

## PRODUKTRESUMÉ

### 1 LÄKEMEDLETS NAMN

Bufomix Easyhaler, 80 mikrogram/4,5 mikrogram/inhalation, inhalationspulver.

### 2 KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje avgiven dos (den dos som lämnar munstycket) innehåller 80 mikrogram budesonid/ inhalation och 4,5 mikrogram formoterolfumaratdihydrat/ inhalation.

Varje dos, som avges från Easyhaler inhalatorn (från munstycket) innehåller samma mängd aktiv substans som uppmätt dos (ur behållaren).

Hjälpämnen med känd effekt: Laktosmonohydrat 4000 mikrogram/ inhalation.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

### 3 LÄKEMEDELSFORM

Inhalationspulver i en doseringsinhalator (Easyhaler).  
Vitt till gulaktigt pulver

### 4 KLINISKA UPPGIFTER

#### 4.1 Terapeutiska indikationer

Bufomix Easyhaler 80 mikrogram/4,5 mikrogram/inhalation är indicerad till vuxna, ungdomar och barn från 6 års ålder.

Bufomix Easyhaler 80 mikrogram/4,5 mikrogram/inhalation är indicerad för regelbunden behandling av astma, när kombinationsbehandling (inhalationssteroid och långverkande  $\beta_2$ -adrenoceptoragonist) är lämplig:

- patienter som inte uppnår adekvat symtomkontroll med inhalationssteroid och behovsmedicinering med inhalerad kortverkande  $\beta_2$ -adrenoceptoragonist.
- eller
- patienter som redan har adekvat symtomkontroll med inhalationssteroid och långverkande  $\beta_2$ -adrenoceptoragonist.

**Notera:** Bufomix Easyhaler 80 mikrogram/ 4,5 mikrogram/ inhalation lämpar sig inte för behandling av patienter med svår astma.

#### 4.2 Dosering och administreringssätt

##### Dosering

##### **Astma**

Bufomix Easyhaler är inte avsett som initial astmabehandling. Doseringen av de i Bufomix Easyhaler ingående komponenterna är individuell och ska anpassas efter sjukdomens svårighetsgrad. Detta ska beaktas både vid insättande av kombinationspreparat, och när

underhållsdosen justeras. Om enskilda patienter skulle behöva en doskombination utöver vad som finns tillgängligt i kombinationsinhalatorn, bör lämplig dos av  $\beta_2$ -adrenoceptoragonist och/eller kortikosteroid i separata inhalatorer ordineras.

Dosen ska titreras till den lägsta dos vid vilken effektiv symptomkontroll uppnås. Patienten ska regelbundet kontrolleras av läkare/sjukvårdspersonal för optimal inställning av Bufomix Easyhaler doseringen. När symptomkontroll bibehållits under en längre tid med lägsta rekommenderade dos kan nästa steg vara ett försök med enbart inhalationssteroid.

Det finns två behandlingssätt med Bufomix Easyhaler:

**A. underhållsbehandling:** Bufomix Easyhaler används som underhållsbehandling med en separat snabbverkande bronkdilatorer vid behov för symptomlindring.

**B. underhålls- och vidbehovsbehandling:** Bufomix Easyhaler används som underhållsbehandling men även som vidbehovsbehandling för symptomlindring.

#### **A. underhållsbehandling**

Patienter bör instrueras att alltid ha en separat snabbverkande bronkdilatorer tillgänglig för symptomlindring.

#### *Rekommenderad dosering:*

*Vuxna (från 18 år):* 1-2 inhalationer 2 gånger per dygn. Vissa patienter kan behöva upp till maximalt 4 inhalationer 2 gånger per dygn.

*Ungdomar (12-17 år):* 1-2 inhalationer 2 gånger per dygn.

*Barn från 6 år:* 2 inhalationer 2 gånger per dygn.

När symptomkontroll uppnåtts med dosering 2 gånger per dygn kan Bufomix Easyhaler, efter att läkare bedömt att en långverkande bronkdilatorer i kombination med en inhalerad kortikosteroid behövs för att nå symptomkontroll, ges 1 gång om dagen för att eftersträva lägsta effektiva dos.

Ökad användning av snabbverkande bronkdilatorer indikerar en försämring av den underliggande sjukdomen och motiverar en omvärdering av astmabehandlingen.

*Barn under 6 år:* Bufomix Easyhaler rekommenderas inte till barn under 6 år eftersom tillgängliga data är begränsade.

#### **B. Bufomix Easyhaler underhålls- och vidbehovsbehandling**

Patienten tar en daglig underhållsdos av Bufomix Easyhaler och som tillägg tas Bufomix Easyhaler vid behov för symptomlindring. Patienter bör instrueras att alltid ha sin Bufomix Easyhaler tillgänglig för symptomlindring.

Underhålls- och vidbehovsbehandling bör särskilt övervägas för patienter med:

- otillfredsställande astmakontroll och som ofta är i behov av symptomlindring
- tidigare episoder av exacerbationer som krävt medicinsk intervention

Patienter som ofta inhalerar ett stort antal vidbehovsdoser Bufomix Easyhaler bör följas noggrant med avseende på dosrelaterade biverkningar.

*Rekommenderad dosering:*

*Vuxna och ungdomar (från 12 år):* Rekommenderad underhållsdos är 2 inhalationer dagligen, antingen 1 inhalation 2 gånger dagligen på morgonen och kvällen eller 2 inhalationer 1 gång dagligen antingen morgon eller kväll. Patienter bör ta 1 extra inhalation vid behov för symtomlindring. Ytterligare 1 inhalation bör tas om symtomen kvarstår efter några minuter. Fler än 6 inhalationer ska inte tas vid samma tillfälle.

