

 29. juli 2021

**PRODUKTRESUMÉ**

 **for**

**Bufomix Easyhaler, inhalationspulver 4,5+160 mikrogram/dosis**

**0. D.SP.NR.**

 28749

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

 Bufomix Easyhaler

**2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

Hver afgivet dosis (den dosis som forlader mundstykket) indeholder

Formoterolfumaratdihydrat 4,5 mikrogram/inhalation og budesonid 160 mikrogram/inhalation**/**inhalation.

Hver dosis, som afgives med Easyhaleren (gennem mundstykket) indeholder den samme mængde aktivt stof som den afmålte dosis (fra beholderen).

Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på

Lactosemonohydrat 3800 mikrogrampr. afgivet dosis.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

**3. LÆGEMIDDELFORM**

Inhalationspulver
Hvidt til gulligt pulver.

**4. KLINISKE OPLYSNINGER**

**4.1 Terapeutiske indikationer**

Astma

Bufomix Easyhaler er indiceret til voksne og unge (fra 12 år) til behandling af astma, hvor anvendelse af en kombination (inhalationskortikosteroid og langtidsvirkende β2-adrenoceptoragonist) er hensigtsmæssig:

* hos patienter, der ikke er velkontrolleret på inhalationskortikosteroider og korttidsvirkende β2-adrenoceptoragonister ved behov,

eller

* hospatienter, der allerede er velkontrolleret på både inhalationskortikosteroider og langtidsvirkende β2-adrenoceptoragonister.

 Kronisk obstruktiv lungesygdom (KOL)

Bufomix Easyhaler er indiceret til voksne på 18 år og derover, til symptomatisk behandling af patienter med KOL med forceret ekspirationsvolumen i 1 sekund (FEV1) < 70 % af forventet normalværdi (postbronkodilatatorisk) og tidligere gentagne eksacerbationer på trods af regelmæssig behandling med bronkodilatorer (se pkt. 4.4).

**4.2 Dosering og indgivelsesmåde**

Dosering

**Astma**

Bufomix Easyhaler bør ikke anvendes ved initial behandling af astma. Dosis af komponenterne i Bufomix Easyhaler er individuel og bør justeres efter astmaens sværhedsgrad. Dette bør ikke kun overvejes, når behandling med et kombinationsprodukt indledes, men også ved justering af vedligeholdelsesdosis. Hvis en enkelt patient har behov for en dosiskombination, som er forskellig fra den i kombinationsinhalatoren, bør der ordineres β2-adrenoceptoragonister og/eller inhalationskortikosteroid i separate inhalatorer.

Dosis bør titreres til den laveste dosis, hvor effektiv kontrol af astmasymptomer kan fastholdes. Patienterne bør løbende kontrolleres af lægen, så dosis af Bufomix Easyhaler forbliver optimal. Når symptomerne kan kontrolleres i længere tid ved lavest anbefalet dosis, kan det eventuelt overvejes at forsøge med inhalationskortikosteroid alene.

Der findes to behandlingsmetoder med Bufomix Easyhaler:

1. **Vedligeholdelsesbehandling:** Bufomix Easyhaler tages som almindelig vedligeholdelsesbehandling med en separat hurtigvirkende bronkodilator til anfaldsbrug.
2. **Vedligeholdelses- og anfaldsbehandling:** Bufomix Easyhaler tages som almindelig vedligeholdelsesbehandling og efter behov til behandling af symptomer.

**A. Vedligeholdelsesbehandling**Patienterne bør rådes til altid at have deres separate hurtigvirkende bronkodilator tilgængelig til anfaldsbrug.

*Anbefalede doser*

*Voksne (18 år og ældre)*

1-2 inhalationer 2 gange daglig. Nogle patienter har brug for op til maksimalt 4 inhalationer 2 gange daglig.

*Unge (fra 12-17 år):* 1-2 inhalationer 2 gange daglig.

Når symptomkontrol er opnået med 2 gange daglig regimet, kan titrering til laveste effektive dosis under normale omstændigheder også inkludere Bufomix Easyhaler én gang daglig, hvis der ifølge lægen er behov for en langtidsvirkende bronkodilatator sammen med et inhalationskortikosteroidtil opretholdelse af astmakontrol.

Stigende anvendelse af en separat hurtigvirkende bronkodilator indikerer en forværring af den underliggende sygdom og astmabehandlingen bør revurderes.

*Børn (fra 6 år):* Der findes en lavere styrke (80 mikrogram/4,5 mikrogram/inhalation) til børn mellem 6 og 11 år.

*Børn under 6 år:* Bufomix Easyhaler frarådes til børn under 6 år, da der kun er begrænsede data tilgængelig.

**B. Vedligeholdelses- og anfaldsbehandling**

Patienterne skal tage en daglig dosis Bufomix Easyhaler og derudover bruge Bufomix Easyhaler efter behov til behandling af symptomer. Patienterne bør rådes til altid at have Bufomix Easyhaler på sig som anfaldsmedicin.

For patienter, der tager Bufomix Easyhaler som behovsbehandling, skal forebyggende brug af Bufomix Easyhaler til allergen- eller motionsinduceret bronkokonstriktion diskuteres mellem læge og patient; den anbefalede brug bør tage højde for hvor ofte der er behov for behandling. I tilfælde af hyppigt behov for bronkodilatation uden tilsvarende behov for øget dosis af inhalationskortikosteroider skal der anvendes en anden behovsbehandling.

Vedligeholdelses- og anfaldsbehandling skal især overvejes for patienter med:

* Utilstrækkelig astmakontrol og hyppigt behov for anfaldsmedicin
* Tidligere eksacerbationer af astma, som krævede medicinsk behandling

Det er nødvendigt at iværksætte nøje monitorering af dosisrelaterede bivirkninger hos patienter, som hyppigt tager et stort antal inhalationer af Bufomix Easyhaler som anfaldsmedicin.

