

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Bufomix Easyhaler, 80 mikrog/4,5 mikrog/inhalaatio, inhalaatiojauhe

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Jokainen inhaloitava annos (suukappaleesta tuleva annos) sisältää 80 mikrog budesonidia/inhalaatio ja 4,5 mikrog formoterolifumaraattidihydraattia/inhalaatio.

Inhaloitava annos ja mitattu annos sisältävät saman määrän vaikuttavia aineita.

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan: Laktoosimonohydraatti, 4 000 mikrog/inhaloitava annos.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Inhalaatiojauhe annostelevassa jauheinhalaattorissa (Easyhaler).
Valkoinen tai kellertävä jauhe.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Bufomix Easyhaler 80 mikrog/4,5 mikrog/inhalaatio on tarkoitettu aikuisille, nuorille ja vähintään 6-vuotiaille lapsille.

Bufomix Easyhaler 80 mikrog/4,5 mikrog/inhalaatio on tarkoitettu astman säännölliseen hoitoon, kun tarvitaan inhaloitavan kortikosteroidin ja pitkävaikutteisen β_2 -agonistin yhdistelmää

- potilaille, joiden oireita ei ole saatu riittävässä määrin hallintaan inhaloitavalla kortikosteroidilla ja käyttämällä tarvittaessa lyhytvaikutteista inhaloitavaa β_2 -agonistia

tai

- potilaille, joiden oireet on saatu riittävässä määrin hallintaan käyttämällä sekä inhaloitavaa kortikosteroidia että pitkävaikutteista β_2 -agonistia.

Huom: Bufomix Easyhaler 80 mikrog/4,5 mikrog/inhalaatiota ei ole tarkoitettu vaikeaa astmaa sairastaville potilaille.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Astma

Bufomix Easyhaler ei ole tarkoitettu astman aloitushoitoon. Bufomix Easyhalerin vaikuttavien aineiden annostus on yksilöllinen, ja se tulee säätää astman vaikeusasteen mukaisesti. Tämä tulee ottaa huomioon sekä yhdistelmävalmisteen käyttöä aloitettaessa että ylläpitoannosta säädettyä. Jos potilas tarvitsee muita annosyhdistelmiä, joita ei ole saatavilla yhdistelmäinhalaattorin muodossa,

hänelle tulee määrätä asianmukainen annos β_2 -agonistia ja/tai kortikosteroidia erillisistä inhalaattoreista.

Annos tulee säätää pienimpään annokseen, jolla oireet pysyvät tehokkaasti hallinnassa. Lääkäriin tulee arvioida potilaiden tilaa säännöllisesti, jotta Bufomix Easyhaler -annostus säilyisi optimaalisena. Kun oireet pysyvät pitkään hallinnassa pienimmällä suositellulla annostuksella, seuraavaksi voidaan kokeilla pelkän inhaloitavan kortikosteroidin käyttöä.

Bufomix Easyhalerin kaksi hoitotapaa:

A. Ylläpitohoito: Bufomix Easyhaleria käytetään säännölliseen ylläpitohoitoon erillisen nopeavaikutteisen keuhkoputkia avaavan lääkkeen kanssa.

B. Ylläpitohoito ja käyttö tarvittaessa: Bufomix Easyhaleria käytetään säännölliseen ylläpitohoitoon sekä tarvittaessa astmaoireisiin

A. Ylläpitohoito

Potilaita tulee neuvota pitämään erillinen nopeavaikutteinen keuhkoputkia avaava lääke aina saatavilla.

Suosittelut annokset

Aikuiset (18-vuotiaat ja sitä vanhemmat): 1–2 inhalaatiota kahdesti vuorokaudessa. Jotkut potilaat saattavat tarvita enimmillään 4 inhalaatiota kahdesti vuorokaudessa.

Nuoret (12–17-vuotiaat): 1–2 inhalaatiota kahdesti vuorokaudessa.

Lapset (6-vuotiaat ja sitä vanhemmat): 2 inhalaatiota kahdesti vuorokaudessa.

Kun astmaoireet on saatu hallintaan ottamalla lääke kahdesti vuorokaudessa, on mahdollista säätää lääkitys pienimpään tehokkaaseen annokseen siten, että Bufomix Easyhaleria otetaan vain kerran vuorokaudessa, jos lääkäri katsoo pitkävaikutteisen bronkodilaattorin ja inhaloitavan kortikosteroidin yhdistelmän tarpeelliseksi ylläpito-hoidossa.

Lisääntynyt erillisen nopeavaikutteisen keuhkoputkia avaavan lääkkeen käyttö on merkki astman pahenemisesta ja antaa aiheutta hoidon uudelleenarviointiin.

Alle 6-vuotiaat lapset: Bufomix Easyhaler 80 mikrog/4,5 mikrog/inhalaatiota ei suositella alle 6-vuotiaille lapsille, sillä tietoa sen käytöstä näille potilaille ei ole riittävästi.

B. Ylläpitohoito ja käyttö tarvittaessa

Potilaat ottavat päivittäisen Bufomix Easyhaler -ylläpitoannoksen ja lisäksi tarvittaessa Bufomix Easyhaleria astmaoireisiin. Potilaita tulee neuvota pitämään Bufomix Easyhaler aina saatavilla astmaoireiden varalta.

Ylläpito-hoidon ja tarvittaessa tapahtuvan käytön yhdistelmää tulee erityisesti harkita potilaille:

- joilla astman hoitotasapaino on huono ja jotka tarvitsevat usein oirelääkettä
- joilla on ollut aiemmin lääkehoitoa vaatineita astman pahenemisvaiheita.

Potilaita, jotka käyttävät toistuvasti suuria määriä Bufomix Easyhaler -inhalaatioita tarpeen mukaan, on seurattava tarkkaan annoksesta riippuvien haittavaikutusten varalta.

Suosittelut annokset

Aikuiset ja nuoret (vähintään 12-vuotiaat): Suositeltu ylläpitoannos on 2 inhalaatiota vuorokaudessa; joko 1 inhalaatio aamuin illoin tai 2 inhalaatiota joko aamulla tai illalla. Potilaan tulee ottaa 1 lisäinhalaatio tarvittaessa oireiden pahentuessa. Jos oireet jatkuvat vielä muutaman minuutin jälkeen, potilaan tulee ottaa toinen lisäinhalaatio. Yhdellä kertaa saa ottaa enintään 6 inhalaatiota.

Yli 8 inhalaation vuorokausiannosta ei normaalisti tarvita. Enintään 12 inhalaation vuorokausiannosta voidaan kuitenkin käyttää rajoitetun ajan. Yli 8 inhalaatiota vuorokaudessa käyttäviä potilaita kehoitetaan ottamaan ehdottomasti yhteyttä lääkäriin potilaan tilan ja ylläpito-hoidon uudelleenarviointia varten.

Lapset (alle 12-vuotiaat): ylläpito-hoidon ja tarvittaessa tapahtuvan käytön yhdistelmää ei suositella lapsille.

Yleis tietoa

Erityisryhmät

Iäkkäille potilaille ei ole erityisiä annossuosituksia. Bufomix Easyhalerin käytöstä maksan tai munuaisten vajaatoimintapotilaiden hoitoon ei ole tietoa. Koska sekä budesonidi että formoteroli poistuvat pääasiassa maksametabolian kautta, on odotettavissa, että potilaan altistus lisääntyy, jos hänellä on vaikea maksakirroosi.

Antotapa

Inhalaatioon

Ohjeet Bufomix Easyhalerin oikeaan käyttöön:

Bufomix Easyhaler toimii sisäänhengityksen voimalla. Kun potilas hengittää sisään inhalaattorin suukappaleen kautta, lääkeaine kulkeutuu sisäänhengitysilman mukana hengitysteihin.

Huom. On tärkeää neuvoa potilaalle seuraavat asiat:

- potilaan täytyy lukea käyttöohjeet huolellisesti kussakin Bufomix Easyhaler -pakkauksessa olevasta pakkausselosteesta
- potilaan täytyy ravistaa inhalaattoria ja ladata inhalaattori ennen jokaista inhalaatiota
- potilaan täytyy hengittää sisään voimakkaasti ja syvään suukappaleen kautta, jotta keuhkoihin kulkeutuu optimaalinen annos
- potilas ei saa koskaan hengittää ulos suukappaleen kautta, koska se pienentää annettua annosta. Jos potilas on hengittänyt ulos suukappaleen kautta, suukappaletta täytyy koputtaa pöytää tai kämmentä vasten, jotta jauhe tulee ulos. Sitten valmisteluvaiheet toistetaan.
- potilas ei saa koskaan ladata inhalaattoriin useampaa kuin yhtä annosta inhaloimatta lääkettä. Jos inhalaattoriin ladataan useampi kuin yksi annos, suukappaletta täytyy koputtaa pöytää tai kämmentä vasten, jotta jauhe tulee ulos. Sitten valmisteluvaiheet toistetaan.
- potilaan täytyy aina laittaa suukappaleen suoja paikoilleen käytön jälkeen (ja sulkea suojakotelo, jos sellainen on). Näin inhalaattori ei lataudu vahingossa (latautuminen saattaa johtaa liian pieneen tai suureen annokseen seuraavalla käyttökerralla).
- potilaan täytyy huuhdella suunsa vedellä jokaisen ylläpitoannoksen inhaloiminnan jälkeen suunielun sammusriskin minimoimiseksi. Jos sammasta esiintyy, potilaan täytyy huuhdella suunsa vedellä myös jokaisen tarvittaessa otetun inhalaation jälkeen.
- potilaan täytyy puhdistaa suukappale kuivalla kankaalla säännöllisin väliajoin. Puhdistamiseen ei saa käyttää vettä, koska jauhe on herkkä kosteudelle.
- potilaan täytyy vaihtaa Bufomix Easyhaler uuteen, kun annoslaskuri näyttää nolaa, vaikka inhalaattorin sisällä näkyisi yhä jauhetta.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttaville aineille tai kohdassa 6.1 mainitulle apuaineelle (laktoosi, joka sisältää pieniä määriä maitoproteiineja).

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

On suositeltavaa, että annosta pienennetään asteittain ennen valmisteen käytön lopettamista. Hoitoa ei pidä keskeyttää äkillisesti.

Jos potilas katsoo hoidon tehottomaksi tai ylittää suurimman suositellun Bufomix Easyhaler -annoksen, hänen täytyy kääntyä lääkärin puoleen (ks. kohta 4.2). Äkillinen ja etenevä astman hoitotasapainon huononeminen on henkeä uhkaava tilanne, ja lääkärin on arvioitava potilaan tila välittömästi. Tällaisessa tilanteessa tulee harkita kortikosteroidilääkityksen tehostamista, esimerkiksi oraalista kortikosteroidikuuria tai antibioottihoitoa, jos potilaalla on infektio.

