FASS

# DuoResp Spiromax

**Teva**

Inhalationspulver 320 mikrogram/9 mikrogram/dos
(vitt pulver, vit inhalator med ett halvgenomskinligt vinrött skyddslock till munstycket)

Adrenergika och övriga medel vid obstruktiva luftvägssjukdomar

**Aktiva substanser (i bokstavsordning):**
Budesonid
Formoterol

**ATC-kod:**
R03AK07

Läkemedel från Teva omfattas av Läkemedelsförsäkringen.
Läkemedlet distribueras också av företag som inte omfattas av Läkemedelsförsäkringen, se Förpackningar.

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

*Texten är baserad på produktresumé:* 2021-05.

## Indikationer

### Astma

DuoResp Spiromax är indicerat för regelbunden behandling av astma hos vuxna och ungdomar (12 år och äldre) när kombinationsbehandling (inhalationssteroid och långverkande $\beta_2$-adrenoceptoragonist) är lämplig för:

- patienter som inte uppnår adekvat symtomkontroll med inhalerade inhalationssteroider och behovsmedicinering med inhalerad kortverkande $\beta_2$-adrenoceptoragonist.

  eller

- patienter som redan har adekvat symtomkontroll med både inhalerade kortikosteroider och långverkande $\beta_2$-adrenoceptoragonister.

### KOL

DuoResp Spiromax är indicerat för vuxna som är 18 år eller äldre för symtomatisk behandling av patienter med KOL med forcerad exspiratorisk volym under 1 sekund ($FEV_1$) < 70 % av förväntat normalvärde (efter bronkdilatation) och tidigare upprepade exacerbationer och som har signifikanta symtom trots regelbunden behandling med långverkande bronkdilaterare.

## Kontraindikationer

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

## Dosering

### Dosering

*Astma*

DuoResp Spiromax är inte avsett för initial astmabehandling.

DuoResp Spiromax är inte lämplig behandling för vuxna eller unga patienter med endast lindrig astma.

Doseringen av DuoResp Spiromax är individuell och ska anpassas efter sjukdomens svårighetsgrad. Detta ska beaktas inte bara vid insättande av kombinationsläkemedel utan även när underhållsdosen justeras. Om enskilda patienter behöver en doskombination utöver den som finns i kombinationsinhalatorn bör lämplig dos av $\beta_2$-adrenoceptoragonister och/eller kortikosteroider i separata inhalatorer ordineras.

När astmasymtomen är under kontroll kan gradvis dosminskning för DuoResp Spiromax övervägas. Patienten ska bedömas regelbundet av ordinerande läkare eller sin vårdgivare så att dosen DuoResp Spiromax bibehålls optimal. Dosen ska nedtrappas till lägsta dos vid vilken symtomkontroll upprätthålls.

När det är lämpligt att trappa ned till en lägre styrka än vad som finns för DuoResp Spiromax, krävs byte till en alternativ kombination med fasta doser av budesonid och formoterolfumarat som innehåller en lägre dos av inhalationssteroiden. När symtomkontroll upprätthålls med den lägsta rekommenderade dosen över en längre tid, kan nästa steg vara att man provar med enbart en inhalationssteroid.

Patienten bör instrueras att alltid ha sin separata inhalator med snabbverkande bronkdilaterare till hands för symtomlindring.

*Rekommenderad dosering:*

Vuxna (18 år och äldre): 1 inhalation 2 gånger dagligen. Vissa patienter kan behöva upp till maximalt 2 inhalationer 2 gånger dagligen.

Ungdomar (12 år och äldre): 1 inhalation 2 gånger dagligen.

Patienterna bör bedömas regelbundet av förskrivande/behandlande läkare för att säkerställa att dosen av DuoResp Spiromax förblir optimal. Dosen bör trappas ner till den lägsta dos som upprätthåller effektiv symtomkontroll. När symtomkontroll upprätthålls med den lägsta rekommenderade dosen över en längre tid, kan nästa steg vara att man provar med enbart en inhalationssteroid.

När symtomkontroll vid vanlig praxis uppnås med dosering 2 gånger dagligen, kan nedtrappningen till lägsta effektiva dos inkludera dosering med DuoResp Spiromax 1 gång dagligen, när, enligt förskrivande läkares uppfattning, en långverkande bronkdilaterare skulle krävas för att upprätthålla kontroll.

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

DuoResp Spiromax 320 mikrogram/9,0 mikrogram ska användas endast som underhållsbehandling. De lägre styrkorna av DuoResp Spiromax finns tillgängliga för underhålls- och vidbehovsbehandling.

*KOL*

*Rekommenderad dosering:*

Vuxna (18 år och äldre):
1 inhalation 2 gånger dagligen.

