L/min for all patient groups (asthma and COPD).
- Few subjects had a mean PIFR below 40L/min – with no clustering by age or asthma severity (as defined by the measurement of forced expiratory volume in one second (FEV_1) percent predicted
- There was little difference in PIFR between adolescents and adults with asthma with either device.
- With both devices there was a slight trend towards higher PIFR with increasing age in children with asthma and only one patient had a PIFR below 40 L/min, with no evidence of clustering at the lower ages.

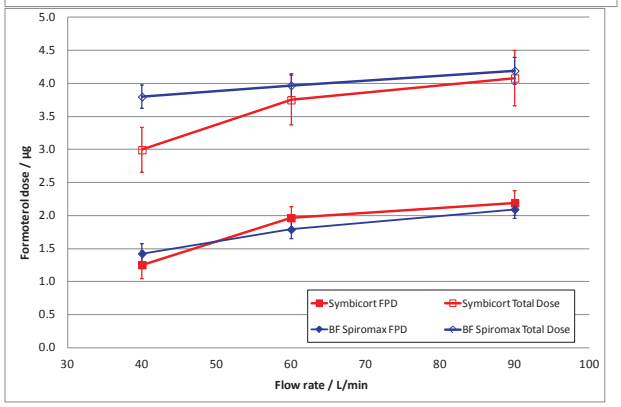
Aerodynamic particle size distribution (APSD) was evaluated over 40, 60 and 90 L/min for all three proposed strengths of the finished product.

API	Parameter	BF Spiromax			Symbicort		
		40 L/min	60 L/min	90 L/min	40 L/min	60 L/min	90 L/min
BUD	TD, % LC	94.78	97.08	99.94	70.73	85.52	93.94
	IP+PS, % LC	59.25	53.81	50.02	37.16	35.47	37.73
	FPD, % LC	31.07	38.39	44.21	29.19	45.23	51.47
	MMAD, µm	2.41	2.20	2.09	2.58	2.25	2.01
	GSD	1.86	1.94	1.98	1.78	1.83	1.95
FOR	TD, % LC	88.04	91.15	96.76	69.90	84.53	93.86
	IP+PS, % LC	57.27	51.85	49.29	37.43	35.38	38.61
	FPD, % LC	27.54	35.51	42.44	27.93	43.95	50.19
	MMAD, µm	2.39	2.18	2.11	2.63	2.30	2.08
	GSD	1.86	1.90	2.01	1.78	1.84	1.94

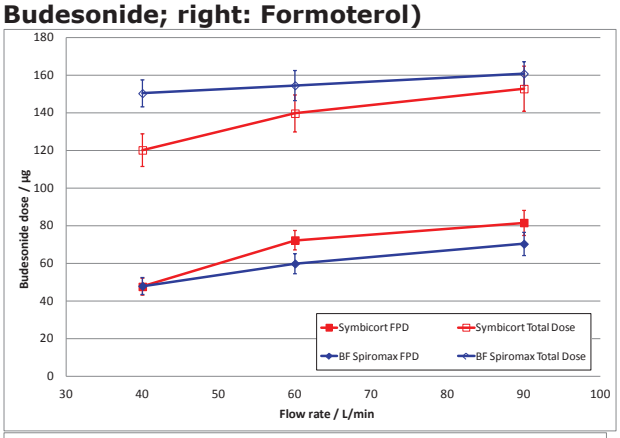
Flow rate dependency for all three proposed product strengths compared with the equivalent strength for the reference product at the aforementioned flow rates have been evaluated and graphically represented as follows:

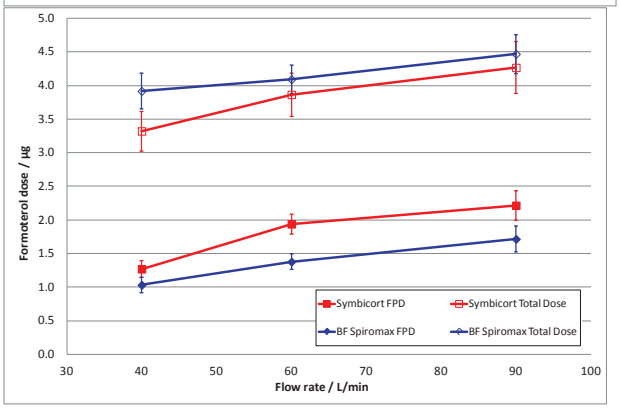
Low Strength Flow Rate Dependency of Total Dose (NGI) and FPD (left: Budesonide; right: Formoterol)



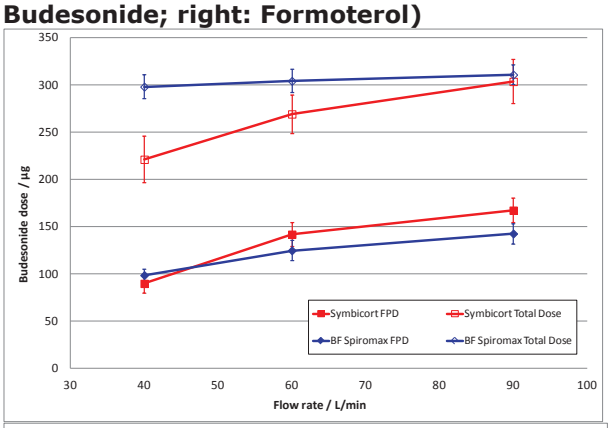


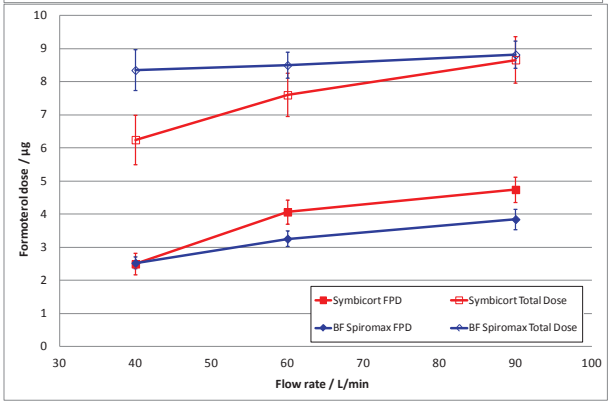
Middle Strength Flow Rate Dependency of Total Dose (NGI) and FPD (left: Budesonide; right: Formoterol)





High Strength Flow Rate Dependency of Total Dose (NGI) and FPD (left: Budesonide; right: Formoterol)





Pharmacokinetic interaction studies

No *in vitro*/*in vivo* studies have been submitted for the same reason as above. Interactions with other medicinal products are well known and well documented.

There are no known indications of any relevant metabolic interactions or any displacement reactions between either of these actives, budesonide and formoterol fumarate, neither *in vitro* nor *in vivo*.

Budesonide undergoes extensive first pass hepatic biotransformation, approximately 90%, to metabolites of low glucocorticoid activity (less that 1% of that of budesonide); formoterol fumarate is inactivated by conjugation.

2.4.3. Pharmacodynamics

Mechanism of action

Budesonide is an orally inhaled glucocorticosteroid with high local anti-inflammatory activity and a lower incidence of adverse effects than is seen with oral corticosteroids. Budesonide has been shown to decrease airways reactivity to histamine and methacholine in patients with hyperreactive airways. Inhaled budesonide is recommended for use in the management of patients with asthma.

Formoterol fumarate dihydrate is a selective long-acting β2 adrenergic agonist and exerts a preferential effect on β2 adrenergic receptors on bronchial smooth muscle to produce relaxation and bronchodilatation. Formoterol is used via the orally inhaled route in the management of patients with reversible airways obstruction. Formoterol produces bronchodilation within 1-3 minutes following inhalation, which lasts for 12 hours following a single dose. Formoterol is particularly useful in patients with reversible airways obstruction who continue to experience symptoms despite treatment with an anti-inflammatory agent such as an inhaled corticosteroid. Guidelines for the management of reversible airways obstruction and particularly asthma recommend the addition of a long-acting β2 agonist to the treatment regimen in these patients and studies have shown that the addition of a long-acting β2 agonist provides better control of asthma than increasing the dose of inhaled corticosteroid.

The mechanisms of action of the two drugs, budesonide and formoterol fumarate dihydrate are different but complementary. Budesonide and formoterol fumarate demonstrate additive effects.

Primary and Secondary pharmacology

The CHMP Guideline on orally inhaled products (CHMP/EWP/4151/00 Rev. 1) describes the development of an OIP for use in the management of asthma and COPD, including the development of a new OIP where demonstration of therapeutic equivalence to a well-known and established reference product is required, as a cascade of development from *in vitro* characterisation through pharmacokinetic studies to pharmacodynamic and/or clinical studies, as required.

As small differences were detected in Cmax for formoterol fumarate between the low strengths of BF Spiromax and Symbicort Turbohaler, the low strength was included in a single pharmacodynamic study (study BFS-AS-106) conducted to evaluate whether the pharmacokinetic differences seen in Cmax were associated with greater extrapulmonary effects of formoterol fumarate from BF Spiromax when compared with Symbicort Turbohaler.

Study BFS-AS-106: A randomised, double-blind, double-dummy, cumulative dose, four-period crossover study to evaluate the pharmacodynamic effects of Budesonide/Formoterol Spiromax Inhalation Powder and Symbicort Turbohaler administered in healthy volunteers (n=56 randomised)

This was a phase I single centre, cumulative dose study carried out in the UK.

- Primary Objective: The primary objective was to compare the pharmacodynamic (extrapulmonary) effects of BF Spiromax and Symbicort Turbohaler following cumulative delivered doses of 36µg and 72µg of formoterol administered as 1+1+2+4 inhalations of budesonide/formoterol fumarate 80/4.5µg (delivered dose) per inhalation and 1+1+2+4 inhalations of budesonide/formoterol fumarate 320/9µg (delivered dose) per inhalation, in healthy volunteers aged 18 to 45 years.

- Secondary Objective: The secondary objective was to evaluate the safety of BF Spiromax and Symbicort Turbohaler following cumulative delivered doses of formoterol fumarate of 36µg and 72µg.

All subjects had to complete a training period over two consecutive days, prior to entering the treatment phase of the study. The study assessed when they learnt how to use the BF Spiromax and Symbicort Turbohaler devices, as well as the tolerability to the two drug substances, budesonide and formoterol fumarate.

A 5- to 8-day wash-out period followed training prior to the commencement of the treatment phase and each of the four treatment days was separated from the next by a similar 5- 8-day wash-out. There were six clinic visits, including the screening and training days/visits and the total study duration for each subject was between 6 and 8 weeks.

The study saw recruitment of male and female healthy volunteers, aged 18 to 45 years, inclusive and in good general health.

Criteria for evaluation:

- Primary pharmacodynamic endpoint: Change from baseline in corrected QT interval using the Fridericia correction formula (QTcF) (msec) at 5 minutes after each of the four cumulative doses.

- Secondary pharmacodynamic endpoints:

- Change from baseline in QTcF interval (msec) at 15 minutes after each of the four cumulative doses.
- Change from baseline in corrected QT interval using the Bazzett correction formula (QTcB) (msec) at 5 minutes after each of the four cumulative doses.
- Change from baseline in QTcB interval (msec) at 15 minutes after each of the four cumulative doses.
- Baseline corrected QTcF AUC0-4hr following the administration of the last cumulative dose.
- Baseline corrected QTcB AUC0-4hr following the administration of the last cumulativedose.

- Change from baseline in the following additional parameters at 5 and 15 minutes after each of the four cumulative doses, as well as over 4 hours following the last cumulative dose:
    - Heart rate (HR) taken from vital signs
    - Systolic blood pressure (SBP)
    - Diastolic blood pressure (DBP)
    - Potassium
    - Glucose
    - HR taken from the ECG
    - QT interval (uncorrected)

- Safety and tolerability endpoints:

- The frequency of treatment-emergent adverse events (TEAEs) during and between on-site treatment-evaluation visits;
- The nature, incidence, severity and causality of spontaneously reported and elicited adverse events;
- Comparison of pre- and post-study vital signs (blood pressure and HR);
- Comparison of pre- and post-study safety laboratory assessments (i.e., routine clinical laboratory parameters);
- Comparison of pre- and post-study ECGs;
- Comparison of pre- and post-study physical examinations.

- Other study endpoints: Inspiratory flow rate

Study treatments

Treatment A: BF Spiromax 80/4.5µg and placebo Symbicort Turbohaler

Treatment B: Symbicort Turbohaler 100/6µg and placebo BF Spiromax

Treatment C: BF Spiromax 320/9µg and placebo Symbicort Turbohaler

Treatment D: Symbicort Turbohaler 400/12µg and placebo BF Spiromax

Dose of test and reference study treatments:

Test:

- BF Spiromax 80/4.5µg (budesonide 80µg and formoterol fumarate dihydrate 4.5µg inhalation powder per delivered dose); cumulative delivered dose of 36µg of formoterol administered as 1+1+2+4 inhalations with 29, 28, and 26 minutes between each set following the first inhalation set;

- BF Spiromax 320/9µg (budesonide 320µg and formoterol fumarate dihydrate 9µg inhalation

powder per delivered dose); cumulative delivered dose of 72µg of formoterol fumarate administered as 1+1+2+4 inhalations with 29, 28, and 26 minutes between each set following the first inhalation set

Reference:

- Symbicort Turbohaler 100/6µg (budesonide 100µg and formoterol fumarate dihydrate 6µg

inhalation powder per metered dose); cumulative metered dose of 48µg of formoterol fumarate administered as 1+1+2+4 inhalations with 29, 28, and 26 minutes between each set following the first inhalation set;

- Symbicort Turbohaler 400/12µg (budesonide 400µg and formoterol fumarate dihydrate 12µg inhalation powder per metered dose); cumulative metered dose of 96µg of formoterol administered as 1+1+2+4 inhalations with 29, 28, and 26 minutes between each set following the first inhalation set

Number of subjects:

Planned: Randomise 56 (14 per sequence) to ensure 52 (13 per sequence) evaluable

Analysed: Screened 124, randomised: 56, completed 52

All 56 subjects were included in the safety, ITT and PP analyses.

Treatment phase:

The randomly assigned treatment was administered by cumulative dosing of 1+1+2+4 inhalations from each device on each of the four study treatment days and on each study day serial pharmacodynamic assessments (ECG, vital signs, glucose and potassium) were measured prior to and following dosing which was then followed by a 5- to 8-day washout period between treatments.

Statistical methods:

The primary pharmacodynamic analysis was based upon a comparison of BF Spiromax and Symbicort Turbohaler with respect to the primary pharmacodynamic endpoint. The following treatments were compared:

Low strength: Treatment A (BF Spiromax 80/4.5µg) versus Treatment B (Symbicort Turbohaler 100/6µg)

High strength: Treatment C (BF Spiromax 320/9µg) versus Treatment D (Symbicort Turbohaler 400/12µg)

The following null and alternative hypotheses were used:

H_0: |µSpiromax - µSymbicort| >10msec, for at least one of the cumulative doses at either the low or high strength

versus

H_1: |Spiromax - _Symbicort| ≤10msec, for all cumulative doses at both the low and high strengths

where μSpiromax and μSymbicort represent the mean change from baseline in QTcF interval at 5 minutes after a given cumulative dose at a given strength.

The alternative hypothesis that the absolute difference in means is less than 10msec was concluded only if each of the individual null hypotheses was rejected. Each of the individual hypotheses was tested by rejecting the null hypothesis if the 90% CI for the difference in device means was contained within the equivalence bounds ±10msec controlling alpha at 0.05 for each test.

Therefore BF Spiromax and Symbicort Turbohaler were declared equivalent for each strength if the 90% CIs for the difference in treatment means for the change from baseline in QTcF interval at 5 minutes after each cumulative dose were all within the limits ±10msec.

The primary analysis for the hypotheses described above was conducted using a mixed-effect ANCOVA model with baseline (pre-dose) QTcF interval as covariate, fixed effects of sequence, period, treatment (i.e., device), cumulative dose within treatment and random effects for subject within sequence and period by subject within sequence.

The secondary pharmacodynamic endpoints were analysed using the same method as the one described above for the primary pharmacodynamic endpoint.

Safety

Each adverse event was classified using Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA). The overall incidence of adverse events, as well the incidence of TEAEs, serious adverse events (SAEs), drug-related adverse events and adverse events leading to withdrawal, were summarised by treatment group, body system and preferred MedDRA term. Prior and concomitant medication were coded according to the World Health Organisation-Drug Dictionary (WHO-DD) and the Anatomical Therapeutic Chemical (ATC) classification system. Changes in the physical examinations, clinical laboratory findings, ECGs, and vital signs (blood pressure and HR from pre- to post-study were also summarised.

Other (Inspiratory flow rate):

A listing of inspiratory flow rate was provided by subject and study time point and includes changes from baseline. Absolute values as well as changes from baseline were also summarised descriptively.

Findings:

Low Strength Comparison

The differences in mean change from baseline in QTcF, QTcB, and the uncorrected QT intervals were comparable between the two low strength products following each dosing administration for both the 5 and 15 minute post-dose assessments (see table below).

The 90% CIs for the difference in mean change from baseline in QTcB, QTcF and uncorrected QT intervals for the BF Spiromax 80/4μg compared with Symbicort Turbohaler 100/6μg at 5 minutes and 15 minutes after each of the four cumulative doses are contained within the pre-specified equivalence bounds ±10msec. In most instances, the 90% CI for the comparisons between these two low strength products included the value of zero indicating that differences were not statistically significant.

The 90% CIs for the difference in maximum change from baseline after the last cumulative dose and standardized area under the curve between 0 and 4 hours (AUC_{0-4}) for QTcB, QTcF

and uncorrected QT intervals for BF Spiromax 80/4.5µg and Symbicort Turbohaler 100/6µg, are also contained within the equivalence bounds ±10msec.

For the secondary pharmacodynamic variables, HR (measured both from vital signs and ECG), SBP, DBP, blood glucose and serum potassium, all observed differences were small and in the opinion of the Applicant, not clinically meaningful. In most instances, the 90% CI for the comparisons between the test and reference products included the value of zero and were not statistically significant.

Comparison of QT Intervals After the Low Doses in Study BFS-AS-106 (PP population)

Comparison	Parameter	Dose	Treatment difference[a]	90% Confidence Interval		Equivalent ±10 msec (yes/no)
				Lower	Upper	
BF Spiromax (80/4.5 mcg) vs. Symbicort Turbohaler (100/6 mcg) (PP=56)	QTcF 5 mins (msec)	1	2.031	-1.112	5.175	Yes
		2	0.711	-2.392	3.814	Yes
		3	0.265	-2.838	3.367	Yes
		4	-0.631	-3.747	2.484	Yes
	QTcF 15 mins (msec)	1	-1.298	-4.352	1.756	Yes
		2	1.002	-2.065	4.069	Yes
		3	3.034	-0.020	6.087	Yes
		4	3.355	0.301	6.408	Yes
	Maximum change in QTcF		2.951	0.049	5.853	Yes
	QTcF AUC_{0-4}		2.101	-0.257	4.459	Yes
	QTcB 5 mins (msec)	1	3.235	-0.839	7.309	Yes
		2	1.872	-2.149	5.894	Yes
		3	0.690	-3.332	4.712	Yes
		4	1.145	-2.894	5.183	Yes
	QTcB 15 mins (msec)	1	-1.555	-5.551	2.442	Yes
		2	1.670	-2.344	5.684	Yes
		3	4.141	0.144	8.137	Yes
		4	5.152	1.156	9.149	Yes
	Maximum change in QTcB		3.666	-0.366	7.699	Yes
	QTcB AUC_{0-4}		3.212	0.375	6.049	Yes
	Uncorrected QT 5mins (msec)	1	0.156	-3.442	3.754	Yes
		2	-0.959	-4.512	2.595	Yes
		3	0.327	-3.227	3.880	Yes
		4	-3.167	-6.735	0.401	Yes
	Uncorrected QT 15 mins (msec)	1	0.286	-3.343	3.916	Yes
		2	0.922	-2.723	4.567	Yes
		3	2.034	-1.595	5.663	Yes
		4	1.113	-2.517	4.742	Yes
	Maximum change in Uncorrected QT		0.809	-2.386	4.005	Yes
	Uncorrected QT AUC_{0-4}		0.247	-2.507	3.001	Yes

[a] From ANCOVA.

Source: **Module 5 Section 5.3.4.1 Study BFS-AS-106 CSR Table 14.2.2.14**

High Strength Comparison

The 90% CI for the difference in mean change from baseline in QTcB and QTcF intervals for the high strength treatments at 5 minutes and 15 minutes after each of the four cumulative doses are contained within the pre-specified equivalence bounds ±10msec (see table below). In most instances, the 90% CI for the comparisons between BF Spiromax 320/9µg and Symbicort Turbohaler 400/12µg included the value of zero indicating that differences were not statistically significant.

The 90% CIs for the difference in mean change from baseline in the uncorrected QT interval for the high strength treatments were (-12.788, -5.605) at 5 minutes after the last cumulative dose, (-10.928, -3.581) at 15 minutes after the third cumulative dose, and (-12.262, -4.920) at 15 minutes after the last cumulative dose. All other 90% CIs at 5 minutes and 15 minutes were contained within the equivalence bounds ±10msec.

The 90% CIs for the difference in maximum change from baseline after the last cumulative dose and standardised AUC_{0-4} for QTcB, QTcF and uncorrected QT intervals for BF Spiromax 320/9µg and Symbicort Turbohaler 400/12µg are contained within the equivalence bounds ±10msec.

For the secondary pharmacodynamic variable of HR the observed differences between the two high strength treatments at 5 minutes and 15 minutes after each of the four cumulative doses were small (approximately 3 beats per minute (bpm) or less) at the therapeutic doses of formoterol fumarate (i.e., a delivered dose of ≤18µg of formoterol) and in the opinion of the Applicant were not thought to be clinically meaningful. At supra-therapeutic doses of formoterol fumarate (i.e., a delivered dose of ≥36µg of formoterol), the observed differences in heart rate, as well as in maximum change from baseline and standardized AUC_{0-4}, were again small (approximately 6 bpm or less for heart rate from vital signs and approximately 4 bpm or less for heart rate from the ECG). The difference between treatments for heart rate from the ECG did not reach the clinically meaningful threshold of 5 bpm even at supra-therapeutic formoterol doses.

For the secondary pharmacodynamic variable of blood glucose the observed differences in glucose measurements between BF Spiromax 320/9µg and Symbicort Turbohaler 400/12µg were small (approximately 0.1 mmol/L or below) at therapeutic doses of formoterol fumararte (i.e., a delivered dose of formoterol of ≤18µg) and not clinically meaningful. At therapeutic doses, the 90% CI for the comparisons between BF Spiromax 320/9µg and Symbicort Turbohaler 400/12µg included zero and the differences were not statistically significant. While greater effects with BF Spiromax 320/9µg were observed at supra-therapeutic doses of formoterol (i.e., a delivered dose of formoterol of ≥36µg), the observed differences in glucose measurements, as well as in the maximum change from baseline and standardised AUC_{0-4}, did not exceed approximately 0.3-0.4 mmol/L.

For the secondary pharmacodynamic variables, SBP and DBP (and in most instances, the 90% CI for the comparisons between the test and reference products included zero and were not statistically significant) and serum potassium, all observed differences were small and in the opinion of the Applicant, not clinically meaningful.

Comparison of QT Intervals After the High Doses in Study BFS-AS-106 (PP population)

Comparison	Parameter	Dose	Treatment difference[a]	90% Confidence Interval		Equivalent ±10 msec (yes/no)
				Lower	Upper	
BF Spiromax (320/9 mcg) vs. Symbicort Turbohaler (400/12 mcg) (PP=56)	QTcF 5 mins	1	-0.342	-3.470	2.785	Yes
		2	0.285	-2.843	3.414	Yes
		3	-2.022	-5.178	1.134	Yes
		4	-3.448	-6.603	-0.293	Yes
	QTcF 15 mins	1	1.325	-1.754	4.403	Yes
		2	1.032	-2.048	4.111	Yes
		3	-2.171	-5.278	0.936	Yes
		4	-3.500	-6.606	-0.394	Yes
	Maximum change in QTcF		-1.180	-4.146	1.786	Yes
	QTcF AUC_{0-4}		-1.275	-3.688	1.139	Yes
	QTcB 5 mins	1	0.845	-3.208	4.897	Yes
		2	2.777	-1.278	6.832	Yes
		3	0.431	-3.659	4.520	Yes
		4	-0.014	-4.102	4.074	Yes
	QTcB 15 mins	1	1.985	-2.040	6.012	Yes
		2	4.168	0.138	8.197	Yes
		3	0.506	-3.560	4.571	Yes
		4	-0.899	-4.963	3.164	Yes
	Maximum change in QTcB		2.016	-2.103	6.135	Yes
	QTcB AUC_{0-4}		2.109	-0.796	5.014	Yes
	Uncorrected QT 5 mins	1	-2.567	-6.128	0.994	Yes
		2	-4.150	-7.712	-0.589	Yes
		3	-6.198	-9.792	-2.605	Yes
		4	-9.196	-12.788	-5.605	No
	Uncorrected QT 15 mins	1	-0.264	-3.835	3.394	Yes
		2	-5.453	-9.093	-1.814	Yes
		3	-7.255	-10.928	-3.581	No
		4	-8.591	-12.262	-4.920	No
	Maximum change in Uncorrected QT		-5.011	-8.241	-1.781	Yes
	Uncorrected QT AUC_{0-4}		-6.795	-9.574	-4.016	Yes

[a] From ANCOVA

Source: **Module 5 Section 5.3.4.1 Study BFS-AS-106 CSR Table 14.2.2.14**

According to the Applicant, based on the results of this pharmacodynamic study, low strength BF Spiromax and Symbicort Turbohaler showed to be equivalent as defined in the protocol. Therefore the small pharmacokinetic differences in Cmax for formoterol fumarate observed in the pivotal pharmacokinetic study (study BFS-AS-103) were not associated with clinically meaningful pharmacodynamic differences.

A higher formoterol Cmax was observed with all three strengths for BF Spiromax (low, middle and high) compared with Symbicort Turbohaler. As explained in section 2.4.2 'Pharmacodynamics', subsequent further *in vitro* evaluation of BF Spiromax aiming at

achieving pharmacokinetic bioequivalence for formoterol fumarate C_{max} suggested that a change in the micronisation process for the formoterol fumarate drug substance, such that a larger particle would be produced, might help achieve bioequivalence for all formoterol fumarate comparisons. This hypothesis was tested and validated in the pilot pharmacokinetic study carried out with the middle strengths of BF Spiromax and Symbicort Turbohaler (see study BFS-BE-110).

2.4.4. Discussion on clinical pharmacology

The clinical pharmacology of budesonide and formoterol fumarate has been investigated extensively in the past, is well known and has been the subject of many publications. The development of these new fixed-dose combination OIPs aims to demonstrate therapeutic equivalence of these new products to appropriate reference products and the development is based on the demonstration of pharmacokinetic and/or pharmacodynamic equivalence between each strength of this fixed-dose combination, BF Spiromax and the corresponding strength of the reference product, Symbicort Turbohaler.

The Applicant initially requested indications for use in adults and adolescents with asthma and in adults with COPD. The clinical dossier comprises nine pharmacokinetic studies and one pharmacodynamic study, all carried out in male and female healthy volunteers, aged between 18 and 45 years and one pharmacodynamic study in children with asthma, aged 6 to 11 years.

The study design with recruitment of healthy adult male and female volunteers, the sampling schedules, pharmacokinetic endpoints and analyses for comparison of all pharmacokinetic profiles are acceptable for studies of this type.

The CHMP Guideline on orally inhaled products (CPMP/EWP/4151/00 Rev. 1) does state that pharmacokinetic studies should be carried out in the intended patient population. However, it is considered that healthy adult volunteers without the bronchoconstriction of asthma and who are less variable are more discriminative than patients with asthma, as bronchoconstriction of the airways in the patient with asthma may result in greater central pulmonary deposition and two inhaled products then appearing to be more similar that they actually are. Furthermore although the expiratory capacity in patients with asthma is compromised, the inspiratory capacity is much less so and generally similar to that of healthy volunteers. Therefore, the CHMP concluded that the recruitment of healthy volunteers in the bioequivalence studies described is acceptable.

The Applicant submitted additional data on the inhalation characteristics of healthy adult volunteers, adults, adolescents and children with asthma and adults over 50 years of age with COPD in order to bridge the findings in the clinical pharmacology studies in healthy volunteers to the target patient populations in whom this fixed-dose combination product will be used. Although the elderly were not studied *per se*, the inhalation characteristics in patients with COPD and over 50 years of age were and this is acceptable in the lack of a specific study of the elderly over 65 years of age.

The CHMP concluded the following:

- Regarding the use in COPD, it would appear that regardless of age and underlying disease severity, children, adolescents and adults with asthma, as well as patients with COPD can achieve inspiratory flow rates through both the Spiromax device and Turbohaler device.

- While flow through both devices was lower in patients with asthma or COPD relative to healthy volunteers, the mean PIFR achieved by asthma and COPD patients was over 60 L/min, flow rates at which the Spiromax device and the Turbohaler device are known to deliver comparable amounts of drug to the lungs (pharmacokinetic studies with the high strength and middle strength products, Study BFS-BE-109 (pivotal study) and Study BFS-BE-108 (pivotal study), respectively) and at which optimal drug deposition in the lung is achieved with the Turbohaler device.
- Very few patients had PIFRs below 40 L/min. When PIFRs were less than 40 L/min there appeared to be no clustering by age or disease severity.

In the lack of appropriate clinical data in children, the requirement of Section 9 of the CHMP Guideline on orally inhaled products (CHMP/EWP/4151/00 Rev. 1) in respect of the interpolation from data generated in adults in the light of specific studies in children having been carried out, which states: *"For adolescents aged between 12 and 17 years, interpolation from data generated in studies in adults may be possible if specific studies have been carried out in children less than 12 years of age. If this is not possible a sufficient number of adolescents should be recruited to the adult studies such that the entire age range of intended use (12 years through to the elderly) has been studied. Stratification into a 12 to 17 years age group and 18 years and above is not necessarily required; however data generated (both efficacy and safety data) from the two age groups should be documented and analysed separately, if possible. If studies have not been carried out in children (less than 12 years of age) authorisation in adolescents may require the generation of clinical data in the adolescent as a specific sub-population…"* cannot be met. Therefore at this stage in the development of this fixed-dose combination product, as neither children nor adolescents have been studied appropriately in the development programme submitted with these applications, the CHMP recommended that the this product should not be authorised for use in adolescents at this time and that the lower limit of the age range for use of this fixed-dose combination should be 18 years. As the reference product, containing the same drug substances, is authorised for use in adolescents there is a sizeable risk, as there is with children 12 years of age and younger, that this new product will also be used "off-licence" in adolescents. In order to mitigate this risk, sections 4.1 and 4.2 of the Summary of Product Characteristics (SmPC) state that DuoResp Spiromax is indicated in adults 18 years and above only and in addition section 4.2 states that DuoResp Spiromax is not indicated for use in children, 12 years of age and younger or adolescents, 13 to 17 years of age. The package leaflet has been updated accordingly.

The CHMP recommended that further development of this new fixed-dose combination product in children and adolescents should be considered particularly in the light of this combination containing an inhaled corticosteroid. In addition, the CHMP recommended that demonstration of therapeutic equivalence in respect of both efficacy and safety and an appropriate benefit/risk balance in this age group should be demonstrated should the Applicant seek approval of the lower strength fixed-dose combination in the future.

Although the original middle strength study, Study BFS-AS-104, ultimately designated a supportive study, failed to demonstrate pharmacokinetic bioequivalence in any of the pharmacokinetic comparisons, the relative difference between BF Spiromax and Symbicort Turbohaler was disproportionally greater for formoterol fumarate Cmax and this was seen for all three strengths. This consistency was seen across strengths.

The Applicant claimed the low strength product (80/4.5µg) using the proposed modified micronisation process to the larger, coarser particle size, without conducting a further

pharmacokinetic study. The Applicant based this decision on the *in vitro* performance of the three strengths, extrapolation from the high and middle strength pivotal studies (studies BFS-BE-109 and BFS-BE-108, respectively), and the consistency seen across the three strengths in respect of the device, formulation and manufacturing process (except for the differences in lactose grade and dosing cup size between the three strengths).

In vitro performance for formoterol fumarate was the same for the middle and low strength products and dose proportionality for formoterol fumarate between the middle and low strength products compared with the high strength has been established. The specifications of FPD and delivered dose of middle and low strength products were in line with the high strength product.

However, there was a lack of an *in vitro*/*in vivo* correlation between the low strength product compared with the middle and the high strength products, due to differences in lactose grade and dosing cup size between the three strengths. The lack of a pharmacokinetic study with the low strength product is not considered acceptable by the CHMP.

The Applicant stated that the approach of bridging the *in vivo* data generated from one strength to another lower strength based only on the *in vitro* data was already accepted in the approval of a fixed-dose combination inhalation powder containing fluticasone propionate and salmeterol xinafoate (inhalation powder, pre-dispensed, 50/250 µg and 50/500 µg) and approved at national level. The approval of this product was based on the *in vivo* data generated from a pharmacokinetic study with charcoal blockade using the 50/500µg product and on the *in vitro* quality data in the absence of a pharmacokinetic study without charcoal blockade for the 50/500µg product (and without a pharmacokinetic study data for the 50/250µg strength product).

The CHMP considered that reference to another previously authorised product was not an acceptable justification for the Applicant's proposed approach to bridge *in vivo* data generated from one strength to another lower strength based only on the *in vitro* data.

The CHMP noted that the modification of the micronisation process for formoterol fumarate drug substance, such that a larger particle is produced, resulted in a lowering of the CIs not only for formoterol fumarate but also for budesonide and for the middle strength product, with the exception of Cmax without charcoal for formoterol fumarate. The CIs did not include unity. The pharmacokinetic data generated were consistently lower for BF Spiromax than for the reference product, Symbicort Turbohaler, particularly for budesonide.

The *in vitro* performance of the BF Spiromax batch was inferior to the Symbicort Turbohaler batch with regards to FPD. If batches of the two products which were more similar *in vitro* characteristics had been used, unity might have been included in the confidence intervals.

The CHMP therefore concluded that:

- The two pivotal pharmacokinetic studies in the high strength (320/9 µg per dose) and the middle strength (160/4.5 µg per dose), carried out with the proposed modified micronisation process to the larger, coarser particle size, demonstrated equivalence between BF Spiromax and Symbicort Turbohaler for all comparisons both with and without a charcoal blockade. The change in the micronisation process resulted in some slight lowering of $C_{max,}$ in the absence of charcoal blockade, for both formoterol fumarate (as required from earlier study results) and budesonide in BF Spiromax such that equivalence for all comparisons was shown.

- With regard to the low strength product, 80/4.5 µg per dose, the Applicant claimed this strength using the proposed modified micronisation process to the larger, coarser particle size, but without any further pharmacokinetic study. Instead the Applicant presents a pharmacodynamic systemic safety study to address the findings in the low strength pivotal pharmacokinetic study (Study BFS-AS-106). However, there is a lack of an *in vitro/in vivo* correlation between the low strength product compared with the middle and the high strength products, due to differences in lactose grade and dosing cup size between the three strengths. Therefore, the lack of a pharmacokinetic/pharmacodynamic study or other appropriate *in vivo* study with the low strength product (80/4.5 µg per dose) with the formulation micronised by an alternative micronisation process resulting in larger and coarser particles, which was proposed as the final formulation for this low strength, was not considered acceptable by the CHMP.

Given the lack of a pharmacokinetic study/other clinical study to conclusively demonstrate the equivalence of the low strength (80/4.5) of DuoResp Spiromax with the low strength of the reference product, the Applicant withdrew the lower strength of this fixed-dose combination.

As small differences were detected in Cmax for formoterol fumarate between the low strengths of BF Spiromax and Symbicort Turbohaler in the pharmacokinetic study (study BFS-AS-103), the low strength was included in a single pharmacodynamic study (BFS-AS-106) conducted to evaluate whether the pharmacokinetic differences seen in Cmax were associated with greater extrapulmonary effects of formoterol fumarate from BF Spiromax when compared with Symbicort Turbohaler. This progression through pharmacokinetics to a pharmacodynamic study(ies) is appropriate and in line with the CHMP Guideline on orally inhaled products (CHMP/EWP/4151/00 Rev. 1).

The study design, objectives and endpoints of Study BFS-AS-106 are acceptable and the findings correlate with the pharmacokinetic profile for formoterol fumarate seen in the pharmacokinetic studies presented in respect of the low strength (study BFS-AS-103). For the majority of the pharmacodynamic endpoints assessed in Study BFS-AS-106, greater changes were observed in the measured parameters at 5 minutes post-dose than at 15 minutes post-dose which fits with the rapid rise and fall seen in formoterol fumarate Cmax. This pattern of change occurred following successively higher doses up to the administration of the last cumulative dose, indicating that the changes in pharmacodynamic measures were driven by administration of the next higher dose rather than by carryover effects from the earlier, lower dose in the cumulative dosing.

2.4.5. Conclusions on clinical pharmacology

The clinical pharmacology of budesonide and formoterol fumarate has been investigated extensively in the past, is well known and has been the subject of many publications.

The study design with recruitment of healthy adult male and female volunteers, the sampling schedules, pharmacokinetic endpoints and analyses for comparison of all pharmacokinetic profiles are acceptable for studies of this type.

Although the elderly were not studied per se, the inhalation characteristics in patients with COPD and over 50 years of age were and this is acceptable in the lack of a specific study of the elderly over 65 years of age.

At this stage in the development of this fixed-dose combination product, as neither children nor adolescents have been studied appropriately in the development programme submitted with this application, the CHMP recommended that the this product should not be authorised for use in adolescents at this time and that the lower limit of the age range for use of these fixed-dose combinations should be 18 years. The applicant agreed to update the product information accordingly.

The CHMP recommended that further development of this new fixed-dose combination product in children and adolescents should be considered particularly in the light of this combination containing an inhaled corticosteroid. In addition, the CHMP recommended that demonstration of therapeutic equivalence in respect of both efficacy and safety and an appropriate benefit/risk balance in this age group should be demonstrated should the Applicant seek approval of the lower strength fixed-dose combination in the future.

The two pivotal pharmacokinetic studies in the high strength (320/9 µg per dose) and the middle strength (160/4.5 µg per dose), carried out with the proposed modified micronisation process to the larger, coarser particle size, demonstrated equivalence between BF Spiromax and Symbicort Turbohaler for all comparisons both with and without a charcoal blockade. The change in the micronisation process resulted in some slight lowering of Cmax, in the absence of charcoal blockade, for both formoterol fumarate (as required from earlier study results) and budesonide in BF Spiromax such that equivalence for all comparisons was shown.

The lack of an *in vitro*/*in vivo* correlation between the low strength product (80/4.5 µg per dose) compared with the middle and the high strength products, due to differences in lactose grade and dosing cup size between the three strengths is of concern. Therefore, the lack of a pharmacokinetic/pharmacodynamic study or other appropriate *in vivo* studies with the low strength product with the formulation micronised by an alternative micronisation process resulting in larger and coarser particles, which was proposed as the final formulation for this low strength, was not considered acceptable by the CHMP.

Given the lack of a pharmacokinetic study/other clinical study to conclusively demonstrate the equivalence of the low strength (80/4.5) of DuoResp Spiromax with the low strength of the reference product, the Applicant withdrew the lower strength of this fixed-dose combination and stated in writing that they will provide further data in support of the re-formulated low strength in due course.

2.5. Clinical efficacy

The development of DuoResp Spiromax is based on the demonstration of pharmacokinetic equivalence between each strength of this fixed-dose combination, BF Spiromax and the corresponding strength of the reference product, Symbicort Turbohaler. Nine pharmacokinetic studies and one pharmacodynamic study have been carried out in adults or adolescents.

The clinical efficacy of budesonide and formoterol fumarate dihydrate has been investigated extensively, is well known and has been the subject of many publications.

2.5.1. Discussion on clinical efficacy

The clinical development was performed in line with the CHMP Guideline on orally inhaled products (CHMP/EWP/4151/00 Rev. 1). The clinical development of BF Spiromax aims to

demonstrate therapeutic equivalence of this new product to the reference product authorised in a Member State or in the Community on the basis of a complete dossier. The development is based on the demonstration of pharmacokinetic equivalence between each strength of this fixed-dose combination, BF Spiromax4 and the corresponding strength of the reference product, Symbicort Turbohaler.

2.5.2. Conclusions on the clinical efficacy

The presence of clinical efficacy studies comparing the test and reference products in adults or adolescents is not required since the clinical efficacy of budesonide and formoterol fumarate dihydrate has been investigated extensively, is well known and has been the subject of many publications. Moreover, this is in line with the CHMP Guideline on orally inhaled products (CHMP/EWP/4151/00 Rev. 1) since equivalence has been demonstrated for the high strength (320/9 µg per dose) and the middle strength (160/4.5 µg per dose).

The two pivotal pharmacokinetic studies in the high strength (320/9 µg per dose) and the middle strength (160/4.5 µg per dose) demonstrated equivalence between BF Spiromax and Symbicort Turbohaler for all comparisons both with and without a charcoal blockade

However the pharmacokinetic studies and other clinical studies presented were not sufficient to conclusively demonstrate the equivalence of the low strength (80/4.5) of DuoResp Spiromax with the low strength of the reference product. Therefore, the Applicant withdrew the lower strength of this fixed-dose combination.

There is no conclusive data on the equivalence of DuoResp Spiromax with the reference product in children and adolescents and therefore there is a lack of demonstration of a positive benefit/risk balance in this population. Therefore, the applicant agreed to limit the use of DuoResp Spiromax to adults aged 18 and older.

The CHMP recommended that further development of this new fixed-dose combination product in children and adolescents should be considered should the Applicant seek approval of the lower strength fixed-dose combination. In addition, the CHMP recommended that demonstration of therapeutic equivalence in respect of both efficacy and safety and an appropriate benefit/risk balance in this age group should be demonstrated should the Applicant seek approval of the lower strength fixed-dose combination in the future.

2.6. Clinical safety

The clinical safety of budesonide and formoterol fumarate dihydrate has been investigated extensively, is well known and has been the subject of many publications.

The Applicant has assessed and presented the safety data generated in the clinical pharmacology studies presented in support of these applications. No Phase III safety studies in adults, including long-term safety studies, have been included in the submitted dossier.

Systemic effects of the inhaled corticosteroid, budesonide, have been assessed in children aged 6 to 11 years in study BFS-AS-305 (see below). Systemic effects of the long-acting β2 agonist, formoterol fumarate have been assessed in Study BFS-AS-106 (see section 2.4.3 'Pharmacodynamics').

