

## CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

### 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Bufomix Easyhaler, (320 mikrogramów + 9 mikrogramów)/dawkę inhalacyjną, proszek do inhalacji.

### 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda dawka dostarczana (dawka opuszczająca ustnik inhalatora) zawiera budezonid 320 mikrogramów/dawkę inhalacyjną i formoterolu fumaran dwuwodny 9 mikrogramów/dawkę inhalacyjną.

W przypadku inhalatora Easyhaler dostarczana dawka (z urządzenia dawkującego) zawiera podobną ilość substancji czynnej, co dawka odmierzona (z zasobnika).

Substancja pomocnicza o znanym działaniu: laktoza jednowodna (7 600 mikrogramów w dawce dostarczanej).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

### 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Proszek do inhalacji w inhalatorze z dozownikiem (Easyhaler).  
Proszek barwy białej do żółtawej.

### 4. SZCZEGÓLNE DANE KLINICZNE

#### 4.1 Wskazania do stosowania

##### **Astma**

Produkt leczniczy Bufomix Easyhaler wskazany jest u dorosłych i młodzieży (w wieku od 12 lat i starszej) w regularnym leczeniu astmy w przypadkach, kiedy wskazane jest zastosowanie leczenia skojarzonego (wziewny kortykosteroid i długo działający  $\beta_2$ -mimetyk):

- u pacjentów, u których wziewne kortykosteroidy wraz ze stosowanymi doraźnie  $\beta_2$ -mimetykami nie zapewniają wystarczającej kontroli
- lub
- u pacjentów, u których wystarczającą kontrolę zapewniają zarówno wziewne kortykosteroidy, jak i długo działające  $\beta_2$ -mimetyki.

##### **POChP (przewlekła obturacyjna choroba płuc)**

Bufomix Easyhaler jest wskazany do stosowania u dorosłych pacjentów w wieku 18 lat i starszych w objawowym leczeniu przewlekłej obturacyjnej choroby płuc (POChP) z natężoną objętością wydechową pierwszosekundową ( $FEV_1$ ) < 70% wartości należnej (po podaniu leku rozszerzającego oskrzela) i zaostrzeniami choroby w wywiadzie, pomimo regularnego leczenia lekami rozszerzającymi oskrzela (patrz również punkt 4.4 ).

#### 4.2 Dawkowanie i sposób podawania

##### Dawkowanie

##### **Astma**

Produkt leczniczy Bufomix Easyhaler nie jest przeznaczony do początkowej terapii astmy. Dawkowanie składników produktu leczniczego Bufomix Easyhaler jest ustalane dla danego pacjenta i powinno zostać

zmodyfikowane w zależności od nasilenia objawów choroby. Modyfikację dawki należy rozważyć nie tylko w przypadku rozpoczynania terapii złożonymi produktami leczniczymi, ale też w trakcie ustalania dawki podtrzymującej. Jeśli u danego pacjenta konieczne jest podanie dawek złożonego produktu leczniczego innych niż dostępne w inhalatorze zawierającym złożony produkt leczniczy, należy przepisać odpowiednie dawki  $\beta_2$ -mimetyków i (lub) kortykosteroidów w odrębnych inhalatorach.

#### *Zalecane dawki:*

*Dorośli (w wieku powyżej 18 lat):* 1 inhalacja dwa razy na dobę. Niektórzy pacjenci mogą potrzebować dawki do 2 inhalacji dwa razy na dobę.

*Młodzież (w wieku od 12 do 17 lat):* 1 inhalacja dwa razy na dobę.

Pacjenci powinni być regularnie badani przez lekarza lub świadczeniodawcę opieki zdrowotnej w celu utrzymania optymalnej dawki produktu leczniczego Bufomix Easyhaler. Dawkę należy ustalić na najniższym poziomie zapewniającym skuteczną kontrolę objawów. Po uzyskaniu długotrwałej kontroli przy najniższej zalecanej dawce kolejnym etapem powinno być sprawdzenie samego wziewnego kortykosteroidu.

W praktyce po uzyskaniu kontroli objawów, dzięki stosowaniu dwa razy na dobę, zmniejszenie dawki do najniższej dawki skutecznej może wiązać się ze stosowaniem produktu leczniczego Bufomix Easyhaler raz na dobę, jeśli w opinii lekarza długo działający lek rozszerzający oskrzela w połączeniu z kortykosteroidem podawanym wziewnie będzie niezbędny do utrzymania kontroli.

Rosnące wykorzystanie odrębnych szybko działających leków rozszerzających oskrzela wskazuje nasilenie choroby zasadniczej i uzasadnia ponowną ocenę terapii astmy.

*Dzieci (w wieku 6 lat oraz starsze):* Dla dzieci w wieku od 6 do 11 lat dostępny jest produkt o mniejszej mocy ((80 mikrogramów + 4,5 mikrogramów)/dawkę inhalacyjną).

*Dzieci w wieku poniżej 6 lat:* Produkt leczniczy Bufomix Easyhaler nie jest zalecany dla dzieci w wieku poniżej 6 lat.

Bufomix Easyhaler, (320 mikrogramów + 9 mikrogramów)/dawkę inhalacyjną, można stosować jedynie w terapii podtrzymującej.

Mniejsze moce produktu leczniczego (160 mikrogramów + 4,5 mikrogramów)/dawkę inhalacyjną oraz 80 mikrogramów + 4,5 mikrogramów)/dawkę inhalacyjną) są dostępne w celu stosowania w terapii podtrzymującej i łagodzącej objawy.

W przypadku dawek, których nie można osiągnąć z wykorzystaniem produktu leczniczego Bufomix Easyhaler dostępne są inne moce produktów leczniczych zawierających budezonid i formoterol.

## **POChP**

#### *Zalecane dawki:*

*Dorośli:* 1 inhalacja dwa razy na dobę.

