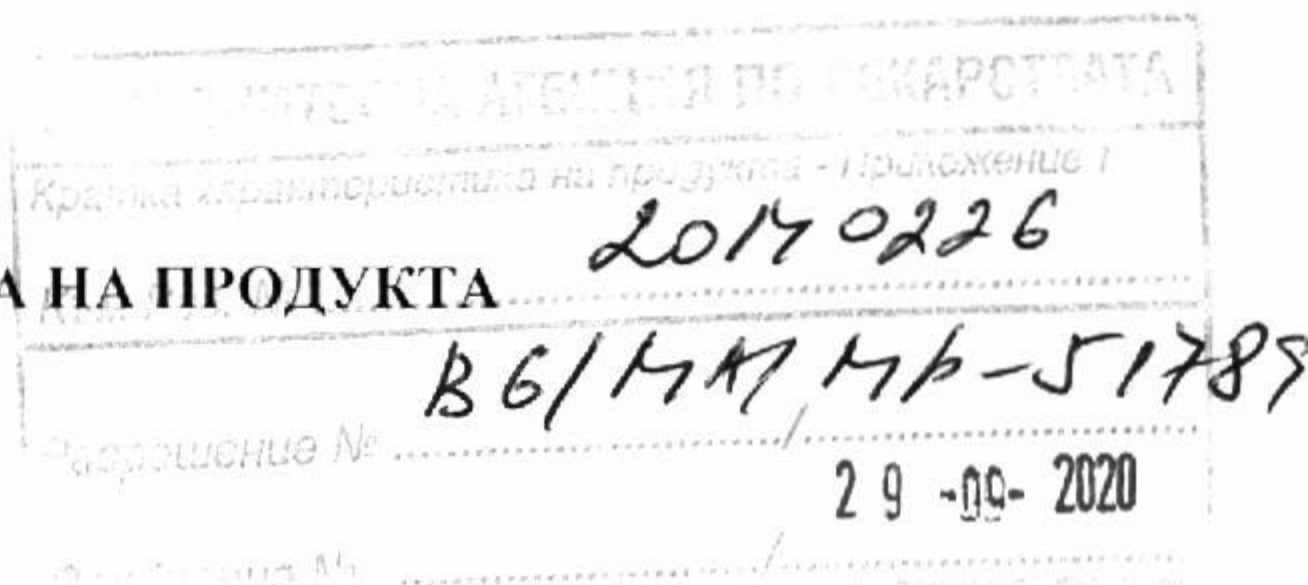


КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА



1. ИМЕ НА ЛЕКАСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Буфомикс Изихалер 160 микрограма/4,5 микрограма/инхалация прах за инхалация
Bufomix Easyhaler, 160 micrograms/4,5 micrograms/inhalation, inhalation powder.

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка получена доза (дозата, преминаваща през мундшука), съдържа: будезонид (*budesonide*)
160 микрограма/инхалация и формотеролов фумарат дихидрат (*formoterol fumarate dihydrate*)
4,5 микрограма/инхалация.

С устройството Изихалер подадената доза (екс-задвижващо устройство) съдържа подобно количество на активното вещество като отмерената доза (екс-резервоар).

Помощно вещество с известно действие: лактоза монохидрат 3800 микрограма на получена доза.
За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Прах за инхалация в инхалатор с устройство за отмерване (Изихалер)
Бял до жълтеникав прах.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Астма

Буфомикс Изихалер е показан при възрастни и юноши (на възраст на и над 12 години) за поддържащо лечение на астма в случаите, в които е подходящо приложението на комбиниран препарат (съдържащ инхалаторен кортикостероид и дълго действащ β_2 -адренорецепторен агонист):

- При пациенти, при които с инхалаторни кортикостероиди и краткодействащи β_2 -адренорецепторни агонисти "при нужда" астмата не се овладява
- или
- Пациенти, при които е постигнат добър контрол с инхалаторни кортикостероиди и дългодействащи β_2 -адренорецепторни агонисти.

Хронична обструктивна белодробна болест (ХОББ)

Буфомикс Изихалер е показан при възрастни, на възраст 18 години и повече, за симптоматично лечение при пациенти с ХОББ с форсиран експираторен обем за една секунда (ФЕО₁) <70% от очаквания нормален (след бронходилататор) и анамнеза за екзацербации, въпреки редовното лечение с бронходилататори (виж също точка 4.4)..

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

Астма



Буфомикс Изихалер не е показан за първоначално лечение на астма. Дозировката на съставките на Буфомикс Изихалер е индивидуална и трябва да се коригира в зависимост от тежестта на заболяването. Това трябва да се има предвид не само при започване на лечение с комбинирани препарати, но и при корекции на поддържащото лечение. Ако при даден пациент е необходимо съчетание от дози, различни от наличните в комбинираните инхалатори, трябва да се предпишат отделни инхалатори на β_2 -адренорецепторни агонисти и/или кортикостероиди в съответните дози.

Дозата трябва да се титрира до най-ниската, при която се постига ефикасен контрол на симптомите. Състоянието на пациентите трябва да се преоценява редовно от лекаря, предписал им лечението/лекуващия ги лекар, за да е сигурно, че дозировката на Буфомикс Изихалер остава оптимална. Когато се постигне дългосрочен контрол на симптомите в най-ниската препоръчана доза, следващата стъпка е да се опита монотерапия с инхалаторен кортикостероид.

Съществуват два подхода за лечение със Буфомикс Изихалер:

А. Поддържащо лечение: Буфомикс Изихалер се приема като редовно поддържащо лечение плюс отделен бързодействащ бронходилататор като при нужда.

Б. Поддържащо лечение и лечение при необходимост: Буфомикс Изихалер се приема като редовно поддържащо лечение и при необходимост в отговор на симптоми.

А. Поддържащо лечение

Пациентите трябва да бъдат съветвани винаги да носят със себе си отделния си бързодействащ бронходилататор за приложение при необходимост.