*Särskilda patientgrupper:*

*Äldre patienter (≥ 65 år)*

Ingen dosjustering krävs till äldre patienter.

*Patienter med nedsatt njur- och leverfunktion*

Inga data finns tillgängliga för användning av kombinationsbehandling med fast dos av budesonid och formoterolfumaratdihydrat 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 svår levercirros.

*Pediatrisk population*

Säkerhet och effekt för DuoResp Spiromax för pediatriska patienter under 12 år har ännu inte fastställts. Inga data finns tillgängliga.

Detta läkemedel rekommenderas inte för barn under 12 år.

Administreringssätt

Endast för inhalation.

*Spiromax* är en inhalator som aktiveras av andningen och drivs av inandningsflödet, vilket betyder att de aktiva substanserna tillförs till andningsvägarna när patienten inhalerar genom munstycket. Det har visats att patienter med måttlig och svår astma kunde generera en tillräcklig inandningsflödeshastighet för Spiromax för att tillföra den terapeutiska dosen (se avsnitt Farmakodynamik).

DuoResp Spiromax ska användas korrekt för att uppnå effektiv behandling. Patienten ska därför uppmanas att läsa bipacksedeln noga och följa bruksanvisningen som anges i bipacksedeln.

Användning av DuoResp Spiromax följer tre steg: öppna, andas och stäng. Dessa steg beskrivs nedan.

Öppna: Håll Spiromax med skyddslocket till munstycket nedåt och öppna munstycket genom att vika ned det tills det är helt öppnat och ett klick hörs.

Andas: Placera munstycket mellan tänderna och slut munnen runt munstycket, bit inte i inhalatorns munstycke. Andas in kraftigt och djupt genom munstycket. Ta bort Spiromax från munnen och håll andan i 10 sekunder eller så länge som känns bekvämt för patienten.

Stäng: Andas ut försiktigt och stäng skyddslocket till munstycket.

Det är även viktigt att uppmana patienten att inte skaka inhalatorn före användning, inte andas ut genom Spiromax och inte blockera luftventilerna när de förbereder steget med inandning.

Patienten ska även uppmanas att skölja munnen med vatten efter inhalation (se avsnitt Varningar och försiktighet).

Patienten kan känna en smak vid användning av DuoResp Spiromax på grund av hjälpämnet laktos.

# Varningar och försiktighet

### Doseringsanvisningar

Patienten bör bedömas regelbundet av ordinerande läkare/sjukvårdspersonal eller sin vårdgivare så att dos en DuoResp Spiromax bibehålls optimal. Dosen ska nedtrappas till lägsta dos vid vilken symtomkontroll upprätthålls. När väl astmasymtomen är under kontroll, kan gradvis sänkning av DuoResp Spiromax-dosen övervägas. När det är lämpligt att trappa ned till en lägre styrka än vad som är tillgängligt för DuoResp Spiromax krävs byte till en alternativ kombinationsbehandling med fast dos av budesonid och formoterolfumarat som innehåller en lägre dos inhalationssteroid.

Regelbunden uppföljning av patienten även under nedtrappningen är viktigt.

Patienten ska uppmanas att alltid ha sin vidbehovsinhalator tillgänglig, antingen DuoResp Spiromax (för astmapatienter som använder DuoResp Spiromax som underhålls- och vidbehovsbehandling) eller en separat snabbverkande bronkdilaterare (för astmapatienter som använder DuoResp Spiromax endast som underhållsbehandling).

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

Patienten bör påminnas om att ta sin underhållsdos av DuoResp Spiromax enligt ordination, även när symtom saknas. Den profylaktiska användningen av DuoResp Spiromax, t.ex. före motion, har inte studerats. Vidbehovsinhalationer av DuoResp Spiromax ska tas som svar på symtom men är inte avsedda för regelbunden profylaktisk användning, t.ex. före motion. Vid frekvent behov av bronkdilatation utan motsvarande behov av en ökad dos av inhalerade kortikosteroider ska en alternativ vidbehovsbehandling användas.

### Förvärring av sjukdomen

Allvarliga astmarelaterade biverkningar och exacerbationer kan inträffa under behandling med DuoResp Spiromax. Patienten ska uppmanas att fortsätta behandlingen men uppsöka läkare om astmasymtomen kvarstår eller försämras efter initiering av behandling med DuoResp Spiromax.

Om patienten upplever att behandlingen inte ger önskad effekt, eller om den ordinerade dagliga maxdosen av DuoResp Spiromax överskrids, ska patienten uppsöka läkare (se avsnitt Dosering). Plötslig och progressiv försämrad kontroll av astma eller KOL är potentiellt livshotande och patienten ska uppmanas att omedelbart kontakta läkare för bedömning. I denna situation bör ökad dosering av kortikosteroider övervägas, t.ex. en kur orala kortikosteroider, och vid infektion också behandling med antibiotika.

