

1. LEGEMIDLETS NAVN

Bufomix Easyhaler 80 mikrogram/4,5 mikrogram/inhalasjon, inhalasjonspulver.

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver avgitt dose (dosen som forlater munnstykket) inneholder: budesonid 80 mikrogram/inhalasjon og formoterolfumaratdihydrat 4,5 mikrogram/inhalasjon.

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

Hjelpestoffer med kjent effekt: Laktosemonohydrat (4000 mikrogram/inhalasjon).

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

Bufomix Easyhaler 80 mikrogram/4,5 mikrogram/inhalasjon er indisert til voksne, ungdom og barn i alderen 6 år og eldre.

Bufomix Easyhaler 80 mikrogram/4,5 mikrogram/inhalasjon er indisert for regelmessig behandling av astma når det er behov for en kombinasjon av langtidsvirkende beta-2-reseptoragonist og inhalasjonssteroid:

- for pasienter hvor inhalasjonssteroid og korttidsvirkende beta-2-reseptoragonist ved behov ikke gir tilstrekkelig kontroll av sykdommen

eller

- for pasienter hvor inhalasjonssteroid kombinert med langtidsvirkende beta-2-reseptoragonister allerede gir tilstrekkelig kontroll av sykdommen

NB: Bufomix Easyhaler (80 mikrogram/4,5 mikrogram/inhalasjon) er ikke egnet til bruk ved alvorlig astma.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

Astma

Bufomix Easyhaler er ikke beregnet for oppstartsbehandling av astma. Doseringen av enkeltkomponentene i Bufomix Easyhaler er individuell og må tilpasses sykdommens alvorlighetsgrad. Dette må det tas hensyn til ikke bare ved oppstart av behandling med kombinasjonspreparater, men også når vedlikeholdsdoseringen justeres. Dersom enkelte pasienter har

behov for en kombinasjon av doser utover tilgjengelige doser i kombinasjonsinhalatoren, bør passende dosering av beta-2-reseptoragonist og/eller kortikosteroid forskrives i separat inhalator.

Dosering bør titreres til laveste dosering som gir effektiv symptomkontroll. Pasienten bør regelmessig vurderes av lege/helsepersonell slik at doseringen av Bufomix Easyhaler forblir optimal. Når langtids symptomkontroll er oppnådd med laveste anbefalte dosering, kan det forsøkes å gi inhalasjonssteroid 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.

Barn (≥ 6 år): 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 1 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: Bufomix Easyhaler (80 mikrogram/4,5 mikrogram/inhalasjon) er ikke anbefalt hos barn under 6 år på grunn av utilstrekkelige data.

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.

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.. 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.

Generell informasjon

Spesielle pasientgrupper:

Det er ingen spesielle krav til dosering hos eldre. Det finnes ikke tilgjengelige data vedrørende bruk av Bufomix Easyhaler hos 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 inhalasjon

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 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.
- 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. 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. Deretter gjenta doseringsprosedyren.
- Å alltid sette på hetten til munnstykket etter bruk (og, under 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 soppinfeksjon i munn og svelg. Dersom soppinfeksjon 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 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 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 pasienten mener behandlingen ikke er effektiv, eller bruker flere doser av Bufomix Easyhaler enn høyeste anbefalte dosering, må lege oppsøkes (se pkt. 4.2). Plutselig og tydelig forverring av astma er potensielt livstruende og pasienten trenger øyeblikkelig medisinsk utredning. I slike tilfeller må det vurderes om det er behov for å øke behandlingen med kortikosteroider, f.eks. perorale kortikosteroider, eller antibiotikabehandling dersom det har oppstått en infeksjon.

Pasienter skal 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 vedlikeholdsdosering som forskrevet, også ved symptomfrihet. Profylaktisk bruk av Bufomix Easyhaler, f.eks. før anstrengelse, er ikke undersøkt. Anfallskuperende behandling av Bufomix Easyhaler skal tas ved astmasymptomer, men er ikke beregnet på regelmessig profylaktisk bruk, f.eks. før anstrengelse. For slik bruk bør en separat hurtigvirkende bronkodilator vurderes.

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

Behandling med Bufomix Easyhaler skal ikke igangsettes ved betydelig eller akutt forverring av astma.

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

Som for annen inhalasjonsbehandling kan paradoksale bronkospasmer forekomme og føre til en økning i pipende/hvesende pust og andpustenhet umiddelbart etter dosering. Dersom pasienten opplever paradoksal bronkospasme skal Bufomix Easyhaler seponeres umiddelbart, pasienten skal undersøkes, 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 kortikosteroider til inhalasjon, spesielt ved høye doser forskrevet over lengre perioder. Disse effektene forekommer mye sjeldnere med inhalasjonsbehandling sammenlignet med perorale kortikosteroider. Mulige systemiske effekter inkluderer Cushings syndrom, cushingoid utseende, binyresuppresjon, veksthemming hos barn og ungdom, redusert benmineraltetthet, katarakt og glaukom og mer sjelden, ulike psykologiske og atferdsrelaterte 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.