Препоръчителни дозировки

Възрастни (на възраст над 18 години): 1-2 инхалации 2 пъти дневно. При някои пациенти може да са необходими до максимум 4 инхалации два пъти дневно.

Юноши (на възраст от 12 до 17 години): 1 -2 инхалации 2 пъти дневно.

В обичайната практика, когато с две инхалации дневно се постигне контрол на симптомите, титрирането до най-ниската ефикасна доза може да включва приемането на Буфомикс Изихалер еднократно дневно, когато според предписващия го лекар за поддържане на контрола на симптомите ще е необходим и дългодействащ бронходилататор в комбинация с инхалаторен кортикостероид.

Увеличаването на употребата на отделен бързодействащ бронходилататор говори за влошаване на подлежащото заболяване и налага преоценка на лечението на астмата.

Деца (на възраст на и над 6 години): За деца на възраст от 6 до 11 години е наличен продукт в по-ниска доза (80 микрограма/4,5 микрограма/инхалация).

Деца на възраст под 6 години: Поради наличието на ограничени данни Буфомикс Изихалер не се препоръчва при деца на възраст под 6 години.

Б. Поддържащо лечение и лечение при необходимост

Пациентите приемат ежедневно поддържаща доза Буфомикс Изихалер и в допълнение приемат Буфомикс Изихалер при необходимост в отговор на симптоми. Пациентите трябва да бъдат съветвани винаги да носят Буфомикс Изихалер със себе си, за да могат да го използват при необходимост.

При пациенти, приемащи Буфомикс Изихалер като облекчаващо симптомите лекарство, профилактичната му употреба при бронхоконстрикция, предизвикана от алергени или физически усилия, трябва да се обсъди от лекаря и пациента; препоръчителната употреба трябва да отчита честотата на нуждата. В случай на честа нужда от бронходилатация без съответна нужда от



повишена доза инхалаторни кортикостероиди, трябва да се използва алтернативно облекчаващо симптомите лекарство.

Поддържащото лечение и лечение при необходимост трябва да се има предвид особено при пациенти с:

- Недостатъчен контрол на астмата и честа нужда от прием на медикаменти при необходимост
- Екзацербации на астмата в миналото, които са налагали медицинска намеса.

При пациентите, които често си правят голям брой инхалации с Буфомикс Изихалер при нужда е необходимо внимателно наблюдение за развитие на дозозависими нежелани реакции.

Препоръчителни дозировки

Възрастни и юноши (на възраст над 12 години): Препоръчителната дозировка за поддържащо лечение е 2 инхалации дневно, приети или като 1 инхалация сутрин и 1 инхалация вечер, или като 2 инхалации или сутрин, или вечер. При някои пациенти може да е подходящо поддържащо лечение в доза 2 инхалации два пъти дневно. При поява на симптоми пациентите следва да си правят 1 допълнителна инхалация при нужда. Ако симптомите продължават повече от няколко минути, следва да се направи допълнителна инхалация. Не трябва да се правят повече от 6 инхалации за всеки отделен случай.

Обикновено не са необходими повече от 8 инхалации общо за деня; за кратък период от време могат да се направят до 12 инхалации общо за деня. Пациентите, които си правят над 8 инхалации дневно, трябва да бъдат съветвани да потърсят медицинска помощ. Те трябва да бъдат преоценени и поддържащата им терапия трябва да бъде преосмислена.

Деца на възраст под 12 години: При деца не се препоръчва да се провежда поддържащо лечение и лечение при необходимост.

За дозировки, които не могат да бъдат достигнати с Буфомикс Изихалер са налични лекарствени продукти с други концентрации на будезонид/формотерол.

ХОББ

Препоръчителни дозировки

Възрастни: 2 инхалации 2 пъти дневно.

Обща информация

Специални групи пациенти

Няма специални изисквания за дозировката при пациенти в напреднала възраст. Няма данни за употребата на Буфомикс Изихалер при пациенти с чернодробно или бъбречно увреждане. Тъй като будезонид и формотерол се елиминират основно чрез метаболизиране в черния дроб, при пациенти с тежка чернодробна цироза може да се очаква повишаване на експозицията.

Начин на приложение

За инхалаторно приложение

Инструкции за правилната употреба на Буфомикс Изихалер

Инхалаторът е инжектор, чието действие зависи от въздушния поток при вдишване, което означава, че когато пациентът вдишва през мундщука, лекарството се увлича в дихателните пътища от вдишания въздух.

Бележка: Важно е пациентите да бъдат инструктирани:

- Внимателно да прочетат инструкциите за употреба в листовката за пациент, която е наличната с всеки Буфомикс Изихалер.
- Инхалаторът да се разклаща и да се задейства преди всяка инхалация.



- Да вдишват силно и дълбоко през мундшука, за да е сигурно, че до белите дробове достига оптимална доза.
- Никога да не издишват през мундшука, тъй като това ще доведе до намаляване на получената доза. Ако това се случи, пациентът се инструктира да чукне мундшука върху повърхността на маса или на дланта на ръката, за да се изпразни от праха, и след това да повтори процедурата на дозиране.
- Никога да не задейства устройството повече от веднъж без инхалация на праха. Ако това се случи, пациентът се инструктира да чукне мундшука върху повърхността на маса или на дланта на ръката, за да се изпразни от праха, и след това да повтори процедурата на дозиране.
- След употреба винаги да връщат капачето (и ако е в употреба, да затворят предпазната капачка) на място, за да се предотврати случайно задействане на устройството (което може да доведе или до предозиране или до недостатъчно дозиране при следващото приложение).
- След инхалиране на поддържащата си доза да изплакват устата си с вода, за да намалят риска от развитие на орофарингеална кандидоза. Ако се развие орофарингеална кандидоза, пациентите трябва да изплакват устата си с вода и след инхалациите при нужда.
- Да почистват мундшука със суха кърпа редовно. Никога не трябва да се използва вода за почистване, тъй като прахът е чувствителен към влага.
- Да смени Буфомикс Изихалер когато броячът достигне нула, въпреки че може все още да се вижда прах в опаковката.