En dygnsdos på mer än 8 inhalationer behövs vanligtvis inte, men upp till 12 inhalationer per dygn kan användas under begränsad tid. De patienter som använder fler än 8 inhalationer per dygn bör rekommenderas att söka vård. Astman bör utvärderas på nytt och underhållsbehandlingen omvärderas.

*Barn under 12 år:* underhålls- och vidbehovsbehandling rekommenderas inte till barn.

**Allmänt:**

*Speciella patientgrupper:*

Ingen dosjustering krävs till äldre patienter. Det finns ingen tillgänglig data för användning av Bufomix Easyhaler hos patienter med nedsatt lever-eller njurfunktion. Eftersom budesonid och formoterol elimineras till största delen genom levermetabolism kan en ökad exponering förväntas hos patienter med allvarlig levercirros.

Administreringssätt

Användning för inhalation

*Instruktioner för korrekt användning av Bufomix Easyhaler*

Inhalatorn är inandningsdriven, vilket innebär att när patienten inhalerar genom munstycket, följer substansen med den inandade luften ned till luftvägarna.

Observera: Det är viktigt att instruera patienten

- att noggrant läsa bruksanvisningen i bipacksedeln som är packad tillsammans med varje Bufomix Easyhaler.
- att skaka och aktivera inhalatorn inför varje inhalation.
- att andas in djupt och kraftigt genom munstycket för att säkerställa att en optimal dos når lungorna.
- aldrig andas ut genom munstycket eftersom detta kommer att leda till en minskning av den levererade dosen. Om detta skulle hända är patienten instruerad att knacka munstycket mot en bordsskiva eller en handflata för att tömma pulvret och sedan upprepa doseringsförfarandet.
- att aldrig aktivera enheten mer än en gång utan att inhalera pulvret. Om detta skulle hända är patienten instruerad att knacka munstycket mot en bordsskiva eller en handflata för att tömma pulvret och sedan upprepa doseringsförfarandet.
- att alltid sätta tillbaka dammskyddet (och, om det används, stänga fodralet) efter användning för att förhindra oavsiktlig aktivering av anordningen (vilket kan resultera i antingen överdosering eller underdosering av patienten, vid efterföljande användning).
- att skölja ur munnen med vatten efter varje underhållsdoseringstillfälle för att

minimera risken för svampinfektion i munhåla och svalg. Om svampinfektion uppstår bör patienten även skölja ur munnen med vatten efter varje dos som tas vid behov.

- att rengöra munstycket med en torr trasa med jämna mellanrum. Vatten ska aldrig användas för rengöring eftersom pulvret är känsligt för fukt.
- att ersätta Bufomix Easyhaler när räkneverket når noll även om pulver fortfarande kan observeras i inhalatorn.

#### **4.3 Kontraindikationer**

Överkänslighet mot de aktiva substanserna eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1 (laktos, som innehåller små mängder mjölkprotein).

#### **4.4 Varningar och försiktighet**

Vid utsättning av medicineringen rekommenderas nedtrappning av dosen i stället för abrupt utsättning.

Om patienten upplever att behandlingen inte ger önskad effekt, eller om den ordinerade dagliga maxdosen av Bufomix Easyhaler överskrids, ska patienten uppmanas att kontakta läkare (se 4.2). Plötslig och progressiv försämrad astmakontroll är potentiellt livshotande, varför patienten ska uppmanas att kontakta läkare för bedömning. I denna situation bör ökad dosering av kortikosteroid övervägas, t ex en kur orala kortikosteroider, eller antibiotikabehandling vid samtidig infektion.

Patienten ska instrueras att alltid ha sin vidbehovsmedicin tillgänglig, antingen Bufomix Easyhaler (för astmapatienter som använder Bufomix Easyhaler som underhålls- och vidbehovsbehandling) eller en separat snabbverkande bronkdilaterare (för patienter som använder Bufomix Easyhaler enbart som underhållsbehandling).

Patienten bör påminnas om att dagligen ta sin underhållsdos av Bufomix Easyhaler enligt läkarens ordination, även vid symtomfrihet. Bufomix Easyhaler har inte studerats för profylaktisk användning, t ex före ansträngning. Vidbehovsdoser av Bufomix Easyhaler ska tas till följd av astmasymtom, inte som regelbunden förebyggande behandling, t ex före ansträngning. För sådan användning bör en separat snabbverkande bronkdilaterare övervägas.

När symtomen är under kontroll bör man överväga en gradvis nedtrappning av Bufomix Easyhaler dosen. Regelbunden uppföljning av patienterna även under nedtrappningen är viktigt. Den lägsta effektiva dosen ska användas (se avsnitt 4.2).

Behandling med Bufomix Easyhaler ska inte påbörjas under en akut svår astmaexacerbation eller vid en akut eller markant försämring av astman.

Allvarliga astmarelaterade biverkningar och exacerbationer kan inträffa under behandling med Bufomix Easyhaler. Patienter ska uppmanas att fortsätta behandlingen men samtidigt rådgöra med läkare om astmasymtomen kvarstår eller försämras efter initiering av behandling med Bufomix Easyhaler.

