

 29. juli 2021

**PRODUKTRESUMÉ**

**for**

**Bufomix Easyhaler, inhalationspulver 4,5+80 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:

Budesonid 80 mikrogram/inhalation og formoterolfumaratdihydrat 4,5 mikrogram**/**inhalation.

 Hver dosis, som afgives med Easyhaler-inhalatoren (fra aktivatoren) indeholder den samme mængde af det aktive indholdsstof som den afmålte dosis (fra beholderen).

 Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på:

Lactosemonohydrat (4000 mikrogram/inhalation) pr. afgivet dosis.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

**3. LÆGEMIDDELFORM**

Inhalationspulver.

Hvidt til gulligt pulver.

**4. KLINISKE OPLYSNINGER**

**4.1 Terapeutiske indikationer**

Bufomix Easyhaler er indiceret til voksne, unge og børn i alderen 6 år og ældre.

Bufomix Easyhaler er indiceret til regelmæssig behandling af astma, hvor anvendelse af en kombination (inhalationskortikosteroid og langtidsvirkende β2-adrenoceptoragonist) er hensigtsmæssig:

* hos patienter, der ikke er velkontrollerede med inhalationskortikosteroider og korttidsvirkende β2-adrenoceptoragonister ved behov,

eller

* hospatienter, der allerede er velkontrollerede med både inhalationskortikosteroider og langtidsvirkende β2-adrenoceptoragonister.

**Bemærk:** Bufomix Easyhaler er ikke egnet til patienter med alvorlig astma.

**4.2 Dosering og indgivelsesmåde**

Dosering

**Astma**

Bufomix Easyhaler er ikke indiceret 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 laveste anbefalede dosis, kan det eventuelt overvejes at forsøge med inhalationskortikosteroid alene.

Der er to måder at behandle med Bufomix Easyhaler på:

1. **Vedligeholdelsesbehandling:** Bufomix Easyhaler tages regelmæssigt som vedligeholdelsesbehandling med en separat hurtigvirkende bronkodilatator til anfaldsbrug.
2. **Vedligeholdelses- og behovsbehandling:** Bufomix Easyhaler tages regelmæssigt som vedligeholdelsesbehandling og efter behov ved symptomer.

**A. Vedligeholdelsesbehandling**Patienterne bør rådes til altid at have deres separate hurtigvirkende bronkodilatator 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.

*Børn (6 år og ældre):* 2 inhalationer 2 gange daglig.

Når symptomkontrol er opnået med behandling 2 gange daglig, 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 inhalationskortikosteroid til opretholdelse af astmakontrol.

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

*Børn i alderen under 6 år:* Idet der kun foreligger begrænsede data, frarådes brug af Bufomix Easyhaler til børn under 6 år.

**B. Vedligeholdelses- og behovsbehandling**Patienterne tager daglig Bufomix Easyhaler som vedligeholdelsesbehandling og yderligere Bufomix Easyhaler efter behov ved symptomer. Patienterne bør rådes til altid at have Bufomix Easyhaler tilgængelig til anfaldsbrug.

Vedligeholdelses-og behovsbehandling bør specielt overvejes til patienter med:

* utilstrækkelig astmakontrol og hyppigt behov for anfaldsmedicin.
* tidligere astmaeksacerbationer, som har krævet medicinsk intervention.

Tæt monitorering af dosisrelaterede bivirkninger er nødvendigt hos patienter, som hyppigt anvender et højt antal Bufomix Easyhaler inhalationer efter behov.

*Anbefalede doser*:

*Voksne (fra 18 år)*: Den anbefalede vedligeholdelsesdosis er 2 inhalationer daglig, enten taget som 1 inhalation om morgenen og aftenen eller som 2 inhalationer enten om morgenen eller aftenen. Ved symptomer skal patienterne tage yderligere 1 inhalation efter behov. Hvis der stadig er symptomer efter få minutter, skal der tages yderligere én inhalation. Der bør ikke tages mere end 6 inhalationer på én gang.

Der er normalt ikke behov for mere end i alt 8 inhalationer daglig, dog kan op til i alt 12 inhalationer daglig anvendes i en begrænset periode. Patienter, som anvender mere end 8 inhalationer daglig, bør kraftigt anbefales at kontakte lægen. De bør revurderes, og deres vedligeholdelsesbehandling bør genovervejes.

