

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Busalair 120 mikrogram/20 mikrogram, inhalationspulver, hård kapsel

Busalair 240 mikrogram/20 mikrogram, inhalationspulver, hård kapsel

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje kapsel innehåller 150 mikrogram budesonid och 25 mikrogram salmeterol (som xinafoat).

Varje avgiven dos (dvs. den dos som lämnar munstycket) innehåller 120 mikrogram budesonid och 20 mikrogram salmeterol (som xinafoat).

Varje kapsel innehåller 300 mikrogram budesonid och 25 mikrogram salmeterol (som xinafoat).

Varje avgiven dos (dvs. den dos som lämnar munstycket) innehåller 240 mikrogram budesonid och 20 mikrogram salmeterol (som xinafoat).

Hjälpämne(n) med känd effekt:

- 24,5 mg laktos per hård kapsel.
- 24,35 mg laktos per hård kapsel.

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Inhalationspulver, hård kapsel.

Klara färglösa kapslar på 15,9 mm innehållande ett vitt pulver, med tryckt "B120 S20" i svart färg.

Klara färglösa kapslar på 15,9 mm innehållande ett vitt pulver, med en tryckt ring och "B240 S20" i svart färg.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Busalair är indicerad till vuxna för regelbunden behandling av astma, när kombinationsbehandling (inhalationssteroid och långverkande β_2 -agonist) är lämplig för:

- Patienter som inte uppnår adekvat symtomkontroll med inhalationssteroid och vid behovsmedicinering med inhalerad kortverkande β_2 -adrenoceptoragonist.
- eller
- Patienter som redan har adekvat symtomkontroll med både inhalationssteroid och långverkande β_2 -agonist.

4.2 Dosering och administreringsätt

Patienter ska informeras om att Busalair måste användas dagligen för optimalt resultat, även vid symtomfrihet.

Busalair är inte avsett som initial astmabehandling. Doseringen av de i Busalair ingående

komponenterna är individuell och ska anpassas efter sjukdomens svårighetsgrad. Detta ska beaktas både vid insättande av kombinationspreparat och när underhållsdosen justeras. Om en enskild patient skulle behöva en annan doskombination än vad som finns tillgängligt i kombinationsinhalatorn, bör lämplig dos av β_2 -adrenoceptoragonist och/eller kortikosteroid ordineras i separata inhalatorer.

Patienten ska regelbundet kontrolleras av läkare för optimal inställning av Busalair-dosen och den får endast ändras efter medicinskt beslut. Dosen ska titreras till den lägsta dosen vid vilken effektiv symtomkontroll uppnås. När symtomkontroll uppnås, ska behandlingen följas upp och man ska beakta om kan nästa steg vara att prova med enbart en inhalationssteroid. Regelbunden kontroll av patientens nedtrappning av behandlingen är viktigt. Om ytterligare nedtitring av dosen är nödvändigt, ska ett alternativt inhalationsläkemedel förskrivas.

Patienter bör använda styrkan av Busalair som innehåller lämplig dos budesonid beroende på sjukdomens svårighetsgrad. Förskrivare bör vara medvetna om att budesonid-innehållet i Busalair 120 mikrogram och 240 mikrogram avger liknande dos i lungorna som existerande torkat inhalationspulver av budesonid på 200 mikrogram respektive 400 mikrogram (se avsnitt 5.2).

Förskrivare bör också vara medvetna om att budesonid-innehållet i Busalair 120 mikrogram och 240 mikrogram ungefär motsvarar 100 mikrogram respektive 200 mikrogram flutikasonpropionat, och att 20 mikrogram salmeterol i Busalair 120 mikrogram/20 mikrogram eller Busalair 240 mikrogram /20 mikrogram är lika effektivt som 50 mikrogram salmeterol i existerande torkat inhalationspulver av salmeterol (se avsnitt 5.2).

Dosering

Vuxna (från 18 år): 1 inhalation Busalair 120 mikrogram/20 mikrogram 2 gånger dagligen eller 1 inhalation Busalair 240 mikrogram/20 mikrogram 2 gånger dagligen.

Patienter bör instrueras att alltid ha en separat snabbverkande bronkdilaterare tillgänglig för symtomlindring.

En kort testperiod med Busalair bör övervägas som initial underhållsbehandling hos vuxna med medelsvår långvarig astma (definierat som patienter med dagliga symtom, dagligt behov av vid behovs medicinering för anfallskupering och medelsvår till svår obstruktivitet) för vilka det är angeläget att snabbt få kontroll på astman. I dessa fall är den rekommenderade startdosen en inhalation med 120 mikrogram budesonid och 20 mikrogram salmeterol två gånger dagligen. När symtomkontroll har uppnåtts, bör behandlingen följas upp och det bör övervägas om patienten kan trappa ner till enbart inhalerad kortikosteroid. Det är viktigt att patienten följs upp regelbundet vid nedtrappning. Patienter för vilka en kortikosteroid/långverkande beta-agonist kombination är indicerad, och som behöver trappa ner till en lägre dos av budesonid än Busalair 120 mikrogram/20 mikrogram, bör byta till ett alternativt inhalationsläkemedel.