Potilaita tulee neuvoa pitämään aina mukanaan inhaloitavaa keuhkoputkia avaavaa lääkettä: joko Bufomix Easyhaler -inhalaattoria (astmapotilailla, jotka käyttävät Bufomix Easyhaleria sekä ylläpitohoitona että tarvittaessa) tai erillistä nopeavaikutteista keuhkoputkia avaavaa lääkettä (potilailla, jotka käyttävät Bufomix Easyhaleria ainoastaan ylläpitohoitoon).

Potilaita tulee kehottaa ottamaan Bufomix Easyhaler -ylläpitoannos säännöllisesti, vaikka oireita ei esiintyisikään. Bufomix Easyhalerin käyttöä oireiden ehkäisyyn esimerkiksi ennen rasitusta ei ole tutkittu. Bufomix Easyhaleria tulee ottaa astmaoireisiin tarvittaessa, mutta sitä ei ole tarkoitettu säännölliseen ehkäisevään käyttöön esimerkiksi ennen rasitusta. Tällaiseen käyttöön tulee harkita erillistä nopeavaikutteista keuhkoputkia avaavaa lääkettä.

Kun astman oireet ovat hallinnassa, Bufomix Easyhaler -annoksen asteittaista vähentämistä voidaan harkita. Säännölliset kontrollit ovat tärkeitä lääkitystä vähennettäessä. Bufomix Easyhaler -hoidossa tulee käyttää pienintä tehokasta annosta (ks. kohta 4.2).

Potilaille ei pidä aloittaa Bufomix Easyhaler -hoitoa astman pahenemisvaiheen aikana tai jos kyseessä on merkittävästi paheneva tai äkillisesti vaikeutunut astma.

Vakavia astmaan liittyviä häiritsevyyksiä ja pahenemisvaiheita saattaa esiintyä Bufomix Easyhaler -hoidon aikana. Potilaita tulee neuvoa jatkamaan lääkitystään mutta ottamaan yhteyttä lääkäriin, jos hoitotasapaino on huono tai oireet pahenevat Bufomix Easyhaler -hoidon aloituksen jälkeen.

Kuten muunkin inhalaatiohoidon yhteydessä, paradoksaalista bronkospasmiä voi esiintyä, ja hengityksen vinkuminen ja hengenahdistus voivat lisääntyä välittömästi inhalaation jälkeen. Jos potilaalla on paradoksaalista bronkospasmiä, Bufomix Easyhaler -hoito täytyy keskeyttää välittömästi ja potilaan tila on arvioitava ja hänelle on aloitettava tarvittaessa vaihtoehtoinen hoito. Paradoksaalinen bronkospasmi reagoi inhaloitavaan, nopeavaikutteiseen keuhkoputkia avaavaan hoitoon, ja se on hoidettava välittömästi (ks. kohta 4.8).

Kaikki inhaloivat kortikosteroidit voivat aiheuttaa systeemisiä vaikutuksia, varsinkin käytettäessä pitkään suuria annoksia. Näiden vaikutusten esiintyminen on vähemmän todennäköistä inhalaatiohoidon aikana kuin käytettäessä oraalisia kortikosteroideja. Mahdollisia systeemisiä vaikutuksia ovat Cushingin oireyhtymä, Cushingin oireyhtymään liittyvät piirteet, lisämunaistoiminnan lamaantuminen, lasten ja nuorten kasvun hidastuminen, luuntiheyden aleneminen, kaihi ja glaukooma sekä harvemmin psykologiset ja käyttäytymiseen liittyvät vaikutukset kuten psykomotorinen hyperaktiivisuus, unihäiriöt, ahdistuneisuus, masentuneisuus tai aggressiivinen käyttäytyminen (erityisesti lapsilla) (ks. kohta 4.8).

Systeemisesti tai topikaalisesti käytettävien kortikosteroidien käytön yhteydessä saatetaan ilmoittaa näköhäiriöistä. Jos potilaalla esiintyy oireita, kuten näön hämärtymistä tai muita näköhäiriöitä, potilas on ohjattava silmälääkärille, joka arvioi oireiden mahdolliset syyt. Niitä voivat olla kaihi, glaukooma tai harvinaiset sairaudet, kuten sentraalinen seroosi korioretinopatia, joista on ilmoitettu systeemisten tai topikaalisten kortikosteroidien käytön jälkeen.

Etenkin suuria annoksia pitkään käytävillä potilailla, joilla on osteoporoosin riskitekijöitä, mahdolliset vaikutukset luuntiheyteen tulee huomioida. Pitkäaikaistutkimuksissa, joissa lapsille annettiin keskimäärin 400 mikrog (mitattuna annoksena) ja aikuisille 800 mikrog (mitattuna annoksena) inhaloitavaa budesonidia vuorokaudessa, ei ilmennyt merkittävää vaikutusta luuntiheyteen. Tietoja vaikutuksesta suuremmilla annoksilla ei ole.

Varovaisuus on tarpeen siirryttäessä Bufomix Easyhaler -hoitoon, jos on syytä epäillä, että lisämunuaistoiminta on heikentynyt aiemman systeemisen steroidihoidon takia.

Inhaloitavan budesonidihoidon edut vähentävät normaalisti oraalisten steroidien tarvetta, mutta oraaliseen steroidihoidosta siirtyvän potilaan lisämunuaisreservit saattavat olla heikentyneet varsin pitkään. Palautuminen voi kestää huomattavan ajan oraalisen steroidihoidon lopetuksen jälkeen, ja siksi inhaloitavaan budesonidiin siirtyvillä potilailla, jotka ovat riippuvaisia oraalista steroideista, voi olla lisämunuaisten vajaatoimintariski pitkänkin ajan. Tällöin HPA-akselin toimintaa on seurattava säännöllisin väliajoin.

Pitkään kestävä hoito inhaloitavien kortikosteroidien suurilla annoksilla (erityisesti annossuositukset ylittävillä annoksilla) voi myös aiheuttaa kliinisesti merkitsevää lisämunuaistoiminnan suppressiota. Tästä syystä on harkittava myös systeemisen kortikosteroidihoidon käyttöä stressitilanteissa kuten vaikeiden infektioiden tai elektiivisten leikkausten yhteydessä. Steroidiannoksen nopea pienentäminen voi aiheuttaa akuutin lisämunuaiskriisin. Akuutin lisämunuaiskriisin oireet ja löydökset saattavat olla epämääräisiä, mutta niitä voivat olla ruokahaluttomuus, vatsakipu, painonlasku, väsymys, päänsärky, pahoinvointi, oksentelu, tajunnan heikentyminen, kouristuskohtaukset, hypotensio ja hypoglykemia.

Systeemisen steroidiläsnä tai inhaloitavan budesonidin käyttöä ei saa lopettaa äkillisesti.

Kun siirrytään peroraalisesta hoidosta Bufomix Easyhaler -valmisteeseen, yleisesti vähäisempi systeeminen steroidivaikutus voi aiheuttaa allergia- tai artriittioireita kuten nuhaa, ekseemaa sekä lihas- ja nivelkipua. Nämä oireet on hoidettava spesifisesti. Yleisesti riittämätöntä glukokortikosteroidivaikutusta on syytä epäillä, jos potilaalla esiintyy väsymystä, päänsärkyä, pahoinvointia ja oksentelua. Tämä on kuitenkin harvinaista. Tällaisissa tapauksissa peroraalisen glukokortikosteroidiannoksen tilapäinen suurentaminen voi olla joskus tarpeen.

Suunielun kandidaifektioiden minimoimiseksi (ks. kohta 4.8) potilasta on kehoitettava huuhtelemaan suunsa vedellä jokaisen ylläpitoannoksen inhaloinnin jälkeen. Jos sammasta esiintyy, potilaan tulee huuhdella suunsa vedellä myös jokaisen tarvittaessa otetun inhalaation jälkeen.

Itrakonatsolin, ritonaviirin tai muun voimakkaan CYP3A:n estäjän samanaikaista käyttöä tulee välttää (ks. kohta 4.5). Jos tämä ei ole mahdollista, lääkkeiden ottovälin on oltava mahdollisimman pitkä. Voimakkaita CYP3A:n estäjiä käyttäville potilaille ei suositella Bufomix Easyhalerin käyttöä ylläpitohoitona ja tarvittaessa.

Bufomix Easyhaleria tulee käyttää varoen, jos potilaalla on tyreotoksikoosi, feokromosytooma, diabetes, hoitamaton hypokalemia, hypertrofinen obstruktiivinen kardiomyopatia, idiopaattinen subvalvulaarinen aorttastenoosi, vaikea hypertensio, aneurysma tai jokin muu vaikea sydän- verisuonisairaus, kuten iskeeminen sydäntauti, takyarytmioita tai vaikea sydämen vajaatoiminta.

Varovaisuutta tulee noudattaa hoidettaessa potilaita, joilla on pidentynyt QT_c-aika. Formoteroli saattaa itsekin pidentää QT_c-aikaa.

Jos potilaalla on aktiivinen tai latentti keuhkotuberkuloosi tai hengitysteiden sieni- tai virusinfektio, on arvioitava, onko inhaloitava kortikosteroidi välttämätön tai olisiko annosta muutettava.

Suurten β₂-agonistiannosten käyttö voi johtaa potentiaalisesti vakavaan hypokalemiaan. β₂-agonistien mahdollinen hypokaleeminen vaikutus saattaa voimistua, jos β₂-agonistien kanssa käytetään samanaikaisesti lääkkeitä, jotka voivat indusoida hypokalemiaa tai vahvistaa hypokaleemista vaikutusta (esim. ksantiinijohdannaiset, steroidit ja diureetit). Erityistä varovaisuutta tarvitaan, jos potilaan astma on epävakaa ja keuhkoputkia avaavien lääkkeiden tarve vaihtelee; jos kyseessä on akuutti vaikea astma, jolloin hypoksia voi suurentaa riskiä, ja muissa tilanteissa, joissa hypokalemian todennäköisyys on kasvanut. On suositeltavaa, että seerumin kaliumpitoisuutta seurataan näissä olosuhteissa.

Kuten kaikkien β_2 -agonistien käytön yhteydessä, diabeetikkojen kohdalla on harkittava ylimääräisiä verensokerikontrolleja.

Yksi Bufomix Easyhaler -inhalaatio sisältää noin 4 mg laktoosia. Tämä määrä ei normaalisti aiheuta ongelmia laktoosi-intoleranteille. Apuaineena käytetty laktoosi sisältää pieniä määriä maitoproteiineja, jotka saattavat aiheuttaa allergisia reaktioita.