Behandling med DuoResp Spiromax ska inte påbörjas under en exacerbation eller vid en markant eller akut försämring av astma.

### Systemiska effekter

Systemiska effekter kan inträffa vid inhalationsbehandling med alla inhalerade kortikosteroider, särskilt efter höga doser under långa perioder. Det är mindre troligt att dessa effekter inträffar vid inhalationsbehandling än med behandling med när kortikosteroider ges per oralt.

Eventuella systemiska effekter omfattar Cushings syndrom, cushingoida tecken, binjuresuppression, hämmad tillväxt hos barn och ungdomar, minskad bentäthet, katarakt och glaukom och mer sällsynt, en rad psykologiska störningar eller beteendestörningar inklusive psykomotorisk hyperaktivitet, sömnstörningar, oro, depression eller aggression (särskilt hos barn) (se avsnitt Biverkningar).

*Synrubbning*
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.

### Effekter på bentäthet

Potentiell effekt på bentäthet bör beaktas, framförallt för patienter som får långvarig behandling med höga doser med samtidig förekomst av riskfaktorer för osteoporos.

Långtidsstudier av inhalerad budesonid på vuxna vid dagliga doser på 800 mikrogram (uppmätt dos) har inte visat några signifikanta effekter på bentätheten.Det finns ingen information tillgänglig om effekten av en kombinationsbehandling med fast dos av budesonid/formoterolfumaratdihydrat vid högre doser.

### Binjurefunktion

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

Långvarig behandling med höga doser inhalationssteroider, särskilt högre än rekommenderade doser, kan också förorsaka kliniskt relevant binjuresuppression. Därför bör ytterligare systemiskt kortikosteroidskydd övervägas under perioder av stress, t.ex. vid svåra infektioner eller elektiva kirurgiska ingrepp. Snabb

minskning av steroiddosen kan inducera akut binjurekris. Symtom och tecken på akut binjurekris kan vara något otydliga men kan omfatta anorexi, buksmärta, viktminskning, trötthet, huvudvärk, illamående, kräkningar, minskad medvetandegrad, konvulsioner, hypotoni och hypoglykemi.

### Paradoxal bronkospasm

Paradoxal bronkospasm kan inträffa med ökning av pipande andning och andnöd omedelbart efter dosering . Om patienten upplever paradoxal bronkospasm ska DuoResp Spiromax sättas ut omedelbart, patienten bedömas och en alternativ behandling ges om det är nödvändigt. Paradoxal bronkospasm svarar på snabbverkande inhalerad bronkdilaterare och ska användas för behandling genast (se avsnitt Biverkningar).

### Övergång från oral behandling

Försiktighet måste iakttas vid behandling av patienter som övergår till en kombinationsbehandling med budesonid/formoterolfumarat vid fast dos om det finns skäl att anta att nedsatt binjurefunktion föreligger från tidigare systemisk steroidbehandling.

Fördelarna med inhalationsbehandling med budesonid gör att behovet av orala steroider vanligtvis minskar, men hos patienter som övergår från orala steroider finns risk för kvardröjande nedsatt binjurereserv under avsevärd tid. Återhämtning kan ta avsevärd tid efter avslutad oral steroidbehandling och därför kan patienter som är beroende av orala steroider och som övergår till inhalationsbehandling med budesonid löpa fortsatt risk för nedsatt binjurefunktion under längre tid. I sådana fall ska hypotalamus-hypofys-binjurebark (HPA)-axeln övervakas regelbundet.

Under övergång från oral behandling till kombinationsbehandling med budesonid/formoterolfumarat vid fast dos upplevs en generellt lägre systemisk steroideffekt som kan resultera i uppträdande av allergiska reaktioner eller symtom på artrit som t.ex. rinit, eksem och muskel- och ledsmärta. Specifik behandling bör sättas in för dessa tillstånd. En generellt otillräcklig glukokortikosteroideffekt bör misstänkas i sällsynta fall vid symtom som trötthet, huvudvärk, illamående och kräkningar. I dessa fall kan det ibland vara nödvändigt att tillfälligt öka dosen av orala glukokortikosteroider.

### Orala infektioner

För att minimera risken för candidainfektion i munhåla och svalg ska patienten instrueras att skölja ur munnen med vatten efter inhalation av dosen. Om candidainfektion i munhåla och svalg uppstår bör patienter även skölja munnen med vatten efter vidbehovsmedicineringen (se avsnitt Dosering).