*Børn under 12 år:* vedligeholdelses- og behovsbehandling frarådes til børn.

**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 levercirrose.

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 luftvejene.

Bemærk: Det er vigtigt at vejlede patienten i:

* at læse brugsvejledningen i indlægssedlen, som er vedlagt hver Bufomix Easyhaler, omhyggeligt.
* at ryste og aktivere inhalatoren før hver inhalation.
* at tage en kraftig og dyb indånding 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 på efter brug (og lukke beskyttelseshylsteret under brug) for at undgå uhensigtsmæssig aktivering af inhalatoren (som kan medføre enten en overdosering eller underdosering af patienten ved efterfølgende anvendelse).
* at skylle munden med vand efter inhalation af vedligeholdelsesdosis, så risiko for trøske i mund og svælg minimeres. Hvis der opstår trøske, skal patienterne også skylle munden i forbindelse med inhalationer efter behov.
* at rense mundstykket med en tør klud med regelmæssige intervaller. Der bør aldrig bruges vand til rensning af mundstykket, fordi pulveret er følsomt over for 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 mælkeprotein).

**4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

Ved behandlingsophør anbefales det, at dosis nedsættes gradvist og ikke stoppes pludseligt.

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

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

Patienter bør mindes om at tage deres Bufomix Easyhaler vedligeholdelsesdosis som ordineret, også når de er symptomfri. Bufomix Easyhaler til profylaktisk anvendelse f.eks. før motion er ikke blevet undersøgt. Inhalation af Bufomix Easyhaler efter behov skal tages som behandling af astmasymptomer, men er ikke beregnet til regelmæssig profylaktisk anvendelse f.eks. før motion. Til dette bør en separat hurtigvirkende bronkodilatator anvendes.

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 forværres, efter Bufomix Easyhaler er initieret.

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 kortikosteroider, især ved høje doser ordineret i længere perioder, men det er langt mindre sandsynligt end ved behandling med orale kortikosteroider. Eventuel systemisk virkning omfatter Cushings syndrom, cushingoide træk, binyrebarksuppression, væksthæmning hos børn og unge, nedsat knogletæthed, katarakt og glaukom, og sjældnere, en række psykiske og adfærdsrelaterede bivirkninger, inklusive 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.

Potentielle virkninger på knogletætheden bør overvejes, særligt hos patienter, som indtager høje doser i længere perioder og samtidig har risikofaktorer for osteoporose. Langtidsstudier med inhaleret budosenid hos børn ved gennemsnitlige doser på 400 mikrogram (afmålt dosis) eller hos voksne ved daglige doser på 800 mikrogram (afmålt dosis) har ikke vist nogen signifikante virkninger på knoglemineraltætheden. Der foreligger ingen oplysninger om virkningen 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 binyrebarksuppression. 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 oral behandling til Bufomix Easyhaler vil patienten opleve en generelt lavere systemisk virkning 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 bør patienten skylle munden med vand efter inhalation af vedligeholdelsesdosis. Hvis der opstår trøske, skal patienterne også skylle munden med vand i forbindelse med inhalationer efter behov.

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. En vedligeholdelses- og behovsbehandling frarådes til patienter, som anvender potente CYP3A4-hæmmere.

Bufomix Easyhaler skal 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 hypokaliæmiske virkning. Der bør udvises særlig forsigtighed ved ustabil astma med varierende forbrug af bronkodilatatorer med hurtig indsættende virkning, ved akut svær astma, da hypoxi kan øge risikoen, og ved andre tilstande, hvor der er en øget risiko for hypokaliæmi. Serumkaliumniveauet bør monitoreres under disse omstændigheder.

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

Bufomix Easyhaler indeholder cirka 4 mg lactose pr. inhalation. 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 inhalationskortikosteroider. 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 de mulige risici 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-hæmmere (f.eks. ketoconazol, itraconazol, voriconazol, posaconazol, clarithromycin, telithromycin, nefazodon, cobicistat og hiv-proteasehæmmere) forøger sandsynligvis plasmaniveauerne af budesonid markant, og samtidig brug skal undgås. Hvis dette ikke er muligt, skal tidsintervallet mellem administration af hæmmere og budesonid være så langt som muligt (se pkt. 4.4). Vedligeholdelses- og behovsbehandling anbefales ikke til patienter, som anvender potente CYP3A4-hæmmere.

