

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Bufomix Easyhaler, 320 mikrog/9 mikrog/inhalaatio, inhalaatiojauhe

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Jokainen inhaloitava annos (suukappaleesta tuleva annos) sisältää 320 mikrog budesonidia/inhalaatio ja 9 mikrog formoterolifumaraattidihydraattia/inhalaatio.

Inhaloitava annos ja mitattu annos sisältävät saman määrän vaikuttavia aineita.

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan: Laktoosimonohydraatti, 7 600 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

Astma

Bufomix Easyhaler on tarkoitettu astman ylläpitohoitoon aikuisille ja nuorille (vähintään 12-vuotiaille), 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.

Keuhkohtaumatauti

Bufomix Easyhaler on tarkoitettu aikuisille (vähintään 18-vuotiaille) keuhkohtaumataudin (uloshengityksen sekuntikapasiteetti $[FEV_1] < 70\%$ viitearvosta keuhkoputkia avaavan lääkkeen käytön jälkeen) oireenmukaiseen hoitoon, kun potilaalla on ilmennyt taudin pahenemisvaiheita huolimatta säännöllisestä hoidosta keuhkoputkia avaavalla lääkkeellä (ks. myös kohta 4.4).

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 säädettäessä. Jos

potilas tarvitsee muita annosyhdistelmiä, joita ei ole saatavilla yhdistelmäinhalaattorin muodossa, hänelle tulee määrätä asianmukainen annos β_2 -agonistia ja/tai kortikosteroidia erillisistä inhalaattoreista.

Suosittelut annokset

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

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

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

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 ylläpitohoidossa.

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

Lapset (vähintään 6-vuotiaat): 6–11 -vuotiaille lapsille on saatavana miedompi vahvuus (80 mikrogrammaa/4,5 mikrogrammaa/inhalaatio).

Alle 6-vuotiaat lapset: Bufomix Easyhaleria ei suositella alle 6-vuotiaille lapsille, sillä tietoa sen käytöstä näille potilaille ei ole riittävästi.

Bufomix Easyhaler 320 mikrog/9 mikrog/inhalaatio on tarkoitettu vain ylläpitohoitoon. Miedompia Bufomix Easyhaler -vahvuuksia on mahdollista käyttää myös ylläpitohoitoon ja tarvittaessa (160 mikrogrammaa/4.5 mikrogrammaa/inhalaatio ja 80 mikrogrammaa/4,5 mikrogrammaa/inhalaatio).

Jos annostusta ei voida toteuttaa Bufomix-valmisteella, budesonidi/formoteroli-valmisteista on saatavilla muita vahvuuksia.

Keuhkohtaumatauti

Suosittelut annokset

Aikuiset: 1 inhalaatio kahdesti vuorokaudessa.

Yleistietoa

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 suojuksen 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 inhaloimisen 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). Lisääntynyt keuhkoputkia avaavan lääkkeen käyttö on merkki astman pahenemisesta ja antaa aiheutta hoidon uudelleenarviointiin. Äkillinen ja etenevä astman tai keuhkohtaumataudin 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.

Potilaita tulee kehottaa ottamaan Bufomix Easyhaler -ylläpitoannos säännöllisesti, vaikka oireita ei esiintyisikään.

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 haittatapahtumia 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.

Kliinistä tutkimustietoa ei ole saatavilla budesonidi/formoteroli-yhdistelmävalmisteiden käytöstä keuhkohtaumatauti sairastaville potilaille, joiden FEV₁ on ennen keuhkoputkia avaavan lääkkeen käyttöä > 50 % ja keuhkoputkia avaavan lääkkeen käytön jälkeen < 70 % viitearvosta (ks. kohta 5.1).

Kuten muunkin inhalaatiohoidon yhteydessä, paradoksaalista bronkospasmia voi esiintyä, ja hengityksen vinkuminen ja hengenahdistus voivat lisääntyä välittömästi inhalaation jälkeen. Jos potilaalla on paradoksaalista bronkospasmia, 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 inhaloitavat 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 käyttävillä 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 lisämunaistoiminta on heikentynyt aiemman systeemisen steroidihoidon takia.