Som vid annan inhalationsterapi kan paradoxal bronkospasm inträffa med ökad väsande andning och andnöd omedelbart efter dosering. Om patienten upplever paradoxal bronkospasm ska Bufomix Easyhaler sättas ut omedelbart, behandlingen omvärderas och alternativ terapi ges om det är nödvändigt. Paradoxal bronkospasm svarar på snabbverkande inhalede bronkdilaterare och ska användas för behandling genast (se avsnitt 4.8).

Systempåverkan kan förekomma vid inhalationsbehandling med alla kortikosteroider, särskilt efter höga doser under längre behandlingsperioder. Det är mindre troligt att denna påverkan uppträder vid inhalationsbehandling jämfört med när kortikosteroider ges peroralt. Eventuella systembiverkningar inkluderar Cushings syndrom, cushingoida tecken, binjuresuppression, hämmad längdtillväxt hos barn och ungdomar, minskad bentäthet, katarakt och glaukom, och mer sällsynt en rad psykologiska störningar eller beteendestörningar innefattande psykomotorisk hyperaktivitet, sömnstörningar, oro, depression eller aggression (särskilt hos barn) (se avsnitt 4.8).

Synrubbning kan rapporteras vid systemisk och topisk användning av kortikosteroider. Om en patient inkommer med symtom såsom dimsyn eller andra synrubbningar bör man överväga att remittera patienten till en oftalmolog för utredning av möjliga orsaker. Dessa kan innefatta katarakt, glaukom eller sällsynta sjukdomar, såsom central serös korioretinopati (CSCR), som har rapporterats efter användning av systemiska och topiska kortikosteroider.

Potentiell effekt på bentäthet bör övervägas, framförallt för patienter som får långvarig behandling med höga doser med samtidig förekomst av riskfaktorer för osteoporos. Långtidsstudier på barn med genomsnittlig dygnsdos inhaled budesonid på 400 mikrogram (uppmätt dos) och i vuxna med dygnsdos på 800 mikrogram (uppmätt dos) har inte visat någon signifikant effekt på benmineraldensitet. Det finns ingen information om effekten av högre doser.

Om det finns anledning att anta en försämrad binjurefunktion efter tidigare systemisk steroidbehandling, bör försiktighet iakttas vid överföring av patienter till Bufomix Easyhaler terapi.

Inhalationsbehandling med budesonid minskar normalt behovet av orala steroider, men hos patienter som överförs från orala steroider finns risk för kvardröjande nedsatt binjureserv under avsevärd tid. Återhämtning kan ta avsevärd tid efter avslutad oral steroidterapi och därför kan patienter som överförs till inhalationsterapi med budesonid vara kvar i riskzonen för försämrad binjurefunktion under längre tid. I sådana fall bör HPA-axeln monitoreras regelbundet.

Långvarig behandling med höga doser inhaled steroid, i synnerhet i högre än rekommenderade doser, kan också förorsaka kliniskt relevant binjuresuppression. Därför bör ytterligare systemiskt kortikosteroidskydd övervägas under perioder av stress, t.ex. vid allvarliga infektioner eller elektiva kirurgiska ingrepp. Snabb reduktion av steroiddosen kan orsaka akut adrenal kris. Symtom och tecken på akut adrenal kris kan vara otydliga men kan innefatta anorexi, buksmärter, viktninskning, trötthet, huvudvärk, illamående, kräkningar, minskad medvetenhetsgrad, konvulsioner, hypotension och hypoglykemi.

Tilläggsbehandling med systemiska steroider eller inhaled budesonid ska inte avbrytas abrupt.

Under övergång från oral terapi till Bufomix Easyhaler upplevs en generell lägre systemisk steroideffekt som kan resultera i uppträdande av allergiska reaktioner eller symtom på artrit, såsom rinit, eksem och muskel- och ledsmärter. Specifik behandling bör sättas in för dessa tillstånd. Ett generellt tillstånd av glukokortikoidinsufficiens bör misstänkas i sällsynta fall om patienten har symtom som trötthet, huvudvärk, illamående och kräkningar. I dessa fall kan det

vara nödvändigt att tillfälligt öka dosen orala glukokortikoider.

För att minimera risken för svampinfektion i munhåla och svalg (se avsnitt 4.8) bör patienten instrueras att skölja ur munnen med vatten efter varje underhållsdoseringstillfälle. Om svampinfektion uppstår bör patienten även skölja ur munnen med vatten efter varje dos som tas vid behov.

Samtidig behandling med itraconazol, ritonavir eller andra potenta CYP3A-hämmande läkemedel bör undvikas (se 4.5). Om detta ej är möjligt bör tidsintervallet mellan administreringarna av läkemedlen vara så långt som möjligt. Bufomix Easyhaler underhålls- och vidbehovsbehandling rekommenderas inte till patienter som använder starka CYP3A-hämmare.

Bufomix Easyhaler ska ges med försiktighet till patienter med tyreotoxikos, feokromocytom, diabetes mellitus, obehandlad hypokalemi, hypertrof obstruktiv kardiomyopati, idiopatisk subvalvulär aortastenosis, allvarlig hypertoni, aneurysm eller annan allvarlig hjärtsjukdom som ischemisk hjärtsjukdom, takyarytmi eller svår hjärtsvikt.

Försiktighet ska iakttagas vid behandling av patienter med förlängt QTc-intervall. Formoterol i sig själv kan orsaka förlängning av QTc-intervall.

Behovet av inhalerad kortikosteroid samt dosering bör utvärderas på nytt hos patienter med aktiv eller inaktiv tuberkulos, svamp eller virusinfektion i luftvägarna.

