

PRODUKTRESUMÉ

1 LÄKEMEDLETS NAMN

Pulmoton 400 mikrogram/12 mikrogram/dos inhalationspulver, avdelad dos

2 KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje blisterremsa med en avdelad dos innehåller 400 mikrogram budesonid och 12 mikrogram formoterol fumaratdihydrat, som motsvarar 380 mikrogram budesonid och 11 mikrogram formoterol fumaratdihydrat inhalerad dos.

Hjälpämne med känd effekt: Varje blisterremsa med en avdelad dos innehåller 12,088 mg laktosmonohydrat.

För fullständig lista över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3 LÄKEMEDELSFORM

Inhalationspulver, avdelad dos.
Vitt pulver.

4 KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Astma

Pulmoton 400 mikrogram/12 mikrogram/dos är indicerad för vuxna för regelbunden behandling av bronkialastma, när kombinationsbehandling (inhalationssteroid och långverkande β_2 -adrenoceptoragonist) är lämplig för:

- Patienter som inte uppnår adekvat symptomkontroll med inhalationssteroid och behovsmedicinering med inhalerad kortverkande β_2 -adrenoceptoragonist.
- eller
- Patienter som redan har adekvat symptomkontroll med inhalationssteroid och långverkande β_2 -adrenoceptoragonist.

Kroniskt obstruktiv lungsjukdom (KOL)

Pulmoton 400 mikrogram/12 mikrogram/dos är indicerad för vuxna i åldern 18 år eller äldre för symptomatisk behandling av patienter med KOL med forcerad expiratorisk volym under en sekund (FEV_1) < 70 % av förväntat värde (efter behandling med bronkdilaterare) och en exacerbationshistorik i anamnesen trots regelbunden behandling med bronkdilaterare (se även avsnitt 4.4).

OBS! Pulmoton 400 mikrogram/12 mikrogram ska enbart användas av vuxna.

4.2 Dosering och administreringssätt

Administreringsväg: För inhalation

Dosering

Astma

Pulmoton 400 mikrogram/12 mikrogram/dos är inte avsett som initial astmabehandling. Doseringen av de i Pulmoton 400 mikrogram/12 mikrogram/dos 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 β_2 -adrenoceptoragonist och/eller kortikosteroid i separata inhalatorer ordineras.

Rekommenderad dosering:

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

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

När symptomkontroll uppnåtts med dosering 2 gånger per dygn kan Pulmoton 400 mikrogram/12 mikrogram/dos, efter att läkare bedömt att en långverkande bronkdilaterare behövs för att nå symptomkontroll, ges 1 gång om dagen för att eftersträva lägsta effektiva dos.

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

Barn och ungdomar under 18 år: Säkerhet och effekt för Pulmoton 400 mikrogram/12 mikrogram/dos för barn och ungdomar har ännu inte fastställts. Inga data finns tillgängliga.

Pulmoton 400 mikrogram/12 mikrogram/dos ska användas enbart som underhållsbehandling. För underhålls- och vidbehovsbehandling finns lägre styrkor att tillgå (200 mikrogram/6 mikrogram/inhalation och 100 mikrogram/6 mikrogram/inhalation).

KOL

Rekommenderad dosering:

Vuxna: 1 inhalation 2 gånger per dygn.

Allmänt

Speciella patientgrupper:

Ingen dosjustering krävs till äldre patienter. Erfarenhet från behandling av patienter med nedsatt lever- eller njurfunktion saknas för budesonid och formoterol. Eftersom budesonid och formoterol elimineras till största delen genom levermetabolism kan en ökad exponering förväntas hos patienter med allvarlig levercirros.

Administreringssätt

Instruktioner för korrekt användning av Elpenhaler:

Denna Elpenhaler-inhalator är avsedd för intag av läkemedel i form av torrt pulver och speciellt utformade blister som används med den aktuella inhalatorn. Varje dos förvaras i blistern på en specialutformad blisterremsa med avdelade doser. De två läkemedlen utgör ett kombinationsläkemedel. Varje blister innehåller en (1) dos av kombinationsläkemedlet (avdelad dos).