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

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

Systeemisen steroidilisan tai inhalaitavan budesonidin käyttöä ei saa lopettaa äkillisesti.

Kun siirrytään peroraalisesta hoidosta Bufomix Easyhaler -valmisteseen, 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 kandidaifaktioiden minimoimiseksi (ks. kohta 4.8) potilasta on kehoitettava huuhtelemaan suunsa vedellä jokaisen ylläpitoannoksen inhaloinnin 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.

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 β₂-agonistien käytön yhteydessä, diabeetikkojen kohdalla on harkittava ylimääräisiä verensokerikontrolleja.

Keuhkokuume keuhkohtaumatautipotilailla

Inhaloitavia kortikosteroideja saavilla keuhkohtaumatautipotilailla on havaittu keuhkokuumeen ilmaantuvuuden lisääntymistä, myös sairaalahoitoa vaativaa keuhkokuumetta. Keuhkokuumeriskin kasvusta steroidiannoksen kasvun myötä on jonkin verran näyttöä, mutta tätä ei ole voitu varmasti osoittaa kaikissa tutkimuksissa.

Luotettavaa näyttöä keuhkokuumeriskin suuruuden luokansisäisistä eroista eri inhaloitavien kortikosteroidivalmisteiden välillä ei ole.

Lääkärin on seurattava keuhkohtaumatautipotilaiden tilaa valppaasti keuhkokuumeen mahdollisen kehittymisen varalta, sillä näiden infektioiden kliiniset piirteet ovat samankaltaisia keuhkohtaumataudin pahenemisvaiheen oireiden kanssa.

Keuhkohtaumatautipotilailla keuhkokuumeen riskitekijöitä ovat mm. tupakoinnin jatkuminen, korkea ikä, alhainen painoindeksi ja vaikea keuhkohtaumatauti.

Yksi Bufomix Easyhaler -inhalatio sisältää noin 8 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 uudelleen, jotta inhaloitavan kortikosteroidin annos voidaan mahdollisuuksien mukaan pienentää pienimpään annokseen, jolla

astma pysyy tehokkaasti hyvässä hoitotasapainossa. Kortikosteroidihoidon 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).

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, prokaiinamidin, fentiatsiinien, antihistamiinien (terfenadiini) ja trisyklisten masennuslääkkeitten kanssa voi pidentää QT_c-aikaa ja lisätä kammioarytmioiden riskiä.

Lisäksi levodopa, levotyroksiini, oksitosiini ja alkoholi voivat voimistaa β₂-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 arytmiian riskiä.

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 β₂-agonistihoidosta ja hypokalemia saattaa voimistua, jos samanaikaisesti käytetään ksantiinjohdannaisia, 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. Lisäntymistutkimuksissa 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

Elinjärjestelmä	Yleisyys	Haittavaikutus
Infektiot	Yleinen	Kandidainfektiot suunielussa keuhkokuume (keuhkohtaumatautipotilailla)
Immuunijärjestelmä	Harvinainen	Välittömät ja viivästyneet yliherkkyysoireet, kuten eksanteema, nokkosihottuma, kutina, dermatiitti, angioedeema ja anafylaktinen reaktio
Umpieritys	Hyvin harvinainen	Cushingin oireyhtymä, lisämunaistoiminnan 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 kudos	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 ylläpitoannoksen jälkeen. Suunielun kandidainfektio reagoi yleensä hyvin paikalliseen sienilääkehoitoon ilman, että inhaloitavan kortikosteroidin käyttö täytyy keskeyttää. Jos sammasta esiintyy, potilaan on kurlattava suu 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. Lisääntyneitä infektiolttiutta ja stressinsietokyvyn heikkenemistä voi myös esiintyä. Nämä vaikutukset ovat todennäköisesti riippuvaisia annoksesta, altistusajasta, samanaikaisesta ja aikaisemmasta steroidialtistuksesta sekä yksilöllisestä herkkydestä.

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).

