

BILAGA I
PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

BiResp Spiromax 160 mikrogram/4,5 mikrogram inhalationspulver

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje avgiven dos (den dos som lämnar Spiromax-munstycket) innehåller 160 mikrogram budesonid och 4,5 mikrogram formoterolfumaratdihydrat.

Detta motsvarar en uppmätt dos på 200 mikrogram budesonid och 6 mikrogram formoterolfumaratdihydrat.

Hjälpämne(n) med känd effekt:

Varje dos innehåller cirka 5 milligram laktos (som monohydrat).

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Inhalationspulver.

Vitt pulver.

Vit inhalator med ett halvgenomskinligt vinrött skyddslock till munstycket.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

BiResp Spiromax är endast avsett för vuxna 18 år och äldre.

Astma

BiResp Spiromax är indicerat för regelbunden behandling av astma när kombinationsbehandling (inhalationssteroid och långverkande β_2 -adrenoceptoragonist) är lämplig för:

- patienter som inte uppnår adekvat symtomkontroll med inhalationssteroider och behovsmedicinering med inhalerad kortverkande β_2 -adrenoceptoragonist.
eller
- patienter som redan har adekvat symtomkontroll med både inhälerade kortikosteroider och långverkande β_2 -adrenoceptoragonister.

KOL

Symtomatisk behandling av patienter med KOL med forcerad expiratorisk 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.

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Astma

BiResp Spiromax är inte avsett för initial astmabehandling.

BiResp Spiromax är inte lämplig behandling för vuxna patienter med endast lindrig astma som inte uppnår adekvat kontroll med inhalationssteroid och inhalerad kortverkande β_2 adrenoreceptoragonister ”vid behov”.

Doseringen av BiResp 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 skulle behöva en doskombination utöver den som finns i kombinationsinhalatorn bör lämplig dos av β_2 -adrenoreceptoragonister och/eller kortikosteroider i separata inhalatorer ordineras.

När astmasymtomen är under kontroll kan gradvis minskning av BiResp Spiromax-dosen övervägas. Patienten ska regelbundet bedömas av läkare/sjukvårdspersonal för optimal inställning av BiResp Spiromax-dosen. Dosen ska titreras till den lägsta dos vid vilken effektiv symptomkontroll upprätthålls.

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

När symptomkontroll vid vanlig praxis uppnås med dosering 2 gånger dagligen med en produkt av lägre styrka, kan nedtrappningen till en lägre effektiv dos omfatta dosering 1 gång dagligen, när, enligt förskrivande läkares uppfattning, en långverkande bronkdilaterare skulle krävas för att upprätthålla kontroll snarare än behandling med enbart en inhalerad kortikosteroid.

För BiResp Spiromax finns två typer av behandlingar:

Underhållsbehandling med BiResp Spiromax: BiResp Spiromax tas som regelbunden underhållsbehandling med en separat inhalator med snabbverkande bronkdilaterare vid behov för symtomlindring.

Underhålls- och vidbehovsbehandling med BiResp Spiromax: BiResp Spiromax tas som regelbunden underhållsbehandling men även som vidbehovsbehandling för symtomlindring.

Underhållsbehandling med BiResp Spiromax

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

Rekommenderad dosering:

Vuxna (18 år och äldre): 1–2 inhalationer 2 gånger dagligen. Vissa patienter kan behöva upp till maximalt 4 inhalationer 2 gånger dagligen.

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

Underhålls- och vidbehovsbehandling med BiResp Spiromax

Patienten tar en daglig underhållsdos av BiResp Spiromax och som tillägg tas BiResp Spiromax vid behov för symtomlindring. Patienten bör uppmanas att alltid ha BiResp Spiromax tillgänglig för symtomlindring.

För patienter som tar BiResp Spiromax för vidbehovsbehandling ska förebyggande användning av BiResp Spiromax för allergen- eller motionsinducerad bronkokonstriktion diskuteras mellan läkare och patient; rekommenderad användning ska beakta hur ofta behovet uppkommer. Vid frekvent behov av bronkdilatation utan motsvarande behov av en ökad dos av inhalede kortikosteroider ska en alternativ vidbehovsbehandling användas.

Underhålls- och vidbehovsbehandling med BiResp Spiromax bör särskilt övervägas för patienter med:

- otillräcklig astmakontroll och som ofta är i behov av en "vid behov"-inhalator
- tidigare astmaexacerbationer som krävt medicinska åtgärder.

Noggrann övervakning av dosrelaterade biverkningar krävs för patienter som ofta inhalerar ett stort antal vidbehovsdoser av BiResp Spiromax.

Rekommenderad dosering:

Vuxna (18 år och äldre): Rekommenderad underhållsdos är 2 inhalationer dagligen, antingen 1 inhalation 2 gånger dagligen (morgon och kväll) eller 2 inhalationer 1 gång dagligen (antingen morgon eller kväll). För vissa patienter kan 2 inhalationer 2 gånger dagligen vara lämpligt. Patienter bör ta 1 extra inhalation vid behov för symtomlindring. Ytterligare 1 inhalation bör tas om symtomen kvarstår efter några minuter. Fler än 6 inhalationer ska inte tas vid samma tillfälle.

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

KOL

Rekommenderad dosering:

Vuxna (18 år och äldre): 2 inhalationer 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 en kombinationsbehandling med fast dos av budesonid och formoterolfumaratdihydrat på 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 BiResp Spiromax för barn, 12 år och yngre, och ungdomar, 13 till 17 år, har ännu inte fastställts. Inga data finns tillgängliga.

Detta läkemedel rekommenderas inte för barn och ungdomar under 18 år.

Administreringsätt

Användning 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 inandningsflödes hastighet för *Spiromax* för att tillföra den terapeutiska dosen (se avsnitt 5.1).

BiResp *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 BiResp *Spiromax* följer tre steg: öppna, andas och stäng och dessa beskrivs nedan.

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

Stäng: Andas ut försiktigt och stäng skyddslocket till munstycket.

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

Patienterna ska även uppmanas att skölja munnen med vatten efter inhalation (se avsnitt 4.4).

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

4.3 Kontraindikationer

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

4.4 Varningar och försiktighet

Allmänt

Vid utsättning av behandlingen rekommenderas nedtrappning av dosen i stället för abrupt utsättning. Fullständig utsättning av inhalede kortikosteroider ska inte övervägas om det inte krävs tillfälligt för att bekräfta diagnosen astma.

Om patienten upplever att behandlingen inte ger önskad effekt, eller om den ordinerade dagliga maxdosen av BiResp *Spiromax* överskrids, ska patienten uppsöka läkare (se avsnitt 4.2). 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.

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

Patienten bör påminnas om att ta sin underhållsdos av BiResp *Spiromax* enligt ordination, även när symtom saknas. Den profylaktiska användningen av BiResp *Spiromax*, t.ex. före motion, har inte

studerats. Vidbehovsinhalationer av BiResp Spiromax ska tas som svar på symtom men är inte avsedda för regelbunden profylaktisk användning, t.ex. före motion. För sådan ska en separat snabbverkande bronkdilaterare övervägas.

Astmasymtom

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

Regelbunden uppföljning av patienten även under nedtrappningen är viktig.

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

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

Det finns inga kliniska studiedata om BiResp Spiromax tillgängliga för KOL-patienter med $FEV_1 > 50\%$ av förväntat normalvärde före bronkdilaterare och med $FEV_1 < 70\%$ av förväntat normalvärde efter bronkdilaterare (se avsnitt 5.1).

Paradoxal bronkospasm kan inträffa med ökning av pipande andning och andnöd omedelbart efter dosering. Om patienten upplever paradoxal bronkospasm ska BiResp 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 4.8).

Systemiska effekter

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

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 4.8).

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 specialist 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.

Synrubbing

Synrubbing kan rapporteras vid systemisk och topisk användning av kortikosteroider. Om en patient inkommer med symtom såsom dimsyn eller andra synrubbingar 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 övervägas, framförallt för patienter som får långvarig behandling med höga doser med samtidig förekomst av riskfaktorer för osteoporos.

Långtidsstudier av inhalerad budesonid på barn vid genomsnittliga doser på 400 mikrogram (uppmätt dos) eller 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.

Binjurfunktion

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 binjurfunktion 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 binjureserv 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 binjurfunktion under längre tid. I sådana fall ska hypotalamus-hypofys-binjurebark (HPA)-axeln övervakas regelbundet.

Kortikosteroider vid hög dos

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.

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

Övergång från oral behandling

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 generell 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 bör 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 vid behovsmedicineringen.

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 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 itraconazol, ritonavir eller andra potenta CYP3A4-hämmare bör undvikas (se avsnitt 4.5). 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/formoterolfumaratdihydrat ska administreras med försiktighet till patienter med tyreotoxikos, feokromocytom, diabetes mellitus, obehandlad hypokalemi, hypertrof obstruktiv kardiomyopati, idiopatisk subvalvulär aortastenosis, 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.

β_2 -adrenoreceptoragonister

Potentiellt allvarlig hypokalemi kan uppstå vid höga doser av β_2 -adrenoreceptoragonister. Samtidig behandling med β_2 -adrenoreceptoragonister och läkemedel som kan inducera hypokalemi eller potentiella en hypokalemisk effekt, t.ex. xantinderivat, steroider och diuretika, kan potentiella en eventuell hypokalemisk effekt av β_2 -adrenoreceptoragonist.

Behandling med β_2 -adrenoreceptoragonister 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.

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 ska tidsintervallet mellan administrering av hämmaren och budesonid vara så långt som möjligt (se avsnitt 4.4). Underhålls- och vidbehovsbehandling med en kombinationsbehandling med fast dos av budesonid/formoterolfumaratdihydrat rekommenderas inte för patienter som använder potenta CYP3A4-hämmare.

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 inhaled budesonid tyder på att markanta ökning av plasmanivåer (i genomsnitt fyra gånger) kan inträffa om itraconazol, 200 mg en gång dagligen, administreras samtidigt som inhaled 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/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 β_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 läkemedel 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.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

För en kombinationsbehandling med fast dos av budesonid/formoterolfumaratdihydrat eller samtidig behandling med formoterol och budesonid saknas kliniska data från behandling av gravida kvinnor. Data från en embryonal-/fosterutvecklingsstudie på råttor påvisade inte något bevis på ytterligare effekt 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 5.3).

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 5.3). 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/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 bröstmjolk. Vid terapeutiska doser av BiResp Spiromax förväntas inga effekter på ammade spädbarn. Det är okänt om formoterol passerar över i bröstmjolk hos människa. Hos råttor har små mängder formoterol uppmätts i bröstmjolk. Administrering av en kombinationsbehandling med fast dos av budesonid/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 5.3).

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

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

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

Eftersom BiResp 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 β_2 -adrenoceptoragonister, t.ex. tremor och hjärtklappning. Dessa är vanligtvis lindriga och försvinner oftast efter några dagars behandling. I en 3-års 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 ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), 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 4.4)
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, bröstorg 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.

