

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Bufomix Easyhaler 160 Mikrogramm/4,5 Mikrogramm pro Inhalation Pulver zur Inhalation

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Inhalation enthält als abgegebene Menge (die aus dem Mundstück abgegebene Menge) 160 Mikrogramm Budesonid und 4,5 Mikrogramm Formoterolfumarat-Dihydrat (Ph.Eur.).

Beim Easyhaler Inhalator enthält die abgegebene Menge (die aus dem Mundstück abgegebene Menge) eine vergleichbare Menge der Wirkstoffe wie die abgemessene Menge (im Behälter abgemessene Menge).

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:

3.800 Mikrogramm Lactose-Monohydrat je abgegebener Menge.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Pulver zur Inhalation.

Weißes bis gelbliches Pulver in einem Pulverinhalator (Easyhaler).

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Asthma

Bufomix Easyhaler wird bei Erwachsenen und Jugendlichen im Alter von 12 Jahren und älter für die regelmäßige Behandlung von Asthma eingesetzt, wenn die Anwendung eines inhalativen Kortikosteroids und eines lang wirkenden β_2 -Adrenozeptor-Agonisten in Kombination angezeigt ist:

- bei Patienten, die mit inhalativen Kortikosteroiden und kurz wirkenden β_2 -Adrenozeptor-Agonisten zur bedarfsweisen Inhalation nicht ausreichend eingestellt sind

oder

- bei Patienten, die bereits mit inhalativen Kortikosteroiden und lang wirkenden β_2 -Adrenozeptor-Agonisten in Kombination ausreichend eingestellt sind.

Chronisch obstruktive Lungenerkrankung (COPD)

Bufomix Easyhaler wird angewendet bei Erwachsenen ab 18 Jahren zur symptomatischen Behandlung von Patienten mit COPD, die ein forciertes expiratorisches Einsekundenvolumen (FEV₁) < 70 % des Sollwerts (nach Anwendung eines Bronchodilatators) und wiederholte Exazerbationen in der Vorgeschichte aufweisen, die trotz einer regelmäßigen Therapie mit Bronchodilatoren auftreten (siehe auch Abschnitt 4.4).

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Asthma

Bufomix Easyhaler ist nicht für die initiale Behandlung von Asthma bestimmt. Die Dosierung der beiden Wirkstoffe von Bufomix Easyhaler erfolgt individuell und sollte dem Schweregrad der Erkrankung angepasst werden. Dies sollte nicht nur zu Beginn der Behandlung mit Kombinationsarzneimitteln beachtet werden, sondern auch bei Anpassungen der Erhaltungsdosis. Wenn ein Patient Dosiskombinationen benötigt, die nicht mit dem Kombinationsarzneimittel zur Verfügung stehen, sollten geeignete Dosierungen eines β_2 -Adrenozeptor-Agonisten und/oder eines Kortikosteroids in separaten Inhalatoren verordnet werden.

Die Dosierung muss so eingestellt werden, dass eine effektive Kontrolle der Symptome mit der niedrigsten Dosierung erreicht wird. Patienten sollten in regelmäßigen Abständen erneut ärztlich untersucht werden, damit die Dosis von Bufomix Easyhaler optimal bleibt. In Fällen, in denen eine langfristige Kontrolle der Symptome mit der niedrigsten empfohlenen Dosierung erreicht wird, könnte der nächste Schritt den Versuch der alleinigen Anwendung eines inhalativen Kortikosteroids beinhalten.

Bufomix Easyhaler kann im Rahmen von zwei Therapie-Ansätzen verwendet werden:

A. Erhaltungstherapie:

Bufomix Easyhaler wird zur regelmäßigen Erhaltungstherapie zusammen mit einem zusätzlichen schnell wirkenden Bronchodilatator für die Notfallmedikation angewendet.

B. Erhaltungs- und Bedarfstherapie:

Bufomix Easyhaler wird zur regelmäßigen Erhaltungstherapie und zur Bedarfstherapie bei Auftreten von Symptomen angewendet.

A. Erhaltungstherapie

Die Patienten sollten darauf hingewiesen werden, ihren zusätzlichen schnell wirkenden Bronchodilatator für die Notfallmedikation jederzeit griffbereit zu haben.

Empfohlene Dosis:

Erwachsene (ab 18 Jahren): 1-2 Inhalationen zweimal täglich. Bei manchen Patienten können bis zu maximal 4 Inhalationen zweimal täglich erforderlich sein.

Jugendliche (12-17 Jahre): 1-2 Inhalationen zweimal täglich.

Kinder unter 12 Jahren: Bufomix Easyhaler wird für Kinder unter 12 Jahren nicht empfohlen.

Wird durch die übliche zweimal tägliche Dosierung eine Kontrolle der Symptome erreicht, kann eine Dosisreduktion auf die niedrigste wirksame Dosis auch einschließen, dass Bufomix Easyhaler einmal täglich gegeben wird, sofern nach ärztlichem Ermessen ein lang wirksamer Bronchodilatator in Kombination mit einem inhalativen Kortikosteroid zur Symptomkontrolle weiterhin erforderlich ist.

Die zunehmende Anwendung eines zusätzlichen schnell wirkenden Bronchodilatators lässt auf eine Verschlechterung der Grunderkrankung schließen, was eine erneute Beurteilung der Asthmatherapie erforderlich macht.

B. Erhaltungs- und Bedarfstherapie

Die Patienten wenden Bufomix Easyhaler zur täglichen Erhaltungstherapie und zusätzlich zur Bedarfstherapie bei Symptomen an. Sie sollten darauf hingewiesen werden, Bufomix Easyhaler für den Bedarfsfall jederzeit griffbereit zu haben.

Bei Patienten, die Bufomix Easyhaler für die Bedarfstherapie anwenden, sollte der Arzt die vorbeugende Anwendung von Bufomix Easyhaler bei Allergen- oder Anstrengungs-induzierter Bronchokonstriktion mit dem Patienten besprechen. Bei der Empfehlung der Anwendung sollte die Bedarfshäufigkeit in Betracht gezogen werden. Im Fall eines häufigen Bedarfs einer Bronchodilatation, ohne eines damit einhergehenden Bedarfs der Dosiserhöhung der inhalativen Kortikosteroide, sollte eine alternative Bedarfstherapie angewendet werden.

Die Anwendung als Erhaltungs- und Bedarfstherapie sollte besonders für Patienten in Betracht gezogen werden mit:

- unzureichender Asthmakontrolle und häufiger Anwendung einer Bedarfsmedikation
- Asthma-Exazerbationen in der Vergangenheit, die einer medizinischen Intervention bedurften

Bei Patienten, die häufig eine hohe Anzahl an Inhalationen von Bufomix Easyhaler als Bedarfstherapie anwenden, ist eine engmaschige Überwachung auf dosisabhängige Nebenwirkungen erforderlich.

Empfohlene Dosis:

Erwachsene und Jugendliche (12 Jahre und älter): Die empfohlene Erhaltungsdosis ist 2 Inhalationen pro Tag. Die Anwendung kann entweder als je 1 Inhalation morgens und abends oder als 2 Inhalationen morgens oder abends erfolgen. Bei manchen Patienten kann eine Erhaltungsdosis aus 2 Inhalationen zweimal täglich angemessen sein. Die Patienten sollten bei Symptomen 1 zusätzliche Inhalation durchführen. Wenn die Symptome nach einigen Minuten weiterhin bestehen, sollte 1 weitere Inhalation erfolgen. Es sollten nicht mehr als 6 Inhalationen pro Anlass angewendet werden.

