

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Bufomix Easyhaler 80 mikrogramů/4,5 mikrogramů prášek k inhalaci

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna podaná dávka (dávka, která je uvolněna přes náustek) obsahuje: budesonidum 80 mikrogramů a formoteroli fumaras dihydricus 4,5 mikrogramu/dávka.

S dávkovačem Easyhaler obsahuje jedna podaná dávka (vdechnutá) stejné množství léčivých látek jako dávka odměřená (v zásobníku).

Pomocná látka se známým účinkem: monohydrát laktosy 4 000 mikrogramů v jedné podané dávce.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Prášek k inhalaci v inhalátoru odměřujícím dávku (Easyhaler).
Bílý až nažloutlý prášek.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Bufomix Easyhaler 80 mikrogramů / 4,5 mikrogramů je indikován k léčbě dospělých, dospívajících a dětí od 6 let věku.

Bufomix Easyhaler 80 mikrogramů / 4,5 mikrogramů je indikován k pravidelné léčbě pacientů s astmatem, u kterých je vhodné použití kombinované léčby (inhalační kortikosteroid a dlouhodobě působící β_2 -sympatomimetikum):

- pacienti, kteří nejsou adekvátně kontrolováni inhalačními kortikosteroidy a „podle potřeby“ podávanými krátkodobě působícími β_2 -sympatomimetiky.
- nebo
- pacienti již dobře kontrolování kombinací inhalačního kortikosteroidu a dlouhodobě působícího β_2 -sympatomimetika.

Poznámka: Bufomix Easyhaler 80 mikrogramů / 4,5 mikrogramů není vhodný pro pacienty s těžkým astmatem.

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Astma

Bufomix Easyhaler není určen k zahajovací léčbě astmatu. Dávkování složek přípravku Bufomix Easyhaler je individuální a má být upraveno s ohledem na závažnost onemocnění. Toto je třeba mít na paměti v době, kdy se léčba kombinovaným přípravkem zahajuje, ale i v době, kdy dochází k nastavení

udržovací dávky. Pokud léčba pacienta vyžaduje kombinaci dávek, kterou nelze pomocí tohoto kombinovaného přípravku dosáhnout, je třeba předepsat vhodné dávky β_2 -sympatomimetika a/nebo kortikosteroidu v jednotlivých inhalátorech.

Dávka přípravku má být titrována na nejnižší možnou dávku, při které je zachována účinná kontrola symptomů onemocnění. Lékař má pacienta pravidelně sledovat tak, aby dávkování přípravku Bufomix Easyhaler bylo stále optimální. Pokud je astma dlouhodobě kontrolováno i nejnižší doporučenou dávkou přípravku, lze v dalším kroku uvažovat o podávání samotného inhalačního kortikosteroidu.

Bufomix Easyhaler lze podávat podle dvou léčebných přístupů:

A. Udržovací léčba: Bufomix Easyhaler je podáván pravidelně jako udržovací léčba se zvláštním bronchodilatanciem s rychlým nástupem účinku jako úlevovou léčbou.

B. Udržovací a úlevová léčba: Bufomix Easyhaler je podáván pravidelně jako udržovací léčba a dle potřeby podle symptomů.

A. Udržovací léčba

Pacienti mají být poučeni, že musí mít úlevovou medikaci, tj. bronchodilatancium s rychlým nástupem účinku vždy k dispozici.

Doporučené dávky:

Dospělí (od 18 let věku): 1-2 inhalace dvakrát denně. Někteří pacienti mohou potřebovat až maximálně 4 inhalace dvakrát denně.

Dospívající (12 až 17 let věku): 1-2 inhalace dvakrát denně.

Děti (od 6 let věku): 2 inhalace dvakrát denně.

V klinické praxi, pokud je dosaženo kontroly symptomů astmatu při dávkování dvakrát denně, je při titraci dávky na nejnižší účinnou dávku možno uvažovat i o podávání přípravku Bufomix Easyhaler jednou denně, pokud je předepisující lékař přesvědčen, že dlouhodobě působící bronchodilatancium v kombinaci s inhalačním kortikosteroidem je potřebné k udržení kontroly astmatu.

Zvýšená spotřeba krátkodobě působícího bronchodilatancia ukazuje na zhoršení astmatu a má být přehodnocena léčba astmatu.

Děti do 6 let věku: Vzhledem k omezenému množství údajů se nedoporučuje podávat Bufomix Easyhaler 80 mikrogramů / 4,5 mikrogramů dětem mladším 6 let.

B. Udržovací a úlevová léčba

Pacienti používají denně udržovací dávku přípravku Bufomix Easyhaler a dále Bufomix Easyhaler dle potřeby podle symptomů. Pacienti mají být poučeni, že musí mít Bufomix Easyhaler k úlevovému použití vždy k dispozici.

Udržovací a úlevová léčba má být zvažována především u pacientů:

- s neadekvátní kontrolou astmatu, kteří často potřebují úlevovou léčbu.
- u kterých vyžadovala exacerbace astmatu v minulosti lékařský zásah.

Pacienti, kteří často používají vyšší počet dávek přípravku Bufomix Easyhaler dle potřeby, mají být pečlivě sledováni pro možnost rozvoje nežádoucích účinků závislých na dávce.

