

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Bufomix Easyhaler 80 mikrogramov/4,5 mikrograma na odmerek prašek za inhaliranje

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

En oddani odmerek (odmerek, oddan iz ustnika) vsebuje:

80 mikrogramov budezonida na odmerek in 4,5 mikrograma formoterolijevega fumarata dihidrata na odmerek.

Pri odmerjanju z inhalatorjem Easyhaler dostavljen odmerek in odmerjen odmerek vsebujeta podobno količino zdravilne učinkovine.

Pomožne snovi z znanim učinkom: laktoza monohidrat 4000 mikrogramov na oddani odmerek

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

prašek za inhaliranje v odmernem inhalatorju (Easyhaler)
bel do rumen prašek

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Bufomix Easyhaler 80 mikrogramov/4,5 mikrograma na odmerek je indicirano pri odraslih, mladostnikih in otrocih, starih 6 let in več.

Zdravilo Bufomix Easyhaler 80 mikrogramov/4,5 mikrograma na odmerek je indicirano za redno zdravljenje astme, kadar je primerna uporaba kombinacije (inhalacijskega kortikosteroida in dolgodelujočega agonista adrenergičnih receptorjev β_2):

- pri bolnikih, pri katerih bolezen ni v zadostni meri urejena z inhalacijskimi kortikosteroidi in inhalacijskimi kratkodelujočimi agonisti adrenergičnih receptorjev β_2 , uporabljanimi »po potrebi«.
- ali
- pri bolnikih, pri katerih je bolezen že v zadostni meri urejena z inhalacijskimi kortikosteroidi in dolgodelujočimi agonisti adrenergičnih receptorjev β_2 .

Opomba: Zdravilo Bufomix Easyhaler 80 mikrogramov/4,5 mikrograma na odmerek ni primerno za bolnike s hudo astmo.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Astma

Zdravilo Bufomix Easyhaler ni namenjeno za začetno zdravljenje astme. Odmerjanje učinkovin zdravila Bufomix Easyhaler je individualno in ga je treba prilagoditi stopnji resnosti bolezni. To ni pomembno le pri uvedbi zdravljenja s kombiniranimi zdravili, ampak tudi pri prilagajanju vzdrževalnega odmerka. Če bolnik potrebuje kombinacijo odmerkov, ki je ni na voljo v kombiniranih inhalatorjih, mu je treba predpisati ustrezne odmerke agonistov adrenergičnih receptorjev β_2 in/ali kortikosteroidov iz ločenih inhalatorjev.

Odmerek je treba titrirati do najnižjega odmerka, ki še učinkovito nadzoruje simptome bolezni. Zdravnik mora bolnike redno spremljati, tako da ostane odmerjanje zdravila Bufomix Easyhaler optimalno. Ko najnižji priporočeni odmerek dolgoročno obvladuje simptome, lahko naslednji korak obsega poskus zdravljenja z inhalacijskim kortikosteroidom samim.

Z zdravilom Bufomix Easyhaler sta možna dva načina zdravljenja:

A. vzdrževalno zdravljenje: Bolnik za redno vzdrževalno zdravljenje uporablja zdravilo Bufomix Easyhaler, za rešilno uporabo pa ločeno uporablja hitrodelujoč bronhodilatator.

B. vzdrževalno in olajševalno zdravljenje: Bolnik zdravilo Bufomix Easyhaler uporablja za redno vzdrževalno zdravljenje in tudi po potrebi, če se pojavijo simptomi.

A. vzdrževalno zdravljenje

Bolnikom je treba naročiti, naj imajo vedno na razpolago ločen hitrodelujoč bronhodilatator za rešilno uporabo.

Priporočeni odmerki:

Odrasli (stari 18 let in več): 1-2 vdih dvakrat na dan. Nekateri bolniki lahko potrebujejo do največ 4 vdih dvakrat na dan.

Mladostniki (12 do 17 let): 1-2 vdih dvakrat na dan.

Otroci (stari 6 let in več): 2 vdih dvakrat na dan.

Ko je v običajni praksi dosežen nadzor simptomov z uporabo inhalatorja dvakrat na dan, lahko titracija do najnižjega učinkovitega odmerka vključuje zdravilo Bufomix Easyhaler enkrat na dan, če je po zdravnikovem mnenju za vzdrževanje nadzora nad boleznijo potreben dolgodelujoč bronhodilatator v kombinaciji z inhalacijskim kortikosteroidom.

Povečana uporaba ločenega hitrodelujočega bronhodilatatorja kaže na poslabšanje osnovne bolezni in zahteva ponovno ovrednotenje zdravljenja astme.

Otroci, mlajši od 6 let: Ker je na voljo le malo podatkov, zdravilo Bufomix Easyhaler 80 mikrogramov/4,5 mikrograma na odmerek ni priporočljivo za otroke, mlajše od 6 let.

B. vzdrževalno in olajševalno zdravljenje

Bolniki uporabljajo dnevni vzdrževalni odmerek zdravila Bufomix Easyhaler, dodatno pa zdravilo Bufomix Easyhaler uporabijo po potrebi, če se pojavijo simptomi. Bolnikom je treba naročiti, naj imajo zdravilo Bufomix Easyhaler za rešilno uporabo vedno pri sebi.

Vzdrževalno in olajševalno zdravljenje je primerno predvsem za bolnike:

- z astmo, ki ni v zadostni meri urejena in pogosto potrebo po olajševalcu,
- s poslabšanji astme, ki so v preteklosti zahtevala zdravniško ukrepanje.

Pri bolnikih, ki pogosto uporabljajo veliko inhalacij zdravila Bufomix Easyhaler po potrebi, je treba skrbno nadzorovati z odmerkom povezane neželene učinke.