Potentiellt allvarlig hypokalemi kan uppstå vid  $\beta_2$ -adrenoceptoragonist terapi i höga doser. Samtidig behandling med  $\beta_2$ -adrenoceptoragonister och läkemedel som kan inducera hypokalemi eller potentiella en hypokalemisk effekt, t ex xantinderivat, steroider och diuretika kan potentiella en eventuell hypokalemisk effekt av  $\beta_2$ -adrenoceptoragonister. Särskild försiktighet rekommenderas vid instabil astma med varierande behov av anfallskuperande bronkvidgande läkemedel, vid akut svår astma eftersom den därmed förknippade risken kan förstärkas vid hypoxi och vid andra tillstånd där sannolikheten för komplikation i form av hypokalemi är ökad. Serumkaliumnivån bör hållas under uppsikt under dessa omständigheter.

Som för andra  $\beta_2$ -adrenoceptoragonister bör utökade blodglukosmätningar övervägas för patienter med diabetes.

Bufomix Easyhaler innehåller ca 4 mg laktos per inhalation. Denna mängd orsakar vanligtvis inga problem för laktosintoleranta personer. Hjälpmidlet laktos innehåller små mängder mjölkprotein, vilket kan orsaka allergiska reaktioner.

#### Pediatrisk population

Det rekommenderas att längden kontrolleras regelbundet hos barn som får långvarig behandling med inhalerade kortikosteroider. Om tillväxten avtar ska behandlingen utvärderas på nytt med sikte på att reducera dosen av inhalerade kortikosteroider till den lägsta dos som ger bibehållen effektiv kontroll av astmasymtom, om möjligt. Fördelarna med kortikosteroidbehandling och den potentiella risken för avtagande tillväxt måste noggrant vägas mot varandra. Dessutom bör man överväga att remittera patienten till en specialist på lungsjukdomar hos barn.

Begränsad data från långtidsstudier indikerar att de flesta barn och ungdomar som behandlas

med inhaled budesonid slutligen når sin vuxna mållängd. En liten initial men övergående minskning i tillväxt (ca 1 cm) har dock observerats. Tillväxtminskningen uppstår oftast under det första behandlingsåret.

#### **4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner**

##### *Farmakokinetiska interaktioner*

Det är sannolikt att potenta hämmare av CYP3A (t.ex. ketokonazol, itraconazol, vorikonazol, posakonazol, klaritromycin, telitromycin, nefazodon, kobicistat och HIV-proteashämmare) markant ökar plasmanivåerna av budesonid och samtidig användning bör undvikas. Om detta inte är möjligt bör tidsintervallet mellan administrering av hämmaren och budesonid vara så långt som möjligt (avsnitt 4.4). Underhålls- och vidbehovsbehandling rekommenderas inte till patienter som använder starka CYP3A-hämmare.

Den potenta CYP3A4-hämmaren ketokonazol, 200 mg en gång dagligen, ökade plasmanivåerna av samtidigt oralt administrerad budesonid (en singeldos på 3 mg) i genomsnitt sex gånger. När ketokonazol administrerades 12 timmar efter budesonid ökade koncentrationen i genomsnitt endast tre gånger, vilket visar att skilda administreringstidpunkter kan minska ökningen av plasmanivåerna. Begränsade data om denna interaktion för höga doser inhaled budesonid tyder på att markanta ökningar av plasmanivåerna (i genomsnitt fyra gånger) kan förekomma om itraconazol, 200 mg en gång dagligen, administreras samtidigt som inhaled budesonid (en singeldos på 1 000 µg).

Samtidig behandling med andra läkemedel som innehåller kobicistat väntas öka risken för systemiska biverkningar. Kombinationen ska undvikas såvida inte nyttan uppväger den ökade risken för systemiska biverkningar av kortikosteroider, och om så är fallet ska patienter övervakas avseende systemiska kortikosteroideffekter.

##### *Farmakodynamiska interaktioner*

Beta-adrenerga blockerare kan försvaga eller upphäva effekten av formoterol. Bufomix Easyhaler ska därför inte ges tillsammans med beta-adrenerga blockerare (inklusive ögondroppar) såvida inte särskilda skäl föreligger.

Samtidig behandling med kinidin, disopyramid, prokainamid, fentiaziner, antihistaminer (terfenadin) och tricykliska antidepressiva kan förlänga QTc-intervallet och öka risken för ventrikulära arytmier.

Dessutom kan L-dopa, L-tyroxin, oxytocin och alkohol påverka den kardiella toleransen för  $\beta_2$ -sympatomimetika.

Samtidig behandling med monoaminoxidas hämmare, inklusive substanser med liknande effekter såsom furazolidin och prokarbazin, kan leda till blodtrycksstegring.

Det finns en ökad risk för arytmier hos patienter som ges samtidig anestesi med halogenerade vätekarbonater.

Samtidig användning av andra beta-adrenerga medel eller antikolinerga läkemedel kan ha en potentiellt additiv bronkdilaterande effekt.

Hypokalemi kan öka benägenheten för hjärtarytmi hos patienter som behandlas med digitalisglukosider.

Behandling med  $\beta_2$ -agonister kan leda till hypokalemi och effekten kan öka vid samtidig behandling med xantinderivat, kortikosteroider och diuretika (se avsnitt 4.4).

Inga interaktioner mellan budesonid respektive formoterol och andra astmamediciner är kända.

Pediatrik population

Interaktionsstudier har endast utförts på vuxna.