Potensiell risiko for benmineraltettheten bør vurderes, spesielt hos pasienter som tar høye doser over lang tid og som samtidig har risikofaktorer for osteoporose. Langtidsstudier med inhalert budesonid med gjennomsnittlig daglig dosering på 400 mikrogram (oppmålt) til barn, eller daglig dosering på 800 mikrogram (oppmålt) til voksne, har ikke vist signifikant effekt på benmineraltettheten. Det foreligger ikke informasjon vedrørende effekten ved høyere dosering.

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 perorale steroider, men hos pasienter som overføres fra perorale steroider er det risiko for vedvarende redusert binyrereserve. Normalisering kan ta betydelig tid etter at behandling med perorale steroider er avsluttet, og pasienter som er avhengige av perorale steroider og som overføres til inhalert budesonid kan ha risiko for nedsatt binyrebarkfunksjon 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 binyrebarksuppresjon. Derfor bør det vurderes å gi systemisk kortikosteroid i tillegg i perioder med stress, som ved alvorlige infeksjoner eller elektiv kirurgi. Hurtig reduksjon av steroiddosen kan indusere akutt adrenerg krise. Symptomer og tegn som kan ses ved akutt adrenerg 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 peroral 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 leddsmarter. Spesifikk behandling bør innledes for disse lidelsene. En generell utilstrekkelig glukokortikoideffekt 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 perorale glukokortikoiddosen.

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 soppinfeksjon 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 indusere forlengelse av QTc-intervallet.

Behov for inhalasjonskortikosteroid, samt dosering, bør revurderes hos pasienter med aktiv eller sovende lungetuberkulose eller fungale og virale infeksjoner i luftveiene.

Potensielt alvorlig hypokalemi kan oppstå som følge av høye doser beta-2-reseptoragonister. Samtidig behandling med beta-2-reseptoragonister og legemidler som kan indusere hypokalemi, eller potensere

hypokalemiske effekter (f.eks. xantinderivater, steroider og diuretika), kan forsterke mulige hypokalemiske effekter av en beta-2-reseptoragonist. 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 å monitorere nivåene av serumkalium i disse tilfellene.

Som ved bruk av andre beta-2-reseptoragonister, bør tilleggsmålinger av blodsukker vurderes hos diabetespasienter.

Bufomix Easyhaler 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 vurderes regelmessig. Dersom veksten forsinkes, bør behandlingen revurderes med henblikk på å redusere doseringen av inhalerte kortikosteroider til lavest mulig dosering hvor effektiv kontroll av astma er opprettholdt, hvis mulig. 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, med 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, itrakonazol, 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 peroralt 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 høydoseinhalasjon med budesonid indikerer at en markert økning i plasmanivåene (i gjennomsnitt 4 ganger) kan forekomme dersom itrakonazol, 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

Betablokkere kan svekke eller hemme effekten av formoterol. Bufomix Easyhaler bør derfor ikke gis sammen med betablokkere (inkludert øyedråper) dersom 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 monoaminoksidasehemmere 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 bare 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 til 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 er glukokortikoider 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 glukokortikoider øker risiko for intrauterin veksthemming, kardiovaskulær sykdom hos voksne og permanent endring i tetthet av glukokortikoide reseptorer, omsetning av nevrotransmittere og atferd ved eksponering under det teratogene doseringsintervallet.

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

Amming

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

Fertilitet

Det er ingen tilgjengelige data på den potensielle virkningen av budesonid på fertilitet. Dyrestudier med formoterol har vist en noe nedsatt 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 bivirkninger som følge av at de to substansene gis samtidig. De mest vanlige bivirkninger er farmakologisk forutsigbare bivirkninger av behandling med beta-2-reseptoragonister, som tremor og palpitasjoner. Disse er milde og forsvinner vanligvis i løpet av få dagers behandling.

Bivirkninger forbundet med budesonid eller formoterol, er listet etter organklasse og frekvens. Frekvens 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

Organklasser	Frekvens	Bivirkninger
Infeksiøse og parasitære sykdommer	Vanlige	Candidainfeksjoner i orofarynx
Forstyrrelser i immunsystemet	Sjeldne	Umiddelbare og forsinkende overfølsomhetsreaksjoner som f.eks. eksantem, urtikaria, pruritus/kløe, dermatitt, angioødem og anafylaktisk reaksjon.
Endokrine sykdommer	Svært sjeldne	Cushings syndrom, binyresuppresjon, veksthemming, nedsatt benmineraltetthet
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer	Sjeldne	Hypokalemi
	Svært sjeldne	Hyperglykemi
Psykiatriske sykdommer	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	Lett irritasjon i halsen, hoste, dysfoni inkludert heshet
	Sjeldne	Bronkospasme
Gastrointestinale sykdommer	Mindre vanlige	Kvalme
Hud- og underhudssykdommer	Mindre vanlige	Blåmerker
Sykdommer i muskler, bindevev, ben 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 soppinfeksjon forekommer, bør pasienten skylle munnen med vann også etter hver anfallskuperende inhalasjon.

