

1. LEGEMIDLETS NAVN

Bufomix Easyhaler 160 mikrogram/4,5 mikrogram/inhalasjon, inhalasjonspulver.

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver avgitte dose (dosen som forlater munnstykket) inneholder: budesonid 160 mikrogram/inhalasjon og formoterolfumaratdihydrat 4,5 mikrogram/inhalasjon.

Ved bruk av Easyhaler inhalator vil den avgitte dosen (fra munnstykket) inneholde samme mengde virkestoff som den oppmålte dosen (fra beholderen).

Hjelpestoff (er) med kjent effekt: Laktosemonohydrat 3800 mikrogram per avgitt dose.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Inhalasjonspulver i inhalator med telleverk (Easyhaler).
Hvitt til gulaktig pulver.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Astma

Bufomix Easyhaler er indisert til voksne og ungdom (12 år og eldre), til regelmessig behandling av astma når det er behov for en kombinasjon av langtidsvirkende beta₂-adrenoreseptoragonist og inhalasjonskortikosteroid:

- for pasienter hvor inhalasjonskortikosteroid og korttidsvirkende beta₂-adrenoreseptoragonister ved behov ikke gir tilstrekkelig kontroll av sykdommen.

eller

- for pasienter hvor inhalasjonskortikosteroid kombinert med langtidsvirkende beta₂-adrenoreseptoragonister allerede gir tilstrekkelig kontroll av sykdommen.

Kronisk obstruktiv lungesykdom (KOLS)

Bufomix Easyhaler er indisert til voksne fra 18 år og oppover, til symptomatisk behandling av pasienter med KOLS med forsert ekspiratorisk volum på ett sekund (FEV₁) < 70 % av forventet normalverdi (post-bronkodilator) og en eksaserbasjonshistorikk på tross av regelmessig bronkodilaterende behandling (se også pkt. 4.4).

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

Astma

Bufomix Easyhaler er ikke beregnet for initial behandling av astma. Doseringen av enkeltkomponentene i Bufomix Easyhaler er individuell og bør tilpasses sykdommens alvorlighetsgrad. Dette bør det tas hensyn til ikke bare ved start av behandling med

kombinasjonsprodukter, men også når vedlikeholdsdosen justeres. Dersom enkelte pasienter har behov for en kombinasjon av doser utover tilgjengelige doser i kombinasjonsinhalatoren bør passende dose av beta₂-adrenoreseptoragonister og/eller kortikosteroider forskrives i separat inhalator.

Dosen bør titreres til laveste dose som gir effektiv symptomkontroll. Pasienten bør regelmessig vurderes av lege/helsepersonell slik at Bufomix Easyhaler-dosen forblir optimal. Når langtids symptomkontroll er oppnådd med laveste anbefalte dose, kan inhalasjonskortikosteroid forsøkes gitt alene.

Det finnes to behandlingsmåter for Bufomix Easyhaler:

A. vedlikeholdsbehandling: Bufomix Easyhaler tas som regelmessig vedlikeholdsbehandling med en separat hurtigvirkende bronkodilator som akuttmedisin.

B. vedlikeholdsbehandling og anfallskuperende behandling: Bufomix Easyhaler tas som regelmessig vedlikeholdsbehandling og ved behov ved symptomer.

A. vedlikeholdsbehandling

Pasienten bør rådes til å ha sin separate hurtigvirkende bronkodilator tilgjengelig for akuttbruk til enhver tid.

Anbefalt dosering:

Voksne (≥ 18 år): 1-2 inhalasjoner 2 ganger daglig. Enkelte pasienter kan ha behov for opptil maksimalt 4 inhalasjoner 2 ganger daglig.

Ungdom (12-17 år): 1-2 inhalasjoner 2 ganger daglig.

Vanligvis oppnås symptomkontroll med dosering 2 ganger daglig. Ved titrering til laveste effektive dose er det mulig å forsøke dosering med Bufomix Easyhaler én gang daglig, når legen vurderer at en langtidsvirkende bronkodilator i kombinasjon med et inhalasjonskortikosteroid er nødvendig for å opprettholde kontroll.

Økt bruk av separat hurtigvirkende bronkodilator tyder på en forverring av den underliggende sykdommen og krever ny vurdering av astmabehandlingen.

Barn (6 år og eldre): En lavere styrke (80 mikrogram/4,5 mikrogram/inhalasjon) er tilgjengelig for barn 6-11 år.

Barn < 6 år: Kun begrensede data er tilgjengelig, og Bufomix Easyhaler er derfor ikke anbefalt for barn under 6 år.

B. vedlikeholdsbehandling og anfallskuperende behandling

Pasienten tar en daglig vedlikeholdsdose av Bufomix Easyhaler og i tillegg ved behov ved symptomer. Pasienten bør rådes til å alltid ha Bufomix Easyhaler tilgjengelig for akuttbruk.

For pasienter som tar Bufomix Easyhaler som symptombehandling skal lege og pasient diskutere forebyggende behandling med Bufomix Easyhaler mot allergen- eller anstrengelsesutløst bronkokonstriksjon. Anbefalt bruk skal ta hensyn til hyppigheten av behovet. Ved hyppig behov for bronkodilatasjon uten korresponderende behov for en økt dose av inhalerte kortikosteroider bør annen symptombehandling brukes.

Vedlikeholdsbehandling og anfallskuperende behandling bør spesielt vurderes hos pasienter med:

- utilfredsstillende astmakontroll og hyppig behov for anfallskuperende behandling
- historikk med astmaeksaserbasjoner som har krevd medisinsk behandling

Tett oppfølging av doserelaterte bivirkninger er nødvendig hos pasienter som tar et høyt antall inhalasjoner Bufomix Easyhaler ved behov.

