

ZĀĻU APRAKSTS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Bufomix Easyhaler 320 mikrogrami/9 mikrogrami inhalācijā, inhalācijas pulveris

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Katra inhalētā deva (kas tiek inhalēta caur iemutni) satur: budezonīdu (*budesonidum*)
320 mikrogrami/inhalācijā un formoterola fumarāta dihidrātu (*formoteroli fumaras dihydricus*)
9 mikrogrami/inhalācijā.

Ar Easyhaler ierīci inhalētajā devā (caur pievadu) ir tikpat daudz aktīvās vielas kā nomērītajā devā (no rezervuāra).

Palīgviela ar zināmu iedarbību: 7600 mikrogrami laktozes monohidrāta katrā inhalētajā devā.

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Pulveris inhalācijām dozētā inhalatorā (Easyhaler).
Balts līdz iedzeltens pulveris.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Astma

Bufomix Easyhaler indicēts pieaugušajiem un pusaudžiem (no 12 gadu vecuma un vecākiem) regulārai astmas ārstēšanai gadījumos, kad kombinēta zāļu (inhalējamo kortikosteroīdu un ilgstošas darbības β_2 -adrenoreceptoru agonistu) lietošana ir piemērota:

- pacientiem, kuriem neizdodas astmas simptomus adekvāti novērst ar inhalējamām kortikosteroīdiem un pēc vajadzības inhalējot īslaicīgas darbības β_2 -adrenoreceptoru agonistus, vai
- pacientiem, kuriem astmas simptomi jau tiek adekvāti novērsti, lietojot gan inhalējamās kortikosteroīdus, gan ilgstošas darbības β_2 -adrenoreceptoru agonistus.

Hroniska obstruktīva plaušu slimība (HOPS)

Bufomix Easyhaler indicēts pieaugušajiem vecumā no 18 gadiem: simptomātiskai terapijai pacientiem ar HOPS, kuriem forsētās izelpas pirmās sekundes tilpums (FEV_1) < 70% no paredzētās normas (pēc bronhodilatatoru lietošanas) un kuriem ir paasinājumi slimības anamnēzē, neskatoties uz regulāru terapiju ar bronhodilatatoriem (skatīt arī 4.4. apakšpunktu).

4.2. Devas un lietošanas veids

Devas

Astma

Bufomix Easyhaler nav paredzēts astmas sākotnējai ārstēšanai. Bufomix Easyhaler sastāvdaļu devu nosaka individuāli, ņemot vērā slimības smagumu. Tas jāievēro, ne tikai sākot ārstēšanu ar zāļu kombināciju, bet arī piemērojot pamata devu. Ja konkrētam pacientam nepieciešama cita devu

kombinācija, nekā pieejama kombinācijas inhalatorā, jāordinē atbilstošas β_2 -adrenoreceptoru agonista un/vai kortikosteroīdu devas ar atsevišķiem inhalatoriem.

Ieteicamās devas

Pieaugušie (18 gadus veci un vecāki): 1 inhalācija divas reizes dienā. Dažiem pacientiem var būt nepieciešams palielināt devu maksimāli līdz 2 inhalācijām divas reizes dienā.

Pusaudži (12-17 gadus veci): 1 inhalācija divas reizes dienā.

Pacientam regulāri jākonsultējas ar ārstu vai veselības aprūpes speciālistu, lai saglabātu optimālu Bufomix Easyhaler devu. Deva jāsamazina līdz mazākai devai, kas efektīvi novērš astmas simptomus. Tiklīdz sasniegta ilgstoša simptomu kontrole ar vismazāko ieteicamo devu, nākamais solis var ietvert mēģinājumu lietot inhalējamu kortikosteroīdu vienu pašu.

Parasti praksē, ja astmas simptomi tiek novērsti, lietojot zāles divas reizes dienā, pārejot uz mazāko efektīvo devu, Bufomix Easyhaler var nozīmēt vienu reizi dienā kā mazāko efektīvo devu, ja ārsts uzskata, ka astmas kontroles saglabāšanai nepieciešama terapija ar ilgstošas darbības bronhodilatatoru kombinācijā ar inhalējamu kortikosteroīdu.

Ja pastiprināti jālieto atsevišķs ātras darbības bronhodilatators, tas norāda uz stāvokļa pasliktināšanos, kā dēļ nepieciešama astmas terapijas pārskatīšana.

Bērni (6 gadus veci un vecāki): Bērniem vecumā no 6-11 gadiem ir pieejams mazāks stiprums (80 mikrogrami/4,5 mikrogrami/inhalācijā).

Bērni, kuri jaunāki par 6 gadiem: Bufomix Easyhaler nav ieteicams bērniem, kuri jaunāki par 6 gadiem.

Bufomix Easyhaler 320 mikrogrami/9 mikrogrami/inhalācijā ieteicams lietot tikai kā balstterapiju. Balstterapijai un simptomu novēršanai pieejami mazāki zāļu stiprumi (160 mikrogrami/4,5 mikrogrami inhalācijā un 80 mikrogrami/4,5 mikrogrami inhalācijā).

Devām, ko nav iespējams sasniegt ar Bufomix Easyhaler, pieejami citi budezonīda/formoterola zāļu stiprumi.

HOPS

Ieteicamās devas

Pieaugušie: 1 inhalācija divas reizes dienā.

Vispārēja informācija

Īpašas pacientu grupas

Gados vecākiem pacientiem nav atšķirīgs lietošanas režīms. Nav pieejami dati par Bufomix Easyhaler lietošanu pacientiem ar aknu vai nieru darbības traucējumiem. Tā kā budezonīds un formoterols izdalās galvenokārt metabolisma ceļā caur aknām, pacientiem ar smagu aknu cirozi var pastiprināties zāļu iedarbība.

