

## Bufomix Easyhaler

**M R F****Orion Pharma**

Inhalationspulver 320 mikrogram/9 mikrogram/inhalation  
(Vitt till gulaktigt pulver)

Adrenergika och övriga medel vid obstruktiva luftvägssjukdomar

### **Aktiva substanser (i bokstavsordning):**

Budesonid

Formoterol

### **ATC-kod:**

R03AK07

Läkemedel från Orion Pharma omfattas av  
Läkemedelsförsäkringen.

**FASS-text:** *Denna text är avsedd för vårdpersonal.*

*Texten är baserad på produktresumé: 2022-10-21.*

## **Indikationer**

**Astma**

Bufomix Easyhaler är indicerad till vuxna och ungdomar (från 12 år) 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.

### **Kroniskt Obstruktiv Lungsjukdom (KOL)**

Bufomix Easyhaler är indicerad till vuxna från 18 års ålder för symtomatisk behandling av patienter med KOL med forcerad expiratorisk volym under 1 sekund ( $FEV_1$ ) < 70 % av förväntat värde (efter bronkdilaterare) och exacerbationer i anamnesen trots regelbunden behandling med bronkdilaterare (se även Varningar och försiktighet).

### **Kontraindikationer**

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

### **Dosering**

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 ordinerar.

*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.

*Ungdomar (12-17 år):* 1 inhalation 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 symtomkontroll uppnås. När symtomkontroll bibehållits under en längre tid med lägsta rekommenderade dos, kan nästa steg vara ett försök med enbart inhalationssteroid.

När symtomkontroll uppnåtts med dosering 2 gånger per dygn kan Bufomix Easyhaler, efter att läkare bedömt att en långverkande bronkdilaterare i kombination med en inhalerad kortikosteroid behövs för att nå symtomkontroll, 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 (från 6 år):* En lägre styrka (80 mikrogram/4,5 mikrogram/inhalation) finns tillgänglig för barn 6- 11 år.

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

Bufomix Easyhaler 320 mikrogram/9 mikrogram/inhalation ska enbart användas som underhållsbehandling. För underhålls- och vidbehovsbehandling finns lägre styrkor att tillgå (160 mikrogram/4,5 mikrogram/inhalation). För underhålls- och vidbehovsbehandling finns lägre styrkor att tillgå (160 mikrogram/4,5 mikrogram/inhalation och 80 mikrogram/4,5 mikrogram/inhalation).

För doser som inte kan uppnås med Bufomix Easyhaler, finns läkemedel med andra styrkor av budesonid/formoterol tillgängliga.

## **KOL**

*Rekommenderade doser:*

Vuxna: 1 inhalation 2 gånger dagligen.

## **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 ska patienten instrueras 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 ska patienten instrueras 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.

## **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 avsnitt Dosering). 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. 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 vidbehovsmedicin tillgänglig.

Patienten bör påminnas om att dagligen ta sin underhållsdos av Bufomix Easyhaler enligt läkarens ordination, även vid symtomfrihet.

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 Dosering).

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.

Det finns inga kliniska studiedata på kombinationsprodukter med budesonid/formoterol för KOL-patienter med en  $FEV_1 > 50\%$  av förväntat värde före bronkdilaterare och med en  $FEV_1 < 70\%$  av förväntat värde efter bronkdilaterare (se avsnitt Farmakodynamik).

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 inhalerade bronkdilaterare och ska användas för behandling genast (se avsnitt Biverkningar).

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 Biverkningar).

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 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.

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 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.

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, viktninskning, trötthet, huvudvärk, illamående, kräkningar, minskad medvetenhetsgrad, konvulsioner, hypotension och hypoglykemi.

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

Under övergång från oral terapi till Bufomix Easyhaler upplevs en generellt lägre systemisk steroideffekt som kan resultera i uppträdande av allergiska reaktioner eller symtom på artrit, såsom rinit, eksem och muskel- och ledsmärtor. 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 Biverkningar) bör patienten instrueras att skölja ur munnen med vatten efter varje underhållsdoseringstillfälle.

Samtidig behandling med itrakonazol, ritonavir eller andra potenta CYP3A-hämmande läkemedel bör undvikas (se Interaktioner). Om detta ej är möjligt bör tidsintervallet mellan administreringarna av läkemedlen vara så långt som möjligt.

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

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

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 potentiera en hypokalemisk effekt, t ex xantinderivat, steroider och diuretika kan potentiera 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.

### *Pneumoni hos patienter med KOL*

En ökning av incidensen av pneumoni, inklusive pneumoni som kräver inläggning på sjukhus, har observerats hos patienter med KOL som får inhalede 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 inhalede 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.