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

Systemiske effekter av inhalerte kortikosteroider kan forekomme, spesielt ved høye doser forskrevet i lengre perioder. Det er mye mindre sannsynlig at disse effektene forekommer med inhalerte enn med perorale kortikosteroider. Mulige systemiske effekter inkluderer Cushings syndrom, cushingoid utseende, binyrebarksuppresjon, 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 dosering, eksponeringstid, samtidig og tidligere steroideksponering og individuell følsomhet.

Behandling med beta-2-reseptoragonister kan føre til økte blodnivåer av insulin, frie fettsyrer, glyserol og ketonlegemer.

Pediatrisk populasjon

Det anbefales at høyden hos barn som får langvarig behandling med inhalerte kortikosteroider kontrolleres regelmessig (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 beta-2-reseptoragonister: tremor, hodepine og palpitasjoner. Isolerte tilfeller av 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, har ikke vist noen sikkerhetsrisiko.

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

Dersom behandlingen med Bufomix Easyhaler må seponeres som følge av overdose av formoterol, skal 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: R03A K07

Virkningsmekanisme og farmakodynamisk effekt

Bufomix inneholder formoterol og budesonid som har ulike virkningsmekanismer og som har additive effekter med hensyn på å redusere forverringene ved astma. 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 glukokortikoid som har en doseavhengig antiinflammatorisk effekt i luftveiene når det inhaleres. Budesonid reduserer astmasymptomer og gir færre forverringene. Inhalert budesonid gir mindre alvorlige bivirkninger enn systemiske kortikosteroider. Den eksakte virkningsmekanismen for den antiinflammatoriske effekten av glukokortikoider er ikke kjent.

Formoterol

Formoterol er en selektiv beta-2-reseptoragonist som fører, ved inhalering, til hurtig og langtidsvirkende relaxering av glatt bronkialmuskulatur hos pasienter med reversibel luftveisobstruksjon. 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

Klinisk effekt av vedlikeholdsbehandling med budesonid/formoterol

Kliniske studier hos voksne har vist at bruk av kombinasjonen formoterol og budesonid førte til forbedret symptomkontroll og lungefunksjon ved astma, og redusert antall forverringene. I to 12 ukers studier var effekten på lungefunksjonen av budesonid/formoterol tilsvarende effekten av kombinasjonen av budesonid og formoterol gitt hver for seg og overgikk effekten av budesonidbehandling alene. I alle behandlingsgrupper ble en kortvirkende beta-2-reseptoragonist 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 korttidsvirkende beta-2-reseptoragonist 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 akutt dose 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.

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 enkeltsubstansene 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 kortisolsuppresjon etter administrering av den faste dosekombinasjonen sammenlignet med enkeltsubstansene. 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 etter administrering av budesonid og formoterol som enkeltsubstanser eller som den faste dosekombinasjonen er sammenlignbare. 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 varierer gjennomsnittlig lungedeposjon av budesonid mellom 32 % og 44 % av avgitt dose etter inhalasjon via pulverinhalator. Den systemiske biotilgjengeligheten er ca. 49 % av avgitt dose. Hos barn 6-16 år er lungedeposjon 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 varierer gjennomsnittlig lungedeposering av formoterol mellom 28 % og 49 % av avgitt dose etter inhalasjon via pulverinhalator. Den systemiske biotilgjengeligheten er ca. 61 % av den avgitt dose.

Distribusjon og metabolisme

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 førstepassasjemetabolisme i lever til metabolitter med lav glukokortikoidaktivitet. Glukokortikoidaktivitet 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

Formoterol transformeres hovedsakelig 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 halveringstiden for eliminasjon er gjennomsnittlig 17 timer.

Budesonid elimineres hovedsakelig via CYP 3A4. 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 plasmaeliminasjonshalveringstid 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 formoterol og budesonid 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 glukokortikoider, 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 beskyttet 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 kartong.

Pakninger:

Bufomix Easyhaler 80/4,5 mikrogram/inhalasjon, inhalasjonspulver:

60 doser

60 doser + beskyttelseshylster

120 doser

120 doser + beskyttelseshylster

180 doser (3 x 60 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)

15-10685

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 14.04.2016

Dato for siste fornyelse: 19.03.2019

10. OPPDATERINGSDATO

04.09.2020