Lietošanas veids

Inhalācijām.

Norādījumi par pareizu Bufomix Easyhaler lietošanu

Inhalators ir ar ieelpu darbināms, kas nozīmē, ka, pacientam ieelpojot caur iemutni, viela ar ieelpoto gaisu nokļūst elpceļos.

Piezīme: Ir svarīgi pacientam dot šādus norādījumus:

- Uzmanīgi izlasīt norādījumus lietošanas instrukcijā, kas iepakota kopā ar katru Bufomix Easyhaler inhalatoru.
- Sakratīt un iedarbināt inhalatoru pirms katras inhalācijas.
- Caur iemutni ieelpot spēcīgi un dziļi, lai plaušās nokļūtu optimāla deva.
- Nekad neizdarīt izelpu iemutnī, jo tas var radīt samazinātu inhalēto devu. Ja tā notiek, pacients jāinstruē pasist iemutni pret galdu vai plaukstu, lai atbrīvotu to no pulvera, tad atkārtot devas mērīšanas procedūru.
- Nekad neiedarbināt ierīci vairāk kā vienu reizi bez pulvera inhalēšanas. Ja tā notiek, pacients jāinstruē pasist iemutni pret galdu vai plaukstu, lai atbrīvotu to no pulvera, tad atkārtot devas mērīšanas procedūru.
- Vienmēr pēc lietošanas uzlikt pretputekļu vāciņu (un, ja tiek lietots, aizvērt futlāri), lai novērstu nejaušu ierīces iedarbināšanu (kas var radīt pārmērīgi lielu vai nepietiekamu devu, ja pacients to vēlāk lieto).
- Pēc pamatdevas inhalēšanas izskalot muti ar ūdeni, lai mazinātu mutes un rīkles kandidozes risku. Ja rodas mutes un rīkles kandidoze, pacientam jāizskalo mute ar ūdeni arī pēc papildus inhalāciju lietošanas pēc vajadzības.
- Regulāri tīrīt iemutni ar sausu lupatiņu. Tīrīšanai nedrīkst lietot ūdeni, jo pulveris ir jutīgs pret mitrumu.
- Aizvietot Bufomix Easyhaler, kad devu skaitītājs sasniedz 0, pat, ja inhalatorā vēl ir redzams pulveris.

4.3. Kontrindikācijas

Paaugstināta jutība pret aktīvajām vielām vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām (laktozi, kas satur nelielu daudzumu piena proteīnus).

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Ārstēšanu pārtraucot, devu ieteicams samazināt pakāpeniski, lietošanu nedrīkst pārtraukt pēkšņi.

Ja pacientam ārstēšana šķiet neefektīva vai tiek pārsniegta lielākā ieteicamā Bufomix Easyhaler deva, jākonsultējas ar ārstu (skatīt 4.2. apakšpunktu). Pastiprināta glābšanas bronhodilatatoru lietošana norāda uz pamatslimības gaitas pasliktināšanos un nepieciešamību pārskatīt astmas terapiju. Pēkšņa un progresējoša astmas vai HOPS simptomu pasliktināšanās ir dzīvībai bīstama, tādēļ nekavējoties jāveic pacienta medicīniska izmeklēšana. Šādā situācijā jāapsver nepieciešamība pastiprināt ārstēšanu ar kortikosteroīdiem, piemēram, perorālu kortikosteroīdu kursu vai antibakteriālu ārstēšanu, ja ir infekcija.

Pacients jāinformē, ka vienmēr jābūt pieejamam glābšanas inhalatoram.

Pacients jāinformē, ka Bufomix Easyhaler pamatdeva jālieto regulāri kā nozīmēts, pat ja simptomu nav.

Tiklīdz ir panākta astmas simptomu kontrole, var apsvērt pakāpenisku Bufomix Easyhaler devas samazināšanu. Zāļu devas mazināšanas laikā ir svarīgi regulāri vērtēt pacienta veselību. Jāordinē mazākā Bufomix Easyhaler efektīvā deva (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Nedrīkst sākt pacientam ordinēt Bufomix Easyhaler astmas uzliesmojuma laikā, kā arī tad, ja astmas gaita būtiski pasliktinās vai astmas lēkmes laikā.

Bufomix Easyhaler lietošanas laikā var rasties smagas ar astmu saistītas nevēlamas blakusparādības un astmas uzliesmojumi. Pacienti jāaicina turpināt ārstēšanos. Tomēr, ja pēc Bufomix Easyhaler lietošanas uzsākšanas astmas simptomi joprojām netiek kontrolēti vai pastiprinās, pacienti jāaicina meklēt medicīnisko palīdzību.