Pediatriset potilaat

On suositeltavaa, että inhaloitavia kortikosteroideja pitkäkestoisesti käyttävien lasten pituuskasvua seurataan säännöllisesti. Jos kasvu hidastuu, hoito on syytä arvioida uudestaan, jotta inhaloitavan kortikosteroidin annos voidaan mahdollisuuksien mukaan pienentää pienimpään annokseen, jolla astma pysyy tehokkaasti hyvässä hoitotasapainossa. Kortikosteroidihoiton hyödyt ja mahdolliset kasvun hidastumisen riskit tulee arvioida huolella. On myös harkittava lähetettä lasten keuhkosairauksien erikoislääkärille.

Niukat tiedot pitkäaikaistutkimuksista viittaavat siihen, että suurin osa inhaloitavaa budesonidia käyttäneistä lapsista ja nuorista saavuttaa lopulta aikuisiän tavoitepituutensa. Kuitenkin pientä mutta ohimenevää pituuskasvun vähenemistä (noin 1 cm) on todettu hoidon alussa. Tätä esiintyy yleensä ensimmäisen hoitovuoden aikana.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Farmakokineettiset yhteisvaikutukset

Voimakkaat CYP3A:n estäjät (esim. ketokonatsoli, itrakonatsoli, vorikonatsoli, posakonatsoli, klaritromysiini, telitromysiini, nefatsodoni, kobisistaatti ja HIV-proteaasinestäjät) suurentavat todennäköisesti plasman budesonidipitoisuutta huomattavasti, joten samanaikaista käyttöä on vältettävä. Jos tämä ei ole mahdollista, estäjä- ja budesonidilääkitysten ottamisen väliin tulee jättää mahdollisimman pitkä aika (ks. kohta 4.4). Ylläpitohoitoa ja tarvittaessa tapahtuvaa käyttöä ei suositella voimakkaita CYP3A:n estäjiä käyttäville potilaille.

Voimakas CYP3A4:n estäjä, ketokonatsoli (200 mg kerran vuorokaudessa), suurensi samanaikaisesti suun kautta annetun budesonidin (3 mg kerta-annos) pitoisuuden plasmassa keskimäärin kuusinkertaiseksi. Kun ketokonatsolia annettiin 12 tuntia budesonidin jälkeen, pitoisuus suureni keskimäärin vain kolminkertaiseksi. Tämä osoittaa, että valmisteiden antaminen eri aikaan voi hillitä plasman lääkepitoisuuksien suurenemista. Rajalliset tiedot tästä yhteisvaikutuksesta suuriannoksen inhaloitavan budesonidin kohdalla viittaavat siihen, että pitoisuus plasmassa saattaa suurentua huomattavasti (keskimäärin nelinkertaiseksi), jos itrakonatsolia (200 mg kerran vuorokaudessa) annetaan samanaikaisesti inhaloitavan budesonidin (1 000 mikrog kerta-annos) kanssa.

Yhteiskäytön kobisistaattia sisältävien valmisteiden kanssa odotetaan suurentavan systeemisten haittavaikutusten riskiä. Tämän yhdistelmän käyttöä on vältettävä, ellei hyöty ole suurempi kuin suurentunut systeemisten kortikosteroidihaittavaikutusten riski, jolloin potilaita on seurattava systeemisten kortikosteroidihaittavaikutusten varalta.

Farmakodynaamiset yhteisvaikutukset

Beetasalpaajat saattavat heikentää tai estää formoterolin vaikutusta. Siksi Bufomix Easyhaleria ei tule antaa samanaikaisesti beetasalpaajien (mukaan lukien silmätipat) kanssa, ellei ole pakottavia syitä.

Samanaikainen hoito kinidiinin, disopyramidin, prokaiiniamidin, fentiatsiinien, antihistamiinien (terfenadiini) ja trisyklisten masennuslääkkeitten kanssa voi pidentää QT_c-aikaa ja lisätä kammioarytmioiden riskiä.

Lisäksi levodopa, levotyroksiini, oksitosiini ja alkoholi voivat voimistaa β_2 -sympatomimeettien vaikutusta sydämeen.

Samanaikainen hoito MAO:n estäjillä tai lääkeaineilla, joilla on samankaltaisia vaikutuksia (esim. furatsolidoni ja prokarbatsiini), saattaa aiheuttaa hypertensiivisiä reaktioita.

Samanaikainen anestesia halogenoiduilla hiilivedyillä lisää arytmiariskiä.

Samanaikaisella muiden beeta-adrenergisten lääkkeiden tai antikolinergisten lääkkeiden käytöllä voi olla merkittävä additiivinen keuhkoputkia avaava vaikutus.

Hypokalemia voi lisätä alttiutta arytmioille, kun potilasta hoidetaan digitaalisglykosideilla.

Hypokalemia saattaa johtua β_2 -agonistihoidosta ja hypokalemia saattaa voimistua, jos samanaikaisesti käytetään ksantiinijohdannaisia, kortikosteroideja ja diureetteja (ks. kohta 4.4).

Budesonidilla ja formoterolilla ei ole todettu yhteisvaikutuksia muiden astman hoitoon käytettävien lääkkeiden kanssa.

Pediatriset potilaat

Yhteisvaikutuksia on tutkittu vain aikuisille tehdyissä tutkimuksissa.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Kliinistä tietoa raskausaikaisesta altistuksesta Bufomix Easyhaler -hoidolle tai budesonidin ja formoterolin samanaikaiselle käytölle ei ole. Rotilla tehdyn alkio-sikiökehitystutkimuksen tulokset eivät viitanneet siihen, että yhdistelmävalmisteella olisi lisävaikutuksia.

Formoterolin käytöstä raskauden aikana ei ole riittävästi tietoa. Lisääntymistutkimuksissa hyvin suurilla systeemisillä altistuksilla formoteroli on aiheuttanut eläimille haittavaikutuksia (ks. kohta 5.3).

Tiedot noin 2 000 raskaudesta eivät viittaa teratogeenisuusriskin lisääntymiseen inhaloitavan budesonidin käytön yhteydessä. Eläinkokeissa glukokortikosteroidien on osoitettu aiheuttavan epämuodostumia (ks. kohta 5.3). Löydöksellä ei todennäköisesti ole merkitystä ihmisille, kun käytetään suositeltuja annoksia.

Lisäksi eläinkokeet ovat osoittaneet, että prenataaliajan liialliset glukokortikoidipitoisuudet (jotka kuitenkin ovat pienempiä kuin teratogeeniset annokset) lisäävät kohdunsisäisen kasvun hidastumisen, aikuisiän sydän- ja verisuonisairauksien, glukokortikoidireseptorien tiheyden pysyvien muutosten, hermovälittäjäaineiden aineenvaihdunnan ja käyttäytymisen muutosten riskiä.

Raskauden aikana Bufomix Easyhaleria tulee käyttää vain, kun sen hyödyn arvioidaan ylittävän mahdolliset riskit. Astman hoitoon tulee käyttää pienintä budesonidiannosta, joka pitää hoitotasapainon hyvänä.

Imetys

Budesonidi erittyy rintamaitoon. Tällä ei kuitenkaan oleteta olevan merkitystä imettävään lapseen käytettäessä terapeuttisia annoksia. Ei tiedetä, erittyykö formoteroli ihmisen rintamaitoon. Pieniä määriä formoterolia on löydetty rottaemojen maidosta. Bufomix Easyhalerin käyttöä imetyksen aikana tulee harkita ainoastaan silloin, kun äidin saama hyöty arvioidaan suuremmaksi kuin lapseen kohdistuvat mahdolliset riskit.

Hedelmällisyys

Ei ole olemassa tietoa budesonidin mahdollisista vaikutuksista hedelmällisyyteen. Eläinten lisääntymistutkimuksissa formoteroli heikensi jonkin verran urosrottien hedelmällisyyttä suurina systeemisinä altistuksina (ks. kohta 5.3).

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Bufomix Easyhalerilla ei ole haitallista vaikutusta ajokykyyn tai koneiden käyttökykyyn.

4.8 Haittavaikutukset

Koska Bufomix Easyhaler sisältää sekä budesonidia että formoterolia, sen käyttöön voi liittyä samanlaisia haittavaikutuksia kuin näillä lääkeaineilla on erikseen käytettyinä. Haittavaikutusten ilmaantuvuuden lisääntymistä ei ole todettu näiden kahden lääkeaineen samanaikaisen käytön yhteydessä. Tavallisimpia lääkkeeseen liittyviä haittavaikutuksia ovat farmakologisesti ennustettavat β_2 -agonistihoidon haittavaikutukset, kuten vapina ja sydämentykytys. Nämä ovat yleensä lieviä ja häviävät muutaman hoitopäivän kuluessa.

Haittavaikutukset, jotka liittyvät budesonidiin tai formoteroliin, on listattu seuraavaan taulukkoon elinjärjestelmän ja esiintymistiheyden mukaan. Esiintymistiheys on määritelty seuraavasti: hyvin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100$ ja $< 1/10$), melko harvinainen ($\geq 1/1\ 000$ ja $< 1/100$), harvinainen ($\geq 1/10\ 000$ ja $< 1/1\ 000$) ja hyvin harvinainen ($< 1/10\ 000$).

Taulukko 1

<u>Elinjärjestelmä</u>	<u>Yleisyys</u>	<u>Haittavaikutus</u>
Infektiot	Yleinen	Kandidainfektiot suunielussa
Immuunijärjestelmä	Harvinainen	Välittömät ja viivästyneet yliherkkyysoireet, kuten eksanteema, nokkosihottuma, kutina, dermatiitti, angioedeema ja anafylaktinen reaktio
Umpieritys	Hyvin harvinainen	Cushingin oireyhtymä, lisämunuaistoinnin lamaantuminen, pituuskasvun hidastuminen, luuntiheyden väheneminen
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	Harvinainen	Hypokalemia
	Hyvin harvinainen	Hyperglykemia
Psyykkiset häiriöt	Melko harvinainen	Aggressiivisuus, psykomotorinen hyperaktiivisuus, ahdistuneisuus, unihäiriöt
	Hyvin harvinainen	Masennus, käytöksen muutokset (erityisesti lapsilla)
Hermosto	Yleinen	Päänsärky, vapina
	Melko harvinainen	Heitehuimaus
	Hyvin harvinainen	Makuhäiriöt
Silmät	Melko harvinainen	Näön hämärtyminen (ks. myös kohta 4.4)
	Hyvin harvinainen	Kaihi ja glaukooma
Sydän	Yleinen	Sydämentykytys
	Melko harvinainen	Takykardia
	Harvinainen	Rytmihäiriöt, kuten eteisvärinä, supraventrikulaarinen takykardia, lisälyönnit
	Hyvin harvinainen	Angina pectoris, QT _c -ajan pidentyminen
Verisuonisto	Hyvin harvinainen	Verenpaineen vaihtelut
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	Yleinen	Lievä ärsytys nielussa, yskä, dysfonia ml. äänen käheys
	Harvinainen	Bronkospasmi
Ruoansulatuselimistö	Melko harvinainen	Pahoinvointi
Iho ja ihonalainen kudος	Melko harvinainen	Mustelmat
Luusto, lihakset ja sidekudos	Melko harvinainen	Lihaskrampit

Suunielun kandidainfektio johtuu lääkkeen depositiosta. Tämän minimoimiseksi potilaalle on hyvä antaa ohjeet huuhtoa suu vedellä jokaisen annoksen jälkeen. Suunielun kandidainfektio reagoi yleensä hyvin paikalliseen sienilääkehoitoon ilman, että inhaloitavan kortikosteroidin käyttö täytyy keskeyttää. Jos sammasta esiintyy, potilaan tulee huuhdella suunsa vedellä myös jokaisen tarvittaessa otetun inhalaation jälkeen.