Doporučené dávky:

Dospělí a dospívající (od 12 let věku): Doporučená udržovací dávka je 2 inhalace denně, podaná buď jako jedna inhalace ráno a jedna inhalace večer, nebo 2 inhalace ráno či večer. Pacient má inhalovat

další 1 dávku dle potřeby podle symptomů. Pokud symptomy přetrvávají i po několika minutách po podání, je třeba inhalovat další dávku. Nemá se inhalovat více než 6 dávek najednou

Obvykle není potřeba inhalovat více než 8 dávek za den, ale po omezenou dobu lze připustit i 12 inhalací za den. Pacientům, kteří používají více než 8 inhalací za den, má být důrazně doporučeno, aby vyhledali lékařskou pomoc. Lékař má zhodnotit stávající léčbu astmatu a znovu nastavit udržovací léčbu.

Děti do 12 let věku: Udržovací a úlevová léčba není pro děti doporučena.

Všeobecné informace

Zvláštní skupiny pacientů:

U starších pacientů nejsou žádné zvláštní požadavky ohledně dávkování. Nejsou dostupné žádné údaje o použití přípravku Bufomix Easyhaler u pacientů s poruchou funkce jater nebo ledvin. Vzhledem k tomu, že budesonid i formoterol jsou metabolizovány v játrech, lze očekávat zvýšenou expozici u pacientů s těžkou cirhózou jater.

Způsob podání

Inhalační podání.

Doporučení pro správné použití přípravku Bufomix Easyhaler:

Inhalátor je aktivován nádechem, tj. léčivé látky se dostávají do plic spolu se vdechovaným vzduchem, jakmile se pacient nadechne přes náustek inhalátoru.

Poznámka: Je důležité upozornit pacienta na nutnost:

- pečlivě se seznámit s návodem k použití obsaženém v příbalové informaci, která je přiložena k inhalátoru Bufomix Easyhaler.
- před každou inhalací inhalátor protřepat a stisknout horní část inhalátoru.
- nadechovat se přes náustek zhluboka a silně tak, aby se do plic dostala optimální dávka.
- nikdy nevydechovat přes náustek, to by totiž snížilo podávanou dávku. Pokud dojde k výdechu do inhalátoru, pacient je poučen, aby poklepal náustkem o desku stolu nebo dlaň, aby se uvolnil přichycený prášek. Poté může pokračovat v používání přípravku.
- nikdy nestisknout inhalátor před nadechnutím více než jednou. Pokud se tak stane, pacient je poučen, aby poklepal náustkem o desku stolu nebo dlaň, aby se uvolnil přichycený prášek. Poté může pokračovat v používání přípravku.
- po inhalaci vždy nasadit kryt náustku (a ochranné pouzdro, pokud se používá), aby se zabránilo nechtěnému stisknutí inhalátoru (mohlo by způsobit buď nižší, nebo vyšší dávku při dalším použití).
- vypláchnout si ústa vodou po každé inhalaci udržovací dávky, aby se minimalizovalo riziko vzniku orofaryngeálního sooru. Pokud dojde k výskytu orofaryngeálního sooru, pacienti si mají vypláchnout ústa vodou také po každé inhalaci dle potřeby.
- v pravidelných intervalech čistit náustek suchým hadříkem. Nikdy k čištění nepoužívat vodu, protože prášek je citlivý na vlhkost.
- nahradit přípravek Bufomix Easyhaler, pokud počítadlo ukazuje nulu, a to i pokud je prášek stále v inhalátoru viditelný.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivé látky nebo na pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1 (laktosa, která obsahuje malá množství mléčných proteinů).

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Při přerušování léčby se doporučuje vysazovat přípravek postupně a nikoliv náhle.

Pokud pacient pokládá léčbu za neúčinnou, nebo je nutné podávat vyšší než nejvyšší doporučené dávky přípravku Bufomix Easyhaler, musí vyhledat lékařskou pomoc (viz bod 4.2). Náhlé a progredující

zhoršování kontroly astmatu potenciálně ohrožuje život pacienta a je nutné neodkladné lékařské vyšetření. V této situaci je třeba uvažovat o zintenzivnění léčby kortikosteroidy, např. nasazením perorálních kortikosteroidů nebo antibiotické léčby, pokud je přítomna infekce.

Pacienti mají být poučeni, aby měli úlevovou medikaci vždy k dispozici, buď Bufomix Easyhaler (pokud je používán k udržovací i úlevové léčbě) nebo bronchodilatancium s rychlým nástupem účinku (u všech pacientů, kteří používají Bufomix Easyhaler pouze k udržovací léčbě).

Pacienti mají být poučeni, aby používali předepsanou udržovací dávku přípravku Bufomix Easyhaler i v období, kdy jsou bez příznaků základního onemocnění. Profylaktické použití přípravku Bufomix Easyhaler, např. před fyzickou zátěží, nebylo studováno. Dávky úlevové medikace přípravkem Bufomix Easyhaler jsou určeny ke kontrole symptomů astmatu a nikoliv k profylaxi, např. před fyzickou zátěží. K takovému použití má být zváženo bronchodilatancium s rychlým nástupem účinku.

Jakmile je dosaženo kontroly symptomů astmatu, je na místě uvažovat o postupném snižování dávky přípravku Bufomix Easyhaler. Přitom je důležité pravidelně sledovat léčbu pacienta. Cílem je podávat nejnižší účinnou dávku přípravku Bufomix Easyhaler (viz bod 4.2).

Léčba přípravkem Bufomix Easyhaler nemá být zahajována v průběhu exacerbace a při výrazném či akutním zhoršení astmatu.

Závažné, s astmatem související, nežádoucí účinky a exacerbace se mohou objevit v průběhu léčby přípravkem Bufomix Easyhaler. Pacienti mají být poučeni, že je třeba pokračovat v léčbě a současně vyhledat lékařskou pomoc v případě, že se příznaky astmatu nedaří kontrolovat či se dokonce zhoršují po zahájení léčby přípravkem Bufomix Easyhaler.