### Pediatrisk population

Barn som behandlas under en längre tid med inhalationssteroider bör kontrolleras med avseende på längd med jämna mellanrum. Om tillväxten avtar ska behandlingen utvärderas på nytt med sikte på att reducera dosen av inhalationssteroider till den lägsta dos som ger bibehållen effektiv kontroll av astmasymtom, om möjligt. Fördelarna med kortikosteroidbehandling måste noga vägas mot den eventuella risken för avtagande tillväxt. Man bör även överväga att remittera patienten till en specialiserad på lungsjukdomar hos barn.

Begränsade data från långtidsstudier antyder att de flesta barn och ungdomar som behandlas med inhalerad budesonid slutligen uppnår sin mållängd. En initial liten men övergående tillväxtminskning (cirka 1 cm) har observerats. Detta inträffar i regel under det första årets behandling.

### Patienter med KOL

Det finns inga kliniska studiedata om DuoResp Spiromax tillgängliga för KOL-patienter med FEV1 > 50 % av förväntat normalvärde före bronkdilaterare och med FEV1 < 70 % av förväntat normalvärde efter bronkdilaterare (se avsnitt Farmakodynamik).

*Pneumoni*
En ökning av incidensen av pneumoni, inklusive pneumoni som kräver inläggning på sjukhus, har observerats hos patienter med KOL som får inhalerade 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 inhalerade 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 kroppsmasseindex (BMI) och allvarlig KOL.

### Interaktioner med andra läkemedel

Samtidig behandling med itrakonazol, ritonavir eller andra potenta CYP3A4-hämmare bör undvikas (se avsnitt Interaktioner). Om detta inte är möjligt, bör tidsintervallet mellan administreringarna av de interagerande läkemedlen vara så långt som möjligt. Kombinationsbehandling med budesonid/formoterolfumarat vid fast dos rekommenderas inte för patienter som använder potenta CYP3A4-hämmare.

### Försiktighet vid särskilda sjukdomar

En kombinationsbehandling med fast dos av budesonid och formoterolfumaratdihydrat ska administreras med försiktighet till patienter med tyreotoxikos, feokromocytom, diabetes mellitus, obehandlad hypokalemi, hypertrof obstruktiv kardiomyopati, idiopatisk subvalvulär aortastenos, svår hypertoni, aneurysm eller annan svår kardiovaskulär sjukdom som ischemisk hjärtsjukdom, takyarytmier 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 och dosen av inhalationssteroider bör utvärderas på nytt hos patienter med aktiv eller inaktiv tuberkulos, svamp- eller virusinfektioner i luftvägarna.

Ytterligare kontroller av blodsockret bör övervägas för diabetespatienter.

### $\beta_2$-adrenoceptoragonister

Potentiellt allvarlig hypokalemi kan uppstå vid höga doser av $\beta_2$-adrenoceptoragonister. 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 $\beta_2$-adrenoceptoragonist.

Behandling med $\beta_2$-adrenoceptoragonister kan resultera i en ökning av insulin, fria fettsyror, glycerol och ketonkroppar i blodet.

Särskild försiktighet rekommenderas vid instabil astma med varierande behov 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.

### Hjälpämnen

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

## Interaktioner

### Farmakokinetiska interaktioner

Det är sannolikt att potenta hämmare av CYP3A4 (t.ex. ketokonazol, itrakonazol, vorikonazol, posakonazol, klaritromycin, telitromycin, nefazodon och HIV-proteashämmare) markant ökar plasmanivåerna av budesonid och samtidig användning bör undvikas. Om detta inte är möjligt ska tidsintervallet mellan administrering av hämmaren och budesonid vara så långt som möjligt (se avsnitt Varningar och försiktighet).

Den potenta CYP3A4-hämmaren ketokonazol, 200 mg en gång dagligen, ökade plasmanivåerna av samtidigt oralt administrerad budesonid (en engångsdos 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 plasmanivåer. Begränsade data om denna interaktion för höga doser inhalerad budesonid tyder på att markanta ökningar av plasmanivåer (i genomsnitt fyra gånger) kan inträffa om itrakonazol, 200 mg en gång dagligen, administreras samtidigt som inhalerad budesonid (en engångsdos på 1000 mikrogram).

Samtidig behandling med CYP3A-hämmare, inklusive 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 biverkningar av kortikosteroider.

### Farmakodynamiska interaktioner

Beta-adrenerga blockerare kan försvaga eller hämma effekten av formoterol. En kombinationsbehandling med fast dos av budesonid och formoterolfumaratdihydrat ska därför inte ges tillsammans med beta-adrenerga blockerare (inklusive ögondroppar) såvida inte särskilda skäl föreligger.

Samtidig behandling med kinidin, disopyramid, prokainamid, fenotiaziner, antihistaminer (terfenadin) och tricykliska antidepressiva medel 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 monoaminoxidashämmare inklusive läkemedel med liknande effekter såsom furazolidon och prokarbazin kan leda till blodtrycksstegring.