Kuten muidenkin inhalaatiohoitojen yhteydessä, paradoksaalista bronkospasmiä voi esiintyä hyvin harvoin (alle 1 henkilöllä 10 000:sta), ja hengityksen vinkuminen ja hengenahdistus voivat lisääntyä välittömästi inhalaation jälkeen. Paradoksaalinen bronkospasmi on hoidettava välittömästi. Se reagoi hyvin inhaloitavaan, nopeavaikutteiseen keuhkoputkia avaavaan lääkkeeseen. Bufomix Easyhaler -hoito täytyy keskeyttää välittömästi, potilaan tila on arvioitava, ja vaihtoehtoinen hoito on aloitettava tarvittaessa (ks. kohta 4.4).

Inhaloitavien kortikosteroidien systeemisiä vaikutuksia voi esiintyä erityisesti, kun on käytetty suuria annoksia pitkään. Tällaisten vaikutusten esiintymisen todennäköisyys on pienempi kuin oraalisten kortikosteroidien käytön yhteydessä. Mahdollisia systeemisiä vaikutuksia ovat Cushingin oireyhtymä, Cushingin oireyhtymään liittyvät piirteet, lisämunuaistoiminnan lamaantuminen, lasten ja nuorten pituuskasvun hidastuminen, luuntiheyden lasku, kaihi ja glaukooma. Lisääntynyttä infektiotilaa ja stressinsietokyvyn heikkenemistä voi myös esiintyä. Nämä vaikutukset ovat todennäköisesti riippuvaisia annoksesta, altistusajasta, samanaikaisesta ja aikaisemmasta steroidialituksesta sekä yksilöllisestä herkkyydestä.

β_2 -agonistihoido saattaa aiheuttaa insuliinin, vapaiden rasvahappojen, glyserolin ja ketoaineiden pitoisuuksien suurentumaa veressä.

Pediatriset potilaat

On suositeltavaa, että inhaloitavia kortikosteroideja pitkäaikaisesti käyttävien lasten pituuskasvua seurataan säännöllisesti (ks. kohta 4.4).

Epäilyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteiden epäilyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteiden hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäilyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

Formoterolin yliannostus aiheuttaa todennäköisesti β_2 -agonisteille tyypillisiä haittavaikutuksia: vapinaa, päänsärkyä, sydämentykytystä. Yksittäistapauksissa on raportoitu takykardiaa, hyperglykemiaa, hypokaleemiaa, pidentynyttä QT_c-aikaa, rytmihäiriöitä, pahoinvointia ja oksentelua. Elintoimintoja tukeva ja oireenmukainen hoito voi olla tarpeen. Kolmen tunnin kuluessa annettu 90 mikrog annos ei aiheuttanut turvallisuusriskejä potilaille, joilla oli akuutti bronkusobstruktio.

Akuutti yliannostus budesonidilla suurillakaan annoksilla ei todennäköisesti ole kliinisesti ongelmallinen. Jos budesonidia käytetään liiallisina annoksina pitkäkestoisesti, glukokortikosteroidien systeemisiä vaikutuksia, kuten hyperkortisolismia ja lisämunuaistoiminnan lamaantumista saattaa esiintyä.

Jos Bufomix Easyhaler -hoito keskeytetään yhdistelmävalmisteeseen formoterolikomponentin yliannostuksen vuoksi, asianmukaisen inhaloitavan kortikosteroidihoidon järjestämistä tulee harkita.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Ahtauttavien hengitystiesairauksien lääkkeet, adrenergiset lääkeaineet yhd.valmisteina kortikosteroidien tai muiden lääkeaineiden kanssa, ATC-koodi: R03AK07

Vaikutusmekanismi ja farmakodynaamiset vaikutukset

Bufomix Easyhaler sisältää budesonidia ja formoterolia, joilla on erilaiset vaikutustavat ja niillä on additiivinen vaikutus astman pahenemisvaiheiden vähentymiseen. Budesonidin ja formoterolin erityisominaisuuksien ansiosta yhdistelmää voidaan käyttää joko astman ylläpitohoitona ja tarvittaessa käytettynä tai pelkkänä ylläpitohoitona.

Budesonidi

Budesonidi on glukokortikosteroidi, jolla on inhaloituna annosriippuvainen tulehdusta vähentävä vaikutus hengitysteissä, mikä vähentää astman oireita ja pahenemisvaiheita. Inhaloitavalla budesonidilla on vähemmän vaikeita haittavaikutuksia kuin systeemisesti käytettävillä kortikosteroideilla. Glukokortikosteroidien tulehdusta vähentävän vaikutuksen tarkkaa mekanismia ei tunneta.

Formoteroli

Formoteroli on selektiivinen β_2 -agonisti, joka inhaloituna aiheuttaa nopean ja pitkävaikutteisen relaksaation keuhkoputkien sileässä lihaksistossa potilaille, joilla on reversiibeli hengitystieobstruktio. Keuhkoputkia avaava vaikutus on annosriippuvainen ja alkaa 1–3 minuutissa. Vaikutus kestää noin 12 tuntia kerta-annoksen oton jälkeen.

Kliininen teho ja turvallisuus

Budesonidi-formoteroliylläpitohoidon kliininen teho

Aikuisille tehdyissä kliinisissä tutkimuksissa formoterolin lisääminen budesonidihoitoon on vähentänyt astman oireita sekä pahenemisvaiheita ja parantanut keuhkofunktiota. Kahdessa 12 viikon tutkimuksessa budesonidi-formoterolihoitoon vaikutus keuhkofunktioon oli sama kuin budesonidilla ja formoterolilla erikseen inhaloituina, mutta parempi kuin budesonidilla yksin. Kaikissa hoitoryhmissä käytettiin lyhytvaikutteista β_2 -agonistia tarvittaessa. Tänä aikana ei tullut esiin merkkejä astmaa lievittävän vaikutuksen vähenemisestä.

Kahteen 12 viikon pediatriseen tutkimukseen osallistui 265 iältään 6–11-vuotiasta lasta, joiden astman ylläpitohoitona oli budesonidi-formoteroli (80 mikrog/4,5 mikrog/inhalaatio, 2 inhalaatiota kahdesti vuorokaudessa). Tarvittaessa käytettiin lyhytvaikutteista β_2 -agonistia. Molemmista tutkimuksista keuhkotoiminta parani ja hoito oli hyvin siedetty verrattuna vastaavaan budesonidiannokseen yksin otettuna.

Budesonidi-formoteroliylläpitohoidon ja tarvittaessa tapahtuvan käytön yhdistelmän kliininen teho

Kaikkiaan 12 076 astmapotilasta osallistui 5 kaksoissokkoutettuun teho- ja turvallisuustutkimukseen (4 447 satunnaistettiin käyttämään budesonidi-formoterolivalmistetta sekä ylläpitohoitoon että tarvittaessa) 6 tai 12 kuukauden ajaksi. Potilailla tuli olla oireita inhaloitavasta glukokortikosteroidilääkityksestä huolimatta.

Budesonidi-formoterolivalmisteen käyttö ylläpitohoitona ja tarvittaessa vähensi tilastollisesti ja kliinisesti merkitsevästi vaikeita pahenemisvaiheita verrattuna muihin hoitoihin kaikissa 5 tutkimuksessa. Vertailukohtina olivat budesonidi-formoteroli suuremmalla ylläpitoannoksella +terbutaliini oirelääkkeenä (tutkimus 735) sekä budesonidi-formoteroli samalla ylläpitoannoksella, jolloin joko formoterolia tai terbutaliinia käytettiin oirelääkkeenä (tutkimus 734) (taulukko 2). Tutkimuksessa 735 keuhkofunktio, oirekontrolli ja oirelääkkeen käyttö olivat samaa luokkaa kaikissa hoitoryhmissä. Tutkimuksessa 734 oireet ja oirelääkkeen käyttö vähenivät ja keuhkofunktio parani

verrattuna molempiin vertailuhoitoihin. Kun viiden tutkimuksen tulokset yhdistettiin, budesonidi-formoterolia ylläpitohoitona ja tarvittaessa saaneet potilaat eivät ottaneet oirelääkettä keskimäärin 57 %:na hoitopäivistä. Merkkejä toleranssin kehittymisestä ei ollut.

Taulukko 2 Yhteenveto vaikeista astman pahenemisvaiheista kliinisissä tutkimuksissa

Tutkimusno Kesto	Hoitoryhmä	n	Vaikeat pahenemisvaiheet ^a	
			Tapahtumat	Tapahtumat/ potilasvuosi
Tutkimus 735 6 kuukautta	Budesonidi/formoteroli 160/4,5 mikrog x 2 + tarvittaessa	1103	125	0,23 ^b
	Budesonidi/formoteroli 320/9 mikrog x 2 + terbutaliini 0,4 mg tarvittaessa	1099	173	0,32
	Salmeteroli/flutikasoni 2 x 25/125 mikrog x 2 + terbutaliini 0,4 mg tarvittaessa	1119	208	0,38
Tutkimus 734 12 kuukautta	Budesonidi/formoteroli 160/4,5 mikrog x 2 + tarvittaessa	1107	194	0,19 ^b
	Budesonidi/formoteroli 160/4,5 mikrog x 2 + formoteroli 4,5 mikrog tarvittaessa	1137	296	0,29
	Budesonidi/formoteroli 160/4,5 mikrog x 2 + terbutaliini 0,4 mg tarvittaessa	1138	377	0,37

^a sairaalahoito, hoito päivystyksessä tai hoito oraalilla steroideilla

^b pahenemisvaiheiden määrän esiintymistiheys pieneni tilastollisesti merkitsevästi (p-arvo < 0,01) molemmissa vertailuhoitoissa

Nuorilla ja aikuisilla osoitettiin vastaava teho ja turvallisuus kuudessa kaksoissokkoutetussa tutkimuksessa, jotka sisälsivät viisi edellä mainittua tutkimusta ja lisäksi tutkimuksen, jossa käytettiin suurempaa ylläpitoannosta (kaksi 160/4,5 mikrog inhalaatiota kahdesti vuorokaudessa). Nämä arviot perustuvat yhteensä 14 385 astmapotilaaseen, joista 1 847 oli nuoria. Nuoria potilaita, jotka ottivat enemmän kuin 8 inhalaatiota ainakin yhtenä päivänä käytettäessä budesonidi/formoterolia ylläpitohoitoon ja tarvittaessa oli vähän ja tällainen käyttö oli harvinaista.