*Anbefalede doser:*

*Voksne (18 år og ældre):* Den anbefalede vedligeholdelsesdosis er 2 inhalationer dagligt, som enten gives som én inhalation om morgenen og én om aftenen eller som 2 inhalationer morgen eller aften. For nogle patienter kan det være nødvendigt med en vedligeholdelsesdosis på 2 inhalationer 2 gange dagligt. Patienterne skal tage 1 ekstra inhalation efter behov til behandling af symptomer. Hvis symptomerne ikke er ophørt efter et par minutter, skal patienterne tage endnu en inhalation. Der må højst tages 6 inhalationer ad gangen.

Det er normalt ikke nødvendigt med mere end 8 inhalationer dagligt. Dog er det muligt at tage op til 12 inhalationer dagligt i en begrænset periode. Patienter, der tager mere end 8 inhalationer dagligt, bør opfordres til at søge medicinsk rådgivning. De skal revurderes, og deres vedligeholdelsesdosis skal genovervejes.

*Børn under 12 år:* Vedligeholdelses- og anfaldsbehandling frarådes til børn.

For doser, som ikke kan opnås med Bufomix Easyhaler, er lægemidler med budesonid/formoterol i andre styrker tilgængelige.

KOL

*Anbefalede doser*

*Voksne*: 2 inhalationer 2 gange daglig.

Generel information

*Specielle patientgrupper*Der er ikke specielle dosisbehov hos ældre. Der foreligger ingen data for anvendelse af Bufomix Easyhaler til patienter med nedsat lever- eller nyrefunktion. Da budesonid og formoterol primært udskilles via metabolisering i leveren, kan en forøget eksponering forventes hos patienter med alvorlig levercirrhose.

**Administration**

Til inhalation.

*Instruktioner vedrørende korrekt håndtering af Bufomix Easyhaler:*Easyhaler er indåndingsaktiveret, hvilket betyder, at når patienten inhalerer gennem mundstykket følger lægemidlet med luften ned i lungerne.

Bemærk: Det er vigtigt at vejlede patienten i:

* at læse brugsvejledningen i indlægssedlen omhyggeligt, som er vedlagt hver Bufomix Easyhaler.
* at ryste og aktivere inhalatoren før hver inhalation.
* at trække vejret kraftfuldt og dybt gennem mundstykket for at sikre, at en optimal dosis når lungerne.
* aldrig at puste ud gennem mundstykket, da dette vil medføre en reduktion i den afgivne dosis. Hvis dette sker, skal patienten vejledes i at banke mundstykket let på en bordplade eller på en håndflade for at fjerne pulveret. Derefter gentages doseringsproceduren.
* aldrig at aktivere inhalatoren mere end én gang uden en inhalation af pulveret. Hvis dette sker, skal patienten vejledes i at banke mundstykket let på en bordplade eller på en håndflade for at fjerne pulveret. Derefter gentages doseringsproceduren.
* altid at sætte støvhætten efter brug (og hvis beskyttelseshylster anvendes, luk denne) for at undgå uhensigtsmæssig aktivering af inhalatoren (fejlhåndtering af inhalatoren kan føre til enten overdosering eller underdosering af patienten ved næste anvendelse)
* at skylle munden med vand efter inhalation af vedligeholdelsesdosis, så risiko for trøske i mund og svælg minimeres. Hvis der opstår trøske i mund og svælg, skal patienterne også skylle munden med vand efter brug af anfaldsmedicin.
* at rense mundstykket med en tør klud med regelmæssige intervaller. Der bør aldrig bruges vand til rensning af mundstykket, fordi pulveret er følsomt overfor fugt.
* at udskifte Bufomix Easyhaler, når tælleren står på nul, selvom der stadig kan ses pulver i inhalatoren.

**4.3 Kontraindikationer**

Overfølsomhed over for de aktive stoffer eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1 (lactose, som indeholder små mængder mælkeproteiner).

**4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

Ved behandlingsophør anbefales det, at dosis nedsættes gradvist og ikke bør stoppe pludseligt. En fuldstændig seponering af inhalationskortikosteroider bør ikke overvejes, medmindre det er midlertidigt nødvendigt for at bekræfte den astmatiske diagnose.

Hvis patienten mener, at behandlingen ikke er effektiv eller overstiger den højest anbefalede dosis af Bufomix Easyhaler, bør lægen kontaktes (se pkt. 4.2). Pludselig og tiltagende forværring af astma eller KOL er potentielt livstruende og patienten bør øjeblikkelig tilses af en læge. I denne situation bør det overvejes, om der er behov for at øge behandlingen medkortikosteroider, eksempelvis en kur med orale kortikosteroider eller antibiotikabehandling, hvis der er en infektion.

Patienterne bør rådes til altid at have deres anfaldsmedicin på sig, enten Bufomix Easyhaler (astmapatienter, der bruger Bufomix Easyhaler som vedligeholdelses- og anfaldsbehandling) eller en separat hurtigvirkende bronkodilator (alle patienter der kun bruger Bufomix Easyhaler som vedligeholdelsesbehandling).

Patienter bør mindes om at tage deres Bufomix Easyhaler vedligeholdelsesdosis som ordineret, også når de er symptomfri.

Når astmasymptomerne er under kontrol, bør det overvejes gradvist at reducere dosis af Bufomix Easyhaler. Det er vigtigt at følge patienterne regelmæssigt under nedtrapning af behandlingen. Der bør anvendes den laveste effektive dosis af Bufomix Easyhaler (se pkt. 4.2).

Patienterne bør ikke initieres på Bufomix Easyhaler under en eksacerbation eller ved signifikant eller akut forværring af astma.

Alvorlige astmarelaterede bivirkninger og eksacerbationer kan forekomme under behandling med Bufomix Easyhaler. Patienterne skal rådes til at fortsætte behandlingen, men søge læge, hvis astmasymptomerne forbliver ukontrollerede eller bliver værre efter Bufomix Easyhaler er initieret.