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

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

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

Inga interaktioner har observerats mellan budesonid och formoterol och andra astmaläkemedel.

Pediatrisk population

Interaktionsstudier har endast utförts på vuxna.

## Graviditet

Graviditet

För en kombinationsbehandling med fast dos av budesonid och formoterolfumaratdihydrat eller samtidig behandling med formoterol och budesonid saknas kliniska data från behandling av gravida kvinnor. Data från en embryonal-/fosterutvecklingsstudie på råtta visade inte evidens på tillkommande effekter av kombinationen.

Det finns inte tillräckligt med data om användning av formoterol på gravida kvinnor. I djurstudier har formoterol orsakat biverkningar vid reproduktionsstudier vid mycket höga systemiska exponeringsnivåer (se avsnitt Prekliniska uppgifter).

Data från ungefär 2000 exponerade graviditeter tyder inte på någon ökad teratogen risk vid användning av inhalerad budesonid. I djurstudier har glukokortikosteroider visat sig inducera missbildningar (se avsnitt Prekliniska uppgifter). Detta bedöms inte vara relevant för människor vid rekommenderade doser.

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

Under graviditet bör en kombinationsbehandling med fast dos av budesonid och formoterolfumaratdihydrat ges endast då nyttan överväger de potentiella riskerna. Den lägsta effektiva dos av budesonid som krävs för att upprätthålla tillräcklig astmakontroll ska användas.

## Amning

Budesonid utsöndras i bröstmjölk. Vid terapeutiska doser av DuoResp Spiromax förväntas inga effekter på ammade spädbarn. Det är okänt om formoterol passerar över i bröstmjölk hos människa. Hos råttor har små mängder formoterol uppmätts i bröstmjölk. Administrering av en kombinationsbehandling med fast dos av budesonid och formoterolfumaratdihydrat till kvinnor som ammar ska endast övervägas om den förväntade nyttan för modern överväger varje möjlig risk för barnet.

## Fertilitet

Det finns inga data tillgängliga om den eventuella effekten av budesonid på fertilitet. Reproduktionsstudier på djur har visat att formoterol kan ge en något nedsatt fertilitet hos hanråttor vid hög systemisk exponering (se avsnitt Prekliniska uppgifter).

## Trafik

DuoResp Spiromax har ingen eller försumbar effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

## Biverkningar

### Sammanfattning av säkerhetsprofilen

Eftersom DuoResp Spiromax innehåller både budesonid och formoterol förväntas samma biverkningsmönster som finns rapporterat för respektive substans inträffa. Samtidig administrering av de två substanserna har inte påvisat ökad förekomst av biverkningar. De vanligaste biverkningarna är farmakologiskt förutsägbara biverkningar av behandling med $\beta_2$-adrenoceptoragonister, t.ex. tremor och hjärtklappning. Dessa är vanligtvis lindriga och försvinner oftast efter några dagars behandling. I en 3 år lång klinisk prövning med budesonid på KOL-patienter inträffade blåmärken och lunginflammation med en frekvens på 10 % respektive 6 % jämfört med 4 % respektive 3 % för placebogruppen ($p < 0,001$ respektive $p < 0,01$).

### Tabell över biverkningar

Biverkningar, som har relaterats till budesonid eller formoterol, anges nedan enligt klassificering av organsystem och frekvens. Frekvenser definieras som: mycket vanliga (≥1/10), vanliga (≥1/100, <1/10), mindre vanliga (≥1/1 000, <1/100), sällsynta (≥1/10 000, <1/1 000), mycket sällsynta (<1/10 000) och ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

| Klassificering av organsystem | Frekvens | Biverkning |
|---|---|---|
| Infektioner och infestationer | Vanliga | Candidainfektioner i munhåla och svalg, pneumoni (hos KOL-patienter) |
| Immunsystemet | Sällsynta | Omedelbara eller fördröjda överkänslighetsreaktioner, t.ex. exantem, urtikaria, pruritus, dermatit, angioödem och anafylaktisk reaktion |
| Endokrina systemet | Mycket sällsynta | Cushings syndrom, binjuresuppression, minskad tillväxt, minskad bentäthet |
| Metabolism och nutrition | Sällsynta | Hypokalemi |
| | Mycket sällsynta | Hyperglykemi |
| Psykiska störningar | Mindre vanliga | Aggression, psykomotorisk hyperaktivitet, oro, sömnstörningar |
| | Mycket sällsynta | Depression, beteendeförändringar (främst hos barn) |
| Centrala och perifera nervsystemet | Vanliga | Huvudvärk, tremor |
| | Mindre vanliga | Yrsel |
| | Mycket sällsynta | Smakförändringar |
| Ögon | Mycket sällsynta | Katarakt och glaukom |
| | Mindre vanliga | Dimsyn (se även avsnitt Varningar och försiktighet) |