Priporočeni odmerki:

Odrasli in mladostniki (stari 12 let in več): Priporočeni vzdrževalni odmerek sta 2 vdihna na dan, bodisi kot 1 vdih zjutraj in 1 vdih zvečer bodisi kot 2 vdihna zjutraj ali zvečer. Če se pojavijo simptomi, mora bolnik uporabiti še 1 dodaten vdih. Če so simptomi po nekaj minutah še prisotni, mora uporabiti 1 dodaten vdih. Naenkrat ne sme narediti več kot 6 vdihov.

Celotni dnevni odmerek, večji od 8 vdihov, v normalnih okoliščinah ni potreben, a za krajše obdobje se lahko uporablja celotni dnevni odmerek do 12 vdihov. Bolniki, ki jemljejo več kot 8 vdihov na dan, se morajo vsekakor posvetovati z zdravnikom. Zdravnik mora ponovno oceniti njihovo stanje in pretehtati njihovo vzdrževalno zdravljenje.

Otroci do 12. leta: Vzdrževalno in olajševalno zdravljenje za otroke ni priporočljivo.

Splošne informacije

Posebne skupine bolnikov:

Pri starejših bolnikih ni posebnih zahtev za odmerjanje. Podatkov o uporabi zdravila Bufomix Easyhaler pri bolnikih z okvaro jeter ali ledvic ni na voljo. Ker poteka izločanje budezonida in formoterola predvsem s presnovo v jetrih, je pri bolnikih s hudo cirozo jeter mogoče pričakovati večjo izpostavljenost zdravilu.

Način uporabe

za inhaliranje

Navodila za pravilno uporabo zdravila Bufomix Easyhaler:

Inhalator se aktivira pri vdihu, kar pomeni, da ob bolnikovem vdihu skozi ustnik vdihani zrak odnese zdravilni učinkovini v dihalne poti.

Opomba: Bolnika je treba opozoriti, da:

- mora natančno prebrati navodila za uporabo, ki so priložena vsakemu inhalatorju Bufomix Easyhaler.
- mora pred vsako uporabo inhalator pretresti in sprožiti.
- mora močno in globoko vdihniti skozi ustnik, da bo v pljuča zagotovo prišel optimalni odmerek zdravila.
- ne sme nikoli izdihniti skozi ustnik, saj to zmanjša dostavljeni odmerek. Če se to zgodi, mora bolnik potrkatii ustnik ob mizo ali dlan in s tem odstraniti prašek ter ponoviti postopek odmerjanja.
- ne sme nikoli sprožiti inhalatorja več kot enkrat brez inhaliranja praška. Če se to zgodi, mora bolnik potrkatii ustnik ob mizo ali dlan in s tem odstraniti prašek ter ponoviti postopek odmerjanja.
- mora po uporabi inhalatorja nanj vedno namestiti zaporko za prah (ter zapreti zaščitni pokrov, če ga uporablja), saj s tem prepreči slučajno sprožitev inhalatorja (kar lahko povzroči preveliko ali premajhno odmerjanje ob naslednji uporabi).
- si mora po inhaliranju vzdrževalnega odmerka usta sprati z vodo, da bo čim bolj zmanjšal tveganje orofaringealne kandidoze. Če se pojavi orofaringealna kandidoza, si mora bolnik usta sprati z vodo tudi po vsaki inhalaciji po potrebi.
- mora redno očistiti ustnik s suho krpo. Pri tem ne sme uporabljati vode, ker je prašek občutljiv na prisotnost vlage.
- mora zamenjati inhalator, ko števec doseže vrednost 0, čeprav je prašek znotraj inhalatorja še opazen.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na učinkovini ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1 (laktoza, ki vsebuje majhno količino mlečnih beljakovin).

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

V primeru prenehanja zdravljenja se z uporabo zdravila ne sme prekiniti nenadoma, ampak je treba odmerek zniževati postopoma.

Če bolnik ugotovi, da je zdravljenje neučinkovito, ali če preseže največji priporočeni odmerek zdravila Bufomix Easyhaler, mora poiskati zdravniško pomoč (glejte poglavje 4.2). Nenadno in napredujoče poslabšanje urejenosti astme je lahko smrtno nevarno in bolnik mora poiskati nujno zdravniško pomoč. V takšnih primerih pride v poštev stopnjevanje zdravljenja s kortikosteroidi, npr. ciklus peroralnih kortikosteroidov ali antibiotično zdravljenje v primeru okužbe.

Bolnikom je treba naročiti, naj imajo rešilni inhalator vedno pri sebi, in sicer bodisi inhalator Bufomix Easyhaler (za bolnike z astmo, ki uporabljajo vzdrževalno in olajševalno zdravljenje z zdravilom Bufomix Easyhaler) bodisi ločen hitrodelujoč bronhodilatator (za vse bolnike, ki uporabljajo zdravilo Bufomix Easyhaler le za vzdrževalno zdravljenje).

Bolnike je treba opozoriti, naj uporabljajo vzdrževalne odmerke zdravila Bufomix Easyhaler, kot jih je predpisal zdravnik, tudi če nimajo simptomov. Profilaktična uporaba zdravila Bufomix Easyhaler, npr. pred telesno obremenitvijo, ni bila raziskana. Inhalacije zdravila Bufomix Easyhaler za olajšanje je treba uporabiti, če se pojavijo simptomi, niso pa namenjene za redno profilaktično uporabo, npr. pred telesno obremenitvijo. Za takšno uporabo pride v poštev ločen hitrodelujoč bronhodilatator.

Ko so simptomi astme pod nadzorom, pride v poštev postopno znižanje odmerka zdravila Bufomix Easyhaler. Med zniževanjem odmerka je treba bolnike redno spremljati. Uporabljati je treba najnižji še učinkoviti odmerek zdravila Bufomix Easyhaler (glejte poglavje 4.2).

Bolnikom zdravila Bufomix Easyhaler ne smemo uvesti med poslabšanjem astme ali kadar se jim simptomi astme bistveno ali akutno poslabšajo.

Med zdravljenjem z zdravilom Bufomix Easyhaler se lahko pojavijo resni, z astmo povezani neželeni učinki in poslabšanja bolezni. Bolnikom je treba naročiti, naj v primeru, da uvedba zdravila Bufomix Easyhaler ne ohrani simptomov astme pod nadzorom, zdravilo uporabljajo še naprej, vendar naj poiščejo zdravniško pomoč.