Eine Tagesgesamtdosis von mehr als 8 Inhalationen wird normalerweise nicht benötigt. Allerdings kann für einen begrenzten Zeitraum eine Tagesgesamtdosis von bis zu 12 Inhalationen angewendet werden. Patienten, die mehr als 8 Inhalationen täglich anwenden, sollte dringend empfohlen werden, ärztlichen Rat einzuholen.

Diese Patienten sollten neu beurteilt und ihre Erhaltungstherapie überdacht werden.

Kinder unter 12 Jahren: Die Anwendung als Erhaltungs- und Bedarfstherapie wird bei Kindern nicht empfohlen.

COPD

Empfohlene Dosis:

Erwachsene: 2 Inhalationen zweimal täglich

Allgemeine Informationen

Besondere Patientengruppen:

Es gibt keine speziellen Dosierungsanforderungen für ältere Patienten. Für die Anwendung von Bufomix Easyhaler bei Patienten mit Leber- oder Nierenfunktionsstörungen liegen keine Daten vor. Da Budesonid und Formoterol vorwiegend über den Leberstoffwechsel eliminiert werden, sind bei Patienten mit schwerer Leberzirrhose erhöhte Serumspiegel zu erwarten.

Art der Anwendung

Zur Inhalation.

Anweisungen für die korrekte Anwendung von Bufomix Easyhaler:

Der Inhalator wird durch den Inspirationsfluss gesteuert, d. h. das Arzneimittel wird in die Atemwege transportiert, wenn der Patient durch das Mundstück einatmet.

Hinweis: Es ist wichtig, den Patienten darauf hinzuweisen:

- Dass er die Bedienungsanleitung in der Gebrauchsinformation, die jeder Packung von Bufomix Easyhaler beigelegt ist, sorgfältig lesen sollte.
- Dass er den Inhalator vor jeder Inhalation schüttelt und lüftet.
- Dass er kräftig und tief durch das Mundstück einatmen sollte, damit eine optimale Menge in die Lungen gelangt.
- Dass er niemals durch das Mundstück ausatmen darf, da hierdurch die über das Mundstück abgegebene Menge verringert wird. Falls dies dennoch geschieht, sollte das Mundstück auf einer Tischplatte bzw. in der Hand ausgeklopft werden, um das Pulver zu entfernen, und anschließend die Inhalation wiederholt werden.
- Den Inhalator nicht mehr als einmal zu betätigen, ohne das Pulver zu inhalieren. Falls dies dennoch geschieht, sollte das Mundstück auf einer Tischplatte bzw. in der Hand ausgeklopft werden, um das Pulver zu entfernen, und anschließend die Betätigung wiederholt werden.
- Nach erfolgter Anwendung stets die Schutzkappe wieder auf das Mundstück zu setzen (und, sofern eine solche verwendet wird, die Schutzbox zu schließen), um eine versehentliche Betätigung des Inhalators zu verhindern (eine versehentliche Betätigung kann bei nachfolgender Anwendung zur Über- oder Unterdosierung führen).
- Dass er den Mund nach Inhalation der Erhaltungsdosis mit Wasser ausspülen sollte, um das Risiko für eine oropharyngeale Candidose zu vermindern. Wenn eine Candida-Infektion im Oropharynx auftritt, sollte der Patient den Mund auch nach bedarfsmäßig erfolgten Inhalationen mit Wasser ausspülen.
- Das Mundstück regelmäßig mit einem trockenen Tuch zu reinigen und zur Reinigung niemals Wasser zu verwenden, da das Pulver feuchtigkeitsempfindlich ist.
- Den Inhalator zu ersetzen, wenn das Zählwerk die Nullanzeige erreicht, auch wenn noch Pulver im Inhalator sichtbar ist.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe oder den in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteil (Lactose, enthält geringe Mengen Milchprotein).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Es wird empfohlen die Dosis schrittweise zu verringern, wenn die Behandlung beendet wird. Die Behandlung sollte nicht abrupt beendet werden. Ein vollständiges Absetzen einer Behandlung mit inhalativen Kortikosteroiden sollte nur dann in Erwägung gezogen werden, wenn eine zeitweise Unterbrechung zwecks Bestätigung der Asthma-Diagnose nötig ist.

Wenn den Patienten die Behandlung unwirksam erscheint oder sie die höchste empfohlene Dosis von Bufomix Easyhaler überschreiten, muss ärztlicher Rat eingeholt werden (siehe Abschnitt 4.2). Eine plötzliche und fortschreitende Verschlechterung der Kontrolle von Asthma oder COPD ist potentiell lebensgefährlich und der Patient muss dringend medizinisch untersucht werden. In dieser Situation muss überlegt werden, ob eine

intensivierte Therapie mit Kortikosteroiden, z. B. mit oralen Kortikosteroiden, oder, wenn eine Infektion vorliegt, eine antibiotische Behandlung notwendig ist.

Die Patienten müssen darauf hingewiesen werden, ihren Notfall-Inhalator jederzeit griffbereit zu haben.

Entweder Buformix Easyhaler (bei Patienten, die Buformix Easyhaler für die Erhaltungs- und Bedarfstherapie anwenden) oder einen zusätzlichen, schnell wirksamen Bronchodilatator (bei Patienten, die den Buformix Easyhaler nur für die Erhaltungstherapie anwenden).

Die Patienten müssen darauf aufmerksam gemacht werden, ihre Buformix Easyhaler-Erhaltungsdosis wie verordnet anzuwenden, auch wenn sich keine Symptome zeigen.

Sobald eine Kontrolle der Asthmasymptome erreicht ist, kann eine schrittweise Reduktion der Dosis von Buformix Easyhaler in Betracht gezogen werden. Bei einer Verringerung der Dosis ist eine regelmäßige Kontrolle der Patienten erforderlich. Es sollte die niedrigste wirksame Dosis von Buformix Easyhaler eingesetzt werden (siehe Abschnitt 4.2).

Eine Therapie mit Buformix Easyhaler sollte nicht während einer Exazerbation oder wenn eine signifikante oder akute Verschlechterung des Asthmas vorliegt begonnen werden.

Bei der Behandlung mit Buformix Easyhaler können schwerwiegende, durch das Asthma bedingte unerwünschte Ereignisse und Exazerbationen auftreten. Die Patienten sollten gebeten werden, die Behandlung fortzuführen, aber medizinischen Rat zu suchen, wenn die Asthmasymptome weiterhin nicht kontrollierbar sind oder sich nach Beginn der Behandlung mit Buformix Easyhaler verschlechtern.

Es sind keine klinischen Studiendaten vorhanden zur Anwendung von Budesonid/Formoterol-Kombinationsarzneimitteln bei COPD-Patienten mit einem $FEV_1 > 50\%$ des Normwertes vor Bronchodilatation und einem $FEV_1 < 70\%$ des Normwertes nach Bronchodilatation (siehe Abschnitt 5.1).