Observera: Det är viktigt att instruera patienten:

- läs noga igenom anvisningarna i bipacksedeln som medföljer Pulmoton 400 mikrogram/12 mikrogram/dos

- andas in långsamt och djupt genom munstycket för att få en optimal dos i lungorna.
- andas aldrig ut genom munstycket.
- sätt tillbaka skyddet på Elpenhaler inhalatorn efter användning.
- skölj munnen med vatten efter inhalering av underhållsdosen för att minimera risken för orofaryngeal candidiasis (torsk).

Det kan hända att patienten inte känner någon smak eller på annat sätt märker läkemedlet eftersom mängden av de verksamma ämnena i varje dos är mycket liten.

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

Doseringsråd

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

Patienten ska instrueras att alltid ha sin vidbehovsmedicin bronkdilaterare tillgänglig.

Patienten bör påminnas om att dagligen ta sin underhållsdos av Pulmoton 400 mikrogram/12 mikrogram/dos enligt läkarens ordination, även vid symtomfrihet.

För att minimera risken för Candidainfektion i munhåla och svalg (se avsnitt 4.8) bör patienten instrueras att skölja ur munnen med vatten efter varje doseringstillfälle.

Vid utsättning av medicineringen rekommenderas nedtrappning av dosen istället för abrupt utsättning.

Försämring av sjukdom

Allvarliga astmarelaterade biverkningar och exacerbationer kan inträffa under behandling med Pulmoton 400 mikrogram/12 mikrogram/dos. Patienter ska uppmanas att fortsätta behandlingen men samtidigt rådgöra med läkare om astmasymtomen kvarstår eller försämras efter initiering av behandling med Pulmoton 400 mikrogram/12 mikrogram/dos.

Om patienten upplever att behandlingen inte ger önskad effekt, eller om den ordinerade dagliga maxdosen av Pulmoton 400 mikrogram/12 mikrogram/dos överskrids, ska patienten uppmanas att kontakta läkare (se avsnitt 4.2). Ökad användning av kortverkande bronkdilaterare för att lindra astmasymtomen tyder på försämrad sjukdomskontroll och en omvärdering av behandlingen bör göras. Plötslig och progressiv försämrad kontroll av astma eller KOL är potentiellt livshotande, varför patienten ska uppmanas att kontakta läkare för bedömning. Ökad dosering av kortikosteroid bör övervägas, t ex en kur orala kortikosteroider, och vid samtidig infektion också tilläggsbehandling med antibiotika.

Behandling med Pulmoton 400 mikrogram/12 mikrogram/dos ska inte påbörjas under en akut svår astmaexacerbation eller vid en akut eller markant försämring av astman.

Övergång från oral behandling

Försiktighet måste iakttas vid behandling av patienter som överförs från systemiskt verkande kortikosteroider till Pulmoton 400 mikrogram/12 mikrogram/dos om misstanke om störd hypofys-binjurebarkfunktion föreligger.

Inhalationsbehandling med budesonid minskar normalt behovet av orala steroider, men hos patienter som överförs från orala steroider finns risk för kvardröjande nedsatt binjurereserv 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.

Under övergång från oral terapi till Pulmoton 400 mikrogram/12 mikrogram/dos upplevs en generellt lägre systemisk steroideffekt som kan resultera i uppträdande av allergiska reaktioner eller symtom på artrit. De visar sig som 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.

Hjälpämnen

Pulmoton 400 mikrogram/12 mikrogram/dos innehåller laktosmonohydrat (mindre än 1 mg per inhalation). Denna mängd orsakar vanligtvis inga problem för laktosintoleranta personer. Hjälpämnet laktos innehåller små mängder mjölkprotein, vilket kan orsaka allergiska reaktioner.

Interaktioner med andra läkemedel

Samtidig behandling med itraconazol, ritonavir eller andra potenta CYP3A4-hämmande läkemedel bör undvikas. Om så ej är möjligt bör tidsintervallet mellan administreringarna av läkemedlen vara så långt som möjligt (se 4.5).