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

Bufomix Easyhaler innehåller ca 8 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 noga 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 inhalerad 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.

### **Interaktioner**

#### *Farmakokinetiska interaktioner*

Det är sannolikt att potenta hämmare av CYP3A4 (t.ex. ketokonazol, itraconazol, voriconazol, 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 (se Varningar och försiktighet).

Den potenta CYP3A-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 itrakonazol, 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 Varningar och försiktighet).

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

### **Pediatrisk population**

Interaktionsstudier har endast utförts på vuxna.

## Graviditet

För Bufomix Easyhaler eller samtidig behandling med formoterol och budesonid saknas data från behandling av gravida kvinnor. Data från en embryonal-/fosterutvecklingsstudie på råtta 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 Prekliniska uppgifter).

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 Prekliniska uppgifter), 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 nytta 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 uppmätts i bröstmjolk. 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 Prekliniska uppgifter).

## **Trafik**

Bufomix Easyhaler har ingen eller försumbar effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

## **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

| Klassificering av organsystem      | Frekvens        | Biverkning                                                                                                                              |
|------------------------------------|-----------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 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   |                                                                                                                                         |

| Klassificering av organsystem           | Frekvens        | Biverkning                                                                                 |
|-----------------------------------------|-----------------|--------------------------------------------------------------------------------------------|
| Hjärtat                                 | Mycket sällsynt | Dimsyn (se även avsnitt Varningar och försiktighet)                                        |
|                                         | Vanlig          | Katarakt och glaukom                                                                       |
|                                         | Mindre vanlig   | Palpitationer                                                                              |
|                                         | Sällsynt        | Takykardi<br>Hjärtarytmier, t.ex. förmaksflimmer, supraventrikulär takykardi, extrasystoli |
| Blodkärl                                | Mycket sällsynt | Angina pectoris.<br>Förlängning av QTc-intervallet                                         |
|                                         | Mycket sällsynt | Variationer i blodtryck                                                                    |
|                                         | Vanlig          | Lätt halsirritation, hosta, dysfoni inklusive heshet                                       |
| Andningsvägar, bröstorg och mediastrium | Sällsynt        | Bronkospasm                                                                                |
| Magtarmkanalen                          | Mindre vanlig   | Illamående                                                                                 |
| Hud och subkutan vävnad                 | Mindre vanlig   | Blåmärken                                                                                  |
| Muskuloskeletalsystemet 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 doseringstillfälle vilket minimerar infektionsrisken. Candidainfektion i munhåla och svalg svarar

vanligen på topikal antimykotisk behandling utan att inhalationsbehandling av kortikosteroid behöver avbrytas.

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 Varningar och försiktighet).

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.

### **Pediatrisk population**

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

### **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)

## Överdoser

En överdos av formoterol leder sannolikt till effekter typiska för  $\beta_2$ -adrenoceptoragonister: tremor, huvudvärk, hjärklappning. Från enskilda fall har följande symtom rapporterats: takykardi, hyperglukemi, hypokalemi, förlängt QTc-intervall, arytm, illamående och kräkningar. Stödjande och symptomatisk 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.

## Farmakodynamik

*Verkningsmekanism och farmakodynamisk effekt*

Bufomix Easyhaler 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 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**

### **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  $\beta$ 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 per 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.

## **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 måttligt till svår KOL. Inklusionskriterierna för båda studierna var  $FEV_1 < 50\%$  av 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.

## **Farmakokinetik**

## *Absorption*

Bufomix Easyhaler och Symbicort Turbuhaler fixa kombination av budesonid och formoterol har visats vara bioekvivalenta med avseende på total systemisk exponering och exponering via lungorna. Symbicort Turbuhaler fixa 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 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. 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.

### *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 eller 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 den administrerade dosen.

## **Prekliniska uppgifter**

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.

## **Innehåll**

Varje avgiven dos (den dos som lämnar munstycket) innehåller 320 mikrogram budesonid per inhalation och 9 mikrogram formoterolfumaratdihydrat per inhalation.

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

Hjälpämne med känd effekt: Laktosmonohydrat 7600 mikrogram per angiven dos.

Laktosmonohydrat (vilket innehåller mjölkprotein).

## **Blandbarhet**

Ej relevant.

## **Miljöpåverkan**

*Miljöinformationen för budesonid är framtagen av företaget Vifor Pharma för Budenofalk, Budenofalk®, Jorveza*

Miljörisk: Användning av budesonid har bedömts medföra försumbar risk för miljöpåverkan.