Någon tydlig fördel har inte visats vid jämförelse med enbart inhalerad kortikosteroid som inledande underhållsbehandling när en eller två kriterier för medelsvår astma saknas. Vanligtvis är inhalationssteroider fortfarande förstahandsval för de flesta patienter. Busalair är inte avsett för behandling vid lätt astma. Busalair 120 mikrogram/20 mikrogram är inte lämpligt till vuxna med svår astma; anpassning till lämplig dos av inhalerad kortikosteroid rekommenderas innan en fast kombination ges till patienter med svår astma.

Särskilda patientgrupper

Äldre (≥ 65 år)

Ingen dosjustering krävs till äldre patienter. Försiktighet ska iakttas vid behandling av äldre eftersom det endast finns begränsad data för effekt och säkerhet av användningen med Busalair i denna patientgrupp.

Nedsatt njur- och leverfunktion

Data saknas för användning av Busalair hos patienter med nedsatt lever eller njurfunktion. Eftersom budesonid och salmeterol till största delen elimineras genom levermetabolism kan en ökad exponering förväntas hos patienter med allvarlig levercirros.

Patienter med lunginfektion

Behovet och dos av inhalationskortikosteroid ska utvärderas hos patienter med aktiv eller latent lungtuberkulos, svamp- och virusinfektioner i luftvägarna

Pediatrisk population

Säkerhet och effekt för Busalair hos barn och ungdomar under 18 år har inte fastställts. Inga data finns tillgängliga för barn under 18 år.

Administreringssätt

Busalair är endast avsett för inhalation.

Busalair kapslar får inte sväljas.

Busalair kapslar med inhalationspulver ska endast användas tillsammans med inhalatorn som medföljer Busalair-förpackningen (se avsnitt 6.6).

Inhalatorn drivs av inandning, vilket innebär att när patienten inhalar genom munstycket, följer substanserna med den inandade luften ner i luftvägarna.

Patienten ska instrueras (se bipacksedeln):

- att noggrant läsa den bruksanvisning som står i bipacksedeln som medföljer varje inhalator.
- att andas in djupt och kraftigt genom munstycket för att säkerställa att en optimal dos når lungorna.
- att aldrig andas ut genom munstycket.
- att sätta tillbaka skyddshylsan på Busalair-inhalatorn efter användning.
- att skölja ur munnen med vatten efter varje inhalering av förskrivna dos för att minimera risken för candidainfektion i munhåla och svalg.

4.3 Kontraindikationer

- Överkänslighet mot de aktiva substanserna eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

4.4 Varningar och försiktighet

Astmabehandling

Behandling av astma ska vanligtvis följa ett stegvist program och patientens kliniska svar och lungfunktionstester ska följas upp.

Busalair är inte avsedd för inledande behandling av astma, förrän behov av en ungefärlig dos av kortikosteroider har utvärderats. Behandling med Busalair ska inte påbörjas under astmaexacerbation, eller vid en akut eller markant försämring av astman.

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

Allvarliga astmarelaterade biverkningar och exacerbationer kan inträffa under behandling med Busalair. Patienter ska ombudjas att fortsätta behandlingen, men uppmanas att kontakta sjukvården om astmasymtomen kvarstår eller försämras efter inledande behandling med Busalair.

Busalair är inte avsedd för behandling av akuta astmasymtom, då en snabb och kortverkande bronkdilaterare ska användas. Patienten ska instrueras att alltid ha sitt anfallskuperande läkemedel tillgängligt för att häva akuta astmaanfall.

Behandling med Busalair, eller budesonid för inhalation eller kompletterande systemiska steroider ska inte avbrytas abrupt på grund av risk för exacerbationer. Nedtrappning bör ske under läkarkontroll.

Paradoxal bronkospasm

Paradoxal bronkospasm kan inträffa med ökad väsande andning och andnöd omedelbart efter dosering. Om patienten upplever paradoxal bronkospasm ska Busalair sättas ut omedelbart, patienten bedömas och alternativ terapi ges om det är nödvändigt. Paradoxal bronkospasm svarar på snabbverkande inhalede bronkdilaterare och bör behandlas genast.

Okontrollerad astma

Ökad användning av separat snabbverkande bronkdilaterare för symptomkupering indikerar en försämring av astmakontrollen och patienten ska följas upp av en läkare.

Om patienten upplever att behandlingen inte ger önskad effekt, eller om den ordinerade dagliga dosen av kombinationen överskrider, ska patienten kontakta sjukvården. Plötslig och progressiv försämrad astmakontroll är potentiellt livshotande, varför patienten ska uppmanas att kontakta akutsjukvården. I sådan situation ska behov av ökad dosering av kortikosteroid eller tillägg av en systemisk antiinflammatorisk behandling övervägas, t. ex. en kur med orala kortikosteroider, eller vid samtidig infektion, även tilläggsbehandling med antibiotika.

Candidainfektion

För att minimera risken för candidainfektion i munhåla och svalg bör patienten instrueras att skölja ur munnen med vatten efter varje doseringstillfälle.

Systempåverkan

Systempåverkan kan förekomma vid inhalationsbehandling med 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). Det är därför viktigt att dosen kortikosteroid i inhalationsform titreras till den lägsta dos vid vilken effektiv symptomkontroll av astman uppnås.