Inhalační léčba může někdy vyvolat paradoxní bronchospasmus s náhlým zesílením sípoty a dušností po inhalaci. Pokud dojde u pacienta k projevům paradoxního bronchospasmu, je třeba léčbu přípravkem Bufomix Easyhaler ihned ukončit, pacienta vyšetřit a pokud je to nezbytné, zahájit alternativní léčbu. Paradoxní bronchospasmus odpovídá na bronchodilatancium s rychlým nástupem účinku a má být léčen okamžitě (viz bod 4.8).

Inhalační kortikosteroidy mohou mít systémové účinky, zvláště pokud jsou podávány ve vysokých dávkách po dlouhou dobu. Tyto účinky jsou daleko méně pravděpodobné při inhalačním podávání ve srovnání s perorálním podáním kortikosteroidů. Možné systémové účinky zahrnují Cushingův syndrom, Cushingoidní rysy, potlačení činnosti kůry nadledvin, zpomalení růstu u dětí a dospívajících, snížení kostní minerální denzity, kataraktu a glaukomu. Vzácněji se může objevit celá řada účinků na psychiku nebo chování zahrnujících psychomotorickou hyperaktivitu, poruchy spánku, úzkost, depresi nebo agresi (zvláště u dětí) (viz bod 4.8).

U systémového i lokálního použití kortikosteroidů může být hlášena porucha zraku. Pokud se u pacienta objeví symptomy, jako je rozmazané vidění nebo jiné poruchy zraku, má být zváženo odeslání pacienta k očnímu lékaři za účelem vyšetření možných příčin, mezi které patří katarakta, glaukom nebo vzácná onemocnění, např. centrální serózní chorioretinopatie (CSCR), která byla hlášena po systémovém i lokálním použití kortikosteroidů.

Potenciální vliv na kostní denzitu má být brán v úvahu zvláště u pacientů s rizikovými faktory pro osteoporózu a současně léčených vysokými dávkami přípravku po delší období. Dlouhodobé studie s inhalačním budesonidem u dětí na průměrné denní dávce 400 mikrogramů (odměřená dávka) a u dospělých na průměrné denní dávce 800 mikrogramů (odměřená dávka) neprokázaly významný vliv na kostní minerální denzitu. Nejsou dostupné informace pro vyšší dávky.

Pokud existuje podezření, že funkce nadledvin je po předchozí léčbě systémovými steroidy snížena, je třeba těmto pacientům věnovat zvýšenou pozornost při převodu na Bufomix Easyhaler.

Přínosem inhalačního budesonidu by měla být minimální potřeba perorálních steroidů. Ovšem pacienti převádění z perorálních steroidů mohou mít sníženou rezervu kůry nadledvin, někdy přetrvávající značně dlouho. Obnovení stavu může trvat značně dlouho po ukončení léčby perorálními steroidy, a tedy pacienti závislí na perorálních steroidech převedení na inhalační budesonid mohou mít riziko poruchy funkce nadledvin po značně dlouhou dobu. V takovém případě je třeba pravidelně kontrolovat funkci osy hypotalamus-hypofýza-nadledviny.

Dlouhodobá léčba vysokými dávkami inhalačních kortikosteroidů, zvláště dávkami vyššími než doporučenými, může vést ke klinicky významné supresi kůry nadledvin. V období zvýšeného stresu, jako je např. těžká infekce nebo elektivní chirurgický zákrok, je třeba uvažovat o přidavné dávce systémových kortikosteroidů. Náhlé snížení dávky steroidů může vyvolat akutní adrenální krizi. Příznaky a známky, které lze pozorovat v průběhu této krize jsou poněkud špatně vyjádřené, ale mohou zahrnovat anorexii, bolest břicha, ztrátu tělesné hmotnosti, únavu, bolest hlavy, nauzeu, zvracení, sníženou úroveň vědomí, záchvaty, hypotenzi a hypoglykemii.

Léčba přídatnými systémovými steroidy nebo inhalačním budesonidem nemá být ukončena náhle.

V průběhu převodu z perorální léčby na přípravek Bufomix Easyhaler bude aktivita systémových steroidů obecně nižší, což se může projevit alergickými či artritickými příznaky, např. rinitidou, ekzémem a bolestí svalů a kloubů. V těchto případech je třeba zahájit specifickou léčbu. Obecně lze uvažovat o nedostatečném účinku glukokortikoidů v těch vzácných případech, kdy se objeví příznaky jako je únava, bolest hlavy, nauzea a zvracení. V těchto případech je někdy nezbytné dočasně zvýšit dávku perorálních glukokortikoidů.

K minimalizaci rizika orofaryngeální kandidové infekce se doporučuje vypláchnout ústa vodou po každé inhalaci udržovací dávky přípravku (viz bod 4.8). Pokud dojde k výskytu orofaryngeálního sooru, pacienti si mají vypláchnout ústa vodou také po každé inhalaci dle potřeby.

Je třeba vyloučit současnou léčbu itrakonazolem, ritonavirem a jinými silnými inhibitory CYP3A (viz bod 4.5). Pokud to není možné, je třeba maximálně prodloužit časový interval mezi podáním interagujících léčiv. U pacientů užívajících silné inhibitory CYP3A4 se nedoporučuje přístup udržovací a úlevové léčby.

