

1. LEGEMIDLETS NAVN

Bufomix Easyhaler 320 mikrogram/9 mikrogram/inhalasjon, inhalasjonspulver.

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver avgitte dose (dosen som forlater munnstykket) inneholder: budesonid 320 mikrogram/inhalasjon og formoterolfumaratdihydrat 9 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 7600 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 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.

Anbefalt dosering:

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

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

Pasienten bør følges jevnlig opp av lege/helsepersonell slik at dosen av Bufomix Easyhaler forblir optimal. Dosen bør titreres til laveste dose som opprettholder effektiv symptomkontroll. Når langtids symptomkontroll er oppnådd med laveste anbefalte dose, kan inhalasjonssteroid forsøkes gitt alene.

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 det etter forskrivers vurdering er behov for en langtidsvirkende bronkodilator i kombinasjon med et inhalasjonskortikosteroid 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.

Bufomix Easyhaler 320 mikrogram/9 mikrogram/inhalasjon skal kun brukes til vedlikeholdsbehandling. Lavere styrker er tilgjengelig for både vedlikeholdsbehandling og anfallskuperende behandling (160 mikrogram/4,5 mikrogram/inhalasjon og 80 mikrogram/4,5 mikrogram/inhalasjon).

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

KOLS

Anbefalt dosering:

Voksne: 1 inhalasjon 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 kuperende behandling.
- Å regelmessig rengjøre munnstykket med en tørr klut. Vann skal 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.

Dersom pasientene mener behandlingen ikke er effektiv, eller bruker doser som overstiger den høyeste anbefalte dosen Bufomix Easyhaler, må lege oppsøkes (se pkt. 4.2). Økt bruk av hurtigvirkende bronkodilatorer tyder på en forverring av den underliggende sykdommen, noe som krever ny vurdering av astmabehandlingen. Plutselig og tydelig forverring av astma- eller KOLS-kontroll 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 akuttinhalator tilgjengelig til enhver tid.

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 etter dosering. Dersom pasienten opplever paradoksal bronkospasme bør Bufomix Easyhaler seponeres umiddelbart, pasienten bør evalueres, og en alternativ behandling iverksettes om nødvendig. Paradoksal bronkospasme responderer på en hurtigvirkende inhalert bronkodilator og bør behandles umiddelbart (se pkt. 4.8).

Systemiske effekter kan forekomme med alle inhalasjons kortikosteroider, 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 benmineraltetthet, 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 benmineraltettheten. Det foreligger ikke informasjon vedrørende effekten av Bufomix Easyhaler ved høyere doser.

Dersom det finnes mistanke om nedsatt binyrebarkfunksjon pga. tidligere systemisk steroid behandling, 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.

Samtidig behandling med itrakonazol, 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.

Bufomix Easyhaler bør gis med forsiktighet til pasienter med thyreotoksikose, 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 inneholder ca. 8 mg laktose per inhalasjon. Denne mengden forårsaker vanligvis ikke problemer for laktoseintolerante personer. Laktose inneholder små mengder melkeproteiner 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 inhalerte kortikosteroider 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 i lungesykdommer hos barn.

Begrensede data fra langtidsstudier tyder på at de fleste barn og unge som behandles med budesonid til inhalasjon til slutt nå 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 CYP3A4 (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).

Den potente CYP3A4-hemmer 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 ikke 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 β 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 glukokortikoidreseptorer, 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

Organklassesystem	Frekvens	Bivirkninger
Infeksiøse og parasitære sykdommer	Vanlige	Candidainfeksjoner i orofarynks, lungebetennelse (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	Hjertearytmier 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 orofarynks skyldes legemiddeldeponering. Å råde pasienten til å skylle munnen med vann etter hver vedlikeholdsdose vil minimere risikoen. Orofaryngal candidainfeksjon responderer som regel på lokal antifungal behandling uten at det er nødvendig å seponere det inhalerte kortikosteroidet. Dersom det oppstår trøske i munn og svelg, bør pasienten skylle munnen med vann etter inhalasjon ved behov.

Som med annen inhalasjonsbehandling kan paradoksall 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. Paradoksall 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 kortikosteroider 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: www.legemiddelverket.no/meldeskjema.

4.9 Overdosering

Det er sannsynlig at overdosering med formoterol vil gi bivirkninger som er typiske for beta₂-adrenoreseptoragonister: tremor, hodepine, palpasjoner. Symptomer rapportert fra isolerte tilfeller er takykardi, hyperglykemi, hypokalemi, forlenget QTc intervall, arytmier, kvalme og oppkast er rapportert. 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 astma eksaserbasjoner. Virkningsmekanismen for hvert enkelt legemiddel er beskrevet under.

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 relaxering av glatt bronkialmuskulatur hos pasienter med reversibel luftveisobstruksjon når den inhaleres. Den bronkodilatoriske effekten er doseavhengig og inntreffer innen 1-3 minutter. Effekten varer i minst 12 timer etter en enkelt dose.

Klinisk effekt og sikkerhet

Astma

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 budesonid/formoterol (2 inhalasjoner av 80/4,5 mikrogram/inhalasjon 2 ganger daglig) og en kortvirkende beta₂-reseptoragonist brukt ved behov. I begge studiene ble lungefunksjonen forbedret og behandlingen ble godt tolerert sammenlignet med en tilsvarende dose med budesonid alene.

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 FEV₁ < 50 % av forventet normalverdi pre-bronkodilator. Median FEV₁ 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 FEV₁.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon

Bufomix Easyhaler og Symbicort Turbuhalers faste dosekombinasjon av budesonid og formoterol er vist å være bioekvivalente med hensyn til 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 lungedeponering 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 320/9 mikrogram/inhalasjon, inhalasjonspulver:

60 doser

60 doser + beskyttelseshylster

120 doser (2 x 60 doser)

180 doser (3 x 60 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)

13-9512

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

25.04.2014 / 19.03.2019

10. OPPDATERINGSDATO

21.10.2022