Der findes ingen tilgængelig data fra kliniske studier med budesonide/formoterol kombinationsprodukter for KOL-patienter med en præ-bronkodilator FEV1 > 50% af forventet normalværdi og med en post-bronkodilator FEV1 < 70% af forventet normalværdi (se pkt. 5.1).

Som ved anden inhalationsbehandling kan der forekomme paradoks bronkospasme med akut øget hvæsende vejrtrækning og åndenød efter inhalation. I tilfælde af paradoks bronkospasme skal behandlingen omgående seponeres, og patienten bør udredes og om nødvendigt have anden medicin. Paradoks bronkospasme reagerer på hurtigtvirkende inhalerede bronkodilatatorer og skal behandles med det samme (se pkt. 4.8).

Systemisk virkning kan opstå efter inhalation af steroider, især ved høje doser givet i længere perioder, men det er langt mindre sandsynligt end ved oral steriodbehandling.

Eventuel systemisk påvirkning kan omfatte Cushings syndrom, cushingoide træk, binyrebarksuppression, væksthæmning hos børn og unge, nedsat knogletæthed, katarakt og glaukom, og sjældnere, en række psykiske og adfærdsrelaterede bivirkninger, inklusiv psykomotorisk hyperaktivitet, søvnforstyrrelser, angst, depression eller aggression (specielt hos børn) (se pkt. 4.8).

Ved brug af systemisk og topikalt kortikosteroid kan der blive indberettet synsforstyrrelser.

Ved symptomer som sløret syn eller andre synsforstyrrelser bør det overvejes at henvise patienten til oftalmolog med henblik på vurdering af de mulige årsager; disse kan være grå

stær, glaukom eller sjældne sygdomme såsom central serøs korioretinopati (CSCR), som er

indberettet efter brug af systemiske og topikale kortikosteroider.

Mulige påvirkninger af knogletæthed bør overvejes, specielt hos patienter, der indtager høje doser over længere perioder, og som har sammenfaldende risikofaktorer for osteoporose. Langtidsstudier med budesonid til inhalation med en gennemsnitlig daglig dosis hos børn på 400 mikrogram (afmålt dosis) eller en gennemsnitlig daglig dosis på 800 mikrogram (afmålt dosis) hos voksne viste ingen signifikant virkning på knogletætheden. Der foreligger ingen information vedrørende Bufomix Easyhalers virkning ved højere doser.

Der bør udvises forsigtighed ved igangsættelse af behandling med Bufomix Easyhaler hos patienter, hvis det antages, at tidligere brug af systemiske steroider har ført til nedsat binyrebarkfunktion.

Fordelene ved inhalationsbehandling med budesonid vil normalt minimere behovet for orale steroider, men patienter, som har været i behandling med orale steroider, kan være i risiko for nedsat binyrebarkfunktion i længere tid. Efter seponering af behandlingen med oralt steroid kan det vare længe, før der opnås bedring, og når patienter, der er afhængige af orale steroider, overføres til budesonid til inhalation, kan de fortsat have en øget risiko for nedsat binyrebarkfunktion i længere tid. Under disse omstændigheder bør funktionen af HPA (hypothalamus-hypofyse-aksen) kontrolleres regelmæssigt.

Langtidsbehandling med høje doser af inhalerede kortikosteroider, især når de overstiger de anbefalede doser, kan også føre til klinisk signifikant undertrykkelse af binyrebarkfunktionen. Det bør derfor overvejes at supplere med systemiske kortikosteroider i perioder med stress som f.eks ved alvorlige infektioner eller planlagt kirurgi. Hurtig reduktion af steroiddosis kan inducere akut binyre­bark­insufficiens. De symptomer, der kan forekomme ved akut binyrebark­insufficiens, kan være ret svage, men de omfatter anoreksi, abdominale smerter, vægttab, træthed, hovedpine, kvalme, opkastning, nedsat bevidsthedsniveau, epileptiske anfald, hypotension og hypoglykæmi.

Brat seponering af supplerende behandling med systemiske steroider eller inhaleret budesonid bør undgås.

Ved skift fra oralt lægemiddel til Bufomix Easyhaler vil patienten opleve en generelt lavere systemisk påvirkning af steroider, hvilket kan udløse allergiske eller reumatiske symptomer såsom rhinitis, eksem og muskel- og ledsmerter. Der bør indledes specifik behandling af disse tilstande. Der er anledning til mistanke om generel utilstrækkelig virkning af glukokortikosteroider, hvis der i sjældne tilfælde opstår symptomer såsom træthed, hovedpine, kvalme og opkastning. I så fald kan en midlertidig dosisøgning af orale glukokortikosteroider somme tider være nødvendig.

For at minimere risikoen for candidainfektioner i mund og svælg (se pkt. 4.8), bør patienten skylle munden med vand efter inhalation af vedligeholdelsesdosis. Hvis der opstår trøske i mund og svælg, skal patienterne også skylle munden med vand efter brug af anfaldsmedicin.

Samtidig behandling med itraconazol, ritonavir eller andre potente CYP3A4-hæmmere bør undgås (se pkt. 4.5). Hvis dette ikke er muligt, bør der være så lang tid som muligt mellem administrationen af stofferne. Hos patienter, der bruger potente CYP3A4-hæmmere, frarådes den kombinerede vedligeholdelses- og anfaldsbehandling.

Bufomix Easyhaler bør administreres med forsigtighed hos patienter med thyrotoksikose, fæokromocytom, diabetes mellitus, ubehandlet hypokaliæmi, hypertrofisk obstruktiv kardiomyopati, idiopatisk stenosis subvalvularis aortae, alvorlig hypertension, aneurisme eller andre alvorlige kardiovaskulære lidelser som iskæmisk hjertesygdom, hjertearytmier eller alvorlig hjerteinsufficiens.

Forsigtighed bør udvises ved behandling af patienter med forlænget QTc-interval. Formoterol kan inducere forlængelse af QTc-intervallet.