| Klassificering av organsystem | Frekvens | Biverkning |
|---|---|---|
| Hjärtat | Vanliga | Hjärtklappningar |
| | Mindre vanliga | Takykardi |
| | Sällsynta | Hjärtarytmier, t.ex. förmaksflimmer, supraventrikulär takykardi, extrasystoli |
| | Mycket sällsynta | Angina pectoris. Förlängning av QTc-intervall |
| Blodkärl | Mycket sällsynta | Variationer i blodtryck |
| Andningsvägar, bröstkorg och mediastinum | Vanliga | Lindrig halsirritation, hosta, dysfoni inklusive heshet |
| | Sällsynta | Bronkospasm |
| | Mycket sällsynta | Paradoxal bronkospasm |
| Magtarmkanalen | Mindre vanliga | Illamående |
| Hud och subkutan vävnad | Mindre vanliga | Blåmärken |
| Muskuloskeletala systemet och bindväv | Mindre vanliga | Muskelkramper |

**Beskrivning av utvalda biverkningar**

Candidainfektion i munhåla och svalg beror på upplagring av aktiv substans. Uppmana patienten att skölja ur munnen med vatten efter varje doseringstillfälle för att minimera risken. Candidainfektion i munhåla och svalg svarar vanligen på topikal svampdödande behandling utan att inhalationsbehandling med kortikosteroid behöver avbrytas. Om candidainfektion i munhåla och svalg uppstår bör patienter även skölja munnen med vatten efter vidbehovsmedicineringen.

Paradoxal bronkospasm kan inträffa i mycket sällsynta fall, påverkar färre än 1 av 10 000 användare, med plötsligt ökad väsande andning eller andnöd efter dosering. Paradoxal bronkospasm svarar på snabbverkande inhalerad bronkdilaterare och bör behandlas direkt. DuoResp Spiromax ska utsättas omedelbart, patienten ska bedömas och alternativ behandling insättas vid behov (se avsnitt Varningar och försiktighet).

Systemiska effekter av inhalationssteroider kan inträffa, särskilt efter höga doser förskrivna under lång tid. Sannolikheten för att dessa effekter inträffar är lägre än med orala kortikosteroider. Möjliga systemiska effekter omfattar Cushings syndrom, cushingoida tecken, binjuresuppression, minskad tillväxt hos barn och ungdomar, minskad bentäthet, katarakt och glaukom. Ökad infektionskänslighet och mindre stresstålighet kan också inträffa. Effekterna är troligen beroende på dos, exponeringstid, samtidig och tidigare exponering för steroider samt individuell känslighet.

Behandling med $\beta_2$-adrenoceptoragonister kan medföra förhöjda nivåer i blodet av insulin, fria fettsyror, glycerol och ketonkroppar.

*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, men alla kan rapportera misstänkta biverkningar till Läkemedelsverket, www.lakemedelsverket.se. Postadress

Läkemedelsverket
Box 26
751 03 Uppsala

# Överdosering

En överdos av formoterol leder sannolikt till effekter som är typiska för $\beta_2$-adrenoceptoragonister: tremor, huvudvärk och hjärtklappningar. Från enskilda fall har följande symtom rapporterats: takykardi, hyperglykemi, hypokalemi, förlängt QTc-intervall, arytmi, illamående och kräkningar. Stödjande och symtomatisk behandling kan vara indicerad. En dos på 90 mikrogram som administrerats under tre timmar till patienter med akut bronkobstruktion påvisade inte några säkerhetsproblem.

Akut överdosering av budesonid, även vid höga doser, förväntas inte medföra något kliniskt problem. Om budesonid används kroniskt vid höga doser kan systemiska glukokortikosteroideffekter, t.ex. hypercortisolism och binjuresuppression, uppkomma.

Om behandling med DuoResp Spiromax måste utsättas på grund av en överdos av läkemedlets formoterolkomponent måste lämplig inhalationsbehandling med kortikosteroid övervägas.

# Farmakodynamik

## Verkningsmekanism och farmakodynamisk effekt

DuoResp Spiromax innehåller formoterol och budesonid som har olika verkningsmekanismer och uppvisar additiva effekter med avseende på minskning av astmaexacerbationer.

*Budesonid*

Budesonid är en glukokortikosteroid som har en dosberoende antiinflammatorisk effekt i luftvägarna efter inhalation vilket resulterar i färre och lindrigare symtom och färre astmaexacerbationer. Inhalerad budesonid har färre svåra 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 under minst 12 timmar efter en engångsdos.