Tako kot pri drugih inhalacijskih zdravilih se lahko tudi po uporabi tega zdravila pojavi paradokсни bronhospazem s takojšnjim poslabšanjem piskajočega dihanja in težkega dihanja po uporabi zdravila. Če se bolniku pojavi paradokсни bronhospazem, je treba uporabo zdravila Bufomix Easyhaler takoj prekiniti; bolnika je treba pregledati in uvesti drugo zdravljenje, če je potrebno. Paradokсни bronhospazem se odzove na hitrodelujoč inhalacijski bronhodilatator in ga je treba zdraviti nemudoma (glejte poglavje 4.8).

Pri sistemski in topični uporabi kortikosteroidov lahko poročajo o motnjah vida. Če se pri bolniku pojavijo simptomi, kot so zamegljen vid ali druge motnje vida, ga je potrebno upoštevati za napotitev k oftalmologu zaradi ovrednotenja možnih vzrokov, ki lahko vključujejo katarakto, glavkom ali redke bolezni, kot je centralna serozna horioretinopatija, o katerih so poročali po sistemski in topični uporabi kortikosteroidov.

Pri uporabi vseh inhalacijskih kortikosteroidov se lahko pojavijo sistemski učinki, zlasti med dolgotrajno uporabo visokih odmerkov, vendar so med inhalacijskim zdravljenjem veliko manj verjetni kot pri uporabi peroralnih kortikosteroidov. Med možnimi sistemskimi učinki so Cushingov sindrom, Cushingoidne značilnosti, zavrto delovanje nadledvične žleze, zastoj rasti pri otrocih in mladostnikih, zmanjšanje mineralne gostote kosti, katarakta in glavkom ter bolj poredko vrsta

psiholoških ali vedenjskih učinkov, vključno s psihomotorično hiperaktivnostjo, motnjami spanja, anksioznostjo, depresijo ali agresijo (predvsem pri otrocih) (glejte poglavje 4.8).

Potrebno je upoštevati možne učinke na mineralno gostoto kosti, še zlasti pri bolnikih, ki daljša obdobja dobivajo visoke odmerke in imajo sočasne dejavnike tveganja za osteoporozo. Dolgotrajne študije z inhalacijskim budezonidom pri otrocih v povprečnih dnevni odmerkih 400 mikrogramov (odmerjen odmerek) ali pri odraslih v povprečnih dnevni odmerkih 800 mikrogramov (odmerjen odmerek) niso pokazale značilnega vpliva na mineralno gostoto kosti. Informacij o učinkih višjih odmerkov ni na voljo.

Če obstaja razlog za sum o motenem delovanju nadledvičnih žlez zaradi predhodnega sistemskega zdravljenja s steroidi, je pri prehodu na zdravljenje z zdravilom Bufomix Easyhaler potrebna previdnost.

Koristni učinki inhalacijskega budezonida običajno minimizirajo potrebo po peroralnih steroidih, toda pri bolnikih, ki prehajajo s peroralnih steroidov, lahko še nekaj časa obstaja tveganje zmanjšane adrenalne rezerve. Okrevanje lahko traja še precej dolgo po prenehanju zdravljenja s peroralnim steroidom, zato lahko pri bolnikih, ki so odvisni od peroralnih steroidov in ki preidejo na inhalirani budezonid, še precej časa obstaja tveganje okvarjenega delovanja nadledvičnih žlez. V takšnih okoliščinah je treba redno nadzirati delovanje osi HHA.

Tudi dolgotrajno zdravljenje z visokimi odmerki inhaliranih kortikosteroidov, zlasti v odmerkih, višjih od priporočenih, lahko klinično pomembno zavre delovanje nadledvičnih žlez. Zato pride med obdobji stresa, npr. v primeru hudih okužb ali elektivne operacije, v poštev dodatna zaščita s sistemskimi kortikosteroidi. Hitro znižanje odmerka steroidov lahko povzroči akutno adrenalno krizo. Simptomi in znaki akutne adrenalne krize so lahko nekoliko nedoločni; med njimi so lahko anoreksija, bolečine v trebuhu, hujšanje, utrujenost, glavobol, navzea, bruhanje, motnje zavesti, konvulzije, hipotenzija in hipoglikemija.

Zdravljenje z dodatnimi sistemskimi steroidi ali inhaliranim budezonidom se ne sme končati nenadoma.

Med prehodom s peroralnega zdravljenja na zdravilo Bufomix Easyhaler se na splošno lahko zmanjša sistemske delovanje steroidov; to lahko povzroči pojav alergijskih ali artritičnih simptomov, npr. rinitisa, ekcema ali bolečin v mišicah in sklepih. Uvesti je treba specifično zdravljenje teh težav. Da je glukokortikosteroidni učinek v celoti nezadosten, je treba posumiti, če se (v redkih primerih) pojavijo simptomi, kot so npr. utrujenost, glavobol, navzea in bruhanje. V takšnih primerih je treba odmerek peroralnih glukokortikosteroidov včasih prehodno povišati.

Da bi čim bolj zmanjšali tveganje orofaringealne kandidoze (glejte poglavje 4.8) je treba bolniku naročiti, da si mora po inhaliranju vzdrževalnega odmerka usta sprati z vodo. Če se pojavi orofaringealna kandidoza, si mora bolnik usta sprati z vodo tudi po vsaki inhalaciji po potrebi.

Sočasnemu zdravljenju z itakonazolom, ritonavirjem ali kakšnim drugim močnim zaviralcem CYP3A se je treba izogniti (glejte poglavje 4.5). Če to ni mogoče, mora biti posledek med uporabo budezonida in takšnih zdravil čim daljši. Vzdrževalno in olajševalno zdravljenje ni priporočljivo pri bolnikih, ki prejema močne zaviralce CYP3A.

