

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Bufomix Easyhaler 320 mikrogramov/9 mikrogramov
inhalačný prášok

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá dodaná dávka (dávka, ktorá sa uvoľní cez náustok) obsahuje: 320 mikrogramov budezonidu/inhaláciu a 9 mikrogramov formoteróliumfumarátu, dihydrátu /inhaláciu.

Inhalačný systém Easyhaler zabezpečuje, že podaná dávka (ex-actuator) obsahuje podobné množstvo liečiva ako odmeraná dávka (ex-reservoir).

Pomocné látky so známym účinkom: 7 600 mikrogramov monohydrátu laktózy v dodanej dávke.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Inhalačný prášok v odmernom inhalačnom systéme (Easyhaler).
Biely až žltkastý prášok.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Astma

Bufomix Easyhaler je indikovaný dospelým a dospievajúcim (12 roční a starší) na pravidelnú liečbu astmy v prípadoch, kde je vhodné použiť kombináciu (inhalačného kortikosteroidu a dlhodobo pôsobiaceho agonistu β_2 -adrenoreceptora):

- u pacientov, u ktorých sa podávaním inhalačných kortikosteroidov a podľa potreby aplikovaných inhalačných krátkodobo pôsobiacich agonistov β_2 -adrenoreceptora nedosahuje adekvátne kontrolovaná

alebo

- u pacientov, u ktorých sa podávaním inhalačných kortikosteroidov a inhalačných dlhodobo pôsobiacich agonistov β_2 -adrenoreceptora dosahuje adekvátne kontrolovaná.

Chronická obštrukčná choroba pľúc (CHOCHP)

Bufomix Easyhaler je indikovaný dospelým vo veku od 18 rokov na symptomatickú liečbu pacientov s CHOCHP s úsilným výdychovým objemom za 1 sekundu (FEV_1) < 70 % predpokladanej normálnej hodnoty (po podaní bronchodilatancia) a s exacerbáciou v anamnéze napriek pravidelnej liečbe bronchodilatanciami (pozri tiež časť 4.4).

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

Astma

Bufomix Easyhaler nie je určený na začiatočnú liečbu astmy. Dávkovanie zložiek Bufomixu Easyhaler je individuálne a má sa upraviť podľa závažnosti ochorenia. Toto sa má zohľadniť nielen na začiatku liečby s kombinovanými liekmi, ale aj pri úprave udržiavacej dávky. Ak je u niektorého pacienta potrebné podať inú kombináciu dávok, než tie, ktoré sú dostupné v kombinácii inhalátora, majú sa predpísať vhodné dávky agonistov β_2 -adrenoreceptora a/alebo kortikosteroidov v samostatných inhalátoroch.

Odporúčané dávky:

Dospelí (18 roční a starší): 1 inhalácia dvakrát denne. U niektorých pacientov môžu byť potrebné až maximálne 2 inhalácie dvakrát denne.

Dospievajúci (12–17 roční): 1 inhalácia dvakrát denne.

Aby sa dávkovanie Bufomixu Easyhaler zachovalo optimálne, lekár/poskytovateľ zdravotnej starostlivosti majú pacientov pravidelne prehodnocovať. Dávka sa má vytitrovať na najnižšiu dávku, pri ktorej sa dá zachovať účinná kontrola symptómov. Ak sú symptómy dlhodobo pod kontrolou pri najnižšom odporúčanom dávkovaní, v ďalšom kroku možno pristúpiť k vyskúšaniam samotného inhalačného kortikosteroidu.

V bežnej praxi, pri dosiahnutí kontroly symptómov s dávkovacím režimom dvakrát denne sa má vytitrovať najnižšia účinná dávka a Bufomix Easyhaler sa má podávať iba raz denne, ak je podľa názoru ošetrojúceho lekára na udržanie kontroly potrebné podávať dlhodobo pôsobiaci bronchodilatátor v kombinácii s inhalačným kortikosteroidom.

Zvyšujúce sa používanie osobitného rýchlo pôsobiaceho bronchodilatátora poukazuje na zhoršovanie sa základného ochorenia a vyžaduje si prehodnotenie liečby astmy.

Deti (6 roční a starší): Pre deti vo veku 6 - 11 rokov je k dispozícii nižšia sila (80 mikrogramov/4,5 mikrogramov/inhalácia).

Deti mladšie ako 6 rokov: Bufomix Easyhaler sa neodporúča podávať deťom mladším ako 6 rokov, keďže sú k dispozícii iba obmedzené údaje.

Inhalátor Bufomix Easyhaler 320 mikrogramov/9 mikrogramov sa má používať iba na udržiavaciu liečbu. Pre režim udržiavacej a úľavovej liečby sú k dispozícii nižšie sily (160 mikrogramov/4,5 mikrogramov/inhalácia a 80 mikrogramov/4,5 mikrogramov).

Na dávkovanie, ktoré nemožno dosiahnuť Bufomixom Easyhaler, sú dostupné iné sily liekov s obsahom budezonidu/formoterolu.

CHOCHP

Odporúčané dávky:

Dospelí: 1 inhaláciu dvakrát denne.

Všeobecné informácie

Osobitné skupiny pacientov:

U starších pacientov sa nevyžaduje špeciálna úprava dávkovania. U pacientov s poruchou funkcie pečene alebo obličiek nie sú dostupné údaje o použití Bufomixu Easyhaler. Budezonid aj formoterol sa primárne eliminujú metabolizmom v pečeni, preto možno u pacientov s ťažkou cirhózou pečene očakávať vyššiu expozíciu.