Wie auch bei anderen Inhalationstherapien kann nach der Anwendung ein paradoxer Bronchospasmus mit sofortiger Zunahme von pfeifenden Atemgeräuschen und Kurzatmigkeit auftreten. Wenn beim Patienten ein paradoxer Bronchospasmus auftritt, muss Buformix Easyhaler sofort abgesetzt werden. Der Patient muss untersucht werden und falls notwendig muss eine Alternativtherapie eingeleitet werden. Ein paradoxer Bronchospasmus spricht auf die Inhalation eines schnell wirksamen Bronchodilatators an und sollte umgehend behandelt werden (siehe Abschnitt 4.8).

Systemische Wirkungen können bei jedem inhalativen Kortikosteroid auftreten, besonders wenn das Arzneimittel in hohen Dosen über einen längeren Zeitraum verschrieben wird. Das Auftreten dieser Wirkungen ist jedoch unter der Inhalationstherapie viel unwahrscheinlicher als unter der Behandlung mit oralen Kortikosteroiden. Mögliche systemische Wirkungen sind Cushing-Syndrom, cushingoide Merkmale, Nebennierensuppression, Wachstumsverzögerung bei Kindern und Jugendlichen, verringerte Knochendichte, Katarakt und Glaukom. Seltener können psychologische Effekte oder Verhaltensstörungen einschließlich psychomotorischer Hyperaktivität, Schlafstörungen, Angst, Depression oder Aggression (besonders bei Kindern) auftreten (siehe Abschnitt 4.8).

Sehstörung

Bei der systemischen und topischen Anwendung von Kortikosteroiden können Sehstörungen auftreten. Wenn ein Patient mit Symptomen wie verschwommenem Sehen oder anderen Sehstörungen vorstellig wird, sollte eine Überweisung des Patienten an einen Augenarzt zur Bewertung möglicher Ursachen in Erwägung gezogen werden; diese umfassen unter anderem Katarakt, Glaukom oder seltene Erkrankungen, wie z. B. zentrale seröse Chorioretinopathie (CSC), die nach der Anwendung systemischer oder topischer Kortikosteroide gemeldet wurden.

Insbesondere bei Patienten, die über einen längeren Zeitraum mit hohen Dosen behandelt werden und zusätzlich Risikofaktoren für Osteoporose aufweisen, müssen potenzielle Effekte auf die Knochendichte in Betracht gezogen werden. Langzeitstudien mit Kindern, die eine mittlere Tagesdosis von 400 Mikrogramm Budesonid (im Verhältnis abgemessene Menge) inhalierten, oder Erwachsenen, die eine mittlere Tagesdosis von 800 Mikrogramm Budesonid (im Verhältnis abgemessene Menge) inhalierten, ergaben keine signifikanten Auswirkungen auf die Knochendichte. Es liegen keine Informationen zu den Auswirkungen bei höheren Dosen vor.

Wenn es einen Anhaltspunkt dafür gibt, dass die Nebennierenfunktion durch eine vorhergehende systemische Steroidtherapie eingeschränkt ist, ist bei der Umstellung der Patienten auf Buformix Easyhaler Vorsicht geboten.

Eine Inhalationstherapie mit Budesonid hat den Vorteil, dass normalerweise der Bedarf an oralen Steroiden verringert ist. Bei Patienten, die von oralen Steroiden auf eine Inhalationstherapie umgestellt werden, kann jedoch über einen längeren Zeitraum das Risiko einer eingeschränkten adrenalen Reserve bestehen bleiben.

Eine Erholung nach Beendigung der oralen Steroidtherapie kann erhebliche Zeit in Anspruch nehmen.

Deshalb besteht bei Patienten, die einer Behandlung mit oralen Steroiden bedürfen und auf eine Behandlung mit inhalativem Budesonid umgestellt werden, möglicherweise weiterhin über eine beträchtliche Zeit das Risiko einer eingeschränkten Nebennierenfunktion. Unter diesen Umständen sollte die Funktion der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennieren-(HHN)-Achse regelmäßig überwacht werden.

Eine länger andauernde Behandlung mit hohen Dosen inhalativer Kortikosteroide, insbesondere mit Dosen, die über die empfohlene Dosierung hinausgehen, führt möglicherweise auch zu einer klinisch relevanten Funktionsminderung der Nebennieren. Deshalb sollte in Stresssituationen, wie bei schweren Infektionen oder einer bevorstehenden Operation, die zusätzliche Anwendung von systemischen Kortikosteroiden in Erwägung gezogen werden. Eine rasche Reduktion der Steroiddosis kann eine akute Nebenniereninsuffizienz verursachen.

Die Symptome und Anzeichen, die bei einer akuten Nebenniereninsuffizienz auftreten können, sind etwas unspezifisch, können aber Anorexie, Bauchschmerzen, Gewichtsverlust, Müdigkeit, Kopfschmerzen, Übelkeit, Erbrechen, Bewusstseinsstrübung, Krämpfe, Hypotonie und Hypoglykämie umfassen.

Eine Behandlung mit zusätzlichen systemischen Steroiden oder Budesonid zur Inhalation sollte nicht abrupt abgebrochen werden.

Während der Umstellung von der oralen Therapie auf Buformix Easyhaler ist generell eine geringere systemische Steroidwirkung zu erwarten. Dies führt möglicherweise zum Auftreten von allergischen oder arthritischen Symptomen wie Rhinitis, Ekzemen sowie Muskel- und Gelenkschmerzen. Gegen diese Beschwerden sollte eine spezifische Therapie eingeleitet werden. Sollten in seltenen Fällen Symptome wie Müdigkeit, Kopfschmerzen, Übelkeit und Erbrechen auftreten, sollte eine allgemein unzureichende Glukokortikosteroidwirkung in Betracht gezogen werden. In diesen Fällen ist mitunter eine zeitweilige Erhöhung der Dosis von oral angewendeten Glukokortikosteroiden notwendig.

Um das Risiko einer oropharyngealen Candida-Infektion (siehe Abschnitt 4.8) zu minimieren, sollte der Patient angewiesen werden, nach dem Inhalieren einer Erhaltungsdosis seinen Mund mit Wasser auszuspülen. Wenn eine Candida-Infektion im Oropharynx auftritt, sollte der Patient den Mund auch nach bedarfsmäßig erfolgten Inhalationen mit Wasser ausspülen.

Eine gleichzeitige Behandlung mit Itraconazol, Ritonavir oder anderen starken CYP3A-Hemmern sollte vermieden werden (siehe Abschnitt 4.5). Wenn dies nicht möglich ist, sollte der zeitliche Abstand zwischen den Anwendungen der in Wechselwirkung stehenden Arzneimittel so groß wie möglich sein. Für Patienten, die starke CYP3A-Hemmer anwenden, wird eine Anwendung als Erhaltungs- und Bedarfstherapie nicht empfohlen.

Bufomix Easyhaler ist bei Patienten mit Thyreotoxikose, Phäochromozytom, Diabetes mellitus, unbehandelter Hypokaliämie, hypertropher obstruktiver Kardiomyopathie, idiopathischer subvalvulärer Aortenstenose, schwerer Hypertonie, Aneurysmen oder anderen schweren kardiovaskulären Erkrankungen wie ischämischer Herzerkrankung, Tachyarrhythmien oder schwerer Herzinsuffizienz mit Vorsicht anzuwenden.

Bei Patienten mit verlängertem QTc-Intervall ist Vorsicht geboten. Formoterol kann selbst eine Verlängerung des QTc-Intervalls hervorrufen.