Försiktighet vid särskilda sjukdomar

Pulmoton 400 mikrogram/12 mikrogram/dos 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, takykarytmi eller svår hjärtsvikt.

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

Potentiellt allvarlig hypokalemi kan uppstå vid β_2 -adrenoceptoragonist terapi i höga doser. Samtidig behandling med β_2 -adrenoceptoragonister och läkemedel som kan inducera hypokalemi eller potentiella hypokalemiska effekter, t ex xantinderivat, steroider och diuretika kan potentiella en eventuell hypokalemisk effekt av β_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 β_2 -adrenoceptoragonister bör utökade blodglukosmätningar övervägas för patienter med diabetes.

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

Systemiska effekter

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).

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 inhalerad 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 budesonid och formoterol.

Synrubbningar kan rapporteras vid systemisk och topikal användning av kortikosteroider. Om en patient upplever symtom som dimsyn eller andra synrubbningar bör patienten remitteras till en oftalmolog för utvärdering av möjliga orsaker, som kan omfatta katarakt, glaukom eller sällsynta sjukdomar som central serös korioretinopati (CSCR), som har rapporterats efter systemisk och topikal användning av kortikosteroider.

Binjurefunktion

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

Långvarig behandling med höga doser inhalerad 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, buksmärtor, viktnedgång, trötthet, huvudvärk, illamående, kräkningar, minskad medvetenhetsgrad, konvulsioner, hypotension och hypoglykemi.

Paradoxal bronkospasm

Som vid annan inhalationsterapi kan paradoxal bronkospasm inträffa med ökad väsande andning och andnöd omedelbart efter dosering. Om patienten upplever paradoxal bronkospasm ska Pulmoton 400 mikrogram/12 mikrogram/dos sättas ut omedelbart, behandlingen omvärderas och alternativ terapi ges om det är nödvändigt. Paradoxal bronkospasm svarar på snabbverkande inhalerade bronkdilaterare och ska användas för behandling genast (se avsnitt 4.8).

Det rekommenderas att längden hos barn som får långvarig behandling med inhalede kortikosteroider regelbundet kontrolleras. Om tillväxten avtar, ska behandlingen utvärderas på nytt med målsättning att minska dosen inhaled kortikosteroid till lägsta möjliga dos vid vilken effektiv astmakontroll kan bibehållas. Fördelarna med kortikosteroidbehandling och den möjliga risken för tillväxthämning måste noggrant vägas mot varandra. Dessutom ska remittering av patienten till en pediatrik lungspecialist övervägas.

Begränsade 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.

KOL- population

Det finns inga data från kliniska studier av budesonid/formoterol tillgängliga för KOL-patienter med $FEV_1 > 50$ % förväntat värde före bronkdilaterare och med $FEV_1 < 70$ % förväntat värde efter bronkdilaterare (se avsnitt 5.1).

En ökning av incidensen av pneumoni, inklusive pneumoni som kräver inläggning på sjukhus, har observerats hos patienter med KOL som får inhaled kortikosteroider. Det finns viss evidens för en ökad risk för pneumoni vid höjningar av steroiddosen, men detta har inte slutgiltigt påvisats i alla studier.

Det finns ingen slutgiltig klinisk evidens för skillnader inom klassen inhaled kortikosteroider när det gäller pneumoniriskens storleksordning.

Läkare bör vara fortsatt vaksamma när det gäller möjlig utveckling av pneumoni hos patienter med KOL eftersom de kliniska tecknen på sådana infektioner överlappar symtomen på KOL-exacerbationer.

Risikfaktorer för pneumoni hos patienter med KOL inkluderar nuvarande rökning, hög ålder, lågt kroppsmasseindex (BMI) och allvarlig KOL.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Farmakokinetiska interaktioner

Det är sannolikt att potenta hämmare av CYP3A4 (t.ex. ketokonazol, itraconazol, vorikonazol, posakonazol, klaritromycin, telitromycin, nefazodon 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 (se avsnitt 4.4).

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).