Bufomix Easyhaler je třeba podávat opatrně pacientům s tyreotoxikózou, feochromocytomem, diabetem mellitem, neléčenou hypokalemií, hypertrofickou obstrukční kardiomyopatií, idiopatickou subvalvulární stenózou aorty, těžkou hypertenzí, aneurysmatem a jinými závažnými kardiovaskulárními poruchami, např. ischemickou chorobou srdeční, tachyarytmií nebo těžkým srdečním selháním.

Opatrně je třeba přistupovat k léčbě pacientů s prodlouženým intervalem QTc. Podávání formoterolu může vyvolat prodloužení intervalu QTc.

Potřebu podávat inhalační kortikosteroidy, resp. velikost podávané dávky, je nutné pečlivě přehodnotit u pacientů s aktivní či latentní formou plicní tuberkulózy, mykotickými a virovými infekcemi dýchacích cest.

Při vysokých dávkách β_2 -sympatomimetik se může vyvinout potenciálně závažná hypokalemie. Současná léčba β_2 -sympatomimetiky s léky, které mohou vyvolat hypokalemii nebo potencovat hypokalemický efekt, např. s xanthinovými deriváty, steroidy a diuretiky, může zvětšit možný hypokalemický účinek β_2 -sympatomimetik. Zvláštní opatrnost se doporučuje u pacientů s nestabilním astmatem s variabilní spotřebou úlevové medikace, u pacientů s akutním těžkým astmatem, neboť současná hypoxie může riziko hypokalemie zvýšit, a u pacientů s jinými onemocněními, při kterých dochází ke zvýšení pravděpodobnosti výskytu hypokalemie. Za těchto okolností se doporučuje monitorovat kalemii.

Podobně jako u všech β_2 -sympatomimetik je u diabetiků třeba myslet na dodatečnou kontrolu glykemie.

Bufomix Easyhaler obsahuje přibližně 4 mg laktosy v jedné inhalaci. Toto množství obvykle nevede k projevům nesnášenlivosti při intoleranci laktosy. Laktosa obsahuje malá množství mléčných proteinů, které mohou vyvolat alergickou reakci.

Pediatrická populace

Doporučuje se, aby lékař pravidelně sledoval růst u dětí a dospívajících, kteří používají dlouhodobě inhalační kortikosteroidy. Pokud dojde ke zpomalení růstu, léčba má být přehodnocena s cílem možného snížení dávky inhalačního kortikosteroidu na nejnižší dávku, na které je dosaženo efektivní kontroly astmatu, pokud je to možné. Vždy je nutné pečlivě zvážit přínos kortikosteroidní léčby a možné riziko zpomaleného růstu. Kromě toho je třeba zvážit odeslání pacienta ke specialistovi na pediatrická respirační onemocnění.

Omezené údaje z dlouhodobých klinických studií ukazují, že většina dětí a dospívajících léčených inhalačním budesonidem dorůstají v dospělosti do své normální výšky. Na počátku léčby (obvykle v průběhu prvního roku léčby) je však patrné přechodné zpomalení růstu (přibližně o 1 cm).

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Farmakokinetické interakce

Silné inhibitory CYP3A (např. ketokonazol, itrakonazol, vorikonazol, posakonazol, klarithromycin, telithromycin, nefazodon, kobicistat a inhibitory HIV proteázy) pravděpodobně značně zvyšují plazmatické hladiny budesonidu a souběžného podávání je třeba se vyvarovat. Pokud to není možné, má být časový interval mezi podáním inhibitoru a budesonidu co možná nejdelší (viz bod 4.4). U pacientů užívajících silné inhibitory CYP3A se nedoporučuje udržovací a úlevová léčba.

Silný inhibitor CYP3A4 ketokonazol, 200 mg jednou denně, zvýšil plazmatické hladiny souběžně podaného perorálního budesonidu (jednorázová dávka 3 mg) v průměru 6násobně. Když byl ketokonazol podán 12 hodin po podání budesonidu, byla koncentrace zvýšena v průměru pouze 3násobně, což ukazuje, že oddělené doby podání mohou snížit zvýšené plazmatické hladiny. Omezené údaje týkající se této interakce s vysokými dávkami inhalačního budesonidu ukazují, že může dojít ke značnému zvýšení plazmatických hladin (v průměru 4násobnému), pokud je itrakonazol, 200 mg jednou denně, podán souběžně s inhalačním budesonidem (jednorázová dávka 1000 µg).

Očekává se, že souběžná léčba s přípravky obsahujícími kobicistat, zvyšuje riziko systémových nežádoucích účinků. Je nutné vyvarovat se používání této kombinace, pokud přínos nepřeváží zvýšené riziko vzniku systémových nežádoucích účinků kortikosteroidů. V takovém případě je třeba pacienty sledovat z hlediska systémových nežádoucích účinků kortikosteroidů.

Farmakodynamické interakce

Beta-blokátory mohou oslabit nebo inhibovat účinek formoterolu. Přípravek Bufomix Easyhaler tedy nemá být podáván současně s beta-blokátory (včetně očních kapek), pokud k tomu nejsou vážné důvody.

Současná léčba s chinidinem, disopyramidem, prokainamidem, fenothiaziny, antihistaminiky (terfenadin) a tricyklickými antidepresivy může prodlužovat interval QTc, a tak zvyšovat riziko komorových arytmií.

Levodopa, L-thyroxin, oxytocin a alkohol navíc mohou mít negativní vliv na toleranci srdce k β_2 -sympatomimetikům.

Současná léčba inhibitory monoaminoxidázy včetně látek s podobnými vlastnostmi, jako je furazolidon a prokarbazin, může vyvolat hypertenzní reakce.