Anbefalt dosering:

Voksne og ungdom (12 år og eldre): Anbefalt vedlikeholdsdose er 2 inhalasjoner daglig, gitt enten som én inhalasjon morgen og kveld eller som 2 inhalasjoner enten morgen eller kveld. For enkelte pasienter kan en vedlikeholdsdose på 2 inhalasjoner 2 ganger daglig være nødvendig. Ved symptomer kan pasienten ta én tilleggsinhalasjon ved behov. Dersom symptomene vedvarer etter noen minutter, bør man ta nok en tilleggsinhalasjon. Det bør ikke tas mer enn 6 inhalasjoner ved ett enkelt doseringstilfelle.

Det er vanligvis ikke nødvendig med mer enn 8 inhalasjoner daglig. Likevel kan det brukes inntil 12 inhalasjoner daglig i en begrenset periode. Pasienter som bruker mer enn 8 inhalasjoner daglig bør sterkt rådes til å ta kontakt med lege. Pasienten bør undersøkes og vedlikeholdsdosen bør revurderes.

Barn under 12 år: vedlikeholdsbehandling og anfallskuperende behandling anbefales ikke til barn.

For doser som ikke kan oppnås med Bufomix Easyhaler, er andre styrker av legemidler som inneholder budesonid/formoterol tilgjengelige.

KOLS

Anbefalt dosering:

Voksne: 2 inhalasjoner 2 ganger daglig.

Generell informasjon

Spesielle pasientgrupper:

Det er ingen spesielle krav til dosering hos eldre. Det finnes ikke tilgjengelige data vedrørende bruk av Bufomix Easyhaler til pasienter med nedsatt lever- eller nyrefunksjon. Da budesonid og formoterol i hovedsak elimineres via levermetabolisme, kan en økt eksponering forventes hos pasienter med alvorlig levercirrhose.

Administrasjonsmåte

Til inhalasjonsbruk

Bruksanvisning for korrekt bruk av Bufomix Easyhaler:

Inhalatoren drives av innåndingsluft, dvs. at når pasienten puster inn via munnstykket, følger legemidlet innåndingsluften ned i luftveiene.

NB! Det er viktig å instruere pasienten om følgende:

- Å lese bruksanvisningen i pakningsvedlegget som ligger i Bufomix Easyhaler pakningen nøye.
- Å riste og aktivere inhalatoren før hver inhalasjon.
- Å puste inn kraftig og dypt fra munnstykket for å sikre at optimal dose leveres til lungene.
- Å aldri puste ut gjennom munnstykket da dette vil resultere i redusert dose. Skjer dette skal pasienten være instruert i å dunke munnstykket mot en bordflate eller i håndflaten slik at pulveret tømmes ut. Deretter gjenta doseringsprosedyren.
- Å aldri aktivere inhalatoren mer enn én gang uten å inhalere pulveret. Skjer dette skal pasienten være instruert i å dunke munnstykket mot en bordflate eller i håndflaten slik at pulveret tømmes ut. Deretter gjenta doseringsprosedyren.
- Å alltid sette på munnstykkeheten etter bruk (og, hvis i bruk, lukke beskyttelseshylsteret) for å hindre utilsiktet aktivisering av inhalatoren (som kan føre til enten overdosering eller underdosering ved neste gangs bruk).

- Å skylle munnen med vann etter inhalasjon av vedlikeholdsdosen, for å minske risiko for trøske i munn og svelg. Dersom trøske oppstår i munn/svelg, bør pasienten skylle munnen med vann også etter inhalasjoner tatt som anfallskuperende behandling.
- Å regelmessig rengjøre munnstykket med en tørr klut. Vann bør aldri brukes til rengjøring fordi pulveret er følsomt for fuktighet.
- Å bytte til en ny Bufomix Easyhaler når telleren viser null, selv om det fremdeles kan ses pulver i inhalatoren.

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet(ene) eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1 (laktose, som inneholder små mengder melkeprotein).

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Det anbefales at dosen trappes gradvis ned dersom behandlingen skal avsluttes. Behandlingen bør ikke avsluttes brått. Fullstendig seponering av inhalerte kortikosteroider bør unngås, med mindre det er midlertidig behov for å bekrefte diagnosen astma.

Dersom pasienten mener behandlingen ikke er effektiv, eller bruker flere doser av Bufomix Easyhaler enn høyeste anbefalte dose, må lege oppsøkes (se pkt. 4.2). Plutselig og tydelig forverring av kontroll av astma eller KOLS er potensielt livstruende og pasienten trenger øyeblikkelig medisinsk utredning. I slike tilfeller må man vurdere om det er behov for å øke behandlingen med kortikosteroider, f.eks. orale kortikosteroider eller antibiotikabehandling, dersom det har oppstått en infeksjon.

Pasienter bør rådes til å ha sin egen akuttinhalator tilgjengelig til enhver tid, enten Bufomix Easyhaler (for astmapasienter som bruker Bufomix Easyhaler som vedlikeholdsbehandling og anfallskuperende behandling) eller en separat hurtigvirkende bronkodilator (for pasienter som bruker Bufomix Easyhaler kun som vedlikeholdsbehandling).

Pasienten bør minnes på å ta sin Bufomix Easyhaler vedlikeholdsdose som forskrevet, også ved symptomfrihet..

Så snart astmasymptomene er under kontroll bør det vurderes en gradvis nedtrapping av Bufomix Easyhaler dosen. Det er viktig at pasienter som trapper ned vurderes regelmessig. Laveste effektive Bufomix Easyhaler dose bør benyttes (se pkt. 4.2).

Behandling med Bufomix Easyhaler skal ikke initieres under en eksaserbasjon eller ved signifikant forverring eller akutt forverring av astma.

Alvorlige astmarelaterte bivirkninger og eksaserbasjoner kan oppstå under behandling med Bufomix Easyhaler. Pasienten bør rådes til å fortsette behandlingen, men søke legeråd dersom astmasymptomene forblir ukontrollerte eller forverres etter oppstart av behandling med Bufomix Easyhaler.