Nedbrytning: Budesonid är potentiellt persistent.

Bioackumulering: Budesonid har låg potential att bioackumuleras.

## **Detaljerad miljöinformation**

$$\text{PEC/PNEC} = 0.011/8.6 = 0.0013$$

$$\text{PEC/PNEC} \leq 0.1$$

## **Environmental Risk Classification**

## ***Predicted Environmental Concentration (PEC)***

PEC is based on following data and calculated using the equation outlined in the fass.se guidance (Ref 1):

$$\text{PEC } (\mu\text{g/L}) = (A \cdot 10^9 \cdot (100 - R)) / (365 \cdot P \cdot V \cdot D \cdot 100)$$

$$\text{PEC } (\mu\text{g/L}) = 1.5 \cdot 10^{-6} \cdot A \cdot (100 - R)$$

A (Kg/year) = 70.1 kg total sold amount API in Sweden year 2019, data from IQVIA.

R (%) = removal rate (due to loss by adsorption to sludge particles, by volatilization, hydrolysis or biodegradation) = 0

P = number of inhabitants in Sweden =  $9 \cdot 10^6$

V (L/day) = volume of wastewater per capita and day = 200 (default, Ref. 1)

D = factor for dilution of wastewater by surface water flow = 10 (default, Ref. 1)

(Note: The factor  $10^9$  converts the quantity used from kg to  $\mu\text{g}$ )

$$\text{PEC} = 1.5 \cdot 10^{-6} \cdot 70.1 \cdot (100 - 0) = 0.011 \mu\text{g/L}$$

## **Metabolism and excretion**

After oral inhalation budesonide undergoes an extensive degree (>90%) of biotransformation to metabolites of low corticosteroid activity on first passage through the liver. The activity of the major metabolites, 6 $\beta$ -hydroxy-budesonide and 16 $\alpha$ -hydroxy-prednisolone, is less than 1% of the parent

compound. The plasma elimination half-life is approximately 4 hours. No or trace amounts of unchanged drug were found in the urine after intravenous administration (Ref. 2).

Only trace amounts of budesonide are excreted unchanged in the urine of patients. As such, environmental exposure of budesonide resulting from patient use is expected to be negligible; however, the PEC does not take into consideration metabolism and therefore provides a worst-case exposure scenario.

### PNEC (Predicted No Effect Concentration) Ecotoxicity Data

| Study Type                                                                             | Method   | Result                                                                                                                                                                                                           | Reference |
|----------------------------------------------------------------------------------------|----------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| Toxicity to green algae, <i>Pseudokirchinella subcapitata</i> , growth inhibition test | OECD 201 | 72 hour NOEC <sub>(g)</sub> = 5.6 mg/L<br>72 hour LOEC <sub>(g)</sub> = 8.6 mg/L<br>72 hour EC50 <sub>(gr)</sub> > 8.6 mg/L<br>72 hour NOEC <sub>(b)</sub> = 5.6 mg/L<br>72 hour LOEC <sub>(bi)</sub> = 8.6 mg/L | 3         |

| Study Type                                                   | Method   | Result                                         | Reference |
|--------------------------------------------------------------|----------|------------------------------------------------|-----------|
|                                                              |          | 72 hour EC50 <sub>(biomass)</sub> > 8.6 mg/L   |           |
| Acute toxicity to the giant water flea, <i>Daphnia magna</i> | OECD 202 | 48 hour EC50 <sub>(immobility)</sub> > 14 mg/L | 4         |
| Acute toxicity to Rainbow Trout, <i>Oncorhynchus mykiss</i>  | OECD 203 | 96 hour LC50 <sub>(mortality)</sub> > 13 mg/L  | 5         |

NOEC No Observed Effect Concentration

LOEC Lowest Observed Effect Concentration

EC50 the concentration of the test substance that results in a 50% effect

LC50 the concentration of the test substance that results in a 50% mortality

### Environmental risk classification (PEC/PNEC ratio)

Short-term tests have been undertaken for species from three trophic levels, based on internationally accepted guidelines. For all three species, the EC50 values were greater than the highest test concentration and the limit of solubility of budesonide in the test medium. Therefore, to obtain a worst case PNEC value, the lowest limit of solubility of budesonide in the test media, reported for the algal study, is used. The PNEC is based on the lowest >EC50 value 8.6 mg/L (equivalent to 8600 µg/L) and an assessment factor of 1000 is applied, in accordance with ECHA guidance (Ref. 6).

$$\text{PNEC} = 8600 / 1000 = 8.6 \mu\text{g/L}$$

### Environmental risk classification (PEC/PNEC ratio)

$$\text{PEC} = 0.011 \mu\text{g/L}$$

$$\text{PNEC} = 8.6 \mu\text{g/L}$$

$$\text{PEC/PNEC} = 1.3 \times 10^{-3}$$

The PEC/PNEC ratio is  $< 0.1$  which justifies the phrase "Use of budesonide has been considered to result in insignificant environmental risk".