Nav pieejami klīnisko pētījumu dati par zālēm arbudezonīda/formoterola kombināciju HOPS pacientiem ar $FEV_1 > 50\%$ no paredzētās normas pirms bronhodilatatora lietošanas un $FEV_1 < 70\%$ no paredzētās normas pēc bronhodilatatora lietošanas (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Līdzīgi, kā veicot ārstēšanu ar citiem inhalējamiem līdzekļiem, var attīstīties paradoksālas bronhu spazmas, kad tūlīt pēc devas inhalēšanas pastiprinās sēkšana un elpas trūkums. Ja pacientam attīstās paradoksālas bronhospazmas, nekavējoties jāpārtrauc Bufomix Easyhaler lietošana, jāpārskata ārstēšana un nepieciešamības gadījumā jāveic alternatīva terapija. Paradoksālas bronhospazmas jāārstē nekavējoties ar ātras darbības inhalējamiem bronhodilatatoriem (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Lietojot inhalējamus kortikosteroīdus, īpaši – lielā devā un ilglaicīgi, var rasties sistēmiskas blakusparādības. Inhalējamiem kortikosteroīdiem šo blakusparādību iespējamība ir daudz mazāka nekā iekšķīgi lietojamiem. Iespējamās sistēmiskās blakusparādības ietver: Kušinga sindromu, kušingoīdas pazīmes, virsnieru dziedzeru darbības nomākumu, aizkavētu augšanu bērniem un pusaudžiem, samazinātu kaulu mineralizācijas blīvumu, kataraktu, glaukomu un vēl retāk – virkni psihisku un uzvedības traucējumu, to vidū psihomotoru hiperaktivitāti, miega traucējumus, nemieru, depresiju vai agresivitāti (īpaši bērniem) (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Jāņem vērā iespējama ietekme uz kaulu blīvumu, īpaši pacientiem, kuri lieto zāles ilgstoši un lielās devās, un kuriem vienlaikus ir citi osteoporozes riska faktori. Ilgtermiņa pētījumos ar inhalējamu budezonīdu bērniem, lietojot vidēji 400 mikrogramus dienā (nomērītā deva), vai pieaugušajiem, lietojot 800 mikrogramus dienā (nomērītā deva), nav novērota nekāda ievērojama ietekme uz kaulu minerālvielu blīvumu. Nav pieejama informācija par iedarbību, lietojot to lielākās devās.

Ja ir kāds iemesls uzskatīt, ka iepriekšējas sistēmiskas steroīdu terapijas dēļ ir pavājināta virsnieru darbība, pacientiem terapija ar Bufomix Easyhaler jāsāk uzmanīgi.

Inhalējamā budezonīda terapijas ieguvums ir samazināta perorālo steroīdu lietošanas nepieciešamība, bet pacientiem pārejot no perorālo steroīdu lietošanas zināmu laiku var saglabāties samazinātas virsnieru rezerves risks. Pēc perorālo steroīdu lietošanas pārtraukšanas atgūšanās var būt ilgstoša, tāpēc no perorāliem steroīdiem atkarīgiem pacientiem, zināmu laiku pēc inhalējamo budezonīdu lietošanas uzsākšanas saglabājas pavājinātas virsnieru darbības risks. Šādos gadījumos regulāri jānosaka izmaiņas hipotalāma-hipofīzes-virsnieru asī.

Ilgstoša terapija ar lielām inhalējamo kortikosteroīdu devām, īpaši lielākām par ieteicamām devām, arī var izraisīt klīniski nozīmīgu virsnieru darbības nomākumu. Tāpēc stresa periodos kā smagas infekcijas, plānotas ķirurģiskas manipulācijas jāapsver papildus sistēmisko kortikosteroīdu lietošanu. Strauja steroīdu devas samazināšana var izraisīt akūtu virsnieru krīzi. Simptomi un pazīmes, kas norāda uz akūtu virsnieru krīzi, var nebūt izteiktas, bet uz to var norādīt anoreksija, vēdera sāpes, svara zudums, nogurums, galvassāpes, slikta dūša, vemšana, apziņas pavājināšanās, krampji, hipotensija un hipoglikēmija.

Terapiju ar papildus sistēmiskajiem steroīdiem vai inhalējamo budezonīdu nedrīkst pārtraukt pēkšņi.

Pārejas laikā no perorālas terapijas uz Bufomix Easyhaler, novērota vispārēji vājāka sistēmisko steroīdu darbība, kas var izraisīt alerģiskus vai artrīta simptomus kā rinīts, ekzēma, muskuļu un locītavu sāpes. Jāsāk šiem stāvokļiem atbilstoša ārstēšana. Ja retos gadījumos parādās tādi simptomi kā nogurums, galvassāpes, slikta dūša, vemšana, ir jādomā par vispārēju glikokortikosteroīdu nepietiekamības efektu. Šādos gadījumos dažkārt nepieciešams uz laiku palielināt perorālo glikokortikosteroīdu devu.

Lai mazinātu mutes un rīkles *Candida* infekcijas risku (skatīt 4.8. apakšpunktu), pacientam pēc pamatdevas inhalācijas jāizskalo mute ar ūdeni.

Jāizvairās no vienlaicīgas itrakonazola un ritonavīra vai citu spēcīgu CYP3A inhibitoru lietošanas (skatīt 4.5. apakšpunktu). Ja tas nav iespējams, laika intervālam starp zāļu, kas savā starpā mijiedarbojas, lietošanu jābūt pēc iespējas lielākam.

Bufomix Easyhaler uzmanīgi jālieto pacientiem ar tireotoksikozi, feohromocitomu, cukura diabētu, neārstētu hipokaliēmiju, hipertrofisku obstruktīvu kardiomiopātiju, idiopātisku subvalvulāru aortālu stenozi, smagu hipertensiju, aneirismu vai ar citām smagām sirds un asinsvadu sistēmas slimībām, piemēram, ar sirds išēmisko slimību, tahiaritmijām vai smagu sirds mazspēju.

Piesardzība jāievēro, ārstējot pacientus ar pagarinātu QTc intervālu. Formoterols pats var izraisīt QTc intervāla pagarināšanos.

Inhalējamo kortikosteroīdu nepieciešamība un deva atkārtoti jāizvērtē pacientiem ar aktīvu vai latentu plaušu tuberkulozi, elpceļu sēnīšu un vīrusu infekcijām.

Liela β_2 -adrenoreceptoru agonistu devas var izraisīt potenciāli nopietnu hipokaliēmiju. Vienlaicīga ārstēšana ar β_2 -adrenoreceptoru agonistiem un zālēm, kas var izraisīt hipokaliēmiju vai pastiprināt hipokaliēmisko efektu, piemēram, ksantīna atvasinājumus, steroīdus un diurētiskos līdzekļus, var palielināt β_2 -adrenoreceptoru agonistu hipokaliēmiskā efekta iespējamību. Īpašu piesardzību ieteicams ievērot nestabilas astmas gadījumā, lietojot dažādus glābšanas bronhodilatatorus, un smagas akūtas astmas gadījumā, jo hipoksija var palielināt iespējamo risku, kā arī citos gadījumos, kad pieaug hipokaliēmijas risks. Šajos gadījumos ieteicams kontrolēt kālija līmeni serumā.