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активните вещества или към помощното вещество, посочено в точка 6.1 (лактоза, която съдържа малки количества млечен протеин).

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Препоръчва се при спиране на лечението това да не става рязко, а дозата да се намалява постепенно. Пълното оттегляне на инхалаторните кортикостероиди не трябва да се обмисля, освен ако временно не се изисква потвърждаване на диагнозата астма.

Ако даден пациент смята, че лечението му е неефективно, или надвишава максималната препоръчителна дневна доза Буфомикс Изихалер, трябва да потърси медицинска помощ (виж точка 4.2). Внезапното и прогресивно влошаване на контрола на астмата или ХОББ е потенциално животозастрашаващо и пациентът трябва да бъде преоценен спешно. В подобна ситуация трябва да се има предвид необходимостта от интензифициране на кортикостероидното лечение, например чрез провеждане на курс с перорални кортикостероиди или чрез антибиотично лечение, ако има данни за инфекция.

Пациентите трябва да бъдат съветвани винаги да носят у себе си инхалатора си за лечение при необходимост - или Буфомикс Изихалер (за пациенти с астма, които използват Буфомикс Изихалер като поддържащо лечение и като лечение при необходимост) или отделен бързодействащ бронходилататор (за всички пациенти, които използват Буфомикс Изихалер само като поддържащо лечение).

На пациентите трябва да се напомня да правят инхалациите си със Буфомикс Изихалер така, както са предписани за поддържащо лечение, дори и да са асимптомни.

След като симптомите на астмата бъдат овладяни, може да се обмисли постепенното намаляване на дозата на Буфомикс Изихалер. При понижаването на дозировката е важно пациентите да минават на редовни прегледи. Трябва да се използва най-ниската ефикасна доза Буфомикс Изихалер (виж точка 4.2).

Лечението със Буфомикс Изихалер не трябва да се започва в период на обостряне, на значимо влошаване симптомите или на остро влошаване на астмата.



По време на лечението с Буфомикс Изихалер може да се развият сериозни нежелани реакции, свързани с астмата, и екзацербации. Пациентите трябва да бъдат предупреждавани да продължат лечението си, но да потърсят медицинска помощ, ако след започване на лечение с Буфомикс Изихалер симптомите им не се повлияват или се влошават.

Няма налични данни от клинични проучвания на комбинирани продукти будезонид/формотерол при пациенти с ХОББ с $FEV_1 > 50\%$ от очаквания нормален преди бронходилататор и с $FEV_1 < 70\%$ от очаквания нормален след бронходилататор (виж точка 5.1).

Както и при други инхалаторни лекарствени продукти, може да се развие парадоксален бронхоспазм със засилване на хриповете и задуха непосредствено след приема. Ако се развие парадоксален бронхоспазм, приложението на Буфомикс Изихалер трябва да се прекрати незабавно; състоянието на пациента трябва да се преоцени и, ако това е необходимо, да се започне алтернативно лечение. Парадоксалният бронхоспазм се повлиява от бързодействащи инхалаторни бронходилататори и трябва да се лекува незабавно (виж точка 4.8).

При приложение, на който и да е инхалаторен кортикостероид, могат да се развият системни ефекти, особено при предписването му във високи дози за продължително време. Вероятността за развитие на такива ефекти е много по-малка при инхалаторно, отколкото при перорално лечение с кортикостероиди. Възможните системни ефекти включват синдром на Cushing, къшинкоиден хабитус, надбъбречна супресия, забавяне на растежа при деца и юноши, понижаване на минералната костна плътност, катаракта и глаукома, и по-рядко редица психологически или поведенчески ефекти, включително психомоторна хиперактивност, нарушение на съня, безпокойство, депресия или агресия (особено при деца) (виж точка 4.8).

При системно и локално приложение на кортикостероиди са възможни съобщения за зрителни смущения. Ако при пациент са налице симптоми като замъглено зрение или други зрителни смущения, пациентът трябва да бъде насочен за консултация с офталмолог за оценка на възможните причини, които могат да включват катаракта, глаукома или редки заболявания като централна серозна хориоретинопатия (ЦСХ), за които се съобщава след системно и локално използване на кортикостероиди.

Трябва да се имат предвид потенциалните ефекти върху костната плътност, особено при пациенти на лечение във високи дози за продължително време и със съпътстващи рискови фактори за развитие на остеопороза. Дългосрочните проучвания на лечение с инхалаторен будезонид при деца в средна дневна доза 400 микрограма (отмерена доза) или при възрастни в дневна доза 800 микрограма (отмерена доза) не показват значими ефекти върху минералната костна плътност. Няма налична информация относно ефекта на по-високи дози.

Ако има причина да се предполага, че надбъбречната функция може да е нарушена в резултат на предшестващо лечение с кортикостероиди, преминаването към лечение с Буфомикс Изихалер трябва да се осъществява с повишено внимание.

Ползите от инхалаторното лечение с будезонид обикновено намаляват необходимостта от прием на перорални кортикостероиди, но пациентите, преминаващи от перорални на инхалаторни кортикостероиди може да останат продължително време с повишен риск от нарушаване на надбъбречния резерв. Възстановяването след спиране на перорална кортикостероидна терапия може да отнеме значително време и следователно, при пациентите, зависими от перорална кортикостероидна терапия, които се прехвърлят на инхалаторен будезонид, рискът от нарушена надбъбречна функция може да остане за значителен период от време. При такива обстоятелства функцията на оста хипоталамус-хипофиза-надбъбрек трябва да се проследява редовно.

Продължителното лечение с високи дози инхалаторни кортикостероиди, по-специално с по-високи от препоръчителните дози, също може да доведе до клинично значима адренална супресия. Следователно, по време на периоди на стрес като тежки инфекции или планови операции, трябва



да се има предвид допълнително системно обезпечаване с кортикостероиди. Бързото намаляване на дозата на кортикостероидите може да отключи остра надбъбречна недостатъчност. Признаците и симптомите на острата надбъбречна недостатъчност могат да са неясни, като могат да включват анорексия, болка в корема, загуба на тегло, отпадналост, главоболие, гадене, повръщане, подтиснато съзнание, гърчове, хипотония и хипогликемия.