Det finnes ingen data fra kliniske studier for kombinasjonsprodukter med budesonid/formoterol hos KOLS-pasienter med $FEV_1 > 50$ % av forventet normalverdi pre-bronkodilator og med $FEV_1 < 70$ % av forventet normalverdi post-bronkodilator (se pkt. 5.1).

Som for annen inhalasjonsterapi kan paradoksale bronkospasmer forekomme og føre til en umiddelbar økning i pipende/hvesende pust og andpustenhet umiddelbart etter dosering. Dersom pasienten opplever paradoksalt bronkospasme bør Bufomix Easyhaler seponeres umiddelbart, pasienten bør evalueres, og en alternativ behandling iverksettes om nødvendig. Paradoksalt

bronkospasme responderer på en hurtigvirkende inhalert bronkodilator og bør behandles umiddelbart (se pkt. 4.8).

Systemiske effekter kan forekomme med alle inhalasjonskortikosteroider, spesielt ved høye doser forskrevet over lengre perioder. Disse effektene forekommer mye sjeldnere med inhalasjonsbehandling sammenlignet med orale kortikosteroider. Mulige systemiske effekter inkluderer Cushings syndrom, cushingoide trekk, binyresuppresjon, vekstretardasjon hos barn og ungdom, redusert benmineralitet, katarakt og glaukom og mer sjelden, ulike psykologiske og adferdsrelaterte bivirkninger, inkludert psykomotorisk hyperaktivitet, søvnforstyrrelser, angst, depresjon eller aggresjon (spesielt hos barn) (se pkt. 4.8).

Synsforstyrrelser kan rapporteres ved bruk av systemiske og topikale kortikosteroider. Hvis en pasient får symptomer som tåkesyn eller andre synsforstyrrelser, skal pasienten vurderes for henvisning til øyelege for evaluering av mulige årsaker. Dette kan omfatte grå stær, grønn stær eller sjeldne sykdommer som sentral serøs chorioretinopati (CSCR), som er blitt rapportert etter bruk av systemiske og topikale kortikosteroider.

Potensielle effekter på bentetthet bør vurderes, spesielt hos pasienter med sameksisterende risikofaktorer for osteoporose, og som bruker høye doser over lengre perioder. Langtidsstudier med inhalert budesonid med gjennomsnittlige daglige doser (oppmålte) på 400 mikrogram til barn, eller daglige doser på 800 mikrogram (oppmålte) til voksne, har ikke vist signifikant effekt på benmineralitet. Det foreligger ikke informasjon vedrørende effekten av Bufomix Easyhaler ved høyere doser.

Dersom det finnes mistanke om nedsatt binyrebarkfunksjon pga. tidligere systemisk steroidbehandling, bør forsiktighet utvises når pasienten settes på behandling med Bufomix Easyhaler.

Fordelene med behandling med inhalert budesonid vil normalt minimalisere behovet for orale steroider, men for pasienter som overføres fra orale steroider er det en risiko for vedvarende redusert binyrereserve. Normalisering kan ta betydelig tid etter at behandling med orale steroider er avsluttet, og pasienter som er avhengige av orale steroider som overføres til inhalert budesonid kan ha risiko for nedsatt adrenal funksjon i lengre tid. I slike tilfeller bør HPA-aksens funksjon overvåkes jevnlig.

Langvarig behandling med høye doser inhalerte kortikosteroider, spesielt doser som er høyere enn anbefalt, kan også føre til klinisk signifikant adrenal suppresjon. Derfor bør ytterligere systemisk kortikosteroiddekning vurderes i perioder med stress, som ved alvorlige infeksjoner eller elektiv kirurgi. Hurtig reduksjon av steroiddosen kan indusere akutt adrenal krise. Symptomer og tegn som kan ses ved akutt adrenal krise kan være uklare, men kan inkludere anoreksi, magesmerter, vekttap, tretthet, hodepine, kvalme, brekninger, nedsatt bevissthetsnivå, anfall, hypotensjon og hypoglykemi.

Behandling med supplerende systemiske steroider eller inhalert budesonid bør ikke avbrytes brått.

Ved overgang fra oral behandling til Bufomix Easyhaler vil en generelt lavere systemisk steroidvirkning oppleves, noe som kan føre til forekomst av allergiske eller artrittiske symptomer som rhinitt, eksem og muskel- og leddsmerter. Spesifikk behandling bør innledes for disse lidelsene. En generell utilstrekkelig glukokortikosteroideffekt bør mistenkes hvis det, i sjeldne tilfeller, forekommer symptomer som tretthet, hodepine, kvalme og brekninger. I disse tilfellene er det noen ganger nødvendig med en midlertidig økning av den orale glukokortikosteroiddosen.

For å minimalisere risikoen for candidainfeksjoner i munn og svelg (se pkt. 4.8), bør pasienten instrueres i å skylle munnen med vann etter inhalasjon av vedlikeholdsdosen. Dersom trøske oppstår i munn/svelg, bør pasienten skylle munnen med vann også etter inhalasjoner tatt som anfallskuperende behandling.

Samtidig behandling med itraconazol, ritonavir eller andre potente CYP3A hemmere bør unngås (se pkt. 4.5) Dersom samtidig behandling med slike substanser ikke kan unngås bør tidsintervallet mellom administreringen av de to preparatene være så stort som mulig. Vedlikeholdsbehandling og anfallskuperende behandling anbefales ikke hos pasienter som bruker potente CYP3A4-hemmere..

Bufomix Easyhaler bør gis med forsiktighet til pasienter med tyreotoksikose, feokromocytom, diabetes mellitus, ubehandlet hypokalemi, hypertrofisk obstruktiv kardiomyopati, idiopatisk subvalvulær aortastenose, alvorlig hypertensjon, aneurisme eller andre alvorlige hjerte/kar lidelser som iskemisk hjertesykdom, takyarytmier, eller alvorlig hjertesvikt.