Līdzīgi kā, lietojot citus β_2 -adrenoreceptoru agonistus, pacientiem ar cukura diabētu jāapsver glikozes līmeņa papildu kontrole asinīs.

Redzes traucējumi

Saistībā ar sistēmisku un lokālu kortikosteroīdu lietošanu var tikt ziņots par redzes traucējumiem. Ja pacientam ir tādi simptomi kā neskaidra redze vai citi redzes traucējumi, jāapsver pacienta norīkošana pie oftalmologa, lai novērtētu to iespējamās cēloņus, kas var būt, piemēram, katarakta, glaukoma vai tādas retas slimības kā centrāla seroza horioretinopātija (CSHR), par ko ir ziņots pēc kortikosteroīdu sistēmiskas un lokālas lietošanas.

Pneimonija HOPS slimniekiem

Inhalējamus kortikosteroīdus lietojošiem HOPS slimniekiem novērots palielināts pneimonijas, arī tādas pneimonijas, kuras dēļ nepieciešama hospitalizācija, biežums. Ir daži pierādījumi par pneimonijas riska pieaugumu līdz ar steroīdu devas palielināšanos, taču tas nav viennozīmīgi pierādīts visos pētījumos.

Pārliedzinošu klīnisko pierādījumu pneimonijas riska apmēra atšķirībām starp dažādiem vienas grupas inhalējamiem kortikosteroīdiem nav.

Ārstiem jāsaņem modrība attiecībā uz pneimonijas iespējamo rašanos HOPS slimniekiem, jo šādu infekciju klīniskās pazīmes pārklājas ar HOPS paasinājumu simptomiem.

Pneimonijas riska faktori HOPS slimniekiem ir smēķēšana, lielāks vecums, zems ķermeņa masas indekss (KMI) un smaga HOPS.

Bufomix Easyhaler satur aptuveni 8 mg laktozes monohidrāta/inhalācijā. Šis daudzums parasti nerada problēmas cilvēkiem, kuri nepanes laktozi. Palīgviela laktoze satur nelielu daudzumu piena proteīnus, kas var izraisīt alerģiskas reakcijas.

Pediatriskā populācija

Bērniem, kuri saņem ilgstošu inhalējamo kortikosteroīdu terapiju, ieteicams regulāri novērot auguma garumu. Ja augšana ir palēnināta, ir svarīgi terapiju pārskatīt un, ja iespējams, samazināt inhalējamo kortikosteroīdu devu līdz mazākajai devai, ar kuru saglabājas efektīva astmas kontrole. Rūpīgi jāapsver kortikosteroīdu terapijas ieguvums un iespējams augšanas nomākuma risks. Turklāt jāapsver bērnu pulmonologa konsultācijas nepieciešamība.

Ierobežoti dati no ilgtermiņa pētījumiem liecina, ka lielākā daļa bērnu un pusaudžu, kuri tiek ārstēti ar inhalējamu budezonīdu, sasniedz savu paredzēto augumu pieaugušo vecumā. Tomēr tiek novērota sākotnēja neliela (apmēram 1 cm), bet pārejoša augšanas aizture. Parasti tas notiek terapijas pirmā gada laikā.

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Farmakokinētiskā mijiedarbība

Spēcīgi CYP3A inhibitori (piemēram, ketokonazols, itrakonazols, vorikonazols, posakonazols, klaritromicīns, telitromicīns, nefazodons, kobicistats un HIV proteāzes inhibitori) var palielināt budezonīda līmeni plazmā, jāizvairās no šo zāļu vienlaicīgas lietošanas. Ja tas nav iespējams, laika intervālam starp inhibitora un budezonīda lietošanu jābūt pēc iespējas lielākam (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Vienlaicīga spēcīga CYP3A4 inhibitora ketokonazola, vienreiz dienā pa 200 mg, lietošana kopā ar perorālu budezonīdu (vienreizēja deva pa 3 mg) palielināja līmeni plazmā vidēji 6 reizes. Kad ketokonazols tika lietots 12 stundas pēc budezonīda, koncentrācija vidēji palielinājās tikai 3 reizes, pierādot, ka zāļu lietošanas atdalīšana var samazināt palielinātu koncentrāciju plazmā. Ierobežoti dati par augstu devu inhalējamā budezonīda mijiedarbību parāda, ka itrakonazola (200 mg vienu reizi dienā) koncentrācijas līmenis plazmā var palielināties (vidēji četras reizes), ja to lieto vienlaicīgi ar inhalējamo budezonīdu (vienreizēja deva 1000 mikrogrami).

Paredzams, ka vienlaicīga ārstēšana ar kobicistatu saturošām zālēm palielina sistēmisko blakusparādību risku. Būtu jāizvairās no šo zāļu kombinētas lietošanas, ja vien ieguvums neatsver paaugstinātu sistēmisko kortikosteroīdu blakusparādību risku, un šādā gadījumā pacientiem ir jāuzrauga sistēmiskas kortikosteroīdu blakusparādības.

Farmakodinamiskā mijiedarbība

Bēta adrenerģiskie blokatori var pavājināt vai nomākt formoterola iedarbību. Tādēļ Bufomix Easyhaler nedrīkst lietot kopā ar bēta adrenerģiskiem blokatoriem (arī ar acu pilieniem), ja vien nav būtiskas indikācijas.