Bei Patienten mit aktiver oder ruhender Lungentuberkulose, Mykosen und viralen Infektionen der Atemwege sollten sowohl die Notwendigkeit einer Anwendung als auch die Dosierung der inhalativen Kortikosteroide sehr sorgfältig überprüft werden.

Hohe Dosierungen eines β_2 -Adrenozeptor-Agonisten können zu einer potenziell schwerwiegenden Hypokaliämie führen. Eine gleichzeitige Behandlung mit β_2 -Adrenozeptor-Agonisten und Arzneimitteln, die zu einer Hypokaliämie führen oder eine hypokalämische Wirkung erhöhen können, wie z. B. Xanthinderivate, Steroide und Diuretika, kann die mögliche hypokalämische Wirkung der β_2 -Adrenozeptor-Agonisten noch verstärken. Besondere Vorsicht ist daher bei instabilem Asthma mit variabler Anwendung von Bronchodilatoren für die Notfallmedikation geboten, sowie bei Patienten mit akutem schwerem Asthma, da das assoziierte Risiko durch eine Hypoxie erhöht werden kann, sowie unter anderen Bedingungen, bei denen die Wahrscheinlichkeit einer Hypokaliämie zunimmt. Unter diesen Umständen wird die regelmäßige Kontrolle des Kalium-Serumspiegels empfohlen.

Wie bei Anwendung aller β_2 -Adrenozeptor-Agonisten sollten bei Patienten mit Diabetes mellitus zusätzliche Blutzuckerkontrollen in Erwägung gezogen werden.

Pneumonie bei COPD-Patienten

Eine Zunahme der Inzidenz von Pneumonien, einschließlich Pneumonien, die eine Krankenhauseinweisung erfordern, wurde bei COPD-Patienten beobachtet, die inhalative Kortikosteroide erhalten. Es gibt einige Hinweise darauf, dass ein erhöhtes Risiko für Pneumonien mit einer erhöhten Steroid-Dosierung einhergeht.

Dies konnte jedoch nicht eindeutig in allen Studien gezeigt werden.

Es gibt keinen eindeutigen klinischen Nachweis für Unterschiede im Ausmaß des Risikos einer Pneumonie innerhalb der Klasse der inhalativen Kortikosteroide.

Ärzte sollten bei COPD-Patienten auf eine mögliche Entwicklung einer Pneumonie achten, da sich die klinischen Merkmale einer solchen Entzündung mit den Symptomen von COPD-Exazerbationen überschneiden.

Risikofaktoren für eine Pneumonie bei COPD-Patienten umfassen derzeitiges Rauchen, höheres Alter, niedrigen Body Mass Index (BMI) und schwere COPD-Ausprägungen.

Kinder und Jugendliche

Es wird empfohlen, die Körpergröße von Kindern, die über einen längeren Zeitraum mit inhalativen Kortikosteroiden behandelt werden, regelmäßig zu kontrollieren. Bei einer Wachstumsverzögerung sollte die Therapie überdacht werden mit dem Ziel, die Dosis des inhalativen Kortikosteroids soweit möglich auf die niedrigste wirksame Dosis, mit der eine effektive Kontrolle des Asthmas aufrechterhalten wird, zu reduzieren. Die Vorteile der Kortikosteroidtherapie sind sorgfältig gegen das mögliche Risiko einer Wachstumshemmung abzuwägen. Zusätzlich sollte die Überweisung des Kindes bzw. Jugendlichen an einen Spezialisten für pädiatrische Pneumologie in Betracht gezogen werden.

Begrenzte Daten aus Langzeitstudien deuten darauf hin, dass die meisten Kinder und Jugendlichen, die inhalativ mit Budesonid behandelt wurden, letztendlich ihre Zielgröße als Erwachsene erreichen werden. Zu Behandlungsbeginn ist jedoch eine geringe, wenn auch vorübergehende Wachstumsreduktion (ca. 1 cm) beobachtet worden. Diese tritt normalerweise innerhalb des ersten Behandlungsjahres auf.

Bufomix Easyhaler enthält etwa 3,8 mg Lactose pro Inhalation.

Die in Bufomix Easyhaler enthaltene Lactose-Menge verursacht in der Regel bei Personen mit Lactoseunverträglichkeit keine Probleme. Lactose enthält geringe Mengen Milchprotein und kann deshalb allergische Reaktionen hervorrufen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Pharmakokinetische Wechselwirkungen

Da starke CYP3A-Hemmer (z. B. Ketoconazol, Itraconazol, Voriconazol, Posaconazol, Clarithromycin, Telithromycin, Nefazodon, Cobicistat und HIV-Proteaseinhibitoren) den Plasmaspiegel von Budesonid wahrscheinlich deutlich erhöhen, sollte die gleichzeitige Anwendung vermieden werden. Wenn dies nicht möglich ist, sollte der zeitliche Abstand zwischen der Anwendung des Hemmers und der Anwendung von Budesonid so groß wie möglich sein (siehe Abschnitt 4.4). Für Patienten, die starke CYP3A-Hemmer anwenden, wird die Anwendung als Erhaltungs- und Bedarfstherapie nicht empfohlen.

Bei einer gleichzeitigen Behandlung mit CYP3A-Inhibitoren einschließlich cobicistathaltiger Produkte ist mit einem erhöhten Risiko systemischer Nebenwirkungen zu rechnen. Die Kombination sollte vermieden werden, es sei denn, der Nutzen überwiegt das erhöhte Risiko systemischer Nebenwirkungen der Kortikosteroide; in diesem Fall sollten die Patienten im Hinblick auf systemische Kortikosteroidnebenwirkungen überwacht werden.

Der starke CYP3A4-Hemmer Ketoconazol, 200 mg einmal täglich, erhöhte den Plasmaspiegel des begleitend oral angewendeten Budesonids (Einzeldosis aus 3 mg) durchschnittlich um ein Sechsfaches.

Wenn Ketoconazol 12 Stunden nach Budesonid angewendet wurde, lag die durchschnittliche Konzentrationserhöhung nur beim Dreifachen. Dadurch zeigt sich, dass unterschiedliche Anwendungszeiten den Plasmaspiegel senken können. Begrenzte Daten über diese Wechselwirkung von hochdosiertem inhaliertem Budesonid weisen darauf hin, dass deutliche Anstiege des Plasmaspiegels (durchschnittlich um das Vierfache) auftreten können, wenn Itraconazol, 200 mg einmal täglich, begleitend zu inhaliertem Budesonid (Einzeldosis von 1.000 Mikrogramm) angewendet wird.

Pharmakodynamische Wechselwirkungen

Betarezeptorenblocker können die Wirkung von Formoterol schwächen oder hemmen. Bufomix Easyhaler sollte daher nicht gemeinsam mit Betarezeptorenblockern (inklusive Augentropfen) gegeben werden, solange keine zwingenden Gründe dafür vorliegen.

Die gleichzeitige Behandlung mit Chinidin, Disopyramid, Procainamid, Phenothiazinen, Antihistaminika (Terfenadin) und trizyklischen Antidepressiva kann das QTc-Intervall verlängern und das Risiko für ventrikuläre Arrhythmien erhöhen.

Zusätzlich können L-Dopa, L-Thyroxin, Oxytocin und Alkohol die kardiale Toleranz gegenüber β_2 -Sympathomimetika beeinträchtigen.