Лечението с допълнителните системни кортикостероиди или инхалаторен будезонид не трябва да се спира рязко.

По време на преминаване от перорална терапия към Буфомикс Изихалер, ще се претърпи значително по-ниско системно кортикостероидно действие, което може да доведе до появата на алергични или артритни симптоми, като ринит, екзема и мускулна и ставна болка. За тези състояния трябва да се започне специфично лечение. Трябва да се подозира ефект на обща глюкокортикоидна недостатъчност, ако, в редки случаи, се появят симптоми като умора, главоболие, гадене и повръщане. В такива случаи понякога е необходимо временно повишаване на дозата на пероралния глюкокортикоид.

За да се намали рискът от развитие на орофарингеална кандидоза (виж точка 4.8), пациентите трябва да бъдат съветвани да изплакват устата си с вода след всяка инхалация на поддържаща доза. Ако се развие орофарингеална кандидоза, пациентите трябва да изплакват устата си с вода и след инхалациите при нужда.

Трябва да се избягва едновременното лечение с итраконазол, ритонавир или други мощни инхибитори на CYP3A4 (виж точка 4.5). Ако това не е възможно, интервалът между приемите на взаимодействащите си лекарства трябва да е максимално дълъг. Не се препоръчва поддържащо лечение и лечение при необходимост с Буфомикс Изихалер при пациенти, използващи мощни инхибитори на CYP3A4.

Буфомикс Изихалер трябва да се прилага с повишено внимание при пациенти с тиреотоксикоза, феохромоцитом, захарен диабет, нелекувана хипокалиемия, хипертрофична обструктивна кардиомиопатия, идиопатична подклапна аортна стеноза, тежка артериална хипертония, аневризма или друго тежко сърдечно-съдово заболяване като исхемична болест на сърцето, тахиаритмия или тежка сърдечна недостатъчност.

С повишено внимание трябва да се подхожда при лечение на пациенти с удължен QTc интервал. Самият формотерол може да предизвика удължаване на QTc интервала.

Необходимостта от лечението и дозировката на инхалаторните кортикостероиди трябва да бъдат преоценени при пациенти с активна или латентна белодробна туберкулоза, гъбични и вирусни инфекции на дихателните пътища.

Във високи дози β_2 -адренорецепторните агонисти могат да предизвикат развитието на потенциално сериозна хипокалиемия. Едновременният прием на β_2 -адренорецепторни агонисти с лекарства, които могат да предизвикат хипокалиемия или да потенцират хипокалиемичен ефект, напр. ксантинови производни, стероиди и диуретици, може да засили възможния хипокалиемичен ефект на β_2 -адренорецепторния агонист. Препоръчва се да се подхожда с особено внимание при лечение на нестабилна астма с променливо използване на бронходилататори при нужда и при остра тежка астма, тъй като рискът може да се увеличи в резултат на хипоксията, и при други състояния, при които вероятността за развитие на хипокалиемия се повишава. В подобни условия се препоръчва да се следи серумният калий.

Както при приложение на всички β_2 -адренорецепторни агонисти, при пациентите с диабет трябва да се има предвид допълнителен контрол на кръвната захар.

Пневмония при пациенти с ХОББ



Наблюдава се повишена честота на пневмония, включително пневмония налагаща хоспитализация, при пациенти с ХОББ, които приемат инхалаторни кортикостероиди. Има някои данни за повишен риск от пневмония при повишаване на стероидната доза, но това не се демонстрира убедително в рамките на всички проучвания.

Няма убедително клинично доказателство за разлики в рамките на класа между инхалаторните кортикостероидни продукти, относно големината на риска от пневмония.

Лекарите трябва да проследяват за възможно развитие на пневмония при пациенти с ХОББ, тъй като клиничната картина на тези инфекции се препокрива със симптомите на екзацербации на ХОББ.

Рисковите фактори за пневмония при пациенти с ХОББ включват настоящо тютюнопушене, по-напреднала възраст, нисък индекс на телесна маса и тежка ХОББ.

Буфомикс Изихалер съдържа приблизително 4 mg лактоза на инхалация. Обикновено това количество не причинява проблеми при хората с непоносимост към лактоза. Помощното вещество лактоза съдържа малко количество млечни протеини, които могат да предизвикат развитие на алергични реакции.

Педиатрична популация

Препоръчва се при деца, които са на продължително лечение с инхалаторни кортикостероиди, редовно да се следи ръста. При забавяне на растежа на височина, лечението трябва да бъде преоценено с цел намаляване на дозировката на инхалаторните кортикостероиди до най-ниската доза, при която се поддържа ефективен контрол на астмата, ако това е възможно. Внимателно трябва да се преценят ползата от лечението с кортикостероиди и възможните рискове по отношение на забавянето на растежа на височина. В допълнение, трябва да се има предвид и възможността за пренасочване към педиатър-пулмолог.

Ограничените данни от дългосрочни проучвания показват, че в крайна сметка повечето деца и юноши, лекувани с инхалаторен будезонид, ще достигат таргетния си ръст като възрастни. Наблюдава се, обаче първоначално леко и преходно изоставане в растежа на височина (приблизително с 1 cm). Това обикновено се наблюдава през първата година от лечението.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Фармакокинетични взаимодействия

Мощните инхибитори на CYP3 A4 (напр. кетоназол, итраконазол, вориконазол, позаконазол, кларитромицин, телитромицин, нефазодон, кобицистат и HIV протеазни инхибитори) може значително да повишат плазмените нива на будезонид и едновременно им приложение трябва да се избягва. Ако това не е възможно, времето между приложението на инхибитора и приложението на будезонид трябва да е възможно най-дълго (виж точка 4.4). Не се препоръчва поддържащо лечение и лечение при необходимост при пациенти, използващи мощни инхибитори на CYP3A4.