Kahdessa muussa tutkimuksessa potilailla, jotka hakeutuivat lääkäriin akuuttien astmaoireiden takia, budesonidi-formoteroli lievitti bronkokonstriktiota nopeasti ja tehokkaasti samaan tapaan kuin salbutamoli ja formoteroli.

5.2 Farmakokinetiikka

Imeytyminen

Bufomix Easyhalerin ja Symbicort Turbuhalerin kiinteäannoksiset yhdistelmät budesonidia ja formoterolia ovat osoittautuneet bioekvivalenteiksi systeemisen kokonaisaltistuksen ja keuhkoaltistuksen suhteen. Symbicort Turbuhalerin kiinteäannoksinen yhdistelmä budesonidia ja formoterolia ja sitä vastaavat erillisvalmisteet ovat osoittautuneet bioekvivalenteiksi budesonidin ja formoterolin systeemisen altistuksen suhteen. Tästä riippumatta hieman suurempaa kortisolierityksen suppressiota on todettu kiinteäannoksinen yhdistelmän käytön jälkeen verrattuna erillisvalmisteisiin. Tällä erolla ei katsota olevan merkitystä kliinisen turvallisuuden kannalta.

Farmakokineettisiä yhteisvaikutuksia budesonidin ja formoterolin välillä ei ole todettu.

Kummankin vaikuttavan aineen farmakokineettiset parametrit olivat suunnilleen samat käytettäessä budesonidia ja formoterolia joko erillisvalmisteina tai kiinteänä yhdistelmävalmisteena. Budesonidin

AUC oli hieman suurempi, imeytymisnopeus nopeampi sekä huippupitoisuus plasmassa suurempi kiinteän yhdistelmävalmisteen annon jälkeen. Formoterolin huippupitoisuus plasmassa oli samaa luokkaa kiinteän yhdistelmävalmisteen annon jälkeen. Inhaloitu budesonidi imeytyy nopeasti, ja huippupitoisuus plasmassa saavutetaan noin 30 minuutissa inhalaatiosta. Tutkimuksissa jauheinhalaattorista inhaloidusta budesonidiannoksesta kulkeutui keuhkoihin keskimäärin 32–44 % inhaloidusta annoksesta. Systeeminen hyötyosuus on noin 49 % inhaloidusta annoksesta. 6–16-vuotiailla lapsilla keuhkodepositio on samaa luokkaa kuin samaa annosta käyttävillä aikuisilla. Niistä seuraavia pitoisuuksia plasmassa ei määritetty.

Inhaloitu formoteroli imeytyy nopeasti, ja huippupitoisuus plasmassa saavutetaan noin 10 minuutissa inhalaatiosta. Tutkimuksissa jauheinhalaattorista inhaloidusta formoteroliannoksesta kulkeutui keuhkoihin keskimäärin 28–49 % inhaloidusta annoksesta. Formoterolin systeeminen hyötyosuus on noin 61 % inhaloidusta annoksesta.

Jakautuminen ja biotransformaatio

Noin 50 % formoterolista ja 90 % budesonidista sitoutuu plasman proteiineihin. Formoterolin jakautumistilavuus on noin 4 l/kg ja budesonidin 3 l/kg. Formoteroli inaktivoituu konjugaation kautta (aktiivisia O-demetyloituneita ja deformyloituneita metaboliitteja muodostuu, mutta niitä esiintyy lähinnä inaktiivisten konjugaattien muodossa). Budesonidi läpikäy laajan ensikierron metabolian maksassa (noin 90 %) ja metaboloituu heikon glukokortikosteroidisen vaikutuksen omaaviksi metaboliiteiksi. Päämetaboliittien, 6-beeta-hydroksibudesonidin ja 16-alfa-hydroksiprednisolonin, glukokortikosteroidinen vaikutus on alle 1 % budesonidin vaikutuksesta. Merkkejä metabolisista yhteisvaikutuksista tai muista syrjäyttämisreaktioista formoterolin ja budesonidin välillä ei ole.

Eliminaatio

Suurin osa formoteroliannoksesta metaboloituu maksassa, jota seuraa eliminaatio munuaisten kautta. Inhalaation jälkeen 8–13 % inhaloidusta formoteroliannoksesta erittyy muuttumattomana virtsaan. Formoterolilla on suuri systeeminen puhdistuma (noin 1,4 l/min), ja sen terminaalinen puoliintumisaika on keskimäärin 17 tuntia.

Budesonidin metabolia välittyy pääasiassa CYP3A4-entsyymien kautta. Budesonidin metaboliitit poistuvat virtsaan joko sellaisinaan tai konjugaatteina. Virtsaasta on tavattu vain häviävän pieniä määriä muuttumatonta budesonidia. Budesonidilla on suuri systeeminen puhdistuma (noin 1,2 l/min), ja sen puoliintumisaika plasmassa laskimoon annon jälkeen on keskimäärin 4 tuntia.

Budesonidin ja formoterolin farmakokinetiikkaa lasten ja munuaisten vajaatoimintaa sairastavien potilaiden elimistössä ei tunneta. Jos potilaalla on maksasairaus, budesonidi- ja formoterolialtistus saattaa lisääntyä.

Lineaarisuus/ei-lineaarisuus

Systeeminen altistus sekä budesonidille että formoterolille on lineaarinen annettuun annokseen nähden.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Yhdistelmänä tai erikseen annettujen budesonidin ja formoterolin tuottama toksisuus eläinkokeissa liittyi korostuneeseen farmakologiseen aktiivisuuteen.

Lisääntymistutkimuksissa eläimillä kortikosteroidien, kuten budesonidin, on osoitettu aiheuttavan epämuodostumia (suulakihalkio, luuston epämuodostumat). Näiden eläinkokeiden tulokset eivät kuitenkaan näytä olevan relevantteja ihmisille käytettäessä suositeltuja annoksia.

Lisääntymistutkimuksissa eläimillä suurten systeemisten formoterolialtistusten on osoitettu vähentävän jossain määrin urosrottien hedelmällisyyttä. Kun altistukset ovat olleet huomattavasti suurempia kuin kliinisessä käytössä, alkioiden implantaation heikentymistä sekä varhaisen

syntymänjälkeisen eloonjäännin heikentymistä ja syntymäpainon pienenemistä on todettu. Näiden eläinkokeiden tulokset eivät kuitenkaan näytä olevan relevantteja ihmisille.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Laktoosimonohydraatti (sisältää maitoproteiineja).

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kestoaika

Avaamaton pakkaus: 2 vuotta.

Laminaattipussin avaamisen jälkeen: 4 kuukautta. Säilytä alle 25 °C suojassa kosteudelta.

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

Avatun lääkevalmisteen säilytys, ks. kohta 6.3.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko

Moniannosjauheinhalaattori koostuu seitsemästä muoviosasta ja jousesta, joka on ruostumatonta terästä. Inhalaattorissa on käytetty seuraavia muoveja: polybutyleenitereftalaatti, LDPE, polykarbonaatti, styreenibutadieeni, polypropeeni. Inhalaattori on suljettu laminaattipussiin ja pakattu kartonkirasiaan. Pakkauksessa saattaa olla suojakotelo (polypropeeni ja termoplastinen elastomeeri).

Pakkaukset:

Bufomix Easyhaler 80 mikrog/4,5 mikrog/inhalaatio, inhalaatiojauhe:

60 annosta

60 annosta + suojakotelo

120 annosta

120 annosta + suojakotelo

180 annosta (3 x 60 annosta)

360 annosta (3 x 120 annosta)

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Ei erityisvaatimuksia.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Orion Corporation

Orionintie 1

02200 Espoo

8. MYYNTILUVAN NUMERO

33375

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 3.3.2016
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 8.4.2020

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

29.5.2020

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Bufomix Easyhaler, 80 mikrogram/4,5 mikrogram/inhalation, inhalationspulver

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje avgiven dos (den dos som lämnar munstycket) innehåller 80 mikrogram budesonid/inhalation och 4,5 mikrogram formoterolfumaratdihydrat/inhalation.

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

Hjälpämnen med känd effekt: Laktosmonohydrat 4 000 mikrogram/ inhalation.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Inhalationspulver i en doseringsinhalator (Easyhaler).
Vitt till gulaktigt pulver.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Bufomix Easyhaler 80 mikrogram/4,5 mikrogram/inhalation är indicerad till vuxna, ungdomar och barn från 6 års ålder.

Bufomix Easyhaler 80 mikrogram/4,5 mikrogram/inhalation är indicerad för regelbunden behandling av astma, när kombinationsbehandling (inhalationssteroid och långverkande β_2 -adrenoceptoragonist) är lämplig:

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

Notera: Bufomix Easyhaler 80 mikrogram/ 4,5 mikrogram/ inhalation lämpar sig inte för behandling av patienter med svår astma.

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Astma

Bufomix Easyhaler är inte avsett som initial astmabehandling. Doseringen av de i Bufomix Easyhaler ingående komponenterna är individuell och ska anpassas efter sjukdomens svårighetsgrad. Detta ska beaktas både vid insättande av kombinationspreparat, och när underhållsdosen justeras. Om enskilda patienter skulle behöva en doskombination utöver vad som finns tillgängligt i kombinationsinhalatorn,

bör lämplig dos av β_2 -adrenoceptoragonist och/eller kortikosteroid i separata inhalatorer ordinerar.

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

Det finns två behandlingssätt med Bufomix Easyhaler:

A. Underhållsbehandling: Bufomix Easyhaler används som underhållsbehandling med en separat snabbverkande bronkdilaterare vid behov för symptomlindring.

B. Underhålls- och vidbehovsbehandling: Bufomix Easyhaler används som underhållsbehandling men även som vidbehovsbehandling för symptomlindring.

A. Underhållsbehandling

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

Rekommenderad dosering:

Vuxna (från 18 år): 1–2 inhalationer 2 gånger per dygn. Vissa patienter kan behöva upp till maximalt 4 inhalationer 2 gånger per dygn.

Ungdomar (12–17 år): 1–2 inhalationer 2 gånger per dygn.

Barn från 6 år: 2 inhalationer 2 gånger per dygn.