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 vuxna med genomsnittlig dygnsdos inhalede budesonid på 800 mikrogram (uppmätt dos), motsvarande Busalair 240 mikrogram/20 mikrogram 2 gånger dagligen, har inte visat någon signifikant effekt på benmineraltäthet. Det finns information tillgänglig om effekten av högre doser Busalair.

Försiktighet måste iaktas vid behandling av patienter som överförs från systemiskt verkande kortikosteroider till Busalair om misstanke om störd hypofys-binjurebarkfunktion föreligger. Vid övergång från oral terapi till Busalair upplevs en generell lägre systemisk steroideffekt som kan resultera i uppträdande av allergiska reaktioner eller symtom på artrit. De visar sig som rinit, eksem och muskel- och ledsmärta. Specifik behandling bör sättas in för dessa tillstånd. Glukokortikoidinsufficiens bör misstänkas om, i sällsynta fall symtom som trötthet, huvudvärk,

illamående och kräkningar uppkommer. I dessa fall kan det vara nödvändigt att tillfälligt öka dosen orala glukokortikoider.

Fördelen med inhalationsbehandling med budesonid minskar normalt behovet av orala steroider, men för patienter som överförs från orala steroider finns risk för kvardröjande nedsatt binjurereserv under avsevärd tid. Patienter som tidigare behövt höga doser av kortikosteroider i akuta situationer eller långvarig behandling med höga doser inhaled kortikosteroid kan också vara i riskzonen. Situationer som kan utlösa en eventuell akut binjurebarkkris hos patienter är t.ex. trauma, kirurgi, infektion eller snabb dosminskning. Därför bör ytterligare systemiskt kortikosteroid övervägas under perioder av stress, eller vid elektiv kirurgi. Snabb reduktion av steroiddosen kan orsaka akut adrenal kris. Symtom och tecken som kan ses vid akut adrenal kris kan vara otydliga men kan innefatta anorexi, buksmärtor, viktnedgång, trötthet, huvudvärk, illamående, kräkningar, minskad medvetenhetsgrad, konvulsioner, hypotension och hypoglykemi.

I sällsynta fall kan salmeterol orsaka hjärtarytmier, såsom, supraventrikulär takykardi, extrasystolier och förmaksflimmer. Busalair bör användas med försiktighet hos patienter med tyreotoxikos, feokromocytom, diabetes mellitus, obehandlad hypokalemi, hypertrof obstruktiv kardiomyopati, idiopatisk subvalvulär aortstenos, svår hypertoni, aneurysm eller annan allvarlig kardiovaskulär sjukdom som ischemisk hjärtsjukdom, arytmier eller svår hjärtsvikt.

Försiktighet ska iakttas vid behandling av patienter med förlängt QTc-intervall. Salmeterol i sig själv kan orsaka förlängning av QTc-intervallet.

Data från en stor klinisk studie (Salmeterol Multi-Center Asthma Research Trial, SMART) antydde att risken för allvarliga andningsrelaterade biverkningar eller dödsfall ökade hos afroamerikaner, när salmeterol användes jämfört med placebo. Det är inte känt om detta berodde på farmakogenetiska orsaker eller andra faktorer. Patienter med svart afrikansk eller afrokaribisk härkomst ska därför uppmanas att fortsätta behandlingen, men uppsöka sjukvården om astmasymtomen fortsätter vara okontrollerade eller förvärras under behandling med Busalair.

I mycket sällsynta fall har förhöjda blodglukosnivåer rapporterats (se avsnitt 4.8). Detta bör beaktas vid förskrivning till patienter med känd diabetes mellitus. Ytterligare blodglukoskontroller bör övervägas för patienter med diabetes.

Synrubbningar

Synrubbning kan rapporteras vid systemisk och topikal 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 koriorretinopati (CSCR), som har rapporterats efter användning av systemiska och topikala kortikosteroider.

Detta läkemedel innehåller laktos. Patienter med något av följande sällsynta ärftliga tillstånd bör inte använda detta läkemedel: galaktosintolerans, total laktasbrist eller glukos-galaktosmalabsorption.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Inga interaktionsstudier har utförts med Busalair, men nedanstående information återspeglar den information som finns tillgänglig för respektive substans (budesonid och salmeterol).

Interaktioner relevanta för budesonid

Metabolismen av budesonid sker till största delen via CYP3A4, ett av enzymerna i cytokrom P450. Hämmare av detta enzym t.ex. ketokonazol, itraconazol och HIV-proteashämmare kan därför markant öka plasmakoncentrationerna av budesonid.

Samtidig behandling med CYP3A-hämmare och läkemedel som innehåller kobicistat, förväntas öka risken för systemiska biverkningar. Kombinationen ska undvikas såvida inte nyttan uppväger den ökade risken för systemiska biverkningar orsakade av kortikosteroider, och om så är fallet ska patienter övervakas avseende systemiska biverkningar orsakade av kortikosteroider.

Interaktioner relevanta för salmeterol

Potenta CYP3A4-hämmare

Samtidig administrering av ketokonazol (400 mg peroralt en gång dagligen) och salmeterol (inhalation à 50 mikrogram 2 gånger dagligen) till 15 friska försökspersoner under 7 dagar resulterade i en signifikant ökning i plasmakoncentrationen av salmeterol (1,4-faldig ökning i C_{max} och 15-faldig ökning i AUC). Detta kan leda till en ökad incidens av andra systemiska effekter vid salmeterolbehandling (t.ex. förlängt QTc-intervall och palpitationer) jämfört med behandling med salmeterol eller ketokonazol var för sig.