Die gleichzeitige Behandlung mit Monoaminoxidase-Hemmern bzw. mit Arzneimitteln mit ähnlichen Eigenschaften, wie Furazolidon und Procarbazin, kann zu hypertensiven Reaktionen führen.

Bei Patienten, die parallel eine Anästhesie mit halogenierten Kohlenwasserstoffen erhalten, besteht ein erhöhtes Arrhythmie-Risiko.

Die begleitende Anwendung anderer beta-adrenerger und anticholinerger Arzneimittel kann potentiell eine additive bronchodilatative Wirkung haben.

Eine Hypokaliämie kann bei Patienten, die mit Digitalisglykosiden behandelt werden, die Neigung zu Arrhythmien erhöhen.

Eine Hypokaliämie kann aus der Therapie mit β_2 -Adrenozeptor-Agonisten resultieren und kann durch eine gleichzeitige Therapie mit Xanthin-Derivaten, Kortikosteroiden und Diuretika verstärkt werden (siehe Abschnitt 4.4).

Es konnte nicht beobachtet werden, dass Budesonid und Formoterol mit anderen in der Asthma-Therapie angewendeten Arzneimitteln Wechselwirkungen hervorrufen.

Kinder und Jugendliche

Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen wurden nur bei Erwachsenen durchgeführt.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Für Bufomix Easyhaler oder die gleichzeitige Behandlung mit Formoterol und Budesonid liegen keine klinischen Daten über exponierte Schwangerschaften vor. Daten aus einer Studie zur embryo-fetalen Entwicklung an Ratten ergaben keine Hinweise auf zusätzliche Effekte durch die Kombination.

Zur Anwendung von Formoterol bei Schwangeren liegen keine ausreichenden Daten vor. In tierexperimentellen Studien zur Reproduktion löste Formoterol bei sehr hohen systemischen Expositionsspiegeln nachteilige Wirkungen aus (siehe Abschnitt 5.3).

Daten von ca. 2.000 exponierten Schwangerschaften deuten nicht auf ein erhöhtes teratogenes Risiko im Zusammenhang mit inhaliertem Budesonid hin. Es wurde gezeigt, dass Glukokortikosteroide in tierexperimentellen Studien Missbildungen verursachen (siehe Abschnitt 5.3). Dies ist für den Menschen bei den empfohlenen Dosierungen wahrscheinlich nicht von Bedeutung.

Tierexperimentelle Studien haben ebenfalls gezeigt, dass ein Übermaß an pränatalen Glukokortikosteroiden bei einer Exposition unterhalb des teratogenen Dosisbereichs zu einem erhöhten Risiko für eine intrauterine Wachstumsverzögerung und Herz-Kreislauf-Erkrankungen im Erwachsenenalter und zu einer bleibenden Veränderung der Glukokortikoidrezeptordichte, des Neurotransmitterumsatzes und des Verhaltens beiträgt.

Während der Schwangerschaft sollte Bufomix Easyhaler nur dann angewendet werden, wenn der Nutzen die möglichen Risiken überwiegt. Es sollte die niedrigste wirksame Dosis an Budesonid eingesetzt werden, die nötig ist, um eine adäquate Kontrolle der Asthmasymptome aufrechtzuerhalten.

Stillzeit

Budesonid wird in die Muttermilch ausgeschieden. Bei Anwendung therapeutischer Dosen sind jedoch keine Auswirkungen auf den Säugling zu erwarten. Es ist nicht bekannt, ob Formoterol beim Menschen in die Muttermilch übergeht. Bei Ratten sind kleine Mengen an Formoterol in der Muttermilch nachgewiesen worden. Die Anwendung von Bufomix Easyhaler bei stillenden Müttern sollte nur in Betracht gezogen werden, wenn der erwartete Nutzen für die Mutter größer ist als jedes mögliche Risiko für das Kind.

Fertilität

Hinsichtlich eines potenziellen Effekts von Budesonid auf die Fertilität sind keine Daten vorhanden.

Tierexperimentelle Reproduktionsstudien mit Formoterol haben bei hoher systemischer Exposition eine etwas reduzierte Fertilität bei männlichen Ratten gezeigt (siehe Abschnitt 5.3).

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Bufomix Easyhaler hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

4.8 Nebenwirkungen

Da Bufomix Easyhaler sowohl Budesonid als auch Formoterol enthält, kann das gleiche Muster an Nebenwirkungen auftreten, das für diese Wirkstoffe bekannt ist. Bei gleichzeitiger Anwendung der beiden Wirkstoffe war die Nebenwirkungsrate nicht erhöht. Die häufigsten arzneimittelbedingten Nebenwirkungen sind die pharmakologisch vorhersehbaren Nebenwirkungen einer Therapie mit β_2 -Adrenozeptor-Agonisten, wie z. B. Tremor und Palpitationen. Diese sind meistens leicht ausgeprägt und verschwinden in der Regel nach einigen Behandlungstagen.

Im Folgenden sind die mit Budesonid oder Formoterol assoziierten Nebenwirkungen nach Systemorganklasse und Häufigkeit aufgeführt. Die Häufigkeiten sind wie folgt definiert: sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), selten ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$) und sehr selten ($< 1/10.000$).

Siehe Tabelle 1 auf Seite 6

Tabelle 1

Systemorganklasse	Häufigkeit	Unerwünschte Arzneimittelwirkung
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Häufig	Candida-Infektionen des Oropharynx, Pneumonie (bei COPD-Patienten)
Erkrankungen des Immunsystems	Selten	Allergische Reaktionen vom Soforttyp und vom verzögerten Typ, z. B. Exanthem, Urtikaria, Pruritus, Dermatitis, Angioödem und anaphylaktische Reaktion
Endokrine Erkrankungen	Sehr selten	Cushing-Syndrom, Nebennierensuppression, Wachstumsverzögerung, Verringerung der Knochendichte
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Selten	Hypokaliämie
	Sehr selten	Hyperglykämie
Psychiatrische Erkrankungen	Gelegentlich	Aggression, psychomotorische Hyperaktivität, Angstzustände, Schlafstörungen
	Sehr selten	Depression, Verhaltensänderungen (vorrangig bei Kindern)
Erkrankungen des Nervensystems	Häufig	Kopfschmerzen, Tremor
	Gelegentlich	Schwindelgefühl
	Sehr selten	Geschmacksstörungen
Augenerkrankungen	Gelegentlich	Verschwommenes Sehen (siehe auch Abschnitt 4.4)
	Sehr selten	Katarakt und Glaukom
Herzerkrankungen	Häufig	Palpitationen
	Gelegentlich	Tachykardie
	Selten	Herzrhythmusstörungen, z. B. Vorhofflimmern, supraventrikuläre Tachykardie, Extrasystolen
	Sehr selten	Angina pectoris, Verlängerung des QTc-Intervalls
Gefäßerkrankungen	Sehr selten	Blutdruckschwankungen
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Häufig	Leichte Reizungen im Rachen, Husten, Dysphonie einschließlich Heiserkeit
	Selten	Bronchospasmus
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Gelegentlich	Übelkeit
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Gelegentlich	Blaue Flecken
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	Gelegentlich	Muskelkrämpfe

Candida-Infektionen des Oropharynx werden durch Wirkstoff-Deposition hervorgerufen. Der Rat an den Patienten, nach jeder Inhalation einer Erhaltungsdosis den Mund mit Wasser auszuspülen, minimiert das Risiko. Candida-Infektionen des Oropharynx sprechen normalerweise auf topische Antimykotika an, ohne dass das inhalative Kortikosteroid abgesetzt werden muss. Wenn eine Candida-Infektion im Oropharynx auftritt, sollte der Patient den Mund auch nach bedarfsmäßig erfolgten Inhalationen mit Wasser ausspülen.