Spôsob podávania

Na inhalačné použitie

Pokyny na správne používanie Bufomixu Easyhaler

Easyhaler je vdychom poháňaný inhalátor, čo znamená, že keď pacient inhaluje cez náustok, liečivo sa spolu s vdychovaným vzduchom dostáva do dýchacích ciest.

Poznámka: Pacientov je dôležité poučiť

- Aby si pozorne prečítali pokyny na použitie v písomnej informácii pre používateľa, ktorá je súčasťou každého balenia Bufomixu Easyhaler.
- Aby pred každou inhaláciou inhalátor pretrepali a stlačením uvoľnili dávku.
- Aby cez náustok inhalátora silným a hlbokým nádychom inhalovali, čím sa do pľúc dostane optimálna dávka.
- Aby do náustku inhalátora nikdy nevydychovali, pretože to môže mať za následok redukcii podanej dávky. Ak by k tomu došlo, pacienti majú byť poučení o možnosti odstránenia dávky poklepaním na dosku stola alebo na dlaň ruky a následnom zopakovaní uvoľnenia dávky.
- Aby nikdy neuvoľňovali dávku stlačením inhalátora viackrát ako raz bez toho, aby prášok inhalovali. Ak by k tomu došlo, pacienti majú byť poučení o možnosti odstránenia dávky poklepaním na dosku stola alebo na dlaň a následnom zopakovaní uvoľnenia dávky.
- Aby po každom použití nasadili naspäť na náustok inhalátora krytku (a po použití inhalátor uzavreli do ochranného obalu), čím sa zamedzí náhodnému uvoľneniu dávky (čo by mohlo pri následnom použití spôsobiť nadmerné alebo nedostatočné dávkovanie).
- Aby si po inhalácii udržiavacej dávky vypláchli ústa vodou, aby sa minimalizovalo riziko vzniku orofaryngeálnej kandidózy.
- Aby náustok inhalátora pravidelne čistili suchou handričkou. Na čistenie sa nikdy nesmie použiť voda, pretože prášok je citlivý na vlhkosť.
- Aby Bufomix Easyhaler vymenili za nový, keď počítadlo dávok ukazuje nulu, a to aj napriek tomu, že sa v inhalátore ešte môže nachádzať prášok.

4.3 Kontraindikácie

Precitlivenosť na liečivá alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1 (laktóza, ktorá obsahuje malé množstvá mliečnych proteínov).

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Odporúča sa pri ukončovaní liečby postupne znižovať dávku a liečbu neukončovať náhle.

Ak sa pacient nazdáva, že liečba nie je účinná alebo ak prekračuje najvyššiu odporúčanú dávku Bufomixu Easyhaler, je potrebné, aby sa poradil s lekárom (pozri časť 4.2). Zvýšené používanie záchranných bronchodilatátorov naznačuje zhoršenie základného stavu a vyžaduje prehodnotenie liečby astmy. Náhle a progresívne zhoršenie kontroly astmy alebo CHOCHP je potenciálne život ohrozujúce a pacient sa musí okamžite podrobiť lekárskemu vyšetreniu. V tejto situácii sa má zväziť potreba podávania zvýšených dávok kortikosteroidov, napr. nasadiť liečbu perorálnymi kortikosteroidmi alebo antibiotickú liečbu, ak je prítomná infekcia.

Pacienti majú byť poučení, aby mali vždy k dispozícii záchranný inhalátor.

Pacienti majú byť upozornení, aby užívali svoju udržiavaciu dávku Bufomixu Easyhaler tak, ako im to predpísal lekár, aj keď sú asymptomatickí.

Len čo sú príznaky astmy pod kontrolou, možno zväziť postupné znižovanie dávky Bufomixu Easyhaler. Po znížení dávky lieku je dôležité pacientov pravidelne sledovať. Má sa používať najnižšia účinná dávka Bufomixu Easyhaler (pozri časť 4.2).

Liečba Bufomixom Easyhaler sa nemá začať u pacientov počas exacerbácie alebo ak majú signifikantné zhoršenie či akútne zhoršenie astmy.

Počas liečby Bufomixom Easyhaler sa môžu vyskytnúť závažné s astmou súvisiace nežiaduce účinky a exacerbácie. Pacientov treba požiadať, aby pokračovali v liečbe, no vyhľadali lekársku pomoc v prípade, že príznaky astmy neustúpia alebo sa na začiatku liečby Bufomixom Easyhaler zhoršia.

Nie sú k dispozícii údaje z klinických skúšaní s budezonidom/formoterolom u pacientov s CHOCHP s FEV1 > 50 % predpokladanej normálnej hodnoty (pred podaním bronchodilatátora) a s FEV1 < 70 % predpokladanej normálnej hodnoty (po podaní bronchodilatátora) (pozri časť 5.1).

Rovnako ako pri iných inhalačných terapiách sa môže vyskytnúť paradoxný bronchospazmus, prejavujúci sa zvýšením sipotu a skrátením dychu okamžite po podaní dávky. Ak sa u pacienta vyskytne paradoxný bronchospazmus, Bufomix Easyhaler sa má okamžite vysadiť, pacient má byť vyšetrený a podľa potreby sa má nasadiť alternatívna liečba. Paradoxný bronchospazmus reaguje na rýchlo pôsobiace inhalačné bronchodilatátory a liečba sa má začať okamžite (pozri časť 4.8).