Samtidig administrering av ketokonazol eller andra potenta CYP3A4-hämmare (t ex: itraconazol, telitromycin, ritonavir, atazanavir) bör undvikas såvida inte fördelarna överväger den potentiellt ökade risken för systemiska biverkningar av salmeterolbehandling.

Måttliga CYP3A4-hämmare

Samtidig administrering av erytromycin (500 mg peroralt tre gånger dagligen) och salmeterol (inhalation à 50 mikrogram 2 gånger dagligen) till 15 friska försökspersoner under 6 dagar resulterade i en liten men icke-statistisk signifikant ökning i exponering för salmeterol (1,4-faldig ökning i C_{max} och 1,2-faldig ökning i AUC). Samtidig administrering av erytromycin associerades inte med någon allvarlig biverkning.

Andra läkemedel

β -adrenoceptorantagonister kan försvaga eller hämma effekten av salmeterol. Både icke-selektiva och selektiva β -blockerare ska undvikas såvida inte särskilda skäl föreligger.

Potentiellt allvarlig hypokalemi kan uppstå vid β_2 -agonistbehandling. Särskild försiktighet rekommenderas vid akut svår astma eftersom denna effekt kan förstärkas vid samtidig behandling med xantinderivat, steroider och diuretika eftersom de eventuellt kan potentiera hypokalemisk effekt av β_2 -gonisten. Särskild försiktighet rekommenderas vid instabil astma med varierande användning av anfallskuperande bronkdilaterare, vid akut svår astma eftersom den därmed förknippade risken kan förstärkas vid hypoxi och vid andra tillstånd där sannolikheten för hypokalemi är ökad. Det rekommenderas att kaliumnivåer i serum övervakas under dessa förhållanden.

Samtidig behandling med kinidin, disopyramid, prokainamid, fentiaziner, antihistaminer (terfenadin), monoaminoxidashämmare och tricykliska antidepressiva kan förlänga QTc-intervall och öka risken för ventrikulära arytmier. Dessutom kan L-dopa, L-tyroxin, oxytocin och alkohol försämra den kardiella toleransen för β_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.

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

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Busalair

Det finns inga data från användningen av Busalair eller kombinationsanvändningen med budesonid och salmeterol i gravida kvinnor. Kombinationen har inte testats i reproduktionstoxikologiska studier. Den potentiella risken för människa är okänd. Vid behandling av gravida kvinnor bör alltid den lägsta effektiva dosen av Busalair, som krävs för att upprätthålla tillräcklig astmakontroll användas. Gravida kvinnor ska endast behandlas med Busalair om nyttan för modern överväger risken för fostret. Busalair bör endast ges till gravida kvinnor om nyttan överväger de potentiella riskerna.

Budesonid

En stor mängd data från gravida kvinnor tyder inte på någon biverkning på fostrets/nyfödda barnets hälsa av inhalerat budesonid. Djurstudier har visat på reproduktionstoxikologiska effekter (se avsnitt 5.3). Den potentiella risken för människa är okänd.

Salmeterol

En begränsad mängd data från gravida kvinnor (mindre än 300 graviditeter) tyder inte på någon missbildnings- eller foster/neonataltoxicitet av salmeterol.

Djurstudier har visat på reproduktionstoxikologiska effekter vid höga dosnivåer (se avsnitt 5.3).

Amning

Budesonid utsöndras i låga doser i bröstmjolk. Det är okänt om salmeterol utsöndras i bröstmjolk. Salmeterol utsöndras i modersmjölken hos digivande råttor.

En risk för ammade nyfödda/spädbarn kan inte uteslutas. Läkaren måste besluta om amningen eller behandlingen med Busalair ska avbrytas med hänsyn till fördelen med amning för barnet och fördelen med behandling för kvinnan.

Fertilitet

Data saknas för människa. Reproduktionstoxiska studier har inte visat några effekter på fertiliteten för varken budesonid eller salmeterol

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Busalair har ingen eller försumbar effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Däremot ska man, vid framförandet av fordon eller användning av maskiner, tänka på att tremor kan uppkomma under behandlingen (se avsnitt 4.8).

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

I kliniskt fas III-utvecklingsprogram, var över 854 patienter exponerade för Busalair. Utav dessa patienter var 301 patienter behandlade med Busalair 120 mikrogram/20 mikrogram och 553 patienter med Busalair 240 mikrogram/20 mikrogram. Biverkningarna var vanligtvis lindriga och övergående.

De vanligaste biverkningarna var bronkit, candida, oral kandidos, hypokalemi, tremor, huvudvärk, palpitationer och dysfoni som rapporterades hos >1/100 till <1/10 patienter.

Tabell över biverkningar

Kliniska biverkningar för Busalair som rapporterats av kliniska prövare, är listade nedan.