Paradoxal bronkospasm kan inträffa i mycket sällsynta fall, påverkar färre än 1 av 10 000 användare, med plötsligt ökad väsende andning eller andnöd efter dosering. Paradoxal bronkospasm svarar på snabbverkande inhalerad bronkdilaterare och bör behandlas direkt. BiResp Spiromax ska utsättas omedelbart, patienten ska bedömas och alternativ behandling insättas vid behov (se avsnitt 4.4).

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 β_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 via det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V.

4.9 Överdoser

En överdos av formoterol leder sannolikt till effekter som är typiska för β_2 -adrenoceptoragonister: tremor, huvudvärk och hjärtklappningar. Från enskilda fall har följande symtom rapporterats: takykardi, hyperglykemi, hypokalemi, förlängt QTc-intervall, arytmier, illamående och kräkningar. Stödande och symptomatisk 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 BiResp Spiromax måste utsättas på grund av en överdos av formoterol i läkemedlet måste lämplig inhalationsbehandling med kortikosteroid övervägas.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Adrenergika och övriga medel vid obstruktiva luftvägssjukdomar

ATC-kod: R03AK07

Verkningsmekanism och farmakodynamisk effekt

BiResp Spiromax innehåller formoterol och budesonid som har olika verkningsmekanismer och uppvisar additiva effekter med avseende på minskning av astmaexacerbationer. De specifika egenskaperna för budesonid och formoterol gör att kombinationen kan användas antingen som underhålls- och vidbehovsbehandling eller som underhållsbehandling mot astma. Verkningsmekanismen för de två substanserna beskrivs nedan.

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 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 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 β_2 -adrenoceptoragonist vid behov. Det fanns inga tecken på en minskad antiastmatisk effekt över tid.

Två 12-veckorsstudier på barn har genomförts där 265 barn i åldern 6-11 år behandlades med en underhållsdos budesonid/formoterol (2 inhalationer på 80 mikrogram/4,5 mikrogram/inhalation två gånger dagligen), och en kortverkande β_2 -adrenoceptoragonist vid behov. I bägge studierna förbättrades lungfunktionen och behandlingen tolererades väl i jämförelse med motsvarande dos budesonid enbart.

Underhålls- och vidbehovsbehandling med budesonid/formoterol

Totalt 12 076 astmapatienter inkluderades i 5 dubbelblinda kliniska studier (4447 randomiserades till underhålls- och vidbehovsbehandling med budesonid/formoterol) under 6 eller 12 månader. Det krävdes att patienterna var symtomatiska trots användning av inhalerade glukokortikosteroider.

Underhålls- och vidbehovsbehandling med budesonid/formoterol gav statistiskt signifikanta och kliniskt meningsfulla minskningar av svåra exacerbationer för alla jämförelser i alla 5 studierna. Detta omfattade en jämförelse mellan budesonid/formoterol vid en hög underhållsdos med terbutalin som vidbehovsbehandling (studie 735) och budesonid/formoterol vid samma underhållsdos med antingen formoterol eller terbutalin som vidbehovsbehandling (studie 734) (se tabellen nedan). I studie 735 var lungfunktion, symtomkontroll och användning av vidbehovsbehandling liknande i alla behandlingsgrupper. I studie 734 minskade symtomen och användning av vidbehovsbehandling och lungfunktionen förbättrades jämfört med de båda jämförande behandlingarna. I en kombination av de 5 studierna använde patienter som fick underhålls- och vidbehovsbehandling med budesonid/formoterol i genomsnitt inga vidbehovsinhalationer under 57 % av behandlingsdagarna. Det fanns inga tecken på utveckling av tolerans över tid.

Översikt av svåra exacerbationer i kliniska studier

Studienr, tidslängd	Behandlingsgrupper	Antal	Svåra exacerbationer ^a	
			Händelser	Händelser/patientår
Studie 735 6 månader	Budesonid/formoterolfumaratdihydrat 160/4,5 µg b.d. + vid behov	1103	125	0,23^b
	Budesonid/formoterolfumaratdihydrat 320/9 µg b.d. + terbutalin 0,4 mg vid behov	1099	173	0,32
	Salmeterol/flutikason 2 x 25/125 µg b.d. + terbutalin 0,4 mg vid behov	1119	208	0,38
Studie 734 12 månader	Budesonid/formoterolfumaratdihydrat 160/4,5 µg b.d. + vid behov	1107	194	0,19^b
	Budesonid/formoterolfumaratdihydrat 160/4,5 µg b.d. + formoterol 4,5 µg vid behov	1137	296	0,29
	Budesonid/formoterolfumaratdihydrat 160/4,5 µg b.d. + terbutalin 0,4 mg vid behov	1138	377	0,37

^a Sjukhusinläggning/behandling på akutavdelning eller behandling med orala steroider.

^b Minskning av exacerbationsfrekvens är statistiskt signifikant (P-värde < 0,01) för båda jämförelserna.

I 2 andra studier med patienter som uppsökte sjukvården på grund av akuta astmasymtom gav budesonid/formoterol snabb och effektiv lindring av bronkokonstriktion som var likvärdig med salbutamol och formoterol.

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-FEV₁ 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 FEV₁, var budesonid/formoterol inte bättre än behandling med enbart formoterol.

Inspiratorisk toppflödes hastighet 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 toppflödes hastighet (PIFR) och andra relaterade inhalationsparametrar efter inhalation med 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 flödes hastigheter 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 flödes hastighet 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.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

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 kortisol-suppression 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, absorptions-hastigheten 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-beta-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 BiResp Spiromax

I farmakokinetiska studier med och utan blockering med kol utvärderades BiResp 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.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

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 skelettmisbildningar). 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 hanrättor 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.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Laktosmonohydrat

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

3 år.

Efter öppnande av folieomslaget: 6 månader.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 25 °C.

Håll munstycket stängt efter borttagning av folieomslaget.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Inhalatorn är vit med ett halvgenomskinligt vinrött skyddslock till munstycket. De delar av inhalatorn som är i kontakt med läkemedel/slemhinnor är tillverkade av akrylonitrilbutadienstyren (ABS), polyeten (PE) och polypropen (PP). Varje inhalator innehåller 120 doser och är inslagen i folie.

Flerpack som innehåller 1, 2 eller 3 inhalatorer.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Teva Pharma B.V.
Swensweg 5, 2031GA Haarlem
Nederländerna

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/14/921/001
EU/1/14/921/002
EU/1/14/921/003

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 28 april 2014
Datum för den senaste förnyelsen: 8 april 2019

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats
<http://www.ema.europa.eu>.

1. LÄKEMEDLETS NAMN

BiResp Spiromax 320 mikrogram/9 mikrogram inhalationspulver

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje angiven dos (den dos som lämnar Spiromax-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).

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Inhalationspulver.

Vitt pulver.

Vit inhalator med ett halvgenomskinligt vinrött skyddslock till munstycket.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

BiResp Spiromax är endast avsett för vuxna 18 år och äldre.

Astma

BiResp Spiromax är indicerat för regelbunden behandling av astma när kombinationsbehandling (inhalationssteroid och långverkande β_2 -adrenoceptoragonist) är lämplig för:

- patienter som inte uppnår adekvat symtomkontroll med inhalerade inhalationssteroider och behovsmedicinering med inhalerad kortverkande β_2 -adrenoceptoragonist.
eller
- patienter som redan har adekvat symtomkontroll med både inhalerade kortikosteroider och långverkande β_2 -adrenoceptoragonister.

KOL

Symtomatisk behandling av patienter med KOL med forcerad expiratorisk 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.

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Astma

BiResp Spiromax är inte avsett för initial astmabehandling.

BiResp Spiromax är inte lämplig behandling för vuxna patienter med endast lindrig astma, som inte uppnår adekvat kontroll med inhalationssteroid och inhalerad kortverkande β_2 adrenoreceptoragonister ”efter behov”.

Doseringen av BiResp 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 β_2 -adrenoceptoragonister och/eller kortikosteroider i separata inhalatorer ordineras.

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

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

När symptomkontroll vid vanlig praxis uppnås med dosering 2 gånger dagligen med en produkt av lägre styrka, kan nedtrappningen till en lägre effektiv dos omfatta dosering 1 gång dagligen, när, enligt förskrivande läkares uppfattning, en långverkande bronkdilaterare skulle krävas för att upprätthålla kontroll snarare än behandling med enbart en inhalerad kortikosteroid.

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

Rekommenderad dosering:

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

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

BiResp Spiromax 320 mikrogram/9,0 mikrogram ska användas endast som underhållsbehandling. De lägre styrkorna av BiResp 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.

Pediatrik population

Säkerhet och effekt för BiResp Spiromax för barn i åldern 12 år eller yngre och ungdomar i åldern 13 till 17 år har ännu inte fastställts. Inga data finns tillgängliga.

Detta läkemedel rekommenderas inte för barn och ungdomar under 18 år.

Administreringssätt

Användning 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 inandningsflödes hastighet för Spiromax för att tillföra den terapeutiska dosen (se avsnitt 5.1).

BiResp 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 BiResp 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 4.4).

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

4.3 Kontraindikationer

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

4.4 Varningar och försiktighet

Allmänt

Vid utsättning av behandlingen 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 BiResp Spiromax överskrids, ska patienten uppsöka läkare (se avsnitt 4.2). 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.

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

Patienten bör påminnas om att ta sin underhållsdos av BiResp Spiromax enligt ordination, även vid frånvaro av symtom. Den profylaktiska användningen av BiResp Spiromax, t.ex. före motion, har inte studerats. Vidbehovsinhalationer av BiResp Spiromax ska tas som svar på symtom men är inte avsedda för regelbunden profylaktisk användning, t.ex. före motion. För sådan ska en separat snabbverkande bronkdilaterare övervägas.

Astmasymtom

Patienten bör bedömas regelbundet av ordinerande läkare/sjukvårdspersonal eller sin vårdgivare så att dosen BiResp Spiromax bibehålls optimal. Dosen ska nedtrappas till lägsta dos vid vilken symtomkontroll upprätthålls. När väl astmasymtomen är under kontroll, kan gradvis sänkning av BiResp Spiromax-dosen övervägas. När det är lämpligt att trappa ned till en lägre styrka än vad som är tillgängligt för BiResp 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. Behandling med BiResp Spiromax ska inte påbörjas under en exacerbation eller vid en markant eller akut försämring av astma.

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

Det finns inga kliniska studiedata om BiResp Spiromax tillgängliga för KOL-patienter med $FEV_1 > 50\%$ av förväntat normalvärde före bronkdilaterare och med $FEV_1 < 70\%$ av förväntat normalvärde efter bronkdilaterare (se avsnitt 5.1).