#### **4.6 Fertilitet, graviditet och amning**

##### Graviditet

För Bufomix Easyhaler eller samtidig behandling med formoterol och budesonid saknas data från behandling av gravida kvinnor. Data från en embryonal-/fosterutvecklingsstudie på råttor visade inte någon ytterligare effekt av kombinationen.

Adekvata data från användning av formoterol till gravida kvinnor saknas. Djurförsök har visat reproduktionstoxikologiska effekter vid mycket höga systemexponeringar (se avsnitt 5.3).

Data från ungefär 2000 graviditeter tyder inte på någon ökad risk för missbildningar vid behandling med budesonid. Djurförsök har visat att glukokortikosteroider kan inducera missbildningar (se avsnitt 5.3), men detta bedöms inte vara relevant för människa vid rekommenderad dosering.

Djurstudier har också visat att prenatal överexponering för glukokortikoider kan ha ett samband med ökad risk för intrauterin tillväxthämning, kardiovaskulär sjukdom hos vuxna och permanenta förändringar i glukokortikoidreceptortäthet, neurotransmitteromsättning samt beteende, vid exponering understigande det teratogena dosintervallet.

Under graviditet bör Bufomix Easyhaler ges först då nyttan överväger de tänkbara riskerna. Lägsta effektiva dos av budesonid ska eftersträvas samtidigt som risken för ett försämrat astmatillstånd beaktas.

##### Amning

Budesonid utsöndras i bröstmjölks. Inom terapeutiska doser förväntas dock ingen påverkan på det ammade barnet. Det är inte känt om formoterol passerar över i human bröstmjölks. Hos råttor har små mängder formoterol uppmätts i bröstmjölks. Behandling med Bufomix Easyhaler av kvinnor som ammar ska endast övervägas om den förväntade nyttan för modern överväger varje tänkbar risk för barnet.

##### Fertilitet

Det saknas data om budesonids eventuella effekt på fertiliteten. Reproduktionsstudier på djur har visat att formoterol kan ge en något nedsatt fertilitet hos hanråttor vid hög systemisk exponering (se avsnitt 5.3).

#### **4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner**

Bufomix Easyhaler har inga eller obetydliga effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

## 4.8 Biverkningar

Eftersom Bufomix Easyhaler innehåller både budesonid och formoterol förväntas samma biverkningsmönster som finns rapporterat för respektive substans. Samtidig administrering av de två substanserna har inte bidragit till ökad förekomst av biverkningar. De vanligaste biverkningarna är farmakologiskt förutsägbara biverkningar av  $\beta_2$ -adrenoceptoragonister såsom tremor och palpitationer. Dessa är vanligen lätta och försvinner oftast efter några dagars behandling.

Biverkningar, relaterade till budesonid eller formoterol, redovisas nedan enligt organklass och frekvens. Frekvenserna definieras enligt: mycket vanlig ( $\geq 1/10$ ), vanlig ( $\geq 1/100$  till  $< 1/10$ ), mindre vanlig ( $\geq 1/1000$  till  $< 1/100$ ), sällsynt ( $\geq 1/10\ 000$  till  $< 1/1000$ ) och mycket sällsynt ( $< 1/10\ 000$ ).

Tabell 1

| <b><u>Klassificering av organsystem</u></b> | <b><u>Frekvens</u></b> | <b><u>Biverkning</u></b>                                                                                                                |
|---------------------------------------------|------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Infektioner och infestationer               | Vanlig                 | Candidainfektioner i munhåla och svalg                                                                                                  |
| Immunsystemet                               | Sällsynt               | Omedelbara eller försenade överkänslighetsreaktioner, t.ex. exantem, urtikaria, pruritus, dermatit, angioödem och anafylaktisk reaktion |
| Endokrina systemet                          | Mycket sällsynt        | Cushings syndrom, binjuresuppression, hämmad längdtillväxt, minskad bentäthet                                                           |
| Metabolism och nutrition                    | Sällsynt               | Hypokalemi                                                                                                                              |
|                                             | Mycket sällsynt        | Hyperglukemi                                                                                                                            |
| Psykiska störningar                         | Mindre vanlig          | Aggression, psykomotorisk hyperaktivitet, oro, sömnstörningar                                                                           |
|                                             | Mycket sällsynt        | Depression, beteendestörningar (främst hos barn)                                                                                        |
| Centrala och perifera nervsystemet          | Vanlig                 | Huvudvärk, tremor                                                                                                                       |
|                                             | Mindre vanlig          | Yrsel                                                                                                                                   |
|                                             | Mycket sällsynt        | Smakförändringar                                                                                                                        |
| Ögon                                        | Mindre vanlig          | Dimsyn (se även avsnitt 4.4)                                                                                                            |
|                                             | Mycket sällsynt        | Katarakt och glaukom                                                                                                                    |
| Hjärtat                                     | Vanlig                 | Palpitationer                                                                                                                           |
|                                             | Mindre vanlig          | Takykardi                                                                                                                               |
|                                             | Sällsynt               | Hjärtarytmier, t.ex. förmaksflimmer, supraventrikulär takykardi, extrasystoli                                                           |
|                                             | Mycket sällsynt        | Angina pectoris. Förlängning av QTc-intervallet                                                                                         |

|                                          |                 |                                                      |
|------------------------------------------|-----------------|------------------------------------------------------|
| Blodkärl                                 | Mycket sällsynt | Variationer i blodtryck                              |
| Andningsvägar, bröstkorg och mediastrium | Vanlig          | Lätt halsirritation, hosta, dysfoni inklusive heshet |
|                                          | Sällsynt        | Bronkospasm                                          |
| Magtarmkanalen                           | Mindre vanlig   | Illamående                                           |
| Hud och subkutan vävnad                  | Mindre vanlig   | Blåmärken                                            |
| Muskuloskeletala systemet och bindväv    | Mindre vanlig   | Muskelkramper                                        |