Biverkningar är klassificerade efter organsystem och frekvens enligt MedDRA: mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$, $<1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1\,000$, $<1/100$), sällsynta $\geq 1/10\,000$, $<1/1\,000$) och ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Organsystem	Frekvens*	Biverkning
Infektioner och infestationer	Mindre vanliga	Blastomykos
	Vanliga	Bronkit, candidainfektion, oral candidainfektion
Metabolism och nutrition	Mindre vanliga	Ökad aptit
	Vanliga	Hypokalemi
Psykiska störningar	Mindre vanliga	Neuros, mardrömmar
Centrala och perifera nervsystemet	Vanliga	Tremor
	Mycket vanliga	Huvudvärk
Hjärtat	Mindre vanliga	Takykardi
	Vanliga	Palpitationer
Blodkär	Mindre vanliga	Hypertension
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	Vanliga	Dysfoni
	Mindre vanliga	Smärta i hals och svalg, halsirritation
Magtarmkanalen	Mindre vanliga	Munntorrhet
Muskuloskeletala systemet och bindväv	Mindre vanliga	Artralgi, muskelspasmer, myalgi
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Mindre vanliga	Trötthet
Undersökningar	Mindre vanliga	Ökat alanin-aminotransferas och gamma-glutamyltransferas

*Biverkningsfrekvensen motsvarar den generella frekvensen från användning av läkemedel innehållande budesonid eller salmeterol som observerats i kliniska studier och erfarenhet tillgänglig efter godkännandet.

Ytterligare information om respektive substans i doskombinationen

Eftersom Busalair innehåller både budesonid och salmeterol, kan samma biverkningsmönster som rapporterats för dessa substanser förekomma. Biverkningar associerade med läkemedel innehållande budesonid och salmeterol observerade i kliniska studier och erfarenhet efter marknadsföring, kan potentiellt förekomma med Busalair och är listade nedan. Frekvenserna är kategoriserade utifrån tillgängliga produktresuméer för budesonid och salmeterol inom EU.

Organsystem	Frekvens	Biverkning
Infektioner och infestationer	Vanliga	Pneumoni
Immunsystemet	Mindre vanliga	Överkänslighetsreaktioner med följande manifestationer: Kutana överkänslighetsreaktioner, utslag, urticaria, pruritus, dermatit, erytem, angioödem (huvudsakligen i ansikte, munhåla och svalg)

	Sällsynta	Överkänslighetsreaktioner med följande manifestationer: anafylaktisk reaktion
	Mycket sällsynta	Överkänslighetsreaktioner med följande manifestationer: Respiratoriska symtom (dyspné och/eller bronkospasm)
Endokrina systemet	Sällsynta	Hypokorticism, hyperkorticism
	Mycket sällsynta	Cushings syndrom, cushingliknande symtombild., binjuresuppression, minskad bentäthet
Metabolism och nutrition	Mycket sällsynta	Hyperglykemi
Psykiska störningar	Mycket sällsynta	Psykomotorisk hyperaktivitet, oro, depression, aggression, beteendestörningar.
Centrala och perifera nervsystem	Mindre vanliga	Yrsel, agitation, rastlöshet, nervositet, sömnstörningar
	Mycket sällsynta	Smakförändringar
Ögon	Mindre vanliga	Dimsyn (se även avsnitt 4.4)
	Mycket sällsynt	Katarakt, glaukom
Hjärta	Sällsynta	Hjärtarytmier: förmaksflimmer, supraventrikulär takykardi, extrasystoli
	Mycket sällsynta	Angina pectoris. Förlängning av QTc-intervallet
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	Mycket vanliga	Nasofaryngit
	Vanliga	Heshet, sinuit, hosta, halsirritation
	Sällsynta	Bronkospasm
	Mycket sällsynta	Paradoxal bronkospasm (se avsnitt 4.4)
Magtarmkanalen	Vanliga	Svårighet att svälja
	Mindre vanliga	Illamående
Hud och subkutan vävnad	Vanliga	Kontusioner
	Mindre vanliga	Blåmärken, utslag, urtikaria, pruritus, dermatit, erytem och angioödem.
Muskuloskeletala systemet och bindväv	Vanliga	Traumatiska frakturer, muskelkramper

P.g.a. innehållet av budesonid kan heshet, kandidos (torsk) i mun och svalg förekomma hos vissa patienter (se avsnitt 4.4).

Paradoxal bronkospasm kan inträffa i mycket sällsynt fall, påverkar upp till 1 av 10 000 användare (se avsnitt 4.4). Svåra astmarelaterade biverkningar och exerbationer kan förekomma under behandlingen med Busalair.

Behandling med β_2 -adrenoceptoragonister kan orsaka ökade halter av insulin, fria fettsyror, glycerol och ketonkroppar i blodet

Pediatrisk population

Eventuella systembiverkningar inkluderar Cushings syndrom, cushingliknande symtombild, binjuresuppression och hämmad längdtillväxt (se avsnitt 4.4). Barn kan också uppleva oro, sömnsvårigheter och beteendestörningar inklusive hyperaktivitet och irritabilitet.

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
www.lakemedelsverket.se

4.9 Överdosering

Data saknas från kliniska studier angående överdosering med Busalair. Överdosering för respektive aktiv substans beskrivs nedan:

Budesonid

Akut överdosering med budesonid, även i höga doser, förväntas inte medföra några kliniska problem. Med kronisk användning i höga doser kan glukokortikosteroida effekter och binjurebarkssuppression uppkomma.