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä 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, hypokalemiaa, 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 yhdistelmävalmisteen formoterolikomponentin yliannostuksen vuoksi, asianmukaisen inhaloitavan kortikosteroidihoidon järjestämistä tulee harkita.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

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

Vaikutusmekanismi ja farmakodynaamiset vaikutukset

Bufomix Easyhaler sisältää budesonidia ja formoterolia, joilla on erilaiset vaikutustavat ja additiivinen vaikutus astman pahenemisvaiheiden vähentymiseen. Näiden kahden aineen vaikutusmekanismeista kerrotaan alla.

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

Astma

Aikuisille tehdyissä kliinisissä tutkimuksissa formoterolin lisääminen budesonidihoitoon on vähentänyt astman oireita sekä pahenemisvaiheita ja parantanut keuhkofunktiota. Kahdessa 12 viikon tutkimuksessa budesonidi-formoterolihoiton 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. Molemmissa tutkimuksissa keuhkotoiminta parani ja hoito oli hyvin siedetty verrattuna vastaavaan budesonidiannokseen yksin otettuna.

Keuhkoastma

Kahdessa 12 kuukauden pituisessa tutkimuksessa arvioitiin valmisteiden vaikutusta keuhkotoimintaan ja pahenemisvaiheiden esiintymistiheyteen keskivaikeaa tai vaikeaa keuhkoastmatauti sairastavilla potilailla. (Pahenemisvaiheiden määritelmänä olivat peroraaliset steroidikurit ja/tai antibioottikurit ja/tai sairaalahoidot.) Kummankin tutkimuksen sisäänottokriteerinä oli, että uloshengityksen sekuntitilavuus (FEV_1) oli < 50 % viitearvosta ennen keuhkoputkia avaavan lääkkeen käyttöä.

Tutkimusten alussa uloshengityksen sekuntitilavuuden (FEV_1) mediaaniarvo oli 42 % viitearvosta keuhkoputkia avaavan lääkkeen käytön jälkeen.

Budesonidi-formoteroli pienensi taudin (edellä määriteltujen) pahenemisvaiheiden vuosittaisen määrän keskiarvoa merkitsevästi enemmän kuin pelkkä formoteroli tai lumelääke (keskimäärin 1,4 vs. 1,8–1,9 lume/formoteroliryhmässä). Budesonidi-formoteroli pienensi hieman peroraalisten kortikosteroidien käyttöpäivien keskiarvoa/potilas 12 kk aikana (keskimäärin 7–8 vrk/potilas/vuosi verrattuna 11–12 vrk/potilas/vuosi lumeryhmässä ja 9–12 vrk/potilas/vuosi formoteroliryhmässä). Keuhkofunktioparametrien muutosten (kuten FEV_1) osalta budesonidi-formoteroli ei ollut parempi kuin pelkkä formoteroli.

5.2 Farmakokineetiikka

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 kiinteäannoksisen 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, alkoioiden 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 Kesto aika

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 pakkaus koko

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 320/9 mikrog/inhalaatio, inhalaatiojauhe:

60 annosta

60 annosta + suojakotelo

120 annosta (2 x 60 annosta)

180 annosta (3 x 60 annosta)

Kaikkia pakkauskojoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Ei erityisvaatimuksia.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Orion Corporation
Orionintie 1
02200 Espoo

8. MYYNTILUVAN NUMERO

31473

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 25.4.2014
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 8.4.2020

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

7.7.2022

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Bufomix Easyhaler, 320 mikrogram/9 mikrogram/inhalation, inhalationspulver

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

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

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

Hjälpämne med känd effekt: Laktosmonohydrat 7 600 mikrogram per avgiven dos.

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

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

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Astma

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

Kroniskt Obstruktiv Lungsjukdom (KOL)

Bufomix Easyhaler är indicerad till vuxna från 18 års ålder för symtomatisk behandling av patienter med KOL med forcerad expiratorisk volym under 1 sekund (FEV_1) < 70 % av förväntat värde (efter bronkdilaterare) och exacerbationer i anamnesen trots regelbunden behandling med bronkdilaterare (se även avsnitt 4.4).

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 ordineras.

Rekommenderad dosering

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

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

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

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

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

Barn (från 6 år): En lägre styrka (80 mikrogram/4,5 mikrogram/inhalation) finns tillgänglig för barn 6–11 år.