Behovet for, og dosis af kortikosteroider til inhalation bør revurderes hos patienter med aktiv eller inaktiv lungetuberkulose eller med svampe- eller virusinfektioner i luftvejene.

Behandling med høje doser β2-adrenoceptoragonist kan medføre potentiel alvorlig hypokaliæmi. Samtidig behandling med β2-adrenoceptoragonister og lægemidler, som kan inducere hypokaliæmi eller fremkalde en hypokaliæmisk virkning, f.eks. xanthinderivater, steroider og diuretika, kan øge risikoen for β2-adrenoceptoragonisternes hypokaliæmisk virkning. Der bør udvises særlig forsigtighed ved ustabil astma med varierende forbrug af bronkodilatorer med hurtig indsættende virkning, ved akut svær astma, da hypoxi kan øge risikoen og ved andre tilstande, hvor der er en øget sandsynlighed for hypokaliæmi. Serumkalium niveauet bør monitoreres under disse omstændigheder.

Som for alle β2-adrenoceptoragonister, bør der hos diabetespatienter foretages ekstra kontrol af blodsukkeret.

Pneumoni hos patienter med KOL

En stigning i forekomsten af pneumoni, herunder pneumoni der kræver hospitalsindlæggelse, er blevet observeret hos patienter med KOL der tager inhalations kortikosteroider. Der er visse tegn på en øget risiko for lungebetændelse med stigende dosis af steriod, men dette er ikke påvist endegyldigt på tværs af alle studier.

Der er ingen afgørende klinisk evidens for intra-klasse forskelle i størrelsen af risiko for pneumoni blandt inhalationssteroid produkter.

Læger bør være opmærksomme på den mulige udvikling af lungebetændelse hos patienter med KOL, da de kliniske træk ved sådanne infektioner overlapper symptomerne for KOL eksacerbationer.

Risikofaktorer for pneumoni hos patienter med KOL omfatter rygning, høj alder, lav body mass index (BMI) og svær KOL.

Bufomix Easyhaler indeholder cirka 4 mg lactosemonohydrat. Denne mængde forårsager normalt ikke problemer hos personer med lactoseintolerans. Hjælpestoffet lactose indeholder små mængder mælkeproteiner, som kan forårsage allergiske reaktioner.

 Pædiatrisk population

Det anbefales at følge væksten jævnligt hos børn i langtidsbehandling med inhalationskortikosteroid. Ved vækstreduktion bør behandlingen revurderes med henblik på om muligt at reducere doseringen af inhaleret kortikosteroid til den lavest mulige dosis, der kan opretholde effektiv astmakontrol. Fordelene ved kortikosteroidbehandling og den mulige risiko for væksthæmning skal omhyggeligt opvejes mod hinanden. Endvidere bør det overvejes at henvise patienten til en børnespecialist i luftvejssygdomme.

Begrænsede data fra langtidsstudier viser, at de fleste børn og unge, der behandles med inhaleret budesonid, i sidste ende vil opnå deres normale voksne højde. Der er dog observeret en lille, initial, men forbigående vækstreduktion (ca. 1 cm), som normalt viser sig i det første behandlingsår.

**4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion**

Farmakokinetiske interaktioner
Potente CYP3A4-inhibitorer (f.eks. ketoconazol, itraconazol, voriconazol, posaconazol, clarithromycin, telithromycin, nefazodon, cobicistat og hiv-proteaseinhibitorer) forøger sandsynligvis plasmaniveauerne af budesonid markant, og samtidig brug skal undgås. Hvis dette ikke er muligt, skal tidsintervallet mellem administration af inhibitoren og budesonid være så langt som muligt (pkt. 4.4). Hos patienter, der bruger potente CYP3A4-hæmmere, frarådes den kombinerede vedligeholdelses- og anfaldsbehandling.

Den potente CYP3A4-inhibitor ketoconazol, 200 mg én gang daglig, forhøjede gennemsnitligt plasmaniveauerne af samtidigt oralt administreret budesonid (enkelt dosis på 3 mg) seks gange. Når ketoconazol blev administreret 12 timer efter budesonid, blev koncentrationen i gennemsnit kun forhøjet tre gange, hvilket viser, at adskillelse af administrationstidspunkterne kan reducere forhøjelsen af plasmaniveauer. Begrænsede data vedrørende denne interaktion for højdosis-inhalationsbudesonid indikerer, at der kan forekomme markant forøgede plasmaniveauer (i gennemsnit fire gange), hvis itraconazol, 200 mg én gang daglig, administreres samtidigt med inhalationsbudesonid (enkelt dosis på 1000 μg).

Det forventes, at samtidig behandling med CYP3A-hæmmere, herunder cobicistat-holdige lægemidler, øger risikoen for systemiske bivirkninger. Kombinationen bør undgås, medmindre fordelen opvejer den øgede risiko for systemiske kortikosteroid-bivirkninger. Patienterne skal i givet fald overvåges for systemiske kortikosteroid-bivirkninger.

Farmakodynamiske interaktioner
Betablokkere kan svække eller hæmme virkningen af formoterol. Bufomix Easyhaler bør derfor ikke gives samtidig med betablokkere (inklusiv øjendråber) med mindre, der er tvingende årsager.

Samtidig behandling med kinidin, disopyramid, procainamid, phenothiaziner, antihistaminer (terfenadin), monoaminoxidasehæmmere og tricykliske antidepressiva kan forlænge QTc-intervallet og øge risikoen for ventrikulære arytmier.

Desuden kan L-Dopa, L-thyroxin, oxytocin og alkohol svække hjertets tolerance overfor β2-sympatomimetika.

Samtidig behandling med monoaminoxidasehæmmere, inklusiv stoffer med lignende virkning som furazolidon og procarbazin, kan fremskynde hypertensive reaktioner.

Der er øget risiko for arytmier hos patienter, der er i anæstesi med halogenerede hydrocarboner.