Forsiktighet bør utvises ved behandling av pasienter med forlenget QTc-intervall. Formoterol kan selv indusere forlengelse av QTc-intervallet.

Behovet for inhalasjonskortikosteroid, samt dose bør revurderes hos pasienter med aktiv eller sovende lungetuberkulose, sopp og virusinfeksjon i luftveiene.

Potensielt alvorlig hypokalemi kan oppstå som følge av høye doser beta₂-adrenoreseptoragonister. Samtidig behandling med beta₂-adrenoreseptoragonister og legemidler som kan indusere hypokalemi, eller potensere hypokalemiske effekter, f.eks. xantinderivater, steroider og diuretika, kan forsterke mulige hypokalemiske effekter av en beta₂-adrenoreseptoragonist. Det bør utvises spesiell forsiktighet ved ustabil astma hos pasienter med varierende bruk av bronkodilator som akuttmedisin, ved akutt alvorlig astma da den tilhørende risikoen kan forsterkes grunnet hypoksi og ved andre tilstander der sannsynligheten for hypokalemi er økt. Det anbefales at serumkaliumnivåene monitoreres i disse tilfellene.

Som ved bruk av andre beta₂-adrenoreseptoragonister, bør tilleggsmålinger av blodsukker vurderes hos diabetespasienter.

Lungebetennelse hos pasienter med KOLS

En økning i forekomsten av lungebetennelse, inkludert lungebetennelse som krever innleggelse på sykehus, er observert hos pasienter med KOLS som tar inhalasjonskortikosteroider. Det er noen tegn på en økt risiko for lungebetennelse med økende steroiddose, men dette har ikke blitt påvist endelig i alle studier.

Det er ikke avgjørende klinisk bevis for intra-klasseforskjeller blant preparater med inhalasjonskortikosteroider når det gjelder størrelsen på risikoen for lungebetennelse.

Leger må være oppmerksomme på mulig utvikling av lungebetennelse hos pasienter med KOLS, da de kliniske tegnene på slike infeksjoner overlapper med symptomene på KOLS-eksaserbasjoner. Risikofaktorer for lungebetennelse hos pasienter med KOLS inkluderer nåværende røyking, høy alder, lav kroppsmasseindeks (KMI) og alvorlig KOLS:

Bufomix Easyhaler Turbuhaler inneholder ca. 4 mg laktose per inhalasjon. Dette er en mengde som vanligvis ikke skaper problemer for laktoseintolerante personer. Laktose inneholder små mengder melkeprotein som kan forårsake allergiske reaksjoner.

Pediatrisk populasjon

Det anbefales at høyden hos barn som får langvarig behandling med inhalerte kortikosteroider måles regelmessig. Dersom veksten forsinkes, bør behandlingen revurderes med henblikk på å redusere dosen av inhalert kortikosteroid til lavest mulig effektiv dose hvor kontroll av astma er opprettholdt. Fordelene med kortikosteroidbehandling må vurderes nøye opp mot mulig risiko for veksthemming. I tillegg bør det vurderes om pasienten skal henvises til spesialist på lungesykdommer hos barn.

Begrensede data fra langtidsstudier tyder på at de fleste barn og unge som behandles med budesonid til inhalasjon til slutt når sin normalhøyde som voksne. Man har imidlertid sett en liten innsettende, men forbigående reduksjon i vekst (ca 1 cm). Dette oppstår vanligvis i løpet av første behandlingsår.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Farmakokinetiske interaksjoner

Potente hemmere av CYP3A (f.eks. ketokonazol, itraconazol, vorikonazol, posakonazol, klaritromycin, telitromycin, nefazodon, kobicistat og HIV-proteasehemmere) vil sannsynligvis gi en betydelig økning i plasmanivåene av budesonid og samtidig bruk bør unngås. Dersom dette ikke er mulig, bør tidsintervallet mellom administrasjon av hemmer og budesonid være så langt som mulig (se pkt. 4.4). Vedlikeholdsbehandling og anfallskuperende behandling anbefales ikke hos pasienter som bruker potente CYP3A-hemmere.

Den potente CYP3A4-hemmeren ketokonazol, 200 mg én gang daglig, økte plasmanivåene av samtidig oralt administrert budesonid (enkeltdose på 3 mg) i gjennomsnitt seks ganger. Når ketokonazol ble administrert 12 timer etter budesonid, var konsentrasjonen i gjennomsnitt økt bare tre ganger, noe som viste at separasjon av administrasjonstidene kan redusere økningen av plasmanivåene. Begrensede data om denne interaksjonen for høy-dose inhalert budesonid indikerer at en markert økning i plasmanivåene (i gjennomsnitt 4 ganger) kan forekomme dersom itraconazol, 200 mg én gang daglig, blir administrert sammen med inhalert budesonid (enkeltdose på 1000 mikrogram).

Samtidig behandling med CYP3A-hemmere, inkludert produkter som inneholder kobicistat, forventes å øke risikoen for systemiske bivirkninger. Kombinasjonen bør unngås med mindre fordelene oppveier den økte risikoen for systemiske bivirkninger av kortikosteroider. I slike tilfeller skal pasienten overvåkes for systemiske effekter av kortikosteroider.

Farmadynamiske interaksjoner

Betaadrenerge hemmere kan svekke eller inhibere effekten av formoterol. Bufomix Easyhaler bør derfor ikke gis sammen med betaadrenerge hemmere (inkludert øyedråper) med mindre det er helt nødvendig.

Samtidig behandling med kinidin, disopyramid, prokainamid, fenotiaziner, antihistaminer (terfenadin) og trisykliske antidepressiva kan forlenge QTc-intervallet og øke risiko for ventrikulære arytmier.