Systémové účinky inhalačných kortikosteroidov sa môžu vyskytnúť obzvlášť pri dlhodobom užívaní vysokých dávok. Tieto účinky sú však oveľa menej pravdepodobné ako pri perorálnych kortikosteroidoch. Prípadné systémové účinky zahŕňajú Cushingov syndróm, cushingoidné rysy, adrenálnu supresiu, spomalenie rýchlosti rastu detí a dospievajúcich, pokles minerálnej denzity kostí, šedý zákal, glaukóm a zriedkavejšie rad psychologických a behaviorálnych účinkov vrátane psychomotorickej hyperaktivity, porúch spánku, úzkosti, depresie a agresivity (najmä u detí) (pozri časť 4.8).

Poruchy videnia môžu byť hlásené pri systémovom a lokálnom použití kortikosteroidov. Ak sa u pacienta objavia príznaky, ako rozmazané videnie alebo iné poruchy videnia, pacient má byť odporučený k oftalmológovi na posúdenie možných príčin, medzi ktoré môžu patriť sivý zákal, glaukóm alebo zriedkavé ochorenia, ako napríklad centrálna serózna chorioretinopatia (CSCR), ktoré boli hlásené po použití systémových a lokálnych kortikosteroidov.

Možný účinok na kostnú denzitu sa má zvážiť predovšetkým u pacientov dlhodobo užívajúcich vysoké dávky, u ktorých sú prítomné ďalšie rizikové faktory osteoporózy. Dlhodobé klinické skúšania s inhalačným budezonidom u detí s priemernými dennými dávkami 400 mikrogramov (odmeranej dávky) alebo u dospelých s dennými dávkami 800 mikrogramov (odmeranej dávky) nepreukázali významný účinok na minerálnu denzitu kostí. K dispozícii nie sú informácie týkajúce sa účinku pri vyšších dávkach.

Ak je dôvod predpokladať, že následkom predchádzajúcej systémovej liečby steroidmi došlo k zhoršeniu funkcie nadobličiek, pri prechode na liečbu Bufomixom Easyhaler je potrebné postupovať opatrne.

Liečba inhalačným budezonidom má prínosy v tom, že zvyčajne minimalizuje potrebu perorálne podávaných steroidov, no riziko zhoršenej funkčnej rezervy nadobličiek pri prestavení pacienta z terapie perorálnymi steroidmi na inhalačné môže pretrvávajúť značný čas. Vyliečenie môže trvať značný čas po ukončení liečby perorálnymi steroidmi, a z tohto dôvodu môžu pacienti závislí od perorálnych steroidov, prestavení na inhalačný budezonid, zostávať nejaký čas v riziku poškodenia funkcie nadobličiek. Za takýchto okolností sa má pravidelne monitorovať funkcia hypotalamicko-hypofýzo-adrenálnej (HPA) osi.

Dlhodobá liečba vysokými dávkami inhalačných kortikosteroidov, najmä vyššími než sú odporúčané dávky, môže tiež viesť ku klinicky významnej adrenálnej supresii. Preto sa má zvážiť v stresových obdobiach, ako sú ťažké infekcie alebo pripravovaná operácia, ďalšie pridanie systémových kortikosteroidov. Rýchle zníženie dávky steroidov môže vyvolať akútnu adrenálnu krízu. Príznaky a prejavy počas akútnej adrenálnej krízy môžu byť trochu nejasné, no môžu zahŕňať anorexiu, bolesť brucha, zníženie telesnej hmotnosti, únavu, bolesť hlavy, nauzeu, vracanie, znížené vedomie, záchvaty, hypotenziu a hypoglykémiiu.

Liečba s doplnkovými systémovými steroidmi alebo inhalačným budezonidom sa nesmie náhle ukončiť.

Počas prechodu z perorálnej liečby na Bufomix Easyhaler bude mať všeobecne znížené systémové pôsobenie steroidov za následok výskyt alergických alebo artritických príznakov, ako je nádcha, ekzém, bolesti svalov a kĺbov. Na tieto stavy sa má nasadiť špecifická liečba. Všeobecne nedostatočný glukokortikosteroidový účinok možno očakávať, ak sa v ojedinelých prípadoch vyskytnú symptómy, ako je únava, bolesti hlavy, nevoľnosť a vracanie. V takýchto prípadoch je niekedy nevyhnutné dočasné zvýšenie dávky perorálnych glukokortikosteroidov.

Aby sa znížilo riziko infekcie orofaryngeálnej kandidózy na minimum (pozri časť 4.8), pacienta treba upozorniť, aby si po každej inhalácii udržiavacej dávky vypláchol ústa vodou.

Súbežnej liečbe s itakonazolom, ritonavírom alebo s inými silnými inhibítormi CYP3A sa treba vyhnúť (pozri časť 4.5). Ak to nie je možné, časový interval medzi podaním interagujúcich liečiv má byť podľa možnosti čo najdlhší.

Bufomix Easyhaler sa má podávať opatrne pacientom s tyreotoxikózou, feochromocytómom, diabetom mellitus, neliečenou hypokaliémiou, hypertrofickou obštrukčnou kardiomyopatiou, idiopatickou subvalvulárnou aortálnou stenózou, ťažkou hypertenziou, aneurysmou alebo inými ťažkými kardiovaskulárnymi ochoreniami, akými sú ischemická choroba srdca, tachyarytmie alebo ťažké zlyhanie srdca.

Pozornosť sa má venovať liečeným pacientom, ktorí majú predĺžený QTc-interval. Formoterol samotný môže indukovať predĺženie QTc-intervalu.

Potreba a dávkovanie inhalačných kortikosteroidov sa má prehodnotiť u pacientov s aktívnou alebo latentnou pľúcnou tuberkulózou, plesňovou a vírusovou infekciou dýchacích ciest.

Pri liečbe vysokými dávkami agonistov beta₂-adrenoreceptora môže dôjsť k potenciálne závažnej hypokaliémii. Súbežná terapia agonistami β₂-adrenoreceptora s liečivami, ktoré môžu vyvolať hypokaliémiu alebo môžu zosilniť hypokaliemický účinok, napr. deriváty xantínu, steroidy a diuretiká, môže zosilňovať možný hypokaliemický účinok agonistu β₂-adrenoreceptora. Osobitná opatrosť sa odporúča u pacientov s nestabilnou astmou s variabilne podávanými záchrannými bronchodilatanciami, pacientov s akútnou ťažkou astmou, pretože sprievodné riziko sa môže zvýšiť hypoxiou, ako aj pri iných stavoch, pri ktorých je zvýšená pravdepodobnosť hypokaliémie. Za týchto okolností sa odporúča monitorovať hladiny draslíka v sére.

Rovnako ako pri všetkých agonistoch β₂-adrenoreceptora sa majú pri liečbe diabetických pacientov zväziť ďalšie kontroly hladiny glukózy v krvi.

Pneumónia u pacientov s CHOCHP

U pacientov s CHOCHP liečených inhalačnými kortikosteroidmi sa pozorovalo zvýšenie výskytu pneumónií vrátane pneumónií vyžadujúcich hospitalizáciu. Existujú dôkazy o zvýšenom riziku pneumónií so zvyšujúcou sa dávkou steroidu, ale nepreukázalo sa to presvedčivo naprieč všetkými štúdiami. Neexistuje žiadny presvedčivý klinický dôkaz o rozdieloch vo veľkosti rizika pneumónií v rámci skupiny inhalačných kortikosteroidov.

U pacientov s CHOCHP musia lekári zostať ostražití kvôli možnému vzniku pneumónie, pretože klinické prejavy takýchto infekcií sa prekrývajú s príznakmi exacerbácií CHOCHP. Rizikové faktory vzniku pneumónie u pacientov s CHOCHP zahŕňajú súčasné fajčenie, starší vek, nízky index telesnej hmotnosti (BMI) a ťažkú CHOCHP.

Bufomix Easyhaler obsahuje približne 8 mg laktózy na inhaláciu. Toto množstvo za normálnych okolností nevyvoláva problémy u ľudí s intoleranciou laktózy. Pomocná látka laktóza obsahuje malé množstvá mliečnych proteínov, ktoré môžu spôsobovať alergické reakcie.

Pediatrická populácia

Odporúča sa, aby sa u detí dlhodobo liečených inhalačnými kortikosteroidmi pravidelne sledovaná ich výška. Ak dôjde k spomaleniu rastu, liečba sa má prehodnotiť, s cieľom zníženia dávky inhalačných kortikosteroidov na najnižšiu dávku, pri ktorej sa udrží účinná kontrola astmy. Dôkladne sa musia zvážiť prínosy kortikosteroidovej liečby a možné riziká potlačenia rastu. Okrem toho sa má zvážiť vyšetrenie pacienta pediatrom-pneumológom.

Obmedzené údaje z dlhodobých klinických štúdií poukazujú na to, že väčšina detí a dospelých liečených inhalačným budezonidom nakoniec do dospelosti dosiahne svoju cieľovú výšku. Pozorovalo sa však počiatočné malé, ale prechodné zníženie rastu (približne o 1 cm). Vyskytuje sa zvyčajne v priebehu prvého roka liečby.

4.5 Liekové a iné interakcie

Farmakokinetické interakcie

Silné inhibítory CYP3A (napr. ketokonazol, intrakonazol, vorikonazol, posakonazol, klaritromycín, telitromycín, nefazodón, kobicistát a inhibítory HIV proteázy) môžu výrazne zvýšiť plazmatické hladiny budezonidu a ich súbežnému používaniu sa má vyhnúť. Ak to nie je možné, časový interval medzi podaním inhibítora a budezonidu má byť čo najdlhší (pozri časť 4.4).

Silný inhibítor CYP3A ketokonazol v dávke 200 mg jedenkrát denne zvýšil plazmatické hladiny súbežne perorálne podávaného budezonidu (jednorazová 3 mg dávka) v priemere šesťnásobne. Ak sa ketokonazol podával 12 hodín po budezonide, koncentrácia sa v priemere zvýšila len trojnásobne, čo poukazuje, že oddelenie času podania redukuje zvýšenie plazmatických hladín. Obmedzené údaje o tejto interakcii pri vysokej dávke inhalačného budezonidu naznačujú, že pri súbežnom podávaní inhalačného budezonidu (jednorazová dávka 1000 µg) spolu s itrakonazolom, 200 mg raz denne, sa môže objaviť výrazné zvýšenie plazmatických hladín (v priemere štvornásobné).

Očakáva sa, že súčasná liečba liekmi, obsahujúcimi kobicistát zvýši riziko systémových vedľajších účinkov. Kombinácii sa treba vyhnúť, pokiaľ prínos neprevýši zvýšené riziko systémových vedľajších účinkov kortikosteroidov. V takom prípade sa pacienti majú monitorovať na systémové vedľajšie účinky kortikosteroidov.

Farmakodynamické interakcie

Blokátory beta-adrenergických receptorov môžu oslabiť alebo inhibovať účinok formoterolu. Preto sa Bufomix Easyhaler nemá podávať súbežne s blokátormi beta-adrenergických receptorov (vrátane očných kvapiek), pokiaľ na to nie sú závažné dôvody.