Vienlaicīga ārstēšana ar hinidīnu, dizopiramīdu, prokaīnamīdu, fenotiazīniem, prethistamīna līdzekļiem (terfenadīnu) un tricikliskiem antidepresantiem var pagarināt QTc intervālu un palielināt ventrikulāro aritmiju risku.

Turklāt L-dopa, L-tiroksīns, oksitocīns un alkohols var palielināt sirds jutību pret β_2 -adrenoreceptoru simpatomimētiskiem līdzekļiem.

Vienlaicīga ārstēšana ar monoamīnoksidāzes inhibitoriem, to vidū ar līdzekļiem, kam ir līdzīgas īpašības, piemēram, ar furazolidonu un prokarbazīnu, var veicināt hipertensīvas reakcijas.

Pacientiem, kuri vienlaicīgi saņem anestēziju ar halogenētiem ogļūdeņražiem, ir palielināts aritmiju risks.

Vienlaicīgi lietojot citus bēta adrenerģiskus vai antiholīnerģiskus līdzekļus, to darbība var pastiprināt bronhodilatējošo efektu.

Pacientiem, kuri tiek ārstēti ar sirds glikozīdiem, hipokaliēmija var palielināt aritmiju rašanās iespējamību.

β_2 -agonistu terapija var izraisīt hipokaliēmiju un vienlaicīga ārstēšana ar ksantīna atvasinājumiem, kortikosteroīdiem un diurētiskajiem līdzekļiem var to pastiprināt (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Nav novērota budezonīda un formoterola mijiedarbība ar citām astmas ārstēšanai lietotām zālēm.

Pediatriskā populācija

Mijiedarbības pētījumi veikti tikai pieaugušajiem.

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūtiGrūtniecība

Nav pieejami klīniskie dati par Bufomix Easyhaler lietošanu vai par vienlaicīgu ārstēšanu ar formoterolu un budezonīdu grūtniecības laikā. Dati no embrija-augļa attīstības pētījuma žurkām neuzrādīja pierādījumus kombinācijas papildu iedarbībai.

Nav adekvātu datu par formoterola lietošanu grūtniecēm. Pētījumos ar dzīvniekiem formoterols izraisīja nevēlamas reakcijas reproduktivitātes pētījumos, ja tā sistēmiskās iedarbības līmenis bija ļoti augsts (skatīt 5.3. apakšpunktu).

Analizējot datus par apmēram 2000 grūtniecēm, nekonstatēja palielinātu teratogenitātes risku, kas būtu saistīts ar inhalējamā budezonīda lietošanu. Pētījumos ar dzīvniekiem pierādīts, ka glikokortikosteroīdi izraisa anomālijas (skatīt 5.3. apakšpunktu). Tas nav attiecināms uz zāļu lietošanu cilvēkiem ieteiktās devās.

Pētījumos ar dzīvniekiem konstatēts, ka pārmērīga prenatāla glikokortikoīdu ietekme, ja deva ir mazāka par teratogēno devu, saistīta ar palielinātu risku attīstīties intrauterīnai augšanas aizturei, pieaugušo sirds un asinsvadu slimībām un paliestošām glikokortikoīdu receptoru blīvuma, neiromediatoru aprites un uzvedības pārmaiņām.

Grūtniecības laikā Bufomix Easyhaler drīkst lietot tikai tad, ja ieguvums attaisno iespējamo risku. Jālieto mazākā budezonīda deva, kas nepieciešama, lai nodrošinātu astmas simptomu novēršanu.

Barošana ar krūti

Budezonīds izdalās mātes pienā. Tomēr, lietojot terapeitiskās devās, nav sagaidāma ietekme uz zīdāmo bērnu. Nav zināms, vai formoterols cilvēkam izdalās ar mātes pienu. Žurkām formoterols nelielā daudzumā konstatēts mātiņu pienā. Bufomix Easyhaler sievietēm bērna barošanas ar krūti laikā drīkst nozīmēt tikai tad, ja gaidāmais ieguvums mātei ir lielāks nekā iespējamais risks bērnam.

Fertilitāte

Dati par iespējamo budezonīda ietekmi uz fertilitāti nav pieejami. Dzīvnieku reproduktīvie pētījumi ar formoterolu ir uzrādījuši nedaudz samazinātu fertilitāti žurku tēviņiem pie augstas sistēmiskās iedarbības (skatīt 5.3. apakšpunktu).

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Bufomix Easyhaler neietekmē vai nedaudz ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus.

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Tā kā Bufomix Easyhaler sastāvā ir gan budezonīds, gan formoterols, var rasties blakusparādības, kas raksturīgas abām šīm vielām. Lietojot abas sastāvdaļas vienlaicīgi, nav novērota blakusparādību biežuma palielināšanās. Biežākās blakusparādības, kas saistītas ar zāļu lietošanu, ir farmakoloģiski paredzamās β_2 -adrenoreceptoru agonistu terapijas blakusparādības, piemēram, trīce un sirdsklauves. Tās ir vieglas un parasti izzūd dažu dienu laikā, turpinot ārstēšanu.

Ar budezonīdu vai formoterolu saistītās nevēlamās blakusparādības, kas norādītas zemāk, ir sakārtotas pēc orgānu sistēmu klases un biežuma. Sastopamības biežums definēts šādi: ļoti bieži ($\geq 1/10$), bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$), retāk ($\geq 1/1000$ līdz $< 1/100$), reti ($\geq 1/10\,000$ līdz $< 1/1000$) un ļoti reti ($< 1/10\,000$).