## **Informacje ogólne**

#### *Specjalne grupy pacjentów:*

Nie istnieją specjalne wymagania dotyczące dawki u pacjentów w podeszłym wieku. Brak dostępnych danych dotyczących stosowania produktu leczniczego Bufomix Easyhaler u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby lub nerek. Ponieważ budezonid i formoterol są usuwane z ustroju głównie drogą metabolizmu wątrobowego, u pacjentów z ciężką postacią marskości wątroby można spodziewać się nasilonej ekspozycji.

## **Sposób podawania**

Podanie wziewne.

*Instrukcje dotyczące prawidłowego stosowania produktu leczniczego Bufomix Easyhaler:*

Inhalator napędzany jest wdechowym przepływem powietrza, co oznacza, że kiedy pacjent wdycha powietrze przez ustnik, substancja przedostaje się we wdychanym powietrzu do dróg oddechowych.

**Uwaga!** Należy pouczyć pacjenta, aby:

- dokładnie przeczytał instrukcję obsługi w ulotce dla pacjenta dołączonej do każdego opakowania produktu leczniczego Bufomix Easyhaler;
- wstrząsnął i uruchomił inhalator przed każdym użyciem;
- mocno i głęboko oddychał przez ustnik, aby zapewnić dostarczenie optymalnej dawki do płuc;
- nigdy nie wydychał powietrza przez ustnik, ponieważ spowoduje to zmniejszenie dawki dostarczonej. W takiej sytuacji należy postukać ustnikiem o stół lub dłoń w celu usunięcia proszku, a następnie powtórzyć procedurę dozowania;
- nigdy nie uruchamiał inhalatora więcej niż raz bez wdychania proszku. W takiej sytuacji należy postukać ustnikiem o stół lub dłoń w celu usunięcia proszku, a następnie powtórzyć procedurę dozowania;
- po użyciu zawsze zakładał osłonkę (i opakowanie ochronne, jeśli je używa), aby zapobiec przypadkowemu uruchomieniu inhalatora (co może doprowadzić do przedawkowania lub podania pacjentowi zbyt małej dawki przy kolejnym użyciu);
- wypłukał usta wodą po inhalacji dawki podtrzymującej. Pozwoli to zminimalizować ryzyko wystąpienia pleśniawek jamy ustnej i gardła. W razie wystąpienia pleśniawek pacjenci powinni także przepłukiwać usta po inhalacjach doraźnych;
- regularnie czyścił ustnik suchą szmatką. Do czyszczenia nie wolno używać wody, ponieważ proszek nie powinien stykać się z wilgocią;
- wymieniał inhalator Bufomix Easyhaler, kiedy licznik wskaże zero, nawet jeśli w inhalatorze nadal widoczny jest proszek.

### 4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancje czynne lub na substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1 (laktoza, która zawiera niewielkie ilości białek mleka).

### 4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Zaleca się stopniowe zmniejszanie dawki przed przerwaniem terapii. Leczenia nie należy przerywać nagle.

Jeśli pacjent uważa, że leczenie jest nieskuteczne lub przyjmuje najwyższą zalecaną dawkę produktu leczniczego Bufomix Easyhaler, powinien odbyć konsultację lekarską (patrz punkt 4.2). Rosnące wykorzystanie szybko działających leków rozszerzających oskrzela wskazuje nasilenie choroby zasadniczej i uzasadnia ponowną ocenę terapii astmy. Nagłe i postępujące pogorszenie kontroli objawów astmy lub POChP może zagrażać życiu. Pacjenta należy poddać pilnym badaniom lekarskim. W takiej sytuacji należy rozważyć zwiększenie dawki kortykosteroidów, np. cykl doustnych kortykosteroidów lub antybiotykoterapia, jeśli występuje zakażenie.

Pacjentom należy zalecić, aby zawsze posiadali dostępny lek stosowany doraźnie.

Pacjentom należy przypomnieć o konieczności stosowania produktu leczniczego Bufomix Easyhaler zgodnie z zaleceniami, także w okresie, kiedy objawy nie występują.

Po uzyskaniu kontroli objawów astmy można rozważyć stopniowe zmniejszanie dawki produktu leczniczego Bufomix Easyhaler. Ważne jest regularne monitorowanie pacjentów w trakcie redukcji dawki. Należy stosować najniższą skuteczną dawkę produktu leczniczego Bufomix Easyhaler (patrz punkt 4.2).

Terapii produktem leczniczym Bufomix Easyhaler nie należy rozpoczynać w okresie zaostrzenia lub w przypadku istotnego lub ostrego nasilenia objawów astmy.

W trakcie terapii produktem leczniczym Bufomix Easyhaler mogą wystąpić ciężkie reakcje niepożądane związane z astmą lub zaostrzenia. Pacjentom należy zalecić kontynuację leczenia i zasięgnięcie porady lekarskiej, jeśli po rozpoczęciu terapii produktem leczniczym objawy nasiliły się lub niemożliwa będzie ich kontrola.

Nie są dostępne dane z badań klinicznych oceniających stosowanie produktu leczniczego zawierającego budesonid i formoterol u pacjentów z POChP, u których przed podaniem leku rozszerzającego oskrzela wartość FEV<sub>1</sub> wynosiła >50% wartości należnej, a po podaniu leku rozszerzającego oskrzela <70% wartości należnej (patrz punkt 5.1).

Podobnie jak w przypadku innych terapii wziewnych, może wystąpić paradoksalny skurcz oskrzeli prowadzący do natychmiastowego nasilenia świszczącego oddechu i duszności po podaniu dawki. Jeśli u pacjenta wystąpi paradoksalny skurcz oskrzeli, terapię produktem leczniczym Bufomix Easyhaler należy niezwłocznie przerwać, pacjenta poddać badaniom i – w razie potrzeby – wdrożyć leczenie alternatywne. Paradoksalny skurcz oskrzeli reaguje na szybko działający wziewny lek rozszerzający oskrzela. Leczenie należy rozpocząć natychmiast (patrz punkt 4.8).

Wpływ układowy może wystąpić w przypadku wszystkich wziewnych kortykosteroidów, szczególnie w przypadku wysokich dawek podawanych przez długi czas. Prawdopodobieństwo wystąpienia takiego wpływu jest znacznie mniej prawdopodobne w przypadku terapii wziewnej niż doustnych kortykosteroidów. Do możliwych wpływów układowych należą: zespół Cushinga, objawy zespołu Cushinga, supresja nadnerczy, zahamowanie wzrostu u dzieci i młodzieży, zmniejszenie gęstości minerału kostnego, zaćma i jaskra oraz rzadziej szereg działań psychologicznych i behawioralnych, w tym nadaktywność psychoruchowa, zaburzenia snu, niepokój, depresja lub agresja (zwłaszcza u dzieci) (patrz punkt 4.8).

Zaburzenie widzenia może wystąpić w wyniku ogólnoustrojowego i miejscowego stosowania kortykosteroidów. Jeżeli u pacjenta wystąpią takie objawy, jak nieostre widzenie lub inne zaburzenia widzenia, należy rozważyć skierowanie go do okulisty w celu ustalenia możliwych przyczyn, do których może należeć zaćma, jaskra lub rzadkie choroby, takie jak centralna chorioretinopatia surowicza (CSCR), którą notowano po ogólnoustrojowym i miejscowym stosowaniu kortykosteroidów.

Należy uwzględnić potencjalny wpływ na gęstość mineralną kości, szczególnie u pacjentów przyjmujących duże dawki przez długi czas i u których współistnieją czynniki ryzyka osteoporozy. Długotrwałe badania dotyczące wziewnego budesonidu u dzieci przyjmujących dawkę dobową wynoszącą 400 mikrogramów (dawka odmierzona) lub u dorosłych przyjmujących dawkę dobową 800 mikrogramów (dawka odmierzona) nie wykazały istotnego wpływu na gęstość mineralną kości. Brak danych dotyczących wpływu większych dawek.

Jeśli z jakichkolwiek przyczyn należy podejrzewać zaburzenia czynności nadnerczy z powodu wcześniejszej ustrojowej terapii steroidami, należy zachować ostrożność w trakcie wdrażania terapii produktem leczniczym Bufomix Easyhaler.

Korzyści wziewnej terapii budesonidem minimalizują zwykle konieczność stosowania steroidów doustnych, jednakże pacjenci zmieniający terapię ze steroidów doustnych mogą być narażeni na zaburzenia rezerwy nadnerczowej przez dłuższy czas. Powrót do zdrowia może trwać dość długo po przerwaniu doustnej terapii steroidami. Dlatego też u pacjentów zależnych od steroidów, zmieniających terapię na wziewny budesonid, ryzyko zaburzenia czynności nadnerczy może utrzymywać się przez dłuższy czas. W takiej sytuacji należy regularnie monitorować funkcję osi podwzgórze-przysadka-nadnercza (HPA).

Długotrwała terapia dużymi dawkami wziewnych kortykosteroidów, szczególnie większymi niż dawki zalecane, może doprowadzić do klinicznie istotnej supresji nadnerczy. Dlatego też w okresach stresu, np. ciężkich zakażeń lub planowych operacji, należy rozważyć dodatkowe doustne zastosowanie kortykosteroidów. Nagłe ograniczenie dawki steroidów może wywołać ostry kryzys nadnerczy. Przedmiotowe i podmiotowe objawy, jakie mogą wystąpić w przypadku ostrego kryzysu nadnerczy, mogą nie być oczywiste, jednakże mogą należeć do nich: jadłowstręt, ból brzucha, utrata masy ciała, zmęczenie, ból głowy, nudności, wymioty, obniżenie poziomu świadomości, drgawki, niedociśnienie i niedocukrzenie.

Nie należy gwałtownie przerywać leczenia dodatkowymi steroidami ustrojowymi ani wziewnym budesonidem.

W okresie przejściowym pomiędzy leczeniem doustnym a terapią produktem leczniczym Bufomix Easyhaler obserwuje się zasadniczo słabsze ustrojowe działanie steroidów, co może doprowadzić do wystąpienia objawów alergicznych lub objawów ze strony stawów, np. zapalenia błony śluzowej nosa, egzemy oraz bólu mięśni i stawów. W przypadku takich zaburzeń należy wdrożyć leczenie swoiste. Ogólne niewystarczające działanie glikokortykosteroidów należy podejrzewać, jeśli w rzadko występujących przypadkach wystąpią takie objawy, jak zmęczenie, ból głowy, nudności i wymioty. W takich przypadkach niezbędne jest niekiedy tymczasowe zwiększenie dawki doustnych glikokortykosteroidów.

Aby zminimalizować ryzyko drożdżycy jamy ustnej i gardła (patrz punkt 4.8), pacjenta należy pouczyć o konieczności płukania jamy ustnej wodą po inhalacji dawki podtrzymującej.

Należy unikać jednoczesnej terapii itrakonazolem, rytonawirem lub innymi silnymi inhibitorami CYP3A (patrz punkt 4.5). Jeśli nie jest to możliwe, należy zachować jak najdłuższy odstęp pomiędzy dawkami leków powodujących interakcje.

Produkt leczniczy Bufomix Easyhaler należy stosować ostrożnie u pacjentów z tyreotoksykozą, guzem chromochłonnym, cukrzycą, nieleczoną hipokaliemią, przerostową kardiomiopatią zaporową, idiopatycznym podzastawkowym zwężeniem aorty, ciężkim nadciśnieniem, tętniakiem lub innymi ciężkimi chorobami układu krążenia, np. chorobą niedokrwienną serca, tachyarytmią lub ciężką niewydolnością serca.

Należy zachować ostrożność w przypadku leczenia pacjentów z wydłużonym odstępem QTc. Formoterol może indukować wydłużenie odstępu QTc.

Konieczność stosowania i dawkę wziewnych kortykosteroidów należy ponownie ocenić u pacjentów z czynną lub nieaktywną gruźlicą płuc oraz grzybiczymi i wirusowymi zakażeniami dróg oddechowych.

Duże dawki  $\beta_2$ -mimetyków mogą doprowadzić do ciężkiej hipokaliemii. Jednoczesna terapia  $\beta_2$ -mimetykami i lekami, które mogą wywoływać hipokaliemię lub nasilać efekt hipokaliemiczny, np. pochodnymi ksantyny, sterydami i diuretykami, może także nasilać efekt hipokaliemiczny  $\beta_2$ -mimetyków. Szczególną ostrożność zaleca się w przypadku niestabilnej dusznicy bolesnej i zmiennego stosowania przyjmowanych doraźnie leków rozszerzających oskrzela oraz ciężkiej postaci astmy, ponieważ ryzyko może zostać podwyższone w wyniku niedotlenienia i innych chorób, w przypadku których prawdopodobieństwo wystąpienia hipokaliemii jest podwyższone. W takich okolicznościach zaleca się monitorowanie stężeń potasu w surowicy.

Podobnie jak w przypadku wszystkich  $\beta_2$ -mimetyków, u pacjentów z cukrzycą należy rozważyć dodatkowe badania stężenia glukozy we krwi.

### Zapalenie płuc u pacjentów z POChP

U pacjentów z POChP otrzymujących wziewne kortykosteroidy zaobserwowano zwiększenie częstości występowania zapalenia płuc, w tym zapalenia płuc wymagającego hospitalizacji. Istnieją pewne dowody na zwiększone ryzyko wystąpienia zapalenia płuc wraz ze zwiększeniem dawki steroidów, ale nie zostało to jednoznacznie wykazane we wszystkich badaniach.

Nie ma jednoznacznych dowodów klinicznych na różnice między produktami zawierającymi wziewne kortykosteroidy, dotyczące stopnia ryzyka występowania zapalenia płuc.

Lekarze powinni szczególnie wnikliwie obserwować pacjentów z POChP, czy nie rozwija się u nich zapalenie płuc, ponieważ kliniczne objawy takich zakażeń oraz zaostrzenia POChP często się nakładają. Do czynników ryzyka zapalenia płuc u pacjentów z POChP należą aktualne palenie tytoniu, starszy wiek, niski wskaźnik masy ciała (BMI) i ciężka postać POChP.

Produkt leczniczy Bufomix Easyhaler zawiera około 8 mg laktozy na inhalację. Ilość ta nie wywołuje zwykle problemów u osób z nietolerancją laktozy. Substancja pomocnicza, laktoza, zawiera niewielkie ilości białek mleka, które mogą wywołać reakcję alergiczną.

## Dzieci i młodzież

Zaleca się regularne monitorowanie wzrostu dzieci otrzymujących długotrwałą terapię wziewnymi kortykosteroidami. W razie spowolnienia wzrostu terapię należy ponownie ocenić, mając na celu ograniczenie dawki wziewnego kortykosteroidu do dawki najniższej, o ile to możliwe, przy której utrzymana zostanie skuteczna kontrola objawów astmy. Należy ocenić zalety związane z terapią kortykosteroidami i potencjalne ryzyko zahamowania wzrostu. Należy także rozważyć skierowanie pacjenta do specjalisty pulmonologa dziecięcego.

Ograniczone dane z długotrwałych badań sugerują, że większość dzieci i młodzieży leczonych wziewnym budezonidem osiąga ostatecznie docelowy wzrost dorosły. Jednakże zaobserwowano, początkowo niewielkie, tymczasowe ograniczenie wzrostu (około 1 cm). Występuje to zazwyczaj w pierwszym roku terapii.

### **4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji**

#### *Interakcje farmakokinetyczne*

Silne inhibitory CYP3A (np. ketokonazol, itrakonazol, worykonazol, pozakonazol, klarytromycyna, telitromycyna, nefazodon, kobicystat oraz inhibitory proteazy HIV) mogą znacząco podwyższać stężenia budezonidu w osoczu i należy unikać ich jednoczesnego stosowania. Jeśli nie jest to możliwe, należy zachować jak najdłuższy odstęp pomiędzy dawkami inhibitora i budezonidu (patrz punkt 4.4).

Silny inhibitor CYP3A4, ketokonazol, w dawce dobowej 200 mg średnio sześciokrotnie zwiększał stężenia w osoczu podawanego jednocześnie doustnie budezonidu (dawka pojedyncza 3 mg). Kiedy ketokonazol podawano 12 godzin po budezonidzie, stężenie zwiększało się średnio 3-krotnie, co dowodzi, że osobne podawanie tych leków może zmniejszyć stężenia w osoczu. Ograniczone dane dotyczące tego rodzaju interakcji w przypadku wysokich dawek budezonidu wskazują, że istotne wzrosty stężeń w osoczu (średnio 4-krotne) mogą wystąpić po podaniu itrakonazolu, 200 mg raz na dobę, jednocześnie z wziewnym budezonidem (pojedyncza dawka 1 000 µg).

Spodziewane jest, że jednoczesne podawanie inhibitorów CYP3A, w tym produktów zawierających kobicystat, zwiększy ryzyko ogólnoustrojowych działań niepożądanych. Należy unikać łączenia leków, chyba że korzyść przewyższa zwiększone ryzyko ogólnoustrojowych działań niepożądanych związanych ze stosowaniem glikokortykosteroidów; w takim przypadku pacjenta należy obserwować w celu wykrycia ogólnoustrojowych działań glikokortykosteroidów.

#### *Interakcje farmakodynamiczne*

Beta-blokery mogą osłabiać lub hamować działanie formoterolu. Dlatego produktu leczniczego Bufomix Easyhaler nie należy podawać razem z beta-blokerami (w tym kroplami do oczu), o ile nie jest to wyraźnie uzasadnione.

Jednoczesna terapia chinidyną, dyzopiramidem, prokainamidem, pochodnymi fenotiazyny, lekami przeciwhistaminowymi (terfenadyną) oraz trójpierścieniowymi lekami przeciwdepresyjnymi może doprowadzić do wydłużenia odstępu QTc i zwiększyć ryzyko wystąpienia arytmii komorowych.

Ponadto lewodopa, L-tyroksyna, oksytocyna i alkohol mogą zaburzać tolerancję serca na  $\beta_2$ -sympatykomimetyki.

Jednoczesna terapia inhibitorami monoaminooksydazy, w tym lekami o właściwościach podobnych do furazolidonu i prokarbazyny, może przyspieszać reakcje nadwrażliwości.

Istnieje podwyższone ryzyko arytmii u pacjentów otrzymujących jednocześnie znieczulenie za pomocą fluorowcowanych węglowodorów.

Jednoczesne stosowanie innych beta-blokerów i leków przeciwcholinergicznym może mieć addycyjny efekt rozszerzający oskrzela.

Hipokaliemia może zwiększać predyspozycje w kierunku arytmii u pacjentów leczonych glikozydami naparstnicy.

Nie zaobserwowano interakcji budesonidu i formoterolu z innymi lekami stosowanymi w leczeniu astmy.

#### Dzieci i młodzież

Badania dotyczące interakcji przeprowadzono wyłącznie u dorosłych.

### **4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację**

#### Ciąża

Nie są dostępne dane kliniczne dotyczące ciąży i produktu leczniczego Bufomix Easyhaler lub jednoczesnego leczenia formoterolem i budesonidem. Dane z badania dotyczącego rozwoju zarodka i płodu u szczurów nie dostarczyły dowodów na addycyjny efekt tej kombinacji.

Brak wystarczających danych dotyczących stosowania formoterolu u kobiet w ciąży. W badaniach na zwierzętach formoterol wywierał niekorzystny wpływ na reprodukcję przy ekspozycji ustrojowej na bardzo wysokie stężenia (patrz punkt 5.3).

Dane dotyczące 2 000 ciąż, w przypadku których wystąpiła ekspozycja, nie zaobserwowano ryzyka teratogennego związanego z wziewnym budesonidem. W badaniach na zwierzętach wykazano, że glikokortykosteroidy wywołują wady rozwojowe (patrz punkt 5.3). Prawdopodobnie nie dotyczy to ludzi otrzymujących zalecane dawki.

W badaniach na zwierzętach zidentyfikowano także, że nadmiar glikokortykosteroidów w okresie prenatalnym związany jest ze zwiększonym ryzykiem wewnątrzmacicznego zahamowania wzrostu, chorób układu krążenia u dorosłych i trwałych zmian w gęstości receptorów glikokortykosteroidów; obrocie neurotransmiterów i zachowaniu przy ekspozycjach niższych od teratogennej zakresu dawki.

W trakcie ciąży produkt leczniczy Bufomix Easyhaler należy stosować wyłącznie, jeśli potencjalne korzyści przewyższają ryzyko. Należy stosować najmniejszą skuteczną dawkę budesonidu niezbędną do zapewnienia właściwej kontroli astmy.

#### Karmienie piersią

Budesonid i metabolity przenikają do mleka ludzkiego, ale w dawkach leczniczych produktu Bufomix Easyhaler nie przewiduje się ich wpływu na organizm noworodków i dzieci karmionych piersią. Nie wiadomo, czy formoterol i metabolity przenikają do mleka ludzkiego. U szczurów niewielkie ilości formoterolu wykryto w mleku matki. Należy podjąć decyzję, czy odstawić karmienie piersią, czy przerwać podawanie produktu Bufomix Easyhaler, biorąc pod uwagę korzyści z karmienia piersią dla dziecka i pozytywny efekt z leczenia dla matki.

#### Płodność

Brak dostępnych danych na temat wpływu budesonidu na płodność. Badania dotyczące wpływu formoterolu na reprodukcję u zwierząt wykazały nieznaczną redukcję płodności u samców szczurów przy dużej ekspozycji ustrojowej (patrz punkt 5.3).

### **4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn**

Bufomix Easyhaler nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

### **4.8 Działania niepożądane**

Ponieważ produkt leczniczy Bufomix Easyhaler zawiera budesonid i formoterol, mogą wystąpić takie same działania niepożądane, jak zgłaszane w przypadku tych substancji. Nie zaobserwowano zwiększenia częstości występowania działań niepożądanych po jednoczesnym podaniu obu substancji. Najczęstszymi działaniami niepożądanymi związanymi z lekiem są farmakologicznie przewidywalne działania niepożądane

terapii  $\beta_2$ -mimetykami, np. drżenie i palpacje. Są one zwykle łagodne i zazwyczaj ustępują w ciągu kilku dni terapii.

Działania niepożądane, które wiążano z budezonidem lub formoterolem, podano poniżej według klasyfikacji układów i narządów oraz częstości. Częstość ich występowania określono następująco: bardzo często ( $\geq 1/10$ ); często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ); niezbyt często ( $\geq 1/1\ 000$  do  $< 1/100$ ); rzadko ( $\geq 1/10\ 000$  do  $< 1/1\ 000$ ); bardzo rzadko ( $< 1/10\ 000$ ).