I tillegg kan L-dopa, L-tyroksin, oksytocin og alkohol nedsette kardial toleranse for β 2-sympatomimetika.

Samtidig behandling med monoaminoksidase inhibitorer inkludert legemidler med tilsvarende egenskaper slik som furazolidon og prokarbazin kan utløse hypertensive reaksjoner.

Det er en forhøyet risiko for arytmier hos pasienter som får samtidig anestesibehandling med halogenerte hydrokarboner.

Samtidig bruk av andre beta-adrenerge legemidler eller antikolinerge legemidler kan ha en mulig additiv bronkodilaterende effekt.

Hypokalemi kan øke risikoen for arytmier hos pasienter som behandles med digitalisglykosider.

Hypokalemi kan forårsakes av behandling med en beta-2-agonist, og kan forsterkes av samtidig behandling med xantin-derivater, kortikosteroider og diuretika (se pkt. 4.4).

Det er ingen kjente interaksjoner mellom budesonid og formoterol og andre legemidler brukt i behandling av astma.

Pediatrisk populasjon

Interaksjonsstudier har kun blitt utført hos voksne.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Det finnes ikke tilgjengelige, kliniske data vedrørende bruk av Bufomix Easyhaler eller samtidig behandling med formoterol og budesonid under graviditet. Data fra en studie av embryoføtal utvikling hos rotte viste ingen evidens for tilleggseffekter av kombinasjonen.

Det finnes ikke adekvate data fra bruk av formoterol hos gravide kvinner. I reproduksjonsstudier på dyr har formoterol gitt bivirkninger ved svært høye systemiske eksponeringsnivå (se pkt. 5.3).

Data fra ca. 2000 graviditeter eksponert for inhalert budesonid viste ingen økning i teratogenitet. I dyrestudier har glukokortikosteroider vist å gi misdannelser (se pkt. 5.3). Dette er sannsynligvis ikke relevant hos mennesker som har brukt anbefalte doser.

Dyrestudier har også vist at prenatal påvirkning av glukokortikosteroider øker risiko for intrauterin veksthemming, kardiovaskulær sykdom hos voksne og permanent endring i tetthet av glukokortikoide reseptorer, neurotransmitteromsetning og atferd ved eksponering under det teratogene doseringsintervallet.

Bufomix Easyhaler bør kun brukes under graviditet når fordelene oppveier de potensielle risikoene. Det bør brukes laveste effektive dose av budesonid som er nødvendig for å opprettholde adekvat astmakontroll.

Amming

Budesonid utskilles i morsmelk. Man forventer imidlertid ingen effekter av budesonid hos ammende barn der mor behandles med terapeutiske doser. Det er ikke kjent om formoterol går over i brystmelk hos mennesker. Hos rotter har man observert små mengder formoterol i melken. Dersom man vurderer administrering av Bufomix Easyhaler til kvinner som ammer, bør man vurdere om fordelene for moren er større enn den mulige risikoen for barnet.

Fertilitet

Det finnes ingen data tilgjengelig om hva slags effekt budesonid kan ha på fertilitet. I reproduksjonsstudier på dyr er det vist at formoterol kan medføre noe redusert fertilitet hos hannrotter ved høy systemisk eksponering (se pkt. 5.3).

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Bufomix Easyhaler har ingen eller ubetydelig påvirkning på evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner.

4.8 Bivirkninger

Da Bufomix Easyhaler inneholder både budesonid og formoterol, kan samme bivirkningsmønster forekomme som for enkeltsubstansene. Det er ikke observert økt forekomst av uønskede reaksjoner som følge av at de to substansene gis samtidig. De mest vanlige bivirkninger er farmakologisk forutsigbare bivirkninger av beta₂-reseptoragonist behandling, som tremor og palpitasjoner. Disse er milde og forsvinner vanligvis i løpet av få dagers behandling.

Bivirkninger forbundet med budesonid eller formoterol, er angitt nedenfor listet opp etter organklasser og frekvens. Frekvensene er definert som svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10\,000$ til $< 1/1000$) og svært sjeldne ($< 1/10\,000$).

Tabell 1

<u>Organklasser</u>	<u>Frekvens</u>	<u>Bivirkninger</u>
Infeksiøse og parasitære	Vanlige	Candidainfeksjoner i orofarynx, lungebetennelse

sykdommer		(hos KOLS-pasienter)
Forstyrrelser i immunsystemet	Sjeldne	Umiddelbare og forsinkende overfølsomhetsreaksjoner som f.eks. eksantem, urtikaria, pruritus, dermatitt, angioødem og anafylatisk reaksjon.
Endokrine sykdommer	Svært sjeldne	Cushings syndrom, binyresuppresjon, veksthemming, nedsatt benmineraltetthet
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer	Sjeldne	Hypokalemi
	Svært sjeldne	Hyperglykemi
Psykiatriske lidelser	Mindre vanlige	Aggresjon, psykomotorisk hyperaktivitet, angst, søvnforstyrrelser
	Svært sjeldne	Depresjon, adferdsrelatererte endringer (først og fremst hos barn)
Nevrologiske sykdommer	Vanlige	Hodepine, tremor
	Mindre vanlige	Svimmelhet
	Svært sjeldne	Smaksforstyrrelser
Øyesykdommer	Mindre vanlige	Tåkesyn (se også avsnitt 4.4)
	Svært sjeldne	Katarakt, glaukom
Hjertesykdommer	Vanlige	Palpitasjoner
	Mindre vanlige	Takykardi
	Sjeldne	Hjerterarytmier som f.eks. artrieflimmer, supraventrikulær takykardi, ekstrasystoler
	Svært sjeldne	Angina pectoris, forlenget QTc-intervall
Karsykdommer	Svært sjeldne	Blodtrykksvariasjoner
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum	Vanlige	Mild irritasjon i halsen, hoste, dysfoni inkludert heshet
	Sjeldne	Bronkospasme
Gastrointestinale sykdommer	Mindre vanlige	Kvalme
Hud- og underhudssykdommer	Mindre vanlige	Blåmerker
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	Mindre vanlige	Muskelkramper

Candidainfeksjon i orofarynx skyldes legemiddeldeponering. Å råde pasienten til å skylle munnen med vann etter hver vedlikeholdsdose vil minimere risikoen. Orofaryngeal candidainfeksjon responderer som regel på lokal antifungal behandling uten at det er nødvendig å seponere det inhalerte kortikosteroidet. Hvis orofaryngeal trøske forekommer, bør pasienten skylle munnen med vann også etter hver anfallskuperende inhalasjon.