Den potente CYP3A4-hæmmer 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 inhalationsbudesonid i høje doser indikerer, at der kan forekomme markant forøgede plasmaniveauer (i gennemsnit en firedobling), hvis itraconazol, 200 mg én gang daglig, administreres samtidigt med inhalationsbudesonid (enkelt dosis på 1000 mikrogram).

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 (inklusive øjendråber), medmindre 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, inklusive 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 kulbrinter.

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*

Der er kun udført interaktionsstudier hos voksne.

**4.6 Graviditet og amning**

Fertilitet

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

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 høj systemisk eksponering for formoterol i reproduktionsstudier forårsaget skadelige virkninger (se pkt. 5.3).

Data fra ca. 2.000 graviditeter indikerer, at der ingen øget teratogen risiko er ved inhaleret budesonid. I dyrestudier er det vist, at glukokortikosteroider inducerer misdannelser (se pkt. 5.3). Dette anses dog ikke for relevant hos mennesker ved de anbefalede doser.

Dyrestudier har ligeledes vist en sammenhæng mellem højt forbrug af prænatale glukokortikoider og øget risiko for retarderet intrauterin vækst, kardiovaskulære lidelser hos voksne, permanent ændring i tætheden af glukokortikoidreceptorer, udskiftning af neurotransmittere og neurotransmitteradfærd ved eksponering under det teratogene dosisområde.

Bufomix Easyhaler bør kun anvendes under graviditet, hvis fordelene overstiger de potentielle risici. Den laveste effektive budesoniddosis 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.

**4.7 Virkninger på evnen til at føre motorkøretøj eller 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 lægemiddelrelaterede bivirkninger er farmakologisk forudsigelige bivirkninger af β2-adrenoceptoragonistbehandlingen, såsom tremor og palpitationer. Disse er som regel lette og forsvinder normalt efter et par dages behandling.

Bivirkninger, som er set med budesonid eller formoterol, er anført nedenfor efter systemorganklasse og hyppighed. Hyppighederne 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 |
| Immunsystemet | Sjælden | Akutte 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. atrieflimren, supraventrikulær takykardi, ekstrasystoli |
| Meget sjælden | Angina pectoris, forlængelse af QTc-intervallet |
| Vaskulære sygdomme | Meget sjælden | Blodtryksændringer  |
| 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 svælg og mund, skal patienten også skylle munden med vand efter inhalationer efter behov.

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).

Der kan opstå systemiske virkninger efter anvendelse af inhalerede kortikosteroider, især ved høje doser givet i længere perioder. Risikoen for disse bivirkninger er dog mindre end ved perorale kortikosteroider. Dog er risikoen langt mindre end ved orale kortikosterioder. Eventuelle systemiske virkninger 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-agonister kan føre til et øget indhold i blodet af insulin, frie fedtsyrer, glycerol og ketonstoffer.

*Pædiatrisk population*

Det anbefales at kontrollere væksten jævnligt hos børn i langtidsbehandling med inhalationskortikosteroider (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 til:

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-adrenoceptoragonist­symptomer: 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 glukokortikosteroidvirkninger som f.eks. hyperkorticisme og binyrebarksuppression.

Hvis Bufomix Easyhaler-behandling skal seponeres pga. for stor dosis af formoterol, bør der overvejes anden passende behandling med inhalationskortikosteroider.

**4.10 Udlevering**

B

**5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

**5.0 Terapeutisk klassifikation**

ATC-kode: R 03 AK 07. Midler mod obstruktiv lungesygdom: Adrenergica komb.m. corticosteroider/andre midler, ex. anticholinergica.

**5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

Virkningsmekanisme og farmakodynamiske virkningerBufomix Easyhaler indeholder formoterol og budesonid, som har forskellige virkningsmekanismer og viser additiv virkning i form af reduktion af astmaeksacerbationer. Budesonid og formoterols specifikke egenskaber gør, at kombinationen kan anvendes enten som vedligeholdelses- og behovsbehandling, 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 astmaeksacerbationer. 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 dilatation 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

*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 vedligeholdelsesdosis af budesonid/formoterol (2 inhalationer med 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 behovsbehandling*

I alt blev 12.076 astmapatienter inkluderet i 5 kliniske dobbelt-blindede studier af virkning og sikkerhed (4.447 blev randomiseret til budesonid/formoterol som vedligeholdelses- og behovsbehandling) i 6 eller 12 måneder. Patienterne skulle være symptomatiske til trods for daglig brug af inhalerede glukokortikosteroider.