Zdravilo Bufomix Easyhaler je treba previdno uporabljati pri bolnikih s tirotoksikozo, feokromocitomom, sladkorno boleznijo, nezdravljeno hipokaliemijo, hipertrofično obstruktivno kardiomiopatijo, idiopatsko subvalvularno aortno stenozo, hudo hipertenzijo, anevrizmo ali drugimi hudimi srčnožilnimi boleznimi, npr. z ishemično boleznijo srca, tahikardnimi motnjami srčnega ritma ali hudim srčnim popuščanjem.

Previdnost je potrebna pri zdravljenju bolnikov s podaljšanim intervalom QTc. Formoterol sam lahko povzroči podaljšanje intervala QTc.

Potrebo po zdravljenju z inhalacijskimi kortikosteroidi in njihov odmerek je treba ponovno oceniti pri bolnikih z aktivno ali mirujočo pljučno tuberkulozo, glivičnimi ali virusnimi okužbami dihal.

Med uporabo visokih odmerkov agonistov adrenergičnih receptorjev β_2 se lahko pojavi potencialno resna hipokaliemija. Sočasno zdravljenje z agonisti adrenergičnih receptorjev β_2 in zdravili, ki lahko izzovejo hipokaliemijo ali povečajo hipokaliemični učinek, npr. derivati ksantina, steroidi in diuretiki, lahko pripomore k hipokaliemičnemu delovanju agonistov adrenergičnih receptorjev β_2 . Posebna previdnost je potrebna pri nestabilni astmi z različno uporabo rešilnih bronhodilatatorjev, pri akutni hudi astmi, ker lahko hipoksija poveča spremljajoče tveganje in drugih stanjih, ki jih spremlja večja verjetnost hipokaliemije. V takšnih primerih je priporočljivo kontrolirati koncentracijo kalija v serumu.

Tako kot velja za vse agoniste adrenergičnih receptorjev β_2 , pridejo pri sladkornih bolnikih v poštev dodatne kontrole glukoze v krvi.

Zdravilo Bufomix Easyhaler vsebuje približno 4 mg laktoze na odmerek. Ta količina po navadi ne povzroči težav osebam z intoleranco za laktozo. Pomožna snov laktoza vsebuje majhno količino mlečnih beljakovin, ki lahko povzročijo alergijske reakcije.

Pediatrična populacija

Priporočljivo je redno spremljanje telesne višine otrok, ki se dolgotrajno zdravijo z inhalacijskimi kortikosteroidi. Če se rast upočasni, je treba njihovo zdravljenje znova oceniti, predvsem z namenom, da bi znižali odmerek inhalacijskega kortikosteroida na najnižji odmerek, s katerim je mogoče astmo učinkovito obvladovati. Koristi zdravljenja s kortikosteroidom je treba skrbno pretehtati v primerjavi z možnimi tveganji zavrtja rasti. V poštev pride tudi napotitev otroka k zdravniku specialistu za pediatrično pulmologijo.

Omejeni podatki iz dolgotrajnih študij kažejo, da večina otrok in mladostnikov, zdravljenih z inhalacijskim budezonidom, navsezadnje doseže svojo predvideno višino v odrasli dobi. Vendar so uvodoma opazili majhen, a prehodni zaostanek v rasti (približno 1 cm), ki se praviloma pojavi v prvem letu zdravljenja.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Farmakokinetično medsebojno delovanje

Z močnimi zaviralci CYP3A (npr. ketokonazol, itraconazol, vorikonazol, posakonazol, klaritromicin, telitromicin, nefazodon, kobicistat in zaviralci proteaz HIV) je verjetno izrazito povišanje koncentracije budezonida v plazmi, zato se je sočasni uporabi treba izogniti. Če to ni mogoče, mora biti presledek med uporabo zaviralca in budezonida čim daljši (glejte poglavje 4.4). Vzdrževalno in olajševalno zdravljenje ni priporočljivo pri bolnikih, ki prejemajo močne zaviralce CYP3A.

Močan zaviralec CYP3A4 ketokonazol v odmerku 200 mg enkrat na dan je v povprečju šestkratno povišal koncentracijo sočasno peroralno uporabljenega budezonida (posamičen 3 mg odmerek) v plazmi. Če je bil ketokonazol uporabljen 12 ur po budezonidu, se je koncentracija v povprečju povečala samo trikratno; to kaže, da lahko ločen čas uporabe zniža zvišanje koncentracije v plazmi. Omejeni podatki o tem medsebojnem delovanju za visokoodmerni inhalirani budezonid kažejo, da se lahko koncentracija v plazmi izrazito (v povprečju štirikrat) poveča, če je itraconazol v odmerku 200 mg enkrat na dan uporabljen sočasno z inhaliranim budezonidom (posamičen odmerek 1000 µg).

Pri sočasnem zdravljenju z zdravili, ki vsebujejo kobicistat, se pričakuje povečanje tveganja za sistemske neželene učinke. Te kombinacije se je treba izogibati, razen kadar koristi odtehtajo

povečano tveganje za sistemske neželene učinke kortikosteroidov. V tem primeru je treba bolnike natančno spremljati glede pojava sistemskih neželenih učinkov kortikosteroidov.

Farmakodinamično medsebojno delovanje

Antagonisti adrenergičnih receptorjev β lahko oslabijo ali zavrejo delovanje formoterola. Zdravila Bufomix Easyhaler se zato ne sme dajati skupaj z antagonisti adrenergičnih receptorjev β (vključno s kapljicami za oko), če za to ne obstajajo tehtni razlogi.

Sočasno zdravljenje s kinidinom, dizopiramidom, prokainamidom, fenotiazini, antihistaminiki (terfenadin) in tricikličnimi antidepresivi lahko podaljša interval QTc in poveča tveganje ventrikularnih aritmij.

Poleg tega lahko levodopa, levotiroksin, oksitocin in alkohol poslabšajo toleranco srca za simpatikomimetike β_2 .