Wie auch bei anderen Inhalationstherapien kann nach der Anwendung ein paradoxer Bronchospasmus mit sofortiger Zunahme von pfeifenden Atemgeräuschen und Kurzatmigkeit auftreten. Ein solcher paradoxer Bronchospasmus ist sehr selten und tritt bei weniger als 1 von 10.000 Personen auf. Ein paradoxer Bronchospasmus spricht auf die Inhalation eines schnell wirksamen Bronchodilatators an und sollte umgehend behandelt werden. Bufomix Easyhaler muss sofort abgesetzt und der Patient untersucht werden.

Falls notwendig muss eine Alternativtherapie eingeleitet werden (siehe Abschnitt 4.4).

Es können systemische Auswirkungen von inhalativen Kortikosteroiden auftreten, besonders wenn hohe Dosen über längere Zeiträume verschrieben werden. Die Wahrscheinlichkeit, dass diese Auswirkungen auftreten, ist deutlich geringer als bei Einnahme oraler Kortikosteroide. Zu den möglichen systemischen Auswirkungen gehören: Cushing-Syndrom, cushingoide Merkmale, Nebennierensuppression, Wachstumsverzögerung bei Kindern und Jugendlichen, Verringerung der Knochendichte, Katarakt und Glaukom. Erhöhte Anfälligkeit für Infektionen und eine Beeinträchtigung der Adaption an Stresssituationen können ebenfalls auftreten. Die Wirkungen sind wahrscheinlich von der Dosis, der Expositionsdauer, einer begleitenden und vorhergehenden Exposition mit Steroiden sowie von der individuellen Empfindlichkeit abhängig.

Die Behandlung mit β_2 -Adrenozeptor-Agonisten kann zu einer erhöhten Konzentration von Insulin, freien Fettsäuren, Glycerin und Ketonkörpern im Blut führen.

Kinder und Jugendliche

Es wird empfohlen, die Körpergröße von Kindern, die über einen längeren Zeitraum mit inhalativen Kortikosteroiden behandelt werden, regelmäßig zu kontrollieren (siehe Abschnitt 4.4).

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels.

Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: www.bfarm.de anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Eine Überdosierung von Formoterol würde wahrscheinlich für β_2 -Adrenozeptor-Agonisten typische Auswirkungen haben: Tremor, Kopfschmerz, Palpitationen. In Berichten über Einzelfälle wurden die Symptome Tachykardie, Hyperglykämie, Hypokaliämie, verlängertes QTc-Intervall, Arrhythmie, Übelkeit und Erbrechen beschrieben. Unter Umständen ist eine supportive und symptomatische Behandlung angezeigt. Bei Patienten mit akuter bronchialer Obstruktion ergab eine über den Zeitraum von 3 Stunden angewendete Dosis von 90 Mikrogramm keinen Grund für Sicherheitsbedenken.

Bei einer akuten Überdosierung mit Budesonid werden selbst bei übermäßigen Dosen keine klinischen Probleme erwartet. Bei langfristigen Anwendung von überhöhten Dosen können systemische Glukokortikosteroid-Wirkungen auftreten, wie z. B. Hyperkortizismus und Nebennierensuppression.

Wenn eine Therapie mit Bufomix Easyhaler aufgrund einer Überdosierung mit der Formoterol-Komponente des Arzneimittels abgesetzt werden muss, ist eine angemessene Therapie mit inhalativen Kortikosteroiden zu erwägen.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Mittel bei obstruktiven Atemwegserkrankungen; Sympathomimetika in Kombination mit Kortikosteroiden oder anderen Mitteln, exkl. Anticholinergika.

ATC-Code: R03AK07

Wirkmechanismus und pharmakodynamische Wirkungen

Bufomix Easyhaler enthält Formoterol und Budesonid, die über unterschiedliche Wirkmechanismen verfügen und hinsichtlich einer Reduzierung von Asthmaexazerbationen additive Wirkungen aufweisen. Die speziellen Eigenschaften von Budesonid und Formoterol ermöglichen die Anwendung der Kombination entweder als Erhaltungs- und Bedarfstherapie oder als reine Erhaltungstherapie bei Asthma.

Budesonid

Budesonid ist ein Glukokortikosteroid, das bei Inhalation eine dosisabhängige, entzündungshemmende Wirkung in den Luftwegen hat, was zu einer Abschwächung der Symptome und selteneren Asthmaexazerbationen führt. Inhalatives Budesonid ruft weniger schwere Nebenwirkungen hervor als systemische Kortikosteroide. Der genaue Mechanismus, der für die entzündungshemmende Wirkung von Glukokortikosteroiden verantwortlich ist, ist nicht bekannt.

Formoterol

Formoterol ist ein selektiver β_2 -Adrenozeptor-Agonist, der nach Inhalation bei Patienten mit reversibler Atemwegsobstruktion zu einer schnellen und lange anhaltenden Entspannung der glatten Bronchialmuskulatur führt. Die bronchienerweiternde Wirkung ist dosisabhängig und setzt innerhalb von 1-3 Minuten ein. Die Wirkdauer beträgt nach einer einzelnen Dosis mindestens 12 Stunden.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Asthma

Klinische Wirksamkeit von Budesonid/Formoterol als Erhaltungstherapie

Klinische Studien mit Erwachsenen haben gezeigt, dass die zusätzliche Anwendung von Formoterol zu Budesonid zu einer Besserung der Asthmasymptome und der Lungenfunktion führte und Exazerbationen verringerte. In zwei 12-wöchigen Studien war die Wirkung von Budesonid/Formoterol auf die Lungenfunktion vergleichbar mit der Wirkung einer freien Kombination aus Budesonid und Formoterol und übertraf die Wirkung von Budesonid allein. In allen Behandlungsarmen wurde im Bedarfsfall ein kurz wirksamer β_2 -Adrenozeptor-Agonist angewendet. Es gab keine Hinweise auf eine Abschwächung der antiasthmatischen Wirkung über die Zeit.

Im Rahmen einer randomisierten Doppelblind-Studie, an der 72 erwachsene Patienten mit Asthma (Alter 18-70 Jahre) teilnahmen, wurde die Wirksamkeit von Bufomix Easyhaler mit der von Symbicort Turbohaler, jeweils als Einzeldosis, verglichen. Die Studienteilnehmer hatten ein stabiles, jedoch nicht optimal eingestelltes Asthma und einem FEV₁ von durchschnittlich 1,92 Litern (62 % des Sollwerts). Bei beiden Arzneimitteln wurden zwei Dosisstufen von Formoterol untersucht: 9 Mikrogramm und 36 Mikrogramm. Der primäre Zielparamester, das durchschnittliche FEV₁ über den Zeitraum von 12 Stunden, zeigte bei beiden Dosen eine zu vernachlässigende Differenz zwischen den Behandlungen. Unter der niedrigeren Dosis betrug die Differenz zwischen den Behandlungen (Easyhaler-Turbohaler) 0,013 Liter (95%-Konfidenzintervall [95%-KI]: -0,047 bis 0,073 l) und unter der hohen Dosis -0,028 Liter (95%-KI: -0,087 bis 0,032 l). Die Ergebnisse der Studie bestätigen die äquivalente bronchodilatative Wirksamkeit von Bufomix Easyhaler und Symbicort Turbohaler.