Мощният инхибитор на CYP3 A4 кетоназол, 200 mg веднъж дневно, повишава плазмените нива на едновременно перорално приложен будезонид (единична доза от 3 mg) приблизително шест пъти. Когато кетоназол е приложен 12 часа след будезонид, концентрацията се повишава средно само три пъти, което показва, че самостоятелното приложение може да понижи повишаването на плазмените нива. Ограничени данни за това взаимодействие при високи дози инхалаторен будезонид показват, че значително повишаване на плазмените нива (средно четири пъти) може да настъпи, ако итраконазол, 200 mg веднъж дневно, се прилага едновременно с инхалаторен будезонид (еднократна доза от 1000 µg).

Очаква се едновременното лечение с продукти, съдържащи кобицистат, да увеличи риска от системни кортикостероидни ефекти. Комбинирането трябва да се избягва, освен ако ползата превишава увеличения риск от системни кортикостероидни ефекти, в който случай пациентите трябва да се проследяват за системни кортикостероидни ефекти.



Фармакодинамични взаимодействия

Бета-адренорецепторните блокери могат да отслабят или да инхибират ефекта на формотерол. Поради това Буфомикс Изихалер не трябва да се дава едновременно с бета-адренергични блокери (включително и капки за очи), освен ако причините за това не са особено сериозни.

Едновременното лечение с хинидин, дизопирамид, прокаинамид, фенотиазини, антихистамин (терфенадин) и трициклически антидепресанти може да предизвика удължаване на QTc интервала и да увеличи риска от развитие на камерни аритмии.

В допълнение приемът на L- Дора, L-тироксин, окситоцин и алкохол може да наруши сърдечния толеранс към β_2 -симпатикомиметиците.

Едновременното лечение с инхибитори на моноаминооксидазата, включително и с лекарства със сходни свойства като фуразолидон и прокарбазин, може да предизвика хипертонични реакции.

При пациенти, получаващи анестезия с халогенирани въглеводороди, съществува повишен риск от развитие на аритмии.

Едновременното приложение с други бета-адренергични лекарства или антихолинергични лекарства може да има потенциално адитивен бронходилатиращ ефект.

Хипокалиемията може да повиши склонността за развитие на аритмии при пациенти, които са на лечение със сърдечни гликозиди.

Хипокалиемията може да е резултат от терапия с бета₂-агонист и може да бъде потенцирана при едновременен прием с ксантинови производни, кортикостероиди и диуретици (виж точка 4.4).

Не е установено будезонид и формотерол да взаимодействат с други лекарства, използвани при лечение на астма.

Педиатрична популация

Проучвания за взаимодействията са провеждани само при възрастни.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Липсват клинични данни за експозиция към Буфомикс Изихалер или едновременно лечение с формотерол и будезонид по време на бременност. Данните от проучванията за ембриофетално развитие при плъхове не показват наличие на допълнителен ефект на комбинацията.

Липсват достатъчно данни от употребата на формотерол при бременни жени. В проучванията за репродуктивна токсичност при животни формотерол предизвиква развитие на нежелани реакции само при много високи системни експозиции (виж точка 5.3).

Данните от приблизително 2000 експозиции по време на бременност не говорят за повишен тератогенен риск, свързан с приложението на инхалаторен будезонид. От проучванията при животни има данни, че глюкокортикостероидите предизвикват развитие на малформации (виж точка 5.3). Не се очаква това да е от практическо значение при хора, когато се прилагат препоръчаните дози.

Проучванията при животни показват също така участие на повишените глюкокортикостероидни нива пренатално в повишаването на риска от интраутеринна ретардация на растежа, развитие на сърдечно-съдови заболявания и трайни промени в гъстотата на глюкокортикоидните рецептори, невротрансмитерния търновър и промени в поведението при експозиции под тератогенния дозов праг.



По време на бременността Буфомикс Изихалер трябва да се използва само тогава, когато ползите надвишават потенциалните рискове. Трябва да се използва най-ниската ефикасна доза будезонид, необходима за поддържане на адекватен контрол на астмата.

Кърмене

Будезонид се екскретира в кърмата. При терапевтични дози обаче, не се очакват ефекти върху кърмачето. Не е известно дали при хора формотерол се екскретира в кърмата. При плъхове в млякото се откриват малки количества формотерол. Приложение на Буфомикс Изихалер при жени, които кърмят, може да се има предвид само тогава, когато очакваната полза за майката надвишава възможните рискове за детето.

Фертилитет

Няма данни относно потенциалния ефект на будезонид върху фертилитета. Проучванията на репродуктивността при животни показват леко намален фертилитет при мъжки плъхове при висока системна експозиция (виж точка 5.3).

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Буфомикс Изихалер не повлиява или повлиява пренебрежимо способността за шофиране и работа с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Буфомикс Изихалер съдържа будезонид и формотерол, и поради това при него могат да се развият същите нежелани реакции като съобщаваните за тези вещества. При едновременно приложение на двете съставки не е наблюдавано развитие на нежелани реакции с повишена честота. Най-честите свързани с лекарствения продукт нежелани реакции са фармакологично предвидими нежелани реакции на лечението с β_2 -адренорецепторни агонисти, като тремор и палпитации. Те обичайно са леки и обикновено отшумяват в рамките на няколко дни от началото на лечението.

Нежеланите реакции, свързани с приема на будезонид или формотерол, са представени по-долу, групирани по системо-органи класове и честота. Честотите се дефинират като: много чести ($\geq 1/10$), чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечести ($\geq 1/1000$ до $< 1/100$), редки ($\geq 1/10\,000$ до $< 1/1000$) и много редки ($< 1/10\,000$).