Paradoxal bronkospasm kan inträffa med ökning av pipande andning och andnöd omedelbart efter dosering. Om patienten upplever paradoxal bronkospasm ska BiResp 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 4.8).

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 4.8).

Barn som behandlas under en längre tid med inhalationssteroider 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 noggrant 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.

Synrubbing

Synrubbing kan rapporteras vid systemisk och topisk användning av kortikosteroider. Om en patient inkommer med symtom såsom dimsyn eller andra synrubbingar 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 barn vid genomsnittliga dagliga doser på 400 mikrogram (uppmätt dos) eller 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.

Binjurfunktion

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 binjurfunktion föreligger på grund av 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 binjureserv 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 binjurfunktion under längre tid. I sådana fall ska hypotalamus-hypofys-binjurbark (HPA)-axeln övervakas regelbundet.

Kortikosteroider vid hög dos

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, viktnedgång, trötthet, huvudvärk, illamående, kräkningar, minskad medvetandegrad, konvulsioner, hypotoni och hypoglykemi.

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

Övergång från oral behandling

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.

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 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 4.5). 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 aortastenosis, 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-intervall.

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.

β_2 -adrenoreceptoragonister

Potentiellt allvarlig hypokalemi kan uppstå vid höga doser av β_2 -adrenoreceptoragonister. Samtidig behandling med β_2 -adrenoreceptoragonister och läkemedel som kan inducera hypokalemi eller potentiella en hypokalemisk effekt, t.ex. xantinderivat, steroider och diuretika, kan potentiella en eventuell hypokalemisk effekt av β_2 -adrenoreceptoragonist.

Behandling med β_2 -adrenoreceptoragonister 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.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga 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 4.4).

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 inhaled budesonid tyder på att markanta ökning av plasmanivåer (i genomsnitt fyra gånger) kan inträffa om itrakonazol, 200 mg en gång dagligen, administreras samtidigt som inhaled 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 β_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.

Pediatrik population

Interaktionsstudier har endast utförts på vuxna

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

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 råttor 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 5.3).

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 5.3). 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 bröstmjolk. Vid terapeutiska doser av BiResp Spiromax förväntas inga effekter på ammade spädbarn. Det är okänt om formoterol passerar över i bröstmjolk hos människa. Hos råttor har små mängder formoterol uppmätts i bröstmjolk. 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 hanrattor vid hög systemisk exponering (se avsnitt 5.3).

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

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

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

Eftersom BiResp 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 β_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 ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), 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 4.4)
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, bröstorg 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.

Paradoxal bronkospasm kan inträffa i mycket sällsynta fall, påverkar färre än 1 av 10 000 användare, med plötsligt ökad väsende andning eller andnöd efter dosering. Paradoxal bronkospasm svarar på snabbverkande inhalerad bronkdilaterare och bör behandlas direkt. BiResp Spiromax ska utsättas omedelbart, patienten ska bedömas och alternativ behandling insättas vid behov (se avsnitt 4.4).

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 β_2 -adrenoceptoragonister kan medföra förhöjda nivåer i blodet av insulin, fria fettsyror, glycerol och ketonroppar.

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 det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V.

4.9 Överdoser

En överdos av formoterol leder sannolikt till effekter som är typiska för β_2 -adrenoceptoragonister: tremor, huvudvärk och hjärklappningar. Från enskilda fall har följande symtom rapporterats: takykardi, hyperglykemi, hypokalemi, förlängt QTc-intervall, arytmier, illamående och kräkningar. Stödande och symptomatisk 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 BiResp Spiromax måste utsättas på grund av en överdos av läkemedlets formoterolkomponent måste lämplig inhalationsbehandling med kortikosteroid övervägas.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Adrenergika och övriga medel vid obstruktiva luftvägssjukdomar.

ATC-kod: R03AK07

Verkningsmekanism och farmakodynamisk effekt

BiResp Spiromax innehåller formoterol och budesonid som har olika verkningsmekanismer och uppvisar additiva effekter med avseende på minskning av astmaexacerbationer. Verkningsmekanismen för de två substanserna beskrivs nedan.

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 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 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 β_2 -adrenoceptoragonist vid behov. Det fanns inga tecken på en minskad antiastmatisk effekt över tid.

Två 12-veckorsstudier på barn har genomförts där 265 barn i åldern 6-11 år behandlades med en underhållsdos budesonid/formoterol (2 inhalationer på 80 mikrogram/4,5 mikrogram/inhalation två gånger dagligen), och en kortverkande β_2 -adrenoceptoragonist vid behov. I bägge studierna förbättrades lungfunktionen och behandlingen tolererades väl i jämförelse med motsvarande dos budesonid enbart.

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-FEV₁ 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 FEV₁, var budesonid/formoterol inte bättre än behandling med enbart formoterol.

Inspiratorisk toppflödes hastighet 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 toppflödes hastighet (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 flödes hastigheter 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 flödes hastighet vid vilken man vet att båda studerade inhalatorer levererar jämförbara mängder läkemedel till lungorna. Mycket få patienter hade PIFR värden lägre än 40L/min. När PIFR värdena var lägre än 40L/min verkade det inte finnas något samband mellan ålder eller sjukdomens svårighetsgrad.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

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 kortisol-suppression 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, absorptions hastigheten 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- β -hydroxybudesonid och 16- α -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 BiResp Spiromax

I farmakokinetiska studier med och utan blockering med kol utvärderades BiResp 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.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

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 skelettmisbildningar). 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.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Laktosmonohydrat.

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

3 år.

Efter öppnande av folieomslaget: 6 månader.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

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

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Inhalatorn är vit med ett halvgenomskinligt vinrött skyddslock till munstycket. De delar av inhalatorn som är i kontakt med läkemedel/slemhinnor är tillverkade av akrylonitrilbutadienstyren (ABS), polyeten (PE) och polypropen (PP). Varje inhalator innehåller 60 doser och är inslagen i folie.

Flerpack som innehåller 1, 2 eller 3 inhalatorer.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Teva Pharma B.V.
Swensweg 5, 2031GA Haarlem
Nederländerna

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/14/921/004
EU/1/14/921/005
EU/1/14/921/006

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 28 april 2014
Datum för den senaste förnyelsen: 8 april 2019

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <http://www.ema.europa.eu>.

BILAGA II

- A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS**
- B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING**
- C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING**
- D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET**

A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS

Namn och adress till tillverkare som ansvarar för frisläppande av tillverkningsatts

Norton (Waterford) Limited T/A Teva Pharmaceuticals Ireland
Unit 27/35 IDA Industrial Park
Cork Road
Waterford
Irland

Teva Pharmaceuticals Europe B.V.
Swensweg 5
NL-2031 GA Haarlem
Nederländerna

I läkemedlets tryckta bipacksedel ska namn och adress till tillverkaren som ansvarar för frisläppandet av den relevanta tillverkningsattsens anges.

B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING

Receptbelagt läkemedel.

C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING

- **Periodiska säkerhetsrapporter**

D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET

- ***Riskhanteringsplan***

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska genomföra de erforderliga farmakovigilansaktiviteter och -åtgärder som finns beskrivna i den överenskomna riskhanteringsplanen (Risk Management Plan, RMP) som finns i modul 1.8.2. i godkännandet för försäljning samt eventuella efterföljande överenskomna uppdateringar av riskhanteringsplanen.

En uppdaterad riskhanteringsplan ska lämnas in

- på begäran av Europeiska läkemedelsmyndigheten,
- när riskhanteringssystemet ändras, särskilt efter att ny information framkommit som kan leda till betydande ändringar i läkemedlets nytta-riskprofil eller efter att en viktig milstolpe (för farmakovigilans eller riskminimering) har nåtts.

BILAGA III
MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL

A. MÄRKNING

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

YTTERKARTONG

1. LÄKEMEDLETS NAMN

BiResp Spiromax 160 mikrogram/4,5 mikrogram inhalationspulver

budesonid/formoterolfumaratdihydrat

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Sidopanel: Varje avgiven dos innehåller 160 mikrogram budesonid och 4,5 mikrogram formoterolfumaratdihydrat.

Detta motsvarar en uppmätt dos på 200 mikrogram budesonid och 6 mikrogram formoterolfumaratdihydrat.

Frontpanel: Den angivna dosen motsvarar en uppmätt dos på 200 mikrogram budesonid och 6 mikrogram formoterolfumaratdihydrat.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Innehåller laktos. Se bipacksedeln för ytterligare information.

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Inhalationspulver

1 inhalator som innehåller 120 doser.

2 inhalatorer som innehåller 120 doser vardera.

3 inhalatorer som innehåller 120 doser vardera.

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.

Användning för inhalation.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

Frontpanel: Ska inte användas av barn och ungdomar.

Sidopanel: Ska endast användas av vuxna som är 18 år eller äldre.
Ska inte användas av barn och ungdomar yngre än 18 år.

8. UTGÅNGSDATUM

EXP

Använd produkten inom 6 månader efter borttagning av folieomslaget.

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

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

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

Teva Pharma B.V., Swensweg 5, 2031GA Haarlem, Nederländerna

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/14/921/001

EU/1/14/921/002

EU/1/14/921/003

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

BiResp Spiromax 160 mikrog/4,5 mikrog

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC:

SN:
NN:

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ SMÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR

FOLIE

1. LÄKEMEDLETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG

BiResp Spiromax 160 mikrogram/4,5 mikrogram inhalationspulver

budesonid/formoterolfumaratdihydrat

Användning för inhalation.

2. ADMINISTRERINGSSÄTT

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. MÄNGD UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET

Innehåller 1 inhalator.

6. ÖVRIGT

Håll skyddslocket till munstycket stängt och använd inom 6 månader efter borttagning av folieomslaget.

Teva Pharma B.V.

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ SMÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR

INHALATOR

1. LÄKEMEDELTS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG

BiResp Spiromax 160 mikrog/4,5 mikrog inhalationspulver

budesonid/formoterolfumaratdihydrat

Användning för inhalation.

2. ADMINISTRERINGSSÄTT

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. MÄNGD UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET

120 doser

6. ÖVRIGT

Start

Teva Pharma B.V.

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

YTTERKARTONG

1. LÄKEMEDELTS NAMN

BiResp Spiromax 320 mikrogram/9 mikrogram inhalationspulver

budesonid/formoterolfumaratdihydrat.

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Sidopanel: Varje avgiven dos innehåller 320 mikrogram budesonid och 9 mikrogram formoterolfumaratdihydrat.

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

Frontpanel: Den angivna dosen motsvarar en uppmätt dos på 400 mikrogram budesonid och 12 mikrogram formoterolfumaratdihydrat.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Innehåller laktos. Se bipacksedeln för ytterligare information.

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Inhalationspulver

1 inhalator som innehåller 60 doser.

2 inhalatorer som innehåller 60 doser vardera.

3 inhalatorer som innehåller 60 doser vardera.