Pri súbežnej liečbe chinidínom, dizopyramidom, prokaínamidom, fenotiazínmi, antihistaminikami (terfenadín) a tricyklickými antidepressívami môže dôjsť k predĺženiu QTc-intervalu a k zvýšeniu rizika vzniku komorových arytmií.

Okrem toho, L-Dopa, L-tyroxín, oxytocín a alkohol môžu zhoršiť toleranciu myokardu voči β_2 -sympatomimetikám.

Súbežná liečba inhibítormi monoaminoxidázy vrátane liečiv s podobnými vlastnosťami, ako je furazolidón alebo prokarbazín, môže vyvolať hypertenzné reakcie.

U pacientov, ktorí súbežne dostávajú anestéziu halogénovými uhl'ovodíkmi, je zvýšené riziko vzniku arytmií.

Súbežné použitie iných beta-adrenergických liečiv alebo anticholinergných liečiv môže mať potenciálne aditívny bronchodilatačný účinok.

Hypokaliémia môže zvýšiť predispozíciu ku vzniku arytmií u pacientov liečených digitalisovými glykozidmi.

Hypokaliémia môže byť dôsledkom liečby beta2-agonistami a môže byť zosilnená súbežným podávaním liečby derivátmi xantínu, kortikosteroidmi a diuretikami (pozri časť 4.4).

Interakcie budezonidu a formoterolu sa nepozorovali so žiadnymi inými liečivami používanými na liečbu astmy.

Pediatrická populácia

Interakčné štúdie sa uskutočnili iba u dospelých.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

Nie sú k dispozícii klinické údaje o použití Bufomixu Easyhaler alebo o súbežnej liečbe formoterolom a budezonidom počas gravidity. Údaje zo štúdií embryo-fetálneho vývoja na potkanoch nepoukázali na žiadny ďalší účinok vyplývajúci z tejto kombinácie.

Nie sú k dispozícii dostatočné údaje o použití formoterolu u gravidných žien. V štúdiách na zvieratách vyvolával formoterol nežiaduce účinky v reprodukčných štúdiách pri veľmi vysokých hladinách systémovej expozície (pozri časť 5.3).

Údaje od približne 2 000 tehotných žien s expozíciou budezonidu nenaznačujú žiadne zvýšenie rizika teratogenity v súvislosti s inhalačným používaním budezonidu. V štúdiách na zvieratách sa potvrdilo, že glukokortikoidy indukujú malformácie (pozri časť 5.3). Nie je pravdepodobné, že budú tieto zistenia pri podávaní odporúčaných dávok relevantné pre ľudí.

V štúdiách na zvieratách sa identifikoval aj vplyv nadmernej prenatálnej expozície glukokortikoidom pri expozíciách nižších než je rozsah teratogénnych dávok na zvýšenie rizika retardácie intrauterinného rastu, kardiovaskulárnych ochorení v dospelosti a trvalých zmien v hustote glukokortikoidných receptorov, rýchlosť obratu a a vo funkcii sa neurotransmitterov.

Počas gravidity sa má Bufomix Easyhaler používať len vtedy, ak prínosy lieku prevýšia možné riziká. Má sa použiť najnižšia účinná dávka budezonidu, ktorá je potrebná na udržanie adekvátnej kontroly astmy.

Dojčenie

Budezonid sa vylučuje do materského mlieka. Pri terapeutických dávkach sa však žiadne účinky na dojča neočakávajú. Nie je známe, či formoterol prestupuje do materského mlieka u ľudí. U potkanov sa detekovali malé množstvá formoterolu v materskom mlieku. Podávanie Bufomixu Easyhaler dojčiacim ženám sa má zvažovať iba v tom prípade, ak sa predpokladá, že očakávaný prínos pre matku bude vyšší než akékoľvek možné riziko pre dieťa.

Fertilita

Nie sú k dispozícii žiadne údaje o potenciálnom vplyve budezonidu na fertilitu. Reprodukčné štúdie s formoterolom na zvieratách preukázali trochu zníženú plodnosť u samcov potkanov pri vysokej systémovej expozícii (pozri časť 5.3).

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Bufomix Easyhaler nemá žiadny alebo má iba zanedbateľný vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

4.8 Nežiaduce účinky

Vzhľadom na to, že Bufomix Easyhaler obsahuje budezonid aj formoterol, môžu sa vyskytnúť nežiaduce účinky rovnakého typu, aké sa hlásili pri používaní týchto liečiv. Zvýšená incidencia nežiaducich reakcií po súčasnom podávaní týchto dvoch zložiek sa nepozorovala. Najčastejšie nežiaduce reakcie súvisiace

s liečivami sú farmakologicky predvídateľnými nežiaducimi účinkami liečby agonistom β_2 -adrenoreceptora, ako je tremor a palpitácie. Bývajú mierne a zvyčajne vymiznú v priebehu niekoľkých dní liečby.

Nežiaduce reakcie, ktoré sa spájali s budezonidom alebo formoterolom, sú uvedené nižšie a sú zoradené podľa tried orgánových systémov a frekvencie výskytu. Frekvencie výskytu sú definované ako: veľmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), menej časté ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$), zriedkavé ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1000$) a veľmi zriedkavé ($< 1/10\ 000$).