Sočasno zdravljenje z zaviralci monoaminooksidaze, vključno z zdravili, ki imajo podobne lastnosti kot furazolidon in prokarbazin, lahko sproži hipertenzivne reakcije.

Bolniki, ki sočasno dobijo anestezijo s halogeniranimi ogljikovodiki, imajo povečano tveganje za pojav aritmij.

Sočasna uporaba drugih β -adrenergičnih zdravil ali antiholinergičnih zdravil ima lahko aditiven bronhodilatatorni učinek.

Pri bolnikih, ki prejemajo digitalisove glikozide, lahko hipokaliemija poveča nagnjenost k aritmijam.

Hipokaliemija je lahko posledica zdravljenja z agonisti β_2 in se lahko okrepi ob sočasnem zdravljenju z derivati ksantina, kortikosteroidi in diuretiki (glejte poglavje 4.4).

Medsebojnega delovanja budezonida in formoterola z drugimi zdravili za zdravljenje astme niso opazili.

Pediatrična populacija

Študije medsebojnega delovanja so izvedli le pri odraslih.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Za zdravilo Bufomix Easyhaler oziroma za sočasno zdravljenje s formoterolom in budezonidom ni na voljo kliničnih podatkov nosečnic, ki so bile izpostavljene zdravilu. Podatki študije embrio-fetalnega razvoja pri podganah niso pokazali znakov kakšnih dodatnih učinkov te kombinacije.

O uporabi formoterola pri nosečnicah ni dovolj podatkov. V študijah na živalih je formoterol povzročil neželene učinke v študijah vpliva na sposobnost razmnoževanja pri zelo veliki sistemski izpostavljenosti (glejte poglavje 5.3).

Podatki o približno 2000 izpostavljenih nosečnostih ne kažejo, da bi bila uporaba inhalacijskega budezonida povezana s povečanim tveganjem za pojav teratogenih učinkov. Študije na živalih so pokazale, da glukokortikoidi povzročajo malformacije (glejte poglavje 5.3). Ni verjetno, da bi bilo to pomembno pri ljudeh, ki dobivajo priporočene odmerke.

V študijah na živalih so tudi ugotovili, da presežek glukokortikoidov pred rojstvom povečuje tveganje intrauterinega zaostanka v rasti, srčnožilnih bolezni v odrasli dobi ter trajnih sprememb gostote glukokortikoidnih receptorjev, nevrottransmitterskega obrata in vedenja pri odmerkih, nižjih od območja teratogenih odmerkov.

Med nosečnostjo je treba zdravilo Bufomix Easyhaler uporabiti le, če koristi odtehtajo morebitna tveganja. Uporabljati je treba najnižji učinkoviti odmerek budezonida, potreben za vzdrževanje ustreznega obvladovanja astme.

Dojenje

Budezonid se izloča v materino mleko, toda pri uporabi terapevtskih odmerkov ni pričakovati učinkov na dojenega otroka. Ni znano, ali formoterol pri človeku prehaja v materino mleko. Pri podganah so v mleku zaznali majhne količine formoterola. Uporaba zdravila Bufomix Easyhaler pri doječi ženski pride v poštev le, če je pričakovana korist za mater večja od morebitnega tveganja za otroka.

Plodnost

Podatkov o potencialnem vplivu budezonida na plodnost ni na voljo. Študije vpliva formoterola na sposobnost razmnoževanja na živalih so pokazale nekoliko zmanjšano plodnost podganjih samcev pri veliki sistemski izpostavljenosti (glejte poglavje 5.3).

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Zdravilo Bufomix Easyhaler nima vpliva ali ima zanemarljiv vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev.

4.8 Neželeni učinki

Ker zdravilo Bufomix Easyhaler vsebuje budezonid in formoterol, se lahko pojavijo enaki neželeni učinki kot za vsako od obeh učinkovin posamezno. Pri sočasni uporabi obeh učinkovin niso ugotovili večje pojavnosti neželenih učinkov. Najpogostejši neželeni učinki, povezani z zdravilom, so farmakološko predvidljivi neželeni učinki zdravljenja z agonisti adrenergičnih receptorjev β_2 , kot so tremor in palpitacije. Ti so večinoma blagi in po navadi izginejo po nekaj dneh zdravljenja. Z budezonidom ali formoterolom povezani neželeni učinki so navedeni spodaj po organskih sistemih in pogostnosti. Pogostnosti so opredeljene kot: zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$), redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$) in zelo redki ($< 1/10.000$).

Preglednica 1

Organski sistem	Pogostost	Neželeni učinek zdravila
Infekcijske in parazitske bolezni	Pogosti	okužbe orofarinksa s kandido
Bolezni imunskega sistema	Redki	zgodnje in zapoznele preobčutljivostne reakcije, npr. eksantem, urtikarija, srbenje, dermatitis, angioedem in anafilaktična reakcija
Bolezni endokrinega sistema	Zelo redki	Cushingov sindrom, zavrto delovanje nadledvičnih žlez, upočasnjena rast, zmanjšanje mineralne gostote kosti
Presnovne in prehranske motnje	Redki	hipokaliemija
	Zelo redki	hiperglikemija
Psihiatrične motnje	Občasni	agresija, psihomotorična hiperaktivnost, anksioznost, motnje spanja
	Zelo redki	depresija, vedenjske spremembe (predvsem pri otrocih)
Bolezni živčevja	Pogosti	glavobol, tremor

	Občasni	omotica
	Zelo redki	motnje okušanja
Očesne bolezni	Občasni	zamegljen vid (glejte tudi poglavje 4.4)
	Zelo redki	katarakta in glavkom
Srčne bolezni	Pogosti	palpitacije
	Občasni	tahikardija
	Redki	motnje srčnega ritma, npr. atrijska fibrilacija, supraventrikularna tahikardija, ekstrasistole
	Zelo redki	angina pectoris, podaljšanje intervala QTc
Žilne bolezni	Zelo redki	spremembe krvnega tlaka
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	Pogosti	blago draženje žrela, kašelj, disfonija, vključno s hripavostjo
	Redki	bronhospazem
Bolezni prebavil	Občasni	navzea
Bolezni kože in podkožja	Občasni	podplutbe
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	Občasni	mišični krči

Okužba orofarinksa s kandido je posledica odlaganja zdravila. Da bi čim bolj zmanjšali takšno tveganje, bolniku naročite, naj si po vsakem vzdrževalnem odmerku usta splakne z vodo. Orofaringealne okužbe s kandido imajo po navadi dober odziv na zdravljenje z lokalnimi antimikotiki, ne da bi bilo potrebno prekiniti zdravljenje z inhalacijskimi kortikosteroidi. Če se pojavi kandidoza v ustnem delu žrela, si mora bolnik usta sprati z vodo tudi po vsaki inhalaciji po potrebi.