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.

Användning för inhalation.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

Frontpanel: Ska inte användas av barn och ungdomar

Sidopanel: Ska endast användas av vuxna som är 18 år eller äldre. Ska inte användas av barn och ungdomar yngre än 18 år.

8. UTGÅNGSDATUM

EXP

Använd produkten inom 6 månader efter borttagning av folieomslaget.

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

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

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

Teva Pharma B.V., Swensweg 5, 2031GA Haarlem, Nederländerna

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/14/921/004

EU/1/14/921/005

EU/1/14/921/006

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

BiResp Spiromax 320 mikrog/9 mikrog

17. UNIK IDENTITETSBECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC:
SN:
NN:

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ SMÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR

FOLIE

1. LÄKEMEDLETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG

BiResp Spiromax 320 mikrogram/9 mikrogram inhalationspulver

budesonid/formoterolfumaratdihydrat

Användning för inhalation.

2. ADMINISTRERINGSSÄTT

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. MÄNGD UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET

Innehåller 1 inhalator.

6. ÖVRIGT

Håll skyddslocket till munstycket stängt och använd inom 6 månader efter borttagning av folieomslaget.

Teva Pharma B.V.

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ SMÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR

INHALATOR

1. LÄKEMEDLETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG

BiResp Spiromax 320 mikrog/9 mikrog inhalationspulver

budesonid/formoterolfumaratdihydrat.

Användning för inhalation.

2. ADMINISTRERINGSSÄTT

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. MÄNGD UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET

60 doser

6. ÖVRIGT

Start

Teva Pharma B.V.

B. BIPACKSEDEL

Bipacksedel: Information till patienten

BiResp Spiromax 160 mikrogram/4,5 mikrogram, inhalationspulver budesonid/formoterolfumaratdihydrat

Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar använda detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.

- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska.
- Detta läkemedel har ordinerats enbart åt dig. Ge det inte till andra. Det kan skada dem, även om de uppvisar sjukdomstecken som liknar dina.
- Om du får biverkningar, tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

I denna bipacksedel finns information om följande:

1. Vad BiResp Spiromax är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du använder BiResp Spiromax
3. Hur du använder BiResp Spiromax
4. Eventuella biverkningar
5. Hur BiResp Spiromax ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

1. Vad BiResp Spiromax är och vad det används för

BiResp Spiromax innehåller två olika aktiva substanser: budesonid och formoterolfumaratdihydrat.

- Budesonid tillhör en grupp läkemedel som kallas kortikosteroider eller steroider. Det verkar genom att minska och förebygga svullnad och inflammation i lungorna och hjälper dig att andas lättare.
- Formoterolfumaratdihydrat tillhör en grupp läkemedel som kallas "långverkande β 2-adrenoceptoragonister" eller "luftrörsvidgande läkemedel". Det verkar genom att få musklerna i dina luftvägar att slappna av. Det öppnar upp andningsvägarna och hjälper dig att andas lättare.

BiResp Spiromax är endast avsett för vuxna som är 18 år eller äldre.

BiResp Spiromax ska INTE användas av barn som är 12 år eller yngre, eller ungdomar som är 13 till 17 år gamla.

Din läkare har förskrivit detta läkemedel för att behandla astma eller kronisk obstruktiv lungsjukdom (KOL).

Astma

BiResp Spiromax kan förskrivas mot astma på två olika sätt.

a) Du kan ha ordinerats två astmainhalatorer: BiResp Spiromax och en separat "vidbehovsinhalator" med till exempel salbutamol.

- Använd BiResp Spiromax varje dag. Det hjälper till att förhindra uppkomst av astmasymtom som till exempel andfåddhet och pipande andning.
- Använd "vidbehovsinhalatorn" när du upplever astmasymtom för att göra det lättare att andas igen.

b) Du kan ha ordinerats BiResp Spiromax som enda astmainhalator.

- Använd BiResp Spiromax varje dag. Det hjälper till att förhindra uppkomst av astmasymtom som till exempel andfåddhet och pipande andning.
- Använd BiResp Spiromax när du behöver extra inhalationer eller puffar för att lindra astmasymtom, göra det lättare att andas igen och vid överenskommelse med läkaren också för

att förhindra att astmasymtom uppkommer (t.ex. vid motion eller exponering för allergener). Du behöver ingen separat inhalator för det.

Kronisk obstruktiv lungsjukdom (KOL)

KOL är en långvarig sjukdom i luftvägarna i lungorna som ofta har orsakats av cigarettökning. Symtomen kan vara andfåddhet, hosta, obehagskänsla i bröstet och slemhosta. BiResp Spiromax kan också användas för att behandla endast symtom på svår KOL hos vuxna.

2. Vad du behöver veta innan du använder BiResp Spiromax

Använd inte BiResp Spiromax:

om du är allergisk mot budesonid, formoterolfumaratdihydrat eller det andra innehållsämnet i detta läkemedel (anges i avsnitt 6).

Varningar och försiktighet

Tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska innan du använder BiResp Spiromax om:

- du har diabetes
- du har en lunginfektion
- du har högt blodtryck eller om du någon gång har haft hjärtproblem (inklusive ojämn hjärtrytm, mycket snabb puls, förträngning i artärerna eller hjärtsvikt)
- du har problem med sköldkörteln eller binjurarna
- du har låga nivåer av kalium i blodet
- du har svåra leverproblem
- du regelbundet dricker alkohol.

Om du har tagit kortisonpiller mot astma eller KOL kan din läkare eventuellt minska antalet piller som du ska ta när du börjar använda BiResp Spiromax. Om du har tagit kortisonpiller under en lång tid kan din läkare vilja ta regelbundna blodprover. När behandlingen med kortisonpiller trappas ned kan du känna av en generell sjukdomskänsla även om dina luftvägssymtom förbättras. Du kan få symtom som t.ex. täppt eller rinnande näsa, svaghet, ledsmärta, muskelsmärta och utslag (eksem). Om du får några av dessa symtom eller om symtom som t.ex. huvudvärk, trötthet, illamående eller kräkningar inträffar, kontakta din läkare **omedelbart**. Du kan behöva ta andra läkemedel om du utvecklar symtom på allergi eller artrit. Du ska tala med din läkare om du undrar om du ska fortsätta att använda BiResp Spiromax.

Din läkare kan överväga tillägg av kortisonpiller till din vanliga behandling om du har en sjukdom såsom en luftvägsinfektion eller före ett kirurgiskt ingrepp.

Kontakta läkare om du upplever dimsyn eller andra synrubbningar.

Barn och ungdomar

Detta läkemedel ska inte användas av barn eller ungdomar under 18 år.

Andra läkemedel och BiResp Spiromax

Tala om för läkare eller apotekspersonal om du använder, nyligen har använt eller kan tänkas använda andra läkemedel.

Tala särskilt om för läkare eller apotekspersonal om du använder något av följande läkemedel:

- betablockerare (t.ex. atenolol eller propranolol mot högt blodtryck, eller hjärtåkomma), inklusive ögondroppar (t.ex. timolol mot glaukom)
- oxytocin som ges till gravida kvinnor för att sätta igång förlossningen
- läkemedel mot snabb eller oregelbunden hjärtrytm (t.ex. kinidin, disopyramid, prokainamid och terfenadin)
- läkemedel som digoxin som ofta används för att behandla hjärtsvikt

- vätskedrivande läkemedel (t.ex. furosemid), kallas även diuretika, som används för att behandla högt blodtryck
- kortisonpiller som tas via munnen (t.ex. prednisolon)
- xantinläkemedel (t.ex. teofyllin eller aminofyllin) som ofta används för att behandla astma
- andra luftrörsvidgande läkemedel (t.ex. salbutamol)
- tricykliska antidepressiva läkemedel (t.ex. amitriptylin) och det antidepressiva medlet nefazodon
- antidepressiva läkemedel såsom monoaminoxidashämmare och de med liknande egenskaper (t.ex. antibiotikumet furazolidon och kemoterapiläkemedlet prokarbazin)
- antipsykotiska fenotiaziner (t.ex. klorpromazin och proklorperazin)
- läkemedel som kallas "HIV-proteashämmare" (t.ex. ritonavir) som används för att behandla HIV-infektion
- läkemedel för att behandla infektioner (t.ex. ketokonazol, itrakonazol, vorikonazol, posakonazol, klaritromycin och telitromycin)
- läkemedel mot Parkinsons sjukdom (t.ex. levodopa)
- läkemedel mot sköldkörtelproblem (t.ex. levotyroxin)

Vissa läkemedel kan öka effekterna av BiResp Spiromax och din läkare kan vilja övervaka dig noga om du tar dessa läkemedel (t.ex. vissa läkemedel mot HIV: ritonavir, kobicistat).

Om något av ovanstående gäller dig, eller om du känner dig osäker, ska du tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska innan du börjar använda BiResp Spiromax.

Tala även om för läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska om du kommer att behöva allmän narkos i samband med en operation eller ett tandgrepp för att minska risken att läkemedlen påverkar varandra.

Graviditet och amning

- Om du är gravid eller ammar, tror att du kan vara gravid eller planerar att skaffa barn, rådfråga läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska innan du använder detta läkemedel – använd INTE detta läkemedel om inte din läkare råder dig till det.
- Om du blir gravid under tiden du använder BiResp Spiromax ska du INTE sluta att använda BiResp Spiromax utan kontakta din läkare **omedelbart**.

Körförmåga och användning av maskiner

BiResp Spiromax påverkar troligen inte förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

BiResp Spiromax innehåller laktos

Laktos är en typ av sockerart som finns i mjölk. Om du inte tål vissa sockerarter, ska du kontakta din läkare innan du tar denna medicin.

3. Hur du använder BiResp Spiromax

Använd alltid detta läkemedel enligt läkarens eller apotekspersonalens anvisningar. Rådfråga läkare eller apotekspersonal om du är osäker.

- Det är viktigt att använda BiResp Spiromax varje dag, även om du just då inte har några symtom på astma eller KOL.
- Om du använder BiResp Spiromax mot astma kommer din läkare att vilja kontrollera dina symtom regelbundet.

Astma

BiResp Spiromax kan förskrivas mot astma på två olika sätt. Mängden av BiResp Spiromax som ska användas och när den ska användas beror på ordinationen för dig.

- Om du har ordinerats BiResp Spiromax och en separat vidbehovsinhalator, läs avsnittet **”(A) Använda BiResp Spiromax och en separat ”vid behov”-inhalator”**.
- Om du har ordinerats BiResp Spiromax som din enda inhalator, läs avsnittet **”(B) Använda BiResp Spiromax som den enda astmainhalatorn”**.

(A) Använda BiResp Spiromax och en separat vidbehovsinhalator

Använd din BiResp Spiromax varje dag. Det hjälper till att förhindra uppkomst av astmasymtom.