Existuje zvýšené riziko arytmií u pacientů, kterým je současně podávána anestezie halogenovanými uhlovodíky.

Současná léčba jinými beta-sympatomimetiky nebo anticholinergiky může mít potenciálně aditivní bronchodilatační účinek.

Hypokalemie může zvyšovat dispoziční k arytmiím u pacientů, kteří jsou léčeni digitalisovými glykosidy.

Hypokalemie může být výsledkem podávání β_2 -sympatomimetik a může být potencována souběžným podáváním xanthinových derivátů, kortikosteroidů a diuretik (viz bod 4.4).

U budesonidu a formoterolu nebyly pozorovány interakce s jinými léky používanými k léčbě astmatu.

Pediatrická populace

Studie interakcí byly provedeny pouze u dospělých.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Klinické údaje o použití přípravku Bufomix Easyhaler nebo současném použití formoterolu a budesonidu v průběhu těhotenství nejsou k dispozici. Údaje získané ze studie zaměřené na embryofetální vývoj u potkanů neukázaly žádný dodatečný účinek této kombinace.

Neexistují odpovídající klinické údaje hodnotící podávání formoterolu v průběhu těhotenství. Ve studiích na zvířatech měl formoterol při velmi vysokých systémových koncentracích nežádoucí účinky na reprodukci (viz bod 5.3).

Podávání inhalačního budesonidu přibližně u 2000 žen v průběhu těhotenství nevedlo ke zvýšení rizika teratogenity. Ve studiích na zvířatech bylo prokázáno, že podávání glukokortikoidů vede k vývoji malformací (viz bod 5.3). Při doporučeném dávkování je riziko u člověka nepravděpodobné.

Studie na zvířatech též prokázaly, že nadbytek glukokortikoidů prenatálně se podílí na zvýšení rizika zpomalení intrauterinního růstu, kardiovaskulárních onemocnění v dospělosti, trvalých změn hustoty receptorů pro glukokortikoidy, životního cyklu neurotransmiterů a chování, pokud došlo k expozici nižší než dávky, které mají teratogenní účinky.

Bufomix Easyhaler se má podávat v průběhu těhotenství pouze tehdy, pokud očekávaný přínos převáží potenciální rizika. Podávána má být nejnižší účinná dávka budesonidu potřebná k udržení adekvátní kontroly astmatu.

Kojení

Budesonid je vylučován do mateřského mléka. V rozmezí terapeutických dávek se nepředpokládá, že by došlo k ovlivnění kojence. Není známo, zda formoterol přechází do lidského mateřského mléka. V mateřském mléce potkanů bylo zjištěno malé množství formoterolu. O podávání přípravku Bufomix Easyhaler kojícím ženám lze uvažovat pouze tehdy, když očekávaný přínos pro matku převáží nad jakýmkoliv možným rizikem pro kojence.

Fertilita

Nejsou dostupné údaje o potenciálním vlivu budesonidu na fertilitu. Reprodukční studie u zvířat s formoterolem prokázaly při vysokých systémových expozicích poněkud sníženou fertilitu u samců potkanů (viz bod 5.3).

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Bufomix Easyhaler nemá žádný nebo má zanedbatelný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

4.8 Nežádoucí účinky

Protože Bufomix Easyhaler obsahuje budesonid i formoterol, může dojít ke stejnému typu nežádoucích účinků, jaké byly hlášeny pro tyto látky. Nebyl pozorován zvýšený výskyt nežádoucích účinků při současném podávání obou léčivých látek. Nejčastější nežádoucí účinky mající vztah k obsaženým léčivým látkám jsou předvídatelné farmakologické účinky β_2 -sympatomimetik, jako je třes a palpitace. Tyto nežádoucí účinky jsou mírné ve své intenzitě a obvykle odezní v průběhu několika dnů léčby. Nežádoucí účinky, které byly spojovány s budesonidem nebo formoterolem jsou uvedeny níže, seřazeny podle tříd orgánových systémů a frekvence. Frekvence jsou definovány následovně: velmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), méně časté ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$), vzácné ($\geq 10\ 000$ až $< 1/1\ 000$) a velmi vzácné ($< 1/10\ 000$).

Tabulka 1

Třídy orgánových systémů	Frekvence	Nežádoucí účinek
Infekce a infestace	Časté	Kandidové infekce orofaryngu.
Poruchy imunitního systému	Vzácné	Okamžité a pozdní hypersenzitivní reakce, např. exantém, kopřivka, svědění, dermatitida, angioedém a anafylaktická reakce.
Endokrinní poruchy	Velmi vzácné	Cushingův syndrom, suprese kůry nadledvin, zpomalení růstu, snížení kostní minerální denzity.
Poruchy metabolismu a výživy	Vzácné	Hypokalemie.
	Velmi vzácné	Hyperglykemie.
Psychiatrické poruchy	Méně časté	Agrese, psychomotorická hyperaktivita, úzkost, poruchy spánku.
	Velmi vzácné	Deprese, změny chování (zejména u dětí).
Poruchy nervového systému	Časté	Bolest hlavy, třes.
	Méně časté	Závratě.
	Velmi vzácné	Poruchy chuti.
Poruchy oka	Méně časté	Rozmazané vidění (viz také bod 4.4).
	Velmi vzácné	Katarakta a glaukom.
Srdeční poruchy	Časté	Palpitace.
	Méně časté	Tachykardie.
	Vzácné	Srdeční arytmie, např. fibrilace síní, supraventrikulární tachykardie, extrasystoly.
	Velmi vzácné	Angina pectoris, prodloužení intervalu QTc.
Cévní poruchy	Velmi vzácné	Kolísání krevního tlaku.
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	Časté	Mírné podráždění v krku, kašel, dysfonie včetně chraptotů.
	Vzácné	Bronchospasmus.
Gastrointestinální poruchy	Méně časté	Nauzea.
Poruchy kůže a podkožní tkáně	Méně časté	Modřiny.
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně	Méně časté	Svalové křeče.