Tako kot pri drugih inhalacijskih zdravilih se lahko v zelo redkih primerih (pri manj kot 1 od 10.000 oseb) pojavi paradoksen bronhospazem s takojšnjim poslabšanjem piskajočega dihanja in težkega dihanja po uporabi zdravila. Paradoksni bronhospazem se odzove na hitro delujoč inhalacijski bronhodilatator in ga je treba zdraviti nemudoma. Uporabo zdravila Bufomix Easyhaler je treba takoj prekiniti, bolnika pregledati in uvesti drugo zdravljenje, če je treba (glejte poglavje 4.4).

Pojavijo se lahko sistemski učinki inhaliranih kortikosteroidov, zlasti če so ti uporabljeni dolgo časa in v visokih odmerkih. Ti učinki so veliko manj verjetni kot med uporabo peroralnih kortikosteroidov. Možni sistemski učinki vključujejo Cushingov sindrom, Cushingoidne značilnosti, zavrtje delovanja nadledvičnih žlez, upočasnitev rasti pri otrocih in mladostnikih, zmanjšanje mineralne gostote kosti, katarakto in glavkom. Pojavita se lahko tudi večja dovzetnost za okužbe in okvara zmožnosti prilagoditve na stres. Učinki so verjetno odvisni od odmerka, časa izpostavljenosti, sočasne in predhodne izpostavljenosti steroidom in individualne občutljivosti.

Zdravljenje z agonisti adrenergičnih receptorjev β_2 lahko poveča koncentracijo insulina, prostih maščobnih kislin, glicerola in ketonskih teles v krvi.

Pediatrična populacija

Priporočljivo je redno spremljanje telesne višine otrok, ki se dolgotrajno zdravijo z inhalacijskimi kortikosteroidi (glejte poglavje 4.4).

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na

Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke
Sektor za farmakovigilanco
Nacionalni center za farmakovigilanco
Slovenčeva ulica 22
SI-1000 Ljubljana
Tel: +386 (0)8 2000 500
Faks: +386 (0)8 2000 510
e-pošta: h-farmakovigilanca@jazmp.si
spletna stran: www.jazmp.si

4.9 Preveliko odmerjanje

Preveliko odmerjanje formoterola bi verjetno povzročilo učinke, ki so tudi sicer značilni za agoniste adrenergičnih receptorjev β_2 : tremor, glavobol, palpitacije. Simptomi, opisani v posameznih primerih prevelikega odmerjanja, so tahikardija, hiperglikemija, hipokaliemija, podaljšanje intervala QTc, aritmija, navzea in bruhanje. Indicirano je lahko podporno in simptomatsko zdravljenje. Pri odmerku 90 mikrogramov, ki so ga dajali bolnikom z akutno bronhialno obstrukcijo v času treh ur, niso ugotovili nobenih zadržkov glede varnosti.

V primeru akutnega prevelikega odmerjanja budezonida ni pričakovati kliničnih težav, tudi v zelo previsokih odmerkih ne. Pri kronični uporabi čezmernih odmerkov se lahko pojavijo sistemski glukokortikoidni učinki, npr. hiperkorticizem ali adrenalna supresija.

Če je treba zdravljenje z zdravilom Bufomix Easyhaler ukiniti zaradi prevelikega odmerjanja formoterola, je treba poskrbeti za ustrezno zdravljenje z inhalacijskim kortikosteroidom.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: Zdravila za obstruktivne pljučne bolezni: Adrenergiki v kombinaciji s kortikosteroidi ali drugimi učinkovinami razen antiholinergikov

Oznaka ATC: R03AK07

Mehanizmi delovanja in farmakodinamični učinki

Zdravilo Bufomix Easyhaler vsebuje učinkovini formoterol in budezonid, ki imata različna mehanizma delovanja in aditivne učinke na zmanjšanje poslabšanj astme. Posebne lastnosti budezonida in formoterola omogočajo uporabo te kombinacije bodisi za vzdrževalno in olajševalno zdravljenje bodisi samo za vzdrževalno zdravljenje astme.

Budezonid

Budezonid je glukokortikoid, ki ima po inhalaciji v dihalih od odmerka odvisno protivnetno delovanje in tako zmanjša simptome astme in njena poslabšanja. Inhalirani budezonid ima manj hudih neželenih učinkov kot sistemski kortikosteroidi. Natančen mehanizem protivnetnega delovanja glukokortikoidov ni znan.

Formoterol

Formoterol je selektivni agonist adrenergičnih receptorjev β_2 , ki pri bolnikih z reverzibilno obstrukcijo dihalnih poti po inhalaciji hitro in dolgotrajno sprosti gladko mišičje bronhijev. Bronhodilatacijski učinek je odvisen od odmerka in se pojavi v 1 do 3 minutah, traja pa vsaj 12 ur po vdihu enega odmerka.