När symptomkontroll uppnåtts med dosering 2 gånger per dygn kan Bufomix Easyhaler, efter att läkare bedömt att en långverkande bronkdilaterare i kombination med en inhalerad kortikosteroid behövs för att nå symptomkontroll, ges 1 gång om dagen för att eftersträva lägsta effektiva dos.

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

Barn under 6 år: Bufomix Easyhaler 80 mikrogram/4,5 mikrogram/inhalation rekommenderas inte till barn under 6 år eftersom tillgängliga data är begränsade.

B. Bufomix Easyhaler underhålls- och vidbehovsbehandling

Patienten tar en daglig underhållsdos av Bufomix Easyhaler och som tillägg tas Bufomix Easyhaler vid behov för symptomlindring. Patienter bör instrueras att alltid ha sin Bufomix Easyhaler tillgänglig för symptomlindring.

Underhålls- och vidbehovsbehandling bör särskilt övervägas för patienter med:

- otillfredsställande astmakontroll och som ofta är i behov av symptomlindring
- tidigare episoder av exacerbationer som krävt medicinsk intervention.

Patienter som ofta inhalerar ett stort antal vidbehovsdoser Bufomix Easyhaler bör följas noggrant med avseende på dosrelaterade biverkningar.

Rekommenderad dosering

Vuxna och ungdomar (från 12 år): Rekommenderad underhållsdos är 2 inhalationer dagligen, antingen 1 inhalation 2 gånger dagligen på morgonen och kvällen eller 2 inhalationer 1 gång dagligen antingen morgon eller kväll. Patienter bör ta 1 extra inhalation vid behov för symptomlindring. 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.

Barn under 12 år: underhålls- och vidbehovsbehandling rekommenderas inte till barn.

Allmänt

Speciella patientgrupper

Ingen dosjustering krävs till äldre patienter. Det finns ingen tillgänglig data för användning av Bufomix Easyhaler hos patienter med nedsatt lever-eller njurfunktion. Eftersom budesonid och formoterol elimineras till största delen genom levermetabolism kan en ökad exponering förväntas hos patienter med allvarlig levercirros.

Administreringssätt

Användning för inhalation

Instruktioner för korrekt användning av Bufomix Easyhaler:

Inhalatorn är inandningsdriven, vilket innebär att när patienten inhalerar genom munstycket, följer substansen med den inandade luften ned till luftvägarna.

Observera: Det är viktigt att instruera patienten:

- att noggrant läsa bruksanvisningen i bipacksedeln som är packad tillsammans med varje Bufomix Easyhaler
- att skaka och aktivera inhalatorn inför varje inhalation
- att andas in djupt och kraftigt genom munstycket för att säkerställa att en optimal dos når lungorna
- aldrig andas ut genom munstycket eftersom detta kommer att leda till en minskning av den levererade dosen. Om detta skulle hända är patienten instruerad att knacka munstycket mot en bordsskiva eller en handflata för att tömma pulvret och sedan upprepa doseringsförfarandet.
- att aldrig aktivera enheten mer än en gång utan att inhalera pulvret. Om detta skulle hända är patienten instruerad att knacka munstycket mot en bordsskiva eller en handflata för att tömma pulvret och sedan upprepa doseringsförfarandet.
- att alltid sätta tillbaka dammskyddet (och, om det används, stänga fodralet) efter användning för att förhindra oavsiktlig aktivering av anordningen (vilket kan resultera i antingen överdosering eller underdosering av patienten, vid efterföljande användning)
- att skölja ur munnen med vatten efter varje underhållsdoseringstillfälle för att minimera risken för svampinfektion i munhåla och svalg. Om svampinfektion uppstår bör patienten även skölja ur munnen med vatten efter varje dos som tas vid behov.
- att rengöra munstycket med en torr trasa med jämna mellanrum. Vatten ska aldrig användas för rengöring eftersom pulvret är känsligt för fukt.
- att ersätta Bufomix Easyhaler när räkneverket når noll även om pulver fortfarande kan observeras i inhalatorn.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot de aktiva substanserna eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1 (laktos, som innehåller små mängder mjölkprotein).

4.4 Varningar och försiktighet

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

Om patienten upplever att behandlingen inte ger önskad effekt, eller om den ordinerade dagliga maxdosen av Bufomix Easyhaler överskrids, ska patienten uppmanas att kontakta läkare (se 4.2). Plötslig och progressiv försämrad astmakontroll är potentiellt livshotande, varför patienten ska uppmanas att kontakta läkare för bedömning. I denna situation bör ökad dosering av kortikosteroid övervägas, t.ex. en kur orala kortikosteroider, eller antibiotikabehandling vid samtidig infektion.

Patienten ska instrueras att alltid ha sin vidbehovsmedicin tillgänglig, antingen Bufomix Easyhaler (för astmapatienter som använder Bufomix Easyhaler som underhålls- och vidbehovsbehandling) eller en separat snabbverkande bronkdilaterare (för patienter som använder Bufomix Easyhaler enbart som underhållsbehandling).

Patienten bör påminnas om att dagligen ta sin underhållsdos av Bufomix Easyhaler enligt läkarens ordination, även vid symtomfrihet. Bufomix Easyhaler har inte studerats för profylaktisk användning, t.ex. före ansträngning. Vidbehovsdoser av Bufomix Easyhaler ska tas till följd av astmasymtom, inte som regelbunden förebyggande behandling, t.ex. före ansträngning. För sådan användning bör en separat snabbverkande bronkdilaterare övervägas.

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

Behandling med Bufomix Easyhaler ska inte påbörjas under en akut svår astmaexacerbation eller vid en akut eller markant försämring av astman.

Allvarliga astmarelaterade biverkningar och exacerbationer kan inträffa under behandling med Bufomix Easyhaler. Patienter ska uppmanas att fortsätta behandlingen men samtidigt rådgöra med läkare om astmasymtomen kvarstår eller försämras efter initiering av behandling med Bufomix Easyhaler.

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

Systempåverkan kan förekomma vid inhalationsbehandling med alla kortikosteroider, särskilt efter höga doser under längre behandlingsperioder. Det är mindre troligt att denna påverkan uppträder vid inhalationsbehandling jämfört med när kortikosteroider ges peroralt. Eventuella systembiverkningar inkluderar Cushings syndrom, cushingoida tecken, binjuresuppression, hämmad längdtillväxt hos barn och ungdomar, minskad bentäthet, katarakt och glaukom, och mer sällsynt en rad psykologiska störningar eller beteendestörningar innefattande psykomotorisk hyperaktivitet, sömnstörningar, oro, depression eller aggression (särskilt hos barn) (se avsnitt 4.8).

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.

Potentiell effekt på bentäthet bör övervägas, framförallt för patienter som får långvarig behandling med höga doser med samtidig förekomst av riskfaktorer för osteoporos. Långtidsstudier på barn med genomsnittlig dygnsdos inhalerad budesonid på 400 mikrogram (uppmätt dos) och i vuxna med dygnsdos på 800 mikrogram (uppmätt dos) har inte visat någon signifikant effekt på benmineraltätheten. Det finns ingen information om effekten av högre doser.

Om det finns anledning att anta en försämrad binjurfunktion efter tidigare systemisk steroidbehandling, bör försiktighet iakttas vid överföring av patienter till Bufomix Easyhaler terapi.

Inhalationsbehandling med budesonid minskar normalt behovet av orala steroider, men hos patienter som överförs från orala steroider finns risk för kvardröjande nedsatt binjureserv under avsevärd tid. Återhämtning kan ta avsevärd tid efter avslutad oral steroidterapi och därför kan patienter som överförs till inhalationsterapi med budesonid vara kvar i riskzonen för försämrad binjurfunktion

under längre tid. I sådana fall bör HPA-axeln monitoreras regelbundet.

Långvarig behandling med höga doser inhalerad steroid, i synnerhet i högre än rekommenderade doser, kan också förorsaka kliniskt relevant binjuresuppression. Därför bör ytterligare systemiskt kortikosteroidskydd övervägas under perioder av stress, t.ex. vid allvarliga infektioner eller elektiva kirurgiska ingrepp. Snabb reduktion av steroiddosen kan orsaka akut adrenal kris. Symtom och tecken på akut adrenal kris kan vara otydliga men kan innefatta anorexi, buksmärtor, viktnedgång, trötthet, huvudvärk, illamående, kräkningar, minskad medvetenhetsgrad, konvulsioner, hypotension och hypoglykemi.

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

Under övergång från oral terapi till Bufomix Easyhaler upplevs en generellt lägre systemisk steroideffekt som kan resultera i uppträdande av allergiska reaktioner eller symtom på artrit, såsom rinit, eksem och muskel- och ledsmärtor. Specifik behandling bör sättas in för dessa tillstånd. Ett generellt tillstånd av glukokortikoidinsufficiens bör misstänkas i sällsynta fall om patienten har symtom som trötthet, huvudvärk, illamående och kräkningar. I dessa fall kan det vara nödvändigt att tillfälligt öka dosen orala glukokortikoider.

För att minimera risken för svampinfektion i munhåla och svalg (se avsnitt 4.8) bör patienten instrueras att skölja ur munnen med vatten efter varje underhållsdoseringstillfälle. Om svampinfektion uppstår bör patienten även skölja ur munnen med vatten efter varje dos som tas vid behov.

Samtidig behandling med itraconazol, ritonavir eller andra potenta CYP3A-hämmare bör undvikas (se 4.5). Om detta ej är möjligt bör tidsintervallet mellan administreringarna av läkemedlen vara så långt som möjligt. Bufomix Easyhaler underhålls- och vidbehovsbehandling rekommenderas inte till patienter som använder starka CYP3A-hämmare.

Bufomix Easyhaler ska ges med försiktighet till patienter med tyreotoxikos, feokromocytom, diabetes mellitus, obehandlad hypokalemi, hypertrof obstruktiv kardiomyopati, idiopatisk subvalvulär aortstenos, allvarlig hypertoni, aneurysm eller annan allvarlig hjärtsjukdom som ischemisk hjärtsjukdom, takarytmi 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 av inhalerad kortikosteroid samt dosering bör utvärderas på nytt hos patienter med aktiv eller inaktiv tuberkulos, svamp eller virusinfektion i luftvägarna.

Potentiellt allvarlig hypokalemi kan uppstå vid β_2 -adrenoceptoragonist terapi i höga doser. Samtidig behandling med β_2 -adrenoceptoragonister och läkemedel som kan inducera hypokalemi eller potentiella hypokalemiska effekter, t.ex. xantinderivat, steroider och diuretika kan potentiella en eventuell hypokalemisk effekt av β_2 -adrenoceptoragonister. Särskild försiktighet rekommenderas vid instabil astma med varierande behov av anfallsuperande bronkvidgande läkemedel, vid akut svår astma eftersom den därmed förknippade risken kan förstärkas vid hypoxi och vid andra tillstånd där sannolikheten för komplikation i form av hypokalemi är ökad. Serumkaliumnivån bör hållas under uppsikt under dessa omständigheter.

Som för andra β_2 -adrenoceptoragonister bör ökade blodglukosmätningar övervägas för patienter med diabetes.

Bufomix Easyhaler innehåller ca 4 mg laktos per inhalation. Denna mängd orsakar vanligtvis inga problem för laktosintoleranta personer. Hjälpmidlet laktos innehåller små mängder mjölkprotein, vilket kan orsaka allergiska reaktioner.

Pediatrisk population

Det rekommenderas att längden kontrolleras regelbundet hos barn som får långvarig behandling med

inhalerade kortikosteroider. Om tillväxten avtar ska behandlingen utvärderas på nytt med sikte på att reducera dosen av inhalerade kortikosteroider till den lägsta dos som ger bibehållen effektiv kontroll av astmasymtom, om möjligt. Fördelarna med kortikosteroidbehandling och den potentiella risken för avtagande tillväxt måste noga vägas mot varandra. Dessutom bör man överväga att remittera patienten till en specialist på lungsjukdomar hos barn.

Begränsad data från långtidsstudier indikerar att de flesta barn och ungdomar som behandlas med inhalerad budesonid slutligen når sin vuxna mållängd. En liten initial men övergående minskning i tillväxt (ca 1 cm) har dock observerats. Tillväxtminskningen uppstår oftast under det första behandlingsåret.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Farmakokinetiska interaktioner

Det är sannolikt att potenta hämmare av CYP3A (t.ex. ketokonazol, itraconazol, vorikonazol, posakonazol, klaritromycin, telitromycin, nefazodon, kobicistat och HIV-proteashämmare) markant ökar plasmanivåerna av budesonid och samtidig användning bör undvikas. Om detta inte är möjligt bör tidsintervallet mellan administrering av hämmaren och budesonid vara så långt som möjligt (avsnitt 4.4). Underhålls- och vidbehovsbehandling rekommenderas inte till patienter som använder starka CYP3A-hämmare.

Den potenta CYP3A4-hämmaren ketokonazol, 200 mg en gång dagligen, ökade plasmanivåerna av samtidigt oralt administrerad budesonid (en singeldos på 3 mg) i genomsnitt sex gånger. När ketokonazol administrerades 12 timmar efter budesonid ökade koncentrationen i genomsnitt endast tre gånger, vilket visar att skilda administreringstidpunkter kan minska ökningen av plasmanivåerna. Begränsade data om denna interaktion för höga doser inhalerad budesonid tyder på att markanta ökning av plasmanivåerna (i genomsnitt fyra gånger) kan förekomma om itraconazol, 200 mg en gång dagligen, administreras samtidigt som inhalerad budesonid (en singeldos på 1 000 µg).

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

Farmakodynamiska interaktioner

Beta-adrenerga blockerare kan försvaga eller upphäva effekten av formoterol. Bufomix Easyhaler ska därför inte ges tillsammans med beta-adrenerga blockerare (inklusive ögondroppar) såvida inte särskilda skäl föreligger.

Samtidig behandling med kinidin, disopyramid, prokainamid, fentiaziner, antihistaminer (terfenadin) och tricykliska antidepressiva kan förlänga QTc-intervallet och öka risken för ventrikulära arytmier.

Dessutom kan L-dopa, L-tyroxin, oxytocin och alkohol påverka den kardiella toleransen för β_2 -sympatomimetika.

Samtidig behandling med monoaminoxidas hämmare, inklusive substanser med liknande effekter såsom furazolidin och prokarbazin, kan leda till blodtrycksstegring.

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

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

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

Behandling med β_2 -agonister kan leda till hypokalemi och effekten kan öka vid samtidig behandling med xantinderivat, kortikosteroider och diuretika (se avsnitt 4.4).

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

Pediatrisk population

Interaktionsstudier har endast utförts på vuxna.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

För Bufomix Easyhaler eller samtidig behandling med formoterol och budesonid saknas data från behandling av gravida kvinnor. Data från en embryonal-/fosterutvecklingsstudie på råttor visade inte någon ytterligare effekt av kombinationen.

Adekvata data från användning av formoterol till gravida kvinnor saknas. Djurförsök har visat reproduktionstoxikologiska effekter vid mycket höga systemexponeringar (se avsnitt 5.3).

Data från ungefär 2 000 graviditeter tyder inte på någon ökad risk för missbildningar vid behandling med budesonid. Djurförsök har visat att glukokortikosteroider kan inducera missbildningar (se avsnitt 5.3), men detta bedöms inte vara relevant för människa vid rekommenderad dosering.

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

Under graviditet bör Bufomix Easyhaler ges först då nyttan överväger de tänkbara riskerna. Lägsta effektiva dos av budesonid ska eftersträvas samtidigt som risken för ett försämrat astmatillstånd beaktas.

Amning

Budesonid utsöndras i bröstmjolk. Inom terapeutiska doser förväntas dock ingen påverkan på det ammade barnet. Det är inte känt om formoterol passerar över i human bröstmjolk. Hos råttor har små mängder formoterol uppmätts i bröstmjolk. Behandling med Bufomix Easyhaler av kvinnor som ammar ska endast övervägas om den förväntade nyttan för modern överväger varje tänkbar risk för barnet.

Fertilitet

Det saknas data om budesonids eventuella effekt på fertiliteten. Reproduktionsstudier på djur har visat att formoterol kan ge en något nedsatt fertilitet hos hanråttor vid hög systemisk exponering (se avsnitt 5.3).

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Bufomix Easyhaler har inga eller obetydliga effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

4.8 Biverkningar

Eftersom Bufomix Easyhaler innehåller både budesonid och formoterol förväntas samma biverkningsmönster som finns rapporterat för respektive substans. Samtidig administrering av de två substanserna har inte bidragit till ökad förekomst av biverkningar. De vanligaste biverkningarna är farmakologiskt förutsägbara biverkningar av β_2 -adrenoceptoragonister såsom tremor och palpitationer. Dessa är vanligen lätta och försvinner oftast efter några dagars behandling.

Biverkningar, relaterade till budesonid eller formoterol, redovisas nedan enligt organklass och

frekvens. Frekvenserna definieras enligt: mycket vanlig ($\geq 1/10$), vanlig ($\geq 1/100$ till $< 1/10$), mindre vanlig ($\geq 1/1\ 000$ till $< 1/100$), sällsynt ($\geq 1/10\ 000$ till $< 1/1\ 000$) och mycket sällsynt ($< 1/10\ 000$).

Tabell 1

Klassificering av organsystem	Frekvens	Biverkning
Infektioner och infestationer	Vanlig	Candidainfektioner i munhåla och svalg
Immunsystemet	Sällsynt	Omedelbara eller försenade överkänslighetsreaktioner, t.ex. exantem, urtikaria, pruritus, dermatit, angioödem och anafylaktisk reaktion
Endokrina systemet	Mycket sällsynt	Cushings syndrom, binjuresuppression, hämmad längdtillväxt, minskad bentäthet
Metabolism och nutrition	Sällsynt	Hypokalemi
	Mycket sällsynt	Hyperglykemi
Psykiska störningar	Mindre vanlig	Aggression, psykomotorisk hyperaktivitet, oro, sömnstörningar
	Mycket sällsynt	Depression, beteendestörningar (främst hos barn)
Centrala och perifera nervsystemet	Vanlig	Huvudvärk, tremor
	Mindre vanlig	Yrsel
	Mycket sällsynt	Smakförändringar
Ögon	Mindre vanlig	Dimsyn (se även avsnitt 4.4)
	Mycket sällsynt	Katarakt och glaukom
Hjärtat	Vanlig	Palpitationer
	Mindre vanlig	Takykardi
	Sällsynt	Hjärtarytmier, t.ex. förmaksflimmer, supraventrikulär takykardi, extrasystoli
	Mycket sällsynt	Angina pectoris. Förlängning av QTc-intervall
Blodkärl	Mycket sällsynt	Variationer i blodtryck
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	Vanlig	Lätt halsirritation, hosta, dysfoni inklusive heshet
	Sällsynt	Bronkospasm
Magtarmkanalen	Mindre vanlig	Illamående
Hud och subkutan vävnad	Mindre vanlig	Blåmärken
Muskuloskeletala systemet och bindväv	Mindre vanlig	Muskelkramper

Candidainfektion i munhåla och svalg beror på upplagring av läkemedel. Patienten bör instrueras att skölja ur munnen med vatten efter varje underhållsdos vilket minimerar infektionsrisken.

Candidainfektion i munhåla och svalg svarar vanligen på topikal antimykotisk behandling utan att inhalationsbehandling av kortikosteroid behöver avbrytas.

Vid scampinfektion i munhåla och svalg bör patienten även skölja ur munnen med vatten efter varje dos som tas vid behov.

Som med annan inhalationsterapi kan paradoxal bronkospasm inträffa i sällsynta fall, färre än 1 av 10 000 användare, med plötsligt ökad pipande andning eller andnöd efter inhalation. Paradoxal bronkospasm svarar på snabbverkande inhalerade bronkdilaterare som bör ges direkt. Bufomix Easyhaler ska utsättas omedelbart, patienten ska utvärderas och alternativ terapi insättas vid behov (se avsnitt 4.4).

Systemeffekter av inhalerade kortikosteroider kan ses speciellt efter höga doser förskrivna under lång tid. Dessa effekter förekommer dock i mycket lägre omfattning än efter orala kortikosteroider. Möjliga systemeffekter innefattar Cushings syndrom, cushingoida tecken, binjuresuppression, tillväxthämning hos barn och ungdomar, minskad bëntäthet, katarakt och glaukom. Ökad infektionskänslighet och mindre stresstålighet kan också förekomma. Effekterna är sannolikt beroende på dos, exponeringstid, samtidig och tidigare steroidexponering och individuell känslighet

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

Pediatrisk population

Det rekommenderas att längden kontrolleras regelbundet hos barn som får långvarig behandling med inhalerade kortikosteroider (se avsnitt 4.4).

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via:

webbplats: www.fimea.fi

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 FIMEA

4.9 Överdoser

En överdos av formoterol leder sannolikt till effekter typiska för β_2 -adrenoceptoragonister: tremor, huvudvärk, hjärtklappning. Från enskilda fall har följande symtom rapporterats: takykardi, hyperglykemi, hypokalemi, förlängt QTc-intervall, arytm, illamående och kräkningar. Stödjande och symptomatisk behandling rekommenderas. En dos på 90 mikrogram given under tre timmar till patienter med akut bronkobstruktion påvisade inte några säkerhetsproblem.