Tabela 1

<b>Klasyfikacja układów i narządów</b>	<b>Częstość</b>	<b>Działania niepożądane związane z lekiem</b>
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Często	Drożdżycza jamy ustnej i gardła, zapalenie płuc (u pacjentów z POChP)
Zaburzenia układu immunologicznego	Rzadko	Bezpośrednie lub opóźnione reakcje nadwrażliwości, np. wykwit, pokrzywka, świąd, zapalenie skóry, obrzęk naczyniowo-ruchowy i reakcja anafilaktyczna
Zaburzenia endokrynologiczne	Bardzo rzadko	Zespół Cushinga, supresja nadnerczy, zahamowanie wzrostu, zmniejszenie gęstości mineralnej kości
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Rzadko	Hipokaliemia
	Bardzo rzadko	Hiperglikemia
Zaburzenia psychiczne	Niezbyt często	Agresja, nadaktywność psychoruchowa, niepokój, zaburzenia snu
	Bardzo rzadko	Depresja, zmiany zachowania (głównie u dzieci)
Zaburzenia układu nerwowego	Często	Ból głowy, drżenie
	Niezbyt często	Zawroty głowy
	Bardzo rzadko	Zaburzenia smaku
Zaburzenia oka	Niezbyt często	Nieostre widzenie (patrz także punkt 4.4.)
	Bardzo rzadko	Zaćma i jaskra
Zaburzenia serca	Często	Kołatanie serca
	Niezbyt często	Częstoskurcz
	Rzadko	Zaburzenia rytmu serca, np. migotanie przedsionków, częstoskurcz nadkomorowy, skurcze dodatkowe
	Bardzo rzadko	Dusznicza bolesna, wydłużenie odstępu QTc
Zaburzenia naczyniowe	Bardzo rzadko	Wahania ciśnienia krwi
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Często	Łagodne podrażnienie gardła, kaszel, dysfonia, w tym chrypka
	Rzadko	Skurcz oskrzeli
Zaburzenia żołądka i jelit	Niezbyt często	Nudności
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Niezbyt często	Zasinienia
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Niezbyt często	Skurcze mięśni

Zakażenie drożdżakowe jamy ustnej i gardła pojawia się w wyniku odkładania się leku. Ryzyko można zminimalizować, zalecając pacjentowi płukanie jamy ustnej po każdej dawce podtrzymującej. Drożdżakowe zakażenie jamy ustnej i gardła ustępują zwykle po miejscowym leczeniu przeciwgrzybiczym bez konieczności przerywania terapii wziewnymi kortykosteroidami. Jeśli wystąpi zakażenie jamy ustnej i gardła, pacjenci powinni również płukać usta wodą po każdej inhalacji doraźnej.

Podobnie jak w przypadku innych terapii wziewnych, może wystąpić paradoksalny skurcz oskrzeli, który dotyczy mniej niż 1 na 10 000 osób i prowadzi do natychmiastowego nasilenia świszczącego oddechu i duszności po podaniu dawki. Paradoksalny skurcz oskrzeli ustępuje po szybko działającym wziewnym leku rozszerzającym oskrzela. Leczenie należy rozpocząć natychmiast. Stosowanie produktu leczniczego



Bufomix Easyhaler należy przerwać natychmiast, pacjenta należy poddać ponownym badaniom i w razie konieczności wdrożyć leczenie alternatywne (patrz punkt 4.4).

Wziewne kortykosteroidy mogą wywierać działanie układowe, szczególnie w dużych dawkach przyjmowanych przez długi czas. Prawdopodobieństwo wystąpienia takiego wpływu jest znacznie mniej prawdopodobne niż w przypadku doustnych kortykosteroidów. Do możliwych wpływów układowych należą: zespół Cushinga, objawy zespołu Cushinga, supresja nadnerczy, zahamowanie wzrostu u dzieci i młodzieży, zmniejszenie gęstości mineralnej kości, zaćma i jaskra. Może także wystąpić zwiększona podatność na zakażenia i zaburzenie zdolności do przystosowania się do stresu. Wpływy te zależą prawdopodobnie od dawki, czasu ekspozycji, jednoczesnej i wcześniejszej ekspozycji na steroidy oraz wrażliwości danego pacjenta.

Leczenie  $\beta_2$ -mimetykami może doprowadzić do wzrostu stężenia insuliny, wolnych kwasów tłuszczowych, glicerolu i ciał ketonowych we krwi.

#### Dzieci i młodzież

Zaleca się regularne monitorowanie wzrostu dzieci otrzymujących długotrwałą terapię wziewnymi kortykosteroidami (patrz punkt 4.4).

#### Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych,

Al. Jerozolimskie 181C,

02-222 Warszawa,

tel.: + 48 22 49 21 301

faks: + 48 22 49 21 309

Strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

## **4.9 Przedawkowanie**

Przedawkowanie formoterolu mogłoby doprowadzić do wystąpienia działań niepożądanych typowych dla  $\beta_2$ -mimetyków: drżenia, bólu głowy i kołatania serca. Objawami zgłaszanymi w pojedynczych przypadkach były: częstoskurcz, hiperglikemia, hipokaliemia, wydłużenie odstępu QTc, arytmia, nudności i wymioty. Wskazane może być leczenie podtrzymujące i objawowe. Dawka 90 mikrogramów, podana w ciągu trzech godzin u pacjentów z ostrą niedrożnością płuc, nie wzbudziła wątpliwości dotyczących bezpieczeństwa.

Ostre przedawkowanie budezonidu, nawet po podaniu bardzo dużych dawek, nie powinno stanowić problemu klinicznego. W przypadku przewlekłego stosowania bardzo wysokich dawek mogą wystąpić ustrojowe wpływy glikokortykosteroidów, np. nadczynność kory nadnerczy i supresja nadnerczy.

Jeśli terapia produktem leczniczym Bufomix Easyhaler ma zostać przerwana z powodu przedawkowania formoterolu, należy rozważyć zapewnienie odpowiedniej terapii kortykosteroidami.

## **5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE**

### **5.1 Właściwości farmakodynamiczne**

Grupa farmakoterapeutyczna: leki stosowane w chorobach obturacyjnych dróg oddechowych: leki adrenergiczne w połączeniu z kortykosteroidami lub innymi lekami, wyłączając leki antycholinergiczne.