Budesonid/formoterol som vedligeholdelses- og behovsbehandling gav statistisk signifikante og klinisk betydende reduktioner i svære eksacerbationer for alle sammenligninger i alle 5 studier. Dette var inklusive en sammenligning af budesonid/formoterol ved en højere vedligeholdelsesdosis med terbutalin efter behov (studie 735) og budesonid/formoterol ved samme vedligeholdelsesdosis med enten formoterol eller terbutalin efter behov (studie 734) (Tabel 2). I studie 735 var lungefunktion, symptomkontrol og forbrug af anfaldsmedicin ens i alle behandlingsgrupper. I studie 734 var symptomer og forbrug af anfaldsmedicin reduceret og lungefunktion forbedret, sammenlignet med begge sammenlignende behandlinger. I de 5 studier kombineret anvendte patienter, som fik budesonid/formoterol som vedligeholdelses- og behovsbehandling, i gennemsnit ingen inhalationer efter behov i 57 % af behandlingsdagene. Der var ikke tegn på toleranceudvikling med tiden.

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

| Studienr. Varighed  | Behandlingsgrupper | Antal | Svære eksacerbationera |
| --- | --- | --- | --- |
| Hændelser | Eksacerbationer/patientår |
| **Studie 735****6 måneder** | **Budesonid/formoterol 160/4,5 mikrog bd + efter behov**Budesonid/formoterol 320/9 mikrog bd + terbutalin 0,4 mg efter behovSalmeterol/fluticason 2 x 25/125 mikrog bd +terbutalin 0,4 mg efter behov | **1103**10991119 | **125 0,23b**173 0,32208 0,38 |
| **Studie 734****12 måneder** | **Budesonid/formoterol 160/4,5 mikrog bd + efter behov****Budesonid/formoterol** 160/4,5 mikrog bd + formoterol 4,5 mikrog efter behov**Budesonid/formoterol** 160/4,5 mikrog bd + terbutalin 0,4 mg efter behov | **1107**11371138 | **194 0,19b**296 0,29377 0,37 |

a Hospitalsindlæggelse/skadestuebehandling 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, som opsøgte lægen på grund af akutte astmasymptomer, gav budesonid/formoterol hurtig og effektiv lindring af bronkokonstriktionen svarende til salbutamol og formoterol.

**5.2 Farmakokinetiske egenskaber**

*Absorption*Bufomix Easyhalers og Symbicort Turbuhalers som fast dosiskombination af budesonid og formoterol har vist sig at være bioækvivalente med hensyn til den totale systemiske eksponering og eksponering gennem lungerne. Symbicort Turbuhalers fastdosis­kombination 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 dosiskombination 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 dosiskombination. For budesonid var AUC lidt højere, absorptionshastigheden hurtigere og den maksimale plasmakoncentration højere efter administration af den faste dosiskombination. For formoterol var den maksimale plasmakoncentration den samme efter administration af den fastdoserede 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 samme 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. Fordelingsvolumen 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 hovedsageligt 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 deplaceringsreaktioner 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 clearance (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-linearitet
Systemisk eksponering for både budesonid og formoterol korrelerer på lineær vis med den administrerede dosis.

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 tidlig postnatal overlevelse og fødselsvægt. Disse dyreeksperimentielle resultater synes dog ikke at være relevante for mennesker.

**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 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**

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

For opbevaringsbetingelser efter første anbrud, se pkt. 6.3.

**6.5 Emballagetyper og pakningsstørrelser**

Flerdosis-pulverinhalatoren består af syv dele af plast og en fjeder af rustfri stål. Inhalatorens plastdele består af: polybutylenterepthalat, lavdensitetspolyethylen, polycarbonat, styrenbutadien, polypropylen. Inhalatoren er forseglet i en laminatpose og pakket i en papæske med eller uden et beskyttelseshylster (polypropylen og termoplastiske elastomere).

Pakninger:

60 doser

60 doser + beskyttelseshylster

120 doser

120 doser + beskyttelseshylster

180 doser (3 x 60 doser)

360 doser (3 x 120 doser)

Ikke alle pakningsstørrelser 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)**

55886

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

7. maj 2014

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

29. juli 2021