Akut överdosering med budesonid, även i höga doser, förväntas inte medföra några kliniska problem. Använt kroniskt i höga doser kan glukokortikosteroiders systemiska effekter såsom hyperkortisolism och binjurebarkssuppression uppkomma.

Om Bufomix Easyhaler behandlingen måste utsättas till följd av en överdos av formoterolkomponenten ska underhåll med lämplig inhalerad kortikosteroid övervägas.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Medel vid obstruktiva luftvägssjukdomar, adrenergika i kombination med kortikosteroider eller övriga medel, exkl. antikolinergika, ATC-kod: R03AK07

Verkningsmekanism och farmakodynamiska effekter

Bufomix Easyhaler innehåller budesonid och formoterol, vilka har olika verkningsmekanismer och visar additiva effekter med avseende på reduktion av astmaexacerbationer. De specifika egenskaperna hos budesonid och formoterol gör att kombinationen kan användas antingen som underhålls- och vidbehovsbehandling, eller som enbart underhållsbehandling av astma.

Budesonid

Budesonid är en glukokortikosteroid som har en dosberoende antiinflammatorisk effekt i luftvägarna efter inhalation, vilket resulterar i färre astmasymtom och färre exacerbationer. Inhalerat budesonid har färre allvarliga biverkningar än systemiskt administrerade kortikosteroider. Den exakta verkningsmekanismen för den antiinflammatoriska effekten av glukokortikosteroider är inte känd.

Formoterol

Formoterol är en selektiv β_2 -adrenoceptoragonist, som efter inhalation ger snabb och långverkande avslappning av den glatta muskulaturen i bronkerna hos patienter med reversibel luftvägsobstruktion. Den bronkdilaterande effekten är dosberoende med ett effekttillslag inom 1-3 minuter. Effekten varar i åtminstone 12 timmar efter en engångsdos.

Klinisk effekt och säkerhet

Klinisk effekt av budesonid/formoterol underhållsbehandling

I kliniska prövningar hos vuxna har tillägg av formoterol till budesonid visat sig förbättra astmasymtom och lungfunktion samt reducera exacerbationer. Effekten av budesonid/formoterol på lungfunktion har i två 12-veckors studier visats likvärdig med den fria kombinationen av budesonid och formoterol, och bättre än budesonid givet som monoterapi. I samtliga behandlingsarmar fanns en kortverkande β_2 -adrenoceptoragonist för vidbehovsanvändning. Det fanns inga tecken på en minskad antiastmatisk effekt med tiden.

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

Klinisk effekt av budesonid/formoterol underhålls- och vidbehovsbehandling

Totalt 12 076 astmapatienter inkluderades i fem dubbelblindade effekt- och säkerhetsstudier som pågick i 6 eller 12 månader (4 447 patienter var randomiserade till budesonid/formoterol som underhålls- och vidbehovsbehandling). De inkluderade patienterna skulle ha astmasymtom trots inhalationssteroider.

Budesonid/formoterol underhålls- och vidbehovsbehandling gav en statistisk signifikant och kliniskt relevant reduktion av antalet svåra exacerbationer jämfört med alla andra behandlingsarmar i alla 5 studierna. Det inkluderar jämförelse med budesonid/formoterol vid högre underhållsdos och terbutalin som vidbehovsbehandling (studie 735) och budesonid/formoterol med samma underhållsdos och antingen formoterol eller terbutalin som vidbehovsbehandling (studie 734) (tabell 2). I studie 735 var lungfunktion, symtomkontroll och vidbehovsanvändning likvärdiga i alla behandlingsarmarna. I studie 734 minskade symtomen och vidbehovsanvändningen samtidigt som lungfunktionen förbättrades jämfört med båda jämförelsearmarna. I samtliga 5 studierna använde patienterna som fick budesonid/formoterol underhålls- och vidbehovsbehandling, i genomsnitt inga vidbehovsdoser under 57 % av behandlingsdagarna. Det fanns inga tecken på toleransutveckling med tiden.

Tabell 2 Översikt av svåra exacerbationer i de kliniska studierna

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

^a sjukhusinläggning, behandling på akuten eller behandling med orala steroider

^b reduktionen i antalet exacerbationer är statistiskt signifikant ($P < 0,01$) i förhållande till båda jämförelsearmarna.

Jämförbar effektivitet och säkerhet hos ungdomar och vuxna visades i 6 dubbelblinda studier som omfattade de 5 studierna ovan och en extra studie som använde en högre underhållsdos på 160/4,5 mikrogram, två inhalationer två gånger per dygn. Dessa bedömningar baserades på totalt 14 385 astmapatienter av vilka 1 847 var ungdomar. Antalet unga patienter som tog mer än 8 inhalationer per dygn under minst ett dygn som en del av budesonid/formoterol-underhålls- och vidbehovsbehandling var begränsat och sådan användning var ovanlig.

I två andra studier på vårdsökande patienter med akuta astmasymtom gav budesonid/formoterol snabb och effektiv symtomlindring av bronkkonstriktion, liknande salbutamol och formoterol.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Bufomix Easyhaler och Symbicort Turbuhaler fixa kombinationen av budesonid och formoterol har visats vara bioekvivalenta med avseende på total systemisk exponering och exponering via lungorna. Symbicort Turbuhaler fasta doskombination av budesonid och formoterol, och motsvarande monoterapier har visats vara bioekvivalenta med avseende på systemisk exponering av budesonid respektive formoterol. Trots detta sågs en mindre ökning i kortisol-suppression efter administrering av den fixa kombinationen jämfört med monoprodukterna. Skillnaden bedöms inte påverka klinisk säkerhet.

Data har inte visat på några farmakokinetiska interaktioner mellan budesonid och formoterol.

Farmakokinetiska parametrar för budesonid och formoterol har visats jämförbara givna antingen som monoterapier eller som den fixa kombinationen. För budesonid var AUC något högre, absorptionshastigheten snabbare, och maximal plasmakoncentration högre efter administrering av den fixa kombinationen. För formoterol var maximal plasmakoncentration likartad efter administrering av den fixa kombinationen. Inhalerat budesonid absorberas snabbt och maximal plasmakoncentration uppnås inom 30 minuter efter inhalation. Den genomsnittliga lungdepositionen av budesonid efter inhalation via pulverinhalator har i studier visats vara 32 % till 44 % av avgiven dos. Den systemiska biotillgängligheten är cirka 49 % av avgiven dos. Hos barn 6–16 år är lungdepositionen i samma storleksordning som hos vuxna, för samma dos; resulterande plasmakoncentrationer bestämdes ej.

Inhalerat formoterol absorberas snabbt och maximal plasmakoncentration uppnås inom 10 minuter efter inhalation. Lungdepositionen av formoterol, inhalerat via pulverinhalator, har i studier visats vara 28 % till 49 % av avgiven dos. Den systemiska biotillgängligheten är omkring 61 % av avgiven dos.

Distribution och metabolism

Plasmaproteinbindning är cirka 50 % för formoterol och 90 % för budesonid. Distributionsvolymen är cirka 4 l/kg för formoterol och 3 l/kg för budesonid. Formoterol inaktiveras via konjugering (aktiva O-demetylerade och deformylerade metaboliter bildas, men dessa förekommer huvudsakligen som inaktiverade konjugat). Budesonid genomgår en omfattande (ca 90 %) första-passage-metabolism i levern till metaboliter med låg glukokortikosteroid aktivitet. Glukokortikosteroidaktiviteten för huvudmetaboliterna, 6-beta-hydroxibudesonid och 16-alfa-hydroxiprednisolon, är mindre än 1 % av den för budesonid. Det finns ingen indikation på någon metabolisk interaktion eller bortträngningsinteraktion (displacement) mellan formoterol och budesonid.

Eliminering

Större delen av dosen formoterol omvandlas genom metabolism i levern följt av renal utsöndring. Efter inhalation utsöndras 8 % till 13 % av avgiven dos formoterol ometaboliserad i urinen. Formoterol har ett högt systemiskt clearance (cirka 1,4 l/min) och den terminala halveringstiden är i medeltal 17 timmar.

Budesonid elimineras genom metabolism som främst katalyseras av enzymet CYP3A4. Budesonids metaboliter utsöndras i urinen i oförändrad eller i konjugerad form. Endast försumbara mängder oförändrat budesonid återfinns i urinen. Budesonid har högt systemiskt clearance (ca 1,2 l/min) och halveringstiden i plasma efter intravenös dosering uppgår i medeltal till 4 timmar.

Budesonids eller formoterols farmakokinetik hos barn eller patienter med nedsatt njurfunktion är okänd. Exponeringen för budesonid och formoterol kan vara ökad hos patienter med leversjukdom.

Linjäritet/icke-linjäritet

Systemisk exponering för både budesonid och formoterol korrelerar på ett linjärt sätt med den administrerade dosen.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Toxicitet som observerats i djurstudier med budesonid och formoterol, gett i kombination eller var för sig, var effekter relaterade till förstärkt farmakologisk aktivitet.

I reproduktionsstudier i djur har kortikosteroider, såsom budesonid, visat sig kunna ge upphov till missbildningar av olika slag (gomspaltor, skelettmissbildningar). De djurexperimentella resultaten förefaller dock inte ha någon relevans för människa vid rekommenderade doser. Reproduktionsstudier med formoterol i djur har visat en något minskad fertilitet hos hanråttor vid hög systemexponering, samt implantationsförluster liksom minskad tidig postnatal överlevnad och minskad födelsevikt vid en systemexponering som avsevärt överstiger de nivåer som nås vid klinisk användning. De djurexperimentella resultaten förefaller dock inte ha någon relevans för människa.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Laktosmonohydrat (vilket innehåller mjölkprotein).

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

Öppnad förpackning: 2 år.

Efter öppnande av foliepåse: 4 månader. Förvaras vid högst 25 °C. Fuktkänsligt.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Detta läkemedel kräver inga särskilda förvaringsanvisningar.

För förvaringsanvisningar efter öppnande av läkemedlet, se avsnitt 6.3.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Flerdospulverinhalator består av sju plastdelar och en fjäder i rostfritt stål. Plastmaterialen i inhalatorn är: polybutylentereftalat, polyeten med låg densitet, polykarbonat, styren-butadien, polypropen. Inhalatorn är förseglad i en laminatpåse och packad med eller utan ett fodral (polypropen och termoplastisk elastomer) i en kartong.

Förpackningar:

Bufomix Easyhaler 80/ 4,5 mikrogram/ inhalation, inhalationspulver:

60 doser

60 doser + fodral

120 doser

120 doser + fodral

180 doser (3 x 60 doser)

360 doser (3 x 120 doser)

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hante ring

Inga särskilda anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Orion Corporation

Orionvägen 1

FI-02200 Esbo

Finland

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

33375

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 3.3.2016

Datum för den senaste förnyelsen: 8.4.2020

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

29.5.2020