Candidainfektion i munhåla och svalg beror på upplagring av läkemedel. Patienten bör instrueras att skölja ur munnen med vatten efter varje underhållsdos vilket minimerar infektionsrisken. Candidainfektion i munhåla och svalg svarar vanligen på topikal antimykotisk behandling utan att inhalationsbehandling av kortikosteroid behöver avbrytas. Vid scampinfektion i munhåla och svalg bör patienten även skölja ur munnen med vatten efter varje dos som tas vid behov.

Som med annan inhalationsterapi kan paradoxal bronkospasm inträffa i sällsynta fall, färre än 1 av 10 000 användare, med plötsligt ökad pipande andning eller andnöd efter inhalation. Paradoxal bronkospasm svarar på snabbverkande inhalerade bronkdilaterare som bör ges direkt. Bufomix Easyhaler ska utsättas omedelbart, patienten ska utvärderas och alternativ terapi insättas vid behov (se avsnitt 4.4).

Systemeffekter av inhalerade kortikosteroider kan ses speciellt efter höga doser förskrivna under lång tid. Dessa effekter förekommer dock i mycket lägre omfattning än efter orala kortikosteroider. Möjliga systemeffekter innefattar Cushings syndrom, cushingoida tecken, binjuresuppression, tillväxthämning hos barn och ungdomar, minskad bentäthet, katarakt och glaukom. Ökad infektionskänslighet och mindre stresstålighet kan också förekomma. Effekterna är sannolikt beroende på dos, exponeringstid, samtidig och tidigare steroidexponering och individuell känslighet

Behandling med  $\beta_2$ -adrenoceptoragonister kan orsaka ökade halter i blodet av insulin, fria fettsyror, glycerol och ketonkroppar.

#### Pediatrik population

Det rekommenderas att längden kontrolleras regelbundet hos barn som får långvarig behandling med inhalerade kortikosteroider (se avsnitt 4.4).

### Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via:

Läkemedelsverket

Box 26

751 03 Uppsala

Webbplats: [www.lakemedelsverket.se](http://www.lakemedelsverket.se)

## **4.9 Överdoser**

En överdos av formoterol leder sannolikt till effekter typiska för  $\beta_2$ -adrenoceptoragonister: tremor, huvudvärk, hjärtklappning. Från enskilda fall har följande symtom rapporterats: takykardi, hyperglukemi, hypokalemi, förlängt QTc-intervall, arytmier, illamående och kräkningar. Stödande och symtomatisk behandling rekommenderas. En dos på 90 mikrogram given under tre timmar till patienter med akut bronkobstruktion påvisade inte några säkerhetsproblem.

Akut överdosering med budesonid, även i höga doser, förväntas inte medföra några kliniska problem. Använt kroniskt i höga doser kan glukokortikosteroiders systemiska effekter såsom hyperkortisolism och binjurebarkssuppression uppkomma.

Om Bufomix Easyhalerbehandlingen måste utsättas till följd av en överdos av formoterolkomponenten ska underhåll med lämplig inhalerad kortikosteroid övervägas.

## **5 FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER**

### **5.1 Farmakodynamiska egenskaper**

Farmakoterapeutisk grupp: Adrenergika och övriga medel vid obstruktiva luftvägssjukdomar.

ATC-kod: R03AK07

#### Verkningsmekanism och farmakodynamiska effekter

Bufomix Easyhaler innehåller budesonid och formoterol, vilka har olika verkningsmekanismer och visar additiva effekter med avseende på reduktion av astmaexacerbationer. De specifika egenskaperna hos budesonid och formoterol gör att kombinationen kan användas antingen som underhålls- och vidbehovsbehandling, eller som enbart underhållsbehandling av astma.

#### *Budesonid*

Budesonid är en glukokortikosteroid som har en dosberoende antiinflammatorisk effekt i luftvägarna efter inhalation, vilket resulterar i färre astmasymtom och färre exacerbationer. Inhalerat budesonid har färre allvarliga biverkningar än systemiskt administrerade kortikosteroider. Den exakta verkningsmekanismen för den antiinflammatoriska effekten av glukokortikosteroider är inte känd.

#### *Formoterol*

Formoterol är en selektiv  $\beta_2$ -adrenoceptoragonist, som efter inhalation ger snabb och långverkande avslappning av den glatta muskulaturen i bronkerna hos patienter med reversibel luftvägsobstruktion. Den bronkdilaterande effekten är dosberoende med ett

effekttillslag inom 1-3 minuter. Effekten varar i åtminstone 12 timmar efter en engångsdos.

### Klinisk effekt och säkerhet

#### *Klinisk effekt av budesonid/formoterol underhållsbehandling:*

I kliniska prövningar hos vuxna har tillägg av formoterol till budesonid visat sig förbättra astmasymtom och lungfunktion samt reducera exacerbationer. Effekten av budesonid/formoterol på lungfunktion har i två 12-veckors studier visats likvärdig med den fria kombinationen av budesonid och formoterol, och bättre än budesonid givet som monoterapi. I samtliga behandlingsarmar fanns en kortverkande  $\beta_2$ -adrenoceptoragonist för vidbehovsanvändning. Det fanns inga tecken på en minskad antiastmatisk effekt med tiden.