## Klinisk effekt och säkerhet

### *Astma*

*Underhållsbehandling med budesonid/formoterol*

I kliniska studier på vuxna har tillägg av formoterol till budesonid visat sig förbättra astmasymtom och lungfunktion samt minska exacerbationer.

I två 12-veckorsstudier har effekten av budesonid/formoterol på lungfunktion visat sig vara likvärdig med den fria kombinationen av budesonid och formoterol och bättre än enbart budesonid. I alla behandlingsarmar användes en korttidsverkande $\beta_2$-adrenoceptoragonist vid behov. Det fanns inga tecken på en minskad antiastmatisk effekt över tid.

*KOL*

I två 12-månadersstudier utvärderades effekten på lungfunktion och antal exacerbationer (definierat som antalet kurer med orala steroider och/eller antibiotika och/eller sjukhusinläggningar) hos patienter med svår KOL. Median-$FEV_1$ vid inklusion i prövningarna var 36 % av förväntat normalvärde. Det genomsnittliga antalet exacerbationer per år (definierat som ovan) minskade signifikant med budesonid/formoterol jämfört med behandling med enbart formoterol eller placebo (i genomsnitt 1,4 jämfört med 1,8–1,9 i placebo/formoterolgruppen). Det genomsnittliga antalet dagar med orala kortikosteroider/patient under de 12 månaderna var något lägre i budesonid/formoterolgruppen (7–8 dagar/patient/år jämfört med 11–12 och 9–12 dagar i placebo- respektive formoterolgrupperna). Med avseende på förändringar i lungfunktionsparametrar, såsom $FEV_1$, var budesonid/formoterol inte bättre än behandling med enbart formoterol.

### Inspiratorisk toppflödeshastighet via Spiromax-enheten

En randomiserad, öppen placebostudie på barn och ungdomar med astma (i åldern 6-17 år), vuxna med astma (18-45 år), vuxna med kronisk obstruktiv lungsjukdom (KOL – i åldern >50 år) och friska frivilliga försökspersoner (i åldern 18-45 år) för att utvärdera inspiratorisk toppflödeshastighet (PIFR) och andra relaterade inhalationsparametrar efter inhalation med en Spiromax-enhet (som innehåller placebo) jämfört med inhalation med en redan marknadsförd inhalator med torrt pulver för flera doser (som innehåller placebo) Effekten av träning av tekniken för inhalering via en inhalator med torrt pulver på inhalationshastighet och inhalationsvolym bedömdes också i dessa grupper av försökspersoner. Data från studien indikerade att oavsett ålder och svårighetsgrad av bakomliggande sjukdom, kunde barn, ungdomar och vuxna med astma liksom patienter med KOL uppnå flödeshastigheter med Spiromax-inhalatorn liknande dem för den marknadsförda inhalatorn med torrt pulver för flera doser. Genomsnittligt PIFR som uppnåddes av patienter med astma eller KOL var högre än 60L/min, en flödeshastighet vid vilken man vet att båda studerade inhalatorer levererar jämförbara mängder läkemedel till lungorna. Mycket få patienter hade PIFR värden lägre än 40 L/min. När PIFR värdena var lägre än 40 L/min verkade det inte finnas något samband mellan ålder eller sjukdomens svårighetsgrad.

## Farmakokinetik

### Absorption

Den fasta doskombinationen av budesonid och formoterol och motsvarande monoterapier har visat sig vara bioekvivalenta med avseende på systemisk exponering av budesonid respektive formoterol. Trots detta sågs en mindre ökning i kortisolsuppression efter administrering av den fasta doskombinationen jämfört med monoterapierna. Skillnaden anses inte påverka klinisk säkerhet.

Det sågs ingen evidens för farmakokinetiska interaktioner mellan budesonid och formoterol.

Farmakokinetiska parametrar för respektive substans var jämförbara efter administrering av budesonid och formoterol som antingen monoterapier eller som fast doskombination. För budesonid var koncentrationen av substansen i plasma under en viss tid (AUC) något högre, absorptionshastigheten snabbare och maximal plasmakoncentration högre efter administrering av den fasta kombinationen. För formoterol var maximal

plasmakoncentration likartad efter administrering av den fasta kombinationen. Inhalerad budesonid absorberas snabbt och maximal plasmakoncentration uppnås inom 30 minuter efter inhalation. Den genomsnittliga lungdepositionen av budesonid efter inhalation via pulverinhalator har i studier visat sig vara 32 % till 44 % av avgiven dos. Den systemiska biotillgängligheten är cirka 49 % av avgiven dos. Lungdepositionen av budesonid för barn i åldern 6–16 år ligger i samma intervall som för vuxna för samma avgivna dos. De resulterande plasmakoncentrationerna fastställdes inte.