Farmakodynamiska interaktioner

Beta-adrenerga blockerare kan försvaga eller upphäva effekten av formoterol.

Pulmoton 400 mikrogram/12 mikrogram/dos ska därför ej ges tillsammans med beta-adrenerga blockerare (inklusive ögondroppar) såvida ej 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 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.

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.

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

Pediatrik population

Interaktionsstudier har endast utförts för vuxna.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

För 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.

Klinisk erfarenhet från behandling med formoterol under graviditet är begränsad. 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 Pulmoton 400 mikrogram/12 mikrogram/dos 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 bröstmjolk. Inom terapeutiska doser förväntas dock ingen påverkan på det ammade barnet. Det är inte känt om formoterol passerar över i human bröstmjolk. Hos råttor

har små mängder formoterol uppmäts i bröstmjolk. Behandling med Pulmoton 400 mikrogram/12 mikrogram/dos av kvinnor som ammar ska endast övervägas om den förväntade nyttan för modern överväger varje tänkbar risk för barnet.

Fertilitet

Det finns inga uppgifter gällande den potentiella effekten av budesonid på fertilitet. Reproduktionsstudier på djur har visat att formoterol kan ge en något nedsatt fertilitet hos hanrätter vid hög systemisk exponering (se avsnitt 5.3).

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Pulmoton 400 mikrogram/12 mikrogram/dos har inga eller obetydliga effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

4.8 Biverkningar

Eftersom Pulmoton 400 mikrogram/12 mikrogram/dos 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 β_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

<u>Klassificering av organsystem</u>	<u>Frekvens</u>	<u>Biverkning</u>
Infektioner och infestationer	Vanlig	Candidainfektioner i munhåla och svalg Pneumoni (hos KOL-patienter)
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, bröstorg och mediastinum	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. Om candidainfektion i munhåla och svalg inträffar bör patienter även skölja ur sina munnar med vatten efter vidbehovsinhalationerna.

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. Pulmoton 400 mikrogram/12 mikrogram/dos 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 β_2 -adrenoceptoragonister kan orsaka ökade halter i blodet av insulin, fria fettsyror, glycerol och ketonkroppar.

Pediatrik population

Det rekommenderas att längden övervakas regelbundet för barn som får en längre 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 till:

Läkemedelsverket
Box 26
751 03 Uppsala
www.lakemedelsverket.se.

4.9 Överdoser

En överdos av formoterol leder sannolikt till effekter typiska för β_2 -adrenoceptoragonister: Tremor, huvudvärk, hjärklappning. Från enskilda fall har följande symtom rapporterats:

takykardi, hyperglukemi, hypokalemi, förlängt QTc-intervall, arytmier, illamående och kräkningar. Stödjande och symtomatisk behandling rekommenderas. En dos på 90 mikrogram given under tre timmar till patienter med akut bronk obstruktion 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 Pulmoton 400 mikrogram/12 mikrogram/dosbehandlingen 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: Medel vid obstruktiva luftvägssjukdomar: Adrenergika, inhalationer.
ATC-kod: R03AK07

Verkningsmekanism och farmakodynamisk effekt

Pulmoton 400 mikrogram/12 mikrogram/dos innehåller budesonid och formoterol, vilka har olika verkningsmekanismer och visar additiva effekter med avseende på reduktion av astmaexacerbationer. Verkningsmekanismen för respektive substans beskrivs nedan.

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 anti-inflammatoriska effekten av glukokortikosteroider är inte känd.

Formoterol

Formoterol är en selektiv β_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

Astma

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 β_2 -adrenoceptoragonist för vidbehovsanvändning. Det fanns inga tecken på en minskad antiastmatisk effekt med tiden.

Två 12-veckors pediatrika studier har utförts där 265 barn i åldern 6–11 år behandlades med en underhållsdos av budesonid/formoterol (två inhalationer på 80 mikrogram/4,5 mikrogram/inhalation två gånger dagligen) och en kortverkande β_2 -adrenoceptoragonist för vidbehovsanvändning. I både studierna förbättrades lungfunktionen och behandlingen tolererades väl jämfört med motsvarande dos av enbart budesonid.