Es wurden zwei 12-wöchige Studien durchgeführt, in denen 265 Kinder im Alter zwischen 6 und 11 Jahren mit einer Erhaltungstherapie aus Budesonid/Formoterol (2 Inhalationen von 80 Mikrogramm/4,5 Mikrogramm pro Inhalation zweimal täglich) und einem kurzfristig wirkenden β_2 -Adrenozeptor-Agonisten als Bedarfstherapie behandelt wurden. In beiden Studien verbesserte sich die Lungenfunktion und die Behandlung wurde im Vergleich zur entsprechenden Dosis Budesonid allein gut vertragen.

Klinische Wirksamkeit von Budesonid/Formoterol als Erhaltungs- und Bedarfstherapie

Insgesamt wurden 12.076 Asthmapatienten in 5 doppelblinde Wirksamkeits- und Sicherheitsstudien mit einer Dauer von 6 oder 12 Monaten eingeschlossen (4.447 Patienten wurden in den Budesonid/Formoterol-Arm mit der Erhaltungs- und Bedarfstherapie randomisiert). Die Patienten mussten trotz der Anwendung inhalativer Glukokortikosteroide Symptome aufweisen.

Alle Vergleiche in allen 5 Studien ergaben unter der Erhaltungs- und Bedarfstherapie mit Budesonid/Formoterol eine statistisch signifikante und klinisch bedeutsame Abnahme von schweren Exazerbationen. Dies schloss einen Vergleich mit Budesonid/Formoterol in einer höheren Erhaltungsdosis und Terbutalin zur Anwendung im Bedarfsfall (Studie 735) sowie mit Budesonid/Formoterol in gleicher Erhaltungsdosis und entweder Formoterol oder Terbutalin für den Bedarfsfall ein (Studie 734) (Tabelle 2 auf Seite 8). In Studie 735 waren Lungenfunktion, Symptomkontrolle und Anzahl der Bedarfs-Anwendungen in allen Behandlungsgruppen ähnlich. In Studie 734 nahmen Symptome und Bedarfs-Anwendungen bei

Vergleich mit den beiden Vergleichstherapien ab und die Lungenfunktion verbesserte sich. Über alle 5 Studien gerechnet benötigten die Patienten unter einer Erhaltungs- und Bedarfstherapie mit Budesonid/Formoterol an durchschnittlich 57 % der Behandlungstage keine Bedarfs-Inhalationen. Es gab keine Hinweise auf eine Toleranzentwicklung über die Zeit.

Tabelle 2 Übersicht über schwere Exazerbationen in klinischen Studien

Studien-Nr. Dauer	Behandlungsarme	n	Schwere Exazerbationen ^a Ereignisse	Ereignisse/ Patienten- jahr
Studie 735 6 Monate	Budesonid/Formoterol 160 Mikrogramm/4,5 Mikrogramm 2-mal täglich + bei Bedarf	1.103	125	0,23^b
	Budesonid/Formoterol 320 Mikrogramm/9 Mikrogramm 2-mal täglich + Terbutalin 0,4 mg bei Bedarf	1.099	173	0,32
	Salmeterol/Fluticason 2 x 25 Mikrogramm/125 Mikrogramm 2-mal täglich + Terbutalin 0,4 mg bei Bedarf	1.119	208	0,38
Studie 734 12 Monate	Budesonid/Formoterol 160 Mikrogramm/4,5 Mikrogramm 2-mal täglich + bei Bedarf	1.107	194	0,19^b
	Budesonid/Formoterol 160 Mikrogramm/4,5 Mikrogramm 2-mal täglich + Formoterol 4,5 Mikrogramm bei Bedarf	1.137	296	0,29
	Budesonid/Formoterol 160 Mikrogramm/4,5 Mikrogramm 2-mal täglich + Terbutalin 0,4 mg bei Bedarf	1.138	377	0,37

^a Krankenhauseinweisung/Behandlung in der Notaufnahme oder Behandlung mit oralen Steroiden

^b Reduktion der Exazerbationsrate bei beiden Vergleichen statistisch signifikant ($p < 0,01$)

Bei Jugendlichen und Erwachsenen wurde eine vergleichbare Wirksamkeit und Sicherheit in 6 doppelblinden Studien gezeigt, einschließlich der oben genannten 5 Studien sowie einer weiteren Studie, in der eine höhere Erhaltungsdosis von 160/4,5 µg mit 2 Inhalationen 2-mal täglich angewendet wurde. Die Auswertungen basieren auf insgesamt 14.385 Asthma-Patienten, davon waren 1.847 Jugendliche. Die Anzahl jugendlicher Patienten, die mehr als 8 Inhalationen an wenigstens einem Tag im Rahmen einer Budesonid/Formoterol Erhaltungs- und Bedarfstherapie anwendeten, war begrenzt und eine derartige Anwendung selten.

In 2 weiteren Studien mit Patienten, die aufgrund akuter Asthmasymptome einen Arzt aufsuchten, führte Budesonid/Formoterol ähnlich wie Salbutamol oder Formoterol zu einer schnellen und effektiven Abnahme der Bronchokonstriktion.

COPD

In zwei 12-monatigen Studien wurde die Wirkung auf die Lungenfunktion und die Exazerbationsrate (definiert als Behandlungszyklus mit oralen Steroiden und/oder Antibiotika und/oder stationärer Krankenhausaufenthalt) bei Patienten mit mäßiger bis schwerer COPD untersucht. Für beide Studien war das Einschlusskriterium ein $FEV_1 < 50$ % des Normwertes vor Bronchodilatation. Der Medianwert des FEV_1 nach Bronchodilatation betrug bei Einschluss in die Studien 42 % des Normwertes. Die durchschnittliche Anzahl an Exazerbationen pro Jahr (wie oben definiert) wurde mit Budesonid/Formoterol im Vergleich zur Behandlung mit Formoterol allein oder Placebo signifikant verringert (durchschnittliche Rate von 1,4 im Vergleich zu 1,8–1,9 in der Placebo/Formoterol-Gruppe). Die durchschnittliche Anzahl an Tagen mit oralen Kortikosteroiden/Patient innerhalb 12 Monaten war in der Budesonid/Formoterol-Gruppe leicht verringert (7-8 Tage/Patient/Jahr im Vergleich zu 11-12 bzw. 9-12 Tagen in den Placebo- bzw. Formoterol-Gruppen). Hinsichtlich der Änderungen bei Lungenfunktionsparametern, z. B. FEV_1 , war Budesonid/Formoterol der Behandlung mit Formoterol allein nicht überlegen.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Es konnte gezeigt werden, dass die Fixdosis-Kombinationen von Budesonid und Formoterol in Bufomix Easyhaler und in Symbicort Turbohaler in Bezug auf die systemische Gesamtexposition sowie die Exposition über die Lungen bioäquivalent sind.