Tabuľka 1

Trieda orgánových systémov	Frekvencia	Nežiaduca reakcia
Infekcie a nákazy	Časté	Kandidové infekcie v orofaryngu, pneumónia (u pacientov s CHOCHP)
Poruchy imunitného systému	Zriedkavé	Okamžité a oneskorené hypersenzitívne reakcie, napr. exantém, urtikária, pruritus, dermatitída, angioedém a anafylaktická reakcia
Poruchy endokrinného systému	Veľmi zriedkavé	Cushingov syndróm, supresia funkcie nadobličiek, spomalenie rastu, zníženie hustoty kostných minerálov
Poruchy metabolizmu a výživy	Zriedkavé	Hypokaliémia
	Veľmi zriedkavé	Hyperglykémia
Psychické poruchy	Menej časté	Agresivita, psychomotorická hyperaktivita, úzkosť, poruchy spánku
	Veľmi zriedkavé	Depresia, zmeny v správaní (prevažne u detí)
Poruchy nervového systému	Časté	Bolesť hlavy, tremor
	Menej časté	Závrat
	Veľmi zriedkavé	Poruchy chuti
Poruchy oka	Veľmi zriedkavé	Katarakta a glaukóm
	menej časté	Rozmazané videnie (pozri tiež časť 4.4)
Poruchy srdca a srdcovej činnosti	Časté	Palpitácie
	Menej časté	Tachykardia
	Zriedkavé	Srdcové arytmie, napr. predsieňová fibrilácia, supraventrikulárna tachykardia, extrasystoly
	Veľmi zriedkavé	Angina pectoris, predĺženie QTc- intervalu
Poruchy ciev	Veľmi zriedkavé	Kolísania krvného tlaku
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	Časté	Mierne podráždenie hrdla, kašeľ, zachrípnutie
	Zriedkavé	Bronchospazmus
Poruchy gastrointestinálneho traktu	Menej časté	Nauzea
Poruchy kože a podkožného tkaniva	Menej časté	Podliatiny
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	Menej časté	Svalové kŕče

Infekcia orofaryngu kandidózou je z dôvodu depozície lieku. Na minimalizovanie rizika, treba pacientovi poradiť, aby si vypláchol ústa vodou po každej udržiavacej dávke. Orofaryngeálna kandidová infekcia zvyčajne reaguje na lokálnu liečbu antimykotikami bez nutnosti prerušiť inhalačné kortikosteroidy. Ak sa vyskytne kandidóza orofaryngu, pacient si má vypláchnuť ústa vodou aj po inhalácii podľa potreby.

Tak ako pri inej inhalačnej liečbe môže sa po podaní dávky veľmi zriedkavo vyskytnúť paradoxný bronchospazmus, ktorý postihuje menej než 1 z 10 000 ľudí, s okamžitým nárastom sipotu a dýchavičnosťou. Paradoxný bronchospazmus reaguje na rýchlo pôsobiace inhalačné bronchodilatátory a musí sa okamžite liečiť. Bufomix Easyhaler sa má okamžite vysadiť, pacient sa má prehodnotiť a ak je potrebné, nasadiť alternatívnu liečbu (pozri časť 4.4).

Môžu sa objaviť príznaky systémového účinku inhalačných kortikosteroidov, najmä pri dlhodobo predpísaných vysokých dávkach. Výskyt týchto účinkov je oveľa menej pravdepodobný než po perorálnych kortikosteroidoch. Možné systémové účinky zahŕňajú Cushingov syndróm, cushingoidné rysy, útlm funkcie nadobličiek, spomalenie rastu u detí a dospievajúcich, zníženie denzity kostných minerálov, kataraktu a glaukóm. Môže tiež dôjsť k zvýšeniu náchylnosti k infekciám a zhoršeniu schopnosti prispôbiť sa stresu. Účinky sú pravdepodobne závislé od dávky, expozičného času, expozície súčasne užívaných a predtým užívaných steroidov a individuálnej citlivosti.

Liečba s agonistami β_2 – adrenoreceptora môže viesť k zvýšeniu hladín inzulínu, voľných mastných kyselín, glycerolu a ketolátok v krvi.

Pediatrická populácia

Odporúča sa, aby sa u detí dlhodobo liečených inhalačnými kortikosteroidmi pravidelne sledovala ich výška (pozri časť 4.4).

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V.

4.9 Predávkovanie

Predávkovanie formoterolom bude pravdepodobne viesť k účinkom, ktoré sú typické pre agonistov beta₂-adrenoreceptora: tremor, bolesť hlavy, palpácie. Symptómy hlásené z ojedinelých prípadov sú tachykardia, hyperglykémia, hypokaliémia, predĺženie QTc-intervalu, arytmia, nauzea a vracanie. V uvedených prípadoch môže byť indikovaná podporná a symptomatická liečba. Podanie dávok 90 mikrogramov v priebehu troch hodín pacientom s akútnou bronchiálnou obštrukciou nezvýšilo žiadne obavy z hľadiska bezpečnosti.

Nepredpokladá sa, že akútne predávkovanie budezonidom, dokonca ani v nadmerných dávkach, bude klinickým problémom. Pri chronickom používaní nadmerných dávok sa môžu objaviť systémové účinky glukokortikosteroidov, ako je hyperkorticizmus a supresia funkcie nadobličiek.

Ak sa musí liečba Bufomixom Easyhaler ukončiť z dôvodu predávkovania formoterolovou zložkou, musí sa zvážiť zabezpečenie vhodnej terapie inhalačným kortikosteroidom.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Antiastmatická, sympatomimetická, inhalačné.
ATC kód: R03AK07

Mechanizmus účinku a farmakodynamické účinky

Bufomix Easyhaler obsahuje formoterol a budezonid, ktoré majú odlišné mechanizmy účinku a ktoré vykazujú aditívny účinok čo sa týka zníženia výskytu exacerbácií astmy. Mechanizmy pôsobenia týchto dvoch účinných látok sú diskutované nižšie.