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

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

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

KOL

Rekommenderade doser

Vuxna: 1 inhalation 2 gånger dagligen.

Allmänt

Speciella patientgrupper

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

Administreringssätt

Användning för inhalation

Instruktioner för korrekt användning av Bufomix Easyhaler:

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

Observera: Det är viktigt att instruera patienten:

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

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 avsnitt 4.2). Ökad användning av kortverkande bronkdilaterare för att lindra astmasymtomen tyder på försämrad sjukdomskontroll och en omvärdering av behandlingen bör göras. Plötslig och progressiv försämrad kontroll av astma eller KOL är potentiellt livshotande, varför patienten ska uppmanas att kontakta läkare för bedömning. I denna situation bör ökad dosering av kortikosteroid övervägas, t.ex. en kur orala kortikosteroider, eller antibiotikabehandling vid samtidig infektion.

Patienten ska instrueras att alltid ha vidbehovsmedicin tillgänglig.

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

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

Det finns inga kliniska studiedata på kombinationsprodukter med budesonid/formoterol för KOL-patienter med en FEV₁ > 50 % av förväntat värde före bronkdilaterare och med en FEV₁ < 70 % av förväntat värde efter bronkdilaterare (se avsnitt 5.1).

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 benmineraldensitet. Det finns ingen information om effekten av högre doser.

Om det finns anledning att anta en försämrad binjurfunktion efter tidigare systemisk steroidbehandling, bör försiktighet iaktas 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, buksmärter, viktninskning, trötthet, huvudvärk, illamående, kräkningar, minskad medvetenhetsgrad, konvulsioner, hypotension och hypoglykemi.

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

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

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.

Samtidig behandling med itakonazol, ritonavir eller andra potenta CYP3A-hämmande läkemedel bör undvikas (se avsnitt 4.5). Om detta ej är möjligt bör tidsintervallet mellan administreringarna av läkemedlen vara så långt som möjligt.

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

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

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

Potentiellt allvarlig hypokalemi kan uppstå vid β_2 -adrenoceptoragonist terapi i höga doser. Samtidig behandling med β_2 -adrenoceptoragonister 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 -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 utökade blodglukosmätningar övervägas för patienter med diabetes.

Pneumoni hos patienter med KOL

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

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

Bufomix Easyhaler innehåller ca 8 mg laktos per inhalation. Denna mängd orsakar vanligtvis inga problem för laktosintoleranta personer. Hjälpmidlet laktos innehåller små mängder mjölkprotein, vilket kan orsaka allergiska reaktioner.

Pediatrisk population

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

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

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 (se avsnitt 4.4).

Den potenta CYP3A4-hämmaren ketokonazol, 200 mg en gång dagligen, ökade plasmanivåerna av samtidigt oralt administrerad budesonid (en singeldos på 3 mg) i genomsnitt sex gånger. När ketokonazol administrerades 12 timmar efter budesonid ökade koncentrationen i genomsnitt endast tre gånger, vilket visar att skilda administreringstidpunkter kan minska ökningen av plasmanivåerna. Begränsade data om denna interaktion för höga doser 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 bröstmjölks. Inom terapeutiska doser förväntas dock ingen påverkan på det ammade barnet. Det är inte känt om formoterol passerar över i human bröstmjölks. Hos råttor har små mängder formoterol uppmätts i bröstmjölks. 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 ingen eller försumbar effekt 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, pneumoni (hos KOL-patienter)
Immunsystemet	Sällsynt	Omedelbara eller försenade överkänslighetsreaktioner, t.ex. exantem, urtikaria, pruritus, dermatit, angioödem och anafylaktisk reaktion
Endokrina systemet	Mycket sällsynt	Cushings syndrom, binjuresuppression, hämmad längdtillväxt, minskad bentäthet
Metabolism och nutrition	Sällsynt	Hypokalemi
	Mycket sällsynt	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-intervallet
Blodkärl	Mycket sällsynt	Variationer i blodtryck
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	Vanlig	Lätt halsirritation, hosta, dysfoni inklusive heshet
	Sällsynt	Bronkospasm
Magtarmkanalen	Mindre vanlig	Illamående
Hud och subkutan vävnad	Mindre vanlig	Blåmärken
Muskuloskeletala systemet och bindväv	Mindre vanlig	Muskelkramper