Rekommenderad dos:

Vuxna (18 år och äldre)

1 eller 2 inhalationer två gånger dagligen, som tas på morgonen och på kvällen.

Din läkare kan öka dosen till 4 inhalationer två gånger dagligen.

Om dina symtom är under kontroll kan din läkare be dig ta läkemedlet en gång dagligen.

Din läkare kommer att hjälpa dig att hantera din astma och kommer att justera dosen av läkemedlet till den lägsta dos som behövs för att hålla astman under kontroll. Om din läkare anser att du behöver en lägre dos än vad som är tillgängligt från din BiResp Spiromax, kan läkaren ordinera en annan inhalator som innehåller samma verksamma ämnen som din BiResp Spiromax men med en lägre dos av kortikosteroid. Justera emellertid inte antalet inhalationer som din läkare ordinerat utan att först tala med läkaren.

Använd din separata ”vidbehovsinhalator” för att behandla astmasymtom när de inträffar.

Ha alltid med dig din ”vidbehovsinhalator” så du kan lindra plötsliga attacker av andfåddhet och pipande andning. Använd inte BiResp Spiromax för att behandla dessa astmasymtom.

(B) Använda BiResp Spiromax som enda astmainhalator

Använd endast BiResp Spiromax på detta sätt om din läkare har sagt att du ska det.

Använd din BiResp Spiromax varje dag. Det hjälper till att förhindra uppkomst av astmasymtom.

Rekommenderad dos

Vuxna (18 år och äldre)

1 inhalation på morgonen **och** 1 inhalation på kvällen

eller

2 inhalationer på morgonen

eller

2 inhalationer på kvällen.

Din läkare kan öka dosen till 2 inhalationer två gånger dagligen.

Använd även BiResp Spiromax som en ”vidbehovsinhalator” för att behandla astmasymtom när de uppkommer och för att förhindra att astmasymtom uppkommer (t.ex. vid motion eller exponering för allergener).

- Om du får astmasymtom, ta 1 inhalation och vänta i några minuter.
- Ta en ytterligare inhalation om du inte känner dig bättre.
- Ta inte fler än 6 inhalationer vid ett tillfälle.

Ha alltid med dig BiResp Spiromax och använd den för att lindra plötsliga attacker av andfåddhet och pipande andning.

En total daglig dos på fler än 8 inhalationer krävs vanligtvis inte. Din läkare kan emellertid låta dig ta upp till 12 inhalationer om dagen under en begränsad period.

Uppsök läkare om du regelbundet behöver ta 8 eller fler inhalationer om dagen. Din behandling kan behöva ändras.

Använd INTE fler än totalt 12 inhalationer under en 24-timmarsperiod.

Om du motionerar och upplever astmasymtom ska du använda BiResp Spiromax enligt beskrivningen här. Använd emellertid inte BiResp Spiromax precis före motion för att förhindra att astmasymtom inträffar.

Kronisk obstruktiv lungsjukdom (KOL)

Rekommenderad dos:

Vuxna (18 år och äldre)

2 inhalationer två gånger dagligen, som tas på morgonen och på kvällen.

Din läkare kan även förskriva ett annat luftrörsvidgande läkemedel, t.ex. ett antikolinergt läkemedel (som tiotropium- eller ipratropiumbromid) mot din KOL.

Förbereda din nya BiResp Spiromax

Innan du använder din BiResp Spiromax **för första gången** måste du förbereda den för användning enligt nedan:

- Öppna foliepåsen genom att riva från skåran längst upp på foliepåsen och ta ut inhalatorn.
- Kontrollera dosindikatorn för att se att det finns 120 inhalationer i inhalatorn.
- Skriv ned datum för när foliepåsen öppnades på etiketten på inhalatorn.
- Skaka inte inhalatorn före användning.

Hur du inhalar

Varje gång du behöver göra en inhalation ska du följa anvisningarna nedan.

1. **Håll inhalatorn** med det halvgenomskinliga vinröda skyddslocket till munstycket nedåt

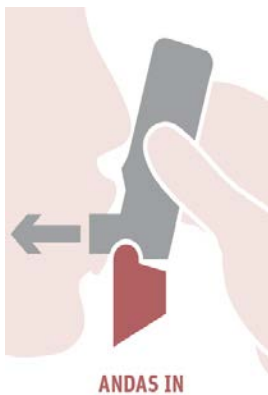


2. Öppna skyddslocket till munstycket genom att vika ned det tills ett tydligt klick hörs. Läkemedlet är uppmätt. Din inhalator är nu färdig att användas.



3. Andas ut sakta (så mycket som känns bekvämt). Andas inte ut genom inhalatorn.
4. Placera munstycket mellan tänderna. Bit inte i munstycket. Slut läpparna runt munstycket. Se till att inte blockera luftventilen.

Andas in så kraftigt och djupt som du kan genom munnen.



5. Ta bort inhalatorn från munnen. Du kan känna viss smak när du tar din inhalation.
6. Håll andan i 10 sekunder eller så länge som det känns bekvämt.
7. **Andas sedan ut försiktigt** (andas inte ut genom inhalatorn). **Stäng skyddslocket till munstycket.**



Om du ska göra en andra inhalation, upprepa steg 1 till 7.

Skölj munnen med vatten efter varje dos och spotta ut vattnet.

Försök inte att ta isär din inhalator, ta bort eller vrida på skyddslocket till munstycket. Skyddslocket sitter fast på din inhalator och får inte tas bort. Använd inte din Spiromax-inhalator om den har blivit skadad eller om munstycket har lossnat från den. Öppna och stäng inte munstycket om du inte ska till att använda din inhalator.

Rengöra Spiromax-inhalatorn

Håll Spiromax-inhalatorn torr och ren.

Vid behov kan du torka av munstycket på Spiromax med en torr trasa eller duk efter användning.

När är det dags att börja använda en ny Spiromax-inhalator

- Dosindikatorn visar hur många doser (inhalationer) som är kvar i inhalatorn. Det är 120 inhalationer från början när den är fulladdad och 0 (noll) inhalationer när den är tom.



- Dosindikatorn på baksidan av inhalatorn visar antalet inhalationer som är kvar som jämna nummer. Mellanrummen mellan de jämna numren motsvarar ojämnt antal kvarvarande inhalationer.
- Numren visas i rött på vit bakgrund för kvarvarande inhalationer från 20 ned till 8, 6, 4 och 2. När numren blir röda i fönstret ska du kontakta din läkare för att få en ny inhalator.

Obs!

- Munstycket kommer fortfarande att "klicka" trots att Spiromax-inhalatorn är tom. Om du öppnar och stänger munstycket utan att ta någon inhalation kommer dosindikatorn ändå att räkna det som en inhalation. Denna dos kommer att finnas kvar inuti inhalatorn tills det är dags för nästa inhalation. Det går inte att oavsiktligt ta extra läkemedel eller en dubbel dos vid en inhalation. Håll alltid munstycket stängt utom när du ska till att använda din inhalator.

Viktig information om dina symtom på astma eller KOL

Om du känner att du får andningssvårigheter eller pipande andning när du använder BiResp Spiromax ska du fortsätta att använda BiResp Spiromax men kontakta läkare så snart som möjligt eftersom du kan behöva ytterligare behandling.

Kontakta läkare **omedelbart** om:

- din andning blir sämre eller om du ofta vaknar på natten och är andfådd eller har pipande andning.
- du känner ett tryck över bröstet på morgonen eller om trycket varar längre tid än vanligt.

Dessa tecken kan betyda att din astma eller KOL inte är tillräckligt under kontroll, och du kan behöva en annan eller ytterligare behandling **omedelbart**.

När din astma kontrolleras väl kan din läkare överväga att gradvis minska dosen av BiResp Spiromax.

Om du använt för stor mängd BiResp Spiromax

Det är viktigt att du tar doserna som din läkare anvisat. Överskrid inte det förskrivna antalet doser utan att kontakta läkare.

Om du använt för stor mängd BiResp Spiromax, kontakta läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska för råd.

De vanligaste symtomen som kan inträffa när du använt för stor mängd BiResp Spiromax är diarréer, huvudvärk eller snabb hjärtrytm.

Om du har glömt att använda BiResp Spiromax

Om du glömmer att ta en dos, ta den så snart du kommer ihåg. Men ta **inte** dubbel dos för att kompensera för glömd dos. Om det snart är dags för nästa dos, ta bara nästa dos vid den vanliga tidpunkten.

Om du får pipande andning eller andningssvårigheter eller utvecklar andra symtom på en astmaattack ska du **använda din ”vid behov”-inhalator** och sedan kontakta läkare.

Om du slutar att använda BiResp Spiromax

Sluta inte att använda din inhalator utan att först tala om det för din läkare.

Om du har ytterligare frågor om detta läkemedel, kontakta läkare, apotekspersonal eller en sjuksköterska.

4. Eventuella biverkningar

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem.

Om något av följande händer ska du sluta att använda BiResp Spiromax och kontakta läkare omedelbart:

Sällsynta biverkningar: kan förekomma hos upp till 1 av 1000 användare

- Svullnad av ansiktet, särskilt runt munnen (tunga och/eller svalg och/eller svårigheter att svälja) eller nässelutslag tillsammans med andningssvårigheter (angioödem) och/eller plötslig svimningskänsla. Detta kan betyda att du har fått en allergisk reaktion som även kan omfatta utslag och klåda.
- Bronkospasm (sammandragning av muskler i luftvägarna som orsakar pipande andning och andnöd). Om den pipande andningen inträffar plötsligt efter användning av läkemedlet ska du sluta att använda det och kontakta läkare **omedelbart** (se nedan).

Mycket sällsynta biverkningar: kan förekomma hos upp till 1 av 10 000 användare

- Plötslig, oväntad och akut pipande andning och/eller andnöd omedelbart efter användning av inhalatorn (kallas också paradoxal bronkospasm). Om något av dessa symtom inträffar **ska du omedelbart sluta att använda BiResp Spiromax** och använda din ”vid behov”-inhalator om du har en sådan. Kontakta läkare **omedelbart** eftersom du kan behöva få din behandling ändrad.

Andra möjliga biverkningar:

Vanliga: kan förekomma hos upp till 1 av 10 användare

- Hjärtklappningar (du känner dina hjärtslag), diarréer eller skakningar. Om dessa effekter inträffar är de vanligen lindriga och försvinner vanligtvis när du fortsätter att använda BiResp Spiromax.
- Svampinfektion i munnen. Det är mindre troligt att det inträffar om du sköljer ur din mun med vatten efter användning av läkemedlet.
- Lite ont i halsen, hosta och hes röst.
- Huvudvärk.
- Lunginflammation hos KOL-patienter (vanlig biverkning)

Tala om för läkaren om du har något av följande symtom medan du tar BiResp Spiromax eftersom de kan vara symtom på lunginflammation:

- feber eller frossa
- ökad slemproduktion, förändrad färg på slemmet
- ökad hosta eller ökade andningssvårigheter

Mindre vanliga: kan påverka upp till 1 av 100 personer

- Känsla av rastlöshet, nervositet, oro, ångest eller ilska.
- Sömnstörningar.
- Yrsel.
- Illamående.
- Snabb hjärtrytm.
- Blåmärken på huden.
- Muskelkramper.
- Dimsyn.