Budezonid

Budezonid je glukokortikosteroid, ktorý má pri inhalačnom podávaní od dávky závislý protizápalový účinok v dýchacích cestách, čo má za následok zmiernenie symptómov a menej exacerbácií astmy. Inhalačný budezonid má menej závažných nežiaducich účinkov než systémové kortikosteroidy. Presný mechanizmus zodpovedný za protizápalový účinok glukokortikosteroidov nie je známy.

Formoterol

Formoterol je selektívny agonista β_2 – adrenoreceptora, ktorý vyvolá po inhalácii rýchlu a dlhotrvajúcu relaxáciu hladkého svalstva bronchov u pacientov s reverzibilnou obštrukciou dýchacích ciest. Bronchodilatačný účinok je závislý od dávky, s nástupom účinku v priebehu 1-3 minút. Trvanie účinku je po jednorazovej dávke minimálne 12 hodín.

Klinická účinnosť a bezpečnosť

Astma

Klinické štúdie s dospelými pacientmi preukázali, že pridanie formoterolu k budezonidu zmierňuje symptómy astmy, zlepšuje funkciu pľúc a redukuje počet exacerbácií. V dvoch 12-týždňových štúdiách bol účinok budezonidu/formoterolu na funkciu pľúc rovnaký ako účinok voľnej kombinácie budezonidu a formoterolu a prevyšoval účinnosť samotného budezonidu. Vo všetkých liečebných ramenách sa podľa potreby používali krátko pôsobiace agonisty β_2 – adrenoreceptora. V priebehu sledovania sa nepozorovali žiadne známky zníženia antiastmatického účinku.

Vykonal sa dve 12-týždňové pediatrické štúdie, v ktorých sa liečilo 265 detí vo veku 6-11 rokov s udržiavacou dávkou budezonidu/formoterolu (2 inhalácie 80 mikrogramov/4,5 mikrogramov/inhalácia dvakrát denne) a krátko pôsobiacimi agonistami β_2 – adrenoreceptora podávanými podľa potreby. V oboch štúdiách sa zlepšila funkcia pľúc a liečba bola dobre tolerovaná v porovnaní so zodpovedajúcou dávkou samotného budezonidu.

CHOCHP

V dvoch klinických štúdiách trvajúcich 12 mesiacov sa u pacientov so stredne závažnou až závažnou CHOCHP hodnotil účinok na funkciu pľúc a na výskyt exacerbácií (definovaných ako liečba perorálnymi steroidmi a/alebo liečba antibiotikami a/alebo hospitalizácia). Kritérium pre zaradenie do štúdie bolo v oboch skúšaních $FEV_1 < 50\%$ predpokladanej normálnej hodnoty (pred podaním bronchodilatátora). Pri zaradení do klinickej štúdie bol medián hodnôt FEV_1 42 % predpokladanej normálnej hodnoty (po podaní bronchodilatátora). Priemerný počet exacerbácií za rok (podľa vyššie uvedenej definície) sa výrazne znížil pri podávaní budezonidu/formoterolu v porovnaní so samotným formoterolom alebo s placebom (priemerný výskyt bol 1,4 v porovnaní 1,8 - 1,9 v placebovej/formoterolovej skupine). Priemerný počet dní v období 12 mesiacov, počas ktorých boli pacienti liečení perorálnymi kortikosteroidmi, bol v skupine pacientov užívajúcich budezonid/formoterol o niečo nižší (7-8 dní/pacient/rok) v porovnaní so skupinou na placebe (11-12 dní) alebo s formoterolom (9-12 dní). V porovnaní so samotným formoterolom, budezonid/formoterol nevykazoval lepší účinok na zmeny pľúcnych parametrov ako je FEV_1 .

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpcia

Ukázalo sa, že Bufomix Easyhaler a Symbicort Turbuhaler s fixnou kombináciou dávok budezonidu a formoterolu sú z hľadiska celkovej systémovej expozície a expozície v pľúcach bioekvivalentné.

Ukázalo sa, že Symbicort Turbuhaler s fixnou kombináciou dávok budezonidu a formoterolu a zodpovedajúce monoprodukty sú bioekvivalentné z hľadiska systémovej expozície budezonidu a formoterolu. Napriek tomu sa pozorovalo mierne zvýšenie supresie kortizolu po podaní fixnej kombinácie dávok

v porovnaní s monoproduktami. Tento rozdiel sa nepovažuje za klinicky významný z hľadiska bezpečnosti lieku.

Nie je dôkaz o tom, že by existovali farmakokinetické interakcie medzi budezonidom a formoterolom.

Farmakokinetické parametre jednotlivých liečiv boli porovnateľné po podaní budezonidu a formoterolu vo forme monoproduktov alebo vo forme fixnej kombinácie. Po podaní fixnej kombinácie bola AUC budezonidu mierne vyššia, absorpcia oveľa rýchlejšia a maximálna plazmatická koncentrácia bola vyššia. Maximálna plazmatická koncentrácia formoterolu bola podobná ako pri podaní fixnej kombinácie. Inhalovaný budezonid sa rýchlo absorbuje a dosahuje maximálnu plazmatickú koncentráciu v priebehu 30 minút po inhalácii. V štúdiách sa zistilo po inhalácii pomocou inhalátora prášku priemerná pľúcna depozícia budezonidu v rozmedzí od 32 % do 44 % dodanej dávky. Systémová biologická dostupnosť budezonidu je približne 49 % dodanej dávky. U detí vo veku 6 - 16 rokov je pľúcna depozícia v tom istom rozmedzí ako u dospelých pri rovnakých podaných dávkach. Výsledné plazmatické koncentrácie neboli stanovené.