Två pediatrika 12-veckorsstudier har utförts, i vilka 265 barn i åldern 6-11 år behandlades med en underhållsdos av budesonid/formoterol (2 inhalationer av 80 mikrogram/4,5 mikrogram/inhalation två gånger dagligen) och en kortverkande  $\beta_2$ -adrenoceptoragonist vid behov. I båda studierna förbättrades lungfunktionen och behandlingen tolererades väl jämfört med motsvarande dos av enbart budesonid.

#### *Klinisk effekt av budesonid/formoterol underhålls- och vidbehovsbehandling:*

Totalt 12076 astmapatienter inkluderades i fem dubbelblindade effekt- och säkerhetsstudier som pågick i 6 eller 12 månader (4447 patienter var randomiserade till budesonid/formoterol som underhålls- och vidbehovsbehandling). De inkluderade patienterna skulle ha astmasymtom trots inhalationssteroider.

Budesonid/formoterol underhålls- och vidbehovsbehandling gav en statistisk signifikant och kliniskt relevant reduktion av antalet svåra exacerbationer jämfört med alla andra behandlingsarmar i alla 5 studierna. Det inkluderar jämförelse med budesonid/formoterol vid högre underhållsdos och terbutalin som vidbehovsbehandling (studie 735) och budesonid/formoterol med samma underhållsdos och antingen formoterol eller terbutalin som vidbehovsbehandling (studie 734) (tabell 2).

I studie 735 var lungfunktion, symtomkontroll och vidbehovsanvändning likvärdiga i alla behandlingsarmarna. I studie 734 minskade symtomen och vidbehovsanvändningen samtidigt som lungfunktionen förbättrades jämfört med båda jämförelsearmarna.

I samtliga 5 studierna använde patienterna som fick budesonid/formoterol underhålls- och vidbehovsbehandling, i genomsnitt inga vidbehovsdoser under 57 % av behandlingsdagarna. Det fanns inga tecken på toleransutveckling med tiden.

**Tabell 2. Översikt av svåra exacerbationer i de kliniska studierna**

| Studie nr<br>Löptid   | Behandlingsarmar                                                     | n           | Svåra exacerbationer <sup>a</sup> |                         |
|-----------------------|----------------------------------------------------------------------|-------------|-----------------------------------|-------------------------|
|                       |                                                                      |             | Antal                             | Antal/<br>patientår     |
| Studie 735<br>6 mån.  | <b>Budesonid/formoterol 160/4,5 µg bd + vid behov</b>                | <b>1103</b> | <b>125</b>                        | <b>0,23<sup>b</sup></b> |
|                       | Budesonid/formoterol 320/9 µg bd + terbutalin 0,4 mg vid behov       | 1099        | 173                               | 0,32                    |
|                       | Salmeterol/flutikason 2 x 25/125 µg bd + terbutalin 0,4 mg vid behov | 1119        | 208                               | 0,38                    |
| Studie 734<br>12 mån. | <b>Budesonid/formoterol 160/4,5 µg bd + vid behov</b>                | <b>1107</b> | <b>194</b>                        | <b>0,19<sup>b</sup></b> |
|                       | Budesonid/formoterol 160/4,5 µg bd + formoterol 4,5 µg vid behov     | 1137        | 296                               | 0,29                    |
|                       | Budesonid/formoterol 160/4,5 µg bd + terbutalin 0,4 mg vid behov     | 1138        | 377                               | 0,37                    |

<sup>a</sup> Sjukhusinläggning, behandling på akuten eller behandling med orala steroider

<sup>b</sup> Reduktionen i antalet exacerbationer är statistisk signifikant ( $P < 0,01$ ) i förhållande till båda jämförelsearmarna.

Jämförbar effektivitet och säkerhet hos ungdomar och vuxna visades i 6 dubbelblinda studier som omfattade de 5 studierna ovan och en extra studie som använde en högre underhållsdos på 160/4,5 mikrogram, två inhalationer två gånger per dygn. Dessa bedömningar baserades på totalt 14 385 astmapatienter av vilka 1 847 var ungdomar. Antalet unga patienter som tog mer än 8 inhalationer per dygn under minst ett dygn som en del av budesonid/formoterol-underhålls- och vidbehovsbehandling var begränsat och sådan användning var ovanlig.

I två andra studier på vårdsökande patienter med akuta astmasymtom gav budesonid/formoterol snabb och effektiv symtomlindring av bronkkonstriktion, liknande salbutamol och formoterol.

## 5.2 Farmakokinetiska egenskaper

### Absorption

Bufomix Easyhaler och Symbicort Turbuhaler fixa kombinationen av budesonid och formoterol har visats vara bioekvivalenta med avseende på total systemisk exponering och exponering via lungorna. Symbicort Turbuhaler fasta doskombination av budesonid och formoterol, och motsvarande monoterapier har visats vara bioekvivalenta med avseende på systemisk exponering av budesonid respektive formoterol. Trots detta sågs en mindre ökning i kortisolsuppression efter administrering av den fixa kombinationen jämfört med monoprodukterna. Skillnaden bedöms inte påverka klinisk säkerhet.

Data har inte visat på några farmakokinetiska interaktioner mellan budesonid och formoterol.