Sällsynta:

- Låga nivåer av kalium i blodet.
- Ojämn hjärtrytm.

Mycket sällsynta:

- Depression.
- Beteendeförändringar, särskilt hos barn.
- Bröstmärta eller tryck över bröstet (kärlekramper).
- Störningar i hjärtats retledningssystem som inte orsakar symtom (förlängning av QTc-intervallet).
- En ökad mängd socker (glukos) i blodet, när du lämnar ett blodprov.
- Smakförändringar, t.ex. en obehaglig smak i munnen.
- Förändringar av blodtrycket.

Kortikosteroider som inhaleras kan påverka den normala produktionen av steroidhormoner i kroppen, särskilt om du använder höga doser under en lång tid. Effekterna omfattar:

- förändringar av bentäthet (uttunning av skelettet)
- katarakt (grumling av ögats lins)
- glaukom (ökat tryck i ögat)
- dämpad tillväxttakt hos barn och ungdomar
- påverkan på binjurarna (små körtlar ovanför njurarna). Symtom på nedsatt binjurefunktion kan vara trötthet, svaghet, magproblem, inklusive illamående, kräkningar, smärta och diarré, mörkfärgning av huden och viktninskning.

Dessa effekter är mycket sällsynta och sannolikheten för att de ska inträffa är mycket mindre med kortikosteroider som inhaleras än med kortikosteroidtabletter.

Rapportering av biverkningar

Om du får biverkningar, tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska. Detta gäller även biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via [det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V](#). Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

5. Hur BiResp Spiromax ska förvaras

- Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.
- Används före utgångsdatum som anges på kartongen eller etiketten på inhalatorn efter Utg.dat./EXP. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

- Förvaras vid högst 25 °C. **Håll skyddslocket till munstycket stängt efter borttagning av folieomslaget.**
- **Använd inom 6 månader efter borttagning från folieomslaget.** Använd inhalatorns etikett för att skriva ned datumet du öppnar foliepåsen.
- Läkemedel ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Fråga apotekspersonalen hur man kastar läkemedel som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

Innehållsdeklaration

- De aktiva substanserna är budesonid och formoterolfumaratdihydrat. Varje avgiven (inhalerad) dos innehåller 160 mikrogram budesonid och 4,5 mikrogram formoterolfumaratdihydrat. Detta motsvarar en uppmätt dos på 200 mikrogram budesonid och 6 mikrogram formoterolfumaratdihydrat.
- Övrigt hjälpämne är laktosmonohydrat (se avsnitt 2 under ”BiResp Spiromax innehåller laktos”).

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

BiResp Spiromax är ett inhalationspulver.

Varje BiResp Spiromax-inhalator innehåller 120 inhalationer och är vit med ett halvgenomskinligt vinrött skyddslock till munstycket.

Förpackningar med 1, 2 och 3 inhalatorer. Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

Innehavare av godkännande för försäljning

Teva Pharma B.V.,
Swensweg 5, 2031GA Haarlem, Nederländerna

Tillverkare

Norton (Waterford) Limited T/A Teva Pharmaceuticals Ireland
Unit 27/35, IDA Industrial Park, Cork Road, Waterford, Irland

Teva Pharmaceuticals Europe B.V., Swensweg 5, 2031 GA Haarlem, Nederländerna

Kontakta ombudet för innehavaren av godkännandet för försäljning om du vill veta mer om detta läkemedel:

België/Belgique/Belgien
Teva Pharma Belgium N.V./S.A./AG
Tel/Tél: +32 3 820 73 73

Luxembourg/Luxemburg
Teva Pharma Belgium N.V./S.A./AG
Tel/Tél: +32 3 820 73 73

България
Actavis EAD
Тел: +359 2 489 95 85

Magyarország
Teva Gyógyszergyár Zrt
Tel.: +36 1 288 64 00

Česká republika
Teva Pharmaceuticals CR, s.r.o.
Tel: +420 251 007 111

MaltaTeva Pharmaceuticals Ireland
L-Irlanda
Tel: +353 51 321 740

Danmark
Teva Denmark A/S
Tlf: +45 44 98 55 11

Nederland
Teva Nederland B.V.
Tel: +31 800 0228 400

Deutschland
Teva GmbH
Tel: +49 731 402 08

Norge
Teva Norway AS
Tlf: +47 6677 55 90

Eesti
UAB Teva Baltics Eesti filiaal
Tel: +372 661 0801

Österreich
ratiopharm Arzneimittel Vertriebs GmbH
Tel: +43 1 97007 0

Ελλάδα
Teva Ελλάς A.E.
Τηλ: +30 210 880 5000

Polska
Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 345 93 00

España
Laboratorios BIAL, S.A.
Tel.: +34 915624196

Portugal
Teva Pharma - Produtos Farmacêuticos Lda
Tel: +351 21 476 75 50

France
Teva Santé
Tél: +33 1 55 91 7800

România
Teva Pharmaceuticals S.R.L
Tel: +4021 230 6524

Ireland
Teva Pharmaceuticals Ireland
Tel: +353 51 321 740

Slovenija
Pliva Ljubljana d.o.o.
Tel: +386 1 58 90 390

Ísland
Vistor hf.
Simil: +354 535 7000

Slovenská republika
Teva Pharmaceuticals Slovakia s.r.o.
Tel: +421 2 5726 7911

Italia
Teva Italia S.r.l.
Tel: +39 028 917 981

Suomi/Finland
Teva Finland Oy
Puh/Tel: +358 20 180 5900

Κύπρος
Teva Ελλάς A.E.
Τηλ: +30 210 72 79 099

Sverige
Teva Sweden AB
Tel: +46 42 12 11 00

Latvija
UAB Teva Baltics filiāle Latvijā
Tel: +371 67 323 666

United Kingdom
Teva UK Limited
Tel: +44 1977 628 500

Lietuva
UAB Teva Baltics
Tel: +370 5 266 02 03

Hrvatska
Pliva Hrvatska d.o.o
Tel: + 385 1 37 20 000

Denna bipacksedel ändrades senast månad ÅÅÅÅ.

Övriga informationskällor

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats
<http://www.ema.europa.eu>.

Bipacksedel: Information till patienten

BiResp Spiromax 320 mikrogram/9 mikrogram, inhalationspulver budesonid/formoterolfumaratdihydrat

Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar använda detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.

- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska.
- Detta läkemedel har ordinerats enbart åt dig. Ge det inte till andra. Det kan skada dem, även om de uppvisar sjukdomstecken som liknar dina.
- Om du får biverkningar, tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

I denna bipacksedel finns information om följande:

1. Vad BiResp Spiromax är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du använder BiResp Spiromax
3. Hur du använder BiResp Spiromax
4. Eventuella biverkningar
5. Hur BiResp Spiromax ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

1. Vad BiResp Spiromax är och vad det används för

BiResp Spiromax innehåller två olika aktiva substanser: budesonid och formoterolfumaratdihydrat.

- Budesonid tillhör en grupp läkemedel som kallas kortikosteroider eller steroider. Det verkar genom att minska och förebygga svullnad och inflammation i lungorna och hjälper dig att andas lättare.
- Formoterolfumaratdihydrat tillhör en grupp läkemedel som kallas "långverkande β_2 -adrenoceptoragonister" eller "luftrörsvidgande läkemedel". Det verkar genom att få musklerna i dina luftvägar att slappna av. Det öppnar upp andningsvägarna och hjälper dig att andas lättare.

BiResp Spiromax är endast avsett för vuxna som är 18 år eller äldre.

BiResp Spiromax ska INTE användas av barn som är 12 år eller yngre, eller ungdomar som är 13 till 17 år gamla.

Din läkare har förskrivit detta läkemedel för att behandla astma eller kronisk obstruktiv lungsjukdom (KOL).

Astma

Om du har astma kommer din läkare att förskriva BiResp Spiromax och en separat "vidbehovsinhalator" med till exempel salbutamol.

- Använd BiResp Spiromax varje dag. Det hjälper till att förhindra uppkomst av astmasymtom som till exempel andfåddhet och pipande andning.
- Använd din "vidbehovsinhalator" när du får astmasymtom för att göra det lättare att andas igen.

Använd inte BiResp Spiromax 320/9 mikrogram som "vid behov"-inhalator.

Kronisk obstruktiv lungsjukdom (KOL)

KOL är en långvarig sjukdom i luftvägarna i lungorna, och orsakas ofta av cigarettökning. Symtomen kan vara andfåddhet, hosta, obehagskänsla i bröstet och slemhosta. BiResp Spiromax kan också användas för att behandla symtom på svår KOL hos vuxna.

2. Vad du behöver veta innan du använder BiResp Spiromax

Använd inte BiResp Spiromax:

om du är allergisk mot budesonid, formoterolfumaratdihydrat eller det andra innehållsämnet i detta läkemedel (anges i avsnitt 6).

Varningar och försiktighet

Tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska innan du använder BiResp Spiromax om:

- du har diabetes
- du har en lunginfektion
- du har högt blodtryck eller om du någon gång har haft hjärtproblem (inklusive ojämn hjärtrytm, mycket snabb puls, förträngning i artärerna eller hjärtsvikt)
- du har problem med sköldkörteln eller binjurarna
- du har låga nivåer av kalium i blodet
- du har svåra leverproblem
- du regelbundet dricker alkohol.

Om du har tagit kortison-tabletter mot astma eller KOL kan din läkare eventuellt minska antalet tabletter som du ska ta när du börjar använda BiResp Spiromax. Om du har tagit kortison-tabletter under en lång tid kan din läkare vilja ta regelbundna blodprover. När behandlingen med kortison-tabletter trappas ned kan du känna av en generell sjukdomskänsla även om dina luftvägssymtom förbättras. Du kan få symtom som t.ex. täppt eller rinnande näsa, svaghet, leddsmärta, muskelsmärta och utslag (eksem). Om du får några av dessa symtom eller om symtom som t.ex. huvudvärk, trötthet, illamående eller kräkningar inträffar, kontakta din läkare **omedelbart**. Du kan behöva ta andra läkemedel om du utvecklar symtom på allergi eller artrit. Du ska tala med din läkare om du undrar om du ska fortsätta att använda BiResp Spiromax.

Din läkare kan överväga tillägg av kortison-tabletter till din vanliga behandling om du har en sjukdom såsom en luftvägsinfektion eller före ett kirurgiskt ingrepp.