Som med annen inhalasjonsbehandling kan paradoksal bronkospasme forekomme, men dette skjer sjelden. Det rammer færre enn 1 av 10 000 mennesker, med en umiddelbar økning i hvesing og andpustenhet etter dosering. Paradoksal bronkospasme responderer på en hurtigvirkende inhalert bronkodilator og bør behandles umiddelbart. Bufomix Easyhaler bør seponeres umiddelbart, pasienten bør vurderes, og en alternativ behandling iverksettes om nødvendig (se pkt. 4.4).

Systemiske effekter av inhalerte kortikosteroider kan forekomme, spesielt ved høye doser forskrevet for lengre perioder. Det er mye mindre sannsynlig at disse effektene forekommer med inhalerte enn med orale kortikosteroider. Mulige systemiske effekter inkluderer Cushings syndrom, cushingoide trekk, adrenal suppresjon, veksthemming hos barn og ungdom, nedsatt benmineraltetthet, katarakt og glaukom. Økt mottakelighet overfor infeksjoner og nedsatt evne til å tilpasse seg stress kan også forekomme. Effektene er sannsynligvis avhengig av dose, eksponeringstid, samtidig og tidligere steroideksponering og individuell følsomhet.

Behandling med beta₂-reseptoragonister kan føre til økte blodnivåer av insulin, frie fettsyrer, glyserol og ketonlegemer.

Pediatrisk populasjon

Det anbefales at høyden på barn som får langvarig behandling med inhalerte kortokosteroider måles jevnlig (se pkt. 4.4).

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via meldeskjema som finnes på nettsiden til Statens legemiddelverk: <http://legemiddelverket.no/meldeskjema>

4.9 Overdosering

Det er sannsynlig at overdosering med formoterol vil gi bivirkninger som er typiske for beta₂-adrenoreseptoragonister: tremor, hodepine, palpitasjoner. Symptomer rapportert fra isolerte tilfeller er takykardi, hyperglykemi, hypokalemi, forlenget QTc intervall, arytmier, kvalme og oppkast. Det kan være aktuelt å gi støttebehandling og symptomatisk behandling. En dose på 90 mikrogram gitt i løpet av 3 timer til pasienter med akutt bronkial obstruksjon, viste ingen sikkerhetsmessige bekymringer.

Akutt overdosering med budesonid, selv med svært høye doser, forventes ikke å være et klinisk problem. Ved kronisk bruk i høye doser, kan systemiske glukokortikosteroide effekter som hyperkortisisme og binyrebarksuppresjon forekomme.

Dersom Bufomix Easyhalerbehandlingen må seponeres som følge av overdose av formoterol, må behandling med passende inhalasjonskortikosteroid vurderes.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Midler ved obstruktiv lungesykdom: Adrenergika i kombinasjon med kortikosteroider eller andre midler, ekskl. antikolinergika.

ATC kode: R03AK07

Virkningsmekanisme og farmakodynamisk effekt

Bufomix Easyhaler inneholder formoterol og budesonid som har ulike virkningsmekanismer og som har additive effekter med hensyn på å redusere astmaeksaserbasjoner. De spesifikke egenskapene til budesonid og formoterol gjør det mulig å bruke kombinasjonen til enten vedlikeholdsbehandling og anfallskuperende behandling, eller som vedlikeholdsbehandling ved astma.

Budesonid

Budesonid er et glukokortikosteroid som har en doseavhengig antiinflammatorisk effekt i luftveiene når det inhaleres. Budesonid reduserer astmasymptomer og gir færre eksaserbasjoner. Inhalert budesonid har færre alvorlige bivirkninger enn systemiske kortikosteroider. Den eksakte virkningsmekanismen for den antiinflammatoriske effekten av glukokortikosteroider er ikke kjent.

Formoterol

Formoterol er en selektiv beta₂-adrenoreseptoragonist som fører til hurtig og langtidsvirkende relaksering av glatt bronkialmuskulatur hos pasienter med reversibel luftveisobstruksjon når den

inhaleres. Den bronkodilaterende effekten er doseavhengig og inntreffer innen 1-3 minutter. Effekten varer i minst 12 timer etter en enkelt dose.

Klinisk effekt og sikkerhet

Astma

Klinisk effekt av budesonid/formoterol-vedlikeholdsbehandling

Kliniske studier hos voksne har vist at bruk av kombinasjonen formoterol og budesonid førte til forbedret astma symptomkontroll og lungefunksjon, og reduserte antall eksaserbasjoner. I to 12 ukers studier var effekten på lungefunksjonen av budesonid/formoterol tilsvarende effekten av den frie kombinasjonen av budesonid og formoterol og overgikk effekten av budesonid behandling alene. I alle behandlingsarmer ble en kortvirkende beta₂-adrenoreseptoragonist brukt ved behov. Det var ingen tegn til svekkelse av den antiastmatiske effekten over tid.