Inhalovaný formoterol sa rýchlo absorbuje a dosahuje maximálnu plazmatickú koncentráciu v priebehu 10 minút po inhalácii. V štúdiách po inhalácii pomocou inhalátora prášku sa zistilo, že sa priemerná depozícia formoterolu v pľúcach pohybovala v rozmedzí od 28 % do 49 % dodanej dávky. Systémová biologická dostupnosť predstavuje asi 61 % dodanej dávky.

Distribúcia a biotransformácia

Väzba formoterolu na bielkoviny krvnej plazmy je približne 50 %, väzba budezonidu je približne 90 %. Formoterol má distribučný objem približne 4 l/kg, budezonid 3 l/kg. Formoterol sa inaktivuje cez konjugačné reakcie (tvoria sa aktívne O-demetylované a deformylované metabolity, ktoré sa však detegujú prevažne ako inaktivované konjugáty). Pri prvom prechode pečeňou podlieha budezonid rozsiahlej (približne 90 %) biotransformácii na metabolity s nízkou glukokortikosteroidovou aktivitou. Glukokortikosteroidová aktivita hlavných metabolitov, 6-beta-hydroxybudezonidu a 16-alfa-hydroxyprednizolónu predstavuje menej ako 1 % glukokortikosteroidovej aktivity budezonidu. Nie sú náznaky žiadnych metabolických interakcií, prípadne translokačných reakcií medzi formoterolom a budezonidom.

Eliminácia

Hlavná časť dávky formoterolu sa transformuje metabolizmom v pečeni, po ktorom nasleduje eliminácia obličkami. Po inhalácii sa 8 % až 13 % dodanej dávky formoterolu vylúči v nemetabolizovanej forme do moču. Formoterol má vysokú hodnotu systémového klírensu (približne 1,4 l/min) a priemerný polčas terminálnej eliminácie je 17 hodín.

Budezonid sa vylučuje hlavne vo forme metabolitov katalyzovaných enzýmom CYP3A4. Metabolity budezonidu sa vylučujú močom priamo alebo v konjugovanej forme. V moči sa zistili iba zanedbateľné množstvá nezmeneného budezonidu. Budezonid má vysokú hodnotu systémového klírensu (približne 1,2 l/min) a plazmatický polčas eliminácie po intravenóznom podaní sú v priemere 4 hodiny.

Farmakokinetika budezonidu alebo formoterolu u detí a pacientov so zlyhaním obličiek nie je známa. Expozícia budezonidu a formoterolu sa môže zvýšiť u pacientov s ochorením pečene.

Linearita/nelinearita

Systémová expozícia budezonidu aj formoterolu lineárnym spôsobom koreluje s hodnotou podanej dávky.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Toxicitu budezonidu a formoterolu podávaných v kombinácii alebo samostatne, pozorovanú v štúdiách na zvieratách, predstavovali účinky súvisiace s nadmernou farmakologickou aktivitou.

V reprodukčných štúdiách na zvieratách kortikosteroidy, ako je budezonid, indukovali malformácie (rázštep podnebia, malformácie skeletu). Nezdá sa však, že by tieto experimentálne výsledky na zvieratách boli relevantné pre ľudí liečených odporúčanými dávkami. V reprodukčných štúdiách na zvieratách s vysokými systémovými expozíciami formoterolu v porovnaní s expozíciami z klinickej praxe sa zistila trochu nižšia fertilita samcov potkanov a implantačné straty u samíc potkanov ako aj znížená schopnosť prežívania v skorých postnatálnych štádiách a nižšia pôrodná hmotnosť mláďat. Nezdá sa však, že sú tieto experimentálne výsledky na zvieratách relevantné pre ľudí.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Zoznam pomocných látok

monohydrát laktózy (ktorý obsahuje mliečne bielkoviny).

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

V balení určenom na predaj: 2 roky

Po prvom otvorení fóliového vrečka: 4 mesiace. Uchovávajúte pri teplote do 25 °C a chráňte pred vlhkosťou.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.
Podmienky uchovávania po prvom otvorení lieku, pozri časť 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Multidávkový práškový inhalátor sa skladá zo siedmich plastových častí a pružiny z nehrdzavejúcej ocele. Plastové materiály inhalátora sú: polybutylén tereftalát, polyetylén s nízkou hustotou, polykarbonát, styren butadién, polypropylén. Inhalátor je zapečatený vo fóliovom vrečku a je zabalený v ochrannom kryte (polypropylén a termoplastický elastomér) alebo je bez ochranného krytu v papierovej škatuľke.

Veľkosti balenia:

Bufomix Easyhaler 320 mikrogramov/9 mikrogramov, inhalačný prášok:

60 dávok

60 dávok + ochranný kryt

120 dávok (2 x 60 dávok)

180 dávok (3 x 60 dávok)

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Žiadne zvláštne požiadavky.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Orion Corporation
Orionintie 1
FI-02200 Espoo
Fínsko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

14/0133/14-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 08. apríla 2014

Dátum posledného predĺženia registrácie: 17. decembra 2019

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Máj 2023