Patient exposure

Overall, 628 healthy adult volunteers and 77 children with persistent asthma received at least one dose of a study treatment in the clinical development programme presented for BF Spiromax.

In the single dose pharmacokinetic studies 268 subjects received the high strength product (320/9µg per actuation), 198 received the middle strength product (160/4.5µg per actuation) and 106 received the low strength product (80/4.5µg per actuation).

A total of 56 subjects received cumulative doses of high and low strength products in the pharmacodynamic study.

A total of 77 children aged 6 to 11 years received 2-weeks treatment with the low strength product in the Phase III safety study on this young age group.

Adverse events

The pharmacokinetic studies were all single dose crossover studies and provided very limited safety data. The nature and intensity of AEs for BF Spiromax was very similar to that for Symbicort Turbohaler. Headache was amongst the most common AEs in each of the pharnacokinetic studies.

Study BFS-AS-106 involved cumulative doses of 36µg and 72µg of formoterol fumarate administered as 1+1+2+4 inhalations from BF Spiromax 80/4.5µg per inhalation (delivered dose) and Symbicort Turbohaler 100/6µg per inhalation (metered dose) and 1+1+2+4 inhalations from BF Spiromax 320/9µg per inhalation (delivered dose) and Symbicort Turbohaler 400/12µg per inhalation (metered dose).

The AE profile in this study showed that nature and intensity of AEs for both strengths of BF Spiromax was similar to that of the corresponding strengths of Symbicort Turbohaler. Given the cumulative dose design of this study, it was expected that there would be pharmacologically predictable AEs (e.g., tremor, palpitations) with both BF Spiromax and Symbicort Turbohaler, especially at the highest cumulative administered doses. However pharmacologically predictable AEs occurred infrequently with both strengths of BF Spiromax and Symbicort Turbohaler. The most common pharmacologically predictable AEs were tremor of the hand and dizziness. These occurred at similar frequencies with BF Spiromax relative to Symbicort Turbohaler with the exception of tremor of the hand, which occurred slightly more frequently with BF Spiromax 80/4.5µg (4 subjects) than with Symbicort Turbohaler 100/6µg (1 subject) but at a similar incidence with BF Spiromax 320/9µg (6 subjects) and Symbicort Turbohaler 400/12µg (5 subjects). Of note, the pharmacologically predictable AEs with BF Spiromax 320/9µg and Symbicort Turbohaler 400/12µg were primarily reported following supra-therapeutic doses of formoterol (i.e., a delivered dose of formoterol of ≥ 36µg).

Study BFS-AS-305 was the only repeat dose study presented. Prepubescent children with asthma received BF Spiromax 80/4.5µg (delivered dose), Symbicort Turbohaler 100/6µg (metered dose) or placebo in a randomised, double blind study. Each treatment was administered as two inhalations in the morning and evening for 14 days.

The AE profile confirmed a similar safety profile for BF Spiromax 80/4.5µg and Symbicort Turbohaler 100/6µg with 8 (10.8%) subjects experiencing at least one AE on BF Spiromax compared with 6 subjects (8.0%) on Symbicort Turbohaler and 11 subjects (14.7%) on placebo. Cough was the most common treatment-emergent AE, reported for 1 subject (1.4%) after BF Spiromax, 2 subjects (2.7%) after Symbicort Turbohaler and 6 subjects (8.0%) after placebo. All other AEs were isolated occurrences in only one subject. None of

the treatment-emergent AEs reported during the study were considered treatment related. In addition there were no abnormal findings during the oropharyngeal examination at any visit in any treatment group.

Serious adverse event/deaths/other significant events

No deaths were reported. Two serious adverse events (SAEs) were reported in Study BFS-AS-305:

- One subject (Subject 0009) experienced gastroenteritis during BF Spiromax 80/4.5µg treatment; this SAE resolved after 2 days and was considered unrelated to study treatment.
- The second subject (Subject 0042) experienced an asthma exacerbation during placebo treatment. This SAE caused the subject to discontinue and was ongoing at the final visit.

One SAE was reported in Study BFS-BE-110:

- One subject (Subject 1012) had an SAE of cranial traumatism with loss of consciousness and amnesia following a motor accident. This resolved within 11 days and was considered unrelated to study treatment.

Safety in special populations

A Phase III single centre study in prepubescent children with persistent asthma, aged 6 to 11 years (study BFS-AS-305) was carried out to evaluate the systemic effects of BF Spiromax and Symbicort Turbohaler in this young age group (see details below). No safety studies have been presented in adolescents.

Study BFS-AS-305: A *double blind, double dummy, randomised, placebo- and active-controlled, three-way crossover study to evaluate the effect of Budesonide/Formoterol Spiromax 80/4.5µg Inhalation Powder and Symbicort Turbohaler 100/6µg on the short-term lower leg growth rate in prepubescent children with persistent asthma* (n=77 randomised)

This was a randomised, double-blind, placebo-controlled, two-week, crossover study to evaluate the short-term effect of the inhaled corticosteroid, budesonide on lower leg growth rate (LLGR) through knemometry and to evaluate the effects of budesonide on the hypothalamic pituitary adrenocortical (HPA) axis. BF Spiromax 80/4.5µg, Symbicort Turbohaler 100/6µg and placebo were administered in a dose of two inhalations twice daily.

- Primary Objective: To demonstrate non inferiority of BF Spiromax 80/4.5µg relative to Symbicort Turbohaler 100/6µg on short-term growth rate of the right lower leg as measured by knemometry in prepubescent children with persistent asthma.

- Secondary Objectives: Assess the safety and tolerability of BF Spiromax and Symbicort Turbohaler; assess 24-hour urinary cortisol excretion during treatment with BF Spiromax relative to Symbicort Turbohaler; assess short-term right LLGR and 24-hour urinary cortisol excretion with BF Spiromax relative to Symbicort Turbohaler.

Criteria for evaluation:

Primary efficacy endpoint:

- growth rate of the right lower leg as measured by knemometry after 2 weeks of study treatment.

Other endpoints:

- inspiratory flow rates measured at each visit
- morning and evening peak expiratory flow (PEF) over the 2-week treatment period
- *rescue-free* days over the 2-week treatment period

Safety:

- 24-hour urinary cortisol excretion at the end of each treatment period
- blood pressure and HR at the beginning and end of each treatment period
- physical examinations before and at the end of the study
- oropharyngeal examinations at all visits for evidence of oral candidiasis
- the incidence of AEs throughout the study

Study treatments:
Children were randomised to one of six treatment sequences containing the following treatment arms:

- Treatment A: BF Spiromax 80/4.5µg and placebo Symbicort Turbohaler – two inhalations of each in the morning and two inhalations of each in the evening (twice daily dosing)
- Treatment B: Symbicort Turbohaler 100/6µg and placebo BF Spiromax – two inhalations of each in the morning and two inhalations of each in the evening (twice daily dosing)
- Treatment C: Placebo BF Spiromax and placebo Symbicort Turbohaler – two inhalations of each in the morning and two inhalations of each in the evening (twice daily dosing)

Treatment Periods: The study treatment periods were preceded by a 14-day run-in period; each treatment period was 14 days duration with a 14-day washout between each treatment period.

Number of subjects:

Planned: approximately 78 (13 per sequence group) children were enrolled to ensure that a minimum of 72 (12 per sequence group) children completed all dosing periods and all critical assessments.

Randomised/safety population: 77 (100%)

ITT population: 76 (98.7%)

PP population (efficacy assessments): 75 (97.4%)

Urinary cortisol population: 19 (24.7%)

Modified urinary cortisol population: 73 (98.4%)

Completed all three treatment periods: 73 (98.4%)

Statistical methods:

Sample Size: A sample size of 72 (12 per sequence group) evaluable subjects was required to assure a power of 90% to detect a difference in growth rate of no more than 0.20 mm/week, which was considered to be the non-inferiority margin for the difference between BF Spiromax and Symbicort Turbohaler, with a within-subject standard deviation of 0.275 mm/week and a one-sided significance level of 2.5%. This assumed that the true mean difference between BF Spiromax and Symbicort Turbohaler in the short-term LLGR was 0.05 mm/week. Estimating a drop-out rate of about 5-10%, approximately 78 (13 per sequence group) prepubescent children with persistent asthma were to be enrolled in this study. Any subject who withdrew after randomisation was not replaced.

Primary endpoint – Systemic safety: The short-term LLGR as measured by knemometry of the right lower leg [mm/week] was compared between BF Spiromax and Symbicort Turbohaler via a 97.5% one-sided confidence interval derived for treatment difference from a crossover ANOVA model allowing for fixed effects due to treatment, sequence and period and a random effect of subject within sequence. A non-inferiority analysis was performed to demonstrate that BF Spiromax is not inferior to Symbicort Turbohaler in short-term LLGR. Non-inferiority was demonstrated if the lower limit of the 97.5% one-sided confidence interval for the treatment difference in the short-term LLGR (BF Spiromax minus Symbicort Turbohaler) was greater than -0.20 mm/week. The PP population was the primary population for this analysis and the ITT population was the secondary population.

Secondary endpoint – Systemic safety: The urinary cortisol (UC) population was the primary population for analyses of 24-hour urinary cortisol excretion and cortisol/creatinine ratio, the ITT Population was the secondary. However, the number of subjects who met the criteria for inclusion in the UC population was <25% (n=19) of the overall population, thus making it difficult to draw meaningful conclusions. As a result, a modified urine cortisol (MUC) population was defined in which the only individual values excluded were those associated with an inadequate collection (based on examination of both the urine volume and urine creatinine relative to published normal and laboratory standards) or for which there was an obvious mismatch between the urine volume and urine creatinine (e.g., very high urine volume with very low urine creatinine). All decisions for inclusion in the MUC population were made while the data were still blinded and without knowledge of the urine cortisol excretion results.

Other endpoints including inspiratory flow rates, morning and evening PEF and the percentage of *rescue-free* days were summarised by treatment group. Changes from period-specific baseline were also summarised by treatment group. Further details of the statistical models used in the analysis of these endpoints can be found in the main body of the clinical study report (CSR).

All the other safety assessments were conducted using the Safety Population.

Data were summarised by incidence, means, changes, and shifts depending on the measure. The statistical model for 24-hour urinary cortisol excretion and cortisol/creatinine ratio is detailed in the main body of the CSR.

Results

Systemic safety:

- **primary endpoint – growth rate of the right lower leg as measured by knemometry**

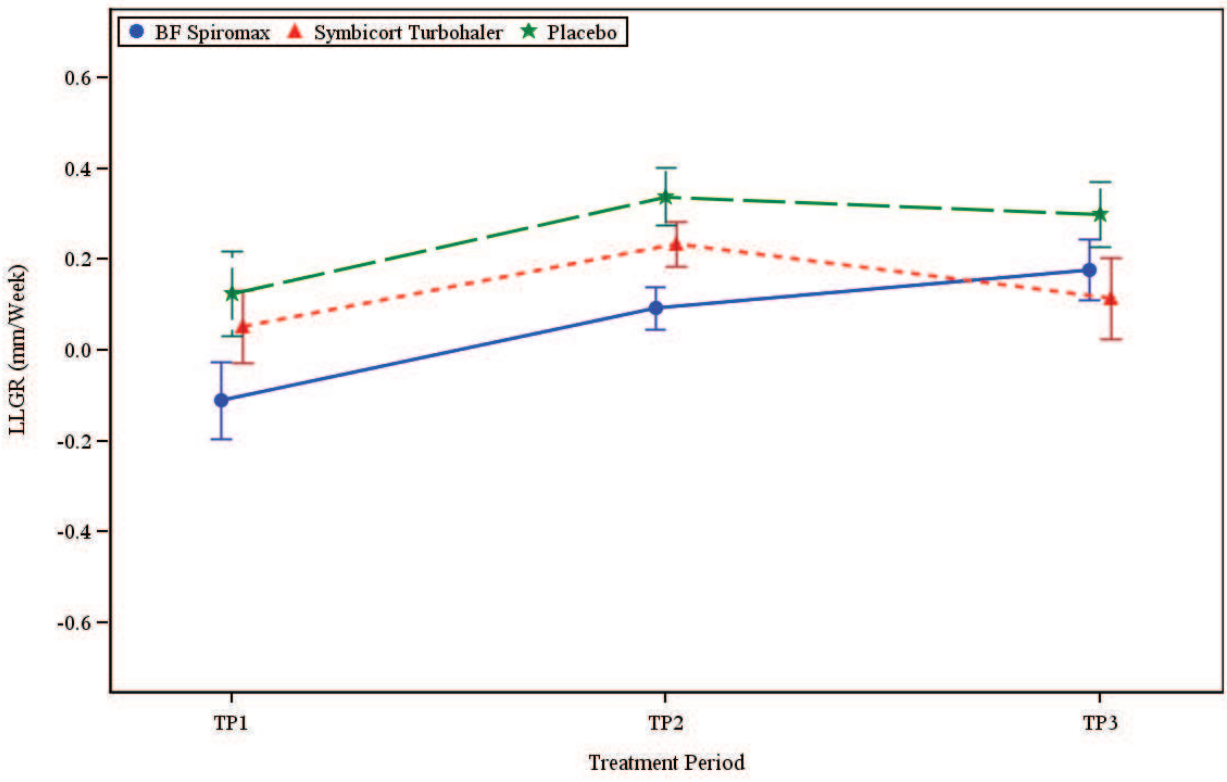
Analysis of Lower Leg Growth Rate by Knemometry (PP Population) in Study BFS-AS-305

Lower leg growth rate (mm/week)	LS mean	Treatment difference (95% CI)	
		BF Spiromax - Symbicort Turbohaler	Active - placebo
BF Spiromax	0.0484	-0.0858 (-0.2033, 0.0317)	-0.2042 (-0.3221, -0.0863)
Symbicort Turbohaler	0.1342		-0.1184 (-0.2362, -0.0006)
Placebo	0.2526		

Lower Leg Growth Rate by Knemometry in Each Period (PP Population) in Study BFS-AS-305

Mean (SD) Lower leg growth rate (mm/week)	Treatment period			
	1	2	3	All combined
BF Spiromax	-0.111 (0.4045)	0.092 (0.2327)	0.176 (0.3140)	0.052 (0.3396)
Symbicort Turbohaler	0.052 (0.3933)	0.234 (0.2388)	0.114 (0.4192)	0.134 (0.3605)
Placebo	0.124 (0.4671)	0.338 (0.2746)	0.299 (0.3632)	0.247 (0.3901)

Mean Plot of Lower Leg Growth Rate by Treatment Period (PP Population)



Non-inferiority was not demonstrated as the lower limits of the 95% confidence interval was just below the -0.2 mm/week non-inferiority margin. Similar results were shown with the ITT population where the LS mean treatment difference (BF Spiromax minus Symbicort Turbohaler) was -0.096 mm/week (95% CI: -0.211,0.018).

- **Secondary endpoint – 24-hour urinary cortisol excretion at the end of each treatment period**

Analysis of Cortisol and Cortisol/Creatinine Ratio (Modified UC Population)[1] in Study BFS-AS-305

Variable Treatment	LS means	Geometric mean ratio (95% CI)	
		BF Spiromax/Symbicort Turbohaler	Active/placebo
Cortisol			
BF Spiromax	32.39	0.989 (0.818, 1.195)	0.859 (0.712, 1.036)
Symbicort Turbohaler	32.75		0.868 (0.720, 1.047)
Placebo	37.72		
Cortisol:Creatinine Ratio			
BF Spiromax	6.85	1.059 (0.848, 1.323)	0.978 (0.783, 1.221)
Symbicort Turbohaler	6.47		0.923 (0.740, 1.152)
Placebo	7.01		

[1] Subjects 0005 and 0028 in Treatment Period 3 were excluded due to cortisol values considered to be outliers (over 1000 nmol/L)

A urine cortisol population was defined but the number of subjects who met the criteria for inclusion was < 25% (n=19) of the overall study population and therefore conclusions from the data collected were difficult to draw. Prior to unblinding the study a modified urine cortisol (UC) population was defined in which the only individual values excluded were those associated with an inadequate collection or for which there was an obvious mismatch between the urine volume and urine creatinine.

There appeared to be no real differences in 24-hour urine cortisol excretion between BF Spiromax 80/4.5µg, Symbicort Turbohaler 100/6µg and placebo.

Efficacy

The assessment of efficacy is based on the other (secondary) endpoints, listed above.

Morning and Evening Peak Expiratory Flow

Analysis of Change from Period-specific Baseline in Morning and Evening Peak Expiratory Flow in Study BFS-AS-305 (PP population)

Variable Treatment	LS mean change from period-specific baseline	Treatment difference (95% CI)	
		BF Spiromax – Symbicort Turbohaler	Active vs Placebo
AM PEF			
BF Spiromax	19.18 (2.11)	2.795 (-3.064, 8.655)	18.761 (12.882, 24.640)
Symbicort Turbohaler	16.38 (2.09)		15.966 (10.117, 21.814)
Placebo	0.42 (2.10)		
PM PEF			

BF Spiromax	16.64 (2.21)	0.419 (-5.644, 6.482)	15.441 (9.337, 21.544)
Symbicort Turbohaler	16.22 (2.20)		15.022 (8.945, 21.098)
Placebo	1.20 (2.22)		

The overall effects of BF Spiromax 80/4.5µg and Symbicort Turbohaler 100/6µg were similar, the ANCOVA showed no significant differences between BF Spiromax and Symbicort Turbohaler for morning or evening PEF. For the PP population the overall least squares (LS) mean treatment difference (BF Spiromax minus Symbicort Turbohaler) was 2.8 L/min; 95% CI (-3.1, 8.7); p=0.3470 for morning PEF and 0.4 L/min; 95% CI (-5.6, 6.5) p=0.8915 for evening PEF.

Following both BF Spiromax 80/4.5µg and Symbicort Turbohaler 100/6µg, statistically and clinically significant increases were seen in both morning and evening PEF compared with placebo. Both treatments resulted in improvements relative to placebo exceeding 15 L/min for both morning and evening PEF. It can be noted that15 L/min is a commonly used superiority margin in efficacy studies in asthma in children.

The overall LS mean treatment difference for BF Spiromax relative to placebo was 18.8 L/min; 95% CI (12.9, 24.6); p<0.0001 for morning PEF and 15.4 L/min; 95% CI (9.3, 21.5); p<0.0001 for evening PEF.

The overall LS mean treatment difference for Symbicort Turbohalerrelative to placebo was 16.0 L/min; 95% CI (10.1, 21.8); p<0.0001 for morning PEF and 15.0 L/min; 95% CI: (8.9, 21.1); p<0.0001 for evening PEF.

***Rescue-free* Days**

There were no significant differences among any of the treatment groups for the percentage of *rescue-free* days; baseline values ranged from 72-88% across the treatment groups leaving minimal room for any improvement.

Laboratory findings

Regarding study BFS-AS-106, heart rate rose by a maximum of approximately 10 bpm (after the third dose) in the lower strength for both products and systolic blood pressure by approximately 3 mm Hg. For the high strength comparison the maximum change in heart rate was 21.6 bpm for BF Spiromax at four hours and 14.0 for Symbicort at four hours. The maximum change from baseline in systolic blood pressure was 15.5 mm Hg for Spiromax and 11.9 mm Hg for Symbicort. Additionally, there were changes in serum potassium over time for the low and high strength as well as changes in blood glucose.

Safety related to drug-drug interactions and other interactions

No studies were performed on drug interactions with regard to safety.

Discontinuation due to adverse events

In Study BFS-AS-105, four subjects were withdrawn due to non-serious AEs:

- Subject 10003 was withdrawn on Day 1 of treatment period 4 (Symbicort Turbohaler 400/12 mcg + charcoal) due to an episode of moderate cataplexy which lasted for approximately 5 hours. The event was not considered related to study medication.

- Subject 10053 was withdrawn on Day 7 of treatment period 1 (Symbicort Turbohaler 400/12 mcg) due to a moderate tooth infection. The event was not considered related to study medication.

- Subject 10056 was withdrawn on Day 7 of treatment period 3 (BF Spiromax 320/9 mcg + charcoal) due to a moderate tooth infection. The event was not considered related to study medication.

- Subject 10087 was withdrawn on Day 8 of treatment period 3 (BF Spiromax 320/9 mcg + charcoal) due to moderate gastroenteritis. The event was not considered related to study medication.

In Study BFS-AS-107, Subject 17047 withdrew due to moderate gingival abscess after receiving BF Spiromax 320/9 mcg in treatment period 3. This event was considered unrelated to treatment.

In Study BFS-BE-109 Subject 2016 presented during the end of study visit, with a positive pregnancy test result. The pregnancy was reported according to protocol requirements.

In Study BFS-BE-110 Subject 1020 presented a mild cough during the wash-out period after period 2 (Symbicort Turbohaler 200/6 mcg) and was withdrawn from the study. This AE resolved spontaneously without any corrective treatment and was considered not related to study treatment.

In Study BFS-BE-108 Subject 3040 withdrew after the wash-out period after period 2 (Symbicort Turbohaler 200/6 mcg) due to mild gastroenteritis. This AE resolved spontaneously without any corrective treatment and was considered not related to study treatment.

Post-marketing experience

This new fixed-dose combination of budesonide and formoterol fumarate is not marketed in any country worldwide.

2.6.1. Discussion on clinical safety

The clinical safety of budesonide and formoterol fumarate dihydrate has been investigated extensively, is well known and has been the subject of many publications.

The lack of the submission of a full clinical safety programme is acceptable in this type of application and is in line with the CHMP Guideline on orally inhaled products (CHMP/EWP/4151/00 Rev. 1) since equivalence has been demonstrated for the high strength (320/9 µg per dose) and the middle strength (160/4.5 µg per dose).

The Applicant has assessed and presented the safety data generated in the clinical pharmacology studies presented in support of these applications. No Phase III safety studies in adults, including long-term safety studies, have been included in the submitted dossier.

The systemic safety of inhaled budesonide and inhaled formoterol fumarate on the short-term lower leg growth rate in prepubescent children with persistent asthma has been presented in study BFS-AS-305 (children aged 6 to 11 years) and in study BFS-AS-106 (healthy volunteers). Both of these studies were carried out with the original formulation of this fixed-dose combination, a formulation which will not progress to authorisation or the market. A new formulation was subsequently proposed with an alternative micronisation process resulting in larger and more course particles, which is proposed as the final formulation for all

three strengths of this new fixed-dose combination. Section 9 of the CHMP Guideline on orally inhaled products (CHMP/EWP/4151/00 Rev. 1) also addresses the requirements for authorisation of orally inhaled products in adolescents aged 13 to 17 years. In the light of these requirements, the systemic safety study (study BFS-AS-305) in children with asthma aged 6 to 11 years, has been included in these submissions not only to ensure that all clinical studies carried out with this new fixed-dose combination of budesonide and formoterol fumarate are presented but also to bridge between adults and children, primarily in respect of efficacy, in order that adolescents (aged 13 to 17 years) can be included in the indicated patients with asthma in whom this new FDC can be used.

Considering the findings in Study BFS-AS-305 described above and the use of the low strength product micronised to the original specifications, this study was not accepted by the CHMP as a 'bridging study' for authorisation of this new fixed-dose combination in adolescents. The study should have been designed to use the proposed final formulation for this low strength product, formulated with the modified micronisation process and appropriately designed and powered to assess therapeutic equivalence in respect of both efficacy and safety.

This study has used the low strength product, BF spiromax 80/4.5µg, micronised to the original specifications and a formulation not proposed for authorisation or the market.

Although both the test and the reference products were shown to be superior to placebo, the primary objective of the study was the assessment of the systemic effects of the inhaled corticosteroid component of this fixed-dose combination in children less than 12 years of age. The study was not designed to show equivalent efficacy in terms of pulmonary function (the efficacy assessments were secondary objectives).

In respect of efficacy the study did have assay sensitivity. However the study should have included other dose regimens in further treatment arms to enable differentiation between doses of budesonide and formoterol fumarate between the test and reference products and confirm equivalence of the test and the reference product or superiority of the test product over the reference product.

Furthermore, in respect of the primary systemic safety endpoint (growth rate of the right lower leg as measured by knemometry), there is some evidence to suggest that BF Spiromax suppresses lower leg growth rate by a greater amount than Symbicort Turbohaler, indicating a possible greater systemic effect.

In the light of the findings in this study and the use of the low strength product micronised to the original specifications, this study cannot be accepted as a 'bridging study' for authorisation of this new fixed-dose combination in adolescents (aged 13 to 18 years). The study should have used the proposed final formulation for this low strength product, formulated with the modified micronisation process and appropriately designed and powered to assess therapeutic equivalence in respect of both efficacy and safety.

The CHMP recommended that the further development of this new fixed-dose combination product in adolescents should be considered particularly in the light of this combination containing an inhaled corticosteroid.

In conclusion, adolescents (and children) have not been studied appropriately in the development programme submitted with this application. Therefore, the CHMP concluded that this product should not be authorised for use in adolescents at this time and that the lower limit of the age range for use of these fixed-dose combinations should be 18 years.

2.6.2. Conclusions on the clinical safety

The clinical safety of budesonide and formoterol fumarate dihydrate has been investigated extensively, is well known and has been the subject of many publications.

The presence of a full clinical safety programme is not considered necessary in this type of application and is in line with the CHMP Guideline on orally inhaled products (CHMP/EWP/4151/00 Rev. 1) since equivalence has been demonstrated for the high strength (320/9 µg per dose) and the middle strength (160/4.5 µg per dose). The high dose and the medium dose of DuoResp Spiromax have been shown to be equivalent to the reference product. Hence their unfavourable effects are expected to be similar to the well-known safety profile of the reference product (Symbicort Turbohaler) when used in line with the approved indications and posology of the reference product. As the low-dose formulation has not been conclusively shown to be equivalent to the reference product, there is uncertainty about its safety profile at the proposed dose and indications.

The CHMP aslo concluded that Study BFS-AS-305 cannot be accepted as a 'bridging study' for authorisation of this new fixed-dose combination in adolescents and recommended that the proposed final formulation for this low strength product, formulated with the modified micronisation process and appropriately designed and powered to assess therapeutic equivalence in respect of both efficacy and safety should be used by the applicant.

This was agreed by the Applicant and the indication in adolescents was withdrawn.

2.7. Pharmacovigilance

Detailed description of the pharmacovigilance system

The CHMP considered that the Pharmacovigilance system as described by the applicant fulfils the legislative requirements.

2.8. Risk Management Plan

The CHMP received the following PRAC Advice on the submitted Risk Management Plan:

PRAC Advice

Based on the PRAC review of the Risk Management Plan version 1.3, the PRAC considered by consensus that the risk management system for Budesonide/Formoterol fumarate dihydrate (Duoresp Spiromax) in the treatment of asthma and COPD could be acceptable with minor revisions to be provided before the CHMP Opinion. This advice is based on the following content of the Risk Management Plan:

- **Safety concerns**

Table 1. Summary of safety concerns

IMPORTANT IDENTIFIED RISKS	• **Systemic glucocorticosteroid effects** • **Cardiac effects of long-acting adrenergic beta$_2$ receptor agonists (LABA)**

	• **Life-threatening and fatal asthma events with long-acting adrenergic beta$_2$ receptor agonists** • **Paradoxical bronchospasm** • **Hypokalaemia**
IMPORTANT POTENTIAL RISKS	• **Off label use in children and adolescents under 18 years** • **Potential for off-label use of Budesonide/Formoterol Spiromax® inhalation powder, 320/9.0 µg delivered dose corresponding to 400/12 µg metered dose, per actuation, in the "maintenance and reliever therapy regimen"** • **Drug interactions (with beta-adrenergic blockers and strong inhibitors of CYP3A4)**
MISSING INFORMATION	• **Use in pregnant or breast feeding women** • **Use in renal impairment** • **Use in hepatic impairment** • **Use in children and adolescents**

- **Pharmacovigilance plans**

The PRAC, having considered the data submitted, was of the opinion that routine pharmacovigilance is sufficient to identify and characterise the risks of the product.

- **Risk minimisation measures**

Safety concern	**Routine risk minimisation measures**	**Additional risk minimisation measures**
IMPORTANT IDENTIFIED RISKS		
Systemic glucocorticosteroid effects	*Section 4.4, special warnings and precautions for use, SmPC:* Systemic effects may occur with any inhaled corticosteroid, particularly at high doses prescribed for long periods. These effects are much less likely to occur with inhalation treatment than with oral corticosteroids. Possible systemic effects include Cushing's syndrome, Cushingoid features, adrenal suppression, growth retardation in children and adolescents, decrease in bone mineral density, cataract and glaucoma and more rarely, a range of psychological or behavioural effects including psychomotor hyperactivity, sleep disorders, anxiety, depression or	None

Safety concern	Routine risk minimisation measures	Additional risk minimisation measures
	aggression (particularly in children) (see section 4.8). It is recommended that the height of children receiving prolonged treatment with inhaled corticosteroids is regularly monitored. If growth is slowed, therapy should be re-evaluated with the aim of reducing the dose of inhaled corticosteroid to the lowest dose at which effective control of asthma is maintained, if possible. The benefits of the corticosteroid therapy and the possible risks of growth suppression must be carefully weighed. In addition consideration should be given to referring the patient to a paediatric respiratory specialist. Limited data from long-term studies suggest that most children and adolescents treated with inhaled budesonide will ultimately achieve their adult target height. However, an initial small but transient reduction in growth (approximately 1 cm) has been observed. This generally occurs within the first year of treatment. Potential effects on bone density should be considered, particularly in patients on high doses for prolonged periods that have co-existing risk factors for osteoporosis. Long-term studies with inhaled budesonide in children at mean daily doses of 400 micrograms (metered dose) or in adults at daily doses of 800 micrograms (metered dose) have not shown any significant effects on bone mineral density. No information regarding the effect of a budesonide/formorterol fumarate dihydrate fixed-dose combination at higher doses is available If there is any reason to suppose that adrenal function is impaired from previous systemic steroid therapy, care should be taken when transferring patients to a budesonide/formoterol fumarate fixed dose combination therapy. The benefits of inhaled budesonide therapy would normally minimise the need for oral steroids, but patients transferring from oral steroids may remain at risk of impaired adrenal reserve for a considerable time. Recovery may take a considerable amount of time after cessation of oral steroid therapy and hence oral steroid-dependent patients transferred to inhaled budesonide may remain at risk from impaired adrenal	

Safety concern	Routine risk minimisation measures	Additional risk minimisation measures
	function for some considerable time. In such circumstances hypothalamic pituitary adrenocortical (HPA) axis function should be monitored regularly. Prolonged treatment with high doses of inhaled corticosteroids, particularly higher than recommended doses, may also result in clinically significant adrenal suppression. Therefore additional systemic corticosteroid cover should be considered during periods of stress such as severe infections or elective surgery. Rapid reduction in the dose of steroids can induce acute adrenal crisis. Symptoms and signs which might be seen in acute adrenal crisis may be somewhat vague but may include anorexia, abdominal pain, weight loss, tiredness, headache, nausea, vomiting, decreased level of consciousness, seizures, hypotension and hypoglycaemia. Treatment with supplementary systematic steroids or inhaled budesonide should not be stopped abruptly. During transfer from oral therapy toa budesonide/formoterol fumarate fixed dose combination therapy, a generally lower systemic steroid action will be experienced which may result in the appearance of allergic or arthritic symptoms such as rhinitis, eczema and muscle and joint pain. Specific treatment should be initiated for these conditions. A general insufficient glucocorticosteroid effect should be suspected if, in rare cases, symptoms such as tiredness, headache, nausea and vomiting should occur. In these cases a temporary increase in the dose of oral glucocorticosteroids is sometimes necessary. *Section 4.8, undesirable effects, SmPC:* Systemic effects of inhaled corticosteroids may occur, particularly at high doses prescribed for long periods. These effects are much less likely to occur than with oral corticosteroids. Possible systemic effects include Cushing´s syndrome, Cushingoid features, adrenal suppression, growth retardation in children and adolescents, decrease in bone mineral density, cataract and glaucoma. Increased susceptibility to infections and impairment of the ability to adapt to stress may also occur. Effects are probably dependent on dose, exposure time, concomitant and previous steroid exposure and individual sensitivity.	

Safety concern	Routine risk minimisation measures	Additional risk minimisation measures
	Prescription-only medicine	
Cardiac effects of long-acting adrenergic beta$_2$ receptor agonists (LABA)	*Section 4.4, special warnings and precautions for use, SmPC:* A fixed-dose combination of budesonide and formoterol fumarate dihydrate should be administered with caution in patients with thyrotoxicosis, phaeochromocytoma, diabetes mellitus, untreated hypokalaemia, hypertrophic obstructive cardiomyopathy, idiopathic subvalvular aortic stenosis, severe hypertension, aneurysm or other severe cardiovascular disorders, such as ischaemic heart disease, tachyarrhythmias or severe heart failure. Caution should be observed when treating patients with prolongation of the QTc-interval. Formoterol itself may induce prolongation of the QTc-interval. Potentially serious hypokalaemia may result from high doses of beta$_2$-adrenoceptor agonists. Concomitant treatment of beta$_2$-adrenoceptor agonists with drugs which can induce hypokalaemia or potentiate a hypokalaemic effect, e.g. xanthine-derivatives, steroids and diuretics, may add to a possible hypokalaemic effect of the beta$_2$-adrenoceptor agonist. Particular caution is recommended in unstable asthma with variable use of rescue bronchodilators, in acute severe asthma as the associated risk may be augmented by hypoxia and in other conditions when the likelihood for hypokalaemia is increased. It is recommended that serum potassium levels are monitored during these circumstances. *Section 4.5, interactions with other medicinal products and other forms of interactions, SmPC:* Concomitant treatment with quinidine, disopyramide, procainamide, phenothiazines, antihistamines (terfenadine), monoamine oxidase inhibitors and tricyclic antidepressants can prolong the QTc-interval and increase the risk of ventricular arrhythmias. In addition L-Dopa, L-thyroxine, oxytocin and alcohol can impair cardiac tolerance towards beta$_2$-sympathomimetics. There is an elevated risk of arrhythmias in patients receiving concomitant anaesthesia with halogenated hydrocarbons.	None

Safety concern	Routine risk minimisation measures	Additional risk minimisation measures
	Hypokalaemia may increase the disposition towards arrhythmias in patients who are treated with digitalis glycosides. Prescription-only medicine	
Life-threatening and fatal asthma events with long-acting adrenergic beta$_2$ receptor agonists	*Section 4.4, special warnings and precautions for use, SmPC:* If patients find the treatment ineffective, or exceed the highest recommended dose of Budesonide/Formoterol Spiromax®, medical attention must be sought (see section 4.2). Sudden and progressive deterioration in control of asthma or COPD is potentially life threatening and the patient should undergo urgent medical assessment. In this situation, consideration should be given to the need for increased therapy with corticosteroids, e.g. a course of oral corticosteroids, or antibiotic treatment if an infection is present. Patients should not be initiated on Budesonide/Formoterol Spiromax® during an exacerbation, or if they have significantly worsening or acutely deteriorating asthma. Serious asthma-related adverse events and exacerbations may occur during treatment with Budesonide/Formoterol Spiromax®. Patients should be asked to continue treatment but to seek medical advice if asthma symptoms remain uncontrolled or worsen after initiation with Budesonide/Formoterol Spiromax®. Prescription-only medicine	None
Paradoxical bronchospasm	*Section 4.4, special warnings and precautions for use, SmPC:* Paradoxical bronchospasm may occur, with an immediate increase in wheezing and shortness of breath after dosing. If the patient experiences paradoxical bronchopasm Budesonide/Formoterol Spiromax® should be discontinued immediately, the patient should be assessed and an alternative therapy instituted, if necessary. Paradoxical bronchopasm responds to a rapid-acting inhaled bronchodilator and should be treated straightaway	None

Safety concern	Routine risk minimisation measures	Additional risk minimisation measures
	Section 4.8, undesirable effects, SmPC: Paradoxical bronchospasm may occur very rarely, affecting less than 1 in 10,000 people, with an immediate increase in wheezing and shortness of breath after dosing. Paradoxical bronchopasm responds to a rapid-acting inhaled bronchodilator and shoud be treated straightaway. Budesonide/Formoterol Spiromax should be discontinued immediately, the patient should be assessed and an alternative therapy is instituted if necessary Prescription-only medicine	
Hypokalaemia	*Section 4.4, special warnings and precautions for use, SmPC:* A fixed-dose combination of budesonide and formoterol fumarate dihydrate should be administered with caution in patients with untreated hypokalaemia. Potentially serious hypokalaemia may result from high doses of beta2-adrenoceptor agonists. Concomitant treatment of beta2-adrenoceptor agonists with medicinal products which can induce hypokalaemia or potentiate a hypokalaemic effect, e.g. xanthine-derivatives, steroids and diuretics, may add to a possible hypokalaemic effect of the beta2-adrenoceptor agonist. Particular caution is recommended in unstable asthma with variable use of rescue bronchodilators, in acute severe asthma as the associated risk may be augmented by hypoxia and in other conditions when the likelihood for hypokalaemia is increased. It is recommended that serum potassium levels are monitored during these circumstances. *Section 4.5, Interaction with other medicinal products and other forms of*	None

Safety concern	Routine risk minimisation measures	Additional risk minimisation measures
	interaction, SmPC: Hypokalaemia may increase the disposition towards arrhythmias in patients who are treated with digitalis glycosides. *Section 4.8, undesirable effects, SmPC:* Rare: Hypokalaemia Prescription-only medicine	
IMPORTANT POTENTIAL RISKS		
Off label use in children and adolescents under 18 years	Section 4.1, Therapeutic indications, SmPC Budesonide/Formoterol Spiromax is indicated in adults 18 years and above, only Not for use in children or adolescents under the age of 18 years of age. Section 4.2, Posology and method of administration, SmPC Paediatric population The safety and efficacy of DuoResp Spiromax in children, 12 years and younger and adolescents, 13 to 17 years of age has not yet been established. No data are available.Prescription-only medicine	Communication and Educational Program (CEP) directed to prescribing physicians, pharmacists, and patients that emphasizes the risk of Budesonide/Formoterol Spiromax use in children and adolescent
Potential for off-label use of Budesonide/Formoterol Spiromax® inhalation powder, 320/9.0 µg delivered dose corresponding to 400/12 µg metered dose, per actuation, in the "maintenance and reliever therapy regimen"	Section 4.2, Posology and method of administration, SmPC Budesonide/Formoterol Spiromax 320 micrograms/9.0 micrograms should be used as maintenance therapy only. The lower strengths of Budesonide/Formoterol Spiromax are available for the maintenance and reliever therapy regimen. *Recommended doses:* 1 inhalation twice daily. Some patients may require up to a maximum of 2 inhalations twice daily Prescription-only medicine	Communication and Educational Program (CEP) directed to prescribing physicians, pharmacists, and patients that emphasizes that Budesonide/Formoterol Spiromax®, 320/9.0 µg delivered dose corresponding to 400/12 µg metered dose strength is not appropriate for use as maintenance and reliever therapy
Drug interactions (with beta-adrenergic	Section 4.4, special warnings and	None

Safety concern	Routine risk minimisation measures	Additional risk minimisation measures
blockers and strong inhibitors of CYP3A4)	precautions for use, SmPC Interaction with other medicinal products Concomitant treatment with itraconazole, ritonavir or other potent CYP3A4 inhibitors should be avoided (see section 4.5). If this is not possible the time interval between administrations of the interacting medicinal products should be as long as possible. In patients using potent CYP3A4 inhibitors, a budesonide/formoterol fumarate fixed dose combination is not recommended. Section 4.5 Interaction with other medicinal products and other forms of interaction Pharmacokinetic interactions Potent inhibitors of CYP3A4 (eg. ketoconazole, itraconazole, voriconazole, posaconazole, clarithromycin, telithromycin, nefazodone and HIV protease inhibitors) are likely to markedly increase plasma levels of budesonide and concomitant use should be avoided. If this is not possible the time interval between administration of the inhibitor and budesonide should be as long as possible (see section 4.4). In patients using potent CYP3A4 inhibitors, a fixed-dose combination of budesonide and formoterol fumarate dihydrate maintenance and reliever therapy is not recommended. The potent CYP3A4 inhibitor ketoconazole, 200 mg once daily, increased plasma levels of concomitantly orally administered budesonide (single dose 3 mg) on average six-fold. When ketoconazole was administered 12 hours after budesonide the concentration was on average increased only three-fold showing that separation of the administration times can reduce the increase in plasma levels. Limited data about this interaction for high-dose inhaled budesonide indicates that marked increases in plasma levels	

Safety concern	Routine risk minimisation measures	Additional risk minimisation measures
	(on average four fold) may occur if itraconazole, 200 mg once daily, is administered concomitantly with inhaled budesonide (single dose of 1000 micrograms). Pharmacodynamic interactions β -adrenergic blockers can weaken or inhibit the effect of formoterol. A fixed-dose combination of budesonide and formoterol fumarate dehydrate should therefore not be given together with β -adrenergic blockers (including eye drops) unless there are compelling reasons.	
MISSING INFORMATION		
Use in pregnant or breast feeding women	*Pregnancy* For a fixed-dose combination of budesonide and formoterol fumarate dihydrate or the concomitant treatment with formoterol and budesonide, no clinical data on exposed pregnancies are available. Data from an embryo-fetal development study in the rat, showed no evidence of any additional effect from the combination. There are no adequate data from use of formoterol in pregnant women. In animal studies formoterol has caused adverse reactions in reproduction studies at very high systemic exposure levels (see section 5.3). Data on approximately 2000 exposed pregnancies indicate no increased teratogenic risk associated with the use of inhaled budesonide. In animal studies glucocorticosteroids have been shown to induce malformations (see section 5.3). This is not likely to be relevant for humans given recommended doses. Animal studies have also identified an involvement of excess prenatal glucocorticoids in increased risks for intrauterine growth retardation, adult cardiovascular disease and permanent	None

Safety concern	Routine risk minimisation measures	Additional risk minimisation measures
	changes in glucocorticoid receptor density, neurotransmitter turnover and behaviour at exposures below the teratogenic dose range. During pregnancy, a fixed-dose combination of budesonide and formoterol fumarate dihydrate should only be used when the benefits outweigh the potential risks. The lowest effective dose of budesonide needed to maintain adequate asthma control should be used. *Breast-feeding* Budesonide is excreted in breast milk. However, at therapeutic doses no effects on the suckling child are anticipated. It is not known whether formoterol passes into human breast milk. In rats, small amounts of formoterol have been detected in maternal milk. Administration of a fixed-dose combination of budesonide and formoterol fumarate dihydrate to women who are breast-feeding should only be considered if the expected benefit to the mother is greater than any possible risk to the child. Prescription-only medicine	
Use in renal impairment	*Section 4.2, Posology and method of administration, SmPC* There are no data available for use of a fixed-dose combination of budesonide and formoterol fumarate dihydrate in patients with renal impairment Prescription-only medicine	None
Use in hepatic impairment	*Section 4.2, Posology and method of administration, SmPC* There are no data available for use of a fixed-dose combination of budesonide and formoterol fumarate dihydrate in patients with hepatic impairment. As budesonide and formoterol are primarily eliminated	None

Safety concern	Routine risk minimisation measures	Additional risk minimisation measures
	via hepatic metabolism, an increased exposure can be expected in patients with severe liver cirrhosis Prescription-only medicine	
Use in children and adolescents	*Section 4.1, Therapeutic indications, SmPC* Budesonide/Formoterol Spiromax is indicated in adults 18 years of age and above only. Not for use in children or adolescents under the age of 18 years of age. *Section 4.2, Posology and method of administration, SmPC* *Paediatric population* The safety and efficacy of Budesonide/Formoterol Spiromax in children, 12 years and younger and adolescents, 13 to 17 years of age has not yet been established. No data are available. Prescription-only medicine	None

In order to address the issues raised by the PRAC the Applicant submitted an updated RMP with the following information:

- **Safety concerns**

Table 2. Summary of safety concerns

IMPORTANT IDENTIFIED RISKS	• **Systemic glucocorticosteroid effects** • **Cardiac effects of long-acting adrenergic beta$_2$ receptor agonists (LABA)** • **Life-threatening and fatal asthma events with long-acting adrenergic beta$_2$ receptor agonists** • **Paradoxical bronchospasm** • **Hypokalaemia**
IMPORTANT POTENTIAL RISKS	• **Off label use in children and adolescents under 18 years** • **Potential for off-label use of Budesonide/Formoterol Spiromax®**

	inhalation powder, 320/9.0 µg delivered dose corresponding to 400/12 µg metered dose, per actuation, in the "maintenance and reliever therapy regimen" • **Drug interactions (with beta-adrenergic blockers and strong inhibitors of CYP3A4)**
MISSING INFORMATION	• **Use in pregnant or breast feeding women** • **Use in renal impairment** • **Use in hepatic impairment** • **Use in children and adolescents**

- **Pharmacovigilance plans**

The PRAC, having considered the data submitted, was of the opinion that routine pharmacovigilance is sufficient to identify and characterise the risks of the product.