1. tabula

Orgānu sistēmu klasifikācija	Sastopamības biežums	Nevēlamā blakusparādība
Infekcijas un infestācijas	Bieži	Kandidu infekcija mutē un rīklē, pneimonija (HOPS slimniekiem)
Imūnās sistēmas traucējumi	Reti	Nekavējošas un novēlotas hipersensitivitātes reakcijas, piemēram, eksantēma, nātrene, nieze, dermatīts, angioedēma un anafilaktiskas reakcijas
Endokrīnās sistēmas traucējumi	Ļoti reti	Kušinga sindroms, virsnieru nomākums, augšanas aizture, kaulu minerālvielu blīvuma samazināšanās
Vielmaiņas un uztures traucējumi	Reti	Hipokaliēmija
	Ļoti reti	Hiperglikēmija
Psihiskie traucējumi	Retāk	Agresivitāte, psihomatora hiperaktivitāte, nemiers, miega traucējumi
	Ļoti reti	Depresija, uzvedības pārmaiņas (galvenokārt bērniem)
Nervu sistēmas traucējumi	Bieži	Galvassāpes, trīce
	Retāk	Reibonis
	Ļoti reti	Garšas sajūtas traucējumi
Acu bojājumi	Retāk	Neskaidra redze (skatīt arī 4.4. apakšpunktu)
	Ļoti reti	Katarakta un glaukoma
Sirds funkcijas traucējumi	Bieži	Sirdsklauves
	Retāk	Tahikardija
	Reti	Sirds aritmijas, piemēram, priekškambaru mirdzēšana, supraventrikulāra tahikardija, ekstrasistolē
	Ļoti reti	Stenokardija, QTc-intervāla pagarināšanās
Asinsvadu sistēmas traucējumi	Ļoti reti	Asinsspiediena pārmaiņas
Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības	Bieži	Viegls kairinājums rīklē, klepus, disfonija, tai skaitā aizsmakums
	Reti	Bronhu spazmas
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi	Retāk	Slikta dūša
Ādas un zemādas audu bojājumi	Retāk	Asinsizplūdumi
Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi	Retāk	Muskuļu krampji

Kandidu infekcija mutē un rīklē ir saistīta ar zāļu nogulsņēšanos. Iesakot pacientiem skalot muti ar ūdeni pēc katras balstterapijas inhalācijas mazinās risku. Mutes un rīkles kandidu infekciju parasti ārstē ar lokālu pretsēnīšu terapiju, nepārtraucot inhalējamo kortikosteroīdu lietošanu. Ja rodas mutes un rīkles kandidoze, pacientam jāizskalo mute ar ūdeni arī pēc papildus inhalāciju lietošanas pēc vajadzības.

Tāpat kā, lietojot citus inhalējamus līdzekļus, ļoti retos gadījumos (skar mazāk kā 1 no 10 000 cilvēkiem) var attīstīties paradoksālas bronhu spazmas, kad nekavējoties pēc inhalācijas pieaug sēkšana un elpas trūkums. Paradoksālas bronhu spazmas jāārstē nekavējoties ar ātras darbības inhalejamiem bronhodilatoriem. Nekavējoties jāpārtrauc Bufomix Easyhaler lietošana, jāpārskata ārstēšana un nepieciešamības gadījumā jānozīmē alternatīva terapija (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Lietojo lielās devas ilgstoši, var rasties sistēmiskā inhalējamo kortikosteroīdu iedarbība. Tā ir daudz mazāk iespējama, salīdzinot ar perorāliem kortikosteroīdiem. Iespējamās sistēmiskās blakusparādības ietver: Kušinga sindromu, kušingoīdas pazīmes, virsnieru dziedzeru darbības nomākumu, aizkavētu augšanu bērniem un pusaudžiem, samazinātu kaulu mineralizācijas blīvumu, kataraktu un glaukomu. Var būt arī palielināta uzņēmība pret infekcijām un traucēta spēja pielāgoties stresam. Iespējams,

izpausme ir atkarīga no devas, lietošanas ilguma, vienlaicīgas un iepriekšējas steroīdu terapijas un individuālā jutīguma.

Ārstēšanas ar β_2 -adrenoreceptoru agonistiem rezultātā var paaugstināties insulīna, brīvo taukskābju, glicerīna un ketonvielu līmenis asinīs.

Pediatriskā populācija

Bērniem, kuri saņem ilgstošu inhalējamo kortikosteroīdu terapiju, ieteicams regulāri novērot auguma garumu (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvuma/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām Zāļu valsts aģentūrai, Jersikas ielā 15, Rīgā, LV 1003. Tīmekļa vietne: www.zva.gov.lv.

4.9. Pārdozēšana

Formoterola pārdozēšana var izraisīt β_2 -adrenoreceptoru agonistiem raksturīgās reakcijas: trīci, galvassāpes un sirdsklauves. Atsevišķos gadījumos ziņotie simptomi ir tahikardija, hiperglikēmija, hipokaliēmija, pagarināts QTc intervāls, aritmija, slikta dūša un vemšana. Var būt indicēta uzturoša un simptomātiska ārstēšana. 90 mikrogramu devas lietošana trīs stundu laikā pacientiem ar akūtu bronhu obstrukciju neradīja bažas par drošumu.

Akūta budezonīda pārdozēšana pat ļoti lielās devās neradīs klīniskus sarežģījumus. Pārāk lielas devas lietojot ilgstoši, var attīstīties sistēmiska glikokortikosteroīdu ietekme, piemēram, hiperkorticisms un virsnieru nomākums.

Ja terapija ar Bufomix Easyhaler jāpārtrauc formoterola komponenta pārdozēšanas dēļ, jāapsver piemērotas inhalējamo kortikosteroīdu terapijas nodrošināšana.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: zāles obstruktīvu elpceļu slimību ārstēšanai: adrenerģiski līdzekļi kombinācijā ar kortikosteroīdiem vai citas zāles, izņemot antiholīnērgiskus līdzekļus.
ATĶ kods: R03AK07

Darbības mehānisms un farmakodinamiskā iedarbība

Bufomix Easyhaler sastāvā ir formoterols un budezonīds; katram no tiem ir atšķirīgs darbības mehānisms, un tie pastiprina viens otra iedarbību, lai likvidētu astmas uzliesmojumu. Zemāk aprakstīti abu vielu darbības mehānismi.