Inhalerad formoterol absorberas snabbt och maximal plasmakoncentration uppnås inom 10 minuter efter inhalation. Den genomsnittliga lungdepositionen av formoterol efter inhalation via pulverinhalator har i studier visat sig vara 28 % till 49 % av avgiven dos. Den systemiska biotillgängligheten är cirka 61 % av avgiven dos.

### Distribution

Plasmaproteinbindning är cirka 50 % för formoterol och 90 % för budesonid. Distributionsvolymen är cirka 4 liter/kg för formoterol och 3 liter/kg för budesonid. Formoterol inaktiveras via konjugeringsreaktioner (aktiva O-demetylerade och deformylerade metaboliter bildas men de förekommer huvudsakligen som inaktiverade konjugat). Budesonid genomgår en omfattande (cirka 90 %) första passage-metabolism i levern till metaboliter med låg glukokortikosteroidaktivitet. Glukokortikosteroidaktiviteten för huvudmetaboliterna, 6-ß-hydroxybudesonid och 16-alfa-hydroxyprednisolon, är mindre än 1 % av den för budesonid. Det finns inga indikationer på metaboliska interaktioner eller bortträngningsreaktioner mellan formoterol och budesonid.

### Eliminering

Den huvudsakliga delen av en dos formoterol omvandlas genom metabolism i levern följt av utsöndring via njurarna. Efter inhalation utsöndras 8 % till 13 % av avgiven dos formoterol ometaboliserad i urinen. Formoterol har en hög systemisk clearance (cirka 1,4 liter/minut) och den terminala halveringstiden är i genomsnitt 17 timmar.

Budesonid elimineras genom metabolism som huvudsakligen katalyseras av enzymet CYP3A4. Budesonids metaboliter utsöndras i urinen i oförändrad eller i konjugerad form. Endast försumbara mängder oförändrad budesonid har upptäckts i urinen. Budesonid har hög systemisk eliminering (cirka 1,2 liter/minut) och halveringstiden i plasma efter intravenös administrering uppgår till i genomsnitt 4 timmar.

### Farmakokinetiskt (Farmakokinetiska)/farmakodynamiskt (farmakodynamiska) förhållande(n)

Farmakokinetiken för budesonid och formoterol hos barn och patienter med nedsatt njurfunktion är okänd. Exponeringen för budesonid och formoterol kan vara ökad hos patienter med leversjukdom.

### Farmakokinetisk profil för DuoResp Spiromax

I farmakokinetiska studier med och utan blockering med kol utvärderades DuoResp Spiromax genom jämförelse med en alternativ godkänd inhalator med en kombination av fasta doser som innehåller samma substanser, budesonid och formoterol och har visat sig vara likvärdig för både systemisk exponering (säkerhet) och lungdeposition (effekt).

### 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, i kombination eller var för sig, var effekter relaterade till förstärkt farmakologisk aktivitet.

I reproduktionsstudier på djur har kortikosteroider, såsom budesonid, visat sig inducera missbildningar ( gomspalt och skelettmissbildningar). De djurexperimentella resultaten verkar emellertid inte vara relevanta för människor vid rekommenderade doser. Reproduktionsstudier på djur med formoterol har visat en något minskad fertilitet för hanråttor vid hög systemisk exponering och implantationsförluster liksom minskad tidig postnatal överlevnad och minskad födelsevikt vid systemiska exponeringar som avsevärt överstiger de nivåer som uppnås vid klinisk användning. De djurexperimentella resultaten verkar emellertid inte vara relevanta för människor.

# Innehåll

### Kvalitativ och kvantitativ sammansättning

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

Detta motsvarar en uppmätt dos på 400 mikrogram budesonid och 12 mikrogram av formoterolfumaratdihydrat.

Hjälpämne(n) med känd effekt:
Varje dos innehåller cirka 10 milligram laktos (som monohydrat).

### Förteckning över hjälpämnen

Laktosmonohydrat (innehåller mjölkprotein).

# Blandbarhet

Ej relevant.

# Hållbarhet, förvaring och hantering

### Hållbarhet

3 år.

Efter öppnande av folieomslaget: 6 månader.

### Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 25 °C.
Håll munstycket stängt efter borttagning av folieomslaget.

### Särskilda anvisningar för destruktion

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

# Egenskaper hos läkemedelsformen

Inhalationspulver.

Vitt pulver.

## Förpackningsinformation

*Inhalationspulver 320 mikrogram/9 mikrogram/dos* vitt pulver, vit inhalator med ett halvgenomskinligt vinrött skyddslock till munstycket
1 x 60 dos(er) inhalator, 346:83, F
3 x 60 dos(er) inhalator, 944:23, F

Följande produkter har även parallelldistribuerade förpackningar:
Inhalationspulver 320 mikrogram/9 mikrogram/dos