Kontakta läkare om du upplever dimsyn eller andra synrubbingar.

Barn och ungdomar

Detta läkemedel ska inte användas av barn eller ungdomar under 18 år.

Andra läkemedel och BiResp Spiromax

Tala om för läkare eller apotekspersonal om du använder, nyligen har använt eller kan tänkas använda andra läkemedel

Tala särskilt om för läkare eller apotekspersonal om du använder något av följande läkemedel:

- betablockerare (t.ex. atenolol eller propranolol mot högt blodtryck eller hjärtåkomma), inklusive ögondroppar (t.ex. timolol mot glaukom)
- oxytocin som ges till gravida kvinnor för att sätta igång förlossningen
- läkemedel mot snabb eller oregelbunden hjärtrytm (t.ex. kinidin, disopyramid, prokainamid och terfenadin)
- läkemedel som digoxin som ofta används för att behandla hjärtsvikt
- vätskedrivande läkemedel (t.ex. furosemid), kallas även diuretika, som används för att behandla högt blodtryck
- kortison-tabletter som tas via munnen (t.ex. prednisolon)
- xantinläkemedel (t.ex. teofyllin eller aminofyllin) som ofta används för att behandla astma
- andra bronkdilaterare (t.ex. salbutamol)
- tricykliska antidepressiva läkemedel (t.ex. amitriptylin) och det antidepressiva medlet nefazodon
- antidepressiva läkemedel såsom monoaminoxidashämmare och de med liknande egenskaper (t.ex. antibiotikumet furazolidon och kemoterapiläkemedlet prokarbazin)
- antipsykotiska som fenotiaziner (t.ex. klorpromazin och proklorperazin)

- läkemedel som kallas ”HIV-proteashämmare” (t.ex. ritonavir) som används för att behandla HIV-infektion
- läkemedel för att behandla infektioner (t.ex. ketokonazol, itrakonazol, vorikonazol, posakonazol, klaritromycin och telitromycin)
- läkemedel mot Parkinsons sjukdom (t.ex. levodopa)
- läkemedel mot sköldkörtelproblem (t.ex. levotyroxin)

Vissa läkemedel kan öka effekterna av BiResp Spiromax och din läkare kan vilja övervaka dig noga om du tar dessa läkemedel (t.ex. vissa läkemedel mot HIV: ritonavir, kobicistat).

Om något av ovanstående gäller dig, eller om du känner dig osäker, ska du tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska innan du börjar använda BiResp Spiromax.

Tala även om för läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska om du kommer att behöva allmän narkos i samband med en operation eller ett tandgrepp för att minska risken att läkemedlen påverkar varandra.

Graviditet och amning

- Om du är gravid eller ammar, tror att du kan vara gravid eller planerar att skaffa barn, rådfråga läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska innan du använder detta läkemedel – använd INTE detta läkemedel om inte din läkare råder dig till det.
- Om du blir gravid under tiden du använder BiResp Spiromax ska du INTE sluta att använda BiResp Spiromax utan kontakta din läkare **omedelbart**.

Körförmåga och användning av maskiner

BiResp Spiromax påverkar troligen inte förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

BiResp Spiromax innehåller laktos

Laktos är en typ av sockerart som finns i mjölk. Om du inte tål vissa sockerarter, ska du kontakta din läkare innan du tar denna medicin.

3. Hur du använder BiResp Spiromax

Använd alltid detta läkemedel enligt läkarens eller apotekspersonalens anvisningar. Rådfråga läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska om du är osäker.

- Det är viktigt att använda BiResp Spiromax varje dag, även om du just då inte har några symtom på astma eller KOL.
- Om du använder BiResp Spiromax mot astma kommer din läkare att vilja kontrollera dina symtom regelbundet.

Astma

Använd BiResp Spiromax varje dag. Det hjälper till att förhindra uppkomst av astmasymtom.

Rekommenderad dos:

Vuxna (18 år och äldre)

1 inhalation två gånger dagligen, som tas på morgonen och på kvällen.

Din läkare kan öka dosen till 2 inhalationer två gånger dagligen.

Om dina symtom är under kontroll kan din läkare be dig ta läkemedlet en gång dagligen.

Din läkare kommer att hjälpa dig att hantera din astma och kommer att justera dosen av läkemedlet till den lägsta dos som behövs för att hålla astman under kontroll. Om din läkare anser att du behöver en lägre dos än vad som är tillgängligt från din BiResp Spiromax, kan läkaren ordinera en annan inhalator som innehåller samma verksamma ämnen som din BiResp Spiromax men med en lägre dos av kortikosteroid. Justera emellertid inte antalet inhalationer som din läkare ordinerat utan att först tala med läkaren.

Använd din separata ”vidbehovsinhalator” för att behandla astmasymtom när de inträffar. Ha alltid med dig din ”vidbehovsinhalator” så du kan lindra plötsliga attacker av andfåddhet och pipande andning. Använd inte BiResp Spiromax för att behandla dessa astmasymtom.

Kronisk obstruktiv lungsjukdom (KOL)

Rekommenderad dos:

Vuxna (18 år och äldre)

- 1 inhalation två gånger dagligen, som tas på morgonen och på kvällen.

Din läkare kan även förskriva ett annat luftrörsvidgande läkemedel, t.ex. ett antikolinergt läkemedel (som tiotropium- eller ipratropiumbromid) mot din KOL.

Förbereda din nya BiResp Spiromax

Innan du använder din BiResp Spiromax **för första gången** måste du förbereda den för användning enligt nedan:

- Öppna foliepåsen genom att riva från skåran längst upp på foliepåsen och ta ut inhalatorn.
- Kontrollera dosindikatorn för att se att det finns 60 inhalationer i inhalatorn.
- Skriv ned datum för när foliepåsen öppnades på etiketten på inhalatorn.
- Skaka inte inhalatorn före användning.

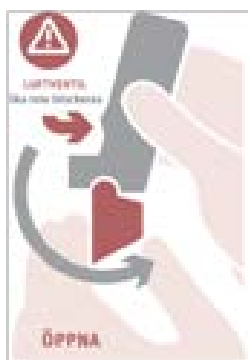
Hur du inhalar

Varje gång du behöver göra en inhalation ska du följa anvisningarna nedan.

- 1. Håll inhalatorn** med det halvgenomskinliga vinröda skyddslocket till munstycket nedåt.

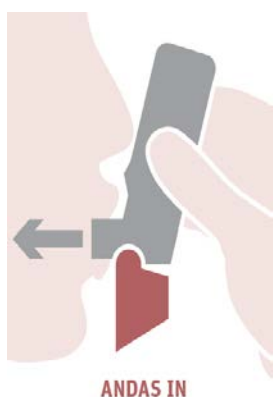


- 2. Öppna skyddslocket till munstycket** genom att vika ned det tills ett tydligt klick hörs. Läkemedlet är uppmätt. Din inhalator är nu färdig att användas.



3. Andas ut sakta (så mycket som känns bekvämt). Andas inte ut genom inhalatorn.
4. Placera munstycket mellan tänderna. Bit inte i munstycket. Slut läpparna runt munstycket. Se till att inte blockera luftventilen.

Andas in så kraftigt och djupt som du kan genom munnen.



5. Ta bort inhalatorn från munnen. Du kan känna viss smak när du tar din inhalation.
6. Håll andan i 10 sekunder eller så länge som det känns bekvämt.
7. **Andas sedan ut försiktigt** (andas inte ut genom inhalatorn). **Stäng skyddslocket till munstycket.**



Om du ska göra en andra inhalation, upprepa steg 1 till 7.

Skölj munnen med vatten efter varje dos och spotta ut vattnet.

Försök inte att ta isär din inhalator, ta bort eller vrida på skyddslocket till munstycket. Skyddslocket sitter fast på din inhalator och får inte tas bort. Använd inte din Spiromax-inhalator om den har blivit skadad eller om munstycket har lossnat från den. Öppna och stäng inte munstyckslocket om du inte ska till att använda din inhalator.

Rengöra Spiromax-inhalatorn

Håll Spiromax-inhalatorn torr och ren.

Vid behov kan du torka av munstycket på Spiromax med en torr trasa eller duk efter användning.

När är det dags att börja använda en ny Spiromax-inhalator

- Dosindikatorn visar hur många doser (inhalationer) som är kvar i inhalatorn. Det är 60 inhalationer från början när den är fulladdad och 0 (noll) inhalationer när den är tom.



- Dosindikatorn på baksidan av inhalatorn visar antalet inhalationer som är kvar som jämna nummer. Mellanrummen mellan de jämna numren motsvarar ojämmt antal kvarvarande inhalationer.
- Numren visas i rött på vit bakgrund för kvarvarande inhalationer från 20 ned till 8, 6, 4 och 2. När numren blir röda i fönstret ska du kontakta din läkare för att få en ny inhalator.

Obs!

- Munstycket kommer fortfarande att "klicka" trots att Spiromax-inhalatorn är tom.
- Om du öppnar och stänger munstycket utan att ta någon inhalation kommer dosindikatorn ändå att räkna det som en inhalation. Denna dos kommer att finnas kvar inuti inhalatorn tills det är dags för nästa inhalation. Det går inte att oavsiktligt ta extra läkemedel eller en dubbel dos vid en inhalation.
- Håll alltid munstycket stängt utom när du ska till att använda din inhalator.

Viktig information om dina symtom på astma eller KOL

Om du känner att du får andningssvårigheter eller pipande andning när du använder BiResp Spiromax ska du fortsätta att använda BiResp Spiromax men kontakta läkare så snart som möjligt eftersom du kan behöva ytterligare behandling.

Kontakta läkare **omedelbart** om:

- din andning blir sämre eller om du ofta vaknar på natten och är andfådd eller har pipande andning,
- du känner ett tryck över bröstet på morgonen eller om trycket varar längre tid än vanligt.

Dessa tecken kan betyda att din astma eller KOL inte är tillräckligt under kontroll, och du kan behöva en annan eller ytterligare behandling **omedelbart**.

När din astma kontrolleras väl kan din läkare överväga att gradvis minska dosen av BiResp Spiromax.

Om du använt för stor mängd BiResp Spiromax

Det är viktigt att du tar dina doser så som din läkare anvisat. Överskrid inte det förskrivna antalet doser utan att kontakta läkare.

Om du använt för stor mängd BiResp Spiromax, kontakta läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska för råd.

De vanligaste symtomen som kan inträffa när du använt för stor mängd BiResp Spiromax är darrningar, huvudvärk eller snabb hjärtrytm.

Om du har glömt att använda BiResp Spiromax

Om du glömmet att ta en dos, ta den så snart du kommer ihåg. Men ta **inte** dubbel dos för att kompensera för glömd dos. Om det snart är dags för nästa dos, ta bara nästa dos vid den vanliga tidpunkten.