- **Risk minimisation measures**

Safety concern	**Routine risk minimisation measures**	**Additional risk minimisation measures**
IMPORTANT IDENTIFIED RISKS		
Systemic glucocorticosteroid effects	*Section 4.4, special warnings and precautions for use, SmPC:* Systemic effects may occur with any inhaled corticosteroid, particularly at high doses prescribed for long periods. These effects are much less likely to occur with inhalation treatment than with oral corticosteroids. Possible systemic effects include Cushing's syndrome, Cushingoid features, adrenal suppression, growth retardation in children and adolescents, decrease in bone mineral density, cataract and glaucoma and more rarely, a range of psychological or behavioural effects including psychomotor hyperactivity, sleep disorders, anxiety, depression or aggression (particularly in children) (see section 4.8). It is recommended that the height of children receiving prolonged treatment with inhaled corticosteroids is regularly monitored. If growth is slowed, therapy should be re-evaluated with the aim of reducing the dose of inhaled corticosteroid to the lowest dose at which effective control of asthma is maintained, if possible. The benefits of the corticosteroid therapy and the possible risks of growth suppression must be carefully weighed. In addition consideration should be given to referring the patient to a paediatric respiratory specialist.	None

Safety concern	Routine risk minimisation measures	Additional risk minimisation measures
	Limited data from long-term studies suggest that most children and adolescents treated with inhaled budesonide will ultimately achieve their adult target height. However, an initial small but transient reduction in growth (approximately 1 cm) has been observed. This generally occurs within the first year of treatment. Potential effects on bone density should be considered, particularly in patients on high doses for prolonged periods that have co-existing risk factors for osteoporosis. Long-term studies with inhaled budesonide in children at mean daily doses of 400 micrograms (metered dose) or in adults at daily doses of 800 micrograms (metered dose) have not shown any significant effects on bone mineral density. No information regarding the effect of a budesonide/formorterol fumarate dihydrate fixed-dose combination at higher doses is available If there is any reason to suppose that adrenal function is impaired from previous systemic steroid therapy, care should be taken when transferring patients to a budesonide/formoterol fumarate fixed dose combination therapy. The benefits of inhaled budesonide therapy would normally minimise the need for oral steroids, but patients transferring from oral steroids may remain at risk of impaired adrenal reserve for a considerable time. Recovery may take a considerable amount of time after cessation of oral steroid therapy and hence oral steroid-dependent patients transferred to inhaled budesonide may remain at risk from impaired adrenal function for some considerable time. In such circumstances hypothalamic pituitary adrenocortical (HPA) axis function should be monitored regularly. Prolonged treatment with high doses of inhaled corticosteroids, particularly higher than recommended doses, may also result in clinically significant adrenal suppression. Therefore additional systemic corticosteroid cover should be considered during periods of stress such as severe infections or elective surgery. Rapid reduction in the dose of steroids can induce acute adrenal crisis. Symptoms and signs which might be seen in acute adrenal crisis may be somewhat vague but may include anorexia, abdominal pain, weight loss, tiredness, headache, nausea, vomiting, decreased level of consciousness, seizures, hypotension and hypoglycaemia. Treatment with supplementary systematic steroids or inhaled budesonide should not be stopped abruptly. During transfer from oral therapy toa budesonide/formoterol fumarate fixed dose	

Safety concern	Routine risk minimisation measures	Additional risk minimisation measures
	combination therapy, a generally lower systemic steroid action will be experienced which may result in the appearance of allergic or arthritic symptoms such as rhinitis, eczema and muscle and joint pain. Specific treatment should be initiated for these conditions. A general insufficient glucocorticosteroid effect should be suspected if, in rare cases, symptoms such as tiredness, headache, nausea and vomiting should occur. In these cases a temporary increase in the dose of oral glucocorticosteroids is sometimes necessary. *Section 4.8, undesirable effects, SmPC:* Systemic effects of inhaled corticosteroids may occur, particularly at high doses prescribed for long periods. These effects are much less likely to occur than with oral corticosteroids. Possible systemic effects include Cushing´s syndrome, Cushingoid features, adrenal suppression, growth retardation in children and adolescents, decrease in bone mineral density, cataract and glaucoma. Increased susceptibility to infections and impairment of the ability to adapt to stress may also occur. Effects are probably dependent on dose, exposure time, concomitant and previous steroid exposure and individual sensitivity. Prescription-only medicine	
Cardiac effects of long-acting adrenergic beta$_2$ receptor agonists (LABA)	*Section 4.4, special warnings and precautions for use, SmPC:* A fixed-dose combination of budesonide and formoterol fumarate dihydrate should be administered with caution in patients with thyrotoxicosis, phaeochromocytoma, diabetes mellitus, untreated hypokalaemia, hypertrophic obstructive cardiomyopathy, idiopathic subvalvular aortic stenosis, severe hypertension, aneurysm or other severe cardiovascular disorders, such as ischaemic heart disease, tachyarrhythmias or severe heart failure. Caution should be observed when treating patients with prolongation of the QTc-interval. Formoterol itself may induce prolongation of the QTc-interval. Potentially serious hypokalaemia may result from high doses of beta$_2$-adrenoceptor agonists. Concomitant treatment of beta$_2$-adrenoceptor agonists with drugs which can induce hypokalaemia or potentiate a hypokalaemic effect, e.g. xanthine-derivatives, steroids and diuretics, may add to a possible hypokalaemic effect of the beta$_2$-adrenoceptor agonist. Particular caution is recommended in unstable asthma with variable use of rescue bronchodilators, in acute severe asthma as the associated risk may be augmented by hypoxia	None

Safety concern	Routine risk minimisation measures	Additional risk minimisation measures
	and in other conditions when the likelihood for hypokalaemia is increased. It is recommended that serum potassium levels are monitored during these circumstances. *Section 4.5, interactions with other medicinal products and other forms of interactions, SmPC:* Concomitant treatment with quinidine, disopyramide, procainamide, phenothiazines, antihistamines (terfenadine), monoamine oxidase inhibitors and tricyclic antidepressants can prolong the QTc-interval and increase the risk of ventricular arrhythmias. In addition L-Dopa, L-thyroxine, oxytocin and alcohol can impair cardiac tolerance towards $beta_2$-sympathomimetics. There is an elevated risk of arrhythmias in patients receiving concomitant anaesthesia with halogenated hydrocarbons. Hypokalaemia may increase the disposition towards arrhythmias in patients who are treated with digitalis glycosides. Prescription-only medicine	
Life-threatening and fatal asthma events with long-acting adrenergic $beta_2$ receptor agonists	*Section 4.4, special warnings and precautions for use, SmPC:* If patients find the treatment ineffective, or exceed the highest recommended dose of Budesonide/Formoterol Spiromax®, medical attention must be sought (see section 4.2). Sudden and progressive deterioration in control of asthma or COPD is potentially life threatening and the patient should undergo urgent medical assessment. In this situation, consideration should be given to the need for increased therapy with corticosteroids, e.g. a course of oral corticosteroids, or antibiotic treatment if an infection is present. Patients should not be initiated on Budesonide/Formoterol Spiromax® during an exacerbation, or if they have significantly worsening or acutely deteriorating asthma. Serious asthma-related adverse events and exacerbations may occur during treatment with Budesonide/Formoterol Spiromax®. Patients should be asked to continue treatment but to seek medical advice if asthma symptoms remain uncontrolled or worsen after initiation with Budesonide/Formoterol Spiromax®. Prescription-only medicine	None
Paradoxical bronchospasm	*Section 4.4, special warnings and precautions for use, SmPC:* Paradoxical bronchospasm may occur, with an	None

Safety concern	Routine risk minimisation measures	Additional risk minimisation measures
	immediate increase in wheezing and shortness of breath after dosing. If the patient experiences paradoxical bronchopasm Budesonide/Formoterol Spiromax® should be discontinued immediately, the patient should be assessed and an alternative therapy instituted, if necessary. Paradoxical bronchopasm responds to a rapid-acting inhaled bronchodilator and should be treated straightaway *Section 4.8, undesirable effects, SmPC:* Paradoxical bronchospasm may occur very rarely, affecting less than 1 in 10,000 people, with an immediate increase in wheezing and shortness of breath after dosing. Paradoxical bronchopasm responds to a rapid-acting inhaled bronchodilator and shoud be treated straightaway. Budesonide/Formoterol Spiromax should be discontinued immediately, the patient should be assessed and an alternative therapy is instituted if necessary Prescription-only medicine	
Hypokalaemia	*Section 4.4, special warnings and precautions for use, SmPC:* A fixed-dose combination of budesonide and formoterol fumarate dihydrate should be administered with caution in patients with untreated hypokalaemia. Potentially serious hypokalaemia may result from high doses of beta2-adrenoceptor agonists. Concomitant treatment of beta2-adrenoceptor agonists with medicinal products which can induce hypokalaemia or potentiate a hypokalaemic effect, e.g. xanthine-derivatives, steroids and diuretics, may add to a possible hypokalaemic effect of the beta2-adrenoceptor agonist. Particular caution is recommended in unstable asthma with variable use of rescue bronchodilators, in acute severe asthma as the associated risk may be augmented by hypoxia and in other conditions when the likelihood for hypokalaemia is increased. It is recommended	None

Safety concern	Routine risk minimisation measures	Additional risk minimisation measures
	that serum potassium levels are monitored during these circumstances. *Section 4.5, Interaction with other medicinal products and other forms of interaction, SmPC*: Hypokalaemia may increase the disposition towards arrhythmias in patients who are treated with digitalis glycosides. *Section 4.8, undesirable effects, SmPC:* Rare: Hypokalaemia Prescription-only medicine	
IMPORTANT POTENTIAL RISKS		
Off label use in children and adolescents under 18 years	Section 4.1, Therapeutic indications, SmPC Budesonide/Formoterol Spiromax is indicated in adults 18 years of age and older only. Section 4.2, Posology and method of administration, SmPC Budesonide/Formoterol Spiromax is indicated in adults 18 years of age and older only. Budesonide/Formoterol Spiromax is not indicated for use in children, 12 years of age and younger or adolescents, 13 to 17 years of age. Paediatric population The safety and efficacy of DuoResp Spiromax in children, 12 years and younger and adolescents, 13 to 17 years of age has not yet been established. No data are available.Prescription-only medicine This medicinal product is not recommended for use in children and adolescents under the age of 18 years.	None
Potential for off-label use of Budesonide/Formoterol Spiromax® inhalation powder, 320/9.0 µg delivered dose corresponding to 400/12 µg metered dose, per actuation, in	Section 4.2, Posology and method of administration, SmPC Budesonide/Formoterol Spiromax 320 micrograms/9.0 micrograms should be used as maintenance therapy only. The lower strengths of Budesonide/Formoterol Spiromax are available for the maintenance and reliever therapy regimen.	None

Safety concern	Routine risk minimisation measures	Additional risk minimisation measures
the "maintenance and reliever therapy regimen"	*Recommended doses:* 1 inhalation twice daily. Some patients may require up to a maximum of 2 inhalations twice daily Prescription-only medicine	
Drug interactions (with beta-adrenergic blockers and strong inhibitors of CYP3A4)	Section 4.4, special warnings and precautions for use, SmPC Interaction with other medicinal products Concomitant treatment with itraconazole, ritonavir or other potent CYP3A4 inhibitors should be avoided (see section 4.5). If this is not possible the time interval between administrations of the interacting medicinal products should be as long as possible. In patients using potent CYP3A4 inhibitors, a budesonide/formoterol fumarate fixed dose combination is not recommended. Section 4.5 Interaction with other medicinal products and other forms of interaction Pharmacokinetic interactions Potent inhibitors of CYP3A4 (eg. ketoconazole, itraconazole, voriconazole, posaconazole, clarithromycin, telithromycin, nefazodone and HIV protease inhibitors) are likely to markedly increase plasma levels of budesonide and concomitant use should be avoided. If this is not possible the time interval between administration of the inhibitor and budesonide should be as long as possible (see section 4.4). In patients using potent CYP3A4 inhibitors, a fixed-dose combination of budesonide and formoterol fumarate dihydrate maintenance and reliever therapy is not recommended. The potent CYP3A4 inhibitor ketoconazole, 200 mg once daily, increased plasma levels of concomitantly orally administered budesonide (single dose 3 mg) on average six-fold. When ketoconazole was administered 12 hours after budesonide the concentration was on average increased only three-fold showing that separation of the administration times can reduce the increase in plasma levels. Limited data about this	None

Safety concern	Routine risk minimisation measures	Additional risk minimisation measures
	interaction for high-dose inhaled budesonide indicates that marked increases in plasma levels (on average four fold) may occur if itraconazole, 200 mg once daily, is administered concomitantly with inhaled budesonide (single dose of 1000 micrograms). Pharmacodynamic interactions β -adrenergic blockers can weaken or inhibit the effect of formoterol. A fixed-dose combination of budesonide and formoterol fumarate dehydrate should therefore not be given together with β -adrenergic blockers (including eye drops) unless there are compelling reasons.	
MISSING INFORMATION		
Use in pregnant or breast feeding women	*Pregnancy* For a fixed-dose combination of budesonide and formoterol fumarate dihydrate or the concomitant treatment with formoterol and budesonide, no clinical data on exposed pregnancies are available. Data from an embryo-fetal development study in the rat, showed no evidence of any additional effect from the combination. There are no adequate data from use of formoterol in pregnant women. In animal studies formoterol has caused adverse reactions in reproduction studies at very high systemic exposure levels (see section 5.3). Data on approximately 2000 exposed pregnancies indicate no increased teratogenic risk associated with the use of inhaled budesonide. In animal studies glucocorticosteroids have been shown to induce malformations (see section 5.3). This is not likely to be relevant for humans given recommended doses. Animal studies have also identified an involvement of excess prenatal glucocorticoids in increased risks for intrauterine growth retardation, adult cardiovascular disease and permanent changes in glucocorticoid receptor density, neurotransmitter turnover and behaviour at exposures below the teratogenic dose range.	None

Safety concern	Routine risk minimisation measures	Additional risk minimisation measures
	During pregnancy, a fixed-dose combination of budesonide and formoterol fumarate dihydrate should only be used when the benefits outweigh the potential risks. The lowest effective dose of budesonide needed to maintain adequate asthma control should be used. *Breast-feeding* Budesonide is excreted in breast milk. However, at therapeutic doses no effects on the suckling child are anticipated. It is not known whether formoterol passes into human breast milk. In rats, small amounts of formoterol have been detected in maternal milk. Administration of a fixed-dose combination of budesonide and formoterol fumarate dihydrate to women who are breast-feeding should only be considered if the expected benefit to the mother is greater than any possible risk to the child. Prescription-only medicine	
Use in renal impairment	*Section 4.2, Posology and method of administration, SmPC* There are no data available for use of a fixed-dose combination of budesonide and formoterol fumarate dihydrate in patients with renal impairment Prescription-only medicine	None
Use in hepatic impairment	*Section 4.2, Posology and method of administration, SmPC* There are no data available for use of a fixed-dose combination of budesonide and formoterol fumarate dihydrate in patients with hepatic impairment. As budesonide and formoterol are primarily eliminated via hepatic metabolism, an increased exposure can be expected in patients with severe liver cirrhosis Prescription-only medicine	None
Use in children and adolescents	*Section 4.1, Therapeutic indications, SmPC* Budesonide/Formoterol Spiromax is indicated in	None

Safety concern	Routine risk minimisation measures	Additional risk minimisation measures
	adults 18 years of age and older only. *Section 4.2, Posology and method of administration, SmPC* Budesonide/Formoterol Spiromax is indicated in adults 18 years of age and older only. Budesonide/Formoterol Spiromax is not indicated for use in children, 12 years of age and younger or adolescents, 13 to 17 years of age. *Paediatric population* The safety and efficacy of Budesonide/Formoterol Spiromax in children, 12 years and younger and adolescents, 13 to 17 years of age has not yet been established. No data are available. This medicinal product is not recommended for use in children and adolescents under the age of 18 years. Prescription-only medicine	

The CHMP endorsed this RMP without any further changes.

2.9. User consultation

The results of the user consultation with target patient groups on the package leaflet submitted by the applicant show that the package leaflet meets the criteria for readability as set out in the *Guideline on the readability of the label and package leaflet of medicinal products for human use.*

3. Benefit-Risk Balance

Benefits

Beneficial effects

Clinical studies in adults have shown that the addition of formoterol to budesonide improved asthma symptoms and lung function, and reduced exacerbations. Budesonide/formoterol provided statistically significant and clinically meaningful reductions in severe exacerbations as well as rapid and effective relief of bronchoconstriction similar to salbutamol and formoterol.

The two pivotal pharmacokinetic studies in the high strength (320/9 µg per dose) and the middle strength (160/4.5 µg per dose) demonstrated equivalence between BF Spiromax and

Symbicort Turbohaler for all comparisons both with and without a charcoal blockade. This fixed-dose combination product is expected to have the same benefits as the reference product (Symbicort Turbohaler) in improving lung function and relieving symptoms in patients with asthma and COPD when used in line with the approved indications and posology of the reference product.

Uncertainty in the knowledge about the beneficial effects

The pharmacokinetic equivalence of the high-dose and the medium-dose has been conclusively shown. However the pharmacokinetic equivalence of the low dose remains to be conclusively demonstrated given the lack of a pharmacokinetic study or any other clinical study to conclusively demonstrate the equivalence of the low strength (80/4.5) of DuoResp Spiromax with the low strength of the reference product. Therefore, the Applicant withdrew the low dose DuoResp Spiromax.

There is no conclusive data on the equivalence of DuoResp Spiromax with the reference product in children and adolescents and therefore there is a lack of demonstration of a positive benefit/risk balance in this population. Therefore, the applicant agreed to limit the use of DuoResp Spiromax to adults aged 18 and older.

Risks

Unfavourable effects

The high dose and the medium dose of DuoResp Spiromax have been shown to be equivalent to the reference product. Hence their unfavourable effects are expected to be similar to the well-known safety profile of the reference product (Symbicort Turbohaler) when used in line with the approved indications and posology of the reference product.

Uncertainty in the knowledge about the unfavourable effects

As the low-dose formulation has not been conclusively shown to be equivalent to the reference product, there is uncertainty about its safety profile at the proposed dose and indications. Since it cannot be accepted that this will be similar to the reference at present, the Applicant decided to withdraw the low strength of DuoResp Spiromax Due to the lack of adequate and conclusive evidence of the equivalence of DuoResp Spiromax in adolescents and children, there is uncertainty about the safety profile in this population. At present, it cannot be accepted that the profile of DuoResp Spiromax will be similar to that of the reference product in this population and hence the above-mentioned withdrawal of the low dose product.

Benefit-risk balance

Importance of favourable and unfavourable effects

Conclusive demonstration of equivalence of DuoResp Spiromax with the reference product has not been done for the low-dose strength and hence this introduces a large risk of undetermined efficacy/safety for this strength. Moreover the downward titration of dose in patients where required cannot be done with confidence.

Furthermore, due to the lack of adequate and conclusive data in adolescents and children, it cannot be concluded with confidence that the efficacy/safety profile of DuoResp Spiromax will be the same as the reference product. Therefore the use of DuoResp Spiromax in children

and adolescents cannot be allowed at present. A restriction in indication only in adults brings with it the practical risk of "off-label" use in children, which is a safety concern.

Benefit-risk balance

DuoResp Spiromax will be an alternative to high dose and medium dose Symbicort Turbohaler available for doctors and patients. However the low dose alternate cannot be allowed due to lack of conclusive evidence of equivalence. This brings in the risk of lack of alternative for down-ward titration of dose when required. The lack of conclusive evidence of equivalence in adolescents and children precludes the use of DuoResp Spiromax in this population. The risk of "off-label" use in this population has been addressed by the inclusion of the statements in sections 4.1 and 4.2 of the SmPC regarding the use of the product by adults 18 years old and older only.

Discussion on the benefit-risk balance

The high dose and medium dose of DuoResp Spiromax have been conclusively shown to be equivalent in adults to the reference Symbicort. The low-dose DuoResp Spiromax has not been conclusively shown to be equivalent and hence cannot be authorised at present.

The benefit of development of an alternative to the reference product which increases treatment options for patients and doctors is outweighed by the potential risks due to the unknowns described above. The CHMP acknowledges that there is a lack of significant safety concerns. However the principles of authorising generics/hybrids rest on the pivotal point of demonstrating equivalence. When this is not adequately demonstrated, as is the case here for the low dose, the posology, safety and efficacy data of the reference cannot be considered to be reflective of the performance of the generic/hybrid product.

Regarding the high strength (320/9 µg per dose) and the middle strength (160/4.5 µg per dose), equivalence between BF Spiromax and Symbicort Turbohaler has been demonstrated and therefore the benefit/risk balance for these strengths is considered positive.

The doses and dose regimens stated for this orally inhaled fixed-dose combination product for use in adults are acceptable. However, neither adolescents nor children have not been studied appropriately in the development programme submitted with this application. Therefore, the CHMP concluded that DuoResp Spiromax should not be authorised for use in adolescents and children at this time and that the lower limit of the age range for use of these fixed-dose combinations should be 18 years.

The proposal not to seek an indication in children is in line with the current data. The risk of "off-label" use in this population has been addressed by the inclusion of the statements in sections 4.1 and 4.2 of the SmPC regarding the use of the product by adults 18 years old and older.

The CHMP recommends that further development of this new fixed-dose combination product in children and adolescents should be considered particularly in the light of this combination containing an inhaled corticosteroid. In addition, the CHMP recommends that demonstration of therapeutic equivalence in respect of both efficacy and safety and an appropriate benefit/risk balance in this age group should be demonstrated should the Applicant seek approval of the lower strength fixed-dose combination in the future.

4. Recommendations

Outcome

Based on the CHMP review of data on quality, safety and efficacy, the CHMP considers by consensus that the risk-benefit balance of DuoResp Spiromax in the regular treatment of asthma, where use of a combination (inhaled corticosteroid and long-acting β2 adrenoceptor agonist) is appropriate (in patients not adequately controlled with inhaled corticosteroids and "as needed" inhaled short-acting β2 adrenoceptor agonists, or in patients already adequately controlled on both inhaled corticosteroids and long-acting β2 adrenoceptor agonists), and in the symptomatic treatment of patients with severe COPD (FEV1 < 50% predicted normal) and a history of repeated exacerbations, who have significant symptoms despite regular therapy with long-acting bronchodilators, is favourable and therefore recommends the granting of the marketing authorisation subject to the following conditions:

Conditions or restrictions regarding supply and use

Medicinal product subject to medical prescription.

Conditions and requirements of the Marketing Authorisation

- **Periodic Safety Update Reports**

The marketing authorisation holder shall submit the first periodic safety update report for this product within 6 months following authorisation. Subsequently, the marketing authorisation holder shall submit periodic safety update reports for this product in accordance with the requirements set out in the list of Union reference dates (EURD list) provided for under Article 107c(7) of Directive 2001/83/EC and published on the European medicines web-portal.

Conditions or restrictions with regard to the safe and effective use of the medicinal product

- **Risk Management Plan (RMP)**

The MAH shall perform the required pharmacovigilance activities and interventions detailed in the agreed RMP presented in Module 1.8.2 of the Marketing Authorisation and any agreeed subsequent updates of the RMP.

An updated RMP should be submitted:

- At the request of the European Medicines Agency;
- Whenever the risk management system is modified, especially as the result of new information being received that may lead to a significant change to the benefit/risk profile or as the result of an important (pharmacovigilance or risk minimisation) milestone being reached.

If the dates for submission of a PSUR and the update of a RMP coincide, they can be submitted at the same time.

LÄKEMEDELSVERKET
MEDICAL PRODUCTS AGENCY

Public Assessment Report
Scientific discussion

Bufomix Easyhaler
(budesonide, formoterol fumarate dihydrate)

SE/H/1213/02-03/DC

This module reflects the scientific discussion for the approval of Bufomix Easyhaler. The procedure was finalised on 2014-03-19. For information on changes after this date please refer to the module 'Update'.

Postadress/Postal address: P.O. Box 26, SE-751 03 Uppsala, SWEDEN
Besöksadress/Visiting address: Dag Hammarskjölds väg 42, Uppsala
Telefon/Phone: +46 (0)18 17 46 00 Fax: +46 (0)18 54 85 66
Internet: www.mpa.se E-mail: registrator@mpa.se

PDF rendering: Titel 00654135, Version 2.0, Namn Bufomix Easyhaler inhalation powder ENG PAR

I. INTRODUCTION

The application for Bufomix Easyhaler, inhalation powder, 160 micrograms/4.5 micrograms and 320 micrograms/9 micrograms per inhalation, is a hybrid application made according to Article 10(3) of Directive 2001/83/EC. The applicant, Orion Corporation, applied through the Decentralised Procedure with Sweden acting as reference member state (RMS) and BE, BG, CY, CZ, DK, EE, EL, ES, FI, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MT, NO, PL, PT, RO, SI, SK as concerned member states (CMS). Before day 106 the application was withdrawn in AT, DE, FR, NL and UK.

The strength 80 micrograms/4.5 micrograms was also part of the initial application, but this strength was withdrawn on day 197 of the procedure.

The reference medicinal product chosen for the purposes of establishing the expiry of the data protection period is Symbicort Turbuhaler, inhalation powder,
160 micrograms/4.5 micrograms per inhalation and Symbicort forte Turbuhaler, inhalation powder, 320 micrograms/9 micrograms per inhalation, authorised in SE since 2000 (2001, Symbicort forte Turbuhaler), with AstraZeneca AB as marketing authorisation holder.

For approved indications, see the Summary of Product Characteristics.

II. QUALITY ASPECTS

II.1 Introduction

Bufomix Easyhaler is presented in the form of inhalation powder containing 160 or 320 micrograms of budesonide and 4.5 or 9 micrograms of formoterol fumarate dihydrate. The only excipient is lactose monohydrate. The inhalation powder is filled in a multidose inhaler device, Easyhaler.

II.2 Drug Substance

Both budesonide and formoterol fumarate dihydrate has monographs in the Ph Eur.

Budesonide is a white or almost white crystalline powder, practically insoluble in water. Formoterol fumarate dihydrate is a white, almost white or slightly yellow powder, slightly soluble in water. The structures of budesonide and formoterol fumarate dihydrate have been adequately proven and its physico-chemical properties sufficiently described. The route of synthesis has been adequately described and satisfactory specifications have been provided for starting materials, reagents and solvents.

The active substance specification includes relevant tests and the limits for impurities have been justified. The analytical methods applied are suitably described and validated.

Stability studies under ICH conditions have been conducted and the data provided are sufficient to confirm the retest period.

PDF rendering: Titel 00654135, Version 2.0, Namn Bufomix Easyhaler inhalation powder ENG PAR

II.3 Medicinal Product

Bufomix Easyhaler, inhalation powder is formulated using excipients described in the current Ph Eur. All raw materials used in the product has demonstrated compliance with the NfG on Minimising the risk of transmitting Animal Spongiform Encephalopathy Agents via human and veterinary medicinal products (EMEA/410/01).

The product development has taken into consideration the physico-chemical characteristics of the active substance, such as the aerodynamic particle size distribution.

The manufacturing process has been sufficiently described and critical steps identified. Results from the process validation studies confirm that the process is under control and ensure both batch to batch reproducibility and compliance with the product specification.

The tests and limits in the specification are considered appropriate to control the quality of the finished product in relation to its intended purpose.

Stability studies under ICH conditions have been performed and data presented support the shelf life claimed in the SPC, with no special storage precautions. After first opening the laminate bag, the inhaler should not be stored above 25°C and should be protected from moisture.

III. NON-CLINICAL ASPECTS

Since this product has been shown to be essentially similar and refer to a product approved based on a full application with regard to preclinical data, no further such data have been submitted or are considered necessary.

III.1 Ecotoxicity/environmental risk assessment

Bufomix Easyhaler is not considered to pose any risk to the environment.

IV. CLINICAL ASPECTS

IV.1 Introduction

According to the guideline "*Requirements for clinical documentation for orally inhaled products (OIP) including the requirements for demonstration of therapeutic equivalence between two inhaled products for use in the treatment of Asthma and Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) in adults and for use in the treatment of asthma in children and adolescents"* (CPMP/EWP/4151/00 rev 1 guideline; "OIP guideline") a step-wise approach should be considered when demonstrating therapeutic equivalence. The first step consists of pharmaceutical data, the second step of pharmacokinetic data and the third step is represented by pharmacodynamic/clinical efficacy and safety data.

The first step in the evaluation is the pharmaceutical properties. The use of only comparative in vitro data may be considered acceptable for approval of a "new inhalation generic product" if the product satisfies all of the criteria (compared with the reference product) as outlined in section 5.2 of the OIP guideline. Several pharmaceutical parameters should be evaluated.

PDF rendering: Titel 00654135, Version 2.0, Namn Bufomix Easyhaler inhalation powder ENG PAR

Step 2: If the product does not satisfy all of the pharmaceutical criteria for equivalence, in vivo studies should be performed to substantiate therapeutic equivalence. Thus, a second step, pharmacokinetic documentation may be used to support efficacy and safety.

Step 3: If therapeutic equivalence cannot be demonstrated based on in-vitro and/or pharmacokinetic data, pharmacodynamic/clinical efficacy and safety data are needed to demonstrate therapeutic equivalence.

In this application the aim of the Applicant has been to demonstrate therapeutic equivalence using pharmacokinetic data in support of efficacy and safety.

IV.2 Pharmacokinetics

Pharmacokinetic studies aim at demonstrating similar pulmonary deposition and similar total systemic exposure between a "new inhalation generic product" and the originator. According to the OIP-guideline, pharmacokinetic data may be used to support efficacy and safety. Efficacy is supported by a pulmonary deposition study, which means a bioequivalence study with concomitant active charcoal. For substances that are absorbed after oral administration, like budesonide and formoterol, a bioequivalence study without charcoal is also needed to provide a pharmacokinetic support of safety.

One pilot study and three pivotal studies have been performed with the final Bufomix Easyhaler formulation. The studies were conducted both with and without charcoal blockade and hence both lung deposition and total systemic exposure have been evaluated. Since bioequivalence could not be demonstrated for all parameters in the first two parallel studies (PAX-PILOT and REPECO), two additional studies were conducted in parallel (REFLI and TRIPECO). In these studies bioequivalence was demonstrated for budesonide, but not for all parameters for formoterol.

All studies were conducted with the 320 µg/9 µg strength. Dose proportionality has been shown for both budesonide and formoterol fumarate dihydrate. It is therefore considered acceptable to extrapolate data from the studies with the highest strength to the 160 µg/4.5 µg strength based on this in vitro data. The study population comprised of healthy volunteers which is acceptable given the similarity in flow rate dependency between the test and the reference product. In all studies a single dose of 2 inhalations of Bufomix EH 320 µg/9 µg or Symbicort TH 320 µg/9 µg were administered in each period. Blood-samples were collected pre-dose and up to 12 h (budesonide) and 24 h (formoterol) post-dose. The overall design of the studies is acceptable. Plasma concentrations of budesonide and formoterol were determined with adequately validated LC/MS/MS methods.

A plausible explanation of the difficulties in demonstrating bioequivalence may be the variability in FPD between different batches of the reference product. Batch to batch variability in FPD for orally inhaled products is a well recognised problem. To be able to obtain reliable results in the pharmacokinetic studies it is therefore important to test several batches *in vitro* in order to find a batch representative of the reference product on the market, i.e. with a FPD as close to the median of several tested batches as possible. The same test batch was used in all studies while four different references batches were used. All reference batches are considered representative regarding FPD, using a limit of median ± 15%.The FPD of the different reference batches did however vary from the lower to the higher end within this range.

PDF rendering: Titel 00654135, Version 2.0, Namn Bufomix Easyhaler inhalation powder ENG PAR

The results from all studies are summarized and discussed below. See also Table 1 (summary of pharmacokinetic results).

PAX-PILOT (with charcoal):
This was a small study (n=16), not sufficiently powered to draw firm conclusions regarding bioequivalence. The reference batch used in the study was the same as in the parallel REPECO study, and the results were largely in agreement with the results from the REPECO study.

REPECO (with and without charcoal):
In REPECO (and PAX-PILOT) a reference batch with a FPD at the lower end of the representative range was used.

For budesonide, the exposure of the test product was slightly higher compared to the reference product and bioequivalence was not demonstrated in the lung deposition part of the study (with charcoal blockade). Non-inferiority with regard to safety (i.e. not higher systemic exposure of the test product) when administered without charcoal blockade, could not be shown either.

For formoterol non-inferiority with regard to safety was shown (without charcoal blockade), but bioequivalence was not demonstrated when the products were administered with charcoal due to a higher Cmax for the test product compared to the reference.

The use of a reference batch with a FPD at the lower end of the representative range could be one explanation of the results.

REFLI (with charcoal):
In the REFLI study two different reference batches and one test batch were compared. The reference batch A was slightly lower in FPD compared to a median batch, while the reference batch B had a FPD close to the higher end of the representative range.

The primary objective was to evaluate bioequivalence between the two reference batches. Bioequivalence between the two reference batches could not be demonstrated due to a lower exposure of batch A compared to batch B. Given the difference in FPD between the two reference batches, differences in pharmacokinetics are expected. Thus, it is not completely unlikely that the two reference batches would not be bioequivalent when conventional acceptance limits of 80-125% are used.

The secondary objective of the REFLI study was to compare the test batch with the two reference batches. Regarding budesonide, the test batch was shown to be bioequivalent with both reference batches. For formoterol, bioequivalence was demonstrated when the test batch was compared to reference batch A (with a slightly lower FPD compared to the median), but not with batch B (with a FPD higher than the median).

TRIPECO (with and without charcoal):
In this study a reference batch with a FPD slightly higher than the median batch was used. Bioequivalence was again shown for budesonide. The exposure of formoterol was however slightly lower with the test formulation compared to the reference, and bioequivalence could not be demonstrated for AUC when administered with charcoal. The pharmacokinetic results appear to be in agreement with the fact that the FPD of the reference batch was slightly higher than the median batch.

PDF rendering: Titel 00654135, Version 2.0, Namn Bufomix Easyhaler inhalation powder ENG PAR

Table 1: Summary of pharmacokinetic results

Study	PK-parameter	Budesonide Ratio (90% CI or 95% upper CL)	Formoterol Ratio (90% CI or 95% upper CL)
TRIPECO - with charcoal	**AUC**	0.979 (0.932-1.028)	0.800 **(0.757-0.845)**
	Cmax	0.941 (0.872-1.017)	0.861 (0.809-0.917)
TRIPECO - without charcoal	**AUC**	1.034 (1.082)	0.925 (0.969)
	Cmax	1.049 (1.135)	0.929 (0.982)
REFLI - with charcoal Ref batch A	**AUC**	1.094 (1.023-1.170)	0.904 (0.814-1.005)
	Cmax	1.054 (0.961-1.156)	0.899 (0.824-0.982)
REFLI - with charcoal Ref batch B	**AUC**	0.977 (0.914-1.044)	0.708 **(0.693-0.785)**
	Cmax	0.914 (0.833-1.002)	0.761 **(0.698-0.830)**
REPECO - with charcoal	**AUC**	1.254 **(1.184-1.328)**	1.100 (1.032-1.173)
	Cmax	1.281 **(1.166-1.408)**	1.241 **(1.155-1.333)**
REPECO - without charcoal	**AUC**	1.224 **(1.280)**	1.070 (1.117)
	Cmax	1.266 **(1.354)**	1.185 (1.243)
PAX PILOT - with charcoal	**AUC**	1.222 **(1.108-1.348)**	0.991 (0.875-1.121)
	Cmax	1.348 **(1.184-1.536)**	1.140 **(0.989-1.314)**

Overall results:
Looking at the overall result, it appears to be a trend where a reference product with a low FPD results in higher PK T/R-ratios and a reference product with a high FPD results in lower PK T/R-ratios.

To further evaluate the relationship between FPD and the pharmacokinetic parameters an *in vitro-in vivo* correlation (IVIVC) was developed. When the relationship obtained in the IVIVC was used to predict the outcome of a bioequivalence study comparing the test batch used in the pivotal pharmacokinetic studies with a reference batch with a FPD at the median of several tested batches, the AUC and Cmax T/R-ratios and 90% CIs fell within the bioequivalence acceptance limits for both budesonide and formoterol. The predicted results were very similar to the results seen in TRIPECO and REFLI (ref batch A) in which the test batch was compared to a reference batch with a FPD close to the median FPD-values. Hence, the IVIVC supports the conclusion that the test batch will most certainly be bioequivalent with a median reference batch.

<u>Budesonide</u>
Regarding budesonide, the test batch had a FPD rather close to the FPD of the median of all 28 tested reference batches and bioequivalence was demonstrated with three of the reference batches (TRIPECO and REFLI studies). Only in the studies including the reference batch with the lowest FPD (used in the REPECO and PAX-PILOT studies) bioequivalence could not be demonstrated. Additional predictions based on the IVIVC-model showed that the test product is likely to be bioequivalent with a reference product with a median FPD.

Taken together, bioequivalence and hence equivalence regarding both safety and efficacy has been sufficiently shown for budesonide in the TRIPECO and REFLI studies.

<u>Formoterol</u>
Regarding formoterol, the FPD of the test batch was on the other hand significantly lower than the median reference batch, which seems to be reflected in the pharmacokinetic results.

PDF rendering: Titel 00654135, Version 2.0, Namn Bufomix Easyhaler inhalation powder ENG PAR

Bioequivalence could only be demonstrated when a reference batch with a FPD very close or actually slightly lower than the median reference batch was used (REFLI reference batch A). Bioequivalence was not shown in the TRIPECO study in which the reference batch had a FPD slightly higher, but also very close to the median batch. In the studies with the reference product with the lowest FPD, REPECO and PAX-PILOT, the exposure of the test product was similar or slightly higher than the reference product. Also for formoterol, predictions based on the IVIVC-model have shown that the test product is likely to be bioequivalent with a reference product with a median FPD.

Since the exposure of formoterol was at the lower end of the bioequivalence limits in several studies the IVIVC-model was further used to estimate within which range the test and the reference products are expected to be bioequivalent. When these limits were compared with the proposed specification limits, it appears that the bioavailability of the low side batch of the test product is not expected to be lower than a low side reference batch and conversely, that the bioavailability of the high side test batch is not expected to be higher than a high side reference batch. The risk that a test product within the specification will not be bioequivalent to a reference product on the market is therefore expected to be minor.

Taken together, bioequivalence and hence equivalence regarding both safety and efficacy has been sufficiently shown for formoterol.

Overall Summary and Conclusion
The results from the pharmacokinetic studies are likely dependent on the variability in FPD of the reference product. Using the established IVIVC-model the test product is predicted to be bioequivalent to a median batch of the reference product. Furthermore, the risk that a test product within the specification will not be bioequivalent to a reference product on the market is expected to be minor.

Bioequivalence and hence equivalence regarding both safety and efficacy has been sufficiently shown for both budesonide and formoterol.

IV.3 Pharmacodynamics

The drug product contains formoterol and budesonide which have differing modes of action. Formoterol is a selective long-acting beta-2-adrenoceptor agonist which produces a longer duration of bronchodilation. Budesonide given by inhalation at recommended doses has a glucocorticoid anti-inflammatory action within the lungs, resulting in reduced symptoms and exacerbations of asthma, without the adverse effects observed when corticosteroids are administered systemically. Both active substances are considered well known.

IV.4 Clinical efficacy and safety

The Applicant has submitted two flow rate studies in patients PIFECO 3103003 (N=187), CONPIF 3103009 (N=60). The aims of the studies were primarily to compare inhalation flow rate profiles between the originator inhaler device (Turbuhaler) and the inhaler device of the applicant (Easyhaler) in patients with asthma (CONPIF 3103009) and in asthmatic children, adolescents, adults and elderly and in patients with chronic obstructive pulmonary disease (PIFECO 3103003). The PIFECO 3103003 study used empty devices of the Easyhaler and the Turbuhaler and study CONPIF 3103009 was conducted with both empty and placebo devices of the Easyhaler and the Turbuhaler. Similarity in flow rate dependency between the test and

PDF rendering: Titel 00654135, Version 2.0, Namn Bufomix Easyhaler inhalation powder ENG PAR

the reference product was shown with the flow rate range achievable by the intended patient population. The use of healthy volunteers in the conducted PK studies is considered acceptable based on the presented data. The study CONPIF 3103009 was performed to address a potential concern whether the PIF rate of empty inhalers would be different from that of placebo inhalers. The results show that the PIF rates generated via empty and placebo inhalers were similar for both Easyhaler and Turbuhaler and their 90% CIs were within the predefined CI interval. To conclude, flow rate data using empty or placebo devices are similar. Thus, the results from studies with empty devices are relevant.