Samtidig anvendelse af andre beta-adrenerge lægemidler eller antikolinerge lægemidler kan have en potentielt additiv bronkodilaterende virkning.

Hypokaliæmi kan øge tilbøjeligheden til arytmier hos patienter, som er i behandling med digitalisglykosider.

Hypokaliæmi kan skyldes behandling med beta2‑agonister og kan forstærkes af samtidig behandling med xanthinderivater, kortikosteroider og diuretika (se pkt. 4.4).

Der er ikke set interaktion mellem budesonid og formoterol og andre lægemidler anvendt til behandling af astma.

Pædiatrisk population

Interaktionsstudier er kun udført hos voksne.

**4.6 Graviditet og amning**

Graviditet

Der foreligger ingen kliniske data for Bufomix Easyhaler eller samtidig behandling med formoterol og budesonid under graviditet. Data fra et embryo-føtalt udviklingsstudie med rotter, viste ingen tegn på yderligere påvirkninger fra kombinationen.

Der er ikke tilstrækkelige data om brugen af formoterol hos gravide. I dyrestudier har meget høje doser af formoterol i reproduktionsstudier forårsaget skadelige virkninger (se pkt. 5.3).

Data fra ca. 2000 graviditeter indikerer, at der ingen øget teratogen risiko er ved inhaleret budesonid. I dyrestudier er det vist, at glukokorticosteroider inducerer misdannelser

(se pkt.  5.3). Dette anses dog ikke for relevant hos mennesker ved de anbefalede doser.

Dyrestudier har vist en sammenhæng mellem overskydende prænatale glukokortikoider og øget risiko for retarderet intrauterin vækst, kardiovaskulære lidelser hos voksne, permanent ændring i tætheden af glukokortikoid receptorer, udskiftning af neurotransmitter og adfærd ved eksponering under det teratogene dosisområde.

Bufomix Easyhaler bør kun anvendes under graviditet, hvis behandlingsfordelen overstiger de potentielle risici. Den lavest effektive budesonid dosis til opretholdelses af tilstrækkelig astmakontrol bør anvendes.

Amning

Budesonid udskilles i modermælk. Dog forventes der, ved terapeutiske doser, ingen virkning hos det ammede barn. Det vides ikke om formoterol passerer over i modermælken (hos mennesker). Hos rotter er der fundet små mængder af formoterol i brystmælken. Bufomix Easyhaler bør kun gives til kvinder, der ammer, hvis den forventede behandlingsfordel for moderen er større end en eventuel risiko for barnet.

Fertilitet

Der findes ingen tilgængelige data om budesonids potentielle indvirkning på fertiliteten. Dyrereproduktionsstudier med formoterol har vist en noget nedsat fertilitet hos hanrotter ved høj systemisk eksponering (se pkt. 5.3).

**4.7 Virkninger på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner**

Ikke mærkning.

Bufomix Easyhaler har ingen eller ubetydelig indflydelse på evnen til at føre bil og betjene maskiner.

**4.8 Bivirkninger**

Da Bufomix Easyhaler indeholder både budesonid og formoterol, kan bivirkninger af samme mønster som for disse stoffer forekomme. Der er ikke set en højere bivirkningsfrekvens ved samtidig administration af de to stoffer. De hyppigste stofrelaterede bivirkninger er farmakologisk forudsigelige bivirkninger af β2-adrenoceptoragonistbehandlingen, såsom tremor og palpitationer. Disse er som regel milde og forsvinder normalt efter et par dages behandling.

Bivirkninger, som er set med budesonid eller formoterol, er anført nedenfor efter systemorganklasse og frekvens. Frekvenser er defineret som: Meget almindelig (≥ 1/10), almindelig (≥ 1/100 til < 1/10), ikke almindelig (≥ 1/1.000 til < 1/100), sjælden (≥ 1/10.000 til < 1/1.000) og meget sjælden (< 1/10.000).

Tabel 1:

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Systemorganklasse** | **Hyppighed** | **Bivirkning** |
| Infektioner og parasitære sygdomme  | Almindelig | Candidainfektion i mund og svælg, pneumoni (hos KOL patienter) |
| Immunsystemet | Sjælden | Omgående– og sene overfølsomhedsreaktioner f.eks. eksantem, urticaria, kløe, dermatitis, angioødem og anafylaktisk reaktion |
| Det endokrine system | Meget sjælden | Cushings syndrom, binyrebarksuppression, væksthæmning, nedsat knogletæthed |
| Metabolisme og ernæring | Sjælden | Hypokaliæmi |
| Meget sjælden | Hyperglykæmi |
| Psykiske forstyrrelser | Ikke almindelig | Aggression, psykomotorisk hyperaktivitet, angst, søvnforstyrrelser |
| Meget sjælden | Depression, adfærdsforandringer (hovedsageligt hos børn). |
| Nervesystemet | Almindelig | Hovedpine, tremor |
| Ikke almindelig | Svimmelhed |
| Meget sjælden | Smagsforstyrrelser |
| Øjne | Ikke almindelig | Sløret syn (se også pkt. 4.4) |
| Meget sjælden | Katarakt og glaukom |
| Hjerte | Almindelig | Palpitationer |
| Ikke almindelig | Takykardi |
| Sjælden | Hjertearytmier f.eks. atrieflimmer, supraventrikulær takykardi, ekstrasystoli |
| Meget sjælden | Angina pectoris, forlængelse af QTc-intervallet |
| Vaskulære sygdomme | Meget sjælden | Blodtryksvariationer  |
| Luftveje, thorax og mediastinum | Almindelig | Let irritation i halsen, hoste, dysfoni, herunder hæshed |
| Sjælden  | Bronkospasmer |
| Mave-tarm-kanalen | Ikke almindelig  | Kvalme |
| Hud og subkutane væv | Ikke almindelig | Blå mærker |
| Knogler, led, muskler og bindevæv | Ikke almindelig | Muskelkramper |

Candidainfektioner i mund og svælg skyldes rester af lægemidlet. Patienten bør rådes til at skylle munden med vand efter hver vedligeholdelsesdosis for at minimere risikoen. Candidainfektioner i mund og svælg reagerer sædvanligvis på lokale antimykotika, uden at det er nødvendigt at stoppe med inhalerede kortikosteroider. Hvis der opstår trøske i mund og svælg, skal patienterne også skylle munde med vand efter brug af anfaldsmedicin.