Salmeterol

Tecken och symtom på överdosering med salmeterol är tremor, huvudvärk och takykardi. Rekommenderad antidot är hjärtselektiva betablockare vilka bör ges med försiktighet till patienter med bronkospasm i anamnesen.

Om behandling med Busalair måste sättas ut på grund av en överdos av beta-receptoragonist innehållet, bör byte av steroidbehandling övervägas. Även hypokalemi kan inträffa och tillägg av kalium bör övervägas.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Medel vid obstruktiva luftvägssjukdomar; adrenergika i kombination med kortikosteroider eller övriga medel, exkl. antikolinergika, ATC-kod: R03AK12

Verkningsmekanism och farmakodynamisk effekt

Busalair innehåller salmeterol och budesonid som har olika verkningsmekanismer och visar additiva effekter i reduktion av astmasymtom. Verkningsmekanismen för respektive substans beskrivs nedan.

Budesonid

Budesonid som inhaleras har en glukokortikosteroid antiinflammatorisk effekt i luftvägarna, vilket resulterar i färre astmasymtom och astmaexacerbationer och med färre biverkningar än systemiskt administrerade kortikosteroider. Den exakta verkningsmekanismen för den anti-inflammatoriska effekten är inte känd.

Salmeterol

Salmeterol är en selektiv långverkande (12 timmar) β_2 -adrenoceptoragonist med en lång sidokedja som binder till receptorns "exo-site".

Salmeterol ger en bronkdilaterande effekt under längre tid, minst 12 timmar, än rekommenderade doser av konventionella kortverkande β_2 -agonister.

Klinisk effekt och säkerhet

I kliniska prövningar hos vuxna har tillägg av salmeterol till budesonid visat sig förbättra astmasymtom och lungfunktion jämfört med användning av enbart en inhalationskortokosteroid.

Sju säkerhets- och effektstudier med antingen budesonid 120 mikrogram/salmeterol 20 mikrogram eller budesonid 240 mikrogram/salmeterol 20 mikrogram genomfördes. Tre studier inkluderade en 12-veckors randomiserad aktiv kontrollperiod, två studier inkluderade en oblidad förlängd fas på 12 veckor. En studie var en oblidad förlängningsstudie med en utvärderingsperiod av säkerheten på totalt ett år. Totalt innehöll dessa studier 1329 vuxna patienter med astma.

I en 26-veckors klinisk studie, inklusive en 12-veckors randomiserad, 3-armed parallell studieperiod, blev 375 astmapatienter randomiserade till en av de tre behandlingsgrupperna; budesonid 120 mikrogram/salmeterol 20 mikrogram eller budesonid 240 mikrogram/salmeterol 20 mikrogram eller Pulmicort Turbohaler 2x200 mikrogram. Patienter som fick budesonid/salmeterol jämfördes med de som fick Pulmicort Turbohaler 2x200 mikrogram. Budesonid 120 mikrogram/salmeterol 20 mikrogram och budesonid 240 mikrogram/salmeterol 20 mikrogram förbättrade signifikant PEF, FEV₁, och FVC och ökade signifikant morgonvärde för PEF i högre grad jämfört med enbart Pulmicort Turbohaler 2x200 mikrogram.

Medelprocentig förändring från baslinjen till vecka 12, hos patienter behandlade med budesonid 120 mikrogram/salmeterol 20 mikrogram eller budesonid 240 mikrogram/salmeterol 20 mikrogram eller Pulmicort Turbohaler 2x200 mikrogram

Ändring i medelvärde i morgon PEF mellan	Busalair 120/20 mikrogram b.d. (A)		Busalair 240/20 mikrogram b.d. (B)		Pulmicort Turbohaler 400 mikrogram b.d. (C)		P _{A/B} #	P _{A/C} #	P _{B/C} #
	N	medel±SD	N	medel±SD	N	medel±SD			
Vecka 2 och baslinje	125	35,1±4,12	124	32,5±4,22	122	8,5±2,88	0,534	<0,001	<0,001
Vecka 4 och baslinje	125	44,2±4,80	121	41,3±5,24	118	14,9±3,62	0,536	<0,001	<0,001
Vecka 8 och baslinje	124	51,1±5,39	119	45,8±5,92	117	15,0±4,31	0,321	<0,001	<0,001
Vecka 12 och baslinje	122	54,4±6,00	118	51,4±5,62	115	15,6±4,47	0,522	<0,001	<0,001

N = antal patienter med data

Signifikans i skillnaden i effekt mellan behandlingarna (ANCOVA-modell med baslinjefaktor som kontinuerlig parameter)

Pediatrik population

Säkerheten och effekten av Busalair hos barn har inte fastställts. Europeiska läkemedelsmyndigheten har beviljat undantag från kravet att skicka in studieresultat för Busalair för alla grupper av den pediatrika populationen för astma.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

När salmeterol och budesonid inhalerades i kombination, var farmakokinetiken för respektive substans liknande de som observerats när de aktiva substanserna administrerats var för sig. Det fanns ingen farmakokinetisk interaktion mellan salmeterol och budesonid.

Busalair

Den fasta doskombinationen av budesonid 240 mikrogram och salmeterol 20 mikrogram har jämförts med Pulmicort Turbohaler (budesonid) 400 mikrogram respektive Serevent Diskus (salmeterol) 50 mikrogram i kliniska farmakokinetiska studier.