Klinična učinkovitost in varnost

Klinična učinkovitost vzdrževalnega zdravljenja z budezonidom/formoterolom

Klinične študije pri odraslih so pokazale, da dodatek formoterola budezonidu izboljša simptome astme in pljučno funkcijo ter zmanjša pogostnost poslabšanj. V dveh 12-tedenskih študijah je bil vpliv budezonida/formoterola na izboljšanje pljučne funkcije enak kot med uporabo proste kombinacije budezonida in formoterola in je presegal učinek budezonida samega. V vseh krakih študije so bolniki uporabljali kratkodelujoč agonist adrenergičnih receptorjev β_2 po potrebi. Ugotovili niso nobenih znakov upadanja antiastmatičnega učinka s časom.

Opravljeni sta bili dve 12-tedenski pediatrični študiji, v katerih so 265 otrok, starih od 6 do 11 let, zdravili z vzdrževalnim odmerkom budezonida/formoterola (2 vdih kombinacije 80 mikrogramov/4,5 mikrograma na odmerek dvakrat na dan) in s kratkodelujočim agonistom adrenergičnih receptorjev β_2 po potrebi. V obeh študijah se je pljučna funkcija izboljšala in bolniki so zdravljenje dobro prenašali v primerjavi z ustreznim odmerkom budezonida samega.

Klinična učinkovitost vzdrževalnega in olajševalnega zdravljenja z budezonidom/formoterolom

Pet dvojno slepih študij učinkovitosti in varnosti je zajelo skupaj 12.076 bolnikov z astmo (4.447 jih je bilo randomiziranih na vzdrževalno in olajševalno zdravljenje z budezonidom/formoterolom) za 6 ali 12 mesecev. Vključeni so bili samo bolniki, ki so imeli simptome kljub uporabi inhalacijskih glukokortikoidov.

Vzdrževalno in olajševalno zdravljenje z budezonidom/formoterolom je v vseh 5 študijah doseglo statistično značilno in klinično pomembno zmanjšanje hudih poslabšanj v vseh primerjavah. To je obsegalo primerjavo z budezonidom/formoterolom v večjem vzdrževalnem odmerku skupaj s terbutalinom kot olajševalnim zdravilom (študija 735) in primerjavo z budezonidom/formoterolom z enakim vzdrževalnim odmerkom ter s formoterolom ali terbutalinom kot olajševalnim zdravilom (študija 734) (preglednica 2). V študiji 735 so bili pljučna funkcija, nadzor simptomov in uporaba olajševalnega zdravila podobni v vseh terapevtskih skupinah. V študiji 734 so se simptomi in uporaba olajševalnega zdravila v primerjavi s primerjalnima zdravljenjema zmanjšali, delovanje pljuč pa se je izboljšalo. Bolniki, ki so prejeli vzdrževalno in olajševalno zdravljenje z budezonidom/formoterolom, v vseh 5 študijah skupaj v povprečju niso potrebovali olajševalnih inhalacij 57 % dni zdravljenja. Med zdravljenjem niso opazili pojavnosti tolerance.

Preglednica 2 Pregled hudih poslabšanj v kliničnih študijah

Št. študije Trajanje	Terapevtske skupine	n	Huda poslabšanja ^a	
			Dogodki	Dogodki/ bolnik- leto
Študija 735 6 mesecev	budezonid/formoterol 160/4,5 µg 2x/dan + po potrebi	1103	125	0,23^b
	budezonid/formoterol 320/9 µg 2x/dan + terbutalin 0,4 mg po potrebi	1099	173	0,32
	salmeterol/flutikazon 2 x 25/125 µg 2x/dan + terbutalin 0,4 mg po potrebi	1119	208	0,38
Študija 734 12 mesecev	budezonid/formoterol 160/4,5 µg 2x/dan + po potrebi	1107	194	0,19^b
	budezonid/formoterol 160/4,5 µg 2x/dan + formoterol 4,5 µg po potrebi	1137	296	0,29

Št. študije Trajanje	Terapevtske skupine	n	Huda poslabšanja ^a	
			Dogodki	Dogodki/ bolnik- leto
	budezonid/formoterol 160/4,5 µg 2x/dan + terbutalin 0,4 mg po potrebi	1138	377	0,37

^a Hospitalizacija ali oskrba v ambulanti za nujno pomoč ali zdravljenje s peroralnimi steroidi.

^b Zmanjšanje deleža poslabšanj je statistično značilno (vrednost $p < 0,01$) za obe primerjavi.

Primerljivi učinkovitost in varnost pri mladostnikih in odraslih sta bili dokazani v 6 dvojno slepih študijah, ki so vključevale 5 zgoraj omenjenih študij in eno dodatno študijo pri kateri so uporabili večji vzdrževalni odmerek 160/4,5 mikrogramov, z dvema inhalacijama dvakrat dnevno. Te ocene temeljijo na skupno 14385 bolnikih z astmo od katerih je bilo 1847 mladostnikov. Število mladostnikov, ki so jemali več kot 8 inhalacij na vsaj en dan kot del vzdrževalnega zdravljenja z budezonidom/formoterolom in kot del olajševalnega zdravljenja je bilo omejeno. Takšna uporaba je bila redka.

V dveh drugih študijah bolnikov, ki so iskali zdravniško pomoč zaradi akutnih simptomov astme, je budezonid/formoterol hitro in učinkovito olajšal bronhokonstrikcijo, podobno kot salbutamol in formoterol.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija

Fiksni kombinaciji zdravila Bufomix Easyhaler in zdravila Symbicort Turbuhaler budezonida in formoterola sta dokazano biološko ekvivalentni, kar zadeva sistemsko izpostavljenost in izpostavljenost preko pljuč. Fiksna kombinacija učinkovin budezonid in formoterol v zdravilu Symbicort Turbuhaler in ustrezni obe učinkovini posamično so dokazano biološko ekvivalentne, kar zadeva sistemsko izpostavljenost budezonidu in formoterolu. Kljub temu so po uporabi fiksne kombinacije budezonida in formoterola opazili nekoliko večjo supresijo izločanja kortizola v primerjavi s posameznima učinkovinama. Ocenjujejo, da ta razlika ne vpliva na klinično varnost zdravila.

Znakov farmakokinetičnega medsebojnega delovanja budezonida in formoterola niso ugotovili.