The Applicant was initially seeking the same indication and dose recommendation as for the originator product, i.e. all three strength as for the originator. However, the strength 80 micrograms/4.5 micrograms was withdrawn at day 197 of the procedure and at the same time the indication in children under 12 years of age was also withdrawn.

To conclude, since therapeutic equivalence has been demonstrated based on pharmacokinetic data, characterisation of flow rate dependency in all relevant patient groups has been explored, there is a similar flow rate dependency for the test and reference product and the Easyhaler device is already approved in children and adolescents with a number of active substances (budesonide, formoterol, salbutamol and beclomethasone, respectively), the inclusion of both adolescents and adults is supported.

IV.5 Discussion on the clinical aspects

The Applicant was initially seeking the same indication and dose recommendation as for the originator product, i.e. all three strength as for the originator. However, the strength 80 micrograms/4.5 micrograms was withdrawn at day 197 of the procedure and at the same time the indication in children under 12 years of age was also withdrawn. Since therapeutic equivalence has been demonstrated based on pharmacokinetic data, characterisation of flow rate dependency in all relevant patients groups has been explored, there is a similar flow rate dependency for the test and reference product and the Easyhaler device is already approved in children and adolescents with a number of active substances (budesonide, formoterol, salbutamol and beclomethasone, respectively), the inclusion of both adolescents and adults is supported.

To conclude, the product is recommended for approval.

V. OVERALL CONCLUSION, BENEFIT/RISK ASSESSMENT AND RECOMMENDATION

User consultation

The package leaflet has been evaluated via a user consultation study in accordance with the requirements of Articles 59(3) and 61(1) of Directive 2001/83/EC. The language used for the purpose of user testing the PIL was English.

The results show that the package leaflet meets the criteria for readability as set out in the Guideline on the readability of the label and package leaflet of medicinal products for human use.

PDF rendering: Titel 00654135, Version 2.0, Namn Bufomix Easyhaler inhalation powder ENG PAR

The risk/benefit ratio is considered positive and Bufomix Easyhaler, inhalation powder, 160 micrograms/4.5 micrograms and 320 micrograms/9 micrograms per inhalation, is recommended for approval.

Commitments

Area	Description
Product information	A variation application to update the SmPC in accordance with the SmPC of the reference product, Symbicort Turbuhaler, will be submitted following the outcome of the pending renewal procedure for the reference product.

VI. APPROVAL

The decentralised procedure for Bufomix Easyhaler, inhalation powder, 160 micrograms/4.5 micrograms and 320 micrograms/9 micrograms per inhalation was successfully finalised on 2014-03-19.

PDF rendering: Titel 00654135, Version 2.0, Namn Bufomix Easyhaler inhalation powder ENG PAR

LÄKEMEDELSVERKET
MEDICAL PRODUCTS AGENCY

Public Assessment Report – Update

Scope	Procedure number	Product Information affected	Date of start of the procedure	Date of end of procedure	Approval/ non approval	Assessment report attached
						Y/N (version)

Postadress/Postal address: P.O. Box 26, SE-751 03 Uppsala, SWEDEN
Besöksadress/Visiting address: Dag Hammarskjölds väg 42, Uppsala
Telefon/Phone: +46 (0)18 17 46 00 Fax: +46 (0)18 54 85 66
Internet: www.mpa.se E-mail: registrator@mpa.se

PDF rendering: Titel 00654135, Version 2.0, Namn Bufomix Easyhaler inhalation powder ENG PAR



IRF
Rationel Farmakoterapi
November 2014
9

Inhalationsmedicinsk behandling af kronisk obstruktiv lungesygdom

Af Ejvind Frausing Hansen og Hanne Rolighed Christensen***

Inhalation af forskellige typer af luftvejsudvidende og inflammationshæmmende lægemidler er den mest effektive medicinske behandling af KOL, men der er aktuelt et paradigmeskift på vej indenfor KOL-behandlingen med mere fokus på langtidsvirkende, luftvejsudvidende medicin og en mere afgrænset brug af inflammationshæmmende medicin. Endvidere er der en voldsom udvikling i antallet af præparater, som kommer på markedet med indikationen »Vedligeholdelsesbehandling af KOL«. Vi vil derfor gennemgå principperne for den inhalationsmedicinske behandling af KOL og grundlaget for et rationelt valg af præparater, baseret på såvel forventet effekt som pris.

Der er en voksende erkendelse af, at KOL er en heterogen sygdom, hvor der kan identificeres forskellige fænotyper. Som eksempel på fænotyper kan nævnes de velkendte, emfysem og kronisk bronkitis, men også patienten med hyppige eksacerbationer synes at være en stabil fænotype og patienten med Astma-COPD Overlap Syndrom (ACOS). Specielt i GOLD gruppe C og D (se nedenfor) vil valget af behandling være afhængigt af eksacerbations-fænotypen og evt. tilstedeværelse af ACOS.

Tidligere guidelines for KOL-behandling fokuserede på lungefunktionen, bedømt ved FEV1 som den parameter, der lå til grund for valget af behandling, idet behandlingen blev intensiveret med flere præparater i takt med faldet i lungefunktion. Lungefunktionen er fortsat et centralt mål for sværhedsgraden af sygdom, men der er en erkendelse af, at andre parametre indgår ved vurdering af den korrekte behandling. I de seneste internationale og danske retningslinjer for KOL-behandling inddeles KOL i 4 grupper med forskellige behandlingsforslag:

- GOLD gruppe A: Intermitterende symptomer og lav risiko for eksacerbationer
- GOLD gruppe B: Mange symptomer og lav risiko for eksacerbationer
- GOLD gruppe C: Intermitterende symptomer og høj risiko for eksacerbationer
- GOLD gruppe D: Mange symptomer og høj risiko for eksacerbationer

Når den enkelte patient skal placeres i en af de 4 grupper, kan man anvende forskellige instrumenter til at vurdere symptomerne. Et simpelt mål er MRC-skalaen, der kvantificerer åndenød ved anstrengelse på en skala fra 1 til 5. Alternative og mere avancerede instrumenter er *COPD Assessment Test* (CAT) og *Clinical COPD Questionnaire* (CCQ). Alle 3 instrumenter kan downloades på følgende link: http://www.lungemedicin.dk/fagligt/faglige-dokumenter/skemaer.html. Vurderingen af eksacerbationsrisiko baseres på antallet af tidligere eksacerbationer og lungefunktionen, idet FEV1 under 50 % af forventet, 2 eksacerbationer indenfor det seneste år eller en indlæggelseskrævende eksacerbation indenfor det seneste år alle indikerer en øget eksacerbationsrisiko.

Farmakologiske grundbehanding

Den farmakologiske grundbehandling er baseret på følgende typer af inhalationsmedicin:

- LAMA: Long-acting muscarinic antagonists (antikolinergika)

* Lungemedicinsk Sektion, Medicinsk Enhed, Hvidovre Hospital
** Klinisk Farmakologisk Afdeling, Bispebjerg Hospital

Udgivet af:
Institut for Rationel Farmakoterapi
Sundhedsstyrelsen
Axel Heides Gade 1
DK-2300 København S

Tlf.: 44 88 91 21
Mandag-fredag
9.30-15.00
E-mail: irf@dkma.dk
www.irf.dk

Redaktør:
Thor Grønlykke
Redaktionskomité:
Søren Brostrøm
(ansvarshavende)

Lars Bjerrum
Jakob Dahl
Birgitte Klindt Poulsen
Janne Unkerskov

Sats og layout:
Datagraf Communications
Tryk: Scanprint, Viby J.
Design: Alice Graybill
ISSN 2245-9936

- LABA: Long-acting beta$_2$-agonists
- ICS: Inhaled corticosteroids
- SABA: Short-acting beta$_2$-agonists
- SAMA: Short-acting muscarinic antagonists

SABA – evt. i kombination med SAMA – kan bruges som p.n.-behandling i tillæg til behandling med længere virkningsvarighed eller som monoterapi hos patienter med meget mild sygdom (GOLD gruppe A). Indholdsstofferne er terbutalin, salbutamol og ipratropium. Stofferne er ikke indiceret som vedligeholdelsesbehandling af KOL.

Langtidsvirkende antikolinergika (LAMA)

Stofferne i denne gruppe har effekt på lungefunktion, symptomer, selvopfattet helbredsstatus og hyppighed af eksacerbationer (Tabel 1). Eksacerbationer reduceres med ca. 25 % sammenlignet med placebo. Langtidseffekten er bedst dokumenteret for tiotropium, men de nyere stoffer aclidinium, glycopyrronium og umeclidinium har i kortere studier vist en analog effekt. Der er kun få og inkonklusive komparative studier indenfor gruppen. Bivirkningerne i denne stofkategori er primært mundtørhed. Tiotropium via Respimat har været mistænkt for øget kardiovaskulær mortalitet i forhold til tiotropium via Handihaler, men dette blev ikke bekræftet i et dobbeltblindet studie med ca. 17.000 patienter.

Langtidsvirkende beta$_2$-agonister (LABA)

Stofferne i denne gruppe har ligeledes effekt på lungefunktion, symptomer, selvopfattet helbredsstatus og eksacerbationshyppighed (Tabel 1). Indacaterol har en større bronkodilaterende effekt end formoterol og salmeterol, men den kliniske betydning heraf er formentlig beskeden. LABA har generelt mindre effekt på eksacerbationer end LAMA. Bivirkningerne i denne gruppe er primært tremor, takykardi og muskelkramper. Indacaterol giver ofte anledning til kortvarig hoste i tilslutning til inhalation.



Rygestop er det eneste tiltag, der har dokumenteret effekt på dødelighed og det excessive fald i lungefunktionen ved KOL.

Inhaleret kortikosteroid (ICS)

ICS er kun indiceret til KOL-behandling i kombination med LABA. ICS virker i denne kombination primært eksacerbationsreducerende, hvor antallet af eksacerbationer reduceres med ca. 25 %. Effekten af ICS alene på lungefunktion og livskvalitet er beskeden (Tabel 1). Bivirkningerne er dosisafhængige og er primært mundsvamp, hæshed og kutane småblødninger. Der er hverken med budesonid eller fluticason konstateret øget risiko for osteoporose. Der er imidlertid påvist en øget risiko for pneumoni ved brug af ICS, hvilket skal afvejes i forhold til gevinsten i form af mindsket risiko for ikke-infektiøse eksacerbationer.

Generel effekt af inhalationsmedicin

Som det fremgår af tabel 1, vil den symptomatiske effekt af institueret inhalationsmedicin ikke altid være klinisk relevant. Effekten er imidlertid individuel og kan ikke prædikteres ud fra f.eks. reversibilitetstest med måling af FEV1 før og efter korttidsvirkende bronkodilatator. Det er derfor nødvendigt med opfølgning på iværksat behandling, således at symptomatisk behandling, som er uden subjektiv effekt, seponeres igen og evt. erstattes af et lægemiddel i en anden kategori. Ved manglende effekt af LABA kan LAMA forsøges – og omvendt. Når medicinen er iværksat med det formål at reducere eksacerbationer, er det generelt ikke muligt med rimelig sikkerhed at evaluere effekten hos den enkelte patient. Den gennemsnitlige reduktion i antallet af eksacer-

Tabel 1. Gennemsnitlig klasseeffekt for inhalationsmedicin til KOL.

	LAMA	LABA	ICS	ICS/LABA
FEV1 (før næste dosis)	103 ml	99 ml	65 ml	133 ml
Livskvalitet (SGRQ)	2,6 enheder	2,3 enheder	2,0 enheder	3,9 enheder

FEV1: Mindste relevante kliniske forskel: 100-140 ml
SGRQ (*St. George's Respiratory Questionnaire*): Mindste relevante kliniske forskel: 4 enheder

Kommercielle formuleringer og priser.

De hyppigst anvendte kommercielt tilgængelige formuleringer i de enkelte stofkategorier er følgende:

LAMA

Spiriva Handihaler	Tiotropium	18 µg×1 dgl.
Spiriva Respimat	Tiotropium	5 µg×1 dgl.
Seebri Breezhaler	Glycopyrronium	44 µg×1 dgl.
Eklira Genuair	Aclidinium	322 µg×2 dgl.

Der er beskedne prisforskelle per DDD i denne gruppe med pris per DDD på 13-16 kr. Bemærk at Eklira Genuair som den eneste i denne gruppe skal doseres ×2 dgl. Produkterne anses for ligeværdige.

LABA

Formo Easyhaler	Formoterol	12 µg×2 dgl.
Oxis Turbuhaler	Formoterol	9 µg×2 dgl.
Serevent Diskos	Salmeterol	50 µg×2 dgl.
Onbrez Breezhaler	Indacaterol	150 µg×1 dgl.
Striverdi Respimat	Olodaterol	5 µg×1 dgl.

Prisforskellen indenfor denne gruppe er mere udtalte med pris per DDD på 6-15 kr. Formo Easyhaler er billigst. Produkterne anses for ligeværdige med hensyn til symptomatisk effekt.

LAMA/LABA

Anoro Ellipta	Umeclidinium/vilanterol	52 + 22 µg×1 dgl.
Ultibro Breezhaler	Glycopyrronium/indacaterol	50 + 110 µg×1 dgl.

Priserne per DDD er fra ca. 17-20 kr., og ved behov for 2 langtidsvirkende bronkodilatorer kan valg af et kombinationspræparat således være favorabelt, også fra en økonomisk synsvinkel.

ICS/LABA

Bufomix Easyhaler	Budesonid/formoterol	320 + 9 µg×2 dgl.
Duoresp Spiromax	Budesonid/formoterol	320 + 9 µg×2 dgl.
Symbicort Forte	Budesonid/formoterol	320 + 9 µg×2 dgl.
Relvar Ellipta	Fluticasonfuroat/vilanterol	92 + 22 µg×1 dgl.
Seretide Diskos	Fluticason/salmeterol	500 + 50 µg×2 dgl.
Airflusal Forspiro	Fluticason/salmeterol	500 + 50 µg×2 dgl.

Der er stor prisforskel i denne gruppe med priser per DDD fra 11-18 kr. Billigst er aktuelt Bufomix Easyhaler. Alle stoffer i denne gruppe doseres ×2 dgl. fraset Relvar Ellipta med dosering ×1 dgl.

bationer på ca. 25 % må betragtes som klinisk betydningsfuld på grund af de store konsekvenser, som eksacerbationer har for patienterne i form af tab af livskvalitet, tab af lungefunktion, mindsket fysisk kapacitet og risiko for død. Eksacerbationsreducerende medicin bør derfor opretholdes hos patienter med øget eksacerbationsrisiko og dokumenterede eksacerbationer, medmindre der er uacceptable bivirkninger til behandlingen.

Behandlingsstrategi

Det centrale i al KOL-behandling er fortsat rygestop, som er det eneste tiltag, der har dokumenteret effekt på dødelighed og det excessive fald i lungefunktion.

Influenzavaccination mindsker risikoen for influenza-relaterede eksacerbationer og bør tilbydes alle patienter med betydende KOL.

Rehabilitering er en central non-farmakologisk behandling, som øger gangdistance og livskvalitet, og bør tilbydes alle patienter, som oplever funktionsbegrænsning i dagligdagen.

Et rationelt valg af inhalationsmedicin er baseret på en klassificering af patienten i GOLD-gruppe A til D og kendskab til FEV1 samt patientens anamnese mht. eksacerbationer.

I *GOLD-gruppe A* kan SABA og/eller SAMA være indiceret alene, men ved flere gange dagligt forbrug af disse stoffer bør man instituere behandling med enten LABA eller LAMA. Disse er generelt ligeværdige, og valget bør baseres på bivirkningsprofilen og prisen.

I *GOLD-gruppe B* bør man altid instituere behandling med LABA eller LAMA. Ved manglende effekt af LABA kan LAMA forsøges og omvendt. Ved nogen, men utilstrækkelig symptomatisk effekt af ét lægemiddel kan man overgå til kombination af LAMA og LABA, mest hensigtsmæssigt i ét device.

I *GOLD-gruppe C* vil en kombination af LABA og ICS være førstevalget til patienter med flere eksacerbationer. Patienter, som er i gruppe C pga. lav lungefunktion, men ikke har eksacerbationer, kan behandles med LAMA eller evt. LABA i monoterapi.

I *GOLD-gruppe D* er kombinationen af LABA og ICS førstevalg til patienter med flere eksacerbationer, med tillæg af LAMA ved fortsatte symptomer eller eksacerbationer på ICS/LABA-behandling.

Guide til praktisk inhalationsmedicinsk behandling

Baseret på en samlet vurdering af effekt og pris kan et forslag til en behandlingsalgoritme for KOL i almen praksis se således ud:

1. Patienten med få symtomer og uden eksacerbationer kan behandles med SABA, f.eks. salbutamol (Buventol Easyhaler) eller terbutalin (Bricanyl Turbuhaler), evt. med tillæg af SAMA i form af ipratropium (Atrovent) som behovsmedicinering.
2. Ved daglige symptomer, men ingen eksacerbationer iværksættes behandling med billigste LABA (Formo Easyhaler 12 µg ×2 dgl.). Såfremt LAMA foretrækkes ud fra et bivirkningssynspunkt, kan man i stedet vælge Spiriva Handihaler, Seebri Breezhaler eller Eklira Genuair, hvor den indbyrdes prisforskel er marginal.
3. Ved fortsatte symptomer på LABA eller LAMA skiftes til kombinationsbehandling med LAMA og LABA (Anoro Ellipta ×1 dgl. eller Ultibro Breezhaler ×1 dgl.)
4. Såfremt der er eksacerbationer på LABA i monoterapi skiftes til ICS/LABA (f.eks. Bufomix Easyhaler ×2 dgl. eller Relvar Ellipta ×1 dgl.).
5. Såfremt der er eksacerbationer på LAMA eller LAMA/LABA kombination, tillægges ICS eller ICS/LABA. Trippel-kombinationen LAMA/LABA/ICS er endnu ikke tilgængelig i ét device.
   Følgende kombinationer kan anbefales som ligeværdige og prismæssigt nogenlunde ækvivalente:
   - ICS/LABA (Bufomix Easyhaler ×2 dgl.) + LAMA (Spiriva, Seebri eller Eklira)
   - ICS/LABA (Relvar Ellipta ×1 dgl.) + LAMA (Spiriva, Seebri eller Eklira)
   - LAMA/LABA (Anoro Ellipta ×1 dgl.) + ICS (Giona Easyhaler ×2 dgl.)
   - LAMA/LABA (Ultibro Breezhaler ×1 dgl.) + ICS (Giona Easyhaler ×2 dgl.)
6. Ved fortsatte eksacerbationer trods trippel-behandling bør man henvise til specialistvurdering med henblik på supplerende eksacerbationsforebyggende behandling med PDE-4-inhibitor eller med makrolid.

Valg af inhalationsdevice

Ovenstående anbefalinger er alle baseret på brugen af pulverinhalatorer, som er de dominerende i Danmark. Enkelte patienter kan have præference for en inhalationsaerosol, og der kan også være patienter, som ikke kan suge tilstrækkelig kraftigt til at kunne inhalere fra en pulverinhalator. Til disse patienter kan man anvende enten en inhalationsspray, evt. i kombination med en spacer, eller en soft mist inhaler (Respimat). Som LABA kan anvendes Serevent spray eller Striverdi Respimat (Serevent er billigst). Som LAMA kan anvendes Spiriva Respimat. Som ICS/LABA kan anvendes Seretide spray (som dog er dyr i den anbefalede dosering til KOL) eller Innovair spray. Flutiform spray er et indholdsmæssigt fornuftigt og prisbilligt alternativ, men er aktuelt kun godkendt til astma. Generelt er det afgørende at sikre, at patienten har en god inhalationsteknik med det device, som patienten anvender, og det er derfor hensigtsmæssigt at bruge så få forskellige devices som muligt. Når man udstyrer patienten med et nyt device, bør man kontrollere inhalationsteknikken via et demonstrationsdevice eller anmode det udleverende apotek om at foretage instruktion i inhalationsteknikken.

Der er ikke belæg for at anbefale ét inhalationsdevice frem for et andet. Generelt er forskelle i lungedeponering ikke korreleret til en forskel i klinisk effekt og kan derfor ikke tillægges nogen betydning. Der er heller ikke dokumentation for øget klinisk effekt eller øget adherence ved brug af medicin, der doseres 1 gang daglig frem for 2 gange daglig, og et rationelt valg af inhalationsmedicin bør baseres på effekt og pris og ikke på doseringshyppighed.



Easyhaler er pt. det billigste device og bør derfor foretrækkes, da effekten er ligeværdig med andre devices.

Et nyt tiltag i KOL-behandlingen er lancering af kendte lægemiddelkombinationer i et nyt device til en lavere behandlingspris (Bufomix Easyhaler, Duoresp Spiromax og AirFlusal Forspiro). Tilgangen minder om generika, men forskellen er, at apoteket ikke kan substituere mellem de forskellige devices, fordi de ikke er identiske og således kræver fornyet instruktion i inhalationsteknik. Et skift til disse nye og billigere kombinationsprodukter kræver derfor et aktiv tilvalg hos den ordinerende læge.

Korrespondance
Ejvind Frausing Hansen,
ejvind.frausing.hansen@regionh.dk.

Litteraturreferencer og habilitet
Se artiklen med referencer samt forfatternes habilitetserklæringer på www.irf.dk.

Respiratory Medicine (2013) **107**, 37–46

Available online at www.sciencedirect.com

SciVerse ScienceDirect

journal homepage: www.elsevier.com/locate/rmed

Inhaler competence in asthma: Common errors, barriers to use and recommended solutions

The Inhaler Error Steering Committee, D. Price [a,*], S. Bosnic-Anticevich [b], A. Briggs [c], H. Chrystyn [d], C. Rand [e], G. Scheuch [f], J. Bousquet [g]

[a] *Centre for Academic Primary Care, University of Aberdeen, Foresterhill, Aberdeen AB25 2ZD, UK*
[b] *Faculty of Pharmacy, The University of Sydney, Sydney, New South Wales, Australia*
[c] *Health Economics & Health Technology Assessment, University of Glasgow, Glasgow, UK*
[d] *Division of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences, University of Huddersfield, UK*
[e] *Department of Medicine, Johns Hopkins University, Baltimore, MD, USA*
[f] *Activaero GmbH, Gemünden, Germany*
[g] *Hôpital Arnaud de Villeneuve, Montpellier, France*

Received 14 May 2012; accepted 26 September 2012
Available online 23 October 2012

KEYWORDS
Asthma;
Inhalers;
Chronic obstructive pulmonary disease (COPD)

Summary
Whilst the inhaled route is the first line administration method in the management of asthma, it is well documented that patients can have problems adopting the correct inhaler technique and thus receiving adequate medication. This applies equally to metered dose inhalers and dry powder inhalers and leads to poor disease control and increased healthcare costs. Reviews have highlighted these problems and the recent European Consensus Statement developed a call to action to seek solutions.

This review takes forward the challenge of inhaler competence by highlighting the issues and suggesting potential solutions to these problems. The opportunity for technological innovation and educational interventions to reduce errors is highlighted, as well as the specific challenges faced by children. This review is intended as a policy document, as most issues faced by patients have not changed for half a century, and this situation should not be allowed to continue any longer. Future direction with respect to research, policy needs and practice, together with education requirements in inhaler technique are described.
© 2012 Elsevier Ltd. All rights reserved.

* Corresponding author. Tel.: +44 1603 871500; fax: +44 808 280 0792.
E-mail address: david@respiratoryresearch.org (D. Price).

0954-6111/$ - see front matter © 2012 Elsevier Ltd. All rights reserved.
http://dx.doi.org/10.1016/j.rmed.2012.09.017

What is known about the problem?

Inhalers are the most common type of medication devices used in asthma treatment. However, they are often used sub-optimally leading to uncontrolled asthma and increased costs, either as a result of uncontrolled disease, or increased drug utilization for relief medication or preventative therapy.[1] This remains a common problem in asthma and COPD.[2,3]

The recent ADMIT (Aerosol Drug Management Improvement Team) series discussed current knowledge of asthma management, its components, factors that may limit patients' ability to achieve optimal asthma outcomes and instruments to measure asthma control, and attempted to raise awareness that correct device use is crucial for successful treatment.[4–9] A call for action to the medical community recently published in the European Respiratory Journal laid out how this might be practically implemented.[10] The present paper goes further by considering all aspects of the misuse of inhalers and aims to provide an overview of the problem and recommend solutions.

The worldwide costs associated with the management of asthma in adults and children are substantial, from both the healthcare payer and the societal perspective. In the US, the total direct annual cost of asthma has been estimated to be as much as $1.48 billion.[11,12] In Europe, the estimated average cost for a child with asthma ranged from €883[12] to €2202[13] per year; for adults these costs ranged from €632[13] to €2745.[14]

Pharmaceutical expenditure represents an increasing share of total direct medical costs. A UK review estimated the annual cost of asthma to be £752.6 million, of which 8% was due to hospital admissions, 13% to general practice consultations and 79% to community prescriptions.[15] Indirect costs represent 40–50% of the total societal burden of asthma.

Research findings show that costs increase significantly with increasing asthma severity.[16] In the US TENOR study, healthcare expenditure for an uncontrolled patient is more than double that of a controlled patient.[12]

Improper inhalation technique can lead to decreased efficacy through reduced deposition of medication in the lungs. Critical inhaler handling errors, likely to significantly impair delivery of adequate medication, that are associated with different inhaler devices are listed in Table 1. In a review of 21 studies looking at misuse of metered dose inhalers, poor technique was estimated to be prevalent in 14–90% (with an average of 50%) of cases.[17] It is perhaps not surprising that patients often use their device incorrectly since healthcare professionals' understanding of the correct use of these devices is also poor. In a study of medical interns, only 5% were found to be able to correctly use an MDI device.[18] The same study showed that a substantial increase in correct use occurred after a one-on-one training session.[18] In a systematic review of educational programs for self-management of asthma in children and adolescents, education was associated with improved lung function, reduced school absenteeism, decreased numbers of days with restricted activities and fewer visits to emergency departments.[19] Switching patients from inhalers to other inhalers requiring technical training can reduce control, if not accompanied by a GP consultation, due to increased levels of misuse caused by confusion over appropriate inhaler technique for different devices.[20] In an observational study of prospectively recruited consecutive patients, asthma instability was associated with inhaler misuse.[17] In one of the few studies in this area, patients randomized to a short, pharmacy-led, training program in the use of their inhaler achieved significantly improved clinical and quality of life outcomes compared to a control group who received no training.[21]

The potential economic advantages of improving inhalation technique are likely to be compelling. Poor inhaler technique leads either to worse asthma control than could otherwise be achieved, or to stepping up to higher doses or prescribing of additional therapies such as fixed dose combinations in patients who could manage well with inhaled steroid therapy alone. Hence there is tremendous potential for improved inhaler technique to lead to better asthma control and reduced prescription costs. While it is important to consider the costs of interventions to improve inhaler technique, given the financial and health burden of poor asthma control, it is likely that a program which effectively shows the impact of improved inhaler technique on asthma management would be considered cost effective and should be cost saving. Real-life research either in terms of pragmatic trials or observational research are needed to confirm the true economic advantages of improving inhalation technique. In principle, pragmatic studies can be undertaken to evaluate the advantages of improving inhaler technique as an alternative to increasing the dose of existing therapies; however, payers are likely to want to see evidence that improving inhaler technique leads to measureable health outcomes and resource saving benefits in a real-life setting.

Reasons for inhaler errors

Multiple factors impact on inhaler use. These can be grouped into several broad categories, which relate to the device itself, the patient (consumer) or the health care professional.

The device

There are many different types of inhaler devices available to patients and they can differ in terms of:

- The way in which the inhaler dispenses the medication; whether it is passively or actively generated (i.e. the aerosol-generating properties which can be propellant, mechanical, or compressed air)
- The type of formulation (e.g. solution, dry powder etc)
- Whether the inhaler contains medication in a single- or multi-dose, is disposable or refillable, or contains a reservoir
- Dose preparation for DPIs.

Each of the different drug delivery systems demands a certain level of physical skill, manipulation, dexterity, hand strength, lung capacity and/or hand-lung co-ordination in order to ensure optimal/correct inhaler use.[22–26]

Often, it is the very young and the elderly who experience physical difficulties when using an inhaler device.[27] Therefore, there may be an increased risk of inhaler errors if due consideration is not given to the patients' individual practical abilities when prescribed inhaler devices. The following considerations are suggested:

- Check natural inhaler technique — if the patient tends to breathe in slowly use an MDI or fast and hard use a DPI[10]
- Keep device consistent — don't mix MDI and DPI inhalers[28]
- Check for usage errors — if the patient displays errors of actuation and inhalation use a breath actuated MDI (BAI) or a small particle formulation
- Use training aids for encouraging slow inhalation with MDI devices.

The patient/consumer

In addition to physical capabilities, several other patient-related factors may impact on inhaler use including their health beliefs/beliefs about medications, adherence and patient device preference. While understanding the patient's psychosocial status and the way in which it impacts on health behavior is complex, some key criteria need to be considered in terms of inhaler use.

In order to optimize disease management, patients are required to demonstrate correct inhaler technique, both at the outset of treatment and as they continue to use their inhaler over time.[21] However, studies indicate that between 40 and 60% of people with asthma are non-adherent to their medication.[29–31] Patients' beliefs about their condition and medications impact on their level of adherence to regular medication.[23,32–40] Patients who believe using their inhaler is an important part of their asthma management demonstrate higher levels of correct inhaler use.[32] Another important factor to consider is patient preference for inhalers. This can be classified in terms of operational use (e.g. ease of learning to use, holding and operating, cleaning etc), convenience (e.g. size, color, shape, durability, weight, etc) and oral sensation (e.g. taste and irritation). Evidence indicates that patients do express preference for particular inhaler devices and that this is associated with increased ease of teaching the patient how to use the inhaler as well as increased likelihood of correct use.[41,42]

The healthcare professional

The role of healthcare professionals in inhaler use is critical, both in achieving initial correct inhaler technique and also in maintaining this correct inhaler use over time.

Inhaler technique training delivered to patients by healthcare professionals is important in terms of the nature, frequency and skill level demonstrated. Only 15–69% of healthcare professionals (across all disciplines) can demonstrate correct inhaler use,[43–47] a low proportion of patients receive inhaler use education[48] and an even smaller proportion of patients have their inhaler technique reviewed over time.[48] Consequently, approximately half of patients who initially learn how to use their inhalers properly, do not maintain this correct technique over time.[49] As is becoming normal for spirometry testing, a system of validation of training ability and inhalation assessment is proposed, for healthcare professionals who prescribe inhalers.

Another critical concept is the nature of the education delivered. The most effective patient training technique in correct inhaler use has been found to be verbal instruction combined with physical demonstration.[38,48,50] Repeating this education over time increases the proportion of patients returning to follow-up visits who maintain the correct technique.[21,49]

Cultural barriers and inhaler use in asthma

Barriers including religious and cultural beliefs may impact on the use of inhalers and reduce the impact of educational interventions.[51] In some populations, the use of an inhaler is seen as improper or impolite and oral drugs may be favored. Moreover, healthcare professionals need to be aware that some CFC-free inhalers contain alcohol, since certain populations may have religious and/or cultural concerns regarding the use of such preparations.[52]

Improvement of inhaler technique from a technology perspective

There are two major compliance issues for patients using medication: intentional and unintentional non-compliance.

Unintentional non-compliance occurs when a patient makes inadvertent mistakes using the device. This issue can be addressed with technology by making devices more 'self explanatory'. The number of possible errors should be investigated by conducting handling studies. The more complex an instruction and the more handling steps needed to start the inhalation process, the greater the chance of an error occurring. For example, if the activation of a device is needed as a separate step, this step could be combined with another, resulting in a simpler instruction such as, 'on removing the cap, the device is activated'.

A patient's breathing capacity is a key factor as it determines the amount of drug reaching the lungs.[10] Technical developments can help patients to breathe in correctly by providing instructions on potential errors.

Intentional non-compliance exists when the patient decides to refrain from taking the medication, to only take it from time to time or to knowingly use the wrong inhalation technique. This issue is more difficult to address with device developments. As an important first step, the reasons for the patient's behavior should be determined. In some cases, electronic compliance monitoring and motivation by (automated) reminders might be a helpful solution. The patient should understand the benefits of using the medication on a regular basis and appreciate the importance of each handling step. With modern information technology it should be possible to give instructions and to explain likely errors and mishandling.

In cases of severe or uncontrolled disease,[1] patients should be offered a self-monitoring system and/or a tool which enables a professional instructor (nurse, MD,

Table 1 Critical inhaler handling errors associated with specific inhaler devices. Critical errors are defined as when a patient performs an error, displays imperfect technique or lacks knowledge on usage or maintenance of the inhaler device that is likely to significantly impair the delivery of adequate medication on all occasions.

Device	Critical error
Metered dose inhalers (MDIs) without a spacer	Failure to remove the cap
	Not holding the inhaler upright
	Actuation not corresponding to inhalation; actuation before inhalation
	Actuation not corresponding to inhalation; actuation is too late (Puff 1)
	Failure to actuate
	Failure to inhale
	Inhale too fast
	Inhalation through the nose
	When asked — patient does not know how to tell that their device is empty
Metered dose inhalers (MDIs) with a spacer	Failure to ensure a tight seal when mouthpiece is inserted into spacer. There should be a click heard with the Volumatic and with the AeroChamber device. It should be inserted with tight seal and the inhaler should be vertical at 90°
	Failure to hold spacer with inhaler upright
	Failure to actuate just one dose into the spacer (either no dose actuated or actuates more than one dose)
	Spacer mouthpiece is inserted correctly but failure to seal lips
	Failure to inhale through mouthpiece within 2 s of discharging one dose
	Failure to actuate a dose into the spacer
	Failure to inhale
	Inhalation through the nose
	Failure to hold breath (or to hold for $<$3 s)
	When using two doses, starting to inhale through mouthpiece within 2 s of discharging the first dose
	Coughing during the inhalation
	If prescribed Fostair, failure to know that they should use their inhaler within 20 weeks/5 months after receiving it from the pharmacy
	Spacer has faulty parts, valves, or cracks in the plastic
	Having washed the device in soapy/detergent water
	Failure to air dry the device
	Failure to remove the cap
Dry powdered inhalers (DPI): Accuhaler	Failure to slide cover as far as possible
	Failure to slide lever fully to open mouthpiece
	Holding in a downward position after dose preparation (before inhalation)
	Shaking after dose preparation
	Blowing into the device before inhalation
	Failure to put in mouth and seal lips around mouthpiece
	Inhalation is not forceful from the start
	Failure to inhale through mouthpiece
	Inhalation through the nose
	Failure of the patient to know when the device is empty
Dry powdered inhalers (DPI): Turbohaler	Failure to remove cap
	Shaking during preparation
	Device not held upright (mouthpiece skywards) when the base is twisted during dose preparation (within 45°)
	Dose not prepared correctly — twisting the base until it clicks
	Dose not prepared correctly — turning it back to the original position
	Device not held upright (mouthpiece skywards) after the base is twisted until inhalation (within 45°)
	Shaking after dose preparation
	Failure to put in mouth and seal lips around mouthpiece
	Inhalation is not as fast as the patient can achieve (defined as a very fast suck)
	Inhalation is not forceful from the start
	Failure to inhale through mouthpiece

	Inhalation through the nose
	Failure to slide cover as far as possible and then lever to open mouthpiece
	Failure to breathe out slowly to empty the lungs
	Breathing out into the device before inhalation
	Failure to tilt head such that the chin is slightly upwards
	Inhalation is not as long as the patient can achieve
	Failure to hold breath (or to hold for <3 s)
	Failure to replace cap after second inhalation

physiotherapist) to provide feedback. The benefit of simple systems which monitor and give feedback to patients with asthma has been shown.[53] In the future electronic monitoring and feedback systems, used in combination with inhalation devices, may make this much easier to achieve. However, it remains undetermined whether patients and healthcare professionals are in favor of routinely using such monitoring. Compliance monitoring has been attempted in the clinical trial setting, but even in this situation it is of limited value. Furthermore, compliance monitoring does not confirm that the prescribed treatment is regularly reaching the patient's airways. The identification of biomarkers which could determine the dose of medication received by the target tissues is a potential future research objective.

Another aspect which should be considered is the age of the patient. Children will need different devices to those used with adolescents and adults. In addition, elderly patients will also have different device requirements and may need special features incorporated. Younger patients typically prefer smaller, more technical delivery systems. In contrast, elderly or disabled patients might benefit from larger devices which can be handled easily and which have clearer displays and larger actuators.

To summarize, technical solutions exist for both types of non-compliance. The age of the patient using the device should always be considered.

Educational interventions to reduce inhaler technique errors

Few studies have rigorously examined interventions to improve and maintain skill in inhaler use and reduce error. Inadequate inhaler technique decreases the effective delivery of drugs, thus interventions which reduce inhaler error may improve patient outcomes.[17,27,54] Although multiple studies suggest that new "improved" inhaler devices reduce errors and improve outcomes, a review of controlled trials demonstrated that a broad range of inhaler devices are equally effective in delivering therapy when patients use them appropriately.[55]

Improving healthcare professional inhaler knowledge and skills

While virtually all comprehensive patient education programs include some level of education about the correct use of inhalers, most patients do not participate in such formal programs and instead rely on instruction received from healthcare professionals in the clinic. However, these healthcare professionals typically lack the appropriate knowledge and skills in using different inhaler devices.[56] For this reason, studies have examined educational interventions designed to "train the trainer" and improve healthcare professional inhaler competence. It has been demonstrated that a single education session improves medical residents' inhaler knowledge and skills.[57] Another study demonstrated that pharmacists who participated in a single-session education workshop showed significantly better knowledge and skills than a control group, and that this knowledge was retained at a high level.[58] Internet-based, interactive, multimedia tutorials represent a promising, new low-cost mechanism for educating healthcare professionals. It has been shown that a small-group lecture format with web-based tutorial significantly improved pharmacy students' knowledge of MDI technique.[59] Similar effectiveness of a web-based inhaler tutorial designed for healthcare professionals has also been reported.[60]

Improving patient inhaler knowledge and skills

Focused educational interventions designed to improve inhaler skills of adults and children with MDIs, pMDIs and DPIs can result in significant reduction in patient inhaler error.[21,49,61–66] Written and verbal instructions alone improved patient technique, but the addition of a physical demonstration delivered by a pharmacist resulted in markedly better retention of inhaler skills.[49] Another study showed that a simple 2.5 min inhaler education intervention delivered by trained community pharmacists not only significantly improved patient inhaler technique but also resulted in improved asthma outcomes.[21] Other educational strategies for improving the efficacy of inhaler technique include the use of multimedia computer presentations,[64,65] use of a training aid (2Tone Trainer),[1] and telepharmacy counseling combined with an interactive video.[66]

Specific challenges for pediatric inhaler use

Patients of all ages can demonstrate problems when using their inhalers. Each inhalation method and age group presents specific problems but most children can be successfully trained to effectively use their inhalation device, no matter which method it utilizes.[5] The choice of inhaler device for preschool children is limited to either nebulizers or a pMDI plus a spacer. In school children all inhalation methods can be used and the choice depends on the child's ability and preference.[67]

Preschool children

In pre-school children the choice between pMDI and spacer or nebulizer is an individual choice. It is important that a facemask is used, and that this fits tightly and the child is not crying whilst using the inhaler.[67] Nasal breathing provides sufficient lung deposition in these patients. The percentage of lung deposition is correlated to age and weight[68,69] and the inhaled dose therefore increases with age or weight.[70] Even the low deposition values reported in babies[68] should be sufficient to manage their disease.

School children and adolescents

Lung deposition

In older children inhalation through the mouth provides better lung deposition than nasal breathing.[68] As soon as the child can cope they should be switched from a mask to a mouthpiece, and use a single deep inhalation instead of tidal breathing.[67] When using tidal breathing in 2—7 year olds, 2 and 3 breaths with a small and a large spacer are sufficient for adequate dosing.[71] For the concomitant treatment of allergic rhinitis and asthma, exclusive nasal inhalation through a facemask (mouth closed) attached to a large volume valved spacer may be as effective as the dual (intranasal plus inhaled corticosteroid) conventional treatment.[72]

Spacers

Spacers are useful in children and other patients that have problems using a pMDI or DPI. A variety of spacers, ranging from small to large volume, are available.[67] Conflicting reports claim[70] or deny[73] that differences exist between spacers. Plastic spacers with antistatic properties appear to provide better lung deposition than those without,[67] even when compared with metal ones.[74] Each spacer has its own particular recommended washing and use procedures and so it is important to follow the instructions in the Patient Information Leaflet.[67] Static delays in inhalation and multiple actuations decrease the dose emitted and use is restricted due their bulk.[67] In developing countries home-made non-valved spacers provide equivalent efficacy to the commercially available spacers.[75]

DPI and pMDI use

Changing children to portable inhalers is age-dependent and DPIs can be introduced successfully at an earlier age than a BAI or a pMDI.[5] However, children may have problems achieving the DPI and pMDI recommended techniques.[5] It is important, therefore, that they are reviewed regularly by those who have received inhalation technique training and can themselves competently use these devices.

A DPI should be used with an inhalation that is as forceful as the patient can achieve and this should be continued for as long as possible.[67] The inhalation should be forceful from the start rather than build gradually. These inhalation maneuvers with a DPI are necessary to provide sufficient turbulent energy to de-aggregate the metered dose during an inhalation so that the emitted dose has the potential for lung deposition.[76] A pMDI should be used with a slow inhalation, continued for as long as possible, and the actuation of the dose should be made when the subject starts to inhale.[67]

Inhalation flow with DPI

Using an inhalation that is as fast as possible from the beginning and continued for as long as possible is important.[67] De-aggregation of the formulation in the metered dose of a DPI occurs as a result of the turbulent energy generated by the interaction of the patient's inhalation flow with the DPI's resistance.[76] The peak inhalation flow of children through a DPI increases with age[77] and decreases during acute exacerbations.[78—80] The peak inhalation flow achieved through each type of DPI is related to its internal resistance and the patient.[76] This leads to children achieving lower flows when the resistance of the DPI is higher.[79—81] Lung deposition[69] and clinical response in children[77] is probably related to an insufficient turbulent energy leading to inefficient de-aggregation. For a medium/high resistance DPI, this de-aggregation is reduced when the inhalation flow is less than 30 l/min.[82] However if the DPI's resistance is higher, then usually the minimum threshold turbulent energy will occur at a lower flow to provide an effective clinical response.[83]

Coordination with pMDI

Coordination between dose actuation and the start of an inhalation, as well as using a slow inhalation, are important to ensure good penetration into the lungs.[67] Inhalation technique errors are more common in children using a pMDI.[84—86] Fast inhalation is a common error[86] but training children to inhale slowly may be difficult.[5] Although BA-pMDIs would help and should be easier to train children how to use,[5] the range of drugs is limited and the licensing of BA-pMDI corticosteroids does not generally extend to children. Extra-fine particles may be less dependent on an optimal inhalation technique[67] and provide good, lung deposition in children.[87,88] However, the range of these products is limited and is mainly restricted to off-label prescribing in children.

Training in inhaler technique

In all age groups training in inhaler technique is useful for each type of inhaler[84,85,89,90] and should be repeated at regular intervals.[84,85] A lower inhaled corticosteroid dose and improved asthma control occurs in children when the inhalation technique improves.[91]

The need for policy change

There is clearly a need for policy makers to grasp the importance of improving inhaler technique through the strategies discussed in this paper. By instituting programs to address inhaler technique assessment and training in all health care settings, substantial health gain could be achieved. Health care costs for asthma would be decreased and future increases in expenditure reduced. The recent call for action published in the European Respiratory Society Journal[10] which emphasized the importance of correct inhaler choice, proper training and ongoing education to maintain technique merits support at the policy level to achieve its desired outcomes.

Conclusions and recommendations for next steps

Asthma control and COPD outcomes are clearly sub-optimal and inferior in clinical practice to those obtained in clinical trials. A major contributing factor appears to be poor inhaler technique and all of its consequences. Extensive studies are required on the impact of the inhalation technique in achieving optimal asthma control.[92] These studies could identify the most effective training methods, tools or inhalers.

At a time of increasing prevalence of obstructive lung disease against a background of restricted health care spending, making the most effective use of inhaler devices has now become a priority for all involved, whether they are health care providers, governmental bodies, researchers, health care professional groupings or patient organizations. Key aspects of this issue are shown in Table 2 which summarizes the research, policy, educational and pharmacoeconomic needs. We are clearly at the point where the problem of inhaler misuse can no longer be ignored but should be fully embraced by all parties involved in providing care for patients with obstructive lung disease.

Acknowledgments

The Inhaler Error Steering Committee is a consortium of specialists with expertise in inhalation therapy and inhaler compliance. Members of the Inhaler Error Steering Committee receive a small honorarium from Teva Pharmaceuticals and Mundipharma International Corporation Limited for attending meetings, and travel expenses are reimbursed.

Conflict of interest statement

Sinthia Bosnic-Anticevich has no shares in any pharmaceutical companies. In the past five years she has provided consulting on the topic of inhaler device use to Pharmaceutical Society of Australia and the Pharmacy Guild of Australia. She has received research funding from the Australian Commonwealth Government Department of Health and the Australian Research Council.

Andrew Briggs has no shares in any pharmaceutical companies. He has received sponsorship to carry out studies, together with some consultancy agreements and honoraria for presentation, from several pharmaceutical companies that market inhaled products. These include AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, GlaxoSmithKline, Meda, Nycomed, Teva, and UCB. Research sponsorship has also been received from grant awarding bodies (UK MRC).

Jean Bousquet has received honoraria from the following organizations for his participation in scientific advisory boards, lectures and press conferences: Stallergènes, Actelion, Almirall, AstraZeneca, Chiesi, GSK, Merck, MSD, Novartis, OM Pharma, Sanofi-Aventis, Schering Plough, Teva, and Uriach. Member of GA^{2}LEN (Global Allergy and

Table 2 Proposed research, policy and practice needs in inhaler technique.

Research needs	
To understand the gaps in education and knowledge	DELPHI-based research to explore the relationship between inhaler technique and asthma control identifying gaps in education and knowledge
Health economic and clinical outcomes associated with optimal inhaler technique	Assess the value of training in terms of clinical outcome. Measured by two matched groups of primary care physicians, one trained in optimum inhaler technique, the other not
Review of the impact of cultural beliefs on inhaler use	Measure the significance of cultural beliefs and why non-compliance is more prevalent in some populations
Policy needs	
Leverage the importance of inhaler technique within the health policy framework	Identify the impact of critical inhaler errors and poor inhaler technique and present a stepwise approach to change
Practice/education needs	
Current education on inhaler technique is inconsistent and not always accurate	Develop 5 key messages with supporting references to be widely communicated to HCPs and patients 1. Prepare the device • Check orientation • Actuate the device • Shake the device if it is an MDI 2. Prepare the body • Breathe out fully away from the mouthpiece • Consider differences between MDI and DPI devices 3. Place mouthpiece in mouth — ensure a good seal and make sure that the teeth are not in front of the device 4. DPI — breathe as fast and as hard as you can from the beginning 5. MDI — start breathing slowly and actuate, breathe in over 5 s. Hold the breath for at least 5 s
Develop a pharmacoeconomic rationale for change	Inform HCPs and patients that with improved inhalation technique less drug will be required to achieve the same or better control

Asthma European Network), supported by the Sixth EU Framework program for research, contract n° FOOD-CT-2004-506378.

Henry Chrystyn has no shares in any pharmaceutical companies. He has received sponsorship to carry out studies, together with some consultant agreements and honoraria for presentation, from several pharmaceutical companies that market inhaled products. These include Abdi Ibrahim, Almirall, AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, Chiesi, GlaxoSmithKline, Innovata Biomed, Meda, Mundipharma, Orion, Sandoz, Teva, Truddell and UCB. Research sponsorship has also been received from grant awarding bodies (EPSRC and MRC).

David Price has consultancy arrangements with Boehringer Ingelheim, GlaxoSmithKline, Merck, Mundipharma, Novartis, Chiesi and Teva. He or his research team have received grants and support for research in respiratory disease from the following organizations in the last 5 years: UK National Health Service, Aerocrine, AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, Cipla, GlaxoSmithKline, Merck, Mundipharma, Novartis, Nycomed, Pfizer, Chiesi and Teva. He has spoken for: AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, Chiesi, Cipla, GlaxoSmithKline, Merck, Mundipharma, Pfizer and Teva. He has shares in AKL Ltd which produces phytopharmaceuticals. He is the sole owner of Research in Real Life Ltd.

Cindy Rand has no shares in any pharmaceutical companies. In the past five years she has served on Scientific Advisory Boards and/or provided consulting on the topic of patient adherence to the pharmaceutical companies Teva, Merck, Schering-Plough and GlaxoSmithKline. She has received research sponsorship from the National Institutes of Health (US).

Gerhard Scheuch has no shares in pharmaceutical companies. He is founder and shareholder of Activaero GmbH a private drug delivery company and has provided consulting for different pharmaceutical companies including Teva, GlaxoSmithKline, Boehringer Ingelheim, Novartis, Grifols, Bayer, Sandoz.

Medical writing and editorial support for the publication was provided by IMC Healthcare Communication.

References

1. Bousquet J, Mantzouranis E, Cruz AA, Ait-Khaled N, Baena-Cagnani CE, Bleecker ER, et al. Uniform definition of asthma severity, control, and exacerbations: document presented for the World Health Organization Consultation on Severe Asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2010 Nov;**126**(5):926—38.
2. Melani AS, Bonavia M, Cilenti V, Cinti C, Lodi M, Martucci P, et al. Inhaler mishandling remains common in real life and is associated with reduced disease control. *Respir Med* 2011 Jun; **105**(6):930—8.
3. Press VG, Arora VM, Shah LM, Lewis SL, Ivy K, Charbeneau J, et al. Misuse of respiratory inhalers in hospitalized patients with asthma or COPD. *J Gen Intern Med* 2011 Jun;**26**(6):635—42.
4. Lavorini F, Levy ML, Corrigan C, Crompton G. The ADMIT series — issues in inhalation therapy. 6) Training tools for inhalation devices. *Prim Care Respir J* 2010 Dec;**19**(4):335—41.
5. Pedersen S, Dubus JC, Crompton GK. The ADMIT series—issues in inhalation therapy. 5) Inhaler selection in children with asthma. *Prim Care Respir J* 2010 Sep;**19**(3):209—16.
6. Vincken W, Dekhuijzen PR, Barnes P. The ADMIT series — issues in inhalation therapy. 4) How to choose inhaler devices for the treatment of COPD. *Prim Care Respir J* 2010 Mar;**19**(1):10—20.
7. Broeders ME, Sanchis J, Levy ML, Crompton GK, Dekhuijzen PN. The ADMIT series—issues in inhalation therapy. 2. Improving technique and clinical effectiveness. *Prim Care Respir J* 2009 Jun;**18**(2):76—82.
8. Dekhuijzen PN, Crompton GK. Issues in inhalation therapy: a new series of papers from the ADMIT Working Group. *Prim Care Respir J* 2007 Dec;**16**(6):335—6.
9. Dekhuijzen PN, Magnan A, Kneussl M. The ADMIT series — issues in inhalation therapy. 1) The goals of asthma treatment: can they be achieved? *Prim Care Respir J* 2007 Dec;**16**(6):341—8.
10. Papi A, Haughney J, Virchow JC, Roche N, Palkonen S, Price D. Inhaler devices for asthma: a call for action in a neglected field. *Eur Respir J* 2011;**37**:982—5.
11. Leigh JP, Yasmeen S, Miller TR. Medical costs of fourteen occupational illnesses in the United States in 1999. *Scand J Work Environ Health* 2003;**29**(4):304—13.
12. Sullivan SD. The burden of uncontrolled asthma on the US health care system. *Manag Care* 2005;**14**(Suppl. 8):4—7.
13. Herjavecz I, Nagy GB, Gyurkovits K, Magyar P, Dobos K, Nagy L, et al. Cost, morbidity, and control of asthma in Hungary: The Hunair Study. *J Asthma* 2003;**40**(6):673—81.
14. Schramm B, Ehlken B, Smala A, Quednau K, Berger K, Nowak D. Cost of illness of atopic asthma and seasonal allergic rhinitis in Germany: 1-yr retrospective study. *Eur Respir J* 2003;**21**(1): 116—22.
15. Gupta R, Sheikh A, Strachan DP, Anderson HR. Burden of allergic disease in the UK: secondary analyses of national databases. *Clin Exp Allergy* 2004;**34**(4):520—6.
16. Godard P, Chanez P, Siraudin L, Nicoloyannis N, Duru G. Costs of asthma are correlated with severity: a 1-yr prospective study. *Eur Respir J* 2002;**19**(1):61—7.
17. Giraud V, Roche N. Misuse of corticosteroid metered-dose inhaler is associated with decreased asthma stability. *Eur Respir J* 2002;**19**(2):246—51.
18. Lee-Wong M, Mayo PH. Results of a programme to improve house staff use of metered dose inhalers and spacers. *Postgrad Med J* 2003;**79**(930):221—5.
19. Guevara JP, Wolf FM, Grum CM, Clark NM. Effects of educational interventions for self management of asthma in children and adolescents: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2003;**326**(7402):1308—9.
20. Thomas M, Price D, Chrystyn H, Lloyd A, Williams AE, von ZJ. Inhaled corticosteroids for asthma: impact of practice level device switching on asthma control. *BMC Pulm Med* 2009;**9**:1.
21. Basheti IA, Reddel HK, Armour CL, Bosnic-Anticevich SZ. Improved asthma outcomes with a simple inhaler technique intervention by community pharmacists. *J Allergy Clin Immunol* 2007;**119**(6):1537—8.
22. Gray SL, Williams DM, Pulliam CC, Sirgo MA, Bishop AL, Donohue JF. Characteristics predicting incorrect metered-dose inhaler technique in older subjects. *Arch Intern Med* 1996; **156**(9):984—8.
23. Haughney J, Price D, Kaplan A, Chrystyn H, Horne R, May N, et al. Achieving asthma control in practice: understanding the reasons for poor control. *Respir Med* 2008;**102**(12):1681—93.
24. Ruggins NR, Milner AD, Swarbrick A. An assessment of a new breath actuated inhaler device in acutely wheezy children. *Arch Dis Child* 1993;**68**(4):477—80.
25. Shim C, Williams Jr MH. The adequacy of inhalation of aerosol from canister nebulizers. *Am J Med* 1980;**69**(6):891—4.
26. Wieshammer S, Dreyhaupt J. Dry powder inhalers: which factors determine the frequency of handling errors? *Respiration* 2008;**75**(1):18—25.
27. Lavorini F, Magnan A, Dubus JC, Voshaar T, Corbetta L, Broeders M, et al. Effect of incorrect use of dry powder inhalers on management of patients with asthma and COPD. *Respir Med* 2008;**102**(4):593—604.

28. Price D, Chrystyn H, Kaplan A, Haughney J, Román-Rodríguez M, Burden A, et al. Effectiveness of same versus mixed asthma inhaler devices: a retrospective observational study in primary care. *Allergy Asthma Immunol Res* 2012;**4**(4): 184—91.
29. Cochrane GM, Horne R, Chanez P. Compliance in asthma. *Respir Med* 1999;**93**(11):763—9.
30. Rand CS, Nides M, Cowles MK, Wise RA, Connett J. Long-term metered-dose inhaler adherence in a clinical trial. The Lung Health Study Research Group. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; **152**(2):580—8.
31. Cochrane MG, Bala MV, Downs KE, Mauskopf J, Ben-Joseph RH. Inhaled corticosteroids for asthma therapy: patient compliance, devices, and inhalation technique. *Chest* 2000;**117**(2): 542—50.
32. De BP, Christensen DB, Carter WB, Martin TR. Use and misuse of metered-dose inhalers by patients with chronic lung disease. A controlled, randomized trial of two instruction methods. *Am Rev Respir Dis* 1989;**140**(4):910—6.
33. Erickson SR, Horton A, Kirking DM. Assessing metered-dose inhaler technique: comparison of observation vs. patient self-report. *J Asthma* 1998;**35**(7):575—83.
34. Hesselink AE, Penninx BW, Wijnhoven HA, Kriegsman DM, van Eijk JT. Determinants of an incorrect inhalation technique in patients with asthma or COPD. *Scand J Prim Health Care* 2001; **19**(4):255—60.
35. Horne R, Price D, Cleland J, Costa R, Covey D, Gruffydd-Jones K, et al. Can asthma control be improved by understanding the patient's perspective? *BMC Pulm Med* 2007;**7**:8.
36. Horne R, Weinman J, Hankins M. The beliefs about medicines questionnaire: the development and evaluation of a new method for assessing the cognitive representation of medication. *Psychol Health* 1999;**14**(1):1—24.
37. Katz PP, Yelin EH, Eisner MD, Blanc PD. Perceived control of asthma and quality of life among adults with asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2002;**89**(3):251—8.
38. Melani AS, Zanchetta D, Barbato N, Sestini P, Cinti C, Canessa PA, et al. Inhalation technique and variables associated with misuse of conventional metered-dose inhalers and newer dry powder inhalers in experienced adults. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2004;**93**(5):439—46.
39. Menckeberg TT, Bouvy ML, Bracke M, Kaptein AA, Leufkens HG, Raaijmakers JA, et al. Beliefs about medicines predict refill adherence to inhaled corticosteroids. *J Psychosom Res* 2008; **64**(1):47—54.
40. Pinto Pereira LM, Clement Y, Da Silva CK, McIntosh D, Simeon DT. Understanding and use of inhaler medication by asthmatics in specialty care in Trinidad: a study following development of Caribbean guidelines for asthma management and prevention. *Chest* 2002;**121**(6):1833—40.
41. Welch MJ, Nelson HS, Shapiro G, Bensch GW, Sokol WN, Smith JA, et al. Comparison of patient preference and ease of teaching inhaler technique for Pulmicort Turbuhaler versus pressurized metered-dose inhalers. *J Aerosol Med* 2004;**17**(2): 129—39.
42. Lenney J, Innes JA, Crompton GK. Inappropriate inhaler use: assessment of use and patient preference of seven inhalation devices. EDICI. *Respir Med* 2000;**94**(5):496—500.
43. Cain WT, Cable G, Oppenheimer JJ. The ability of the community pharmacist to learn the proper actuation techniques of inhaler devices. *J Allergy Clin Immunol* 2001;**108**(6): 918—20.
44. Kelling JS, Strohl KP, Smith RL, Altose MD. Physician knowledge in the use of canister nebulizers. *Chest* 1983;**83**(4):612—4.
45. Hanania NA, Wittman R, Kesten S, Chapman KR. Medical personnel's knowledge of and ability to use inhaling devices. Metered-dose inhalers, spacing chambers, and breath-actuated dry powder inhalers. *Chest* 1994;**105**(1):111—6.
46. Jones JS, Holstege CP, Riekse R, White L, Bergquist T. Metered-dose inhalers: do emergency health care providers know what to teach? *Ann Emerg Med* 1995;**26**(3):308—11.
47. Jackevicius CA, Chapman KR. Inhaler education for hospital-based pharmacists: how much is required? *Can Respir J* 1999; **6**(3):237—44.
48. Basheti IA, Reddel HK, Armour CL, Bosnic-Anticevich SZ. Counseling about Turbuhaler technique: needs assessment and effective strategies for community pharmacists. *Respir Care* 2005;**50**(5):617—23.
49. Bosnic-Anticevich SZ, Sinha H, So S, Reddel HK. Metered-dose inhaler technique: the effect of two educational interventions delivered in community pharmacy over time. *J Asthma* 2010; **47**(3):251—6.
50. de Oliveira MA, Bruno VF, Ballini LS, BritoJardim JR, Fernandes AL. Evaluation of an educational program for asthma control in adults. *J Asthma* 1997;**34**(5):395—403.
51. Griffiths C, Foster G, Barnes N, Eldridge S, Tate H, Begum S, et al. Specialist nurse intervention to reduce unscheduled asthma care in a deprived multiethnic area: the east London randomised controlled trial for high risk asthma (ELECTRA). *BMJ* 2004;**328**(7432):144.
52. Alrasbi M, Sheikh A. Alcohol-based pressurised metered-dose inhalers for use in asthma: a descriptive study. *Prim Care Respir J* 2008;**17**(2):111—3.
53. Al-Showair RA, Pearson SB, Chrystyn H. The potential of a 2Tone Trainer to help patients use their metered-dose inhalers. *Chest* 2007;**131**(6):1776—82.
54. Lindgren S, Bake B, Larsson S. Clinical consequences of inadequate inhalation technique in asthma therapy. *Eur J Respir Dis* 1987;**70**(2):93—8.
55. Dolovich MB, Ahrens RC, Hess DR, Anderson P, Dhand R, Rau JL, et al. Device selection and outcomes of aerosol therapy: evidence-based guidelines: American College of Chest Physicians/American College of Asthma, Allergy, and Immunology. *Chest* 2005;**127**(1):335—71.
56. Plaza V, Sanchis J. Medical personnel and patient skill in the use of metered dose inhalers: a multicentric study. CESEA Group. *Respiration* 1998;**65**(3):195—8.
57. Kim SH, Kwak HJ, Kim TB, Chang YS, Jeong JW, Kim CW, et al. Inappropriate techniques used by internal medicine residents with three kinds of inhalers (a metered dose inhaler, Diskus, and Turbuhaler): changes after a single teaching session. *J Asthma* 2009;**46**(9):944—50.
58. Basheti IA, Armour CL, Reddel HK, Bosnic-Anticevich SZ. Long-term maintenance of pharmacists' inhaler technique demonstration skills. *Am J Pharm Educ* 2009;**73**(2):32.
59. Erickson SR, Chang A, Johnson CE, Gruppen LD. Lecture versus web tutorial for pharmacy students learning of MDI technique. *Ann Pharmacother* 2003;**37**(4):500—5.
60. Toumas M, Basheti IA, Bosnic-Anticevich SZ. Comparison of small-group training with self-directed internet-based training in inhaler techniques. *Am J Pharm Educ* 2009; **73**(5):85.
61. van der Palen J, Klein JJ, Kerkhoff AH, van Herwaarden CL, Seydel ER. Evaluation of the long-term effectiveness of three instruction modes for inhaling medicines. *Patient Educ Couns* 1997;**32**(Suppl. 1):S87—95.
62. Verver S, Poelman M, Bogels A, Chisholm SL, Dekker FW. Effects of instruction by practice assistants on inhaler technique and respiratory symptoms of patients. A controlled randomized videotaped intervention study. *Fam Pract* 1996; **13**(1):35—40.
63. Alamoudi OS. Pitfalls of inhalation technique in chronic asthmatics. Effect of education program and correlation with peak expiratory flow. *Saudi Med J* 2003;**24**(11):1205—9.
64. Navarre M, Patel H, Johnson CE, Durance A, McMorris M, Bria W, et al. Influence of an interactive computer-based

inhaler technique tutorial on patient knowledge and inhaler technique. *Ann Pharmacother* 2007;**41**(2):216—21.
65. Savage I, Goodyer L. Providing information on metered dose inhaler technique: is multimedia as effective as print? *Fam Pract* 2003;**20**(5):552—7.
66. Bynum A, Hopkins D, Thomas A, Copeland N, Irwin C. The effect of telepharmacy counseling on metered-dose inhaler technique among adolescents with asthma in rural Arkansas. *Telemed J E Health* 2001;**7**(3):207—17.
67. Laube BL, Janssens HM, de Jongh FH, Devadason SG, Dhand R, Diot P, et al. ERS/ISAM task force consensus statement. *Eur Respir J* 2011;**37**(6):1308—31.
68. Tal A, Golan H, Grauer N, Aviram M, Albin D, Quastel MR. Deposition pattern of radiolabeled salbutamol inhaled from a metered-dose inhaler by means of a spacer with mask in young children with airway obstruction. *J Pediatr* 1996;**128**(4): 479—84.
69. Wildhaber JH, Devadason SG, Wilson JM, Roller C, Lagana T, Borgstrom L, et al. Lung deposition of budesonide from Turbuhaler in asthmatic children. *Eur J Pediatr* 1998;**157**(12): 1017—22.
70. Onhoj J, Thorsson L, Bisgaard H. Lung deposition of inhaled drugs increases with age. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; **162**(5):1819—22.
71. Schultz A, Le Souef TJ, Venter A, Zhang G, Devadason SG, Le Souef PN. Aerosol inhalation from spacers and valved holding chambers requires few tidal breaths for children. *Pediatrics* 2010;**126**(6):e1493—8.
72. Ribeiro de AC, Chatkin JM, Fiterman J, Scaglia N, Camargos PA. Unified disease, unified management: treating allergic rhinitis and asthma with nasally inhaled corticosteroid. *Respir Med* 2010;**104**(10):1577—80.
73. Zar HJ, Weinberg EG, Binns HJ, Gallie F, Mann MD. Lung deposition of aerosol — a comparison of different spacers. *Arch Dis Child* 2000;**82**(6):495—8.
74. Janssens HM, Heijnen EM, de Jong VM, Hop WC, Holland WP, de Jongste JC, et al. Aerosol delivery from spacers in wheezy infants: a daily life study. *Eur Respir J* 2000;**16**(5):850—6.
75. Rodriguez C, Sossa M, Lozano JM. Commercial versus homemade spacers in delivering bronchodilator therapy for acute therapy in children. *Cochrane Database Syst Rev* 2008;**2**: CD005536.
76. Chrystyn H. Effects of device design on patient compliance: comparing the same drug in different devices. In: Dalby RN, Byron PR, Peart J, Suman JD, Young PM, editors. *Respiratory drug delivery Europe 2009*. River Grove: Davis Healthcare International Publishing; 2009. p. 105—16.
77. Pedersen S, Hansen OR, Fuglsang G. Influence of inspiratory flow rate upon the effect of a Turbuhaler. *Arch Dis Child* 1990; **65**(3):308—10.
78. Pedersen S. How to use a rotahaler. *Arch Dis Child* 1986;**61**(1): 11—4.
79. Bentur L, Mansour Y, Hamzani Y, Beck R, Elias N, Amirav I. Measurement of inspiratory flow in children with acute asthma. *Pediatr Pulmonol* 2004;**38**(4):304—7.
80. Kamps AW, Brand PL, Roorda RJ. Variation of peak inspiratory flow through dry powder inhalers in children with stable and unstable asthma. *Pediatr Pulmonol* 2004;**37**(1):65—70.
81. Amirav I, Newhouse MT, Mansour Y. Measurement of peak inspiratory flow with in-check dial device to simulate low-resistance (Diskus) and high-resistance (Turbohaler) dry powder inhalers in children with asthma. *Pediatr Pulmonol* 2005;**39**(5):447—51.
82. Nadarassan DK, Assi KH, Chrystyn H. Aerodynamic characteristics of a dry powder inhaler at low inhalation flows using a mixing inlet with an Andersen Cascade Impactor. *Eur J Pharm Sci* 2010;**39**:348—54.
83. Koskela T, Malmstrom K, Sairanen U, Peltola S, Keski-Karhu J, Silvasti M. Efficacy of salbutamol via Easyhaler unaffected by low inspiratory flow. *Respir Med* 2000;**94**(12):1229—33.
84. Kamps AW, van EB, Roorda RJ, Brand PL. Poor inhalation technique, even after inhalation instructions, in children with asthma. *Pediatr Pulmonol* 2000;**29**(1):39—42.
85. Deerojanawong J, Promsaka nS V, Prapphal N, Hanrutakorn C, Sritippayawan S. . Evaluation of metered-dose inhaler administration technique among asthmatic children and their caregivers in Thailand. *Asian Pac J Allergy Immunol* 2009;**27**(2—3): 87—93.
86. Hagmolen of ten Have, van de Berg NJ, Bindels PJ, van Aalderen WM, van der Palen J. Assessment of inhalation technique in children in general practice: increased risk of incorrect performance with new device. *J Asthma* 2008;**45**(1):67—71.
87. Devadason SG, Huang T, Walker S, Troedson R, Le Souef PN. Distribution of technetium-99m-labelled QVAR delivered using an Autohaler device in children. *Eur Respir J* 2003;**21**(6): 1007—11.
88. Schuepp KG, Straub D, Moller A, Wildhaber JH. Deposition of aerosols in infants and children. *J Aerosol Med* 2004;**17**(2): 153—6.
89. Agertoft L, Pedersen S. Importance of training for correct Turbuhaler use in preschool children. *Acta Paediatr* 1998; **87**(8):842—7.
90. Kamps AW, Brand PL, Roorda RJ. Determinants of correct inhalation technique in children attending a hospital-based asthma clinic. *Acta Paediatr* 2002;**91**(2):159—63.
91. Kamps AW, Brand PL, Kimpen JL, Maille AR, Overgoor-van de Groes AW, van Helsdingen-Peek LC, et al. Outpatient management of childhood asthma by paediatrician or asthma nurse: randomised controlled study with one year follow up. *Thorax* 2003;**58**(11):968—73.
92. Hedlin G, Bush A, Lodrup CK, Wennergren G, De Benedictis FM, Melen E, et al. Problematic severe asthma in children, not one problem but many: a GA2LEN initiative. *Eur Respir J* 2010; **36**(1):196—201.

ASSESSING DEVICE MASTERY FOR TURBOHALER© VS SPIROMAX© IN DEVICE-NAÏVE HEALTHCARE PRACTITIONERS

Bosnic-Anticevich S[1,2], Lim D[3], Steel J[3], Kritikos V[2], Kreuzaler S[3], Nikolaou V[3], Bjermer L[4], Chrystyn H[5], Lavorini F[6], Dekhuijzen PNR[7], Rand C[8], Roche N[9], Smith L[10], Pont L[11], Shah S[1], Zwar N[12], Price D[13,14]

1. Sydney Medical School, University of Sydney, Australia;
2. Woolcock Institute of Medical Research;
3. Research in Real Life, Cambridge, UK;
4. Respiratory Medicine and Allergology, Lund University, Sweden;
5. Department of Pharmacy, University of Huddersfield, UK;
6. Department of Critical Care, University of Florence, Italy;
7. Department of Pulmonary Diseases, Radboud University Nijmegen Medical Centre, Netherlands;
8. Division of Pulmonary and Critical Care Medicine, Johns Hopkins School of Medicine, USA;
9. University Paris Descartes, Respiratory and Intensive Care Medicine department, Cochin Hospital, France;
10. Faculty of Pharmacy, University of Sydney;
11. Faculty of Nursing, University of Sydney;
12. Faculty of Medicine, University of New South Wales;
13. University of Aberdeen, UK;
14. Research in Real Life, Singapore

Abstract

Background:

Errors in inhaler device handling are associated with having poor asthma control. Therefore, healthcare practitioners (HCPs) are advised to assess and train patients in the use of their inhalers at every visit. It has been shown that demonstrating correct inhaler technique to patients helps them achieve and maintain correct inhaler technique. However, few HCPs demonstrate correct inhaler technique as most are often not trained in the use of inhalers.

Aim:

This study aimed to examine the ease of device mastery for Turbohaler (TH) vs Spiromax (SP) by trainee HCPs, based on the hypothesis that SP is more intuitive.

Methods:

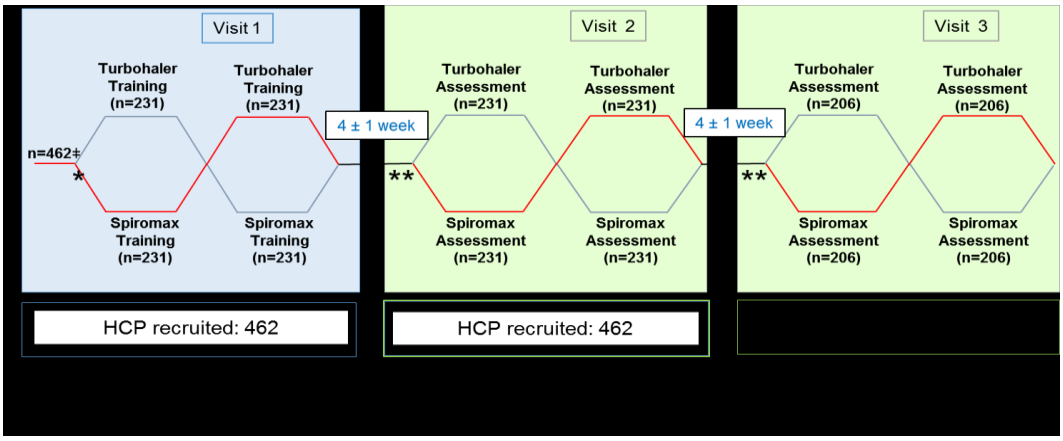


Figure. Overall study design

This randomised, parallel-group study comprises 3 visits over 2 months (Figure). Results of visit 1 are reported here. The study examined device mastery of inhaler technique in trainee HCPs without asthma using empty inhaler devices. The training was structured into 6 levels as follows: 1 – intuitive use; 2 – patient information leaflet; 3 – instructional video; 4 – expert tuition; 5-6 repeats of expert tuition. Device errors (errors impairing drug delivery were defined by steering committee) were assessed by expert inhaler assessors. Participants were required to go through the levels in order until they had attained device mastery (i.e. no observed device errors). Demographic characteristics, total number of errors, comparative device mastery at each training level, and the proportion of participants making ≥1 device errors for all levels were evaluated. Participant device preference was recorded. A sub-analysis assessed how the order of device randomisation influenced device mastery. Variables were compared using χ-squared test ($p<0.05$).

Results:

The median age (interquartile range [IQR]) for 443 trainee HCPs was 21 (19-24), 38% were male, 48% were from pharmacy, 28% from nursing and 23% from medicine departments. Amongst the participants, 83% had never used an inhaler before. More errors were made with TH (n=2,309 errors) versus SP (n=1,339 errors) at all levels (1-6) of device training. The most common errors for TH were not twisting the base until it clicks, and not twisting the base back to the original position (76% of participants), and not holding the device upright during dose preparation (74% of participants). Initial inhalation not being fast enough was a common error made by 63% and 68% of participants for TH and SP, respectively. The proportion of participants achieving device mastery for TH vs SP at each training level at visit 1 is shown (table). Spiromax was chosen by the participants as the preferred device (73% of participants) compared with Turbohaler (16% of participants).

	Number of participants = 443		
Device training level	**Turbohaler n (%) achieving device mastery**	**Spiromax n (%) achieving device mastery**	**p-value (χ-squared test)**
Level 1	31 (7)	91 (21)	<0.001
Level 2	137 (31)	240 (54)	
Level 3	284 (64)	320 (72)	
Level 4	423 (96)	429 (97)	
Level 5	442 (100)	442 (100)	
Level 6	443 (100)	443 (100)	

Table: Proportions of participants achieving device mastery for TH vs SP at each device training level at visit 1.

In the sub-analysis, when randomised as the first device, 9% using SP and 1% using TH attained device mastery at level 1 ($p<0.001$) and 39% using SP and 15% using TH attained device mastery at level 2 ($p<0.001$). When randomised as the second device, 33% using SP and 12% using TH attained device mastery at level 1 ($p<0.001$) and 71% using SP and 45% using TH attained device mastery at level 2 ($p<0.001$).

Conclusion:

SP was more intuitive to use and was associated with fewer device errors compared with TH. Significantly more participants attained device mastery with SP at lower device training levels versus TH at visit 1. Regardless of the order of randomisation, significantly more participants achieved device mastery with SP vs TH at device training levels 1 and 2.

Poster Number 227

Efficacy and safety of budesonide–formoterol (BF) Spiromax® in adults and adolescents with asthma: randomised comparison with BF Turbuhaler®

J. Christian Virchow[1], Gokul Gopalan[2], Roberto Rodriguez-Roisin[3], Youyi Shu[4]

[1]Department of Pneumology/Intensive Care Medicine, University of Rostock, Germany; [2]Teva Pharmaceuticals, Frazer, PA, USA; [3]Servei de Pneumologia (ICT), Hospital Clinic-IDIBAPS-CIBERES, Universitat de Barcelona, Barcelona, Spain; [4]Teva Pharmaceuticals, West Chester, PA, USA

BACKGROUND

- Correct inhaler technique is critical for effective asthma control.[1]
- Several studies have highlighted that many patients don't use their inhaler correctly, leading to poor asthma control.[2–4]
- A device that is easy to use and with high patient acceptability, may improve inhaler technique and treatment adherence.[5]
- Spiromax® is a multidose, dry-powder inhaler (DPI) that delivers fixed-dose combination therapy with an inhaled corticosteroid (ICS) (budesonide), and a long-acting β_2 agonist (formoterol fumarate); BF Spiromax.
- The BF Spiromax inhaler was designed as an alternative to BF Turbuhaler®, with highly consistent dosing accuracy.[6]
- Pharmacokinetic studies have demonstrated bioequivalence of medium and high strength BF Spiromax to BF Turbuhaler.[7,8]
- This phase 3b study (**A S**piromax **S**afety and **E**fficacy **S**tudy compared to **T**urbuhaler [ASSET]) was conducted to evaluate the efficacy and safety of BF Spiromax (160/4.5 µg [medium strength]) compared with BF Turbuhaler (200/6 µg [medium strength]) over 12 weeks in patients (≥12 years) with persistent asthma.
- ASSET study methodology was previously presented.[9]

OBJECTIVES AND ENDPOINTS

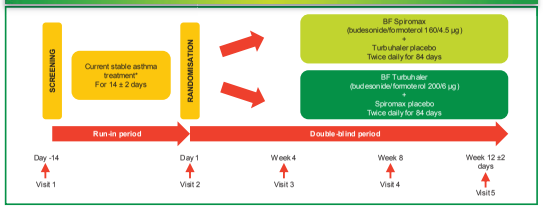
- The primary objective was to establish the non-inferiority of BF Spiromax (160/4.5 µg) compared with BF Turbuhaler (200/6 µg).
- The secondary objective was to evaluate patient preference and ease of use of BF Spiromax compared with BF Turbuhaler and to assess safety and tolerability of BF Spiromax (160/4.5 µg).
- The primary endpoint was the change from baseline in the weekly average of daily trough morning (AM) peak expiratory flow (PEF), over the 12-week treatment period.
- Secondary endpoints included:
  - the change from baseline in the weekly average of daily evening (PM) PEF over the 12-week treatment period
  - the change from baseline in the percentage of symptom-free 24-hour periods during the 12-week treatment period
  - the change from baseline in the percentage of rescue-free 24-hour periods during the 12-week treatment period
  - the change from baseline in the trough (AM pre-dose and pre-rescue bronchodilator) forced expiratory volume in 1 second (FEV_1) over the 12-week treatment period.

METHODS

Study design

- This was a phase 3b, 12-week, multicentre (17 countries; 120 centres), randomised, double-blind, double-dummy, active-controlled, parallel-group study. The study included a screening and run-in period, followed by a 12-week, double-blind treatment period (Figure 1).

FIGURE 1. ASSET study design.



*Permitted asthma therapies: fluticasone propionate, beclomethasone dipropionate, budesonide, flunisolide, triamcinolone acetonide, mometasone furoate, ciclesonide

- All patients received both a Spiromax and a Turbuhaler device (one placebo and one active therapy).
- Patients were randomised 1:1 to receive either BF Spiromax or BF Turbuhaler:
  - two inhalations twice daily (BID) of BF Spiromax + two inhalations BID of placebo Turbuhaler (Spiromax group)
  - two inhalations BID BF Turbuhaler + two inhalations BID of placebo Spiromax (Turbuhaler group).
- Salbutamol was provided as rescue medication.

Patients

Key inclusion criteria:

- ≥12 years old
- asthma control questionnaire (ACQ) score ≥1.0
- persistent asthma, with an FEV_1 40–85%, and that has been stable for at least 30 days before the screening visit
- ≥12% reversibility of FEV_1 (and 200 mL increase), within 30 minutes following 2 inhalations of salbutamol
- use of short-acting β_2 agonists (SABA) and ICS for ≥8 weeks before screening, with maintenance on a stable dose of ICS for 4 weeks
- able to replace current SABA with salbutamol for use, as needed, throughout the study.

Key exclusion criteria:

- history of life-threatening asthma
- bacterial or viral infection of the upper or lower respiratory tract, sinus, or middle ear during the 2 weeks before the screening visit
- asthma exacerbation requiring oral corticosteroids within one month of the screening visit
- use of systemic, oral or depot corticosteroids within 4 weeks before the screening visit
- use of tobacco products within 12 months before screening visit, or smoking history of ≥10 pack years.

ASSESSMENTS AND STATISTICAL ANALYSIS

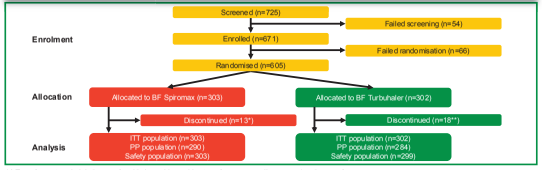
- PEF was measured AM and PM by the patient, using a hand-held electronic peak flow meter.
- FEV_1 measurement was carried out electronically by spirometry at the clinic visits (between 07.00–11.00) and within ±1 hour of the time of the spirometry testing at the screening visit.
- Asthma symptom scores were recorded by the patient on a linear scale from 0–5 (PM assessment; 0=no symptoms during the day and 5=symptoms so severe that the patient could not go to work or perform normal daily activities).
- Safety was monitored throughout the study by recording of adverse events (AEs), oropharyngeal examination for candidiasis, clinical laboratory testing and measurement of vital signs.
- Non-inferiority was established if the lower limit of the two-sided 95% confidence interval (CI) for the treatment difference in change from baseline in weekly average of daily trough AM PEF over the 12-week treatment period, was greater than −15 L/min.
- Efficacy analyses included the per protocol (PP) population (all randomised patients, excluding patients with major protocol violations).
- Safety analyses included all randomised patients who received at least 1 dose of the study medication.

RESULTS

Patients

- 605 patients were randomised (safety population, n=602; PP population, n=574) (Figure 2).
- Demographics are shown in Table 1.

FIGURE 2. Study profile.



*AE, n=3; protocol violation, n=3; withdrawal by subject, n=3; non-compliance, n=1; other, n=3
** Protocol violation, n=5; withdrawal by subject, n=3; AE, n=2; lost to follow-up, n=2; non-compliance, n=1; other n=5

TABLE 1. Demographics of intent-to-treat population.

	BF Spiromax (n=303)	BF Turbuhaler (n=302)
Age, years (mean ± SD)	48.1 ± 16.24	46.9 ± 16.89
Sex, n (%) Male	131 (43)	141 (47)
Race, n (%) White	297 (98)	300 (>99)
Black	2 (<1)	1 (<1)
Asian	1 (<1)	1 (<1)
Other	3 (<1)	0 (0)

Efficacy

Pulmonary function:

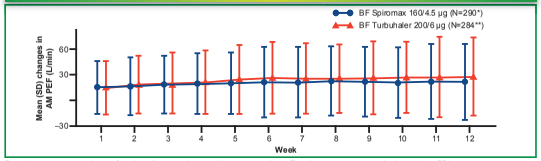
- The least squares (LS) mean change from baseline in the weekly average of daily trough AM PEF over the 12-week treatment period was similar for both BF Spiromax and BF Turbuhaler (Table 2; Figure 3).
- Non-inferiority was achieved:
  - the lower limit of the 95% two-sided CI (–9.02 L/min) is greater than –15 L/min.

TABLE 2. The change from baseline in the weekly average of daily trough AM PEF (L/MIN).

	BF Spiromax 160/4.5 µg (n=290)	BF Turbuhaler 200/6 µg (n=284)
LS mean	18.839	21.796
LS mean of treatment difference (BF Spiromax – BF Turbuhaler)	–2.957	
95% CI of treatment difference (BF Spiromax – BF Turbuhaler)	(–9.02, 3.11)	

LS = least squares

FIGURE 3. Mean change in average weekly morning PEF.



Data shown are mean change from baseline based on weekly average values. Error bars represent standard deviation (SD).
* Declined to n=283 by Week 12; **declined to n=256 by Week 12

- The mean change from baseline in the weekly average of daily trough PM PEF over the 12-week treatment period was also similar for both treatment groups (BF Spiromax 18.661 L/min; BF Turbuhaler 21.740 L/min; 95% CI: –8.82, 2.67; p=0.2930).
- The LS mean change from baseline in the trough (AM pre-dose and pre-rescue bronchodilator) FEV_1 (L) over the 12-week treatment period was also similar for both BF Spiromax and BF Turbuhaler (0.325 and 0.318, respectively; 95% CI: –0.04, 0.06; p=0.7661; Figure 4).

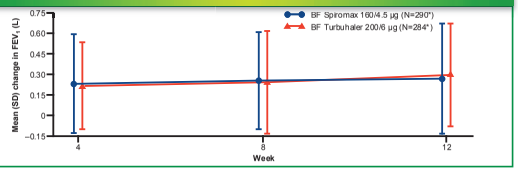
Asthma symptoms and rescue medication:

- No significant differences were reported between the groups in asthma symptoms and rescue medication use.
  - The mean change from baseline in the percentage of symptom-free periods during the 12-week treatment period: BF Spiromax 30.0%; BF Turbuhaler 32.5% (p=0.3082).
  - The mean change from baseline in the percentage of rescue-free 24-hour periods during the 12-week treatment period: BF Spiromax 37.8%; BF Turbuhaler 40.2% (p=0.4300).