Kod ATC: R03AK07

### Mechanizm działania i działanie farmakodynamiczne

Produkt leczniczy Bufomix Easyhaler zawiera formoterol i budesonid, których mechanizm działania jest różny i które wykazują efekt addycyjny w zakresie łagodzenia zaostrzeń astmy. Mechanizmy działania obu substancji opisano poniżej.

#### *Budesonid*

Budesonid jest glikokortykosteroidem, który, podawany wziewnie, wykazuje zależne od dawki działanie przeciwzapalne w drogach oddechowych, co prowadzi do złagodzenia objawów i mniejszej liczby zaostrzeń astmy. Wziewny budesonid powoduje mniej ciężkie działania niepożądane niż ustrojowe kortykosteroidy. Dokładny mechanizm odpowiedzialny za przeciwzapalne działanie glikokortykosteroidów jest nieznan.

#### *Formoterol*

Formoterol to selektywny  $\beta_2$ -mimetyk, który po podaniu drogą wziewną prowadzi do szybkiego i długotrwałego rozluźnienia mięśni gładkich oskrzeli u pacjentów z odwracalnym zwężeniem dróg oddechowych. Efekt rozszerzający oskrzela zależy od dawki, przy czym początek działania następuje w ciągu 1–3 minut. Po podaniu pojedynczej dawki efekt ten utrzymuje się przez co najmniej 12 godzin.

### Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

#### **Astma**

Badania kliniczne u osób dorosłych wykazały, że dodanie formoterolu do budesonidu łagodziło objawy astmy i poprawiało czynność płuc, a także prowadziło do ograniczenia zaostrzeń. W dwóch 12-tygodniowych badaniach wpływ budesonidu i formoterolu na czynność płuc był tożsamy z obserwowanym po podaniu budesonidu i formoterolu oddzielnie i był silniejszy niż występujący po podaniu budesonidu w monoterapii. Wszystkie grupy terapeutyczne przyjmowały doraźnie krótko działający  $\beta_2$ -mimetyk. Nie zaobserwowano tłumienia działania przeciwastmatycznego w miarę upływu czasu.

Dwa 12-tygodniowe badania pediatryczne przeprowadzono u 265 dzieci w wieku 6–11 lat leczonych podtrzymującą dawką budesonidu i formoterolu (2 inhalacje (80 mikrogramów + 4,5 mikrograma)/dawkę inhalacyjną, dwa razy na dobę) i doraźnie krótko działającym beta-mimetykiem. W obu badaniach czynność płuc uległa poprawie, a leczenie było dobrze tolerowane w porównaniu do porównywalnej dawki budesonidu w monoterapii.

#### **POChP**

W dwóch trwających 12 miesięcy badaniach oceniano wpływ na czynność płuc i częstość zaostrzeń choroby (definiowanych jako cykle leczenia doustnymi steroidami i (lub) antybiotykami i (lub) hospitalizacja) u pacjentów z umiarkowaną do ciężkiej postacią POChP. Kryterium włączenia do obu badań była wartość  $FEV_1 < 50\%$  wartości należnej przed podaniem leku rozszerzającego oskrzela. Mediana wartości  $FEV_1$  przy włączeniu do badania (po podaniu leku rozszerzającego oskrzela) wynosiła 42% wartości należnej. Średnia liczba zaostrzeń w roku (zgodnie z powyższą definicją) była istotnie mniejsza po zastosowaniu budesonidu z formoterolem w porównaniu z grupą stosującą sam formoterol lub placebo (średnio 1,4 w porównaniu z 1,8-1,9 w grupie placebo lub formoterolu). Średnia liczba dni przyjmowania doustnych kortykosteroidów w przeliczeniu na 1 pacjenta podczas 12 miesięcy badania była nieznacznie mniejsza w grupie stosującej budesonid z formoterolem (7-8 dni/pacjenta/rok w porównaniu z 11-12 dniami w grupie otrzymującej placebo i 9-12 dniami w grupie formoterolu). Nie wykazano przewagi budesonidu z formoterolem nad samym tylko formoterolem w odniesieniu do zmian parametrów czynności płuc, takich jak  $FEV_1$ .

## **5.2 Właściwości farmakokinetyczne**

### Wchłanianie

Wykazano, że produkty lecznicze Bufomix Easyhaler i Symbicort Turbuhaler, zawierające stałą dawkę budesonidu i formoterolu, są biorównoważne pod względem całkowitej ekspozycji ustrojowej i ekspozycji drogą płucną.

Wykazano, że produkt leczniczy Symbicort Turbuhaler, zawierający stałą dawkę budesonidu i formoterolu, oraz właściwe produkty proste są biorównoważne pod względem ekspozycji ustrojowej, odpowiednio na

budezonid i formoterol. Mimo to zaobserwowano niewielki wzrost supresji kortyzolu po podaniu leku złożonego w stałej dawce w porównaniu do produktów prostych. Uważa się, że różnica ta nie ma wpływu na bezpieczeństwo kliniczne.

Nie uzyskano dowodów na interakcje farmakokinetyczne pomiędzy budezonidem i formoterolem.

Parametry farmakokinetyczne dla tych substancji były porównywalne po podaniu budezonidu i formoterolu w postaci produktów prostych, jak i produktu złożonego w stałej dawce. W przypadku budezonidu wartość AUC była nieznacznie wyższa, tempo wchłaniania bardziej gwałtowne, a maksymalne stężenie w osoczu wyższe po podaniu produktu złożonego w stałej dawce. W przypadku formoterolu maksymalne stężenie w osoczu było porównywalne po podaniu produktu złożonego w stałej dawce. Budezonid, podawany drogą wziewną, jest szybko wchłaniany, a maksymalne stężenie w osoczu zostaje osiągnięte w ciągu 30 minut po inhalacji. W badaniach średnie odkładanie budezonidu w płucach po inhalacji z inhalatora proszkowego wahało się od 32% do 44% dostarczonej dawki. Ustrojowa biodostępność wynosi około 49% dostarczonej dawki. U dzieci w wieku 6-16 lat odkładanie się w płucach odpowiada zakresowi obserwowanemu u dorosłych po podaniu takiej samej dawki. Nie określono uzyskiwanych stężeń w osoczu.

Formoterol, podawany drogą wziewną, jest szybko wchłaniany, a maksymalne stężenie w osoczu zostaje osiągnięte w ciągu 10 minut po inhalacji. W badaniach średnie odkładanie formoterolu w płucach po inhalacji z inhalatora proszkowego wahało się od 28% do 49% dostarczonej dawki. Ustrojowa biodostępność wynosi około 61% dostarczonej dawki.

### Dystrybucja i metabolizm

Wiązanie z białkami osocza wynosi około 50% w przypadku formoterolu i 90% w przypadku budezonidu. Objętość dystrybucji wynosi około 4 l/kg w przypadku formoterolu i 3 l/kg w przypadku budezonidu. Formoterol ulega inaktywacji w wyniku reakcji koniugacji (tworzone są czynne metabolity O-demetylowane i deformylowane, które uznawane są za nieaktywne koniugaty). Budezonid ulega w znacznym stopniu (około 90%) biotransformacji przy pierwszym przejściu przez wątrobę do metabolitów o niskiej aktywności charakterystycznej dla glikokortykosteroidów. Charakterystyczna dla glikokortykosteroidów aktywność głównych metabolitów, 6-beta-hydroksy-budezonidu i 16-alfa-hydroksy-prednizolonu stanowi mniej niż 1% aktywności budezonidu. Nie zaobserwowano oznak interakcji metabolicznych lub reakcji wypierania pomiędzy formoterolem i budezonidem.

### Eliminacja

Większość dawki formoterolu ulega transformacji drogą metabolizmu wątrobowego, po którym następuje eliminacja przez nerki. Po inhalacji 8% do 13% dostarczonej dawki formoterolu wydzielanych jest w postaci niezmetabolizowanej z moczem. Formoterol charakteryzuje się dużym klirensiem ustrojowym (około 1,4 l/min), a końcowy okres półtrwania w fazie eliminacji wynosi 17 godzin.

Budezonid eliminowany jest drogą metabolizmu katalizowanego głównie przez enzym CYP3A4. Metabolity budezonidu są eliminowane z moczem jako takie lub w postaci skoniugowanej. W moczu wykryto tylko nieistotne ilości budezonidu w postaci niezmienionej. Budezonid charakteryzuje się dużym klirensiem ustrojowym (około 1,2 l/min), a końcowy okres półtrwania w fazie eliminacji po podaniu dożylnym wynosi 4 godziny.

Farmakokinetyka budezonidu i formoterolu u dzieci i pacjentów z niewydolnością nerek jest nieznaną. Ekspozycja na budezonid i formoterol może być zwiększona u pacjentów z chorobami wątroby.

### Liniowość lub nielineowość

Ekspozycja ogólnoustrojowa zarówno budezonidu jak i formoterolu skorelowana jest liniowo do podanej dawki.

### **5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie**

Toksyczność obserwowana w badaniach na zwierzętach dotyczących budezonidu i formoterolu, podawanych jednocześnie lub monoterapii, polegała na efektach związanych z nasiloną aktywnością farmakologiczną.

W badaniach dotyczących reprodukcji u zwierząt wykazano, że kortykosteroidy, takie jak budezonid, powodują wady rozwojowe (rozszerzenie podniebienia, wady szkieletu). Jednakże wyniki badań na zwierzętach wydają się nie wykazywać znaczenia u ludzi po podaniu dawek zalecanych. Badania dotyczące wpływu formoterolu na reprodukcję u zwierząt wykazały nieznaczną redukcję płodności u samców szczurów przy dużej ekspozycji ustrojowej i problemy z implantacją, a także obniżone przeżycie postnatalne i urodzeniową masę ciała przy ekspozycjach ustrojowych istotnie wyższych niż osiągnięte w trakcie stosowania klinicznego. Jednakże wyniki badań na zwierzętach wydają się nie mieć znaczenia wśród ludzi.

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

Laktoza jednowodna (która zawiera białka mleka).

### **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Nie dotyczy.

### **6.3 Okres ważności**

W opakowaniu przeznaczonym do sprzedaży: 2 lata.

Po pierwszym otwarciu laminowanego worka: 4 miesiące. Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C. Chronić przed wilgocią.

### **6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania**

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

Warunki przechowywania produktu leczniczego po pierwszym otwarciu, patrz punkt 6.3.

### **6.5 Rodzaj i zawartość opakowania**

Wielodawkowy inhalator proszkowy składający się z siedmiu plastikowych elementów oraz sprężyny wykonanej ze stali nierdzewnej. Tworzywa sztuczne (plastik) zastosowane do produkcji inhalatora to: politereftalan butylenu, LDPE, poliwęglan, kopolimer styrenu z butadienem, polipropylen. Inhalator jest szczelnie zamknięty w laminowanym worku i pakowany bez lub z opakowaniem ochronnym (polipropylen i termoplastyczny elastomer) w tekturowym pudełku.

#### Opakowania:

Bufomix Easyhaler, (320 mikrogramów + 9 mikrogramów)/dawkę inhalacyjną, proszek do inhalacji:

- 1 inhalator po 60 dawek
- 1 inhalator po 60 dawek, z opakowaniem ochronnym
- 2 inhalatory po 60 dawek
- 3 inhalatory po 60 dawek

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

### **6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania**

Bez specjalnych wymagań.

**7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

Orion Corporation  
Orionintie 1  
FI-02200 Espoo  
Finlandia

**8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

Pozwolenie nr: 21850

**9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 09 maja 2014  
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 16 kwietnia 2020

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

29.05.2020