Farmakokinetični parametri obeh učinkovin so po uporabi posameznih oblik budezonida in formoterola ter po uporabi fiksne kombinacije budezonida in formoterola primerljivi. Za budezonid je bila po uporabi fiksne kombinacije AUC budezonida nekoliko večja, hitrost absorpcije večja in največja koncentracija v plazmi prav tako večja. Za formoterol je bila največja koncentracija po uporabi fiksne kombinacije v plazmi podobna. Inhalirani budezonid se hitro absorbira in doseže največjo koncentracijo v plazmi v 30 minutah po inhaliranju. V študijah je bil povprečni delež budezonida, odloženega v pljučih, po inhaliranju praška iz inhalatorja od 32 % do 44 % dostavljenega odmerka. Sistemska biološka uporabnost je približno 49 % dostavljenega odmerka. Pri otrocih, starih 6 do 16 let, je delež v pljučih odloženega zdravila v enakem območju kot pri odraslih, ki dobijo enak odmerek. Dosežena koncentracija v plazmi ni bila določena.

Inhalirani formoterol se hitro absorbira in doseže največjo koncentracijo v plazmi v 10 minutah po inhalaciji. V študijah je bil povprečni odloženi delež formoterola po inhalaciji praška z inhalatorjem od 28 % do 49 % dostavljenega odmerka. Sistemska biološka uporabnost je približno 61 % dostavljenega odmerka.

Porazdelitev in biotransformacija

Vezava formoterola na beljakovine v plazmi je približno 50 % in vezava budezonida približno 90 %. Volumen porazdelitve formoterola je približno 4 l/kg in budezonida približno 3 l/kg. Formoterol se inaktivira s konjugacijo (nastajajo aktivni O-demetilirani in deformilirani presnovki, ki pa se pojavijo predvsem kot neaktivni konjugati). Budezonid se v veliki meri (približno 90 %) presnovi že pri prvem prehodu skozi jetra; pri tem nastanejo presnovki z majhno glukokortikoidno aktivnostjo. Glukokortikoidna aktivnost glavnih presnovkov, tj. 6-beta-hidroksibudezonida in 16-alfa-hidroksiprednizolona, je manjša od 1 % glukokortikoidne aktivnosti budezonida. Ni znakov, da bi imela formoterol in budezonid kakšna presnovna medsebojna delovanja ali da bi se izrivala.

Izločanje

Glavni del odmerka formoterola se presnovi v jetrih in temu sledi izločanje skozi ledvice. Po inhalaciji se od 8 % do 13 % dostavljenega odmerka formoterola nepresnovljenega izloči z urinom. Formoterol ima velik sistemski očistek (približno 1,4 l/min) in povprečen končni razpolovni čas izločanja 17 ur.

Budezonid se izloča s presnovo, ki jo katalizira predvsem encim CYP3A4. Presnovki budezonida se izločajo z urinom v nespremenjeni ali v konjugirani obliki. V urinu so odkrili samo zanemarljivo količino nespremenjenega budezonida. Budezonid ima velik sistemski očistek (približno 1,2 l/min) in plazemski razpolovni čas izločanja po intravenskem dajanju je v povprečju 4 ure.

Farmakokinetiki budezonida ali formoterola pri otrocih in bolnikih z odpovedjo ledvic nista znani. Pri bolnikih z boleznijo jeter se izpostavljenost budezonidu in formoterolu lahko poveča.

Linearnost/Nelinearnost

Sistemska izpostavljenost budezonidu in formoterolu korelira linearno z uporabljenim odmerkom.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Toksični učinki budezonida in formoterola, uporabljenih v kombinaciji ali ločeno, so bili v študijah na živalih povezani s čezmernim farmakološkim delovanjem.

Študije vpliva na sposobnost razmnoževanja na živalih so pokazale, da kortikosteroidi, kakršen je budezonid, povzročajo malformacije (palatoshizo, malformacije okostja). Vendar ne kaže, da bi bili ti eksperimentalni izsledki na živalih pomembni pri uporabi priporočenih odmerkov zdravila pri človeku. Študije vpliva formoterola na sposobnost razmnoževanja na živalih so pokazale nekoliko zmanjšano plodnost podganjih samcev pri veliki sistemski izpostavljenosti ter implantacijske izgube, zmanjšano zgodnje postnatalno preživetje in manjšo maso ob skotitvi pri bistveno večjih sistemskih izpostavljenostih, kot je dosežena med klinično uporabo zdravila. Vendar ne kaže, da bi bili ti eksperimentalni izsledki na živalih pomembni za uporabo zdravila pri človeku.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

laktoza monohidrat (ki vsebuje mlečne beljakovine)

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

V pakiranju za prodajo: 2 leti.

Po prvem odprtju vsebnika: 4 mesece. Shranjujte pri temperaturi do 25 °C in zaščiteno pred vlago.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

Za pogoje shranjevanja po prvem odprtju zdravila glejte poglavje 6.3.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Večodmerni inhalator s praškom sestavlja 7 plastičnih delov in vzmet iz nerjavečega jekla. Plastični materiali v inhalatorju so polibutilen tereftalat, polietilen nizke gostote, polikarbonat, butadien stiren, polipropilen. Inhalator je zatesnjen v zaščitni vrečki in pakiran z ali brez zaščitnega pokrova (iz polipropilena in termoplastičnega elastomera) v kartonasti škatli.

Pakiranja:

Bufomix Easyhaler 80 mikrogramov/4,5 mikrograma na odmerek prašek za inhaliranje:

60 odmerkov

60 odmerkov + zaščitni pokrov

120 odmerkov

120 odmerkov + zaščitni pokrov

180 odmerkov (3 x 60 odmerkov)

360 odmerkov (3 x 120 odmerkov)

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Ni posebnih zahtev.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Orion Corporation

Orionintie 1

FI-02200 Espoo

Finska

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

H/14/00317/010-015

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 24.06.2014

Datum zadnjega podaljšanja: 06.02.2020

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

22.07.2020