Safety

- AEs were similar in the two study groups (Table 3).
  - 39% of patients in the BF Spiromax group and 35% in the BF Turbuhaler group experienced ≥1 AE.
  - Serious AEs (SAEs) were experienced by <1% of patients in the BF Spiromax group and by 1% in the BF Turbuhaler group.

FIGURE 4. Mean change in trough FEV_1.



* Declined to n=276 by Week 12; **declined to n=264 by Week 12

TABLE 3. AEs (≥2%).

	Number (%) patients		
	BF Spiromax 160/4.5 µg (n=303)	BF Turbuhaler 200/6 µg (n=299)	Total (N=602)
Patients with at least 1 AE	**117 (39)**	**106 (35)**	**223 (37)**
Infections and infestations	61 (20)	69 (23)	130 (22)
Nasopharyngitis	31 (10)	25 (8)	56 (9)
Rhinitis	6 (2)	7 (2)	13 (2)
Bronchitis	3 (<1)	7 (2)	10 (2)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	33 (11)	22 (7)	55 (9)
Cough	11 (4)	8 (3)	19 (3)
Oropharyngeal pain	7 (2)	5 (2)	12 (2)
Dysphonia	9 (3)	1 (<1)	10 (2)
Nervous system disorders	21 (7)	26 (9)	47 (8)
Headache	18 (6)	24 (8)	42 (7)
Gastrointestinal disorders	18 (6)	14 (5)	32 (5)
General disorders and administration site conditions	9 (3)	4 (1)	13 (2)

- One patient (<1%) in the BF Spiromax study-group experienced an SAE (SAE; pneumonia, n=1) and three patients (1%) in the Turbuhaler study-group experienced SAEs (bradycardia leading to discontinuation, intervertebral disc protrusion, and supraventricular tachycardia).
- Two patients in each study-group discontinued treatment due to AEs:
  - BF Spiromax: bacterial respiratory tract infection and dysphonia
  - BF Turbuhaler: nasopharyngitis, dysphoea , oropharyngeal pain, and rhonchi (reported by one patient) and serious bradycardia (reported by the same patient mentioned above in the SAE section).
- No on-study deaths were reported.

CONCLUSIONS

- BF Spiromax 160/4.5 µg was shown to be non-inferior to BF Turbuhaler 200/6 µg, in relation to efficacy in the treatment of asthma.
- There were no apparent differences between the two products in safety and tolerability.

References

1. Crompton GK, et al. *Respir Med.* 2006;100:1479–1494.
2. Smith IJ, et al. *J Aerosol Med Pulm Drug Deliv* 2010;23(suppl. 2):S25–37.
3. Melani AS, et al. *Med* 2011;105:930–8.
4. Al-Jahdali H, et al. *Allergy Asthma Clin Immunol.* 2013 Mar 6;9(1):8.
5. Lavorini F, et al. *Expert Opin Drug Deliv* 2014; 11:1–3.
6. Arp J, et al. *Presented at DDL* 2013;data tr 66.
7. Weisfeld L, et al. *Eur Respir J* 2013; 42(suppl. 57): P712.
8. Weisfeld L, et al. *Eur Respir J* 2013; 42(suppl. 57): P4630.
9. Gopalan G, et al. *Allergy.* 2014;69(96).

Acknowledgements

This study was funded by Teva pharmaceuticals. Medical writing support was provided by Nadia Karlili of GeoMed, part of KnowledgePoint360, an Ashfield company, and this support was funded by Teva Pharmaceuticals.

Disclosures

JCV has received honoraria for lectures, as well as advisory board participation from TEVA, and also from most other pharmaceutical companies producing and marketing drugs to treat asthma.

Scan code to request information

Presented at the BTS WINTER MEETING, London, UK, 03–05 December 2014

European Medicines Agency
Pre-authorisation Evaluation of Medicines for Human Use

London, 22 January 2009
Doc. Ref. CPMP/EWP/4151/00 Rev. 1

COMMITTEE FOR MEDICINAL PRODUCTS FOR HUMAN USE (CHMP)

GUIDELINE ON THE REQUIREMENTS FOR CLINICAL DOCUMENTATION FOR ORALLY INHALED PRODUCTS (OIP) INCLUDING THE REQUIREMENTS FOR DEMONSTRATION OF THERAPEUTIC EQUIVALENCE BETWEEN TWO INHALED PRODUCTS FOR USE IN THE TREATMENT OF ASTHMA AND CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE (COPD) IN ADULTS AND FOR USE IN THE TREATMENT OF ASTHMA IN CHILDREN AND ADOLESCENTS

DISCUSSION AT THE EFFICACY WORKING PARTY	September 2000
TRANSMISSION TO CPMP	January 2002
RELEASE FOR CONSULTATION	January 2002
DEADLINE FOR COMMENTS	April 2002
DISCUSSION AT THE EFFICACY WORKING PARTY	January 2004
TRANSMISSION TO CPMP	April 2004
ADOPTION BY CPMP	April 2004
DATE FOR COMING INTO OPERATION	October 2004
DRAFT REV. 1 AGREED BY EFFICACY WORKING PARTY	September 2007
ADOPTION BY CHMP FOR RELEASE FOR CONSULTATION REV. 1	18 October 2007
END OF CONSULTATION (DEADLINE FOR COMMENTS)	30 April 2008
REV. 1 AGREED BY EFFICACY WORKING PARTY	January 2009
ADOPTION BY CHMP	22 January 2009
DATE FOR COMING INTO EFFECT	1 August 2009

KEYWORDS	*Guidance, orally inhaled products*

7 Westferry Circus, Canary Wharf, London, E14 4HB, UK
Tel. (44-20) 74 18 84 00 Fax (44-20) 74 18 86 13
E-mail: mail@emea.europa.eu http://www.emea.europa.eu
© European Medicines Agency, 2009. Reproduction is authorised provided the source is acknowledged.

GUIDELINE ON THE REQUIREMENTS FOR CLINICAL DOCUMENTATION FOR ORALLY INHALED PRODUCTS (OIP) INCLUDING THE REQUIREMENTS FOR DEMONSTRATION OF THERAPEUTIC EQUIVALENCE BETWEEN TWO INHALED PRODUCTS FOR USE IN THE TREATMENT OF ASTHMA AND CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE (COPD) IN ADULTS AND FOR USE IN THE TREATMENT OF ASTHMA IN CHILDREN AND ADOLESCENTS

TABLE OF CONTENTS

EXECUTIVE SUMMARY **3**

1. INTRODUCTION (BACKGROUND) **3**

2. SCOPE **3**

3. LEGAL BASIS **3**

4. INHALATION DEVICES **4**

4.1 Pressurised metered dose inhalers 4
4.1.1 Non-breath-operated (standard) pressurised metered dose inhalers 4
4.1.2 Breath-operated metered dose inhalers 4
4.1.3 Spacers and holding chambers 5
4.2 Non-pressurised metered dose inhalers 6
4.3 Solutions and suspensions for nebulisation 6
4.4 Dry powder inhalers 7
4.5 Investigation of several product strengths 7
4.6 New propellants and excipients 7

5. PHARMACEUTICAL PROPERTIES AND THE NEED FOR A CLINICAL PROGRAMME **8**

5.1 New active substance 8
5.2 Known active substance 8

6. CLINICAL DEVELOPMENT **9**

6.1 Pulmonary deposition 9
6.1.1 Pharmacokinetic studies 10
6.1.2 Imaging studies 10
6.2 Pharmacodynamic studies 10
6.2.1 General considerations in the investigation of therapeutic equivalence 10
6.2.2 Requirements for clinical studies in patients with asthma 11
6.2.2.1 Bronchodilatation studies/studies of improved airway function 12
6.2.2.2 Bronchoprotection studies 12
6.2.3 Therapeutic class - specific considerations in the investigation of therapeutic equivalence 12
6.2.3.1 Bronchodilators 12
6.2.3.2 Inhaled glucocorticosteroids 14
6.2.3.3 Combination products 17

7. CLINICAL TRIALS AND CHANGE OF PHARMACEUTICAL SPECIFICATIONS **18**

8. CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE **18**

9. CHILDREN AND ADOLESCENTS **18**

10. SAFETY OF NEW EXCIPIENTS **21**

DEFINITIONS **23**

LIST OF ABBREVIATIONS **25**

EXECUTIVE SUMMARY

This guideline is a revision of the *CPMP Points to Consider on the Requirements for Clinical Documentation for Orally Inhaled Products (OIP) CPMP/EWP/4151/00.* It clarifies the requirements for clinical documentation for abridged applications for orally inhaled formulations and variations/extensions to a marketing authorisation, and including both single active substance products and combination products, in respect of the demonstration of therapeutic equivalence between two inhaled products for use in the management and treatment of asthma and chronic obstructive pulmonary disease in adults and the management and treatment of asthma in children and adolescents.

1. INTRODUCTION (BACKGROUND)

This guideline describes the clinical requirements for inhalation products further to the pharmaceutical considerations laid down in the CHMP Guideline on the Pharmaceutical Quality of Inhalation and Nasal Products EMEA/CHMP/QWP/49313/2005corr.

2. SCOPE

Existing CHMP documents which discuss the clinical requirements for the development of inhaled products - *Note for Guidance on the Clinical Investigation of Medicinal Products in the Treatment of Asthma CPMP/EWP/2922/01* and *Points to Consider on Clinical Investigation of Medicinal Products in the Chronic Treatment of Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) CPMP/EWP/562/98* - discuss primarily the development of new active substances. This guideline is directed particularly at the requirements for demonstration of therapeutic equivalence between two inhaled products, in the context of abridged applications or variations / extensions to a marketing authorisation, used in the management and treatment of adult patients with asthma and/or COPD and children and adolescents with asthma.

This guideline will address data required which are often dependent on the performance of the device from which the active substance is inhaled. This document will address specific issues of relevance to inhaler devices but may not be able to offer complete guidance on every aspect of the clinical documentation for the product. In cases where an approach other than that outlined in this guidance is proposed the applicant is encouraged to seek scientific advice.

Further to clinical performance in respect of the clinical efficacy and safety of the product administered via the inhaler device, knowledge of the *in vitro* performance, and particularly the flow-dependent particle size distribution of the product, is important and will have some influence on the clinical development programme.

This guideline is relevant for the following pharmaceutical dosage forms i.e. medicinal products administered via:

- pressurised metered dose inhalers (i.e. non-breath-operated (standard) pressurised metered dose inhalers);
- breath-operated metered dose inhalers;
- pressurised metered dose inhalers with spacers or holding chambers;
- non-pressurised metered dose inhalers;
- solutions and suspensions for nebulisation;
- dry powder inhalers using a reservoir and metering mechanism or a pre-dispensed dose.

3. LEGAL BASIS

This guideline has to be read in conjunction with the introduction and general principles and part I, II of the Annex I to Directive 2001/83/EC as amended and Commission Regulation (EC) No 1085/2003. In particular, this guideline has to be seen as additional to the following existing CHMP Guidance:

- *EMEA/CHMP/QWP/49313/2005corr: Guideline on the Pharmaceutical Quality of Inhalation and Nasal Products;*

- *CPMP/EWP/239/95: Note for Guidance on the Clinical Requirements for Locally Applied, Locally Acting Products Containing Known Constituents;*
- *CPMP/180/95: Guideline for PMS Studies for Metered Dose Inhalers with New Propellants;*
- *CPMP/EWP/240/95 Rev.1: Guideline on the Clinical Development of Fixed Combination Medicinal Products;*
- *CPMP/III/5378/93-Final: Note for Guidance: Replacement of Chlorofluorocarbons (CFCs) in Metered Dose Inhalation Products;*
- *CPMP/ICH/363/96: Note for Guidance on Statistical Principles for Clinical Trials;*
- *CPMP/EWP/QWP/1401/98 Rev.1 Guidance on the Investigation of Bioequivalence;*
- *CPMP/ICH/364/96 Note for Guidance on Choice of Control Group in Clinical Trials;*
- *EMEA/CPMP/EWP/2158/99 Guideline on the Choice of the Non-inferiority Margin (this guideline is referenced for its comments on non-inferiority margins and to assist in the choice of equivalence margins).*

The existing CHMP Guidance referred to in the first paragraph in section 2 above and which discusses primarily the requirements for the development of new active substances, may also need to be considered.

4. INHALATION DEVICES

Pressurised and non-pressurised metered dose inhalers, dry powder inhalers and nebulisers have different flow-dependent pulmonary deposition patterns. Handling of these devices – and the resultant patient preference – differs. Therefore some general considerations concerning the requirements for *in vitro* characterisation and clinical documentation in respect of these devices are presented below.

4.1 Pressurised metered dose inhalers

4.1.1 Non-breath-operated (standard) pressurised metered dose inhalers

Non-breath-operated (standard) pressurised metered dose inhalers (pMDIs) contain different propellants and other excipients, and may use different delivery systems, all of which may result in differing clinical outcomes. The standard pMDI requires co-ordination of actuation of the device with inspiration of breath; breath-operated devices and the use of spacers with pMDIs reduce the need for such co-ordination. Spacers are required to be available for use with all pMDIs, and should always be considered when a pMDI is used by a child (see section 4.1.3 below). Appropriate data to support the use of a specific named spacer with a pMDI containing a specific active substance or specific combination of active substances must be included in the dossier submitted in support of all applications for marketing authorisations for such products (see also section 4.1.3 below).

4.1.2 Breath-operated metered dose inhalers

A minimal peak inspiratory flow (PIF) is required to trigger a breath-operated inhaler (BOI) and if this minimal PIF cannot be achieved by the patient, inhaler use will be unsuccessful. Therefore, the clinical programme must include relevant data regarding the PIF required to trigger the BOI (these data may be generated using a placebo device) and discussion of those patient groups who would normally be able to produce a sufficient PIF to trigger the device and those patient groups who may have problems (for example patients with severe airflow obstruction, patients suffering from an acute attack of asthma, small children, etc).

The relevant patient population must be adequately investigated and subsequently clearly defined in order that the prescriber can be assured that the product is only prescribed to and used by suitable patient groups.

The reference product for a BOI can be the corresponding pMDI.

Some inhalers have two methods of actuation, hand-operated and breath-operated. Patients using these inhalers need explanations in the package leaflet as to how to recognise an inadequate hand-operated or breath-operated inhalation and as to when they may need to be switched from one method of actuation to the other. The two modes of action should be compared using the parameters outlined below (see section 5 below) to determine whether there is a need for clinical data to support each method of inhalation.

4.1.3 Spacers and holding chambers

Effective spacers facilitate inhalation via a non-breath-operated (standard) pMDI and decrease the amount of medicinal product deposited in the mouth and pharynx and subsequently swallowed. The use of a spacer is recommended for all patients in principle but particularly for those who find co-ordination of actuation of the pMDI with inspiration of breath difficult (for example children and the elderly) and for patients treated with inhaled glucocorticosteroids.

Spacers usually increase pulmonary deposition. However a specific spacer may perform differently with different active substances and similarly, a specific active substance in a specific pMDI may perform differently if inhaled through different spacers. The distribution and response to an active substance cannot be assumed to be equivalent if a different spacer is used or if a different pMDI is used with the same spacer. The development of a pMDI should always include the testing of at least one specific named spacer for use with the particular pMDI containing a particular active substance. This spacer has to be appropriate for the intended patient population.

The behaviour of the spacer will depend on the volume and material of the holding chamber, on the electrostatic properties of the internal surface of the chamber and on the way in which the device is used. Hence the *in vitro* testing should be carried out by preparing the spacer and setting up the apparatus in a clinically relevant manner which may influence the performance of the product, for example, inserting a time delay between actuation and inhalation to simulate tidal breathing (if the dose is not evacuated in one breath) and washing/preparation of the spacer before and during use according to the instructions of the manufacturer of the spacer.

When all data collected in the development programme are based on the product administered via a pMDI together with one or more specific, characterised spacers, the product can be authorised subsequently for use **only** if used with the specific named spacer(s).

If the product is to be administered with and without a spacer, the use of the product alone as well as the use of the product with a spacer must be supported by appropriate *in vitro* or *in vitro* and clinical data (see sections 5 and 6 below). If these data are not in line with the criteria described in section 5, below, clinical data covering the relevant patients groups (e.g. children, patients treated with inhaled glucocorticosteroids) will be required in order to investigate the impact of the spacer on efficacy and safety.

If there are no specific recommendations for the use of a specific spacer given in the Summary of Product Characteristics (SmPC) for the reference product, the test product used both with and without a spacer should be compared with the reference product used without a spacer. If a specific spacer is named in the SmPC for the reference product, the reference product should be used in accordance with the specific spacer as stated.

If the spacer is to be replaced subsequently by an alternative spacer, appropriate *in vitro* or *in vitro* and clinical data (see sections 5 and 6 below) must be presented. It should be noted that using the Ph.Eur. methods without taking into account clinical relevant factors such as tidal breathing and time delays (see the third paragraph in this section, section 4.1.3, above) is not acceptable. If comparative *in vitro* determination using a validated method does not show equivalence (see section 5 below), clinical development will be required. Clinical development must include an assessment of systemic safety through investigation of equivalence based on pharmacokinetic data or pharmacodynamic data. The highest recommended dose has to be administered when assessing safety through pharmacodynamic equivalence (see section 6.2, below).

The appropriately investigated spacer(s) has to be specifically named in the SmPC Section 4.2 and in the package leaflet, and on occasions may need to be named also on the product labelling.

If a non-breath-operated (standard) pMDI is to be used in children it **must** be developed for use together with a specific appropriate spacer(s) which will then be named in the SmPC, the package leaflet and possibly also on the product labelling. A specific named spacer should **always** be available for use with a pMDI, and be considered for use with a pMDI, when a pMDI is prescribed for use by a child (which may not be the case when used in adults) and may need to be used with and/or without a face mask. The spacer has to be appropriate for the age groups of intended use.

4.2 Non-pressurised metered dose inhalers

Non-pressurised metered dose inhalers are portable, pump activated reservoir inhalation delivery devices containing an aqueous solution, suspension or emulsion, which delivers one dose in one (or more) actuation(s). In non-pressurised metered dose inhalers the speed of plume is decreased and therefore the inhalation manoeuvre takes longer than that for pMDIs (without using a spacer) and powder inhalers. In order deliver a sufficient amount of active substance the patient has to inhale a specific volume of the aerosol. In all patients, but especially those with a limited inhalational capacity (for example, children) it has to be shown that the volume required to produce the desired clinical effect does not exceed the inhalational capacity of the patient.

4.3 Solutions and suspensions for nebulisation

In specific circumstances (for example infants and young children, the severely ill patient, the elderly, the disabled) inhalation of medicinal products via a nebuliser system is a treatment option for patients with asthma and COPD. Currently jet, ultrasonic and vibrating mesh types of nebuliser systems are available. Generally nebuliser systems are sold separately from solutions and suspensions containing active substances for nebulisation and therefore these formulations are often inhaled via an available nebuliser system rather than via the nebuliser system used during the development of the medicinal product for nebulisation itself.

However the differences in delivered aerosol between nebuliser systems currently available are significant. Therefore a medicinal product formulated for nebulisation should be characterised using a specified and standardized nebuliser system(s). Representative nebuliser systems for jet, ultrasonic and vibrating mesh nebuliser systems should be considered**.** The nebuliser system used should be described in the protocol in terms of:

- Nebuliser type;
- Choice of driving gas;
- Driving gas pressure;
- Driving gas flow rate;
- Nebuliser fill volume;
- Time of nebulisation;
- Residual solute volume;
- Accessories.

The nebuliser system(s) studied in the development programme should be described in the SmPC and in the package leaflet. Warnings should be included in the informative texts (SmPC and package leaflet) to state that there is no information available in respect of pulmonary inhalation and deposition patterns across nebuliser systems that have not been studied in the development programme; the use of an alternative untested nebuliser system may alter the pulmonary deposition of the active substance, this in turn may alter the efficacy and safety of the product and dose adjustment may then become necessary. If a test product has been assessed with a range of nebuliser systems it should be clearly stated if any of these systems affect performance adversely compared with performance when administered with other nebuliser systems from the range studied.

When solutions for nebulisation have the same qualitative and quantitative composition as the reference product the requirement for clinical studies may be waived.

For suspensions for nebulisation therapeutic equivalence should be demonstrated through *in vivo* studies, unless justification is provided for the use of other types of studies to demonstrate equivalence.

4.4 Dry powder inhalers

In contrast to pressurized and non-pressurized MDIs dry powder inhalers (DPIs) often show a high flow dependency in their deposition characteristics. Therefore characterisation of flow rate dependency in the patient populations in whom the DPI is to be used must be presented (see also section 5.2 below).

The dossier submitted has to include sufficient *in vitro* data such that the flow deposition characteristics of the products within the range of clinically relevant pressure drops/flow limits can be described.

For a proposed DPI with a high flow rate dependency (the performance of the product is highly dependent on the flow rate during use) when compared with a reference product with a low flow rate dependency (the performance of the product is not greatly affected by the flow rate during use) marketing authorisation can only be granted for use in the patient populations studied. Extrapolation to patient populations other than those populations studied is not then appropriate and marketing authorisations will be restricted appropriately. For all DPIs the patient population in whom the inhaler can be used (i.e. patients who can generate a sufficient PIF to use the product) should be carefully defined.

The use of a high flow rate dependent DPI as a reference product may raise issues in respect of the conclusions which can be drawn regarding therapeutic equivalence unless deposition characteristics and inspiratory flow rates are standardised. Therefore, equivalence should be assessed across a range of inspiratory capacities (pressure drops/flow rates) which represent the patient population covered by the authorisation for the reference product.

4.5 Investigation of several product strengths

Dose linearity should be investigated *in vitro* for both the test and the reference product across all proposed strengths.

If dose linearity is demonstrated *in vitro* when different dose strengths of a known active substance are sought it may be sufficient to establish therapeutic equivalence clinically with only one strength of the active substance. It is usually appropriate to study the lowest strength, at more than one dose level, to enhance the sensitivity of the study.

If linearity across all proposed product strengths is demonstrated with the test product but not with the reference product, the two products cannot be deemed to be therapeutically equivalent. Therefore either the test product must be modified such that it matches the reference product in terms of non-linearity (and may then be considered to be therapeutically equivalent) or therapeutic equivalence of the test product to the reference product will have to be established with more than one product strength and possibly with all product strengths (depending on which product strengths of the test product are not matched in respect of linearity with the reference product).

If an additional strength of a product is to be developed an acceptable benefit/risk balance for the product must be demonstrated.

The reference product should be the authorised innovator product if this product is still available. The choice of reference product should be justified.

4.6 New propellants and excipients

When a new propellant, excipient or excipient mix is introduced the possible impact on clinical efficacy and safety must be studied in addition to any toxicological and preclinical programme (see section 10 below). Generation of extended safety data may be necessary. Local tolerability must be assessed and evidence of increased bronchial irritability or paradoxical bronchospasm must be sought. It may be necessary to assess any effect that the new propellant or excipient may have on mucociliary clearance.

5. PHARMACEUTICAL PROPERTIES AND THE NEED FOR A CLINICAL PROGRAMME

5.1 New active substance

Products containing a new active substance are required to undergo a full development programme regardless of the type of device from which the new active substance is inhaled.

5.2 Known active substance

For abridged applications therapeutic equivalence to a reference medicinal product must be substantiated. In some cases, the use of only comparative *in vitro* data, obtained with an accepted method (e.g. multistage impactor/impinger), may be considered acceptable if the product satisfies **all** of the following criteria (compared with the reference product):

- The product contains the same active substance (i.e. same salt, ester, hydrate or solvate, etc.).
- The pharmaceutical dosage form is identical (e.g. pMDI, non-pressurised MDI, DPI, etc.).
- The active substance is in the solid state (powder, suspension): any differences in crystalline structure and/or polymorphic form should not influence the dissolution characteristics, the performance of the product or the aerosol particle behaviour.
- Any qualitative and/or quantitative differences in excipients should not influence the performance of the product (e.g. delivered dose uniformity, etc.), aerosol particle behaviour (e.g. hygroscopic effect, plume dynamic and geometry) and/or be likely to affect the inhalation behaviour of the patient (e.g. particle size distribution affecting mouth/throat feel or "cold Freon" effect).
- Any qualitative and/or quantitative differences in excipients should not change the safety profile of the product.
- The inhaled volume through the device to enable a sufficient amount of active substance into the lungs should be similar (within +/- 15%).
- Handling of the inhalation devices for the test and the reference products in order to release the required amount of the active substance should be similar.
- The inhalation device has the same resistance to airflow (within +/- 15%).
- The target delivered dose should be similar (within +/- 15%).

Data from the complete particle size distribution profile of individual stages of a validated multistage impactor/impinger method should be provided. Unless justified otherwise, comparative *in vitro* data on flow rate dependence should be obtained with a range of flow rates. This range should be justified in relation to the intended patient population. The minimum (e.g. 10^{th} percentile), median and maximum (e.g. 90^{th} percentile) achievable flow rate in this patient population(s) should be investigated.

The efficacy and safety of the medicinal product will depend on the amount of active substance that reaches the lung and on the deposition site distribution. In addition, the safety will also be influenced by the rate and extent of systemic absorption from the gastrointestinal tract (i.e. the swallowed fraction). Therefore the *in vitro* comparison should be performed for the stages that represent the fine particle mass as well as the upper stages of the impactor/impinger which are relevant to the efficacy and safety of the medicinal product *in vivo*, unless otherwise justified.

The comparison should be performed per impactor stage or justified group of stages. At least 4 groups of stages are expected. Justification should be based on the expected deposition sites in the lungs. At least three consecutive batches of the test product and three batches of the reference product should be tested. The maximum allowable *in vitro* difference should be indicated and justified, e.g. +/- 15% may be justifiable. Per impactor stage or justified group of stages the 90% confidence intervals for the observed *in vitro* differences must be calculated. Based on the pre-established protocol and maximum allowable differences, a decision regarding equivalence can be made.

If the product does NOT satisfy ALL of these pharmaceutical criteria for equivalence, *in vivo* studies should be performed to substantiate equivalence.

6. CLINICAL DEVELOPMENT

6.1 Pulmonary deposition

Pulmonary deposition studies investigate the extent and pattern of pulmonary deposition of an inhaled active substance.

Different excipients, different devices or different aerosol performance characteristics of inhalation products containing the same active substance may have an important influence on pulmonary deposition resulting in a clinically relevant impact on efficacy and safety. If the product for which a new marketing authorisation is sought fails to show equivalence to the reference product based on *in vitro* data (see section 5.2 above), one way to demonstrate equivalent efficacy may be through a comparison of pulmonary deposition.

Pulmonary deposition studies are designed as double blind, crossover studies and should be carried out using a clinically relevant dose(s) and strength(s) of the product (which may be determined from the *in vitro* data). These studies should be performed in the intended patient population.

Pulmonary deposition can be investigated by conducting pharmacokinetic or imaging studies.

Pharmacokinetic studies may have some advantages, even though they provide data indirectly from plasma or urine: Pharmacokinetic studies are easier to perform, they are safer due to the lack of radiation, they avoid the risk of altering the formulation during radio-labelling and they can demonstrate linear dose-response relationships more easily.
In addition, pharmacokinetic studies measure total systemic exposure (for assessment of safety), and pulmonary absorption (for assessment of pulmonary deposition and efficacy) can be separated from gastrointestinal absorption. Pharmacokinetic studies may even take into account active substance removed by mucociliary clearance.

Limitations with pharmacokinetic studies include their inability to differentiate the distribution of drug within the different zones of the lung following inhalation and in some cases plasma/urinary concentrations are not measurable at clinical doses or are near the lower limit of quantification such that results may be highly variable.

In some cases equivalent pulmonary deposition demonstrated through pharmacokinetic studies in combination with safety data (for example, data from a systemic safety pharmacokinetic study, see section 6.1.1 below) might be considered as sufficient demonstration of therapeutic equivalence, if justified. However, in general, therapeutic equivalence must be demonstrated by means of appropriate pharmacodynamic and/or clinical studies.

Equivalent pulmonary deposition demonstrated through imaging studies should be regarded as supportive data when used in the assessment of therapeutic equivalence in respect of efficacy. If equivalent pulmonary deposition is shown through imaging studies this should be followed by appropriate pharmacokinetic studies or appropriate clinical studies to assess therapeutic efficacy. If imaging studies are used instead of pharmacokinetic studies to assess therapeutic efficacy the grounds on which the studies are being used must be fully justified.

In adults pulmonary deposition studies (whenever possible) and *in vitro* characterisation of the active drug, comparing the new product with a reference product, should be investigated prior to carrying out therapeutic equivalence studies.

In children pulmonary deposition studies are not appropriate. Pharmacokinetic studies as a surrogate for efficacy only imply efficacy, they increase the burden on the child and have insufficient advantages over pharmacodynamic and/or clinical studies in the assessment of

therapeutic equivalence in children to warrant their use. Imaging studies in children are also not appropriate.

6.1.1 Pharmacokinetic studies

A pharmacokinetic study designed to assess pulmonary deposition, has to be able to exclude absorption of the active moiety from the gastrointestinal tract (for example by using charcoal blockade). A pharmacokinetic study may be used for determination of pulmonary deposition but may also investigate systemic safety. In the investigation of systemic safety total systemic exposure has to be measured in the intended patient population and therefore the study must include the measurement of that amount of the active moiety absorbed through the lung and the gastrointestinal tract.

However it may be possible for substances with negligible gastrointestinal absorption that the pharmacokinetic study designed to assess pulmonary deposition may be sufficient in the assessment of therapeutic equivalence.

In accordance with the standard accepted methods of assessment of bioequivalence the maximum concentration (C_{max}), the area under the curve (AUC) and the time to C_{max} (T_{max}) should be compared. Equivalent pulmonary deposition and equivalent systemic safety of two inhaled products may be concluded if the 90 % confidence interval for each parameter lies within the acceptance range of 0.8 to 1.25. However, in some circumstances, for example, for active substances with a narrow therapeutic window, the 90% CI may require tighter limits when assessing systemic safety. Conversely, for products with high variability it may be acceptable if certain conditions are satisfied to widen the acceptance range for C_{max} to 0.75 to 1.33 (see CHMP/EWP/QWP/1401/98 Rev.1 for further details).

If pharmacokinetic studies are carried out in children for the assessment of systemic safety the active substance should be measured in plasma.

6.1.2 Imaging studies

Regional quantification of the pulmonary deposition of two products can be carried out by measuring radioactivity in the different segments of the lung. Two-dimensional scintigraphic methods can be used. The whole lung percentage deposition of the drug should be measured as well as the proportion deposited in the central, intermediate and peripheral lung zone, oropharynx, mouthpiece, actuator and exhalation filter. Equivalent lung deposition of two drugs can be concluded if the 90% confidence interval of the radioactivity in each area is within a range of 0.8 to 1.25. It has to be assured that the radio-labelling of the inhaled products has only negligible influence on the deposition characteristics.

6.2 Pharmacodynamic studies

6.2.1 General considerations in the investigation of therapeutic equivalence

Therapeutic equivalence is defined as equivalent efficacy and safety when the new inhaled product for which a marketing authorisation is sought is compared with an appropriate reference product. Therapeutic equivalence demonstrated by means of appropriate clinical studies using well-validated study designs and comparing the test product with the reference product, becomes mandatory when equivalence is not shown *in vitro* according to the criteria provided in section 5.2 above and is not shown convincingly by investigation of pulmonary deposition and systemic safety as discussed in section 6.1 above.

Based on different inhalation techniques required for different inhalation devices it is recommended that the test and reference product should be inhaled from the same pharmaceutical dosage form (for example both the test and the reference product should be administered via a pMDI or both should be administered via a DPI) wherever possible, when assessing therapeutic equivalence.

If clinical studies are needed and the reference product has an authorised indication which includes both asthma and COPD, therapeutic equivalence studies may only be needed in one of the patient

populations in order to obtain a marketing authorisation. Generally such studies are easier to carry out in patients with asthma. However, if therapeutic equivalence to the reference product is demonstrated (in respect of both efficacy and safety) in one clinical indication, say asthma, comparative *in vitro* data must be provided to demonstrate that the test and reference product produce comparable particle size distribution (see section 5.2 above) through the flow rate and pressure drop range which are clinically applicable to **all** patients in whom the test product will be used, in order that a marketing authorisation can be granted which will include all therapeutic indications as listed for the reference product.

6.2.2 Requirements for clinical studies in patients with asthma

Two different types of pharmacodynamic study provide acceptable methods for investigating equivalence in respect of efficacy of inhaled drugs – studies of bronchodilatation/assessment of improved airway function and studies of bronchoprotection**.** One or other or both of these types of study may be used to satisfy the requirements of comparative efficacy.
Independent of the type of study, either bronchodilatation/improved airway function or bronchoprotection, the trial should be carried out in patients with asthma who demonstrate reversibility of airway function. **In adults** reversibility of airway function is assessed by measurement of forced expiratory volume in one second (FEV_1) with demonstration of ≥12% and ≥200 ml improvement in FEV_1 15 minutes after inhalation of an appropriate inhaled short-acting β_2-adrenoceptor agonist (SABA); **in children 6 years of age and older** reversibility of airway function is assessed by measurement of FEV_1 with demonstration of ≥12% improvement in FEV_1 15 minutes after inhalation of an appropriate inhaled short-acting β_2 adrenergic agonist; **in children 5 years of age and younger,** spirometry is feasible in children over 3 years, although either $FEV_{0.5}$ or $FEV_{0.75}$ may be a better measure than FEV_1 (the literature should be reviewed particularly with regard to criteria for accepting data, data reporting and repeatability), however the diagnosis of asthma is challenging in this younger age group and may need to be based on clinical judgment, assessment of symptoms and physical findings.

The study carried out must be sensitive enough to be able to discriminate between the two comparator products and to be able to pick up clinically relevant differences which might exist between the two products. Therefore, all patients recruited to a study should be able to demonstrate a clinically relevant response to treatment.

Relative potency – defined as the ratio of the potency of the test product to that of the reference product - is one way of summarising the relationship between the dose response curves of the test and reference products. Demonstration of equivalence for at least two dose levels on the pharmacodynamic endpoint is another approach that can be used. For either approach to be acceptable a minimum requirement is that the study has assay sensitivity. For a study to have assay sensitivity at least two non-zero levels need to be studied and one dose level needs to be shown to be superior to the other. Therefore it is recommended that unless otherwise justified more than one dose of both the test and reference products are studied.

However, it is essential that doses on the steep part of the dose response curve are studied. If a dose too low on the dose response curve is chosen then demonstrating equivalence between two products is not convincing as this dose could be sub-therapeutic. Equally if a dose at the top of the dose response curve is included similar effects will be seen for doses much higher than that studied and hence demonstrating equivalence at this dose level would also not be convincing.

Equivalence in respect of safety should be demonstrated by investigation of equivalence based on pharmacokinetic data, relevant cardiovascular, biochemical and physiological parameters, and monitoring of adverse events. The highest recommended dose has to be administered when assessing safety through pharmacodynamic parameters. However safety assessments should also be included in the efficacy studies regardless of the dose being studied. The duration of a safety study depends on the therapeutic class of the test/active substance.

Two products will be considered as equivalent if the following criteria are completely fulfilled:

- **Efficacy:** The comparison between products has to be performed in two ways. One approach is to calculate the relative potency. A second approach is to compare the results for the clinical endpoint for the test and reference products at each dose level studied. The results using both approaches should be provided. In both cases the observed confidence intervals comparing test and reference products should lie within the chosen equivalence margins to provide convincing evidence of equivalence. For both approaches the chosen equivalence margins should be pre-specified and appropriately justified. The acceptance criteria for relative potency should lie entirely within 0.67 to 1.5.
- **Safety:** Equivalence in respect of systemic exposure should be demonstrated through a pharmacokinetic safety study if possible (see section 6.1.1 above). Otherwise equivalence in respect of relevant pharmacodynamic safety variables needs to be demonstrated. There should be no evidence that the test product is worse than the reference product in respect of changes in vital signs, biochemical parameters and frequency of adverse events.

6.2.2.1 Bronchodilatation studies/studies of improved airway function

Equivalent therapeutic efficacy can be investigated by measurement of the bronchodilating effect of the test and the reference product through appropriate primary and secondary endpoints. The duration of the study and the choice of primary and secondary endpoints are dependant on the therapeutic class of the test product. Overall sensitivity of the study can be increased by the inclusion of stable, but less than optimally controlled or only partially controlled patients with asthma. Less than optimally controlled asthma is defined according to pulmonary function, level of symptoms including nocturnal symptoms and nocturnal awakening, daily activity and/or daily requirement of *reliever* medication, at baseline (measured during a run-in period). The study design should incorporate at least two dose levels. Generally, a double blind, double dummy study design should almost always be possible.

6.2.2.2 Bronchoprotection studies

The bronchoprotective potency of a drug to provide protection against bronchial challenge can be assessed through bronchoprotection studies, either direct provocation for example with methacholine, histamine, acetylcholine or indirect provocation with adenosine monophosphate (AMP) or mannitol.
Bronchoprotection studies require a high degree of standardisation and patient selection (for example choice of provocation, aerosol generation, nebuliser output, inhalation procedure, physical aspects, exclusion of diurnal variation, at least 4-fold increase in PC_{20} FEV_1 after treatment etc). It is recommended that the ATS Guideline is considered in this regard. Generally a double blind, double dummy, study design, incorporating at least two dose levels is recommended. The primary outcome variable, the provocative concentration or provocative dose of the provocation agent which produces a 20% fall in FEV_1 ($PC_{20}FEV_1$ or $PD_{20}FEV_1$) must be measured at the time of the expected maximum effect of the drug.

6.2.3 Therapeutic class - specific considerations in the investigation of therapeutic equivalence

6.2.3.1 Bronchodilators

Inhaled bronchodilators fall into three categories - short-acting β_2 adrenoceptor agonists (SABAs), long-acting β_2 adrenoceptor agonists (LABAs) and anticholinergics. Clinical studies of bronchodilators can use a cross-over design. An appropriate washout between treatments has to be defined and justified in the protocol. Baseline measurements prior to each treatment period have to be documented in order that any possible carry-over effects can be assessed.

Short-acting β_2 adrenoceptor agonists
For the SABA either a single dose bronchodilatation study or a bronchial challenge study are acceptable study designs for the assessment of equivalence in respect of efficacy.

In adults appropriate primary variables in the bronchodilatation model are FEV_1AUC (measurement of bronchodilatation over at least 80% of the duration of action after a single inhalation) and change in FEV_1 (at an appropriate time point(s)); in the bronchial challenge study the primary variable is either $PC_{20}FEV_1$ or $PD_{20}FEV_1$ (see section 6.2.2.2, above).

In children aged 6 years and older appropriate primary variables in the bronchodilatation model are spirometric variables (e.g. change in FEV_1, or FEV_1/FVC (forced vital capacity) ratio (at an appropriate time point(s)) and/or FEV_1AUC (measurement of bronchodilatation over at least 80% of the duration of action after a single inhalation)); in pre-school children, spirometry is feasible in children aged 3 to 6 years, although either $FEV_{0.5}$ or $FEV_{0.75}$ may be a better measure than FEV_1 (the literature should be reviewed particularly with regard to criteria for accepting data, data reporting and repeatability), and specific airway resistance (sRaw), as measured by plethysmography or other validated methods, combined with clinical symptom scores can be used in children aged 2 to 6 years. Peak expiratory flow should be measured and recorded as a secondary efficacy variable only. In bronchoprotection studies methacholine challenge or exercise challenge for example, can be used in children 6 years of age and older, and cold dry air challenge or eucapnic hyperventilation can be used in the pre-school child. The primary variable is either PC_{20FEV1}methacholine or PD_{20FEV1}methacholine, or percentage change from baseline in sRaw (as measured by plethysmography); other validated endpoints can also be used. (See section 6.2.2.2, above and section 9, below).

In adults the safety of SABAs should be investigated through equivalence based on pharmacokinetic data (if this is possible and this will be dependent on the drug and the quality of the assay) following administration of a single dose (see section 6.1.1 above). If equivalent safety cannot be concluded from the pharmacokinetic study, safety data must be provided from a pharmacodynamic study(ies). The safety profile must then be investigated following administration of the maximum recommended dose. Recording of adverse events and assessment of any paradoxical bronchospasm, recording of vital signs and an ECG with measurement of the QTc interval, and measurement of laboratory parameters (including measurements of serum potassium and plasma glucose) will be required.

In children the safety of SABAs should be investigated through pharmacokinetic or pharmacodynamic studies, the latter following administration of the maximum recommended dose, as stated above for adults.

Long-acting β_2 adrenoceptor agonists
Requirements in the assessment of equivalence in respect of efficacy of LABAs are the single dose comparative studies of either bronchodilatation or bronchoprotection as for the SABAs. However the onset of action (the achievement of a clinically relevant benefit), the maximum response and the longer duration of effect of the LABA must be taken into consideration in the design of the study (see glossary for definitions).

In adults appropriate primary variables in the bronchodilatation model are FEV_1AUC (measurement of bronchodilatation over at least 80% of the duration of action after a single inhalation) and change in FEV_1 (at an appropriate time point(s)); in the bronchial challenge study the primary variable is either $PC_{20}FEV_1$ or $PD_{20}FEV_1$.

In children appropriate primary variables for both bronchodilatation studies and bronchoprotection studies are as described above for SABAs but with the exception of the primary variable in bronchodilatation studies in children 6 years and older, where FEV_1AUC (measurement of bronchodilatation over at least 80% of the duration of action after a single inhalation – any shorter time period must be fully justified) is the more appropriate primary variable of choice.

The dose range should be explored in single dose studies. Assessment of low and high doses to enable demonstration of dose response is required.

In adults the safety of LABAs should be investigated through equivalence based on pharmacokinetic data (if this is possible and this will be dependent on the drug and the quality of the assay) following administration of a single dose (see section 6.1.1 above). If equivalent safety cannot be concluded from the pharmacokinetic study, safety data must be provided from a pharmacodynamic study(ies). The safety profile must then be investigated following administration of the maximum recommended dose. Recording of adverse events and assessment of any paradoxical bronchospasm, recording of

vital signs and an ECG with measurement of the QTc interval, and measurement of laboratory parameters (including measurements of serum potassium and plasma glucose) will be required.

In children the safety of LABAs should be investigated through pharmacokinetic or pharmacodynamic studies, the latter following administration of the maximum recommended dose, as stated above for adults.