För salmeterol var den maximala plasmakoncentrationen något högre efter administrering av den fasta kombinationen. För budesonid var maximala plasmakoncentrationen och AUC jämförbara efter administrering av den fasta kombinationen.

Budesonid

Inhalerat budesonid absorberas snabbt och maximal plasmakoncentration uppnås inom 30 minuter efter inhalation. Efter en enskild administrering av två inhalerade doser på 200 mikrogram två gånger dagligen, uppnåddes maximal plasmakoncentration för budesonid på 290 picogram/ml, inom 30 minuter. Budesonid visade en linjär ökning i AUC och C_{max} , vid intag av ökad separat dosering inhalerat budesonid.

Plasmaproteinbindning är cirka 90 % och distributionsvolymen är 3 l/kg för budesonid. Budesonid genomgår en omfattande (ca 90 %) första-passage-metabolism i levern till metaboliter med låg glukokortikosteroid effekt. Glukokortikosteroideffekten för huvudmetaboliterna, 6-beta-hydroxibudesonid och 16-alfa-hydroxiprednisolon, är mindre än 1 % av den för budesonid. Det finns inga indikationer på någon metabolisk interaktion eller någon bortträngningsinteraktion (displacement) mellan salmeterol och budesonid.

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.

Salmeterol

Salmeterol verkar lokalt i lungorna. Det finns endast begränsad farmakokinetisk data tillgänglig för salmeterol på grund av tekniska svårigheter att mäta den aktiva substansen i plasma. Detta beror på de mycket låga plasmakoncentrationerna (cirka 200 pikogram/ml eller lägre) som uppnås efter inhalerad dosering.

Efter enskild administrering med två inhalerade doser på 50 mikrogram två gånger dagligen hos frivilliga, uppmättes salmeterol i plasma inom 10 till 20 minuter; plasmakoncentrationerna var mycket låga, med en högsta koncentration på 230 pikogram/ml. Halveringstiden var ca 4,7 timmar.

Farmakokinetiken för budesonid och salmeterol hos patienter med nedsatt njurfunktion är okänd. exponeringen för budesonid och salmeterol kan vara ökad hos patienter med leversjukdom

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

I prekliniska studier observerades effekt endast vid exponering i doser som överstiger den maximala humana exponeringen, vilket visar på liten klinisk relevans. Den enda säkerhetsaspekten för användning hos människa som framkommit vid djurstudier, där salmeterolxinafoat och budesonid administrerats var för sig, är effekter som förknippas med förstärkta farmakologiska effekter.

Busalair

Säkerhetsaspekten för samtidig användning av salmeterol och budesonid har bedömts i studier på råttor och hund. Tokikologiska fynd i dessa studier med samtidig administrering, var likvärdiga de som observerats med budesonid och salmeterol administrerade var för sig.

Effekter med relevans för människa observerades endast vid exponering i doser som överstiger den maximala humana exponeringen.

Budesonid

Prekliniska data från studier gällande kronisk toxicitet, gentoxicitet och karcinogenicitet, visade inte några särskilda risker för människa i terapeutiska doser. Höga doser av glukokortikosteroider såsom budesonid har visat sig kunna ge upphov till missbildningar såsom gomsplatt och skelettmissbildningar. Dessa resultat förefaller inte ha någon relevans för människa vid rekommenderade doser.

Salmeterol

I reproduktions- och toxicitetsutvecklingsstudier med salmeterolxinafoat, syntes inga effekter hos råttor. Hos kaniner förekom typisk β_2 -agonist embryo/fostertoxisk effekt (gomsplatt, prematur öppning av ögonlocken, transposition av navelartär och ofullständig ossifiering av occipitalbenet) vid exponering av höga doser (ca 20 gånger högre än maximal rekommenderad daglig dos för människa, baserad på jämförelser av AUC).

Långtidsstudier med salmeterolxinafoat inducerade klassrelaterade benigna tumörer i den glatta ovariemuskulaturen hos råttor och i uterus hos möss. Dessa effekter är artspecifika och bedöms därför sakna klinisk relevans. Salmeterolxinafoat har inte visat någon genotoxisk potential i *in vitro* och *in vivo*- analyser.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Kapselinnehåll

Laktosmonohydrat

Laktos

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

3 år

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 30 °C.

Tillslut burken väl. Ljuskänsligt. Fuktkänsligt.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

HDPE-burk försluten med ett skruvlock av polypropylen som innehåller torkmedel. Varje förpackning innehåller en burk med 60 hårda kapslar och en inhalator av plast.

Endosinhalator: Inhalatorn och lock är framställda av akrylnitril-butadien-styren, tryckknapparna av metylmetakrylat-akrylnitril-butadien-styren. Nålar och fjädring är gjorda i rostfritt stål.

Förpackningar om 1, 2 och 3 burkar med 1 inhalator.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

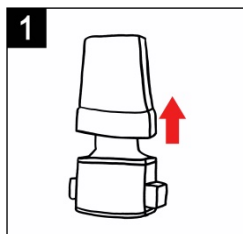
Använd inhalatorn som medföljer i varje ny förpackning.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

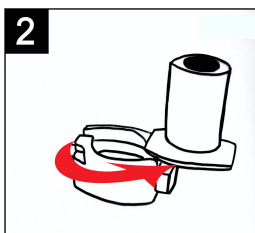
Patienten ska instrueras (se bipacksedeln):

- att noggrant läsa den bruksanvisning som står i bipacksedeln som medföljer varje inhalator.
- att andas in djupt och kraftigt genom munstycket för att säkerställa att en optimal dos når lungorna.
- att aldrig andas ut genom munstycket.
- att sätta tillbaka skyddshylsan på Busalair-inhalatorn efter användning.
- att skölja ur munnen med vatten efter varje inhalering av förskrivna dos för att minimera risken för candidainfektion i munhåla och svalg. Om torsk i munhåla och svalg uppstår bör patienten även skölja ur munnen med vatten efter varje dos som tas vid behov.

Instruktioner för korrekt hantering och användning



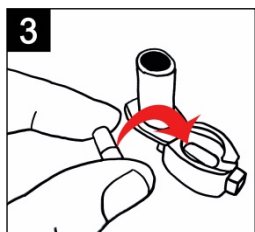
1. Ta av locket



2. Öppna inhalatorn

Håll botten på inhalatorn stadigt och vrid munstycket i moturs riktning.

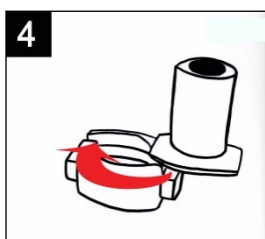
Detta öppnar inhalatorn.



3. Sätt i 1 kapsel:

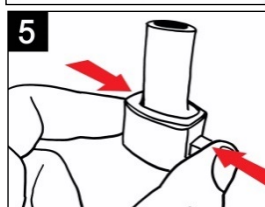
Placera kapseln i inhalatorns behållare.

Placera aldrig en kapsel direkt i munstycket.



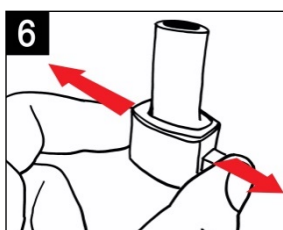
4. Stäng inhalatorn:

Vrid tillbaka munstycket helt.

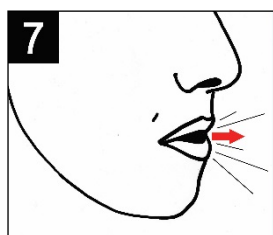


5. Gör hål i kapseln:

- Håll inhalatorn upprätt med munstycket pekandes uppåt.
- Gör hål i kapseln genom att helt trycka in de båda knapparna på sidorna av inhalatorn samtidigt.
- Du bör höra ett "klick" när det blir hål på kapseln.
- Släpp knapparna på sidorna helt.



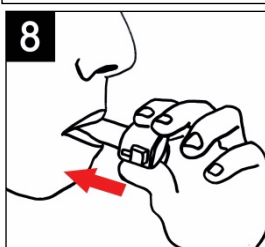
6. Släpp knapparna på sidorna helt.



7. Andas ut:

Andas ut fullständigt innan du placerar munstycket i munnen.

Blås inte in i munstycket.



8. Inhalera läkemedlet:

För att andas in läkemedlet djupt ner i lungorna:

- Håll inhalatorn som det visas på bilden. Knapparna på sidorna ska vara vända åt vänster och höger. Tryck inte på knapparna.
- Placera munstycket i munnen och slut läpparna tätt runt munstycket.
- Gör en snabb och så djup inandning som du kan.

Observera:

När du andas in via inhalatorn, snurrar kapseln runt i behållaren och du kan höra ett snurrande ljud. Du kommer att känna en söt smak när läkemedlet kommer ned i lungorna.

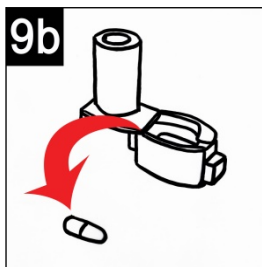


9. Håll andan:

När du har inhaledat läkemedlet:

- Håll andan i minst 5-10 sekunder eller så länge du kan utan svårighet, medan du tar bort inhalatorn från munnen.
- Andas sedan ut.

Efter användning ska du kontrollera om inhalationen var lyckad. Det gör du genom att öppna inhalatorn och se om det fortfarande är något inhalationspulver kvar i kapseln. Om det



är pulver kvar i kapseln, stäng inhalatorn och upprepa steg 7 till 9.

Efter inhalation

När du har inhalerat klart läkemedlet:

- Öppna munstycket igen och avlägsna den tomma kapseln genom att hälla ut den från behållaren. Kasta den tomma kapseln.
- Stäng inhalatorn och sätt tillbaka locket.
- För att minska risken för svampinfektion i mun och svalg, ska du skölja munnen, gurgla med vatten eller borsta dina tänder efter att du använt inhalatorn.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Laboratoires SMB s.a.
Rue de la Pastorale, 26-28
B-1080 Bryssel
Belgien
Tel. +32 (2) 411 48 28
Fax +32 (2) 411 28 28

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

51353
51354

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 2016-03-03
Datum för det förnyat godkännande: 2020-06-18

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2020-06-30

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Läkemedelsverkets webbplats
www.lakemedelsverket.se