In Swedish: "Användning av budesonid har bedömts medföra försumbar risk för miljöpåverkan" under the heading "Miljörisk".

### Environmental Fate Data

Budesonide is extensively metabolized ( $>90\%$ ), and only trace amounts of budesonide are excreted unchanged in the urine of patients. As such, environmental exposure of budesonide resulting from patient use is expected to be negligible. Budesonide cannot be considered as readily biodegradable and based on the octanol-water partition coefficient the risk of bioaccumulation in aquatic organisms is low.

### Environmental Fate Data for Budesonide

| Study Type             | Method   | Result                                                       | Reference |
|------------------------|----------|--------------------------------------------------------------|-----------|
| Aerobic biodegradation | OECD301E | Degradation after 7 days $<8\%$<br>Not readily biodegradable | 7         |

## Degradation

### Biotic degradation

Budesonide is not biologically readily biodegradable (Ref. 7). Since data from further degradation tests is lacking, the phrase 'Budesonide is potentially persistent' is used under the heading Biodegradation.

In Swedish: "Läkemedlet är potentiellt persistent" under the heading "Nedbrytning".

### Bioaccumulation

Budesonide is not ionisable within the environmentally relevant pH range. The Log octanol-water partition coefficient is 3.3, measured at pH 7.4. Since  $\text{Log } P < 4$ , budesonide has low potential to bioaccumulate and the phrase "Budesonide has low potential for bioaccumulation" is assigned.

In Swedish: Budesonid har låg potential att bioackumuleras" under the heading 'Bioackumulering'.

## Physical Chemistry Data

| Study Type                          | Method  | Result           | Reference |
|-------------------------------------|---------|------------------|-----------|
| Solubility Water                    | Unknown | 14 mg/L at 25 °C | 8         |
| Octanol-Water Partition Coefficient | Unknown | Log Kow = 3.3    |           |

## References

1. Fass.se (2012). Environmental classification of pharmaceuticals at [www.fass.se](http://www.fass.se): Guidance for pharmaceutical companies [https://www.fass.se/pdf/Environmental\\_classification\\_of\\_pharmace.pdf](https://www.fass.se/pdf/Environmental_classification_of_pharmace.pdf)
2. Investigator's Brochure. Drug Substance Budesonide/formoterol. Project Code D5890000000. Edition Number 9. Date 31 May 2016.
3. Budesonide: Toxicity to the green alga *Selenastrum capricornutum*. Bowles A.J. Brixham Environmental Laboratory Report BL8078/B. May 2005.
4. Budesonide: Acute toxicity to *Daphnia magna*. Bowles A.J. Brixham Environmental Laboratory Report BL8079/B. May 2005.
5. Budesonide: Acute toxicity to rainbow trout (*Oncorhynchus mykiss*). Bowles A.J. Brixham Environmental Laboratory Report BL8080/B. May 2005.
6. ECHA (European Chemicals Agency) 2008. Guidance on information requirements and chemical safety assessment. Chapter R.10: Characterisation of dose [concentration]-response for environment [http://guidance.echa.europa.eu/docs/guidance\\_document/informa](http://guidance.echa.europa.eu/docs/guidance_document/informa)
7. Nedbrytbarhetsförhållanden för läkemedelssubstansen A002. Institutet för vatten- och luftvårdsforskning (IVL). IVL-rapport A92017. (Safety Assessment rapport SR99433-01).
8. Budesonid - preformuleringsrapport. Report no. 83 - 014. Draco, Lund, Sweden. 1 February 1983.

## Hållbarhet, förvaring och hantering

Öppnad förpackning: 2 år.

Efter öppnande av foliepåse: 4 månader. Förvaras vid högst 25° C och i skydd mot fukt.

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

För förvaringsanvisningar efter öppnande av läkemedlet, se avsnitt Hantering, hållbarhet och förvaring.

Inga särskilda anvisningar.

## **Förpackningsinformation**

*Inhalationspulver 320 mikrogram/9 mikrogram/inhalation* Vitt till gulaktigt pulver

60 dos(er) inhalator och fodral, 330:91, F

3 x 60 dos(er) inhalator, 896:95, F