Anticholinergic drugs
The investigation of therapeutic equivalence in respect of short-acting and long-acting anticholinergic drugs is similar to that of SABAs and LABAs. However the differing characteristics of the β_2 agonists and the anticholinergic drugs have to be taken into account particularly in respect of onset of action and duration of effect. In any bronchial challenge study the provocation agent would be a cholinergic agonist. The safety of anticholinergic drugs has to be investigated in the usual way.

6.2.3.2 Inhaled glucocorticosteroids

The demonstration of equivalent efficacy of inhaled glucocorticosteroids (ICS) is difficult. A successful efficacy equivalence study requires demonstration of a significant dose response relationship with the study of at least two doses of the test compared with two doses of the reference product. It is important to recognise that the doses studied should be on the steep part of the dose response curve and convincing evidence of this will be required. There are certain circumstances when the use of excessive multiple actuations are needed to achieve the required dose. This may result in unacceptable impact on the patient (e.g. high powder loading of the excipient from a DPI). The use of a different higher strength product may be justified in such circumstances. Comprehensive *in vitro* dose comparability from the different strength products should be demonstrated (see section 4.5 above).

Currently the most well-used study design is the double blind, randomised, **parallel group** comparison of the test and the reference product; if the chosen study design differs from this, the reasons for this must be justified by the applicant.

An alternative is the double blind, randomised, **crossover** study, a study design which has the potential advantage of the ability to study a smaller population. However concerns regarding an unequal carry-over of corticosteroid effects within subjects between treatment periods and the potential difference in the baselines at the beginning of the two treatment periods must be considered. An appropriate washout period between treatments has to be defined and justified in the protocol to control the impact of any carry-over effect.
The use of this type of study should be justified and should be supported through published data.

There are two different pharmacodynamic models which can be considered in the investigation of equivalent therapeutic efficacy of ICSs.
One pharmacodynamic model to test therapeutic equivalence in terms of efficacy is the **bronchodilatation/assessment of improved airway function** model. In these studies, patients recruited should have demonstrable room for improvement in pulmonary function to respond differently to the two doses/strengths of the inhaled corticosteroid and should be symptomatic (see section 6.2.2.1 above). The population included should be responsive to inhaled corticosteroids and be as homogeneous a population as possible, to decrease variability and increase the power to detect a significant dose response relationship and obtain an estimate of the difference between formulations in respect of pulmonary function with a sufficiently narrow confidence interval.

In adults the primary efficacy variable should be a pulmonary function measure and preferably FEV_1 measured regularly, if possible daily measurements at home. Peak expiratory flow (PEF) should be measured and recorded daily at home as a secondary efficacy variable. If regular measurement of FEV_1 at home is not possible, morning PEF measured and recorded daily at home should be accepted as the primary efficacy variable. Measurements of FEV_1 at least every two weeks in the clinic should always be included as a secondary efficacy variable.

In children aged 6 years and older:

- The primary efficacy variable should also be a pulmonary function measure, FEV_1 measured and recorded daily at home if possible, under the supervision of a parent or carer is the primary variable of choice.

- If regular measurement of FEV_1 at home is not possible, morning PEF measured and recorded daily at home **may** be accepted as the primary efficacy variable, with measurements of FEV_1 at least every two weeks in the clinic as a secondary variable.

- If PEF is **not** the primary efficacy variable this parameter should always be measured and recorded daily at home as a secondary efficacy variable.

- FEV_1 measured at least every two weeks in the clinic should always be included as a secondary efficacy variable regardless of which primary variable (FEV_1 or PEF) is used.

- The use of PEF as a primary variable must always be justified.

In pre-school children:

- spirometry is feasible in children aged 3 to 6 years, although either $FEV_{0.5}$ or $FEV_{0.75}$ may be a better measure than FEV_1 (the literature should be reviewed particularly with regard to criteria for accepting data, data reporting and repeatability),

- sRaw measured by plethysmography or other validated methods, combined with clinical symptom scores, can be used in children aged 2 to 6 years).

Justification should always be provided to support the chosen efficacy variables.

The use of electronic diary cards (in both adults and children) is desirable and they should be used whenever possible.
The duration of treatment periods should be at least eight (if not twelve) weeks, any shorter treatment period should be justified.
The population studied should be representative of the target population.

Less experience exists with the model of **bronchoprotection**. This alternative method would compare inhaled corticosteroids following chronic dosing. **In adults** the primary efficacy variable is the change seen in the provocative concentration or provocative dose of, for example, adenosine monophosphate (AMP) which produces a 20% fall in FEV_1 (PC_{20FEV1}AMP or PD_{20FEV1}AMP). The study design should be shown to be dose sensitive and should incorporate at least two doses/strengths of the test and the reference product. Each dose level of the test and the reference product should be inhaled for at least 4 weeks, unless otherwise justified.

In children 6 years of age and older, methacholine challenge, for example, can be used to assess the change in airway hyperresponsiveness; the primary variable is the change seen in either $PC_{20}FEV_1$ or $PD_{20}FEV_1$ (see section 6.2.2.2, above and section 9, below). In the pre-school child cold dry air challenge or eucapnic hyperventilation can be used; the primary variable is the percentage change from baseline in sRaw (as measured by plethysmography). Other validated endpoints can also be used.

The population studied should be representative of the target population but with recruitment of patients with mild asthma and known bronchial hyperresponsiveness.
The use of this type of study should be justified and should be supported through published data.

Whatever primary efficacy variable is chosen should be validated and be justified based on its sensitivity to detect differences between doses of the ICS.
With both models, and in both adults and children, symptom scores, percentage of symptom-free days frequency of use of reliever/rescue medication and exacerbations should be recorded as secondary endpoints. Other efficacy variables which may be considered include expired nitric oxide (eNO) and

sputum eosinophils, validated quality of life (QoL) questionnaires and validated patient reported outcome measures (PROMs).

Equivalent safety must be demonstrated. Appropriate safety monitoring within the therapeutic efficacy studies should include the recording of local adverse effects and any evidence of paradoxical bronchospasm and the assessment of systemic effects.
Systemic safety should be demonstrated through pharmacokinetic equivalence in adults (if this is possible and this will be dependent on the drug and the quality of the assay). If safety cannot be assessed in this way, assessment of systemic safety following inhalation of the maximum recommended total daily dose regimen of the ICS, together with the assessment of a lower dose regimen, regularly over time, through measurement of pharmacodynamic parameters related to pharmacokinetic parameters will be required.

The current view in respect of the pharmacodynamic assessment of systemic effects of ICSs **in adults** is to assess the effect on the hypothalamic pituitary adrenocortical (HPA) axis. The preferred pharmacodynamic method of assessing the HPA axis is the repeated assessment of the change from baseline in 24-hour plasma cortisol as measured by AUC (as the primary variable) and C_{max}. The duration of treatment in such a study must be justified and must ensure that steady state has been reached in order that the potential systemic effects of the ICSs, both the test and the reference, can be assessed and compared. The study should be carried out in patients with asthma and all measurements should be carried out in a controlled, fully tested environment (and to achieve the latter patients should be studied as in-patients on those days when assessments are being carried out).

In children safety data cannot be extrapolated from data generated in adults with asthma or from a surrogate adult population. The circumstances/scenarios when evaluation of safety in children is necessary are described in section 9, below. Systemic safety **should be demonstrated through pharmacodynamic equivalence using two different but relevant tests or through pharmacokinetic equivalence if this is possible and if justifiable** (see also section 9)**.** The use of pharmacokinetic data will be dependent on the drug and the quality of the assay and should be considered only if there is sufficient published information on the systemic effects of the reference product on the HPA axis in children. If the use of pharmacokinetic data can be fully justified, pharmacokinetic data alone may be sufficient in the assessment of equivalent systemic safety in children.

In summary, systemic safety in children should be demonstrated by carrying out either

- two pharmacodynamic tests of safety – an assessment of the systemic effects of ICSs on the HPA axis **and** an assessment of growth (using a surrogate marker).
  or
- a pharmacokinetic assessment if possible and if justifiable.

The current view in respect of the pharmacodynamic assessment of systemic effects of ICSs in children is to assess the effect on the HPA axis and on lower leg bone growth rate as a surrogate marker for growth (see below and section 9).

In children the following tests of HPA axis function may be considered:

- Repeated assessment of the change from baseline in 12-hour plasma cortisol as measured by AUC (as the primary variable) and C_{max} is one method of assessing the HPA axis. The duration of treatment in such a study must be justified and must ensure that steady state has been reached in order that the potential systemic effects of the ICSs, both the test and the reference, can be assessed and compared. The study should be carried out in a population of children with asthma and **if possible** all measurements should be carried out in a controlled environment (and to achieve this, children should be studied as in-patients on those days when assessments are being carried out).

- The 24-hour urinary-free cortisol is a variable which could be used in the assessment of systemic effects of ICSs on the HPA axis although it is a much better test for the measurement of high urinary levels of cortisol than low levels. Difficulties are always encountered in the collection of urine samples, these are often incomplete such that the data are very difficult to interpret and subsequently may be of little value. Therefore such a test of HPA axis function is not considered to be the most appropriate test but if used, urine should be collected in a controlled environment. To achieve this, children should be studied as in-patients on those days when urine collections are being made.

However assessment of the HPA axis using spontaneous cortisol secretion may identify only those children with fairly profound abnormalities of the HPA axis that are evident in the unstressed state. More commonly, children treated with inhaled corticosteroids have normal cortisol profiles in the unstressed state but cannot mount an appropriate increase in serum cortisol during times of stress (ie infection, trauma etc). These children may not be identified by measurement of either plasma or urinary cortisols as described above. **Therefore it is important that the assessment of systemic safety in children should always include two different pharmacodynamic tests of safety – see above – and whichever tests are chosen should be justified.**

Growth should **not** be considered as the most appropriate **single** measure of the systemic effects of ICSs, **growth in a child may be normal but the HPA axis may be suppressed.** However **the following assessments of growth should be considered alongside the assessment of effects on the HPA axis when systemic safety is demonstrated through pharmacodynamic equivalence:**

- Ideally linear growth is measured by standard stadiometry over 12 months or longer; weight should be recorded.
- Knemometry is not a measure of linear growth but is a sensitive pharmacodynamic measure of systemic steroid exposure and will demonstrate an acute effect of inhaled corticosteroids on lower leg bone growth rate. Short-term changes seen in the lower leg bone growth rate over 4-8 weeks as measured by knemometry appear to correlate poorly with linear growth measurements and may overestimate any potential effects on growth, and extrapolation to possible effects on linear growth and final height are not appropriate. However knemometry is a sensitive technique and is useful as a surrogate marker of growth if the test product is being compared with a well-known reference product with a well-defined safety profile. Used in this way knemometry could be an indicator of equivalence. Knemometry is validated, accurate and reproducible but the duration of study, if less that 4 weeks, should be justified.

If pharmacokinetic studies are carried out in children for the assessment of systemic safety the active substance should be measured in plasma.

Whatever methods of assessing systemic effects of ICSs are used in either adults or children they should be discussed fully and justified in the dossier submitted. Advice from appropriate experts in the field might be useful to ensure that tests and assessments carried out are appropriate and are in line with current thinking.

6.2.3.3 Combination products

For fixed combination products of known active substances, **where the combination of specific active substances is not new and for which there are reference combination products**, therapeutic equivalence should be demonstrated for each/all of the component active substances of a fixed-dose combination product and study design will depend on the specific active substances in the combination. For example, efficacy and safety of the combination of an ICS and a LABA might be investigated in one study in which outcome measures capable of assessing both active components in the combination separately are included (co-primary variables in respect of efficacy will need to be defined, one for each component of the combination). The study design should include two doses of each combination product (the test and the reference combination product) in order to show a significant statistical dose response relationship.

Furthermore establishing therapeutic equivalence for combinations of ICSs and LABAs might be through separate studies assessing each separate active. The efficacy of the LABA component can be assessed following inhalation of a single dose through either measurement of bronchodilatation over at least 80% of the duration of action or bronchial challenge studies; the efficacy of the ICS component will be through the study of multiple dose inhalations over time – see sections 6.2.3.1 and 6.2.3.2, above.

For new fixed combination products **with no approved fixed combination reference product** the inclusion of an additional treatment arm in which patients would receive the ICS component alone is necessary with reference to CPMP/EWP/240/95Rev.1 for further details. The ICS alone treatment group could receive the same dose of corticosteroid as in the combination product or alternatively receive a higher dose. A full dossier will be required.

The assessment of the safety of combination products is as for the single active substances and as described above in sections 6.2.3.1 and 6.2.3.2.

In children the development of combination products should be as described above and in previous sections (see sections 6.2.3.1 and 6.2.3.2 above) unless otherwise justified.

Co-packaged combinations (combination packs)
Co-packaged combinations (combination packs) are special entities in inhalation therapy. Combination packs are only acceptable in very exceptional circumstances, taking into account the required justifications set out in the *CPMP/EWP/240/95 Rev.1: Guideline on the Clinical Development of Fixed Combination Medicinal Products.* A co-packaged combination can be justified through improvement of the benefit/risk assessment due to addition or potentiation of therapeutic action of the active substances compared with the single active substance. In the case of accepted and well-established combination therapy, a co-packaged combination can be justified through increased compliance and adherence to therapy when compared with the same therapy administered as separate active substances each administered via separate devices. However the clinical relevance of this improved compliance has to be adequately investigated and proven in the claimed population. Applicants are strongly advised to consult with the relevant national competent authority/EMEA prior to submission regarding the acceptability of the proposed combination pack.

7. CLINICAL TRIALS AND CHANGE OF PHARMACEUTICAL SPECIFICATIONS

Drug product specifications should be set based on pharmaceutical data from the batches used in the clinical studies. Any changes to these specifications (for example, fine particle dose) should also be based on data from clinical batches.

A widening of the specification limits which are clinically relevant cannot be supported at a later date, when therapeutic equivalence has been demonstrated following the completion of appropriate clinical studies, without possibly affecting the conclusions drawn from the clinical programme.

8. CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE

See section 6.2.1, above.
If clinical studies are carried out in patients with COPD the study proposals discussed above may not be appropriate. The *CPMP Points to Consider on Clinical Investigation of Medicinal Products in the Chronic Treatment of Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) CPMP/EWP/562/98* should be considered.

9. CHILDREN AND ADOLESCENTS

It is considered that in the development of orally inhaled products for use in children and adolescents where therapeutic equivalence between two inhaled products must be demonstrated, pharmacokinetic and pharmacodynamic and/or clinical studies are likely to be required. Such studies may be required

across the entire age range of childhood, and may need to be performed separately for each sub-group - less than 2 years, 2 – 5 years and 6-12 years. The clinical development may also include studies in adolescents. Justification will be required for which age groups are studied and which are not.

Data generated in adult populations should not be ignored in the development in children. However there are a number of differences between adults and children and particularly the younger child (and between children with asthma and children with normal airway function) which might influence efficacy and safety in children. Therefore extrapolation from studies in adults, or from studies in adults coupled with *in vitro* data, or the study of a surrogate adult population or the study of normal healthy children may be unsafe and difficult to justify. Products may be equivalent in adults but may not be equivalent in children.

The airway in the younger child differs from the airway in the adult and the amount of the dose of an inhaled drug reaching the lower airway in an infant and in a young child will differ from the amount which would reach the lower airway in an adult. The child displays different breathing patterns and has differing tidal volumes, airway geometry, etc. compared with adults. Resistance and inspiratory flow differ between the older child/adolescent and the younger child.

The characteristics of the delivery device may be such that the device is more difficult for a child to use than it is for an adult and therefore the child is less able to use the device correctly, or the child may use the device differently from an adult. Such differences in the handling of the product by a child may result in a changed risk/benefit relationship in the child compared with that seen in the adult. Examples include the following:

- A pMDI used by a young child is unlikely to be as effective as when used by an adult due to the difficulty the child may have with the device in terms of achieving the same level of co-ordination and with resultant therapeutic failure.

- It is known that the use of a spacer together with a pMDI may increase the amount of the inhaled dose of the drug deposited in the lung by up to 200% depending on the characteristics of the spacer and the child's age and inhaler technique. (Also see section 4.1.3, above and the final paragraph in this section, below).

  When comparing two products administered via pMDIs equivalence may be demonstrated when the pMDI is used without a spacer but not demonstrated when the pMDI is used with a spacer.

- The internal resistance of the DPI may be such that a child will find the inhaler more difficult to use than would an adult. Therefore when comparing two DPIs which may be equivalent in adults, equivalence may not be demonstrated in children who inhale with a lower PIF.

The risk of, and the concerns about, adverse effects differ across different age groups. Children and young adults are more susceptible to the systemic adverse effects and particularly the life-threatening effects of ICSs than older adults. Therefore when comparing two products, which have been shown to be equivalent in adults with regard to systemic safety, differences in the susceptibility to systemic adverse effects in children become relevant. Conversely, local adverse effects are much less common in children than in adults. Differences which might exist between the test and the reference product which may be clinically irrelevant in adults may be clinically relevant in children.

Therefore if the new product is to be used in children and a claim of therapeutic equivalence is to be made assurance that both efficacy and safety in this young age group is appropriate is required. The dose range for use in children must be defined and the lowest limit of the dose range for the reference product as authorised for use in children must be achievable with the new product (both with and without a specific appropriate spacer if the active substance is delivered via a pMDI); sometimes the development of a new lower strength will be required. However if the reference product is not authorised for use in children full clinical development of the new product in children, which must

include determination of the dose range, the dosing interval, the minimally effective dose and the maximum total daily dose, will be required. In addition to the demonstration of equivalent efficacy assurance must be provided that the safety profile is unchanged or improved compared with that of the reference medicinal product, particularly in respect of systemic safety at the top of the proposed dose range.

If an indication for use in children is sought the following scenarios may arise resulting in differing clinical requirements:

1. If the *in vitro* criteria for equivalence have **all** been fulfilled (see section 5.2, above)

   and

   i) the inhalation device of the test product is identical to that of the reference product which is approved in the intended paediatric population

   or

   ii) the pharmaceutical dosage form of the test product is a pMDI with the **same** spacer as recommended for use with the reference product when administered via a pMDI and which is approved in the intended paediatric population

   clinical studies in children **will not** be required.

2. If the *in vitro* criteria for equivalence have **all** been fulfilled (see section 5.2, above)

   but

   the inhalation device of the test product is **not** identical to that of the reference product; however the reference product is approved in the intended paediatric population and the inhalation device of the test product is approved in the intended paediatric population containing another active substance,

   clinical studies in children **may not** be required (**providing** comparative *in vitro* data between the test and the reference product demonstrating comparable particle size distribution through the flow rate, pressure drop range and air volume clinically applicable to children, are available – see sections 4.4 and 5.2, above). If there are differences in flow rate dependency between the test and reference products, therapeutic equivalence in children has to be demonstrated through appropriate studies (see section 6.2 above).

3. If the *in vitro* criteria for equivalence have **all** been fulfilled (see section 5.2, above)

   but

   i) the inhalation device of the test product is **not** identical to that of the reference product which is approved in the intended paediatric population

   and

   ii) the inhalation device of the test product is approved for use in adults but is **not** approved in the intended paediatric population (it is a new device for use in children),

   as an absolute minimum clinical requirement a handling study in this young age group will be required to ensure that, for example, the child is able to generate the minimal PIF to trigger the inhalation device (see section 4, above). Such a study **must** be supported by comparative *in vitro* data to demonstrate that the test and reference product produce comparable particle size distribution through the flow rate and pressure drop range and air volume which are clinically applicable to children (see sections 4.4 and 5.2, above). If there are differences in flow rate dependency between the test and reference products, therapeutic equivalence in children has to be demonstrated through appropriate studies (see section 6.2 above).

.

If none of the above apply **clinical development of the product in children will be required.** Demonstration of therapeutic equivalence in respect of both efficacy and safety will be required. Equivalent efficacy must be demonstrated through appropriate pharmacodynamic and/or clinical

efficacy studies (either bronchodilatation studies, studies to assess improved airway function or bronchoprotection studies, see section 6.2, above). Clinically validated and relevant age-dependent efficacy variables (both primary and secondary as necessary) must be evaluated. The evidence base to date in respect of the best methods to use in the assessment of either bronchodilatation or bronchoprotection in children is limited and therefore cases may need to be handled on an individual basis taking into account the current literature and the views of experts in the field. Justification should be provided to support the chosen efficacy variables.

Equivalent safety must also be demonstrated. Systemic safety should be demonstrated through pharmacokinetic equivalence if this is possible and if justifiable or through pharmacodynamic equivalence, see section 6.2, above. The use of pharmacokinetic data will be dependent on the drug and the quality of the assay and if the use of pharmacokinetic data can be fully justified, pharmacokinetic data alone may be sufficient in the assessment of equivalent systemic safety in children. In pharmacodynamic assessments inhalation of the maximum recommended total daily dose regimen, together with the assessment of a lower dose regimen, over an appropriate time period dependent on the active substance (see section 6.2, above) will be required

It is essential to demonstrate that the study has assay sensitivity and the ability to confirm that the test and the reference products are therapeutically equivalent.

If differing age groups of children are included within a single clinical study stratification by age group should be carried out within the stud**y.**

For further discussion on the clinical development of orally inhaled formulations in respect of the demonstration of therapeutic equivalence between two inhaled products for use in the management and treatment of asthma in children see sections 6.1 and 6.2, above. It should be noted that if therapeutic equivalence is to be demonstrated on a clinical endpoint the equivalence margins should not simply be extrapolated from those used in adults. The justification of the chosen margins should take into account the age of the subjects and the severity of their asthma.

Adolescents
For adolescents aged between 12 and 17 years, interpolation from data generated in studies in adults may be possible if specific studies have been carried out in children less than 12 years of age. If this is not possible a sufficient number of adolescents should be recruited to the adult studies such that the entire age range of intended use (12 years through to the elderly) has been studied. Stratification into a 12 to 17 years age group and 18 years and above is not necessarily required; however data generated (both efficacy and safety data) from the two age groups should be documented and analysed separately, if possible.
If studies have not been carried out in children (less that 12 years of age) authorisation in adolescents may require the generation of clinical data in the adolescent as a specific sub-population (see sections 6.1 and 6.2, above).

Spacers and Holding Chambers
See section 4.1.3, above.

10. SAFETY OF NEW EXCIPIENTS

The safety profiles of currently used excipients do not raise questions regarding the safety of currently authorised products. However, potential safety concerns do arise, both from the use of new excipients where safety in man following inhalation has not been investigated previously, and also from any possible interactions between these new excipients and the active drug substances, interactions that might enhance toxicity of the active drug substance. A change in excipients might result in changes in drug deposition patterns within the lung which might affect absorption and systemic safety. Full animal toxicology will have been completed for each new excipient but such data will not remove the need for clinical safety studies in man.
The aims of a safety programme in this situation are two fold:

i) to determine the safety of a new excipient in a formulated medicinal product

ii) to assess interactions which may occur between an active drug substance and a new excipient or a new excipient mix which might result in changes in the safety of the medicinal product.

The assessment of a new excipient or a new excipient mix need only be addressed once, but the assessment of interactions will be required for each drug substance combined with that new excipient or new excipient mix. Obviously if changes in absorption or systemic safety are seen in these interaction studies, these changes will need to be quantified and long-term safety assessments of the active drug formulated with that new excipient or new excipient mix may be required.
A change in excipient or the excipient mix will necessitate further long-term safety assessment.

DEFINITIONS

Assay sensitivity	Ability of a clinical trial to distinguish an effective treatment from a less effective treatment or ineffective treatment.
Breath-operated inhalers	Breath-triggered metered dose inhalers for which a patient needs to generate a minimum (trigger-point) airflow value in order for the inhaler to release the aerosol.
Delivered/Emitted dose	Delivered dose is the quantity of drug substance that is available to the user, ex-device, on a per dose basis (i.e. released at the mouthpiece of the device).
Dose/Single dose	Amount of drug administered on a single occasion.
Duration of effect	For example – the time at which FEV_1 has returned towards baseline by at least 85 – 90% from the peak effect.
Linearity	Property of the function of the type f(x)=ax+b, where a and b are numerical constants.
Maximum response	For example - at least a 12% or 15% maximum change in FEV_1.
Metered dose	Metered dose is the quantity of active drug substance contained in the delivery device metering chamber.
Onset of action	For example - an increase in FEV_1 of 200 millilitres from baseline **or** the time to 50% of the maximum response **or** a percent of the maximum response achieved at a given time, either 5 or 10 minutes from baseline, where the maximum change in FEV_1 is at least 15%.
Reference product	An authorised product against which therapeutic equivalence is claimed.
Relative potency	The relative potency of the test product to the reference product is defined as the dose of the test product that produces the same biological response as one unit of the dose of the reference product (i.e. comparative outcomes for different doses).
Spacer	A spacer may also be referred to as a spacing device and is also known as a valved holding chamber. It aids inhalation.
Strength/dose	Strength is what is metered in the device for a single inhalation manoeuvre whereas a single dose may contain for example 2 puffs of a pMDI or 4 puffs of a pMDI. So, for example, for doses of 12µg and 24µg formoterol pMDI one and 2 puffs of the 12µg strength or two puffs of both the 6µg and 12µg strength might be used.
Single dose study	Single administration of each of the dose levels to be tested.
Product strength	Product strength may be either the delivered dose or the metered dose.
Pulmonary deposition	Amount of active substance deposited in the airways (mouth and throat excluded).

Therapeutic equivalence	Efficacy and safety profile of the test and reference products are sufficiently comparable so that a clinically relevant difference between products can be reliably excluded.

LIST OF ABBREVIATIONS

AUC	Area Under the Curve
BOI	Breath-Operated Inhaler
CFC	Chlorofluorocarbon
CHMP	Committee for Medicinal Products for Human Use
CI	Confidence Interval
COPD	Chronic Obstructive Pulmonary Disease
CPMP	Committee for Proprietary Medicinal Products
DPI	Dry Powder Inhaler
EC	European Commission
ECG	Electrocardiogram
eNO	Expired Nitric Oxide
EWP	Efficacy Working Party
FEV_1	Forced Expiratory Volume in one second
GINA	Global Initiative for Asthma
HPA axis	Hypothalamic Pituitary Adrenocortical Axis
ICH	International Conference on Harmonisation
ICS	Inhaled Glucocorticosteroid
LABA	Long-Acting β_2Adrenoceptor Agonist
OIP	Orally Inhaled Product
$PC_{20}FEV_1$	Provocative Concentration of the Provocation Agent which produces a 20% fall in FEV_1
$PD_{20}FEV_1$	Provocative Dose of the Provocation Agent which produces a 20% fall in FEV_1
PEF	Peak Expiratory Flow
PIF	Peak Inspiratory Flow
PD	Pharmacodynamic
PK	Pharmacokinetic
pMDI	Non-breath-operated (standard) Pressurised Metered Dose Inhaler
PMS Study	Post Marketing Surveillance Study
PROM	Patient Reported Outcome Measure
QoL	Quality of Life
QTc	Time Corrected QT Interval in the ECG
QWP	Quality Working Party
SABA	Short-Acting β_2 Adrenoceptor Agonist

SmPC	Summary of Product Characteristics
sRaw	Specific Airway Resistance

Indlægsseddel: Information til brugeren

Bufomix Easyhaler 320 mikrogram/9 mikrogram/inhalation, inhalationspulver

Budesonid/formoterolfumaratdihydrat

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at tage dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.
- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er mere, du vil vide.
- Lægen har ordineret Bufomix Easyhaler til dig personligt. Lad derfor være med at give medicinen til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som du har.
- Kontakt lægen eller apotekspersonalet, hvis en bivirkning bliver værre, eller du får bivirkninger, som ikke er nævnt her. Se punkt 4.

Den senest reviderede indlægsseddel kan findes på www.indlaegsseddel.dk

Oversigt over indlægssedlen:

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at tage Bufomix Easyhaler
3. Sådan skal du tage Bufomix Easyhaler
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

1. Virkning og anvendelse

Bufomix Easyhaler er en inhalator. Den indeholder to forskellige lægemidler: Budesonid og formoterolfumaratdihydrat.
- Budesonid tilhører den gruppe lægemidler, som kaldes "kortikosteroider". Det virker ved, at det dæmper og forebygger den betændelseslignende tilstand, som er i lungerne.
- Formoterolfumaratdihydrat tilhører den gruppe lægemidler, som kaldes "langtidsvirkende $beta_2$-adrenoceptoragonister" eller "bronkodilatatorer". Det virker ved, at det får de små muskler i luftvejene til at slappe af. Derved får du lettere ved at trække vejret.

Din læge har ordineret denne medicin til behandling af astma eller kronisk obstruktiv lungesygdom (KOL).

2. Det skal du vide, før du begynder at tage Bufomix Easyhaler

Lægen kan have foreskrevet anden anvendelse eller dosering end angivet i denne information. Følg altid lægens anvisning og oplysningerne på doseringsetiketten.

Tag ikke Bufomix Easyhaler:
- hvis du er allergisk over for budesonid, formoterolfumaratdihydrat eller over for indholdsstoffet lactosemonohydrat (som indeholder små mængder af mælkeprotein) (angivet i punkt. 6).

Advarsler og forsigtighedsregler
Kontakt lægen eller apotekspersonalet, før du tager Bufomix Easyhaler hvis du:
- har sukkersyge
- har en lungeinfektion
- har højt blodtryk, eller hvis du nogensinde har haft hjerteproblemer (inklusiv uregelmæssig hjertebanken, meget hurtig puls, arterieforsnævring eller hjertesvigt)
- har problemer med skjoldbruskkirtlen eller binyrerne
- har lavt indhold af kalium i blodet
- har alvorlige problemer med leveren.

Skyl munden efter inhalation af din dosis, for at undgå svampeinfektion i munden.

Brug af anden medicin sammen med Bufomix Easyhaler
Fortæl det altid til lægen eller apotekspersonalet, hvis du bruger anden medicin eller har gjort det for nylig. Dette gælder også medicin, som ikke er købt på recept, f.eks. naturlægemidler og vitaminer og mineraler.
Fortæl det især til lægen eller apotekspersonalet, hvis du bruger et af følgende lægemidler:
- Beta-blokkere (f.eks. atenolol eller propranolol mod for højt blodtryk) inklusiv øjendråber (f.eks. timolol mod grøn stær)
- Lægemidler mod hurtig eller uregelmæssig hjertebanken (f.eks. quinidin)
- Lægemidler som digoxin, som ofte anvendes til behandling af hjertesvigt
- Diuretika, også kendt som vanddrivende lægemidler (f.eks. furosemid). Disse anvendes til behandling af højt blodtryk
- Steroider som indtages gennem munden (f.eks. prednisolon)
- Xanthin-lægemidler (f.eks. theophyllin og aminophyllin). Disse anvendes ofte til
- behandling af astma
- Andre lægemidler til udvidelse af bronkierne (f.eks. salbutamol)
- Visse typer lægemidler mod depression (f.eks. amitriptylin – et tricyklisk antidepressivum) og nefazodon
- Monoaminoxidasehæmmere, også kaldet MAO-hæmmere (f.eks. phenelzin)
- Phenothiazin-lægemidler (f.eks. chlorpromazin eller prochlorperazin)
- Lægemidler som kaldes hiv-proteasehæmmere (f.eks. ritonavir) til behandling af
- hiv-infektion
- Lægemidler som anvendes til behandling af svampeinfektioner (f.eks. ketoconazol, itraconazol, voriconazol, posaconazol, clarithromycin og telithromycin)
- Lægemidler mod Parkinson's sygdom (f.eks. levodopa)
- Lægemidler mod problemer med skjoldbruskkirtlen (f.eks. levothyroxin).

Hvis ovenstående gælder for dig, eller hvis du er usikker, så tal altid med din læge eller apotekspersonalet, inden du tager Bufomix Easyhaler.

Fortæl også lægen eller apotekspersonalet, hvis du skal have bedøvelse i forbindelse med en operation eller hos tandlægen.

Graviditet og amning
- Hvis du er gravid eller ammer, har mistanke om, at du er gravid, eller planlægger at blive gravid, skal du spørge din læge eller apotekspersonalet til råds, før du tager Bufomix Easyhaler.
- Tag ikke Bufomix Easyhaler, medmindre din læge har fortalt dig, at du kan gøre det.
- Hvis du bliver gravid, mens du tager Bufomix Easyhaler, må du ikke stoppe behandlingen, men skal kontakte lægen med det samme.

Trafik- og arbejdssikkerhed
Bufomix Easyhaler påvirker ikke eller i ubetydelig grad evnen til at føre motorkøretøj, arbejde med værktøj eller betjene maskiner.

Bufomix Easyhaler indeholder lactose, som er en sukkerart
Kontakt lægen, før du tager denne medicin, hvis lægen har fortalt dig, at du ikke tåler visse sukkerarter. Mængden af lactose i dette lægemiddel giver normalt ikke problemer hos personer, der ikke tåler lactose. Hjælpestoffet lactose indeholder små mængder af mælkeproteiner, som kan forårsage allergiske reaktioner.

3. Sådan skal du tage Bufomix Easyhaler

- Tag altid Bufomix Easyhaler nøjagtigt efter lægens eller apotekspersonalets anvisning. Er du i tvivl, så spørg lægen eller på apoteket.

- Det er vigtigt at tage Bufomix Easyhaler hver dag, også selvom du i et stykke tid ikke har astma- eller KOL-symptomer.
- Din læge vil regelmæssigt tjekke dine astmasymptomer.

Hvis du hidtil har taget steroidtabletter mod astma eller KOL, kan lægen vælge at nedsætte det antal tabletter, som du skal tage, når du begynder på Bufomix Easyhaler. Hvis du har taget steroid i tabletform i længere tid, kan lægen foreslå løbende blodprøvekontrol. Når du begynder at tage færre steroidtabletter, vil du måske opleve generel utilpashed, også selvom dine luftvejssymptomer er i bedring. Du kan få symptomer såsom tilstoppet næse eller snue, svækkelse, muskel- eller ledsmerter og udslæt (eksem). Kontakt straks lægen, hvis et af disse symptomer bliver generende, eller hvis du får symptomer såsom hovedpine, træthed, kvalme eller opkastning. Du skal måske have anden medicin, hvis du får symptomer på allergi eller gigt. Tal med lægen, hvis du er usikker på, om du bør fortsætte med at tage Bufomix Easyhaler.

Din læge vil måske overveje at give dig steroidtabletter ud over din sædvanlige behandling i perioder med stress (f.eks. hvis du har en luftvejsinfektion eller før en operation).

Vigtig information vedrørende dine astma- eller KOL-symptomer
Hvis du føler, at du får åndenød eller hvæsende vejrtrækning, når du tager Bufomix Easyhaler, skal du fortsætte med at tage Bufomix Easyhaler, men kontakte din læge hurtigst muligt, da du kan have brug for yderligere behandling.

Kontakt straks lægen, hvis:
- din åndenød bliver forværret, eller du ofte vågner om natten med astmasymptomer.
- dit bryst føles tungt om morgenen, eller hvis tunghedsfølelsen varer længere end normalt.

Disse tegn kan betyde, at din astma eller KOL ikke er kontrolleret godt nok, og du kan have behov for en anden eller yderligere behandling med det samme.

ASTMA
Tag Bufomix Easyhaler hver dag. Dette forebygger astmasymptomer.

Voksne (fra 18 år)
- Den normale dosis er 1 inhalation, 2 gange dagligt.
- Din læge kan øge dosis til 2 inhalationer, 2 gange dagligt.
- Hvis dine symptomer er velkontrollerede, vil din læge måske bede dig om kun at tage din medicin én gang dagligt.

Unge (12 til 17 år)
- Den normale dosis er 1 inhalation, 2 gange dagligt.
- Hvis dine symptomer er velkontrollerede, vil din læge måske bede dig om kun at tage din medicin én gang dagligt.

Bufomix Easyhaler frarådes til brug hos børn under 12 år.

Din læge (eller astmasygeplejerske) vil hjælpe dig med at håndtere din astma. De vil justere dosis af lægemidlet til den laveste, der kan kontrollere din astma. Dog må dosis ikke justeres uden at du først har talt med din læge (eller astmasygeplejerske).

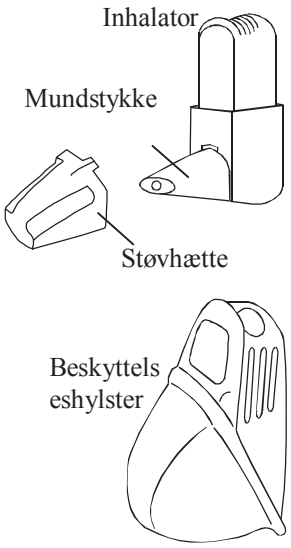
Tag din separate inhalator med anfaldsmedicin til behandling af astmasymptomer, når de opstår. Du bør altid have din inhalator med anfaldsmedicin på dig, så du kan tage den, når du får behov for det. Anvend ikke Bufomix Easyhaler til at behandle astmasymptomerne – anvend din inhalator med anfaldsmedicin.

Kronisk obstruktiv lungesygdom (KOL)
- Må kun anvendes af voksne (18 år eller derover).

- Den sædvanlige dosis er 1 inhalation 2 gange dagligt.

Din læge kan også ordinere andre lægemidler, der udvider bronkierne f.eks. antikolinerge lægemidler (såsom tiotropium eller ipratropiumbromid) mod din kronisk obstruktive lungesygdom.

Figur 1.



Klargøring af din nye Bufomix Easyhaler
Det er let at bruge Bufomix Easyhaler. Læs først vejledningen igennem, den fortæller dig, hvad du skal gøre og hvad du skal være opmærksom på.

PAK INHALATOREN UD
Tag inhalatoren ud af pakningen. Den er i en lamineret pose, for at holde pulveret tørt. Tag den først ud af posen, når du er klar til at bruge den.
Kontroller om du har alle dele (Figur 1):
- En inhalator med en støvhætte på mundstykket
- Muligvis et beskyttelseshylster.

Hvis du ikke bruger et beskyttelseshylster, så gå videre til afsnittet "*Sådan tages en dosis med Bufomix Easyhaler"*.

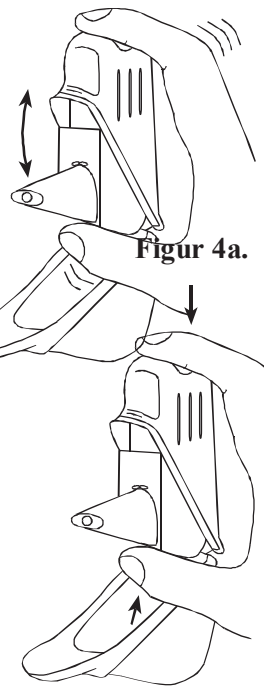
Anbring inhalatoren i beskyttelseshylsteret:
Åbn beskyttelseshylstret (Figur 2). Sikre dig, at støvhætten dækker inhalatorens mundstykke (dette fornhindrer at inhalatoren utilsigtet går i gang). Anbring inhalatoren i beskyttelseshylstret, for at forbedre produktets holdbarhed. Hvis du ikke skal bruge inhalatoren med det samme, så luk beskyttelseshylstret.

SÅDAN TAGES EN DOSIS MED BUFOMIX EASYHALER
Hvis du bruger et beksyttelseshylster til din Bufomix Easyhaler, så åben det.
Fjern støvhætten.

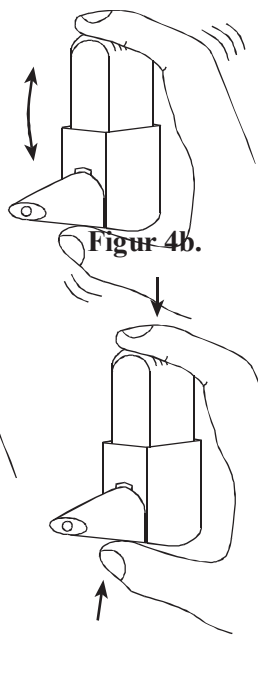
A. Ryst
- Ryst inhalatoren kraftigt op og ned tre til fem gange (Figur 3a eller 3b).
  Dette gøres, for at sikre at pulveret bevæger sig rigtigt og for at give den korrekte dosis.

Vær sikker på at…
- du ryster den op og ned
- du ikke trykker mens du ryster den.

Figur 3a.



Figur 3b.



B. Tryk
- Hold inhalatoren lodret mellem pegefinger og tommelfinger (Figur 4a eller 4b)

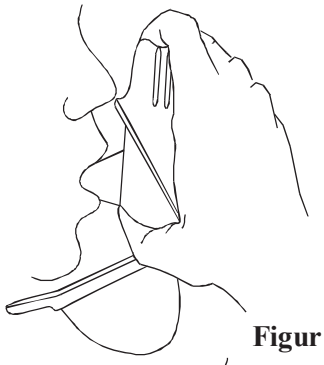
Figur 4a.

Figur 4b.

- Tryk indtil du hører et klik og lad den klikke tilbage igen. Dette afgiver pulver til inhalationskanalen inde i mundstykket.

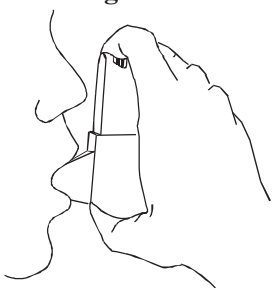
Vær sikker på at…
- støvhætten ikke sidder på inhalatoren, det vil forhindre at du kan trykke den
- du kun trykker én gang, lige inden du tager lægemidlet. Hvis du trykker mere end én gang, så se afsnittet *"Hvis du har problemer med at bruge inhalatoren"*.
- du holder inhalatoren lodret, mens du trykker på den og inhalerer din dosis.

Figur 5a.



C. Inhalation
Mens du sidder ned eller står op
- Tag en normal udånding
- Placer mundstykket i munden mellem dine tænder og luk læberne tæt omkring mundstykket
- Tag en kraftig og dyb indånding (Figur 5a eller 5b)
- Tag inhalatoren ud af munden, og ånd ud som normalt og væk fra inhalatoren.

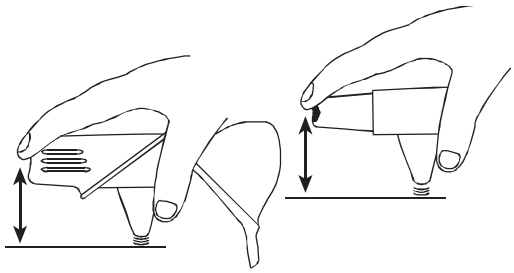
Figur 5b.



Vær sikker på at…
- hele mundstykket er godt inde i munden, således at pulveret ikke kommer på dine tænder
- dine læber ligger tæt omkring mundstykket
- du ikke ånder ud i inhalatoren. Dette er vigtigt: det kan blokkere inhalatoren. Hvis du ånder ud i inhalatoren, så se afsnittet "*Hvis du har problemer med at bruge inhalatoren"*.