Om du får pipande andning eller andningssvårigheter eller utvecklar andra symtom på en astmaattack ska du **använda din ”vid behov”-inhalator** och sedan kontakta läkare.

Om du slutar att använda BiResp Spiromax

Sluta inte att använda din inhalator utan att först tala om det för din läkare.

Om du har ytterligare frågor om detta läkemedel, kontakta läkare, apotekspersonal eller en sjuksköterska.

4. Eventuella biverkningar

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem.

Om något av följande händer ska du sluta att använda BiResp Spiromax och kontakta läkare omedelbart:

Sällsynta biverkningar: kan förekomma hos upp till 1 av 1000 användare

- Svullnad av ansiktet, särskilt runt munnen (tunga och/eller svalg och/eller svårigheter att svälja) eller nässelutslag tillsammans med andningssvårigheter (angioödem) och/eller plötslig svimningskänsla. Detta kan betyda att du har fått en allergisk reaktion som även kan omfatta utslag och klåda.
- Bronkospasm (sammandragning av muskler i luftvägarna som orsakar pipande andning och andnöd). Om den pipande andningen inträffar plötsligt efter användning av läkemedlet ska du sluta att använda det och kontakta läkare **omedelbart** (se nedan).

Mycket sällsynta biverkningar: kan förekomma hos upp till 1 av 10 000 användare

- Plötslig, oväntad och akut pipande andning och/eller andnöd omedelbart efter användning av inhalatorn (kallas också paradoxal bronkospasm). Om något av dessa symtom inträffar **ska du omedelbart sluta att använda BiResp Spiromax** och använda din ”vid behov”-inhalator om du har en sådan. Kontakta läkare **omedelbart** eftersom du kan behöva få din behandling ändrad.

Andra möjliga biverkningar:

Vanliga: kan förekomma hos upp till 1 av 10 användare

- Hjärtklappningar (du känner dina hjärtslag), darrningar eller skakningar. Om dessa effekter inträffar är de vanligen lindriga och försvinner vanligtvis när du fortsätter att använda BiResp Spiromax.
- svampinfektion i munnen. Det är mindre troligt att det inträffar om du sköljer ur din mun med vatten efter användning av läkemedlet.
- Lite ont i halsen, hosta och hes röst.

- Huvudvärk.
- Lunginflammation hos KOL-patienter (vanlig biverkning)

Tala om för läkaren om du har något av följande symtom medan du tar BiResp Spiromax eftersom de kan vara symtom på lunginflammation:

- feber eller frossa
- ökad slemproduktion, förändrad färg på slemmet
- ökad hosta eller ökade andningssvårigheter

Mindre vanliga: kan påverka upp till 1 av 100 personer

- Känsla av rastlöshet, nervositet, oro, ångest eller ilska.
- Sömnstörningar.
- Yrsel.
- Illamående.
- Snabb hjärtrytm.
- Blåmärken på huden.
- Muskelkramper.
- Dimsyn.

Sällsynta:

- Låga nivåer av kalium i blodet.
- Ojämn hjärtrytm.

Mycket sällsynta:

- Depression.
- Beteendeförändringar, särskilt hos barn.
- Bröstmärta eller tryck över bröstet (kärlkramp).
- Störningar i hjärtats retledningssystem som inte orsakar symtom (förlängning av QTc-intervallet).
- En ökad mängd socker (glukos) i blodet, när du lämnar ett blodprov.
- Smakförändringar, t.ex. en obehaglig smak i munnen.
- Förändringar av blodtrycket.

Kortikosteroider som inhaleras kan påverka den normala produktionen av steroidhormoner i kroppen, särskilt om du använder höga doser under en lång tid. Effekterna omfattar:

- förändringar av bentäthet (uttunning av skelettet)
- katarakt (grumling av ögats lins)
- glaukom (ökat tryck i ögat)
- dämpad tillväxttakt hos barn och ungdomar
- påverkan på binjurarna (små körtlar ovanför njurarna). Symtom på nedsatt binjurefunktion kan vara trötthet, svaghet, magproblem, inklusive illamående, kräkningar, smärta och diarré, mörkfärgning av huden och viktminskning.

Dessa effekter är mycket sällsynta och sannolikheten för att de ska inträffa är mycket mindre med kortikosteroider som inhaleras än med kortikosteroidtablett.

Rapportering av biverkningar

Om du får biverkningar, tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska. Detta gäller även biverkningar som inte nämns i denna information.

Du kan också rapportera biverkningar direkt via [det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V](#). Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

5. Hur BiResp Spiromax ska förvaras

- Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.
- Används före utgångsdatum som anges på kartongen eller etiketten på inhalatorn efter Utg.dat./EXP. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.
- Förvaras vid högst 25 °C. **Håll skyddslocket till munstycket stängt efter borttagning av folieomslaget.**
- **Använd inom 6 månader efter att folieomslaget avlägsnats.** Använd inhalatorns etikett för att skriva ned datumet du öppnar foliepåsen.
- Läkemedel ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Fråga apotekspersonalen hur man kastar läkemedel som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

Innehållsdeklaration

- De aktiva substanserna är budesonid och formoterolfumaratdihydrat. Varje avgiven (inhalerad) dos innehåller 320 mikrogram budesonid och 9 mikrogram formoterolfumaratdihydrat. Detta motsvarar en uppmätt dos på 400 mikrogram budesonid och 12 mikrogram formoterolfumaratdihydrat.
- Övrigt hjälpämne är laktosmonohydrat (se avsnitt 2 under ”BiResp Spiromax innehåller laktos”).

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

BiResp Spiromax är ett inhalationspulver. Varje BiResp Spiromax-inhalator innehåller 60 inhalationer och är vit med ett halvgenomskinligt vinrött skyddslock till munstycket.

Förpackningar med 1, 2 och 3 inhalatorer. Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras i ditt land.

Innehavare av godkännande för försäljning

Teva Pharma B.V.,
Swensweg 5, 2031GA Haarlem, Nederländerna

Tillverkare:

Norton (Waterford) Limited T/A Teva Pharmaceuticals Ireland
Unit 27/35, IDA Industrial Park, Cork Road, Waterford, Irland

Teva Pharmaceuticals Europe B.V., Swensweg 5, 2031 GA Haarlem, Nederländerna

Kontakta ombudet för innehavaren av godkännandet för försäljning om du vill veta mer om detta läkemedel:

België/Belgique/Belgien
Teva Pharma Belgium N.V./S.A./AG
Tel/Tél: +32 3 820 73 73

Luxembourg/Luxemburg
Teva Pharma Belgium N.V./S.A./AG
Tel/Tél: +32 3 820 73 73

България
Actavis EAD
Тел: +359 2 489 95 85

Magyarország
Teva Gyógyszergyár Zrt
Tel.: +36 1 288 64 00

Česká republika
Teva Pharmaceuticals CR, s.r.o.
Tel: +420 251 007 111

Malta
Teva Pharmaceuticals Ireland
L-Irlanda
Tel: +353 51 321 740

Danmark
Teva Denmark A/S
Tlf: +45 44 98 55 11

Nederland
Teva Nederland B.V.
Tel: +31 800 0228 400

Deutschland
Teva GmbH
Tel: +49 731 402 08

Norge
Teva Norway AS
Tlf: +47 6677 55 90

Eesti
UAB Teva Baltics Eesti filiaal
Tel: +372 661 0801

Österreich
ratiopharm Arzneimittel Vertriebs GmbH
Tel: +43 1 97007 0

Ελλάδα
Teva Ελλάς A.E.
Τηλ: +30 210 880 5000

Polska
Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 345 93 00

España
Laboratorios BIAL, S.A.
Tel.: +34 915624196

Portugal
Teva Pharma - Produtos Farmacêuticos Lda
Tel: +351 21 476 75 50

France
Teva Santé
Tél: +33 1 55 91 7800

România
Teva Pharmaceuticals S.R.L
Tel: +4021 230 6524

Ireland
Teva Pharmaceuticals Ireland
Tel: +353 51 321 740

Slovenija
Pliva Ljubljana d.o.o.
Tel: +386 1 58 90 390

Ísland
Vistor hf.
Símil: +354 535 7000

Slovenská republika
Teva Pharmaceuticals Slovakia s.r.o.
Tel: +421 2 5726 7911

Italia
Teva Italia S.r.l.
Tel: +39 028 917 981

Suomi/Finland
Teva Finland Oy
Puh/Tel: +358 20 180 5900

Κύπρος
Teva Ελλάς A.E.
Τηλ: +30 210 72 79 099

Sverige
Teva Sweden AB
Tel: +46 42 12 11 00

Latvija
UAB Teva Baltics filiāle Latvijā
Tel: +371 67 323 666

United Kingdom
Teva UK Limited
Tel: +44 1977 628 500

Lietuva
UAB Teva Baltics
Tel: +370 5 266 02 03

Hrvatska
Pliva Hrvatska d.o.o
Tel: + 385 1 37 20 000

Denna bipacksedel ändrades senast månad ÅÅÅÅ.

Övriga informationskällor

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats
<http://www.ema.europa.eu/>.

Bilaga IV

Vetenskapliga slutsatser och skäl till ändring av villkoren för godkännandena för försäljning

Vetenskapliga slutsatser

Med hänsyn till PRAC:s utredningsprotokoll om den periodiska säkerhetsrapporten (de periodiska säkerhetsrapporterna) för budesonid/formoterol är CHMP:s slutsatser följande:

Med tanke på tillgängliga data om "dysfoni" från kliniska prövningar och den presenterade litteraturen och fallrapporter, anser PRAC att ett orsakssamband mellan budesonid/formoterol och dysfoni är fastställt. Aktuell produktinformation anger "heshet" som en biverkning i avsnitt 4.8 i produktresumén med frekvensen "vanlig". PRAC instämmer i att "heshet" är en term som kan rapporteras i praktiken men andra termer kan emellertid också rapporteras. "Heshet" anses vara ett underelement till "dysfoni" och de två termerna kan inte användas synonymt. Därför ska den föredragna termen "dysfoni" inkluderas i produktinformationen. För att ange att "heshet" är den vanligaste rapporterade termen på lägsta nivå (LLT) under den föredragna termen "dysfoni" föreslås emellertid att uppdatera produktinformationen med "dysfoni inklusive heshet". PRAC:s slutsats är att produktinformationen för läkemedel som innehåller budesonid/formoterol ska ändras därefter.

CHMP instämmer i PRAC:s vetenskapliga slutsatser.

Skäl att ändra villkoren för godkännandet (godkännandena) för försäljning

Baserat på de vetenskapliga slutsatserna för budesonid/formoterol anser CHMP att nytta-riskförhållandet för läkemedlet (läkemedlen) som innehåller budesonid/formoterol är oförändrat under förutsättning att de föreslagna ändringarna görs i produktinformationen.

CHMP rekommenderar att villkoren för godkännandet (godkännandena) för försäljning ändras.