KOL

I två 12-månadersstudier utvärderades effekten på lungfunktion och antal exacerbationer (definierat som kurer av orala steroider och/eller antibiotika och/eller sjukhusinläggningar) hos patienter med måttlig till svår KOL. Inklusionskriterier för båda studierna var $FEV_1 < 50$ % förväntat värde före bronkdilaterare. Median FEV_1 efter bronkdilaterare vid inklusion i studierna var 42 % av förväntat värde. Medelantalet exacerbationer per år (definierat som ovan) var signifikant reducerat med budesonid/formoterol jämfört med behandling med enbart formoterol eller placebo (medelantal 1,4 jämfört med 1,8-1,9 i placebo/formoterol gruppen). Medelantalet dagar med orala kortikosteroider/patient under de 12 månaderna var reducerad i budesonid/formoterol gruppen (7-8 dagar/patient/år jämfört med 11-12 och 9-12 dagar i placebo respektive formoterol grupperna). För ändringar i lungfunktionsparametrar, såsom FEV_1 , var budesonid/formoterol inte bättre än behandling med enbart formoterol.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

I farmakokinetiska studier med och utan kolblockering, utvärderades Pulmoton 400 mikrogram/12 mikrogram/dos Elpenhaler genom jämförelse med en alternativ godkänd inhalator med en kombination av fasta doser som innehåller samma aktiva substanser, budesonid och formoterol och har visat sig vara likvärdig för både systemisk exponering (säkerhet) och lungdeposition (effekt). *In vitro*-data med Pulmoton 400 mikrogram/12 mikrogram/dos Elpenhaler visade en inhalerad medeldos på 380 mikrogram/11 mikrogram för en märkt dos på 400 mikrogram/12 mikrogram. Följande inhalation av kombinationen budesonid/formoterol via Elpenhaler under depositionsstudier *in vitro*, varierade lungdepositionen av budesonid mellan 31 % och 45 % av den inhälerade dosen, och den genomsnittliga lungdepositionen av formoterol efter inhalation varierade mellan 35 % och 50 % av den inhälerade dosen.

Absorption

Den fixa kombinationen 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 kortisol-suppression 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.

Kliniska studier med Pulmoton 400 mikrogram/12 mikrogram/dos Elpenhaler visade att inhalerad budesonid snabbt absorberas och den maximala plasmakoncentrationen erhålles inom 30 minuter efter inhalationen, medan inhalerat formoterol snabbt absorberas och den maximala plasmakoncentrationen nås inom 10 minuter efter inhalationen.

Enligt litteraturen är den systemiska biotillgängligheten av inhalerat budesonid ca 49 % av den levererade dosen, medan den systemiska biotillgängligheten av inhalerat formoterol är ca 61 % av den levererade dosen.

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.

Eliminering

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 och formoterols farmakokinetik hos barn och 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 administrerad dos.

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 på djur har kortikosteroider, såsom budesonid, visat sig kunna ge upphov till missbildningar av olika slag (gomspaltor, skelettmisbildningar). 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 (som innehåller mjölkprotein)

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

2 år

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvara vid högst 25 °C

6.5 Förpackningstyp och innehåll

En vit plastinhalator som innehåller blisterremsor av aluminiumfolie med 60 avdelade doser, som är förpackade tillsammans i en kartong med bipacksedeln.

Förpackning 60 doser: 1 inhalator med 60 doser

Eller

Tre vita plastinhalatorer med blisterremsor av aluminiumfolie med 60 avdelade doser, som är förpackade tillsammans i en kartong med bipacksedeln..

Förpackning 180 doser: 3 inhalatorer med 60 doser.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras

6.6 Särskilda anvisningar för destruktions

Inga särskilda anvisningar.

7 INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

ELPEN Pharmaceutical Co. Inc.
95 Marathonos Ave., 19009, Pikermi
Attica, Grekland

8 NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

51046

9 DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

2015-12-16/2020-06-02

10 DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2022-11-01