Det har blitt utført to 12 ukers pediatriske studier hvor 265 barn i alderen 6 til 11 år ble behandlet med en vedlikeholdsdose av budesonid/formoterol (2 inhalasjoner av 80/4,5 mikrogram/inhalasjon 2 ganger daglig) og en kortvirkende beta₂-adrenoreseptoragonist brukt ved behov. I begge studiene ble lungefunksjonen forbedret og behandlingen ble godt tolerert sammenlignet med en tilsvarende dose med budesonid alene.

Klinisk effekt av budesonid/formoterol som vedlikeholdsbehandling og anfallskuperende behandling

Totalt 12 076 pasienter ble inkludert i 5 dobbeltblindede effekt- og sikkerhetsstudier (4447 ble randomisert til budesonid/formoterol som vedlikeholdsbehandling og anfallskuperende behandling) med varighet 6 eller 12 måneder. Pasientene skulle ha symptomer på tross av bruk av inhalasjonsglukokortikosteroider.

I de 5 studiene hvor budesonid/formoterol ble gitt som vedlikeholdsbehandling og anfallskuperende behandling var det statistisk signifikant og klinisk relevant reduksjon i alvorlige eksaserbasjoner i alle sammenligninger. Dette inkluderer en sammenligning med budesonid/formoterol ved en høyere vedlikeholdsdose og med terbutalin som anfallskuperende behandling (studie 735) og budesonid/formoterol med samme vedlikeholdsdose med enten formoterol eller terbutalin som anfallskuperende behandling (studie 734) (tabell 2). I studie 735 var lungefunksjon, symptomkontroll og bruk av anfallskuperende behandling lik i alle behandlingsgrupper. I studie 734 var det en reduksjon i symptomer og bruk av anfallskuperende behandling, samt forbedring i lungefunksjon i forhold til begge sammenligningsbehandlingene. I de 5 studiene samlet, brukte pasientene som fikk budesonid/formoterol som vedlikeholdsbehandling og anfallskuperende behandling i gjennomsnitt ingen inhalasjoner ved behov i 57 % av behandlingsdagene. Det var ingen tegn på toleranseutvikling over tid.

Tabell 2 Oversikt over alvorlige eksaserbasjoner i kliniske studier

Studienr. og varighet	Behandlingsgrupper	n	Alvorlige eksaserbasjoner ^a	
			Hendelser	Hendelser/pasientår
Studie 735 6 måneder	Budesonid/formoterol 160/4,5 mikrogram 2 ganger daglig + ved behov	1103	125	0,23^b
	Budesonid/formoterol 320/9 mikrogram 2 ganger daglig + terbutalin 0,4 mg ved behov	1099	173	0,32
	Salmeterol/flutikason 2 x 25/125 mikrogram 2 ganger daglig + terbutalin 0,4 mg ved behov	1119	208	0,38
Studie 734 12 måneder	Budesonid/formoterol 160/4,5 mikrogram 2 ganger daglig + ved behov	1107	194	0,19^b

Budesonid/formoterol 160/4,5 mikrogram 2 ganger daglig + formoterol 4,5 mikrogram ved behov	1137	296	0,29
Budesonid/formoterol 160/4,5 mikrogram 2 ganger daglig + terbutalin 0,4 mg ved behov	1138	377	0,37

^a Sykehusinnleggelse/akutt legebehandling eller behandling med perorale steroider

^b Reduksjon i eksaserbasjonsraten er statistisk signifikant (p-verdi < 0,01) for begge sammenligninger

Det ble vist sammenlignbar effekt og sikkerhet hos ungdom og voksne i 6 dobbeltblindede studier. Dette var de 5 studiene som er nevnt ovenfor og ytterligere en studie der det ble brukt en høyere vedlikeholdsdose på to inhalasjoner med 160/4,5 mikrogram to ganger daglig. Vurderingene var basert på totalt 14385 astmapasienter, hvorav 1847 var ungdom. Antallet ungdommer som brukte mer enn 8 inhalasjoner i minst én dag som vedlikeholds- og akuttdose var begrenset, og slik bruk var sjelden.

I to andre studier med pasienter som søkte legehjelp på grunn av akutte astmasymptomer, ga budesonid/formoterol tilsvarende rask og effektiv lindring av bronkokonstriksjon som salbutamol og formoterol.

KOLS

I to 12-måneders studier ble effekten på lungefunksjon og eksaserbasjonsfrekvensen (definert som orale steroidkurer og/eller antibiotikakurer og/eller sykehusinnleggelser) evaluert hos pasienter med moderat til alvorlig KOLS. Inklusjonskriteriene for begge studiene var $FEV_1 < 50\%$ av forventet normalverdi pre-bronkodilator. Median FEV_1 post-bronkodilator ved inklusjon i studiene var 42 % av forventet normalverdi. Gjennomsnittlig antall eksaserbasjoner per år (som definert over) ble signifikant redusert med budesonid/formoterol, sammenlignet med behandling med kun formoterol eller placebo (gjennomsnittlig frekvens 1,4 sammenlignet med 1,8-1,9 i placebo/formoterol-gruppen). Gjennomsnittlig antall dager med orale kortikosteroider/pasient i løpet av 12 måneder var noe redusert i budesonid/formoterol-gruppen (7-8 dager/pasient/år sammenlignet med 11-12 og 9-12 dager i henholdsvis placebo- og formoterol-gruppene). Budesonid/formoterol var ikke bedre enn monoterapi med formoterol med hensyn til endring i lungefunksjonsparametere, slik som FEV_1 .

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon

Bufomix Easyhaler og Symbicort Turbuhalers faste dosekombinasjon av budesonid og formoterol er vist å være bioekvivalente med hensyn til total systemisk eksponering og eksponering via lungene. Symbicort Turbuhalers faste dosekombinasjon av budesonid og formoterol og de korresponderende enkeltproduktene er vist å være bioekvivalente med hensyn til systemisk eksponering av henholdsvis budesonid og formoterol. På tross av dette har man observert en liten økning i kortisol-suppresjon etter administrering av den faste dosekombinasjonen sammenlignet med enkeltproduktene. Forskjellen antas ikke å ha innvirkning på klinisk sikkerhet.