Som ved anden inhalationsbehandling kan der forekomme meget sjældne tilfælde (hos færre end 1 ud af 10.000) af paradoks bronkospasme med akut øget hvæsende vejrtrækning og åndenød efter inhalation. Paradoks bronkospasme reagerer på hurtigtvirkende inhalerede bronkodilatatorer og skal behandles med det samme. Behandlingen med Bufomix Easyhaler bør straks seponeres, og patienten skal udredes og om nødvendigt have anden medicinsk behandling (se pkt. 4.4).

Systemisk påvirkning kan opstå efter anvendelse af inhalation af kortikosteroider, især ved høje doser givet i længere perioder, men det er langt mindre sandsynligt ved inhalationsbehandling, end ved peroral steriodbehandling.

Eventuel systemisk virkning kan omfatte Cushings syndrom, cushingoide træk, binyrebarksuppression, væksthæmning hos børn og unge, nedsat knoglemineraltæthed, katarakt og glaukom. Der kan også opstå en øget modtagelighed over for infektioner og nedsat evne til at håndtere stress. Virkningerne afhænger sandsynligvis af dosis, eksponeringstid, samtidig og tidligere eksponering for steroider samt den enkelte patients følsomhed.

Behandling med β2-adrenoceptoragonister kan føre til et øget indhold i blodet af insulin, frie fedtsyrer, glycerol og ketonstoffer.

Pædiatrisk population

Det anbefales at højden på børn, der modtager langtidsbehandling med inhalerede kortikosteroider, regelmæssigt kontrolleres (se pkt. 4.4).

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via:

Lægemiddelstyrelsen

Axel Heides Gade 1

DK-2300 København S

Websted: [www.meldenbivirkning.dk](http://www.meldenbivirkning.dk)

**4.9 Overdosering**

En overdosering af formoterol vil sandsynligvis give typiske β2-adrenoceptoragonist symptomer: Tremor, hovedpine, palpitationer. I isolerede tilfælde er der rapporteret symptomer som takykardi, hyperglykæmi, hypokaliæmi, forlænget QTc-interval, arytmier, kvalme og opkastning. Understøttende og symptomatisk behandling kan være nødvendig. Administration af en dosis på 90 mikrogram over tre timer hos patienter med akut bronkieobstruktion gav ikke grund til bekymring.

Akut overdosering med budesonid, selv med meget store doser, forventes ikke at udgøre et klinisk problem. Ved kronisk anvendelse af meget store doser, kan der forekomme systemiske glukokortikosteroid-virkninger som f.eks. hyperkorticisme og binyrebarksuppression.

Hvis Bufomix Easyhaler-behandling må seponeres pga. for stor dosis af formoteroldelen, bør der overvejes anden passende behandling med kortikosteroid til inhalation.

**4.10 Udlevering**

 B

**5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

**5.0 Terapeutisk klassifikation**

Farmakoterapeutisk klassifikation: Lægemidler til obstruktive luftvejssygdomme: Adrenergika i kombination med kortikosteroider eller andre lægemidler, ekskl. antikolinergika.

ATC-kode: R03AK07.

**5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

**Virkningsmekanisme og farmakodynamiske virkninger**Bufomix Easyhaler indeholder formoterol og budesonid, som har forskellige virkningsmekanismer og viser additiv virkning med hensyn til reduktion af astmaeksacerbationer. Budesonids og formoterols specifikke egenskaber gør, at denne kombination enten kan bruges som vedligeholdelses- og anfaldsbehandling eller som vedligeholdelsesbehandling af astma.

**Budesonid**Budesonid er et glukokortikosteroid, som ved inhalation har en dosisafhængig antiinflammatorisk virkning i luftvejene, som resulterer i reducerede symptomer og færre astma-eksacerbationer. Inhaleret budesonid har færre alvorlige bivirkninger end systemiske kortikosteroider. Den præcise virkningsmekanisme, som er ansvarlig for glukokortikosteroiders antiinflammatoriske virkning er ikke klarlagt.

**Formoterol**Formoterol er en selektiv β2-adrenoceptoragonist, som ved inhalation medfører en hurtig og langtidsvirkende dilation af den glatte muskulatur i bronkierne hos patienter med reversibel luftvejsobstruktion. Den bronkodilaterende virkning er dosisafhængig og indsætter indenfor 1-3 minutter. Virkningsvarigheden er mindst 12 timer efter en enkelt dosis.

**Klinisk virkning og sikkerhed**

Astma

*Klinisk virkning af budesonid/formoterol som vedligeholdelsesbehandling*
Kliniske studier hos voksne har vist en forbedring af astmasymptomer og lungefunktion samt færre eksacerbationer ved kombination af budesonid med formoterol. I to studier af 12 ugers varighed var virkningen af budesonid/formoterol på lungefunktionen svarende til virkningen af den frie kombination af budesonid og formoterol og oversteg virkningen af budesonid alene. Alle behandlingsarmene anvendte korttidsvirkende β2-adrenoceptoragonist efter behov. Der var ingen tegn på dæmpning af den antiastmatiske virkning med tiden.

Der er udført to pædiatriske studier af 12 ugers varighed, hvor 265 børn i alderen 6-11 år blev behandlet med en budesonid/formoterol-vedligeholdelsesdosis (2 inhalationer af 80 mikrogram/4,5 mikrogram/inhalation to gange daglig) og en korttidsvirkende β2-adrenoceptoragonist efter behov. I begge studier blev lungefunktionen forbedret, og behandlingen var veltolereret sammenlignet med den tilsvarende dosis budesonid alene.