Kandidové infekce v orofaryngu jsou důsledkem depozice léčiva. Pokud si bude pacient vyplachovat ústa vodou po každé inhalaci, dojde k minimalizaci rizika. Kandidové infekce orofaryngu obvykle reagují na lokální antimykotickou léčbu bez nutnosti přerušit léčbu inhalačními kortikosteroidy. Pokud dojde k výskytu orofaryngeálního sooru, pacienti si mají vypláchnout ústa vodou také po každé inhalaci dle potřeby.

Podobně jako při jiné inhalační léčbě se může velmi vzácně objevit paradoxní bronchospasmus, který postihuje méně než 1 z 10 000 pacientů. Projevuje se okamžitým zesílením sípotu a dušností bezprostředně po inhalaci. Paradoxní bronchospasmus reaguje na podání rychle působících inhalačních bronchodilatací a má být léčen okamžitě. Léčba přípravkem Bufomix Easyhaler má být okamžitě přerušena, pacient má být vyšetřen a má být zahájena alternativní léčba, pokud je to nezbytné (viz bod 4.4).

Mohou se vyskytnout systémové účinky inhalačních kortikosteroidů, zvláště při podávání vysokých dávek po dlouhou dobu. Tyto nežádoucí účinky jsou daleko méně pravděpodobné než u perorálních kortikosteroidů. Možné systémové účinky zahrnují Cushingův syndrom, Cushingoidní rysy, supresi kůry nadledvin, zpomalení růstu u dětí a dospívajících, snížení kostní minerální denzity, kataraktu a glaukomu. Může se vyskytnout také zvýšená citlivost k infekcím a snížená schopnost adaptace na stres. Tyto účinky jsou pravděpodobně závislé na dávce, době expozice, souběžné a dřívější expozici steroidům a individuální vnímavosti.

Léčba β_2 -sympatomimetiky může vést ke zvýšení hladin insulinu, volných mastných kyselin, glycerolu a ketolátek v krvi.

Pediatrická populace

Doporučuje se sledovat pravidelně výšku dětí, které jsou dlouhodobě léčeny inhalačními kortikosteroidy (viz bod 4.4).

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 48

100 41 Praha 10

Webové stránky: www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek

4.9 Předávkování

Předávkování formoterolem by pravděpodobně vedlo k projevům typickým pro β_2 -sympatomimetika: třes, bolest hlavy a palpitace. Příznaky z izolovaných hlášení jsou tachykardie, hyperglykemie, hypokalemie, prodloužení intervalu QTc, arytmie, nauzea a zvracení. Může být indikována podpůrná a symptomatická léčba. Dávka 90 mikrogramů formoterolu podaná v průběhu 3 hodin pacientům s akutní bronchiální obstrukcí nevedla ke zvýšení obav ohledně bezpečnosti.

Akutní předávkování budesonidem, dokonce i v nadměrných dávkách, se neočekává být klinickým problémem. Při chronickém používání nadměrných dávek se mohou vyskytnout systémové účinky glukokortikoidů, jako je hyperkorticismus a suprese kůry nadledvin.

Pokud musí být léčba přípravkem Bufomix Easyhaler vysazena kvůli předávkování formoterolem, je nutné zvážit poskytnutí vhodného inhalačního kortikosteroidu.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Léčiva k terapii onemocnění spojených s obstrukcí dýchacích cest: Sympatomimetika v kombinaci s kortikosteroidy nebo jinými léky, s výjimkou anticholinergik.

ATC kód: R03AK07

Mechanismus účinku a farmakodynamické účinky

Bufomix Easyhaler obsahuje formoterol a budesonid, které mají různý mechanismus účinku a vykazují aditivní účinky, pokud jde o snížení četnosti exacerbací astmatu. Specifické vlastnosti budesonidu a formoterolu umožňují buď použití k udržovací i úlevové léčbě, nebo k samotné udržovací léčbě astmatu.

Budesonid

Budesonid je glukokortikoid a pokud je podáván inhalační cestou má na dávce závislý protizánětlivý účinek v dýchacích cestách, který se projevuje zmírněním symptomů a snížením frekvence exacerbací astmatu. Inhalační budesonid má méně závažných nežádoucích účinků ve srovnání se systémovým podáním kortikosteroidů. Přesný mechanismus protizánětlivého účinku glukokortikoidů není znám.

Formoterol

Formoterol je selektivní β_2 -sympatomimetikum. Po inhalaci vyvolává rychlou a dlouhodobou relaxaci hladkého svalstva bronchů u pacientů s reverzibilní obstrukcí dýchacích cest. Bronchodilatační účinek je závislý na podané dávce, nastupuje 1-3 minuty po inhalaci. Přetrvává alespoň 12 hodin po podání jednorázové dávky.