Budezonīds

Budezonīds ir glikokortikosteroīds, kuru inhalējot ir no devas atkarīga pretiekaisuma darbība elpceļos, tādējādi samazinot simptomus un padarot retākus astmas uzliesmojumus. Budezonīdam inhalācijās ir vieglākas blakusparādības nekā sistēmiskiem kortikosteroīdiem. Precīzs glikokortikosteroīdu pretiekaisuma darbības mehānisms nav zināms.

Formoterols

Formoterols ir selektīvs β_2 -adrenoreceptoru adrenerģisks agonists, kas inhalāciju veidā ātri un ilgstoši atslābina bronhu gludo muskulatūru pacientiem ar atgriezenisku elpceļu obstrukciju. Bronhodilatējoša darbība ir atkarīga no devas un sākas – 1-3 minūšu laikā pēc inhalācijas. Pēc vienreizējas devas inhalēšanas efekts ilgst vismaz 12 stundas.

Klīniskā efektivitāte un drošums**Astma**

Klīniskos pētījumos pieaugušajiem formoterola pievienošana budezonīdam efektīvāk mazināja astmas simptomus, uzlaboja plaušu funkciju un samazināja uzliesmojumu skaitu. Divos 12 nedēļas ilgus pētījumos budezonīda/formoterola ietekme uz plaušu funkciju bija līdzvērtīga brīvai budezonīda un formoterola kombinācijai, un labāka nekā tikai budezonīdam. Visās ārstēšanas grupās lietoja īslaicīgas darbības β_2 -adrenoreceptoru agonistu pēc vajadzības. Netika novērota pretastmas darbības pavājināšanās laika gaitā.

Ir veikti divi 12 nedēļas ilgi pētījumi, kuros 265 bērņus vecumā no 6-11 gadiem ārstēja ar budezonīda/formoterola pamatdevu (2 inhalācijas 80/4,5 mikrogrami/inhalācijā divas reizes dienā) un īslaicīgas darbības β_2 -adrenoreceptoru agonistu pēc vajadzības. Abos pētījumos uzlabojās plaušu funkcija un terapijas panesamība bija laba salīdzinot ar atsevišķi lietotu attiecīgo budezonīda devu.

HOPS

Divos 12 mēnešu garos pētījumos pacientiem ar vidēji smagu vai smagu HOPS tika novērtēta ietekme uz plaušu funkciju un uzliesmojumu biežumu (kas bija par iemeslu perorālo steroīdu un/vai antibiotiku lietošanai un/vai hospitalizācijai). Iekļaušanas kritēriji abos pētījumos bija $FEV_1 < 50\%$ no paredzētās normas pirms bronhodilatatoru lietošanas. Vidējais FEV_1 rādītājs pēc bronhodilatatoru lietošanas iekļaušanas laikā bija 42% no paredzētās normas. Lietojot budezonīdu/formoterolu, vidējais uzliesmojumu skaits gadā (kā definēts iepriekš) ievērojami samazinājās, salīdzinot ar atsevišķa formoterola vai placebo terapiju (vidējais rādītājs bija 1,4, salīdzinot ar 1,8-1,9 placebo/formoterola grupā). Vidējais dienu skaits, kad tika lietoti perorālie kortikosteroīdi, uz vienu pacientu 12 mēnešu laikā budezonīda/formoterola grupā bija nedaudz mazāks (7-8 dienas/uz pacientu/gadā, salīdzinot ar attiecīgi 11-12 un 9-12 dienām placebo un formoterola grupās). Attiecībā uz izmaiņām plaušu funkcijas parametros, piemēram, FEV_1 , budezonīds/formoterols nebija pārāks par atsevišķa formoterola terapiju.

5.2. Farmakokinētiskās īpašībasUzsūkšanās

Pierādīts, ka Bufomix Easyhaler un Symbicort Turbuhaler budezonīda un formoterola fiksētās devas kombinācija ir bioloģiski vienāda attiecībā uz kopējo sistēmisko iedarbību un iedarbību caur plaušām. Pierādīts, ka Symbicort Turbuhaler budezonīda un formoterola fiksētās devas kombinācija un atbilstošās atsevišķās vielas ir bioloģiski vienādas attiecībā uz budezonīda un formoterola sistēmisku iedarbību. Neskatoties uz to, pēc fiksētās kombinācijas lietošanas novēroja nedaudz izteiktāku kortizola supresiju, salīdzinot ar atsevišķu vielu lietošanu. Uzskata, ka šī atšķirība neietekmē klīnisko drošumu.

Netika konstatēta farmakokinētiska mijiedarbība starp budezonīdu un formoterolu.

Attiecīgo vielu farmakokinētiskie raksturlielumi bija līdzīgi pēc budezonīda un formoterola lietošanas atsevišķu vielu veidā vai fiksētās kombinācijas veidā. Pēc fiksētās kombinācijas lietošanas budezonīda AUC (laukums zem līknes) bija nedaudz lielāks, uzsūkšanās ātrāka un maksimālā koncentrācija plazmā augstāka. Formoterola maksimālā koncentrācija plazmā bija līdzīga pēc fiksētās kombinācijas lietošanas. Inhalēts budezonīds ātri uzsūcas un maksimālā koncentrācija plazmā tiek sasniegta 30 minūšu laikā pēc inhalācijas. Pētījumos budezonīda vidējā uzkrāšanās plaušās pēc inhalēšanas caur pulverinhalatoru bija 32-44% no inhalētās devas. Sistēmiskā bioloģiskā pieejamība ir apmēram 49% no inhalētās devas. 6-16 gadus veciem bērņiem plaušu depozicija tika novērota tādā pašā intervālā kā pieaugušajiem, lietojot vienādas devas, bet koncentrācija plazmā netika noteikta.