*Klinisk virkning af budesonid/formoterol som vedligeholdelses- og anfaldsbehandling*

I alt 12.076 astmapatienter deltog i 5 dobbeltblinde studier af virkning og sikkerhed (4447 blev randomiseret til vedligeholdelses- og anfaldsbehandling med budesonid/formoterol) i 6 eller 12 måneder. Patienterne skulle være symptomatiske til trods for brug af inhalerede glucokortikosteroider.

Vedligeholdelses- og anfaldsbehandling med budesonid/formoterol gav statistisk signifikante og klinisk betydningsfulde reduktioner i alvorlige eksacerbationer for alle sammenligninger i alle 5 studier. Dette omfattede sammenligning mellem budesonid/formoterol ved en højere vedligeholdelsesdosis og terbutalin som anfaldsbehandling (studie 735) og sammenligning mellem budesonid/formoterol ved samme vedligeholdelsesdosis og enten formoterol eller terbutalin som anfaldsbehandling (studie 734) (tabel 2). I studie 735 var udfaldet for lungefunktion, symptomkontrol og anfaldsbrug den samme i alle behandlingsgrupper. I studie 734 skete der et fald i symptomer og brug af anfaldsmedicin, og lungefunktionen blev forbedret sammenlignet med begge sammenligningsbehandlinger. I de 5 studier samlet set brugte patienter, der fik vedligeholdelses- og anfaldsbehandling med budesonid/formoterol, i gennemsnit ingen anfaldsinhalationer på 57 % af behandlingsdagene. Der var ingen tegn på udvikling af tolerance med tid.

**Tabel 2 Oversigt over alvorlige eksacerbationer i kliniske studier**

| Studienr. Varighed | Behandlingsgrupper | n | Alvorlige eksacerbationer**a** |
| --- | --- | --- | --- |
| Hændelser | Hændelser/ patientår |
| **Studie 735 6 måneder** | **Budesonid/formoterol 160/4,5 mikrog. 2 gange dagligt + efter behov**  | **1103** | **125** | **0,23**b |
| Budesonid/formoterol 320/9 mikrog. 2 gange dagligt + terbutalin 0,4 mg efter behov | 1099 | 173 | 0,32 |
| Salmeterol/fluticason 2 x 25/125 mikrog. 2 gange dagligt + terbutalin 0,4 mg efter behov | 1119 | 208 | 0,38 |
| **Studie 734 12 måneder**  | **Budesonid/formoterol 160/4,5 mikrog. 2 gange dagligt + efter behov** | **1107** | **194** | **0,19**b |
| **Budesonid/formoterol** 160/4,5 mikrog. 2 gange dagligt + formoterol 4,5 mikrog. efter behov  | 1137 | 296 | 0,29 |
| **Budesonid/formoterol** 160/4,5 mikrog. 2 gange dagligt + terbutalin 0,4 mg efter behov | 1138 | 377 | 0,37 |

a Hospitalsindlæggelse/behandling på skadestue eller behandling med orale steroider

b Reduktion i eksacerbationsraten er statistisk signifikant (P-værdi <0,01) for begge sammenligninger

Der blev påvist sammenlignelig virkning og sikkerhed hos unge og voksne i 6 dobbeltblinde studier, herunder de 5 ovennævnte studier og et yderligere studie, hvori der blev anvendt en højere vedligeholdelsesdosis på 160/4,5 mikrogram, to inhalationer to gange dagligt. Disse vurderinger blev baseret på i alt 14.385 astmapatienter, hvoraf 1.847 var unge. Antallet af unge patienter, der tog mere end 8 inhalationer på mindst én dag som del af en vedligeholdelses- og lindrende behandling med budesonid/formoterol, var begrænset, og denne anvendelse var sjælden.

I 2 andre studier med patienter, der søgte læge grundet akutte astmasymptomer, gav budesonid/formoterol hurtig og effektiv lindring af bronkokonstriktion på lige fod med salbutamol og formoterol.

To studier af 12 måneders varighed vurderede virkningen på lungefunktion og hyppigheden af eksacerbation (defineret som behandlingscykler med orale steroider og/eller behandlingscykler med antibiotika og/eller indlæggelser) hos patienter med moderat til svær KOL. Inklusionskriterierne for begge studier var præ-bronkodilator FEV1 < 50% af forventet normalværdi. Ved inklusion i undersøgelsen var medianen for post-bronkodilator FEV1 42 % af forventet normalværdi. For budesonid/formoterol var det gennemsnitlige antal af eksacerbationer pr. år (defineret som angivet ovenfor) signifikant reduceret, sammenlignet med en behandling med formoterol alene eller placebo (gennemsnitlig frekvens var 1,4 sammenlignet med 1,8-1,9 i placebo/formoterol-gruppen). Det gennemsnitlige antal dage i behandling med orale kortikosteroider pr. patient i løbet af de 12 måneder var lettere reduceret i budesonid/formoterol-gruppen (7-8 dage pr. patient pr. år i forhold til henholdsvis 11-12 og 9-12 dage i placebo- og formoterol-grupperne). Med henblik på ændringer i lungefunktions parametre, såsom FEV1, var en behandling med budesonid/formoterol ikke bedre end en behandling med formoterol alene.

**5.2 Farmakokinetiske egenskaber**

Absorption
Bufomix Easyhalers og Symbicort Turbuhalers fast-doserede kombination af budesonid og formoterol viste sig at være bioækvivalente med hensyn til den totale systemiske eksponering og eksponering gennem lungerne. Symbocort Turbuhalers fast-doserede kombination af budesonid og formoterol og de tilsvarende monoprodukter har vist sig at være bioækvivalente med hensyn til systemisk eksponering af henholdsvis budesonid og formoterol. På trods af dette, sås der efter administration af den fast-doserede kombination en lille stigning i kortisolsuppression sammenlignet med monoprodukterne. Forskellen anses ikke for at have indflydelse på den kliniske sikkerhed.