Klinická účinnost a bezpečnost

Klinická účinnost budesonidu/formoterolu v udržovací léčbě

V klinických studiích u dospělých bylo prokázáno, že přidání formoterolu k budesonidu zlepšuje kontrolu příznaků astmatu i hodnoty plicních funkcí a snižuje počet exacerbací. Ve dvou 12týdenních studiích byl účinek budesonidu/formoterolu na plicní funkce stejný jako účinek prosté kombinace budesonid a formoterol a lepší než účinek samotného budesonidu. Ve všech léčebných ramenech byla používána krátkodobě působící β_2 -sympatomimetika dle potřeby. V průběhu sledování nedošlo ke snižování antiastmatického účinku.

Byly provedeny dvě 12týdenní klinické studie u dětí, ve kterých bylo celkem 265 dětí ve věku 6-11 let léčeno udržovací dávkou budesonidu/formoterolu (2 inhalace 80 mikrogramů/4,5 mikrogramů v jedné inhalaci dvakrát denně) a krátkodobě působícím β_2 -sympatomimetikem podle potřeby. V obou studiích došlo ve srovnání s odpovídající dávkou samotného budesonidu ke zlepšení plicních funkcí a léčba byla dobře tolerována.

Klinická účinnost budesonidu/formoterolu v udržovací a úlevové léčbě

V 5 dvojitě zaslepených klinických studiích v trvání 6 nebo 12 měsíců zaměřených na sledování účinnosti a bezpečnosti bylo zařazeno celkem 12 076 astmatických pacientů (z toho bylo 4 447 pacientů randomizováno k léčbě budesonidem/formoterolem v udržovací a úlevové léčbě). Zařazení byli symptomatictí pacienti bez ohledu na prováděnou léčbu inhalačními glukokortikoidy.

Podávání budesonidu/formoterolu v udržovací a úlevové léčbě vedlo ve všech pěti studiích ke statisticky i klinicky významnému poklesu počtu těžkých exacerbací. Toto srovnání zahrnovalo budesonid/formoterol ve vyšší udržovací dávce s terbutalinem jako úlevovou medikací (studie 735) a budesonid/formoterol ve stejné udržovací dávce buď s formoterolem, nebo terbutalinem jako úlevovou medikací (studie 734) (Tabulka 2). Ve studii 735 byly plicní funkce, kontrola symptomů a použití úlevové medikace podobné ve všech sledovaných skupinách. Ve studii 734 byly symptomy a použití úlevové medikace méně časté a plicní funkce zlepšené ve srovnání s oběma komparátory. Hodnocení všech pěti studií prokázalo, že pacienti léčení kombinací budesonid/formoterol v udržovací a úlevové léčbě nepotřebovali žádnou úlevovou medikaci průměrně v 57 % z celkového počtu dnů léčby. V průběhu sledování se neprokázal vývoj tolerance k prováděné léčbě.

Tabulka 2 Přehled těžkých exacerbací v klinických studiích

Studie č. Trvání	Léčebná skupina	n	Těžké exacerbace ^a	
			Počet	Počet/pacient orok
Studie 735 6 měsíců	budesonid/formoterol 160/4,5 µg 2x denně + dle potřeby	1103	125	0,23^b
	budesonid/formoterol 320/9 µg 2x denně + terbutalin 0,4 mg dle potřeby	1099	173	0,32
	salmeterol/flutikason 2x25/125 µg 2x denně + terbutalin 0,4 mg dle potřeby	1119	208	0,38
Studie 734 12 měsíců	budesonid/formoterol 160/4,5 µg 2x denně + dle potřeby	1107	194	0,19^b
	budesonid/formoterol 160/4,5 µg 2x denně + formoterol 4,5 µg dle potřeby	1137	296	0,29
	budesonid/formoterol 160/4,5 µg 2x denně + terbutalin 0,4 mg dle potřeby	1138	377	0,37

^a Definováno jako hospitalizace/léčba na jednotce intenzivní péče či léčba perorálními steroidy.

^b Snížení frekvence exacerbací je statisticky významné (P-hodnota < 0,01) pro obě srovnání.

Srovnatelná účinnost a bezpečnost u dospívajících a dospělých byla prokázána v 6 dvojité zaslepených studiích, včetně 5 studií zmíněných výše a v další studii s vyšší udržovací dávkou 160/4,5 mikrogramu, dvě inhalace dvakrát denně. Tato hodnocení byla provedena na celkem 14 385 pacientech s astmatem, z toho bylo 1 847 dospívajících. Počet dospívajících, kteří používali více než 8 inhalací alespoň jeden den v průběhu udržovací a úlevové léčby budesonidem/formoterolem byl omezený. Takové použití bylo málo časté.

V jiných 2 klinických studiích s pacienty, kteří vyhledali lékařskou péči v důsledku akutních symptomů astmatu, mělo podání budesonidu/formoterolu za následek rychlou a účinnou bronchodilataci podobně jako podání salbutamolu a formoterolu.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Bylo prokázáno, že fixní kombinace budesonid a formoterol přípravku Bufomix Easyhaler a přípravku Symbicort Turbuhaler jsou bioekvivalentní, pokud jde o celkovou systémovou expozici a expozici plícemi.

Bylo prokázáno, že fixní kombinace budesonid a formoterol přípravku Symbicort Turbuhaler a odpovídající monokomponentní přípravky jsou bioekvivalentní, pokud jde o systémovou expozici budesonidu a formoterolu. Nehledě na tuto skutečnost bylo po podání fixní kombinace pozorováno malé zvýšení suprese kortisolu ve srovnání s monokomponentními přípravky. Rozdíl není považován za klinicky významný z hlediska bezpečnosti přípravku.

Není důkaz o tom, že by docházelo k farmakokinetické interakci mezi budesonidem a formoterolem.