Det er ikke sett farmakokinetiske interaksjoner mellom budesonid og formoterol.

Farmakokinetiske parametere for de respektive substansene var sammenlignbare etter administrering av budesonid og formoterol som enkeltprodukter eller som den faste dosekombinasjonen. For budesonid var AUC noe høyere, absorpsjonshastigheten raskere og maksimal plasmakonsentrasjon høyere etter administrering av kombinasjonspreparatet. For formoterol var maksimal plasmakonsentrasjon den samme etter administrering av kombinasjonspreparatet. Inhalert budesonid absorberes rask og maksimal plasmakonsentrasjon nås i løpet av 30 minutter etter inhalasjon. I studier rangerte gjennomsnittlig lungedeposering av budesonid fra 32 % til 44 % av avgitt dose etter inhalasjon via pulverinhalator. Den systemiske biotilgjengeligheten er ca. 49 % av avgitt dose. Hos

barn i alderen 6-16 år er lungedeposisjon innenfor samme område som for voksne ved samme dosering. De resulterende plasmakonsentrasjonene ble ikke fastsatt.

Inhalert formoterol absorberes raskt og maksimal plasmakonsentrasjon nås innen 10 minutter etter inhalasjon. I studier rangerer gjennomsnittlig lungedeponering av formoterol fra 28 % til 49 % av avgitt dose etter inhalasjon via pulverinhalator. Den systemiske biotilgjengeligheten er ca. 61 % av den avgitte dose.

Distribusjon og biotransformasjon

Plasmaproteinbinding er ca. 50 % for formoterol og 90 % for budesonid. Distribusjonsvolumet er ca. 4 l/kg for formoterol og 3 l/kg for budesonid. Formoterol inaktiveres via konjugeringsreaksjoner (aktive O-demetylerede og deformylerede metabolitter dannes, men sees i hovedsak som inaktive konjugater). Budesonid metaboliseres i høy grad (ca. 90 %) via førstepassasje-metabolisme i lever til metabolitter med lav glukokortikosteroid aktivitet. Glukokortikosteroid aktivitet av hovedmetabolittene, 6 β -hydroksybudesonid og 16 α -hydroksyprednisolon, er mindre enn 1 % av aktiviteten av budesonid. Det er ingen tegn til metabolske interaksjoner eller fortrenningsreaksjoner mellom formoterol og budesonid.

Eliminasjon

Hoveddelen av en dose av formoterol transformeres via levermetabolisme etterfulgt av renal eliminasjon. Etter inhalasjon utskilles 8 % til 13 % av den avgitte dosen av formoterol uforandret i urinen. Formoterol har høy systemisk clearance (ca. 1,4 l/min) og den terminale eliminasjons halveringstiden er gjennomsnittlig 17 timer.

Budesonid elimineres hovedsakelig via CYP3A4. Metabolittene av budesonid elimineres uforandret eller i konjugert form via nyrene. Kun ubetydelige mengder uforandret budesonid er påvist i urinen. Budesonid har høy systemisk clearance (ca. 1,2 l/min), og plasmaeliminasjons-halveringstid etter i.v. dosering er gjennomsnittlig 4 timer.

Farmakokinetiske data for budesonid og formoterol hos barn samt pasienter med nedsatt nyrefunksjon er ikke kjent. Økt systemisk eksponering for budesonid og formoterol kan forekomme hos pasienter med leversykdom.

Linearitet/ikke-linearitet

Systemisk eksponering for både budesonid og formoterol korrelerer lineært med administrert dose.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

De toksiske effektene sett i dyrestudier med budesonid og formoterol gitt i kombinasjon eller enkeltvis var effekter assosiert med forsterket farmakologisk aktivitet.

I reproduksjonsstudier i dyr har glukokortikosteroider slik som budesonid, vist tegn til å forårsake misdannelser (åpen gane, skjelettmisdannelser). Resultatene av disse dyrestudiene synes imidlertid ikke å være relevante for mennesker ved anbefalt dosering. Reproduksjonsstudier med formoterol hos dyr har vist en noe redusert fertilitet hos hannrotter ved høy systemisk eksponering, og implantasjonstap samt redusert tidlig postnatal overlevelse og fødselsvekt ved betydelig høyere systemisk eksponering enn de som oppnås i klinisk bruk. Resultater fra dyrestudier synes ikke å være relevante for mennesker.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Laktosemonohydrat (inneholder melkeproteiner).

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

Ubrutt pakning: 2 år

Etter åpning av laminatposen: 4 måneder. Oppbevares ved høyst 25 °C og beskyttes mot fuktighet.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

For oppbevaringsbetingelser etter åpning av legemidlet, se pkt. 6.3.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Flerdoseinhalatoren består av 7 plastdeler og en fjær av rustfritt stål. Plastmaterialet i inhalatoren er: polybutylentereftalat, polyetylen med lav tetthet, polykarbonat, styrenbutadien, polypropylen.

Inhalatoren er forseglet i en laminatpose og pakket med eller uten et beskyttelseshylster (polypropylen og termoplastisk elastomer) i en pappkartong.

Pakninger:

Bufomix Easyhaler 160/4,5 mikrogram/inhalasjon, inhalasjonspulver:

60 doser

60 doser + beskyttelseshylster

120 doser

120 doser + beskyttelseshylster

180 doser (3 x 60 doser)

240 doser (2 x 120 doser)

360 doser (3 x 120 doser)

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon

Ingen spesielle forholdsregler

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Orion Corporation

Orionintie 1

FI-02200 Espoo

Finland

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

13-9511

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

25.04.2014 / 19.03.2019

10. OPPDATERINGSDATO

04.09.2020