Inhalētais formoterols ātri uzsūcas, un maksimālā koncentrācija plazmā tiek sasniegta 10 minūšu laikā pēc inhalācijas. Pētījumos formoterola vidējā uzkrāšanās plaušās pēc inhalēšanas caur pulverinhalatoru bija 28-49% no inhalētās devas. Sistēmiskā bioloģiskā pieejamība ir apmēram 61%

no inhalētās devas.

Izkliede un biotransformācija

Apmēram 50% formoterola un apmēram 90% budezonīda saistās ar plazmas olbaltumiem. Formoterola izkļiedes tilpums ir apmēram 4 l/kg, budezonīda izkļiedes tilpums ir apmēram 3 l/kg. Formoterols tiek inaktivēts ar konjugācijas reakcijām (veidojas aktīvi O-demetilēti un deformilēti metabolīti, bet tie atrodami galvenokārt neaktīvu savienojumu veidā). Budezonīds tiek pakļauts izteiktai (apmēram 90%) pirmā loka biotransformācijai aknās par metabolītiem, kam ir zema glikokortikosteroīdu aktivitāte. Nozīmīgāko metabolītu, 6-bēta-hidroksi-budezonīda un 16-alfa-hidroksi-prednizolona, glikokortikosteroīdu aktivitāte ir mazāk nekā 1% no budezonīda aktivitātes. Nav norādījumu par metabolisku mijiedarbību vai aizstāšanas reakcijām starp formoterolu un budezonīdu.

Eliminācija

Lielākā formoterola devas daļa tiek pārveidota aknās un izvadīta caur nierēm. Pēc inhalēšanas 8-13% inhalētās formoterola devas izdalās nemainītā veidā ar urīnu. Formoterolam ir augsts sistēmiskais klīrens (apmēram 1,4 l/min), un terminālais eliminācijas pusperiods vidēji ir 17 stundas.

Budezonīda eliminācija notiek metabolizējoties, galvenokārt ar enzīma CYP3A4 palīdzību. Budezonīda metabolīti izdalās ar urīnu brīvā veidā vai savienojumu formā. Urīnā budezonīds nemainītā veidā konstatēts tikai niecīgā daudzumā. Budezonīdam ir augsts sistēmiskais klīrens (apmēram 1,2 l/min), un plazmas eliminācijas pusperiods pēc I/V ievadīšanas vidēji ir 4 stundas.

Budezonīda un formoterola farmakokinētika bērniem un pacientiem ar nieru mazspēju nav zināma. Budezonīda un formoterola iedarbība pacientiem ar aknu slimību var būt pastiprināta.

Linearitāte/nelinearitāte

Gan budezonīda, gan formoterola sistēmiskā iedarbība lineāri korelē ar lietoto devu.

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Pētījumos ar dzīvniekiem novērotā budezonīda un formoterola toksicitāte, lietojot tos kombinācijā vai atsevišķi, bija saistīta ar pārmērīgu farmakoloģisko aktivitāti.

Dzīvnieku reproduktivitātes pētījumos pierādīts, ka kortikosteroīdi, piemēram, budezonīds, izraisa anomālijas (aukslēju šķeltni, skeleta anomālijas). Tomēr šie eksperimentāli ar dzīvniekiem iegūtie rezultāti nav attiecināmi uz zāļu lietošanu cilvēkam ieteiktās devās. Dzīvnieku reproduktivitātes pētījumos ar formoterolu konstatēta neliela auglības mazināšanās žurku tēviņiem, pakļaujot tos izteiktai sistēmiskai iedarbībai, un implantācijas traucējumi, kā arī samazināta agrīnā izdzīvošana pēc dzimšanas un samazināta dzimšanas masa, pakļaujot žurkas ievērojami lielākai sistēmiskai iedarbībai nekā tiek sasniegta klīniskās lietošanas laikā. Tomēr šie eksperimentāli ar dzīvniekiem iegūtie rezultāti nav attiecināmi uz cilvēku.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Laktozes monohidrāts (satur piena proteīnus).

6.2. Nesaderība

Nav piemērojama.

6.3. Uzglabāšanas laiks

Neatvērtā iepakojumā: 2 gadi.

Pēc pirmās laminētā maisiņa atvēršanas: 4 mēneši. Uzglabāt temperatūrā līdz 25°C un sargāt no mitruma.

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Zālēm nav nepieciešami īpaši uzglabāšanas apstākļi.

Uzglabāšanas nosacījumus pēc zāļu pirmās atvēršanas skatīt 6.3. apakšpunktā.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

Daudzdevu pulvera inhalators sastāv no septiņām plastmasas daļām un nerūsējoša tērauda atsperes. Plastmasas materiāli inhalatorā ir: polibutilēna tereftalāts, zema blīvuma polietilēns, polikarbonāts, stīrola butadiēns, polipropilēns. Inhalators iepakots noslēgtā, laminētā maisiņā un kartona kārbā iepakots kopā ar vai bez futlāra (polipropilēns un termoplastisks elastomērs).

Iepakojumi:

Bufomix Easyhaler 320 mikrogrami/9 mikrogrami inhalācijā, inhalācijas pulveris

60 devas

60 devas + futlāris

120 devas (2 x 60 devas)

180 devas (3 x 60 devas)

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai

Nav īpašu prasību.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

Orion Corporation

Orionintie 1

FI-02200 Espoo

Somija

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

14-0113

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 2014. gada 7. maijs

Pēdējās pārreģistrācijas datums: 2019. gada 29. novembris

10. TEKSTAPĀRSKATĪŠANAS DATUMS

10/2022