Farmakokinetiska parametrar för budesonid och formoterol har visats jämförbara givna antingen som monoterapier eller som den fixa kombinationen. För budesonid var AUC något högre, absorptionshastigheten snabbare, och maximal plasmakoncentration högre efter administrering av den fixa kombinationen. För formoterol var maximal plasmakoncentration likartad efter administrering av den fixa kombinationen. Inhalerat budesonid absorberas snabbt och maximal plasmakoncentration uppnås inom 30 minuter efter inhalation. Den genomsnittliga lungdepositionen av budesonid efter inhalation via pulverinhalator har i studier visats vara 32 % till 44 % av avgiven dos. Den systemiska biotillgängligheten är cirka 49 % av avgiven dos. Hos barn 6-16 år är lungdepositionen i samma storleksordning som hos vuxna, för samma dos; resulterande plasmakoncentrationer bestämdes ej.

Inhalerat formoterol absorberas snabbt och maximal plasmakoncentration uppnås inom 10 minuter efter inhalation. Lungdepositionen av formoterol, inhalerat via pulverinhalator, har i studier visats vara 28 % till 49 % av avgiven dos. Den systemiska biotillgängligheten är omkring 61 % av avgiven dos.

#### Distribution och metabolism

Plasmaproteinbindning är cirka 50 % för formoterol och 90 % för budesonid. Distributionsvolymen är cirka 4 l/kg för formoterol och 3 l/kg för budesonid. Formoterol inaktiveras via konjugering (aktiva O-demetylerade och deformylerade metaboliter bildas, men dessa förekommer huvudsakligen som inaktiverade konjugat). Budesonid genomgår en omfattande (ca 90 %) första-passage-metabolism i levern till metaboliter med låg glukokortikosteroid aktivitet. Glukokortikosteroidaktiviteten för huvudmetaboliterna, 6-beta-hydroxibudesonid och 16-alfa-hydroxiprednisolon, är mindre än 1 % av den för budesonid. Det finns ingen indikation på någon metabolisk interaktion eller bortträngningsinteraktion (displacement) mellan formoterol och budesonid.

#### Elimination

Större delen av dosen formoterol omvandlas genom metabolism i levern följt av renal utsöndring. Efter inhalation utsöndras 8 % till 13 % av avgiven dos formoterol ometaboliserad i urinen. Formoterol har ett högt systemiskt clearance (cirka 1,4 l/min) och den terminala halveringstiden är i medeltal 17 timmar.

Budesonid elimineras genom metabolism som främst katalyseras av enzymet CYP3A4. Budesonids metaboliter utsöndras i urinen i oförändrad eller i konjugerad form. Endast försumbara mängder oförändrat budesonid återfinns i urinen. Budesonid har högt systemiskt clearance (ca 1,2 l/min) och halveringstiden i plasma efter intravenös dosering uppgår i medeltal till 4 timmar.

Budesonids eller formoterols farmakokinetik hos barn eller patienter med nedsatt njurfunktion är okänd. Exponeringen för budesonid och formoterol kan vara ökad hos patienter med leversjukdom.

#### Linjäritet/icke-linjäritet

Systemisk exponering för både budesonid och formoterol korrelerar på ett linjärt sätt med den administrerade dosen.

### **5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter**

Toxicitet som observerats i djurstudier med budesonid och formoterol, gett i kombination eller var för sig, var effekter relaterade till förstärkt farmakologisk aktivitet.

I reproduktionsstudier i djur har kortikosteroider, såsom budesonid, visat sig kunna ge upphov till missbildningar av olika slag (gomspaltor, skelettmissbildningar). De djurexperimentella resultaten förefaller dock inte ha någon relevans för människa vid rekommenderade doser. Reproduktionsstudier med formoterol i djur har visat en något minskad fertilitet hos hanråttor vid hög systemexponering, samt implantationsförluster liksom minskad tidig postnatal överlevnad och minskad födelsevikt vid en systemexponering som avsevärt överstiger de nivåer som nås vid klinisk användning. De djurexperimentella resultaten förefaller dock inte

ha någon relevans för människa.

## **6 FARMACEUTISKA UPPGIFTER**

### **6.1 Förteckning över hjälpämnen**

Laktosmonohydrat (vilket innehåller mjölkprotein).

### **6.2 Inkompatibiliteter**

Ej relevant.

### **6.3 Hållbarhet**

Oöppnad förpackning: 2 år.

Efter öppnande av foliepåse: 4 månader. Förvaras vid högst 25° C. Fuktkänsligt.

### **6.4 Särskilda förvaringsanvisningar**

Detta läkemedel kräver inga särskilda förvaringsanvisningar.

För förvaringsanvisningar efter öppnande av läkemedlet, se avsnitt 6.3.

### **6.5 Förpackningstyp och innehåll**

Flerdospulverinhalator består av sju plastdelar och en fjäder i rostfritt stål. Plastmaterialen i inhalatorn är: polybutylentereftalat, polyeten med låg densitet, polykarbonat, styren-butadien, polypropen. Inhalatorn är förseglad i en laminatpåse och packad med eller utan ett fodral (polypropen och termoplastisk elastomer) i en kartong.

#### Förpackningar:

Bufomix Easyhaler 80/ 4,5 mikrogram/ inhalation, inhalationspulver:

60 doser

60 doser + fodral

120 doser

120 doser + fodral

180 doser (3 x 60 doser)

360 doser (3 x 120 doser)

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

### **6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering**

Inga särskilda anvisningar.

## **7 INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

Orion Corporation

Orionintie 1

FI-02200 Espoo

Finland

## **8 NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

52916

**9**            **DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE**  
2016-03-31/2019-03-19

**10**          **DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN**  
2020-09-04