Таблица 1

СОК	Честота	Нежелана лекарствена реакция
Инфекции и инфестации	Чести	Орофарингеална кандидоза, пневмония (при пациенти с ХОББ)
Нарушения на имунната система	Редки	Незабавни и късни реакции на свръхчувствителност, напр. екзантема, уртикария, пруритус, дерматит, ангиоедем и анафилактични реакции
Нарушения на ендокринната система	Много редки	Синдром на Cushing, надбъбречна супресия, забавяне на растежа, понижаване на минералната костна плътност
Нарушения на метаболизма и храненето	Редки	Хипокалиемия
	Много редки	Хипергликемия
Психични нарушения	Нечести	Агресия, психомоторна хиперактивност, безпокойство, нарушения на съня
	Много редки	Депресия, поведенчески промени (предимно при деца)
Нарушения на нервната система	Чести	Главоболие, тремор
	Нечести	Виене на свят
	Много редки	Нарушения на вкуса



Нарушения на очите	Много редки	Катаракта и глаукома
	Нечести	Замъглено зрение (вж. също точка 4.4)
Сърдечни нарушения	Чести	Палпитации
	Нечести	Тахикардия
	Редки	Сърдечни аритмии, напр. предсърдно мъждене, надкамерна тахикардия, екстрасистоли
	Много редки	Ангина пекторис. Удължаване на QTc интервала
Съдови нарушения	Много редки	Колебания на артериалното налягане
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	Чести	Леко дразнене на гърлото, кашлица, дисфония, включително дрезгавост
	Редки	Бронхоспазъм
Стомашно-чревни нарушения	Нечести	Гадене
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Нечести	Кръвонасядания
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	Нечести	Мускулни крампи

Орофарингеалната кандидоза се дължи на отлагане на лекарствения продукт в орофаринкса. За да намалят този риск, пациентите трябва да бъдат съветвани след прием на всяка поддържаща доза да изплакват устата си с вода. Орофарингеалната кандидозна инфекция обикновено отговаря на локалното противогъбично лечение, без да е необходимо да се прекратява инхалаторен кортикостероид. Ако се появи орофарингеална кандидоза, пациентите трябва да изплакват устата си с вода и след инхалациите при нужда.

Както и при други инхалаторни терапии, много рядко може да се развие парадоксален бронхоспазъм, засягащ по-малко от 1 на всеки 10 000 пациента, проявяващ се със засилване на хриповете и задуха непосредствено след приема на дозата. Парадоксалният бронхоспазъм се повлиява от бързодействащи инхалаторни бронходилататори и трябва да се лекува незабавно. Приложението на Буфомикс Изихалер трябва да се спре незабавно, състоянието на пациента да се преоцени и, ако е необходимо, да се започне алтернативно лечение (виж точка 4.4).

При приложение, на инхалаторен кортикостероид, могат да се развият системни ефекти, особено при предписването му във високи дози за продължително време. Вероятността за развитие на такива ефекти е много по-малка, отколкото при лечение с перорални кортикостероиди. Възможните системни ефекти включват синдром на Cushing, къшингоиден хабитус, надбъбречна супресия, забавяне на растеж при деца и юноши, понижаване на минералната костна плътност, катаракта и глаукома. Може да се развият и повишена податливост към инфекции и нарушена способност за приспособяване към стрес. Тези ефекти вероятно зависят от дозата, времето на експозиция, съпътстващия или предшестващ прием на кортикостероиди и индивидуалната чувствителност.

Лечението с β_2 -агонисти може да доведе до повишаване на стойностите на инсулин, свободни мастни киселини, глицерол и кетотела в кръвта.

Педиатрична популация

Препоръчва се височината на децата, получаващи продължително инхалаторно лечение с кортикостероиди, да се следи редовно (виж точка 4.4).

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за



лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез националната система за съобщаване:

Изпълнителна агенция по лекарствата

ул. „Дамян Груев“ № 8, 1303 София

Тел.: +35 928903417

уебсайт: www.bda.bg

4.9 Предозиране

Предозирането с формотерол вероятно би довело до развитие на ефекти, които са типични за β_2 -адренорецепторните агонисти: тремор, главоболие, палпитации. Симптомите, за които има съобщения от изолирани случаи са тахикардия, хипергликемия, хипокалиемия, удължен QTc-интервал, аритмия, гадене и повръщане. Може да е показано провеждането на поддържащо и симптоматично лечение. Доза от 90 микрограма, приложена за три часа при пациенти с остра бронхообструкция, не е предизвикала развитие на проблеми по отношение на безопасността.

Не се очаква остро предозиране на будезонид, дори и в изключително високи дози, да представлява клиничен проблем. При продължителния му прием във високи дози могат да се развият системни глюкокортикостероидни ефекти като хиперкортицизъм и надбъбречна супресия.

Ако се налага лечението с Буфомикс Изихалер да се спре поради предозиране на формотероловата компонента на медикамента, трябва да се има предвид обезпечаването на подходящо лечение с инхалаторен кортикостероид.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Лекарства за обструктивни заболявания на дихателните пътища: адренергици в комбинация с кортикостероиди или други лекарства, с изключение на антихолинергици.

АТС код: R03AK07

Механизъм на действие и фармакодинамични ефекти

Буфомикс Изихалер съдържа формотерол и будезонид, които имат различни механизми на действие и показват адитивни ефекти по отношение на намаляване на екзацербациите на астмата. Специфичните свойства на будезонид и формотерол позволяват използването на комбинацията, както като поддържащо лечение и лечение при необходимост, така и само като поддържащо лечение за астма.

Будезонид

Будезонид е глюкокортикостероид, който, инхалиран, има дозозависим противовъзпалителен ефект в дихателните пътища, водещ до подтискане на симптомите и намаляване на броя на екзацербациите на астмата. Инхалаторният будезонид има по-слабо изразени нежелани ефекти от системните кортикостероиди. Точният механизъм, отговорен за противовъзпалителното действие на глюкокортикостероидите, не е известен.

Формотерол

Формотерол е селективен β_2 -адренорецепторен адренергичен агонист, който, инхалиран, води до бърза и продължителна релаксация на бронхиалната гладка мускулатура при пациенти с обратима обструкция на дихателните пътища. Бронходилататорният му ефект е дозозависим, с начало на ефекта в рамките на 1-3 минути. Продължителността на ефекта му е поне 12 часа след еднократен прием.

Клинична безопасност и ефикасност

Астма



Клинична ефикасност на поддържащото лечение с будезонид/формотерол

Клиничните проучвания при възрастни показват, че добавянето на формотерол към будезонид води до подобрене по отношение на симптомите на астмата и белодробната функция, както и че намалява броя на екзацербациите. В две 12-седмични проучвания ефектът на будезонид/формотерол върху белодробната функция е равен на този на свободната комбинация от будезонид и формотерол и превъзхожда този на монотерапията с будезонид. Във всички терапевтични рамена са използвани краткодействащи β_2 -адренорецепторни агонисти при нужда. Няма данни за изчерпване на антиастматичния ефект с времето.

Проведени са две 12-седмични проучвания при деца, в които 265 деца на възраст от 6 до 11 години са лекувани с будезонид/формотерол в поддържаща доза (2 инхалации от 80 микрограма/4,5 микрограма/инхалация два пъти дневно) и кратко действащ β_2 -адренорецепторен агонист при нужда. И в двете проучвания белодробната функция показва подобрене, и лечението се понася добре в сравнение със съответната доза будезонид като монотерапия.

Клинична ефикасност на поддържащото лечение и лечението при необходимост с будезонид/формотерол

Общо 12 076 пациенти с астма са включени в 5 двойно-слепи проучвания за ефикасност и безопасност (4447 са рандомизирани на поддържащо лечение и лечение при необходимост с будезонид/формотерол) с продължителност от 6 до 12 месеца. Пациентите е трябвало да са симптоматични въпреки използването на инхалаторни глюкокортикостероиди.

Поддържащото лечение и лечението при необходимост с будезонид/формотерол осигурява статистически и клинично значима редукция на тежките екзацербации за всички сравнения във всичките 5 проучвания. Това включва сравнение с будезонид/формотерол в по-висока поддържаща доза плюс тербуталин при нужда (проучване 735) и с будезонид/формотерол в същата поддържаща доза плюс или формотерол, или тербуталин като лечение при необходимост (проучване 734) (Таблица 2). В проучване 735 белодробната функция, контролът на симптомите и използването на лекарства при нужда са подобни във всички терапевтични групи. В проучване 734 симптомите и употребата на лекарства при необходимост показват редукция, а белодробната функция показва подобрене в сравнение и с двете сравнителни терапевтични схеми. Според комбинирания резултат от петте проучвания, пациентите, получаващи будезонид/формотерол като поддържащо лечение и лечение при необходимост средно не използват инхалации при необходимост в 57% от дните. Няма данни за развитие на толеранс с времето.

Таблица 2 Преглед на тежките екзацербации при клинични проучвания

Проучване No. Продължи- телност	Терапевтични групи	n	Тежки екзацербации ^a	
			Събит- ия	Събития/ пациенто- година
Проучван- е 735 6 месеца	Будезонид/формотерол 160/4,5 µg два пъти дневно + при необходимост	1103	125	0,23^b
	Будезонид/формотерол 320/9 µg два пъти дневно + тербуталин 0,4 mg при необходимост	1099	173	0,32
	Салметерол/флутиказон 2 x 25/125 µg два пъти дневно + тербуталин 0,4 mg при необходимост	1119	208	0,38
Проучван- е 734 12 месеца	Будезонид/формотерол 160/4,5 µg два пъти дневно + при необходимост	1107	194	0,19^b
	Будезонид/формотерол 160/4,5 µg два пъти дневно + формотерол 4,5 µg при необходимост	1137	296	0,29
	Будезонид/формотерол 160/4,5 µg два пъти дневно + тербуталин 0,4 mg при необходимост	1138	377	0,33

^aХоспитализации/лечение в спешно отделение или лечение с перорални кортикостероиди



^bРедукцията на честотата на екзацербациите е статистически значима (Р-стойност <0,01) и за двете сравнения

Сравнителна ефикасност и безопасност при юноши и възрастни е демонстрирана в 6 двойно-слепи проучвания, включващи петте проучвания, посочени по-горе и едно допълнително проучване, използващо по-висока поддържаща доза от 160 микрограма/4,5 микрограма, две инхалации, два пъти дневно. Тези оценки са на база общо 14 385 пациенти с астма, от които 1 847 юноши. Броят на пациентите юноши, използващи повече от 8 инхалации поне един ден като част от поддържащо лечение и лечение при нужда с будезонид/формотерол е ограничен и такава употреба е рядка.

В 2 други проучвания при пациенти, търсещи медицинска помощ поради остри симптоми на астма, будезонид/формотерол осигурява бързо и ефикасно облекчение на бронхоконстрикцията, сходно с това при прием на салбутамол и формотерол.

ХОББ

В две 12-месечни клинични проучвания са оценени ефектът върху белодробната функция и честотата на екзацербациите (дефинирана според курсовете на лечение с перорални кортикостероиди и/или антибиотици и/или хоспитализациите) при пациенти с умерена до тежка ХОББ. Включващия критерий при двете проучвания е $FEV_1 < 50\%$ от очаквания нормален преди бронходилататор. Медианата на FEV_1 след бронходилататор при включване в проучванията е 42% от очаквания нормален. Средният брой на екзацербациите за година (според дадената по-горе дефиниция) е значително по-малък при лечение с будезонид/формотерол, отколкото при монотерапия с формотерол или при прием на плацебо (средно 1,4 в сравнение с 1,8-1,9 в групата на плацебо/формотерол). Средният брой дни на прием на перорални кортикостероиди/пациент през тези 12 месеца е малко по-нисък в групата на будезонид/формотерол (7-8 дни/пациент/година, съответно 11-12 и 9-12 дни в групите на плацебо и формотерол). По отношение на промяната в показателите за белодробна функция, такива като FEV_1 , будезонид/формотерол не показва превъзходство пред монотерапията с формотерол.

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция

Буфомикс Изихалер и Симбикорт Турбохалер, комбинация с фиксирани дози будезонид и формотерол са биоеквивалентни по отношение на обща системна експозиция и експозиция през белите дробове. Симбикорт Турбохалер, съдържащ будезонид и формотерол във фиксирана доза, както и съответните монопрепарати, са биоеквивалентни по отношение на системната експозиция съответно към будезонид и формотерол. Въпреки това, след прием на фиксираната комбинация е установено леко повишаване на кортизоловата супресия в сравнение с монопрепаратите. Смята се, че разликата няма влияние върху клиничната безопасност.

Няма данни за фармакокинетични взаимодействия между будезонид и формотерол.

След прием на будезонид и формотерол като монопрепарати и фиксираната комбинация, фармакокинетичните параметри на съответните вещества са сравними. За будезонид AUC е малко по-висока, скоростта на абсорбция по-бърза и максималната плазмена концентрация по-висока след приложението на фиксираната комбинация. За формотерол, максималната плазмена концентрация след приложение на фиксираната комбинация е сходна с тази при приложение на монопрепаратите. Инхалаторният будезонид се резорбира бързо, а максималната плазмена концентрация се постига до 30 минути след инхалацията. В проучванията средното белодробно отлагане на будезонид след инхалиране през инхалатор варира от 32% до 44% от получената доза. Системната бионаличност е приблизително 49% от получената доза. При деца на възраст от 6 до 16 години белодробното отлагане е в същите граници, както и при възрастни на същата доза. Съответните плазмени концентрации не са определяни.



Инхалаторният формотерол се абсорбира бързо и максималната плазмена концентрация се постига до 10 минути след инхалирането. В проучванията средното белодробно отлагане на формотерол след инхалиране през инхалатор варира от 28% до 49% от получената доза. Системната бионаличност е около 61% от получената доза.

Разпределение и биотрансформация

За формотерол свързването с плазмените протеини е приблизително 50% и 90% за будезонид. Обемът на разпределение на формотерол е около 4 l/kg и 3 l/kg на будезонид. Формотерол се инактивира чрез реакция на конюгиране (образуват се активни О-деметирирани и деформирирани метаболити, но те се откриват главно като инактивирани конюгати). Будезонид преминава интензивна (приблизително 90%) степен на биотрансформация при първото преминаване през черния дроб, при което се образуват метаболити с ниска глюкокортикостероидна активност. Глюкокортикостероидната активност на главните метаболити, 6- β -хидроксибудезонид и 16- α -хидроксипреднизолон, е под 1% от тази на будезонид. Няма данни за взаимодействия на метаболитите или за изместване между формотерол и будезонид.

Елиминиране

Основната част от приетия формотерол се трансформира чрез чернодробен метаболизъм и се елиминира през бъбреците. След инхалиране 8% до 13% от получената доза формотерол се елиминира непроменена с урината. Формотерол има висок системен клирънс (приблизително 1,4 l/min), а терминалният му полуживот е приблизително 17 часа.

Будезонид се елиминира чрез метаболизиране, катализирано главно от ензима CYP3 A4. Метаболитите на будезонид се елиминират с урината като такива или конюгирани. В урината се открива само пренебрежимо количество непроменен будезонид. Будезонид има висок системен клирънс (приблизително 1,2 l/min), а плазменият му полуживот след интравенозно инжектиране е средно 4 часа.

Фармакокинетиката на будезонид или формотерол при деца и пациенти с бъбречна недостатъчност не е известна. Възможно е експозициите на будезонид и формотерол да се повишават при пациенти с чернодробни заболявания.

Линейност/ нелинейност

Системната експозиция на будезонид и формотерол е в линейна корелация с приложената доза.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Токсичността, наблюдавана при проучвания върху животни с будезонид и формотерол, прилагани в комбинация или поотделно, се изразява в ефекти, свързани със засилена фармакологична активност.

При проучвания на репродуктивността при животни, кортикостероиди като будезонид са показали, че индуцират малформации (цепнато небце, скелетни малформации). Тези експериментални резултати при животни изглежда не са от значение при хора при препоръчаните дози. Проучванията на репродуктивността при животни с формотерол са показали по-малко намален фертилитет при мъжки плъхове при висока системна експозиция и имплантационни загуби, както и намалена ранна постнатална преживяемост и тегло при раждане при значително по-високи системни експозиции от тези, достигнати по време на клинична употреба. Тези експериментални резултати при животни не изглежда да са от значение при хора.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Лактоза монохидрат (която съдържа млечни протеини)



6.2 Несъвместимости

Неприложимо

6.3 Срок на годност

Опакован за продажба: 2 години

След първо отваряне на ламинирания плик: 4 месеца. Да се съхранява под 25°C и защитен от влага.

6.4 Специални условия на съхранение

Този лекарствен продукт не изисква специални условия на съхранение.

За условията на съхранение след първоначално отваряне на лекарствения продукт вижте точка 6.3.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Многодозовият инхалатор за прах за инхалации се състои от седем пластмасови части и пружина от неръждаема стомана. Пластмасовите материали в инхалатора са: полибетилин терефталат, полиетилен ниска плътност, поликарбонат, стирен бутадиен, полипропилен. Инхалаторът е запечатан в ламиниран плик и опакован със или без защитен калъф (полипропилен и термопластичен еластомер) в картонена кутия.

Опаковки:

Буфомикс Изихалер 160/4,5 микрограма/инхалация прах за инхалация

60 дози

60 дози + защитен калъф

120 дози

120 дози + защитен калъф

180 дози (3 x 60 дози)

240 дози (2 x 120 дози)

360 дози (3 x 120 дози)

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

Няма специални изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Orion Corporation

Orionintie 1

FI-02200 Espoo

Финландия

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

20140226

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА



Дата на първо разрешаване: 23.07.2014
Дата на последно подновяване: 18.05.2020

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

04.09.2020