Der sås ingen farmakokinetiske interaktioner mellem budesonid og formoterol.

Farmakokinetiske parametre for de respektive substanser var sammenlignelige efter administration af budesonid og formoterol som monoprodukter eller som fast-doserede kombination. For budesonid var AUC lidt højere, absorptionshastigheden hurtigere og den maksimale plasmakoncentration var højere efter administration af den fast-doserede kombination. For formoterol var den maksimale plasmakoncentration den samme efter administration af den fast-doserede kombination. Inhaleret budesonid absorberes hurtigt og maksimal plasmakoncentration nås indenfor 30 minutter efter inhalation. Studier viste, at den gennemsnitlige lungedeponering efter inhalation af budesonid via pulverinhalator varierede fra 32 % til 44 % af afgivet dosis. Den systemiske biotilgængelighed er ca. 49 % af afgivet dosis. Hos børn mellem 6 og 16 år er lungedeponering i størrelsesorden som hos voksne ved samme dosis. De følgende plasmakoncentrationer blev ikke undersøgt.

Inhaleret formoterol absorberes hurtigt og maksimal plasmakoncentration opnås indenfor 10 minutter efter inhalation. Studier viste, at den gennemsnitlige lungedeponering efter inhalation af formoterol via pulverinhalator varierede fra 28 % til 49 % af afgivet dosis. Den systemiske biotilgængelighed er ca. 61 % af afgivet dosis.

Fordeling og biotransformation
Plasmaproteinbindingen er ca. 50 % for formoterol og 90 % for budesonid. Distributionsvolumet er ca. 4 l/kg for formoterol og 3 l/kg for budesonid. Formoterol inaktiveres via konjugeringsreaktioner (aktive O-demethylerede og deformylerede metabolitter dannes, men ses hovedsagelig som inaktiverede konjugater). Budesonid biotransformeres i omfattende grad (ca. 90 %) ved første passage gennem leveren til metabolitter med lav glukokortikosteroid aktivitet. Aktiviteten af hovedmetabolitterne 6-beta-hydroxybudesonid og 16-alfa-hydroxyprednisolon har mindre end 1 % af budesonids glukokortikosteroide aktivitet. Der er intet der tyder på metaboliske interaktioner eller displaceringsreaktioner mellem formoterol og budesonid.

Elimination
Størstedelen af en dosis formoterol omdannes ved metabolisering i leveren efterfulgt af udskillelse via nyrerne. Efter in­halation udskilles 8 % til 13 % af afgivet dosis uomdannet i urinen.Formoterol har en høj systemisk clearence (ca. 1,4 l/min) og den terminale eliminationshalveringstid er i gennemsnit 17 timer.

Budesonid elimineres ved metabolisering hovedsagelig katalyseret af enzymet CYP3A4. Budesonids metabolitter udskilles i urinen som sådan eller i konjugeret form. Kun ubetydelige mængder af uomdannet budesonid er fundet i urinen. Budesonid har en høj systemisk clearance (ca. 1,2 l/minut) og plasmaeliminationshalveringstiden efter i.v. indgift er gennemsnitlig 4 timer.

Budesonids eller formoterols farmakokinetik hos børn og patienter med nyresvigt er ukendt. Budesonids og formoterols eksponering kan være øget hos patienter med leversygdom.

Linearitet/non-lineraritet

Systemisk eksponering for både budesonid og formoterol korrelerer på lineær vis med den administrerede dosis.

**5.3 Prækliniske sikkerhedsdata**

Den observerede toksicitet af budesonid og formoterol i dyrestudier, givet i kombination eller separat, var virkninger forbundet med forøget farmakologisk aktivitet.

I dyrereproduktionsstudier er der set misdannelser (hareskår, knogledeformiteter) efter administration af kortikosteroider såsom budesonid. Disse dyreeksperimentielle resultater synes dog ikke at være relevante for mennesker ved den anbefalede dosering.

I dyrereproduktionsstudier med formoterol er der ved høj systemisk eksponering set en noget nedsat fertilitet hos hanrotter. Ved en endnu højere systemisk eksponering end der opnås ved klinisk anvendelse sås implantationstab såvel som nedsat for tidlig postnatal overlevelse og fødselsvægt. Disse dyreeksperimentielle resultater synes dog ikke at være relevante for mennesker.

**6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

**6.1 Hjælpestoffer**

Lactosemonohydrat (som indeholder mælkeproteiner).

**6.2 Uforligeligheder**

Ikke relevant.

**6.3 Opbevaringstid**

I salgspakning: 2 år.

Efter første anbrud af den laminerede pose: 4 måneder.

Må ikke opbevares ved temperaturer over 25 °C.

Beskyttes mod fugt.

**6.4 Særlige opbevaringsforhold**

I salgspakning: Ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

For opbevaringsbetingelser efter første anbrud, se pkt. 6.3.

**6.5 Emballagetyper og pakningsstørrelser**

Flerdosis-pulverinhalator består af syv dele af plast og en fjeder af rustfri stål.

Inhalatorens plastdele består af polybutylenterepthalat, lavdensitetspolyethylen, polycarbonat, styrenbutadien og polypropylen.

Inhalatoren er forseglet i en laminat-pose og pakket i en papæske med eller uden et beskyttelseshylster (polypropylen og termoplastiske elastomere).

Pakningsstørrelser

60 doser

60 doser + beskyttelseshylster

120 doser

120 doser + beskyttelseshylster

180 doser (3 x 60 doser)

240 doser (2 x 120 doser)

360 doser (3 x 120 doser)

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

**6.6 Regler for destruktion og anden håndtering**

Ingen særlige forholdsregler.

**7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Orion Corporation

Orionintie 1

FI-02200 Espoo

Finland

**Repræsentant**

Orion Pharma A/S

Ørestads Boulevard 73

2300 København S

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)**

 52345

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

 7. maj 2014

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

 29. juli 2021