Hvis du har problemer med at bruge inhalatoren
- Gør tingen langsomt. Det er vigtigt, at trække vejret normalt. Øv et par gange foran et spejl, hvis det hjælper.
- Hvis du utilsigtet kommer til at trykke på inhalatoren, eller hvis du måske har trykket flere gange på den, eller hvis du ånder ud i den, så bank mundstykket let mod en bordplade eller mod håndfladen, for at tømme pulveret (Figur 6a eller 6b). Dette sikrer en rigtig dosering. Derefter start igen med trin A, B, og C.

Figur 6a. **Figur 6b.**



Hvis du skal tage endnu en inhalation
- Start igen med trin A, B og C (Bemærk, at du skal ryste inhalatoren igen).

Efter at du har brugt inhalatoren
- Sæt støvhætten tilbagepå mundstykket. Hvis du bruger et beskyttelseshylster, så luk dette.
- Skyl munden med vand efter din daglige morgen- og/eller aftendosis, og spyt vandet ud.

Rengøring af Easyhaler
Rengør mundstykkets mindst 1 gang ugentligt med en tør klud. Brug ikke vand: pulveret i Easyhaleren er følsomt over for fugt.

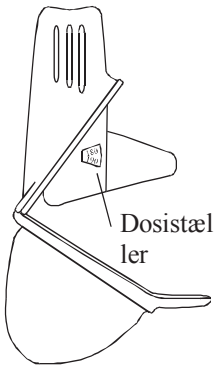
Hvis du bruger et beskyttelseshylster kan du tage Easyhaleren ud, så du kan tørre den af. Når du sætter den tilbage i beskyttelseshylstret, så sæt støvhætten på mundstykket så den ikke afgiver en dosis ved et uheld.

Som ved alle inhalatorer, skal alle omsorgspersoner sørge for, at børn, som har fået ordineret Bufomix Easyhaler, bruger den rigtige inhalationsteknik, som ovenover beskrevet.

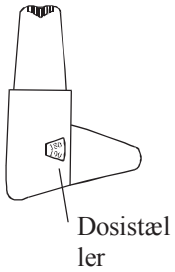
Hvornår du skal have en ny Easyhaler

Inhalatoren har en dosistæller, som viser, hvor mange doser der er tilbage (Figur 7a eller 7b). Tælleren drejer sig efter hver femte dosis. Tælleren bliver rød, når der er 20 doser tilbage.
Hvis du ikke allerede har en ny Easyhaler, så kontakt din læge, for at få en ny recept. Hvis tælleren står på 0, er du nødt til at skifte Easyhaleren, selvom du stadig kan se pulver i det gennemsigtige vindue på bagsiden af inhalatoren.

Figur 7a.



Figur 7b.



- Tag den gamle Easyhaler ud af beskyttelseshylstret (hvis du bruger et sådant).
- Behold beskyttelseshylstret og bortskaf den gamle inhalator (se punkt 5 "*Opbevaring*").
- Tag den nye inhalator ud af posen. Anbring den nye inhalator i beskyttelseshylstret (hvis du bruger et sådant), med støvhætten på.

Nu kan du bruge den nye inhalator som sædvanligt. Se punkt 3 for flere detaljer.

Hvis du har brugt for meget Bufomix Easyhaler
Kontakt lægen, skadestuen eller apoteket, hvis du har taget mere af Bufomix Easyhaler end der står i denne information, eller mere end lægen har foreskrevet, og du føler dig utilpas.

De mest almindelige symptomer, som kan forekomme, hvis du har taget mere Bufomix Easyhaler end du bør, er rysten, hovedpine eller hurtig hjerterytme.

Hvis du har glemt at bruge Bufomix Easyhaler
- Hvis du har glemt en dosis, så tag den så snart du kommer i tanke om det. Hvis du snart skal tage den næste dosis, så spring den glemte dosis over.
- Du **må ikke** tage en dobbeltdosis som erstatning for den glemte dosis.

Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er noget, du er i tvivl om.

4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som al anden medicin give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

Hvis følgende sker for dig, skal du stoppe med at tage Bufomix Easyhaler og kontakte lægen omgående:
- Hævelse af ansigtet, særligt omkring munden (tunge og/eller svælg og/eller synkebesvær) eller kløende udslæt sammen med vejrtrækningsbesvær (angioødem) og/eller pludselig følelse af besvimelse. Dette kan være tegn på, at du har en allergisk reaktion. Dette sker sjældent (hos færre end 1 ud af 1.000 personer).
- Pludselig akut hvæsende vejrtrækning eller åndenød umiddelbart efter brug af inhalatoren. **Hold straks op med at brug Bufomix Easyhaler, hvis du får et af disse symptomer, og brug i stedet inhalatoren til anfaldsbehandling.** Kontakt straks lægen, da du måske skal have din behandling ændret. Dette sker meget sjældent (hos færre end 1 ud af 10.000 personer).

Andre mulige bivirkninger:
Almindelig (kan forekomme hos op til 1 ud af 10 personer):
- Palpitationer (opmærksom på din hjertebanken), skælven eller rysten. Hvis dette forekommer, er det sædvanligvis mildt og forsvinder, når du fortsætter med at bruge Bufomix Easyhaler.
- Trøske (svampeinfektion i munden). Dette opstår sjældnere, hvis du skyller munden med vand efter du har brugt Bufomix Easyhaler.
- Let irritation i halsen, hoste og hæshed.
- Hovedpine.

Ikke almindelig (kan forekomme hos op til 1 ud af 100 personer):

• Rastløshed, nervøsitet og ophidselse.
• Søvnforstyrrelser.
• Svimmelhed.
• Kvalme.
• Hurtig hjertebanken.
• Blå mærker.
• Muskelkramper.

Sjælden (kan forekomme hos op til 1 ud af 1.000 personer):
• Udslæt, kløe.
• Bronkospasme (sammentrækning af musklerne i luftvejene som medfører hvæsende vejrtrækning). Hvis der pludselig opstår hvæsende vejrtrækning efter brug af Bufomix Easyhaler, så stop med at tage Bufomix Easyhaler og kontakt straks lægen.
• Lavt indhold af kalium i blodet.
• Uregelmæssig hjertebanken.

Meget sjælden (kan påvirke op til 1 ud af 10.000 personer)):
• Depression.
• Ændret adfærd, hovedsageligt hos børn.
• Brystsmerter eller tunghedsfølelse i brystet (angina pectoris).
• Forhøjet sukkerindhold (glucose) i blodet.
• Smagsforstyrrelser, ubehagelig smag i munden.
• Varierende blodtryk.

Inhalerede kortikosteroider kan påvirke den normale produktion af steroidhormoner i din krop, specielt hvis du bruger høje doser i lang tid. Disse påvirkninger inkluderer:
• ændring i knoglemarvstætheden (knoglerne bliver tyndere).
• grå stær i øjet(sløring af øjets linse).
• grøn stær i øjet (øget tryk i øjet).
• nedsat væksthastighed hos børn og unge.
• påvirkning af binyren (lille kirtel ved siden af nyrerne).

Disse påvirkninger sker mere sjældent med inhalerede kortikosteroider end med kortikosteroidtabletter.

Indberetning af bivirkninger
Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge, sygeplejerske eller apoteket. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Sundhedsstyrelsen via:

Sundhedsstyrelsen
Axel Heides Gade 1
DK-2300 København S
Websted: www.meldenbivirkning.dk
E-mail: sst@sst.dk

Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. Opbevaring

- Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.
- Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på pakningen, posen eller etiketten af din inhalator efter Exp. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.
- Må ikke opbevares ved temperaturer over 25 °C efter anbrud at den laminerede pose. Beskyttes mod fugt. Det anbefales at opbevare Easyhaleren i beskyttelseshylstret.
- Hvis din Bufomix Easyhaler udsættes for fugt, skal den skiftes ud og erstattes med en ny.

- Udskift Bufomix Easyhaler 4 måneder efter at du har åbnet den laminerede pose. Noter den dato, du åbnede posen, så du kan huske den
- Spørg på apoteket, hvordan du skal bortskaffe medicinrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide medicinrester i afløbet, toilettet eller skraldespanden.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

Bufomix Easyhaler indeholder:
- Aktive stoffer: budesonid og formoterolfumaratdihydrat. Hver inhaleret dosis indeholder 320 mikrogram budesonid og 9 mikrogram formoterolfumaratdihydrat.
- Øvrige indholdsstoffer: lactosemonohydrat (som indeholder mælkeproteiner).

Udseende og pakningsstørrelser
Bufomix Easyhaler er en inhalator, som indeholder din medicin.
Inhalationspulveret har en hvid til gullig farve. Hver inhalator indeholder 60 doser og har en hvid krop med et rødt topstykke.
Bufomix Easyhaler fås i pakninger med 1 eller 3 inhalator(er).

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

Din pakning kan indeholde et beskyttelseshylster. Hvis du har brug for et beskyttelseshylster, så kontakt indehaveren af markedsføringstilladelsen (se detaljer nedenunder).

Indehaver af markedsføringstilladelsen og fremstiller

Indehaver af markedsføringstilladelsen
Orion Corporation
Orionintie 1
FI-02200 Espoo
Finland

Fremstiller
Orion Corporation Orion Pharma
Orionintie 1
FI-02200 Espoo
Finland

For yderligere oplysning om dette lægemiddel, bedes henvendelse rettet til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen:

Orion Pharma A/S,
Møllevej 9A,
2990 Nivå
Danmark
Tlf.: +45 49 12 66 00
opdk@orionpharma.com

Denne indlægsseddel blev senest revideret 03/2014

THANK YOU FOR YOUR ORDER

If you need further assistance, please contact Michael Talag at michael.talag@tevapharm.com.

DOCUMENT INFORMATION

Std. Num.:	19412711	Type:	Doc Del (Journal Article)
Publication:	Journal of Aerosol Medicine and Pulmonary Dru	Genre:	Journal Article
Publisher:	Mary Ann Liebert, Inc.		
Vol(Iss) Pg:	21 (4) p.321-328		
Date	12/1/2008		
Title:	Handling of and Preferences for Available Dry Powder Inhaler Systems by Patients with Asthma and COPD		
Author(s):	Schulte, Martina; Osseiran, Karim; Betz, Reiner; Wencker, Marion; Brand, Peter; Meyer, Thomas; Haidl, Peter		
Usage:	1 copy may be used for the following purpose: "Use for Myself (internal use within Teva only)"		

The contents of the attached document are copyrighted works. You have secured permission to use this document for the following purpose: **1 copy may be used for the following purpose: "Use for Myself (internal use within Teva only)"**

You have not secured permission through Infotrieve, Inc. for any other purpose but may have other rights pursuant to other arrangements you may have with the copyright owner or an authorized licensing body. To the extent that a publisher or other appropriate rights-holder has placed additional terms and conditions on your use of this document, such terms and conditions are specified herein under “Copyright Terms”. **If you need to secure additional permission with respect to this content, please purchase the appropriate permission via the Mobile Library.**

Copyright Terms: Electronic copies of this work may not be shared with clients, customers, prospects or other persons external to the user’s organization (other than government agencies for regulatory purposes). Storage for future similar use allowed

JOURNAL OF AEROSOL MEDICINE AND PULMONARY DRUG DELIVERY
Volume 21, Number 4, 2008
© Mary Ann Liebert, Inc.
Pp. 1–8
DOI: 10.1089/jamp.2007.0634

Handling of and Preferences for Available Dry Powder Inhaler Systems by Patients with Asthma and COPD

Martina Schulte, Dipl. Ing (FH),[1] Karim Osseiran, M.D.,[2] Reiner Betz, Ph.D.,[3] Marion Wencker, M.D.,[4] Peter Brand, Ph.D.,[1] Thomas Meyer, M.D.,[1] and Peter Haidl, M.D.[2]

Abstract

The correct handling of dry powder inhalers (DPIs) is crucial for efficient therapy, and acceptance of the device can improve compliance. The handling of seven different dry powder inhalers was studied in 72 patients with asthma and chronic obstructive pulmonary disease (COPD). The aim of this study was to identify possible handling errors and investigate patient preferences. Patients inhaled twice with each inhaler; first after reading the device leaflet, and second after device handling was explained by the investigator. The investigator identified handling errors and critical handling errors, which might lead to insufficient or no dose delivery. Afterward, the patients selected their preferred device and judged different aspects of device handling. The lowest number of patients with critical handling errors was observed for the Diskus/Accuhaler, the highest numbers for the Jethaler and the Easyhaler (% of patients during first/second use): Diskus/Accuhaler 25%/13.9% (group A) and 38.9%/8.3% (group B); Clickhaler 50.0%/52.8%, Cyclohaler 58.3%/13.9%, Jethaler 66.7%/30.6% (group A) and Benosid N Inhaler 52.8%/22.2%, Novolizer 52.8%/25.0%, Easyhaler 72.2%/47.2% (group B). Device handling improved after instruction by the investigator. Device handling and preferences of patients closely correlated in this study. Both devices producing the lowest numbers of handling errors (Diskus/Accuhaler and Clickhaler) had the highest preference by the subjects (score from 1 = very good to 7 = very bad): Diskus/Accuhaler 2.21 (group A) and 2.02 (group B); Clickhaler 2.21, Cyclohaler 2.80, Jethaler 3.16 (group A); Novolizer 2.33, Easyhaler 2.37, Benosid N Inhaler 2.43 (group B). Critical handling errors may reduce therapy outcome due to a reduced dose delivery. In addition, reduced patients acceptance of a device, being dependent on device handling, may have a similar effect by reducing patients' compliance.

Key words: dry powder inhaler, handling, preference, asthma, COPD

Introduction

Efficiency of drug delivery by inhalation strongly depends on (1) the pharmacological and physical properties of the drug formulation, and on (2) the handling of and the preference for inhalation device used by the patient. Patient's handling of devices and their preference for the inhalation device is crucial to ensure efficient therapeutic effects. If the device is not properly used, the therapeutic effect is questionable. Giraud et al.[1] pointed out that asthma stability decreases if the patients do not use metered dose inhalers (MDI) properly. Proper handling of any inhalation device includes that patients are familiar with the device-specific handling steps: how the inhaler is initialized, how inhalation is performed, and how the device has to be maintained in order to ensure proper functioning over the lifetime of the device. This information is, in principle, provided by the device leaflet. Moreover, the patient's preference for the device used should be high. If the patient does not like to use the inhalation device, patient's therapy compliance and therapy outcomes may be reduced.

Several studies have been conducted in order to investigate device handling by patients and patients' preferences concerning different inhalers.[2–9] In this study, patient han-

[1]Inamed Research GmbH & Co. KG, Gauting, Germany.
[2]Fachkrankenhaus Kloster Grafschaft, Zentrum für Pneumologie, Schmallenberg, Germany.
[3]GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG, München, Germany.
[4]Talecris Biotherapeutics GmbH, Frankfurt, Germany.

dling of the Diskus/Accuhaler versus 6 other dry powder inhalers was studied in patients with asthma and chronic obstructive pulmonary disease (COPD) in order to identify possible handling errors and investigate patients' preferences. The Turbohaler was not included into the study because there are already several studies published addressing the comparison of Turbohaler and Diskus/Accuhaler.[3,6,9] Device handling was studied after the patients have read the device leaflets (first use) and then after instruction by the investigator (second use). After device handling, patient's preferences for the devices were assessed by a questionnaire.

Materials and Methods

Subjects

Seventy-two patients participated in this study (Table 1). Subjects were investigated in two study centers. Each center recruited 36 subjects. Subjects were included into the study if they had a clinical history and diagnosis of asthma or COPD, if they had the need for medication by inhalation, and if they had used inhalers in the past but had no experience with the inhalers under consideration. All subjects were outpatients and in stable conditions with only mild airway obstruction. However, lung function testing was not part of the study protocol. All subjects gave informed written consent to participate in this study.

Study design

In the study seven different dry powder inhalers were investigated (Table 2). Each device used for the handling study was emptied, that is, all active drug was completely removed. This was verified by drawing samples from the emptied inhalers onto a filter and measuring the remaining drug content by high-performance liquid chromatography (HPLC). The inhaler was considered empty when the remaining drug content was less than 1% of the nominal dose of one puff.

In order to avoid tiring the patients by a high number of devices, and hence, a long investigation time per patient, the patients were divided into two groups, each patient testing only four devices. The two groups were:

Group A: Diskus/Accuhaler, Cyclohaler, Clickhaler, Jethaler
Group B: Diskus/Accuhaler, Novolizer, Easyhaler, Benosid-N-Inhaler

Table 1. Study Subjects

	Total	*Asthma*	*COPD*
N	72	40	32
Male	47	18	29
Female	25	22	3
Age (years)	60 ± 13	55 ± 15	66 ± 8
Weight (kg)	80 ± 16	78 ± 15	82 ± 16
Height (cm)	172 ± 8	170 ± 7	175 ± 8
Smoker	12	1	11
Former smoker	31	10	21
Nonsmoker	29	29	0

COPD, chronic obstructive pulmonary disease.

Each patient was assigned to that group where he was inexperienced with all inhalers used in this group. If a patient had no experience with any inhaler in groups A and B, allocation was performed toward an equal distribution in numbers between the two groups. Therefore, the two study groups were not interchangeable. Subjects with experience in the use of inhalers of both groups could not be included.

Because the Diskus/Accuhaler inhaler was in the focus of the study, this device was found in both groups. The sequence in which the subjects used the devices was randomized.

The patients used the four inhalers according to a randomized sequence (first use) and only with the help of the patient's information leaflet. The investigator observed these inhalations and assessed handling errors using a questionnaire. After the first use of the inhalers, the patients were instructed by the investigator on how to use each device properly. All investigators were educated by a certified annual Aerosol Therapy Workshop. After a break of approximately 30 min, usage was repeated (second use) with all four devices, and handling was reevaluated by the same investigator. Finally, the patients were asked about their preferences using a questionnaire.

Handling scores

Handling of the devices was evaluated by answering the following questions:

- Preparations: was the device correctly unpacked and prepared for usage? Was the device correctly opened and the dose correctly initialized?
- Inhalation: did the patient exhale before the inhalation maneuver? Was the mouth piece correctly sealed with the lips? Was the inhalation maneuver correct corresponding to information leaflet? Was a breath-hold performed? Did the patient exhale correctly?
- Maintenance: was the device correctly closed, cleaned, and stored?

In total, there were 12 questions (second use 11 questions since unwrapping the device was not repeated) for each device. The total handling score of the patient was defined by the percentage of correctly performed handling steps (0—no correct step; 100—all steps were performed correctly).

Handling errors that could result in a reduced or zero dose delivery were defined as critical handling errors. Such errors were defined as errors during "opening the device," and/or "initializing the dose" and/or "inhalation." It was not possible to decide if wrong inhalation would have really led to a missing dose delivery, because the devices were empty. The number of subjects that produced at least one critical error was assessed for each device and use.

Preferences

Patients' preferences concerning the handling of the devices were assessed using a questionnaire, with 16 questions for each device (Table 3).

Statistics

For each group the total handling score for the first use of the devices was compared within a repeated-measurement analysis of variance. If this global test yielded a significant result, comparisons between every pair of devices were per-

TABLE 2. LISTING OF THE INHALATION DEVICES USED IN THE STUDY

Device name (GEF) manufacturer	*Picture*	*Drug product name (GER)*	*System*
Diskus® *GlaxoSmithKline*		Fluticasone-17-propionate *Flutide®*	Multidose single blisters
Cyclohaler *Jenapharm*		Budesonide *Cyclocaps-Bud®*	Single-dose capsule
Clickhaler *Celltech*		Beclometasone-Di-Propionate *Asmabec®*	Multidose reservoir
Jethaler *Ratiopharm*		Budesonide *Budesonid-ratiopharm®*	Multidose reservoir
Novolizer *Viatris*		Budesonide *Novopulmon®*	Multidose reservoir
Easyhaler *Hexal*		Budesonide *Budes®*	Multidos reservoir
"Benosid N Inhaler" *Farmasan*		Budesonide *Benosid N®*	Multidose reservoir

formed using paired *t*-tests. Post hoc Bonferroni-Holm adjustments because of multiple tests were applied to the interpretation of the observed *p*-values. For four devices there are six paired comparisons. According to the Bonferroni-Holm method the smallest observed *p*-value has to be assessed relative to [1/6] of the nominal test level, the next larger observed *p*-value has to be assessed relative to 1/5 of the test level, and so on.

Table 3. Preference Questionnaire (Answers from 1 = Very Good to 7 = Very Bad)

Questions on Device Preference
1. How do you like the device leaflet?
2. How does it feel to hold the device?
3. How do you like the shape and colour of the device?
4. How comfortable is the transportation of the device (size/weight/transportation comfort)?
5. How easy is it to unpack and assemble the device?
6. How easy is it to open the device and prepare it for inhalation?
7. How do you like the comfort of the mouthpiece of the device?
8. How do you judge the flow resistance of the device? That is, was it easy or difficult to inhale long and deeply with the device?
9. How did you like the inhalation manoeuvre with this device?
10. Can you easily see whether you inhaled correctly with this device?
11. Is the device easy to be closed?
12. Can you easily see how much medication remains in the device?
13. How easy is it to clean the device?
14. Can the device be used quickly in cases of emergency, if necessary?
15. How did you like overall handling the device (preparation, handling, inhalation manoeuvre, storage, cleaning)?
16. Is the device easy to use? How do you evaluate the device in this respect?

The null-hypothesis of a uniform distribution for the global preference, that is, the probability of preference of a device is equal to 0.25, was tested with a chi-square goodness-of-fit test. In addition the two-sided (multinomial) 95% confidence regions for the preference rates were calculated, and McNemar-like pairwise comparisons between the Diskus and the other devices, separately for each group, were performed in case the global test for equal preference had been rejected.

Results

Total handling scores

First use. The (univariate) repeated-measurement ANOVA showed in both groups significant differences between devices, $p < 0.01$ in both groups)

In group A (Fig. 1), at first use the handling score was maximal for the Clickhaler (88% correct steps), followed by the Diskus/Accuhaler (86%), the Jethaler (82%), and the Cyclohaler (79%). In group B (Fig 1), the maximum score at first use was reached for the Diskus/Accuhaler (88% correct steps), followed by the Benosid N-Inhaler (86%), the Easyhaler (84%), and the Novolizer (80%).

Second use. At second use, differences in total handling score became smaller: in group A, 96% for the Diskus/Accuhaler, 93% for the Jethaler, 93% for the Cyclohaler, and 93% for the Clickhaler. In group B, the maximum score was again reached for the Diskus/Accuhaler (96%), followed by the Novolizer (92%), the Benosid N-Inhaler (91%), and the Easyhaler (91%).

As the global test showed significant differences between the devices in each stratum paired comparisons were performed. For the following comparisons the observed *p*-values were <0.05. A (*) indicates that the comparison is significant at a multiple test level of 0.05 when using the Bonferroni-Holm adjustment.

Group 1

- Diskus/Accuhaler versus Cyclohaler ($p = 0.007$) *
- Diskus/Accuhaler versus Jethaler ($p = 0.037$)

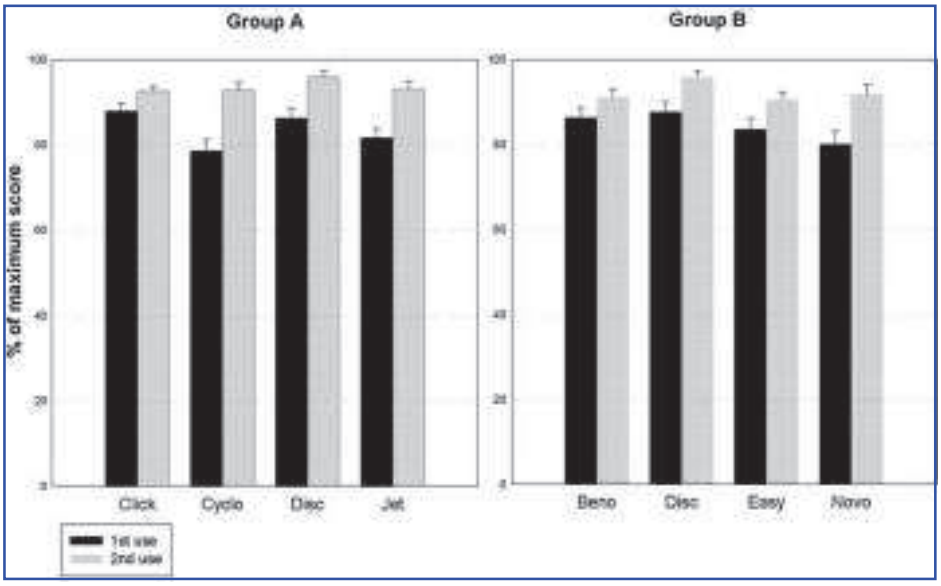


FIG. 1. Device total handling score (% of the maximum score value; 0 = no correct handling; 100 = all steps performed correctly) of first and second use of the devices in both groups.

- Clickhaler versus Cyclohaler ($p = 0.0004$) *
- Clickhaler versus Jethaler ($p = 0.002$)*

All other comparisons were not significantly different.

Group 2

- Diskus/Accuhaler versus Novolizer ($p = 0.01$)
- Benosid–N Inhaler versus Novolizer ($p = 0.01$)

All other comparisons were not significantly different.

At second use, total handling scores of all devices improved by 4 to 14% and became more uniform. For devices with high total scores at first use, scores were not improved at second use.

For all devices, the most frequent handling errors were made during dose initializing (in mean 37% errors at first use) and during inhalation maneuver (33% errors in mean).

Critical handling errors

During first use, 25 to 72% of the patients made one or more critical errors (errors during "opening the device," and/or "initializing the dose" and/or "inhalation"), which may lead to a failure of proper dose delivery (Fig. 2).

Group A (36 patients). Twenty-four patients (66.7%) made at least one critical error using the Jethaler, 21 patients (58.3%) using the Cyclohaler, 18 patients (50.0%) using the Clickhaler, 9 patients (25.0%) using the Diskus/Accuhaler.

Group B (36 patients). Twenty-six patients (72.2%) made at least one critical error with the Easyhaler, 19 patients (52.8%) with the Novolizer, 19 patients (52.8%) with the Benosid-N inhaler, and 14 patients (38.9%) with the Diskus/Accuhaler.

Except for the Clickhaler (Fig. 2), the number of critical errors decreased for all devices at second use. Figure 3 shows which steps of inhalation (open device, initialize device, inhalation) were responsible for the critical errors. Most critical errors were produced at dose initialization or, less frequently, during inhalation.

Preferences

The global statistical test rejected the hypothesis of equal preference rates for each device for group A ($p < 0.01$); for group B we found $p = 0.10$.

In group A (36 patients), 19 patients (10 patients with COPD, 9 patients with asthma) selected the Diskus/Accuhaler as their preferred device (preference rate 53%, confidence interval (CI) 43–62%), 10 (2 COPD, 8 asthmatics) preferred the Clickhaler (preference rate 28%, CI 12–49%), 4 the Jethaler (3 COPD, 1 asthmatic) (preference rate 11%, CI 6–19%), and 3 patients the Cyclohaler (1 COPD, 2 asthmatics) (preference rate 8%, CI 4–15%). In group B (36 patients), 15 patients preferred the Diskus/Accuhaler (4 COPD, 11 asthmatics) (preference rate 42%, CI 32–52%), 9 the Benosid N-Inhaler (5 COPD, 4 asthmatics) (preference rate 25%, CI 18–34%), 7 the Novolizer (5 COPD, 2 asthmatics) (preference rate 19%, CI 13–28%), and 5 the Easyhaler (2 COPD, 3 asthmatics) (preference rate 14%, CI 8–22%). The McNemar-test, used for pairwise comparisons in group A showed significantly higher preference rates for the Diskus/Accuhaler than the Cyclohaler and the Jethaler. For group B no pairwise comparisons were done because the global test was not significant.

The average preference scores of each device are shown in Figure 4. In both groups the Diskus/Accuhaler showed

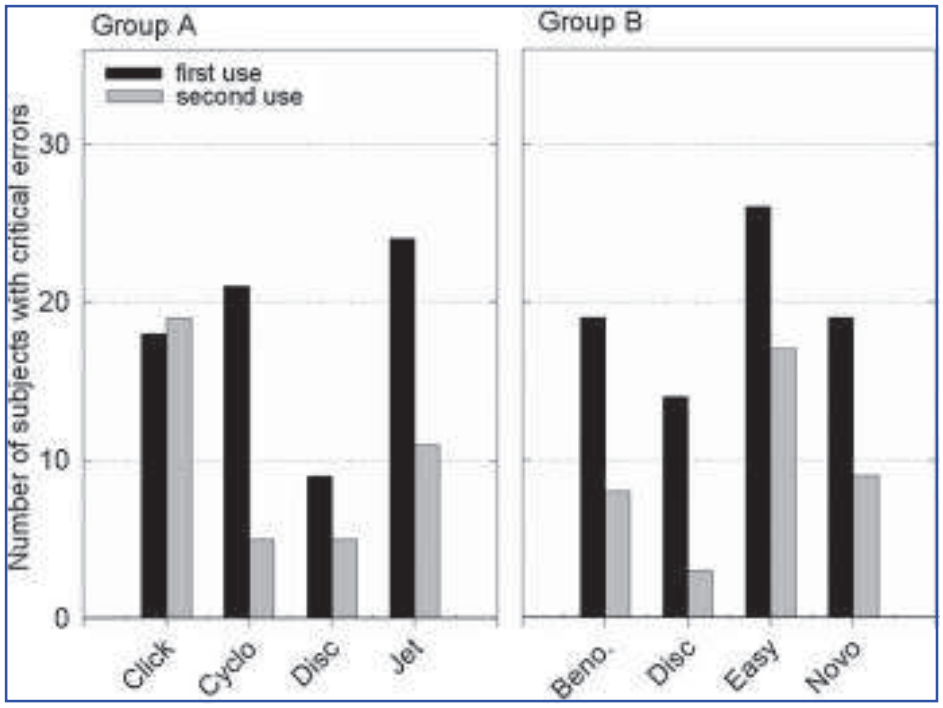


FIG. 2. Number of subjects with critical errors during the use of the devices of both groups.

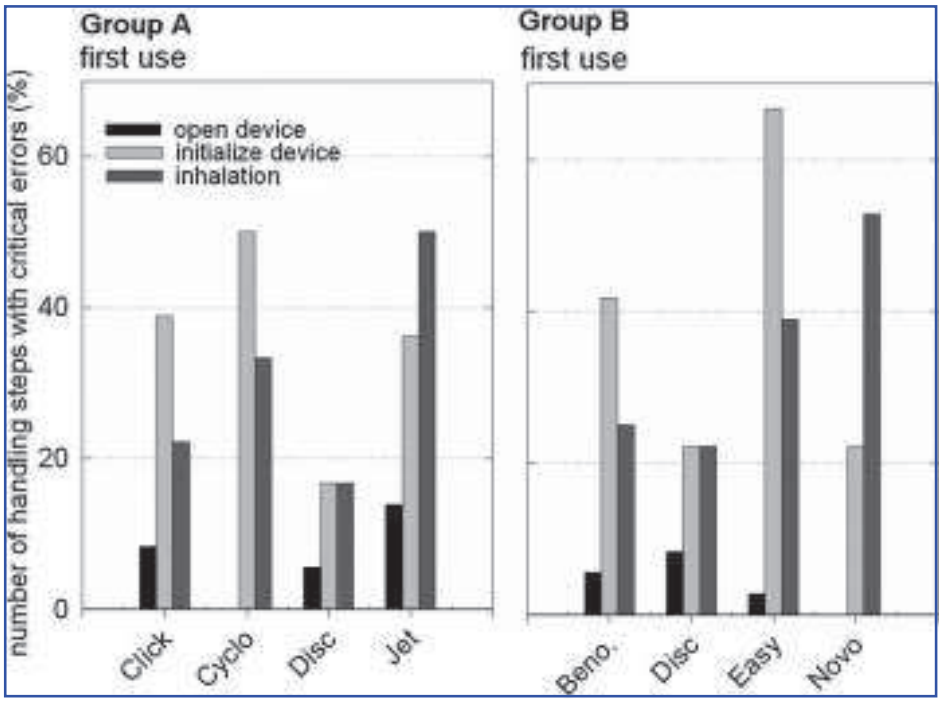


FIG. 3. Number of handling steps with critical errors (%) for both groups during first use of the devices.

the best preference score (2.21, respectively 2.02) followed by the Clickhaler (2.21), the Novolizer (2.33), the Easyhaler (2.37), the Benosid N- Inhaler (2.43), the Cyclohaler (2.8), and the Jethaler (3.16). The results tend toward a similar device rating as the handling scores.

Discussion

In this study, the handling of various dry powder inhalers were investigated by patients with asthma and COPD, as well as the preferences of these patients, with regard to the devices.

The patients were observed during their first use of the devices, given solely the patient information leaflet as information. In this case, in average 80 to 90% of the handling steps were performed properly (as indicated by the total handling scores). Both, Diskus/Accuhaler and Clickhaler, produced the lowest numbers of handling errors. Focusing on the Diskus/Accuhaler as the device of interest, there were no statistically significant differences between the total handling scores for this device and those of the Clickhaler, the Easyhaler, and the Benosid N-Inhaler, while the other devices (Cyclohaler, Jethaler, and Novolizer) showed significantly lower total handling scores (0—no correct step; 100—

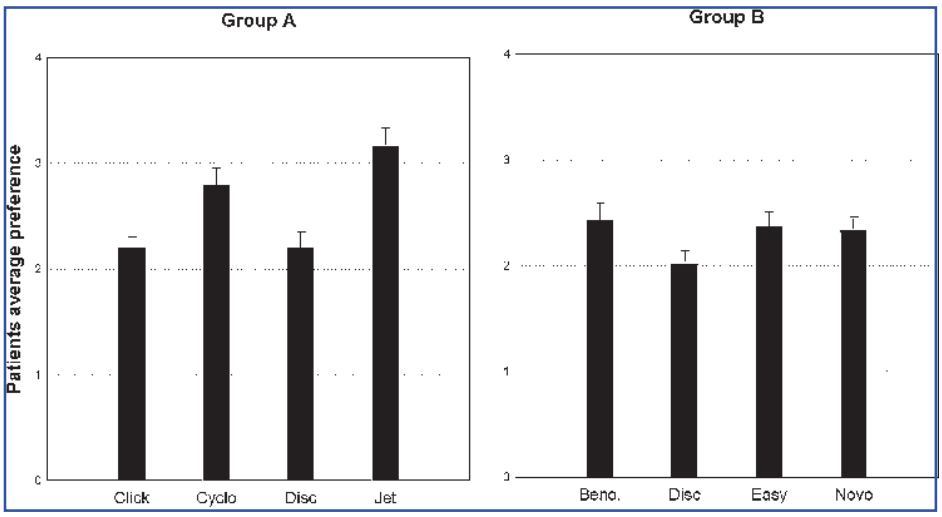


FIG. 4. Average total patients preference of the devices of both groups (1 = very good; 7 = very bad).

all steps performed correctly). At second use, the handling score improved for all devices (improvement 4 to 14%) and became more uniform among the different devices. The increase of the total handling score was largest for those devices with the lowest scores at first use: Cyclohaler, Jethaler, and Novolizer. For the second use of the device, no statistical tests were calculated.

However, not all errors observed during patients' use were of equal importance. Those errors that have the potential to result in complete failure of dose application have to be considered as most important (critical handling errors: opening the device, initializing the dose, inhalation). The total number of subjects that produced critical errors during first use of any of the devices was high (about 50%) but decreased considerably at second use (about 27%) when subjects were instructed by the investigator. These critical errors were found to be due to errors during dose initialization and inhalation. In total, there was only a small number of errors during device opening. These sources of errors are common for most inhalation devices available, for dry powder inhalers as well as for metered dose inhalers (MDI). Appropriate dose initialization in DPIs requires in most cases to press a button, or to pierce a capsule. This is, in practise, often performed in an inappropriate manner, like in the wrong order, or in a wrong device position.

Efficient dose delivery by dry powder inhalers is usually achieved if (1) the subjects exhales before dose application, if (2) the inspiratory flow is fast and high enough to reach drug deagglomeration (usually about 30 to 60 L/min across the device, depending on the device resistance),[10] (3) the inhalation is deep enough, and (4) a breath-hold is performed at the end inhalation.

Each of these steps is a possible source of errors. However, the impact of each error on drug output is very different. Whereas a considerably too slow inhalation might lead to a complete failure of dose delivery, a missing breath-hold at the end inhalation may reduce the delivered dose by some percent only. In the case of corticosteroid metered dose inhalers it has been shown that handling errors really affect treatment efficacy and asthma stability,[1] but it is most probable that also for dry powder inhalers, device handling errors are responsible for a poor therapy outcome.

The lowest number of critical errors (reduced or zero dose application) was, in both groups and for both uses, observed for the Diskus/Accuhaler. Although there were no large differences between the total handling scores of the Clickhaler and the Diskus/Accuhaler, the Clickhaler produced considerably more critical errors. This indicates that the number of critical handling errors is more convincing for the evaluation of correct device handling than the total handling scores. The highest numbers of critical errors were observed for the Jethaler and the Easyhaler at first use. The result that the Diskus/Accuhaler shows less handling errors is in agreement with several other studies: Burdon et al.[3] and Serra-Batlles et al.[9] have shown that the Diskus/Accuhaler is in respect to device handling and handling errors superior to the Turbohaler. Molimard et al.[6] have observed less critical handling errors for the Diskus/Accuhaler (and other dry powder inhalers) compared to metered dose inhalers and the Turbohaler. However, it is surprising that training does not result in a total elimination of critical handling errors, and that in some devices training has a nearly negligible effect on the number of critical error, for example, for the Clickhaler.

The results of this study indicate the importance of instructing patients well and for training by their physician to use inhalation devices properly—patients reading the device leaflet seems not to be sufficient to prevent handling errors. During this training, especially the critical handling errors need to be carefully monitored by the physician because they may lead to reduced dose delivery and therapy outcome.[11] This result is in agreement with practical clinical experience and other studies.[12] However, other studies indicate that such training has to be repeated periodically,[13] because patients tend to slip back into old habits.

Patient's preference for a device depends among other factors, mainly on the device handling. In this study this was confirmed by the fact that patient's preference for a device was closely correlated to the correctness of device handling. Both devices producing the lowest numbers of handling errors (Diskus/Accuhaler and Clickhaler) were most popular by the subjects. If a device is easy to use and therefore prefered by the patients, the probability of handling errors is lower.

However, it should be kept in mind that there are several sources for a possible bias that may influence the results. The study had to be performed unblinded, and it was the subjective judgement of the investigator if an observation was rated as handling error. This detection of handling errors was particularly difficult for the inhalation manoeuvre. The decision if inhalation was deep and powerful or not was made by the investigator without any objective measure for the breathing pattern. Furthermore, it has to be considered that the results reported in this paper were obtained after using the devices twice on a single day. The relevance of these findings for the real long-term use of the devices is not clear, and preferences may change after some time of regular usage.

Conclusion

The results of this study show that the frequency of handling errors (critical as well as noncritical) is high if patients use an inhalation device for the first time using the device leaflet as instruction. At second use, after being instructed by the investigator, the number of handling errors decreases considerably. This demonstrates the importance of personal training for efficient inhalation drug delivery. If the patient is not able to handle the device correctly and/or does not like the device—despite correct use—drug application and/or therapy compliance and therefore therapy outcome may be reduced. Consequently, patients' ability to handle the device correctly and the preference for certain devices are important issues for the choice of an inhalation device.

Acknowledgments

This study was sponsored by GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG.

Author Disclosure Statement

The authors declare that no competing financial interests exist.

References

1. Giraud V, and Roche N: Misuse of corticosteroid metered-dose inhaler is associated with decreased asthma stability. Eur Respir J. 19:2002;246–251.
2. Boe J, Stiksa G, Svensson K, and Asbrink E: New method of evaluating patient preference for different inhalation delivery systems. Ann Allergy. 1992;68:255–260.
3. Burdon J, Droszcz W, Jones R, Johnston PR, and Trowell SJ: Comparison of efficacy and ease of handling of salmeterol and terbutaline powder inhalers. Int J Clin Pract. 1998; 52:85–88.
4. Eliraz A, Ramirez-Rivera A, Ferranti P, Holzer R, Garcia JM, Turcotte C, Rapatz G, Pfister P, Overend T, and Kottakis J: Similar efficacy following four weeks treatment of asthmatics with formoterol 12 micrograms b.d. delivered by two different dry powder inhalers: differences in inhaler handling. Int J Clin Pract. 2001;55:164–170.
5. Epstein S, Maidenberg A, Hallett D, Khan K, and Chapman KR: Patient handling of a dry-powder inhaler in clinical practice. Chest. 2001;120:1480–1484.
6. Molimard M, Raherison C, Lignot S, Depont F, Abouelfath A, and Moore N: Assessment of handling of inhaler devices in real life: an observational study in 3811 patients in primary care. J Aerosol Med. 2003;16:249–254.
7. Molimard M: How to achieve good compliance and adherence with inhalation therapy. Curr Med Res Opin. 2005;21(Suppl 4):S33–S37.
8. Price A, Rowland M, Aarons L, Bailey A, Williams W, Häußermann S, and Falcoz C: Computer lung modelling to predict inhaled particle deposition: A comparison of predicted and clinical data. J Aerosol Med. 1999;12:130.
9. Serra-Batlles J, Plaza V, Badiola C, and Morejon E: Patient perception and acceptability of multidose dry powder inhalers: a randomized crossover comparison of Diskus/Accuhaler with Turbuhaler. J Aerosol Med. 2002;15:59–64.
10. Petro W, and Schuppenies A: Inhalation therapy by dose-inhalers: analysis of patients performance and possibilities for improvement. Pneumologie. 2005;59:316–320.
11. Berrade E, and Torrea S: [The handling of inhalers by bronchitis patients]. An Sist Sanit Navar. 1999;22:81–85.
12. Gracia-Antequera M, and Morales Suarez-Varela M: An intervention to improve the inhalatory technique of children and adolescents with asthma. Allergol Immunopathol (Madr). 1999;27:255–260.
13. Kesten S, Elias M, Cartier A and Chapman KR: Patient handling of a multidose dry powder inhalation device for albuterol. Chest. 1994;105:1077–1081.

Received on April 26, 2007
in final form, June 7, 2008

Reviewed by:
Paula Anderson
Myrna Dolovich

Address reprint requests to:
Thomas Meyer, M.D.
Inamed Research GmbH & Co. KG
Robert-Koch-Allee 29
D-82131 Gauting

E-mail: meyer@inamed.de