Farmakokinetické ukazatele léčivých látek byly srovnatelné po podání budesonidu a formoterolu jako monokomponentních přípravků a po podání fixní kombinace. U budesonidu ve fixní kombinaci byla zjištěna mírně vyšší hodnota AUC, vyšší rychlost absorpce a maximální plazmatická koncentrace. U formoterolu byla hodnota maximální plazmatické koncentrace podobná po podání ve fixní kombinaci.

Inhalační budesonid se rychle absorbuje a maximální plazmatické koncentrace je dosaženo v průběhu 30 minut po inhalaci. Průměrná plicní depozice budesonidu po inhalaci z práškového inhalátoru byla ve studiích 32-44 % podané dávky. Biologická dostupnost je přibližně 49 % z podané dávky. U dětí ve věku 6-16 let je plicní depozice při podání stejné dávky ve stejném rozmezí jako u dospělých. Výsledné plazmatické koncentrace nebyly stanoveny.

Inhalační formoterol se rychle absorbuje a maximální plazmatické koncentrace je dosaženo v průběhu 10 minut po inhalaci. Průměrná plicní depozice formoterolu po inhalaci z práškového inhalátoru byla ve studiích 28-49 % podané dávky. Biologická dostupnost formoterolu je asi 61 % z podané dávky.

Distribuce a biotransformace

Vazba na plazmatické bílkoviny je přibližně 50 % pro formoterol a 90 % pro budesonid. Distribuční objem je asi 4 l/kg pro formoterol a 3 l/kg pro budesonid. Formoterol je inaktivován konjugací (aktivní O-demetylovaný a deformatovaný metabolit vytvářejí farmakologicky neúčinné konjugáty). Budesonid podléhá extenzivní biotransformaci (přibližně 90 %) při prvním průchodu játry na metabolity s nízkou glukokortikoidní aktivitou. Glukokortikoidní aktivita hlavních metabolitů, 6 β -hydroxybudesonidu a 16 α -hydroxyprednisolonu, je menší než 1 % aktivity budesonidu. Nic nenaváděje tomu, že by mezi budesonidem a formoterolem docházelo k metabolické nebo jiné interakci.

Eliminace

Převážná část podané dávky formoterolu je přeměňována v játrech a poté se eliminuje ledvinami. Po inhalaci se 8 % až 13 % podané dávky formoterolu vylučuje močí v nezměněné formě. Formoterol má vysokou hodnotu systémové clearance (asi 1,4 l/min) a terminální eliminační poločas průměrně 17 hodin.

Budesonid je vylučován ve formě metabolitů tvořených převážně enzymovým systémem CYP3A4. Metabolity budesonidu jsou vylučovány močí jako takové nebo konjugované. V moči byla nalezena pouze nepatrná množství nezměněného budesonidu. Budesonid má vysokou hodnotu systémové clearance (asi 1,2 l/min) a plazmatický eliminační poločas po i.v. podání je v průměru 4 hodiny.

Není známa farmakokinetika budesonidu a formoterolu u dětí a pacientů s renálním selháním. U pacientů s onemocněním jater může být expozice budesonidu a formoterolu zvýšena.

Linearita/nelinearita

Systémová expozice budesonidu a formoterolu koreluje podle lineární závislosti s podanou dávkou.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Toxicita pozorovaná ve studiích na zvířatech s budesonidem, formoterolem nebo oběma látkami v kombinaci je výsledkem jejich zesíleného farmakologického účinku.

Ve studiích reprodukční toxicity u zvířat byly po podání kortikosteroidů jako je budesonid zjištěny malformace (rozštěp patra a malformace skeletu). Tyto experimentální výsledky u zvířat se však nezdají být relevantní pro člověka v rozmezí doporučených dávek. Studie reprodukční toxicity formoterolu odhalily poněkud sníženou fertilitu u samců potkanů při vysoké systémové expozici formoterolu, implantační ztráty, sníženou schopnost přežívání v časném postnatálním stádiu a nižší porodní hmotnost při značně vyšší systémové expozici ve srovnání s klinickou praxí. Tyto experimentální výsledky u zvířat se však nezdají být relevantní pro člověka.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Monohydrát laktosy (obsahuje mléčné proteiny).

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

2 roky

Po prvním otevření fóliového sáčku: 4 měsíce. Uchovávejte při teplotě do 25 °C. Chraňte před vlhkostí.

6.4 Zvláštní opatření pro uchování

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchování.

Podmínky uchování tohoto léčivého přípravku po jeho prvním otevření jsou uvedeny v bodě 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Vícedávkový inhalátor se skládá ze 7 plastových částí a z pružiny z nerezavějící oceli. Plastové části jsou z materiálů: polybutylentereftalát, polyethylen o nízké hustotě, polykarbonát, styren butadien, polypropylen. Inhalátor je uzavřený ve fóliovém sáčku a zabalený s ochranným pouzdem nebo bez pouzdra (PP a termoplastový elastomer) v papírové krabičce.

Balení:

Bufomix Easyhaler 80 mikrogramů / 4,5 mikrogramů

60 dávek

60 dávek + ochranné pouzdro

120 dávek

120 dávek + ochranné pouzdro

180 dávek (3 x 60 dávek)

360 dávek (3 x 120 dávek)

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Žádné zvláštní požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Orion Corporation

Orionintie 1

FI-02200 Espoo

Finsko

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

14/166/16-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 13.4.2016

Datum posledního prodloužení registrace: 25. 10. 2019

10. DATUM REVIZE TEXTU

22. 7. 2020