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

Candidainfektion i munhåla och svalg svarar vanligen på topikal antimykotisk behandling utan att inhalationsbehandling av kortikosteroid behöver avbrytas. Vid Candidainfektion 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 bentäthet, katarakt och glaukom. Ökad infektionskänslighet och mindre stresstålighet kan också förekomma. Effekterna är sannolikt beroende på dos, exponeringstid, samtidig och tidigare steroidexponering och individuell känslighet.

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

glycerol och ketonkroppar.

Pediatrik population

Det rekommenderas att längden kontrolleras regelbundet hos barn som får långvarig behandling med inhalede 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 Easyhalerbehandlingen måste utsättas till följd av en överdos av formoterolkomponenten ska underhåll med lämplig inhaled 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 farmakodynamisk effekt

Bufomix Easyhaler innehåller budesonid och formoterol, vilka har olika verkningsmekanismer och visar additiva effekter med avseende på reduktion av astmaexacerbationer. Verkningsmekanismen för respektive substans beskrivs nedan.

Budesonid

Budesonid är en glukokortikosteroid som har en dosberoende antiinflammatorisk effekt i luftvägarna efter inhalation, vilket resulterar i färre astmasymtom och färre exacerbationer. Inhaled budesonid har färre allvariga 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

Astma

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

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

KOL

I två 12-månadersstudier utvärderades effekten på lungfunktion och antal exacerbationer (definierat som kurer av orala steroider och/eller antibiotika och/eller sjukhusinläggningar) hos patienter med måttligt till svår KOL. Inklusionskriterierna för båda studierna var $FEV_1 < 50\%$ av förväntat värde före bronkdilaterare. Median FEV_1 efter bronkdilaterare vid inklusion i studierna var 42 % av förväntat värde.

Medelantalet exacerbationer per år (definierat som ovan) var signifikant reducerat med budesonid/formoterol jämfört med behandling med enbart formoterol eller placebo (medelantal 1,4 jämfört med 1,8–1,9 i placebo/formoterol gruppen). Medelantalet dagar med orala kortikosteroider/patient under de 12 månaderna var reducerad i budesonid/formoterol gruppen (7–8 dagar/patient/år jämfört med 11–12 och 9–12 dagar i placebo respektive formoterol grupperna). För ändringar i lungfunktionsparametrar, såsom FEV_1 , var budesonid/formoterol inte bättre än behandling med enbart formoterol.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

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

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

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

Inhalerat formoterol absorberas snabbt och maximal plasmakoncentration uppnås inom 10 minuter efter inhalation. Lungdepositionen av formoterol, inhalerat via pulverinhalator, har i studier visats vara

28 % till 49 % av avgiven dos. Den systemiska biotillgängligheten är omkring 61 % av avgiven dos.

Distribution och metabolism

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

Eliminering

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

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

Budesonids eller formoterols farmakokinetik hos barn 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, skelettmisbildningar). De djurexperimentella resultaten förefaller dock inte ha någon relevans för människa vid rekommenderade doser. Reproduktionsstudier med formoterol i djur har visat en något minskad fertilitet hos hanråttor vid hög systemexponering, samt implantationsförluster liksom minskad tidig postnatal överlevnad och minskad födelsevikt vid en systemexponering som avsevärt överstiger de nivåer som nås vid klinisk användning. De djurexperimentella resultaten förefaller dock inte ha någon relevans för människa.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Laktosmonohydrat (vilket innehåller mjölkprotein).

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

Oöppnad förpackning: 2 år.

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

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

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 320/9 mikrogram/inhalation, inhalationspulver:

60 doser

60 doser + fodral

120 doser (2 x 60 doser)

180 doser (3 x 60 doser)

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Inga särskilda anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Orion Corporation

Orionvägen 1

FI-02200 Esbo

Finland

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

31473

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 25.4.2014

Datum för den senaste förnyelsen: 8.4.2020

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

7.7.2022