

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

1. IME LEKA

Bufomix Easyhaler®; 160 mikrograma/doza + 4,5 mikrograma/doza; prašak za inhalaciju

INN: budesonide, formoterol

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna oslobođena doza (doza koja se oslobađa iz nastavka za usta) sadrži: 160 mikrograma budesonida/po inhalaciji i 4,5 mikrograma formoterol-fumarat, dihidrata/po inhalaciji.

Sa uređajem Easyhaler oslobođena doza (iz aktuatora) sadrži sličnu količinu aktivne supstance kao odmerena doza (iz rezervoara).

Pomoćne supstance sa potvrđenim dejstvom

Jedna oslobođena doza sadrži 3800 mikrograma laktoze monohidrat.

Za listu svih pomoćnih supstanci, videti odeljak 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Prašak za inhalaciju u inhalatoru sa dozatorom (Easyhaler).

Beo do žućkast prašak.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Astma

Lek Bufomix Easyhaler 160 mikrograma/doza + 4,5 mikrograma/doza je indikovano kod odraslih i adolescenata (12 godina i starijih) za redovnu terapiju astme kada je primena kombinovanog leka (inhalacionog kortikosteroida i dugodelujućeg beta-2 agoniste adrenergičkih receptora) odgovarajuća, i to:

- kod pacijenata kod kojih nije postignuta zadovoljavajuća kontrola astme primenom kortikosteroida za inhalacionu primenu i „po potrebi” primenom kratkodelujućih beta-2 agonista adrenergičkih receptora za inhalacionu primenu

ili

- kod pacijenata kod kojih je već postignuta zadovoljavajuća kontrola bolesti primenom kortikosteroida za inhalacionu primenu i dugodelujućih beta-2 agonista adrenergičkih receptora.

Hronična opstruktivna bolest pluća (HOBP)

Lek Bufomix Easyhaler 160 mikrograma/doza + 4,5 mikrograma/doza je indikovano kod odraslih, uzrasta od 18 godina i starijih, za simptomatsku terapiju pacijenata sa HOBP-om koji imaju forsirani ekspiratorni volumen u prvoj sekundi (FEV₁) < 70% od predviđene normalne vrednosti (nakon primene bronhodilatatora) i sa egzacerbacijama u anamnezi uprkos redovnoj terapiji bronhodilatatorima (takođe videti odeljak 4.4).

4.2. Doziranje i način primene

Doziranje

Astma

Lek Bufomix Easyhaler nije namenjen za inicijalno lečenje astme. Doziranje komponenti leka Bufomix Easyhaler je individualno i mora se prilagoditi u skladu sa težinom bolesti. Ovo se mora uzeti u obzir ne samo kada se započinje terapija kombinovanim proizvodom, nego i kod podešavanja doze održavanja. Ako je nekom pacijentu potrebna drugačija kombinacija doza u odnosu na one dostupne u inhalatoru sa kombinacijom aktivnih supstanci, moraju mu se propisati odgovarajuće doze beta-2 adrenoreceptorskih agonista i/ili kortikosteroida u posebnim inhalatorima.

Dozu treba titrirati do najmanje doze kojom se održava efektivna kontrola simptoma. Lekar koji propisuje lek/zdravstveni radnik treba redovno da kontroliše stanje pacijenta kako bi doza leka Bufomix Easyhaler koju pacijent prima bila optimalna. Nakon što se postigne dugotrajna kontrola simptoma najmanjom preporučenom dozom, tada u sledećem koraku može pokušati sa upotrebom samo kortikosteroida za inhalacionu primenu.

Postoje dva terapijska pristupa za lek Bufomix Easyhaler:

A. Terapija održavanja: Lek Bufomix Easyhaler se uzima kao redovna terapija održavanja, uz posebnu primenu brzodelujućih bronhodilatatora za hitnu simptomatsku terapiju.

B. Terapija održavanja i terapija ublažavanja akutnih simptoma astme: Lek Bufomix Easyhaler se uzima kao redovna terapija održavanja i po potrebi ukoliko se pojave simptomi.

A. Terapija održavanja:

Pacijente treba savetovati da uvek imaju svoj poseban brzodelujući bronhodilatator dostupan za hitnu simptomatsku terapiju.

Preporučene doze:

Odrasli (18 godina i stariji): 1-2 inhalacije dva puta dnevno. Nekim pacijentima može biti potrebno do najviše 4 inhalacije dva puta dnevno.

Adolescenti (12-17 godina): 1-2 inhalacije dva puta dnevno.

Obično u praksi, nakon što se kontrola simptoma postigne režimom od dva puta dnevno, titriranje do najmanje efektivne doze može uključiti uzimanje leka Bufomix Easyhaler jednom dnevno, kada je prema mišljenju lekara koji propisuje lek potreban dugodelujući bronhodilatator kombinovan sa kortikosteroidom za inhalacionu primenu da bi se bolest održala pod kontrolom.

Povećana primena posebnog bronhodilatatora brzog dejstva ukazuje na pogoršanje postojećeg stanja i zahteva ponovnu posebnu procenu lečenja astme.

Deca (6 godina i starija): Najmanja doza (80 mikrograma/doza + 4,5 mikrograma/doza) je dostupna za decu od 6 do 11 godina.

Deca mlađa od 6 godina: Zbog postojanja ograničenih podataka o upotrebi leka Bufomix Easyhaler ovaj lek se ne preporučuje kod dece mlađe od 6 godina.

B. Terapija održavanja i terapija ublažavanja akutnih simptoma astme

Pacijenti uzimaju dnevnu dozu održavanja leka Bufomix Easyhaler, i dodatno uzimaju lek Bufomix Easyhaler po potrebi ukoliko se pojave simptomi. Pacijente treba savetovati da uvek imaju lek Bufomix Easyhaler dostupan za hitnu simptomatsku terapiju.

Pacijenti koji uzimaju lek Bufomix Easyhaler za terapiju ublažavanja akutnih simptoma astme, treba da se posavetuju sa lekarom o preventivnoj primeni leka Bufomix Easyhaler kod bronhokonstrikcije indukovane alergenom ili fizičkim vežbanjem; za preporučenu upotrebu treba uzeti u obzir učestalost potrebe za primenom leka. U slučaju česte potrebe za bronhodilatacijom bez odgovarajuće potrebe za povećanom dozom inhalacionih kortikosteroida, treba koristiti drugu terapiju za olakšavanje simptoma.

Terapiju održavanja i terapiju ublažavanja akutnih simptoma astme naročito je potrebno razmotriti kod pacijenata sa:

- neodgovarajućom kontrolom astme i učestalom potrebom za terapijom ublažavanja akutnih simptoma astme
- egzacerbacijama astme u prošlosti koje su zahtevale medicinsku intervenciju.

Potrebno je pažljivo praćenje dozno-zavisnih neželjenih dejstava kod pacijenata koji učestalo uzimaju veliki broj inhalacija leka Bufomix Easyhaler po potrebi.

Preporučene doze:

Odrasli i adolescenti (12 godina i stariji): Preporučena doza održavanja je 2 inhalacije dnevno, primenjene ili kao jedna inhalacija ujutro i jedna inhalacija uveče ili kao dve inhalacije bilo ujutro ili uveče. Za neke pacijente može biti prikladna doza održavanja od 2 inhalacije dva puta dnevno. Pacijenti bi trebalo da primene 1 dodatnu inhalaciju po potrebi ukoliko se pojave simptomi. Ako simptomi traju i nakon nekoliko minuta, treba primeniti dodatnu inhalaciju. Ne treba uzeti više od 6 inhalacija odjednom.

Ukupna dnevna doza od više od 8 inhalacija obično nije potrebna; ipak, ukupna dnevna doza do najviše 12 inhalacija može se primenjivati tokom ograničenog perioda. Pacijentima koji primenjuju više od 8 inhalacija dnevno mora se jasno preporučiti da potraže medicinski savet. Njih je potrebno ponovo pregledati i razmotriti njihovu terapiju održavanja.

Deca mlađa od 12 godina: Terapija održavanja i terapija ublažavanja akutnih simptoma astme se ne preporučuju kod dece.

HOBP (hronična opstruktivna bolest pluća)

Preporučene doze:

Odrasli: 2 inhalacije dva puta dnevno.

Opšte informacije

Posebne grupe pacijenata:

Nema posebnih zahteva za doziranje kod starijih pacijenata. Nema dostupnih podataka o primeni leka Bufomix Easyhaler kod pacijenata sa oštećenom funkcijom jetre ili bubrega. S obzirom na to da se budesonid i formoterol prvenstveno eliminišu metabolizmom u jetri, povećana izloženost može se očekivati kod pacijenata sa teškom cirozom jetre.

Način primene

Za inhalacionu primenu.

Uputstvo za pravilnu primenu leka Bufomix Easyhaler:

Inhalator pokreće protok vazduha tokom uzdaha što znači da kada pacijent udahne preko nastavka za usta, lek prati udahnuti vazduh kroz disajne puteve.

Napomena: Važno je uputiti pacijenta na sledeće:

- Da pažljivo pročita uputstva za upotrebu u Uputstvu za lek koje se nalazi u svakom pakovanju leka Bufomix Easyhaler.
- Da promućka i aktivira inhalator pre svake inhalacije.
- Da duboko i snažno udahne kroz nastavak za usta kako bi se osiguralo da je optimalna doza dospe u pluća.
- Da nikad ne izdahne kroz nastavak za usta, jer će to dovesti do smanjenja oslobođene doze. Ukoliko se to dogodi, pacijenta treba uputiti da lupne nastavkom za usta o sto ili dlan i isprazni prašak, a zatim da ponovi postupak primene.

- Da nikada ne aktivira uređaj više od jednog puta bez inhalacije praška. Ukoliko se to dogodi, pacijenta treba uputiti da lupne nastavkom za usta o sto ili dlan i isprazni prašak, a zatim da ponovi postupak primene.
- Da uvek vrati poklopac za zaštitu od prašine nakon upotrebe, kako bi se sprečilo slučajno aktiviranje uređaja (što može dovesti ili do predoziranja ili nedovoljnog doziranja prilikom kasnije upotrebe).
- Da ispere usta vodom nakon inhalacije doze održavanja kako bi se rizik od kandidijaze orofarinksa sveo na minimum. Ukoliko se pojavi kandidijaza orofarinksa, pacijenti takođe treba da isperu usta vodom nakon inhalacije koju su uzeli po potrebi.
- Da redovno čisti nastavak za usta suvom krpom. Nikada ne treba koristiti vodu za čišćenje, jer je prašak osetljiv na vlagu.
- Da zameni lek Bufomix Easyhaler kada brojač dođe do nule, iako još uvek može da se vidi prašak u inhalatoru.

4.3. Kontraindikacije

Preosetljivost na aktivne supstance, ili na pomoćnu supstancu navedenu u odeljku 6.1 (laktoza, koja sadrži male količine mlečnih proteina).

4.4. Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka

Preporučuje se postupno smanjivanje doze pri prekidu lečenja, a uzimanje leka ne treba naglo prekinuti. Potpuno ukidanje inhalaciono primenjenog kortikosteroida ne treba razmatrati, osim u slučaju privremene potrebe radi potvrđivanja dijagnoze astme.

Ako pacijenti smatraju da lečenje ne daje efekat ili prekorače najveću preporučenu dozu leka Bufomix Easyhaler, mora se zatražiti lekarska pomoć (videti odeljak 4.2). Iznenadno i progresivno pogoršanje kontrole astme ili HOBP-a potencijalno je životno ugrožavajuće, pa se kod pacijenta mora pristupiti hitnoj medicinskoj proceni. U toj situaciji se mora razmotriti potreba za pojačanom terapijom kortikosteroidima, na primer terapijom oralno primenjenim kortikosteroidima, ili lečenjem antibioticima ako je prisutna infekcija.

Pacijentima se mora savetovati da uvek imaju kod sebe inhalator za hitno uklanjanje simptoma koji im je dostupan u svako doba, bilo lek Bufomix Easyhaler (za pacijente sa astmom koji koriste lek Bufomix Easyhaler kao terapiju održavanja i terapiju ublažavanja akutnih simptoma astme) ili zaseban brzodelujući bronhodilatator (za pacijente sa astmom koji koriste lek Bufomix Easyhaler samo kao terapiju održavanja).

Pacijente treba podsetiti da svoju dozu održavanja lekom Bufomix Easyhaler primenjuju kao što je propisano, čak i kada nemaju simptome.

Nakon što se postigne kontrola simptoma astme, može se razmotriti postupno smanjivanje doze leka Bufomix Easyhaler. Važno je redovno pratiti pacijente pri postupnom smanjivanju doze. Treba koristiti najmanju efektivnu dozu leka Bufomix Easyhaler (videti odeljak 4.2).

Pacijenti ne treba da započnu lečenje lekom Bufomix Easyhaler tokom egzacerbacije, niti tokom značajnog ili akutnog pogoršanja astme.

Ozbiljni neželjeni događaji povezani sa astmom i egzacerbacije mogu se pojaviti tokom lečenja lekom Bufomix Easyhaler. Pacijente treba savetovati da nastave lečenje, ali da zatraže savet lekara ako simptomi astme ne ostanu pod kontrolom ili se pogoršaju nakon početka primene leka Bufomix Easyhaler.

Nema podataka iz kliničkih studija za lekove koji sadrže kombinaciju budesonid/formoterol kod pacijenata sa HOBP koji su imali $FEV_1 > 50\%$ od predviđene normalne vrednosti pre primene bronhodilatatora i $FEV_1 < 70\%$ od predviđene normalne vrednosti nakon primene bronhodilatatora (videti odeljak 5.1).

Kao i pri terapiji drugim lekovima za inhalaciju, može doći do paradoksalnog bronhospazma, pri čemu se odmah nakon doziranja pojačavaju zviždanje u plućima i nedostatak daha. Ukoliko pacijent oseti

paradoksalni bronhospazam, upotreba leka Bufomix Easyhaler se mora odmah prekinuti, ponovo proceniti stanje pacijenta, i po potrebi treba uvesti drugu terapiju. Paradoksalni bronhospazam se javlja kao odgovor na inhalacionu primenu bronhodilatatora brzog dejstva i mora se odmah lečiti (videti odeljak 4.8).

Sistemska dejstva mogu se javiti prilikom primene bilo kog kortikosteroida za inhalacionu primenu, posebno prilikom primene velikih doza propisanih za duži vremenski period. Mnogo je manja verovatnoća pojave navedenih dejstava kod inhalacione primene nego pri oralnoj primeni kortikosteroida. Moguća sistemska dejstva uključuju *Cushing*-ov sindrom, *Cushing*-oidne karakteristike, supresiju nadbubrežne žlezde, zaostajanje rasta kod dece i adolescenata, smanjenje mineralne gustine kostiju, kataraktu i glaukom i znatno ređe različita psihološka ili bihevioralna dejstva, uključujući psihomotornu hiperaktivnost, poremećaje spavanja, anksioznost, depresiju ili agresivnost (pogotovo kod dece) (videti odeljak 4.8).

Pri sistemskoj i lokalnoj primeni kortikosteroida može se javiti poremećaj vida. Ako se kod pacijenta jave simptomi poput zamućenog vida ili drugih poremećaja vida, pacijenta treba uputiti oftalmologu radi procene mogućih uzroka koji mogu uključiti kataraktu, glaukom ili retka oboljenja kao što je centralna serozna hiororetinopatija (engl. *central serous chorioretinopathy*, CSCR) koji su zabeleženi nakon primene kortikosteroda sistemski ili lokalno.

Mora se razmotriti potencijalno dejstvo na gustinu kostiju, naročito kod pacijenata koji primaju velike doze u dužem vremenskom periodu i istovremeno imaju faktore rizika za osteoporozu. Dugotrajna ispitivanja sa inhalaciono primenjenim budesonidom kod dece sa srednjim vrednostima dnevnih doza od 400 mikrograma (odmerena doza) ili kod odraslih kod dnevnih doza od 800 mikrograma (odmerena doza) nisu pokazala značajnije dejstvo na mineralnu gustinu kostiju. Nema dostupnih podataka o dejstvu većih doza.

Ukoliko postoji bilo kakav razlog za pretpostavku da je funkcija nadbubrežne žlezde oštećena prethodnom terapijom sistemskim steroidima, mora se obratiti pažnja kod prevođenja pacijenata na terapiju lekom Bufomix Easyhaler.

Efekti terapije inhalaciono primenjenim budesonidom obično bi trebalo da svedu na najmanju meru potrebu za oralno primenjenim steroidima, ali pacijenti koji se prevode sa terapije oralno primenjenim steroidima mogu značajnije vreme biti izloženi riziku od narušene adrenalne rezerve. Oporavak može trajati još neko značajnije vreme nakon prekida terapije oralno primenjenim steroidima, zato pacijenti zavisni od oralno primenjivanih steroida prevedeni na inhalaciono primenjeni budesonid, mogu još neko značajnije vreme biti izloženi riziku od oštećene funkcije nadbubrežne žlezde. U tim okolnostima, mora se redovno pratiti funkcija osovine hipotalamus-hipofiza-nadbubrežna žlezda (HPA).

Produženo lečenje velikim dozama inhalaciono primenjenih kortikosteroida, posebno dozama većim od preporučenih, takođe može da rezultira klinički značajnom adrenalnom supresijom. Zato u periodima stresa, poput teških infekcija ili elektivnih hirurških intervencija, treba razmotriti uvođenje dodatnog sistemskog kortikosteroida. Brzo smanjenje doze steroida može uzrokovati akutnu adrenalnu krizu. Simptomi i znakovi koji mogu biti viđeni u akutnoj adrenalnoj krizi mogu biti pomalo nejasni, ali mogu uključivati anoreksiju, bol u abdomenu, gubitak telesne mase, umor, glavobolju, mučninu, povraćanje, smanjen nivo svesti, epileptične napade, hipotenziju i hipoglikemiju.

Lečenje dodatnim sistemskim steroidima ili inhalaciono primenjenim budesonidom ne sme se naglo prekidati.

Za vreme prevođenja sa oralne terapije na terapiju lekom Bufomix Easyhaler, obično dolazi do uopšteno smanjenog sistemskog delovanja steroida, što može da rezultira pojavom alergijskih ili artritičnih simptoma, poput rinitisa, ekcema i bolova u mišićima i zglobovima. Za ta stanja mora se započeti specifično lečenje. Treba posumnjati na nedovoljno glukokortikosteroidno dejstvo ako se, u retkim slučajevima, pojave simptomi poput umora, glavobolje, mučnine i povraćanja. U tim slučajevima je ponekad potrebno privremeno povećanje doze oralno primenjenih glukokortikosteroida.

Za smanjenje rizika od kandidijaza orofarinksa (videti odeljak 4.8), pacijenta treba posavetovati da ispira usta vodom nakon inhaliranja doze održavanja. Ako se pojavi orofaringealna kandidijaza, pacijenti takođe moraju ispirati usta vodom nakon inhaliranja po potrebi.

Istovremeno lečenje itrakonazolom, ritonavinom ili nekim drugim snažnim inhibitorima CYP3A4 treba izbegavati (videti odeljak 4.5). Ako to nije moguće, vremenski razmak između primene lekova koji stupaju u interakciju mora biti što je moguće duži. Kod pacijenata koji uzimaju jake inhibitore CYP3A4, ne preporučuje se primena u terapiji održavanja i terapiji ublažavanja akutnih simptoma astme.

Lek Bufomix Easyhaler treba primenjivati s oprezom kod pacijenata sa tireotoksikozom, feohromocitomom, dijabetes melitusom, nelečenom hipokalemijom, hipertrofičnom opstruktivnom kardiomiopatijom, idiopatskom subvalvularnom stenozom aorte, teškom hipertenzijom, aneurizmom ili drugim teškim kardiovaskularnim poremećajima, kao što su ishemijska srčana bolest, tahiaritmije ili teška srčana insuficijencija.

Potreban je oprez u lečenju pacijenata s produženim QTc-intervalom. Sam formoterol može izazvati produženje QTc-intervala.

Potreba za inhalacionom primenom kortikosteroidima i doza inhalaciono primenjenog kortikosteroida mora se ponovo proceniti kod pacijenata sa aktivnom ili latentnom tuberkulozom pluća, gljivičnim i virusnim infekcijama disajnih puteva.

Velike doze beta-2 adrenoreceptorskih agonista mogu izazvati potencijalno ozbiljnu hipokalemiju. Istovremeno lečenje agonistima beta-2 adrenoreceptora i lekovima koji mogu uzrokovati hipokalemiju ili pojačati hipokalemijsko dejstvo, npr. derivatima ksantina, steroidima i diureticima, može doprineti mogućem hipokalemijskom dejstvu agonista beta-2 adrenoreceptora. Poseban oprez se preporučuje kod nestabilne astme gde varira upotreba bronhodilatatora za hitno uklanjanje simptoma u akutnoj teškoj astmi jer se pridruženi rizik može povećati hipoksijom, i u drugim stanjima kad je veća verovatnoća nastanka hipokalemije. U tim situacijama preporučuje se praćenje koncentracije kalijuma u serumu.

Kao i u slučaju svih beta-2 agonista adrenergičkih receptora, kod pacijenata sa dijabetesom potrebno je razmotriti dodatnu kontrolu koncentracije glukoze u krvi.

Pneumonija kod pacijenata sa HOBP

Kod pacijenata sa HOBP-om koji su primali kortikosteroide za inhalacionu primenu zabeleženo je povećanje incidence pneumonije, uključujući pneumoniju za koju je potrebno bolničko lečenje. Postoje neki pokazatelji povećanog rizika od pneumonije sa povećanjem doze steroida, ali to nije jasno dokazano u svim ispitivanjima.

Ne postoje jasni klinički dokazi na osnovu kojih bi se doneo zaključak o razlikama u stepenu rizika za pneumoniju između lekova unutar klase kortikosteroida za inhalacionu primenu.

Lekari treba da budu na oprezu zbog mogućeg razvoja pneumonije kod pacijenata sa HOBP-om, s obzirom na to da se kliničke manifestacije tih infekcija podudaraju sa simptomima egzacerbacije HOBP-a.

Faktori rizika za pneumoniju kod pacijenata sa HOBP-om uključuju aktivno pušenje, starije životno doba, mali indeks telesne mase (engl. *body mass index* – BMI) i težak oblik HOBP-a.

Pedijatrijska populacija

Preporučuje se redovno praćenje visine dece koja su na terapiji kortikosteroidima za inhalacionu primenu tokom dužeg vremenskog perioda. Ukoliko je rast usporen, treba preispitati terapiju u cilju smanjenja doza kortikosteroida za inhalacionu primenu ukoliko je to moguće, na najmanju dozu kojom se održava efektivna kontrola astme. Korist od kortikosteroidne terapije, kao i mogući rizici od supresije rasta moraju se pažljivo proceniti. Pored toga, potrebno je razmotriti upućivanje pacijenta dečijem pulmologu.

Ograničeni podaci iz dugotrajnih studija ukazuju da će većina dece i adolescenata lečenih budesonidom za inhalacionu primenu na kraju dostići normalnu visinu u odraslom dobu. Međutim, zabeleženo je početno malo, ali prolazno usporavanje rasta (približno 1 cm). To se obično događa u prvoj godini lečenja.

Pomoćne supstance

Lek Bufomix Easyhaler sadrži približno 4 mg laktoze po inhalaciji. Ta količina obično ne uzrokuje probleme kod osoba koje imaju intoleranciju na laktozu. Pomoćna supstanca laktoza sadrži male količine mlečnih proteina, što može uzrokovati alergijsku reakciju.

4.5. Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija

Farmakokinetičke interakcije

Snažni inhibitori CYP3A4 (npr. ketokonazol, itraconazol, vorikonazol, posakonazol, klaritromicin, telitromicin, nefazodon, kobicistat i inhibitori HIV proteaze) verovatno će značajno povećati koncentracije budesonida u plazmi, pa istovremenu primenu treba izbegavati. Ukoliko to nije moguće, vremenski interval između primene inhibitora i budesonida mora biti što je moguće duži (videti odeljak 4.4). Kod pacijenata koji koriste snažne inhibitore CYP3A4 ne preporučuje se terapija održavanja i terapija ublažavanja akutnih simptoma astme.

Snažan inhibitor CYP3A4, ketokonazol, u dozi od 200 mg jednom dnevno, povećava koncentraciju istovremeno oralno primenjenog budesonida u plazmi (pojedinačna doza od 3 mg) za prosečno šest puta. Kada je ketokonazol bio primenjen 12 sati nakon primene budesonida, koncentracija se povećala u proseku za samo tri puta, pokazujući da razdvajanje vremena primene može smanjiti povećanje koncentracije u plazmi. Ograničeni podaci o ovoj interakciji velikih doza inhalaciono primenjenog budesonida ukazuju da može doći do značajnog povećanja koncentracije u plazmi (prosečno za četiri puta) ako se itraconazol u dozi od 200 mg jednom dnevno, istovremeno primenjuje sa inhalaciono primenjenim budesonidom (pojedinačna doza od 1000 mikrograma).

Očekuje se da istovremena primena sa proizvodima koji sadrže kobicistat povećava rizik od sistemskih neželjenih efekata. Kombinaciju treba izbegavati, osim u slučajevima kada korist od primene prevazilazi povećani rizik od neželjenih efekata sistemskog kortikosteroida, u kom slučaju pacijente treba pratiti radi uočavanja neželjenih efekata sistemskog kortikosteroida.

Farmakodinamske interakcije

Beta-adrenergički blokatori mogu oslabiti ili inhibirati dejstvo formoterola. Terapija lekom Bufomix Easyhaler se zato ne sme koristiti zajedno sa beta-adrenergičkim blokatorima (uključujući kapi za oči) osim ako za to postoje jasni i opravdani razlozi.

Istovremeno lečenje hinidinom, dizopiramidom, prokainamidom, fenotiazinima, antihistaminicima (terfenadin) i tricikličkim antidepresivima može produžiti QTc-interval i povećati rizik od ventrikularnih aritmija.

Pored toga, L-Dopa, L-tiroksin, oksitocin i alkohol mogu narušiti toleranciju srca na beta-2 simpatomimetike.

Istovremeno lečenje sa inhibitorima monoaminooksidaze, uključujući lekove sličnih osobina poput furazolidona i prokarbazina može pokrenuti hipertenzivne reakcije.

Rizik od aritmija je povećan kod pacijenata koji istovremeno primaju anesteziju halogenovanim ugljovodonicima.

Istovremena primena drugih beta adrenergičkih lekova i antiholinergičkih lekova potencijalno može imati aditivno bronhodilatatorno dejstvo.

Hipokalemija može povećati sklonost ka aritmijama kod pacijenata koji se leče glikozidima digitalisa.

Hipokalemija može biti rezultat lečenja beta-2 agonistima i može biti potencirana istovremenim lečenjem sa derivatima ksantina, kortikosteroidima i diureticima (videti odeljak 4.4).

Nije zabeležena interakcija budesonida i formoterola sa drugim lekovima koji se koriste u lečenju astme.

Pedijatrijska populacija

Ispitivanja interakcija sprovedena su samo kod odraslih.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Nema dostupnih kliničkih podataka o trudnoćama izloženim leku Bufomix Easyhaler ili istovremenoj terapiji formoterolom i budesonidom. Podaci iz studija embriofetalnog razvoja kod pacova nisu ukazali na dodatna dejstva pri primeni ove kombinacije.

Nema odgovarajućih podataka o upotrebi formoterola kod trudnica. U studijama sprovedenim na životinjama formoterol je pri veoma velikoj sistemske izloženosti imao štetne uticaje na reprodukciju (videti odeljak 5.3).

Podaci dobijeni iz približno 2000 izloženih trudnoća ne ukazuju na povećani rizik od teratogenog dejstva povezan sa primenom budesonida za inhalacionu primenu. Ispitivanja na životinjama su pokazala da glukokortikosteroidi izazivaju malformacije (videti odeljak 5.3). To verovatno nema značaja za ljudsku populaciju kada se primenjuju preporučene doze.

U studijama na životinjama takođe je utvrđen uticaj povećane prenatalne primene glukokortikosteroida na povećane rizike od intrauterinog zaostajanja u rastu, kardiovaskularnih bolesti kod odraslih i trajnih promena gustine glukokortikoidnih receptora, aktivnosti neurotransmitera i ponašanja, pri izloženostima dozama manjim od teratogenog raspona doza.

Lek Bufomix Easyhaler tokom trudnoće treba primenjivati samo ako je očekivana korist veća od potencijalnog rizika. U tom slučaju treba primeniti najmanju efektivnu dozu budesonida koja je potrebna za održavanje adekvatne kontrole astme.

Dojenje

Budesonid se izlučuje u majčino mleko. Međutim, u terapijskim dozama ne očekuju se efekti na odojče. Nije poznato da li se formoterol izlučuje u majčino mleko kod ljudi. U mleku pacova otkrivene su male količine formoterola. Primenu leka Bufomix Easyhaler kod žena koje doje treba razmotriti samo ako je očekivana korist za majku veća od bilo kakvog mogućeg rizika za dete.

Plodnost

Nisu dostupni podaci o potencijalnom uticaju budesonida na plodnost. Studije reproduktivnosti na životinjama sa formoterolom su pokazale blago smanjenu plodnost kod mužjaka pacova pri velikoj sistemske izloženosti (videti odeljak 5.3).

4.7. Uticaj leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama

Lek Bufomix Easyhaler nema ili ima zanemarljiv uticaj na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama.

4.8. Neželjena dejstva

Sažetak bezbednosnog profila

Budući da lek Bufomix Easyhaler sadrži i budesonid i formoterol, mogu se javiti ista neželjena dejstva koja su prijavljena za ove pojedinačne supstance. Nije primećeno povećanje učestalosti neželjenih reakcija nakon istovremene primene ove dve supstance. Najčešća neželjena dejstva su farmakološki predvidive neželjene reakcije terapije agonistima beta-2 adrenoreceptora, kao što su tremor i palpitacije. Te pojave uglavnom su blage i obično nestaju tokom nekoliko dana lečenja.

Neželjene reakcije koje su povezane sa budesonidom ili formoterolom navedene su u nastavku prema klasi sistema organa i učestalosti. Učestalost je definisana kao: veoma često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), povremeno ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), retko ($\geq 1/10000$ do $< 1/1000$) i veoma retko ($< 1/10000$).

Tabela 1

<u>Klasa sistema organa</u>	<u>Učestalost</u>	<u>Neželjeno dejstvo</u>
Infekcije i infestacije	Često	Kandidijaza orofarinksa, pneumonija (kod pacijenata sa HOBP)
Poremećaji imunskog sistema	Retko	Neposredne i odložene reakcije preosetljivosti, npr. egzantem, urtikarija, pruritus, dermatitis, angioedem i anafilaktička reakcija
Endokrini poremećaji	Veoma retko	<i>Cushing</i> -ov sindrom, adrenalna supresija, zastoj u rastu, smanjenje mineralne gustine kostiju
Poremećaji metabolizma i ishrane	Retko	Hipokalemija
	Veoma retko	Hiperglikemija
Psihijatrijski poremećaji	Povremeno	Agresivnost, psihomotorna hiperaktivnost, anksioznost, poremećaji spavanja
	Veoma retko	Depresija, promene ponašanja (uglavnom kod dece)
Poremećaji nervnog sistema	Često	Glavobolja, tremor
	Povremeno	Vrtoglavica
	Veoma retko	Poremećaji ukusa
Poremećaji oka	Povremeno	Zamućen vid (videti takođe odeljak 4.4)
	Veoma retko	Katarakta i glaukom
Kardiološki poremećaji	Često	Palpitacije
	Povremeno	Tahikardija
	Retko	Srčane aritmije, npr. atrijalna fibrilacija, supraventrikularna tahikardija, ekstrasistole
	Veoma retko	Angina pectoris, produženje QTc-intervalu
Vaskularni poremećaji	Veoma retko	Nestabilan krvni pritisak
Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji	Često	Blaga iritacija grla, kašalj, disfonija uključujući promuklost
	Retko	Bronhospazam
Gastrointestinalni poremećaji	Povremeno	Mučnina
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	Povremeno	Modrice
Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva	Povremeno	Grčevi mišića

Kandidijaza orofarinksa uzrokovana je taloženjem aktivne supstance. Savetovanje pacijentu da ispere usta vodom nakon svake doze održavanja svešće rizik na najmanju meru. Kandidijaza orofarinksa obično reaguje na topikalnu terapiju antimikotikom bez potrebe za prekidom inhalacione primene kortikosteroida. Ukoliko se pojavi kandidijaza orofarinksa, pacijenti takođe treba da isperu usta vodom i nakon inhalacija po potrebi.

Kao i kod drugih inhalacionih terapija, paradoksalni bronhospazam se može javiti veoma retko, kod manje od 1 na 10000 pacijenata, sa trenutnim pojačanjem zviždanja u grudima i nedostatkom vazduha nakon primenjene doze leka. Paradoksalni bronhospazam reaguje na brzodelujuću inhalirani bronhodilatator, i mora se odmah lečiti. Primenu leka Bufomix Easyhaler treba odmah prekinuti, stanje pacijenta treba proceniti i, ukoliko je neophodno, treba primeniti neku drugu odgovarajuću terapiju (videti odeljak 4.4).

Sistemska dejstva inhalaciono primenjenih kortikosteroida mogu se pojaviti, posebno kod primene velikih doza koje su propisane za primenu tokom dužeg vremenskog perioda. Verovatnoća da se pojave ova dejstva je mnogo manja nego kod oralne primene kortikosteroida. Moguća sistemska dejstva uključuju *Cushing*-ov sindrom, *Cushing*-oidne karakteristike, adrenalnu supresiju, zastoje u rastu dece i adolescenata, smanjenje mineralne gustine kostiju, kataraktu i glaukom. Mogu se pojaviti povećana osetljivost na infekcije i smanjena sposobnost prilagođavanja stresu. Efekti verovatno zavise od doze, vremena izloženosti, istovremene i prethodne izloženosti steroidima i individualne osetljivosti.

Lečenje agonistima beta-2 adrenoreceptora može da dovede do povećane vrednosti insulina, slobodnih masnih kiselina, glicerola i ketonskih tela u krvi.

Pedijatrijska populacija

Preporučuje se da se redovno prati visina dece koja se dugotrajno leče inhalacionim kortikosteroidima (videti odeljak 4.4).

Prijavljivanje neželjenih reakcija

Prijavljivanje sumnji na neželjene reakcije posle dobijanja dozvole za lek je važno. Time se omogućava kontinuirano praćenje odnosa koristi i rizika leka. Zdravstveni radnici treba da prijave svaku sumnju na neželjene reakcije na ovaj lek Agenciji za lekove i medicinska sredstva Srbije (ALIMS):

Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije
Nacionalni centar za farmakovigilancu
Vojvode Stepe 458, 11221 Beograd
Republika Srbija
fax: +381 (0)11 39 51 131
website: www.alims.gov.rs
e-mail: nezeljene.reakcije@alims.gov.rs

4.9. Predoziranje

Predoziranje formoterolom verovatno bi izazvalo dejstva tipična za agoniste beta-2 adrenoreceptora: tremor, glavobolju, palpitacije. U izolovanim slučajevima prijavljeni simptomi su tahikardija, hiperglikemija, hipokalemija, produženi QTc-interval, aritmija, mučnina i povraćanje. Može biti indikovano suportivno i simptomatsko lečenje. Doza od 90 mikrograma primenjena tokom 3 sata kod pacijenata sa akutnom bronhijalnom opstrukcijom nije dovela do bezbednosnih problema.

Ne očekuje se da akutno predoziranje budesonidom, čak i u prekomernim dozama, predstavlja klinički problem. Kada se hronično koristi u prekomernim dozama, mogu se pojaviti sistemska dejstva glukokortikosteroida poput hiperkorticismza i adrenalne supresije.

Ako se terapija lekom Bufomix Easyhaler mora prekinuti zbog predoziranja komponentom formoterola u leku, mora se razmotriti odgovarajuća terapija kortikosteroidima za inhalacionu primenu.

5. FARMAKOLOŠKI PODACI

5.1. Farmakodinamski podaci

Farmakoterapijska grupa: Lekovi koji se primenjuju u opstruktivnim bolestima disajnih puteva; adrenergici u kombinaciji sa kortikosteroidima ili drugim lekovima, isključujući antiholinergike.

ATC šifra: R03AK07

Mehanizam dejstva i farmakodinamski efekti

Lek Bufomix Easyhaler sadrži formoterol i budesonid koji imaju različite mehanizme delovanja i pokazuju aditivne efekte u pogledu smanjenja egzacerbacije astme. Posebna svojstva budesonida i formoterola omogućavaju korišćenje kombinacije kao terapije održavanja i terapije ublažavanja akutnih simptoma astme ili kao terapije održavanja astme.

Budesonid

Budesonid je glukokortikosteroid koji pri inhalaciji ispoljava dozno-zavisno antiinflamatorno dejstvo u disajnim putevima, što dovodi do ublažavanja simptoma i smanjenja egzacerbacija astme. Inhalacijom primenjen budesonid ispoljava manje teških neželjenih dejstava od sistemskih kortikosteroida. Nije poznat tačan mehanizam odgovoran za antiinflamatorno dejstvo glukokortikosteroida.

Formoterol

Formoterol je selektivni agonist beta-2 adrenoreceptora koji, kada se inhalira, izaziva brzu i dugotrajnu relaksaciju glatkih mišića bronhija kod pacijenata sa reverzibilnom opstrukcijom disajnih puteva. Bronhodilatatorno dejstvo je dozno-zavisno, a dejstvo nastupa u okviru 1 do 3 minuta. Trajanje dejstva je najmanje 12 sati nakon primene pojedinačne doze.

Klinička efikasnost i bezbednost

Astma

Klinička efikasnost terapije održavanja kombinacijom budesonid/formoterol

Klinička ispitivanja sprovedena kod odraslih pokazala su da su se dodavanjem formoterola budesonidu simptomi astme i funkcija pluća popravili, a egzacerbacije smanjile. U dva ispitivanja u trajanju od 12 nedelja dejstvo kombinacije budesonid/formoterol na funkciju pluća bilo je jednako dejstvu slobodne kombinacije budesonida i formoterola, a veće je od dejstva samog budesonida. U svim lečenim grupama su po potrebi primenjivani kratkododelujući agonisti beta-2 adrenoreceptora. Nije bilo znakova smanjenja antiastmatičnog dejstva tokom vremena.

Sprovedena je randomizovana, dvostruko-slepa studija kod 72 odrasla astmatičara (uzrasta od 18 do 70 godina) za procenu efikasnosti leka Bufomix Easyhaler u poređenju sa lekom Symbicort Turbuhaler nakon jedne doze.

Uključeni pacijenti imali su stabilnu, ali manje optimalno kontrolisanu astmu i njihov FEV₁ bio je prosečno 1,92 L (62% predviđene vrednosti). Ispitane su dve doze formoterola za oba proizvoda, 9 mikrograma i 36 mikrograma. Razlika u primarnom parametru, prosečnog FEV₁ tokom 12 sati, bila je zanemarljiva između terapija sa obe doze. Kod manje doze razlika između terapija (Easyhaler-Turbuhaler) iznosila je 0,013 L (95% CI od -0,047 do 0,073 L), a pri većoj dozi -0,028 L (95% CI od -0,087 do 0,032 L). Rezultati ispitivanja potvrdili su ekvivalentnu efikasnost bronhodilatacije lekova Bufomix Easyhaler i Symbicort Turbuhaler.

Sprovedena su dva ispitivanja kod pedijatrijske populacije u trajanju od 12 nedelja u kojima je 265 dece uzrasta od 6 do 11 godina bilo lečeno dozom održavanja kombinacije budesonid/formoterol (2 inhalacije od 80mikrograma/4,5 mikrograma po inhalaciji dva puta dnevno) i kratkododelujućim agonistom beta-2 adrenoreceptora po potrebi. Funkcija pluća poboljšala se u oba ispitivanja, a lečenje je dobro podnošeno u poređenju sa odgovarajućom dozom budesonida kada je primenjen samostalno.

Klinička efikasnost kombinacije budesoni/formoterol u terapiji održavanja i terapiji ublažavanja akutnih simptoma astme

Ukupno 12076 pacijenata sa astmom bilo je uključeno u 5 dvostruko slepih kliničkih ispitivanja efikasnosti i bezbednosti (od kojih je 4447 randomizovano na kombinaciju budesonid/formoterol u terapiji održavanja i terapiji ublažavanja akutnih simptoma astme) tokom 6 ili 12 meseci. Pacijenti su morali imati simptome uprkos inhalacionoj primeni glukokortikosteroida.

Terapija održavanja i terapija ublažavanja akutnih simptoma astme kombinacijom budesonid/formoterol pružila je statistički i klinički značajna smanjenja teških egzacerbacija za sva poređenja u svih 5 ispitivanja.

To je uključivalo poređenje kombinacije budesonid/formoterol u većoj dozi održavanja sa terbutalinom kao lekom za ublažavanje akutnih simptoma astme (studija 735) i poređenje kombinacije budesonid/formoterol u istoj dozi održavanja primenjene bilo sa formoterolom ili terbutalinom kao lekom za ublažavanje akutnih simptoma astme (studija 734) (Tabela 2). U studiji 735, ispitanici u svim terapijskim grupama imali su sličnu funkciju pluća, kontrolu simptoma i upotrebu leka za ublažavanje akutnih simptoma astme. U studiji 734, simptomi i primena leka za ublažavanje akutnih simptoma astme bili su smanjeni, a funkcija pluća poboljšana u poređenju sa lečenjem sa oba komparatora. U 5 kombinovanih ispitivanja pacijenti koji su primali terapiju održavanja i terapiju ublažavanja akutnih simptoma astme primenom kombinacije budesonid/formoterol, u proseku, 57% dana lečenja nisu primenjivali inhalacije leka za terapiju ublažavanja akutnih simptoma astme. Nije bilo znakova razvoja tolerancije tokom vremena.

Tabela 2 Pregled teških egzacerbacija u kliničkim ispitivanjima

Studija br. Trajanje	Terapijske grupe	n	Teške egzacerbacije ^a	
			Događaji	Događaji/ pacijent-godina
Studija 735 6 meseci	Budesonid/formoterol 160/4,5 mikrograma dvaput dnevno + po potrebi	1103	125	0,23^b
	Budesonid/formoterol 320/9 mikrograma dvaput dnevno + terbutalin 0,4 mg po potrebi	1099	173	0,32
	Salmeterol/flutikazon 2 x 25/125 mikrograma dvaput dnevno + terbutalin 0,4 mg po potrebi	1119	208	0,38
Studija 734 12 meseci	Budesonid/formoterol 160/4,5 mikrograma dvaput dnevno + po potrebi	1107	194	0,19^b
	Budesonid/formoterol 160/4,5 mikrograma dvaput dnevno + formoterol 4,5 mikrograma po potrebi	1137	296	0,29
	Budesonid/formoterol 160/4,5 mikrograma dvaput dnevno + terbutalin 0,4 mg po potrebi	1138	377	0,37

^a Hospitalizacija/lečenje u hitnoj službi ili lečenje oralno primenjenim steroidima

^b Smanjenje stope egzacerbacije statistički je značajno (p vrednost < 0,01) za obe komparativne grupe

Uporediva efikasnost i bezbednost kod adolescenata i odraslih dokazana je u 6 dvostruko slepih studija, koje se sastoje od 5 prethodno navedenih studija i dodatne studije koja koristi veću dozu održavanja od 160/4,5 mikrograma, dve inhalacije dva puta dnevno. Ove su se procene zasnivale na ukupno 14385 pacijenata sa astmom od kojih su 1847 bili adolescenti. Broj adolescentnih pacijenata koji najmanje jedan dan uzimaju više od 8 inhalacija kombinacije budesonid/formoterol kao deo terapije održavanja i terapije ublažavanja akutnih simptoma astme bio je ograničen, a takva upotreba nije bila česta.

U druga 2 ispitivanja sa pacijentima koji su zatražili medicinsku pomoć zbog akutnih simptoma astme, kombinacija budesonid/formoterol je omogućila brzo i efikasno ublažavanje bronhokonstrikcije slično salbutamolu i formoterolu.

HOBP

U dve studije u trajanju od 12 meseci, kod pacijenata sa umerenom do teškom HOBP procenjivan je uticaj na funkciju pluća i stopu egzacerbacije (definisana kao lečenje oralnim steroidima i/ili lečenje antibioticima i/ili hospitalizacije). Kriterijum uključivanja za obe studije bio je FEV₁ < 50% od predviđene normalne vrednosti pre primene bronhodilatatora. Pri uključivanju u studije, medijana FEV₁ bila je 42% od predviđene normalne vrednosti nakon primene bronhodilatatora. Prosečan broj egzacerbacija godišnje (kao što je prethodno definisano) je bio značajno smanjen terapijom kombinacije budesonida i formoterola, u poređenju sa terapijom samo formoterolom ili placebo (prosečna stopa je 1,4 u poređenju sa 1,8-1,9 u grupi placebo/formoterol). Tokom 12 meseci prosečan broj dana lečenja oralnim kortikosteroidima/pacijent neznatno je smanjen u grupi lečenoj kombinacijom budesonid/formoterol (7-8 dana/pacijent/godini, u poređenju sa 11-12 i 9-12 dana u grupama sa placebo i formoterolom). Za promene u parametrima funkcije pluća, kao što je FEV₁, terapija kombinacijom budesonid/formoterol nije bila superiornija od terapije samim formoterolom.

5.2. Farmakokinetički podaci

Resorpcija

Lek Bufomix Easyhaler i lek Symbicort Turbuhaler, kombinacije fiksnih doza budesonida i formoterola su pokazale bioekvivalentnost u pogledu ukupne sistemske izloženosti i izloženosti putem pluća.

Lek Symbicort Turbuhaler kombinacija fiksnih doza budesonida i formoterola, i odgovarajući monokomponentni proizvodi pokazali su bioekvivalentnost s obzirom na sistemska izloženost budesonidu odnosno formoterolu. Uprkos tome, primećeno je malo povećanje supresije kortizola nakon primene kombinacije fiksnih doza u poređenju sa monokomponentnim proizvodima. Smatra se da razlika nema uticaja na kliničku bezbednost.

Nema dokaza o farmakokinetičkim interakcijama između budesonida i formoterola.

Farmakokinetički parametri odgovarajućih supstanci bili su uporedivi nakon primene budesonida i formoterola kao monokomponentnih proizvoda ili u fiksnoj kombinaciji. Budesonid je imao neznatno veću vrednost PIK, veću brzinu resorpcije i veću maksimalnu koncentraciju u plazmi nakon primene fiksne kombinacije. Maksimalna koncentracija formoterola u plazmi bila je slična nakon primene fiksne kombinacije. Inhalirani budesonid se brzo resorbuje, a maksimalna koncentracija u plazmi se postiže u okviru 30 minuta nakon inhalacije. U studijama je srednja vrednost deponovanja budesonida u plućima nakon inhalacije praška pomoću inhalatora bila u rasponu od 32% do 44% isporučene doze. Sistemska bioraspoloživost iznosila je oko 49% isporučene doze. Taloženje leka u plućima kod dece uzrasta 6-16 godina je u istom rasponu kao kod odraslih za istu primenjenu dozu. Odgovarajuće koncentracije leka u plazmi nisu određivane.

Inhalirani formoterol brzo se resorbuje, a maksimalna koncentracija u plazmi postiže se u okviru 10 minuta nakon inhalacije. U studijama je srednja vrednost taloženja formoterola u plućima nakon inhalacije praška pomoću inhalatora bila u rasponu od 28% do 49% oslobođene doze. Sistemska bioraspoloživost iznosila je otprilike 61% oslobođene doze.

Distribucija i biotransformacija

Vezivanje za proteine plazme iznosi oko 50% za formoterol, a 90% za budesonid. Volumen distribucije formoterola iznosi oko 4 L/kg, a budesonida 3 L/kg. Formoterol se inaktivira reakcijama konjugacije (stvaraju se aktivni O-demetilirani i deformilirani metaboliti, ali oni se uglavnom smatraju inaktiviranim konjugatima). Budesonid prolazi značajan stepen (približno 90%) biotransformacije tokom prvog prolaza kroz jetru do metabolita male glukokortikosteroidne aktivnosti. Glukokortikosteroidna aktivnost glavnih metabolita,

6-beta-hidroksi-budesonida i 16-alfa-hidroksi-prednizolona manja je od 1% aktivnosti budesonida. Ne postoje indikacije za bilo kakve metaboličke interakcije niti reakcije istiskivanja između formoterola i budesonida.

Eliminacija

Veći deo doze formoterola metaboliše se u jetri, nakon čega sledi eliminacija putem bubrega. Nakon inhalacije, 8% do 13% oslobođene doze formoterola se nemetabolisano izlučuje urinom. Formoterol ima veliki sistemski klirens (oko 1,4 L/min), a poluvreme eliminacije prosečno iznosi 17 sati.

Budesonid se eliminiše metabolisanjem uglavnom katalizovan enzimom CYP3A4. Metaboliti budesonida se eliminišu urinom kao takvi ili u konjugovanom obliku. U urinu su otkrivene samo zanemarljive količine neizmenjenog budesonida. Budesonid ima veliki sistemski klirens (oko 1,2 L/min), a poluvreme eliminacije iz plazme nakon intravenske primene prosečno iznosi 4 sata.

Farmakokinetika budesonida ili formoterola kod dece i pacijenata sa insuficijencijom bubrega nije poznata. Izloženost budesonidu i formoterolu može se povećati kod pacijenata sa bolestima jetre.

Linearnost/nelinearnost

Sistemska izloženost i budesonidu i formoterolu u linearnoj je korelaciji s primenjenom dozom.

5.3. Pretklinički podaci o bezbednosti leka

Toksična dejstva zabeležena u ispitivanjima na životinjama sa budesonidom i formoterolom primenjenim u kombinaciji ili odvojeno, bila su dejstva povezana sa prekomernom farmakološkom aktivnošću.

U reproduktivnim ispitivanjima na životinjama pokazalo se da kortikosteroidi poput budesonida izazivaju malformacije (rascep nepca, malformacije kostiju). Međutim, čini se da ti eksperimentalni rezultati na životinjama nisu relevantni za ljude pri preporučenim dozama. Reproductivna ispitivanja na životinjama sa formoterolom pokazala su donekle smanjenu plodnost mužjaka pacova pri velikoj sistemskoj izloženosti i gubitak zametaka pri implantaciji, kao i smanjeno rano postnatalno preživljavanje i porođajnu masu pri značajno većim sistemskim izloženostima od onih postignutih tokom kliničke primene. Međutim, čini se kako ti eksperimentalni rezultati na životinjama nisu relevantni za ljude.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Lista pomoćnih supstanci

Laktoza, monohidrat (sadrži mlečne proteine).

6.2. Inkompatibilnost

Nije primenljivo.

6.3. Rok upotrebe

Neotvoreno pakovanje: 2 godine.

Nakon prvog otvaranja (laminirane kese): 4 meseca. Čuvati na temperaturi do 25 °C zaštićeno od vlage.

6.4. Posebne mere opreza pri čuvanju

Ovaj lek ne zahteva posebne uslove čuvanja.

Za uslove čuvanja nakon prvog otvaranja leka, videti odeljak 6.3.

6.5. Priroda i sadržaj pakovanja

Višedozni inhalator za prašak sastoji od sedam plastičnih delova i opruge od nerđajućeg čelika. Plastični materijali inhalatora su: polibutilen tereftalat, polietilen niske gustine, polikarbonat, stiren butadien, polipropilen. Inhalator je smešten u laminiranu kesu i upakovan u kartonsku kutiju.

Pakovanje:

Bufomix Easyhaler; 160 mikrograma/doza + 4,5 mikrograma/doza; prašak za inhalaciju.

1 inhalator, 120 doza.

6.6. Posebne mere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primene leka (i druga uputstva za rukovanje lekom)

Svu neiskorišćenu količinu leka ili otpadnog materijala nakon njegove upotrebe treba ukloniti, u skladu sa važećim propisima.

7. NOSILAC DOZVOLE

BEOHEM-3 D.O.O., Trstenjakova 9, Beograd – Rakovica

8. BROJ DOZVOLE ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

000461292 2023

9. DATUM PRVE DOZVOLE I DATUM OBNOVE DOZVOLE ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

Datum prve dozvole: 19.09.2025.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Septembar, 2025.