Die Fixdosis-Kombination von Budesonid und Formoterol in Symbicort Turbohaler war in Bezug auf die systemische Exposition gegenüber Budesonid und Formoterol den entsprechenden Monopräparaten bioäquivalent. Ungeachtet dessen war nach Anwendung der Fixdosis-Kombination eine geringfügige Steigerung der Kortisol-suppression im Vergleich zu den Monopräparaten bemerkbar. Es wird davon ausgegangen, dass der Unterschied keinen Einfluss auf die klinische Sicherheit hat.

Es gab keine Hinweise auf pharmakokinetische Wechselwirkungen zwischen Budesonid und Formoterol.

Die pharmakokinetischen Parameter für die entsprechenden Wirkstoffe waren nach Anwendung von Budesonid und Formoterol als Monopräparaten oder als Fixdosis-Kombination vergleichbar. Bei Budesonid war nach Anwendung der Fixdosis-Kombination die AUC etwas höher, die Resorptionsrate schneller und die maximale Plasmakonzentration höher. Bei Formoterol war die maximale Plasmakonzentration nach Anwendung der Fixdosis-Kombination ähnlich. Inhaliertes Budesonid wird schnell resorbiert und die maximale Plasmakonzentration wird innerhalb von 30 Minuten nach der Inhalation erreicht. In Studien betrug die durchschnittliche Deposition von Budesonid in den Lungen nach Inhalation über den Pulverinhalator zwischen 32 % und 44 % der abgegebenen Menge. Die systemische Bioverfügbarkeit liegt bei ca. 49 % der abgegebenen Menge. Bei Kindern im Alter von 6–16 Jahren ist die Deposition in den Lungen bei gleicher angewandeter Dosis der bei Erwachsenen vergleichbar. Die sich daraus ergebenden Plasmakonzentrationen wurden nicht bestimmt.

Inhaliertes Formoterol wird schnell resorbiert und die maximale Plasmakonzentration wird innerhalb von 10 Minuten nach der Inhalation erreicht. In Studien betrug die durchschnittliche Deposition von Formoterol in den Lungen nach Inhalation über den Pulverinhalator 28 % bis 49 % der abgegebenen Menge. Die systemische Bioverfügbarkeit liegt bei ca. 61 % der abgegebenen Menge.

Verteilung und Biotransformation

Die Plasmaproteinbindung liegt für Formoterol bei ca. 50 % und für Budesonid bei ca. 90 %. Das Verteilungsvolumen beträgt bei Formoterol ca. 4 l/kg und bei Budesonid ca. 3 l/kg. Formoterol wird über Konjugationsreaktionen inaktiviert (es werden aktive O-demethylierte und deformylierte Metaboliten gebildet, die aber hauptsächlich als inaktivierte Konjugate gesehen werden). Budesonid erfährt bei der ersten Leberpassage eine hochgradige (ca. 90 %) Biotransformation zu Metaboliten mit geringer Glukokortikosteroid-Wirkung. Die Glukokortikosteroid-Aktivität der Hauptmetaboliten, 6-beta-Hydroxybudesonid und 16-alfa-Hydroxyprednisolon, beträgt weniger als 1 % von der von Budesonid. Es gibt keine Hinweise auf metabolische Wechselwirkungen oder Verdrängungsreaktionen zwischen Formoterol und Budesonid.

Elimination

Der größte Teil einer Formoterol-Dosis wird in der Leber metabolisiert und anschließend über die Nieren ausgeschieden. Nach inhalativer Anwendung werden 8 % bis 13 % der abgegebenen Formoterol-Menge unverstoffwechselt über den Urin ausgeschieden. Formoterol besitzt eine hohe systemische Clearance (ca. 1,4 l/min) und die terminale Eliminationshalbwertszeit beträgt durchschnittlich 17 Stunden.

Budesonid wird hauptsächlich durch vom Enzym CYP3A4 katalysierte Stoffwechselreaktionen eliminiert.

Die Metaboliten von Budesonid werden entweder als solche oder in konjugierter Form über den Urin ausgeschieden. Es wurden nur zu vernachlässigende Mengen unveränderten Budesonids im Urin nachgewiesen. Budesonid besitzt eine hohe systemische Clearance (ca. 1,2 l/min) und die terminale Plasmaeliminationshalbwertszeit beträgt nach intravenöser Anwendung durchschnittlich 4 Stunden.

Über die Pharmakokinetik von Budesonid und Formoterol bei Kindern und bei Patienten mit Niereninsuffizienz ist nichts bekannt. Bei Patienten mit Lebererkrankung kann die Exposition gegenüber Budesonid und Formoterol erhöht sein.

Linearität/Nicht-Linearität

Die systemische Exposition sowohl gegenüber Budesonid als auch gegenüber Formoterol korreliert linear mit der angewendeten Dosis.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Die in tierexperimentellen Studien beobachtete Toxizität von Budesonid und Formoterol, in Kombination oder einzeln verabreicht, bestand aus Effekten, die in Zusammenhang mit einer übersteigerten pharmakologischen Aktivität standen.

In tierexperimentellen Reproduktionsstudien hat sich gezeigt, dass Kortikosteroide wie z.B. Budesonid Missbildungen (Gaumenspalten, Missbildungen des Skelettsystems) induzieren. Allerdings scheinen die Ergebnisse dieser tierexperimentellen Studien für den Menschen bei Anwendung der empfohlenen Dosen nicht relevant zu sein. Tierexperimentelle Reproduktionsstudien zeigten für Formoterol bei hoher systemischer Exposition eine etwas verringerte Fertilität männlicher Ratten und Implantationsverluste sowie ein verringertes frühes postnatales Überleben und Geburtsgewicht bei systemischen Expositionen, die deutlich über den bei der klinischen Anwendung erreichten liegen. Allerdings scheinen die Ergebnisse dieser tierexperimentellen Studien für die Anwendung beim Menschen nicht relevant zu sein.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Lactose-Monohydrat

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre.

Haltbarkeit nach Anbruch des Beutels: 4 Monate.

Nicht über 25 °C lagern. Vor Feuchtigkeit schützen.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

Aufbewahrungsbedingungen nach Anbruch des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Der Multidosis-Pulverinhalator besteht aus sieben Kunststoffteilen und einer Edelstahlfeder. Die Kunststoffmaterialien des Inhalators sind: Polybutylenterephthalat, Polyethylen geringer Dichte (LDPE), Polycarbonat, SBS, Polypropylen. Der Inhalator ist in eine Laminatfolie eingesiegelt. Er wird mit oder ohne Schutzbox (Polypropylen und thermoplastisches Elastomer) in einer Faltschachtel aus Karton vertrieben.

Packungen:

Bufomix Easyhaler ist in Packungen mit 1 oder 3 Inhalator(en) erhältlich.

Ein Inhalator enthält 60 oder 120 Inhalationen.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahme für die Beseitigung

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

Bufomix Easyhaler 160 Mikrogramm/4,5 Mikrogramm pro Inhalation Pulver zur Inhalation
(entspricht Bufori Easyhaler 160 Mikrogramm/4,5 Mikrogramm pro Inhalation Pulver zur Inhalation)

kohlpharma

7. INHABER DER ZULASSUNG

kohlpharma GmbH
Im Holzhau 8
66663 Merzig

8. ZULASSUNGSNUMMER

7013568.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG

13.07.2023

10. STAND DER INFORMATION

Mai 2020

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig