**ZĀĻU APRAKSTS**

**1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Bufomix Easyhaler 80 mikrogrami/4,5 mikrogrami inhalācijā, inhalācijas pulveris

**2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS**

Katra inhalētā deva (kas tiek inhalēta caur iemutni) satur: budezonīdu *(Budesonidum)* 80mikrogrami/inhalācijā un formoterola fumarāta dihidrātu *(Formoteroli fumaras dihydricus)* 4,5 mikrogrami/inhalācijā.

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

Palīgviela ar zināmu iedarbību: 4000 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**

Bufomix Easyhaler 80 mikrogrami/4,5 mikrogrami inhalācijā indicēts pieaugušajiem, pusaudžiem un bērniem no 6 gadu vecuma.

Bufomix Easyhaler 80 mikrogrami/4,5 mikrogrami inhalācijā indicēts regulārai astmas ārstēšanai gadījumos, kad kombinēta zāļu (inhalējamo kortikosteroīdu un ilgstošas darbības β2-adrenoreceptoru agonistu) lietošana ir piemērota:

* pacientiem, kuriem neizdodas astmas simptomus adekvāti novērst ar inhalējamiem kortikosteroīdiem un pēc vajadzības inhalējot īslaicīgas darbības β2-adrenoreceptoru agonistus,

vai

* pacientiem, kuriem astmas simptomi jau tiek adekvāti novērsti, lietojot gan inhalējamos kortikosteroīdus, gan ilgstošas darbības β2-adrenoreceptoru agonistus.

**Piezīme:** Bufomix Easyhaler 80 mikrogrami/4,5 mikrogrami inhalācijā nav piemērots lietot pacientiem ar smagu astmu.

**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 β2-adrenoreceptoru agonista un/vai kortikosteroīdu devas ar atsevišķiem inhalatoriem.

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

Pastāv divi ārstēšanas veidi ar Bufomix Easyhaler:

1. **pamata terapija:** Bufomix Easyhaler tiek lietots kā regulāra pamata terapija ar atsevišķu ātras darbības bronhodilatatoru kā glābšanas terapiju.
2. **pamata un simptomu novēršanas terapija:** Bufomix Easyhaler tiek lietots kā regulāra pamata terapija un pēc nepieciešamības, rodoties simptomiem.
3. **pamata terapija**

Ieteicams, lai pacientiem vienmēr būtu pieejams atsevišķs ātras darbības bronhodilatators kā glābējzāles.

*Ieteicamās devas*

*Pieaugušie (18 gadus veci un vecāki):* 1-2 inhalācijas divas reizes dienā. Dažiem pacientiem var būt nepieciešamas palielināt devu maksimāli līdz 4 inhalācijām divas reizes dienā.

*Pusaudži (12-17 gadus veci):* 1-2 inhalācijas divas reizes dienā.

*Bērni (6 gadus un vecāki):*2 inhalācijas divas reizes dienā.

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 līdz 6 gadu vecumam*: tā kā ir pieejami tikai ierobežoti dati, Bufomix Easyhaler 80 mikrogrami/4,5 mikrogrami inhalācijā nav ieteicams bērniem, kas jaunāki par 6 gadiem.

1. **pamata un simptomu novēršanas terapija**

Pacienti lieto ikdienas Bufomix Easyhaler pamata devu un papildus Bufomix Easyhaler pēc vajadzības, parādoties astmas simptomiem. Pacientiem jāiesaka, lai Bufomix Easyhaler vienmēr būtu pieejams glābšanas terapijai.

Pamata terapija un simptomu novēršanas terapija ir īpaši jāapsver pacientiem ar:

* nepietiekamu astmas kontroli, kam regulāri jālieto papildus medikamenti;
* ar astmas paasinājumiem pagātnē, kuru novēršanai bija nepieciešama medicīniskā iejaukšanās.

Pacientiem, kuri papildus pamata terapijai bieži lieto lielu daudzumu Bufomix Easyhaler inhalācijas pēc vajadzības, ieteicama rūpīga novērošana saistībā ar devu saistītām iespējamām blakusparādībām.

*Ieteicamās devas*

*Pieaugušie un pusaudži (12 gadus veci un vecāki):* ieteicamā pamatdeva ir 2 inhalācijas dienā, veicot vienu inhalāciju no rīta un vienu vakarā vai 2 inhalācijas no rīta vai vakarā.

Pacientiem jālieto 1 papildus inhalācija pēc vajadzības simptomu gadījumā. Ja simptomi turpinās pēc dažām minūtēm, jālieto vēl viena papildus inhalācija. Vienā reizē nedrīkst lietot vairāk par 6 inhalācijām.

Parasti kopējā dienas deva nepārsniedz 8 inhalācijas, tomēr ierobežotu laika periodu drīkst lietot kopējo dienas devu līdz 12 inhalācijām. Pacientiem, kuri lieto vairāk par 8 inhalācijām dienā, ieteicams konsultēties ar ārstu. Viņi būtu atkārtoti jāizvērtē un pamata terapija jāpārskata.

*Bērni jaunāki par 12 gadiem:* pamata terapija un simptomu novēršanas terapija nav ieteicama bērniem.

**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 zāļu 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 iemuti 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). 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, vai nu Bufomix Easyhaler (astmas pacientiem, kuri izmanto Bufomix Easyhaler kā pamata un simptomu novēršanas terapiju) vai atsevišķs ātras iedarbības bronhodilatators (visiem pacientiem, kuri izmanto Bufomix Easyhaler tikai kā pamata terapiju).

Pacients jāinformē, ka Bufomix Easyhaler pamatdeva jālieto regulāri kā nozīmēts, pat ja simptomu nav. Profilaktiska Bufomix Easyhaler lietošana, piemēram, pirms slodzes, nav pētīta. Papildu Bufomix Easyhaler inhalācijas jālieto reaģējot uz astmas simptomiem, bet tās nav paredzētas regulārai profilaktiskai lietošanai, piemēram, pirms fiziskas slodzes. Šādā gadījumā jāapsver atsevišķa ātras darbības bronhodilatatora lietošana.

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.

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 paradoksālās 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 perorālu 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 lietošana. 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.Ja rodas mutes un rīkles kandidoze, pacientam jāizskalo mute ar ūdeni arī pēc papildus inhalāciju lietošanas pēc vajadzības.

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.Pacientiem, kuri lieto spēcīgus CYP3A inhibitorus, pamata terapija un simptomu novēršanas terapija nav ieteicama.

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.

Lielas β2-adrenoreceptoru agonistu devas var izraisīt potenciāli nopietnu hipokaliēmiju. Vienlaicīga ārstēšana ar β2-adrenoreceptoru agonistiem un zālēm, kas var izraisīt hipokaliēmiju vai pastiprināt hipokaliēmisko efektu, piemēram, ksantīna atvasinājumi, steroīdi un diurētiskie līdzekļi, var palielināt β2-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 β2-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 iespējamos 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.

Bufomix Easyhaler satur aptuveni 4 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).Pacientiem, kuri lieto spēcīgus CYP3A inhibitorus, pamata terapija un simptomu novēršanas terapija nav ieteicama.

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 β2-adrenoreceptoru simpatomimētiskiem līdzekļiem.

Vienlaicīga ārstēšana ar monoamīnoksidāzes inhibitoriem, tostarp 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.

β2-agonistu terapija var izraistīt 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 krūti**

Grūtniecība

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 paliekošām 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, ietekme uz zīdaini nav sagaidāma. Nav zināms, vai formoterols cilvēkam izdalās ar mātes pienu. Žurkām formoterols nelielā daudzumā konstatēts mātīšu 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 β2-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 (≥ 1/10), bieži (≥ 1/100 līdz < 1/10), retāk (≥ 1/1000 līdz < 1/100), reti (≥ 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 |
| 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, psihomotora 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, ekstrasistoles |
| 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 nogulsnēšanos. Iesakot pacientiem skalot muti ar ūdeni pēc katras pamata 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 inhalējamiem bronhodilatatoriem. Nekavējoties jāpārtrauc Bufomix Easyhaler lietošana, jāpārskata ārstēšana un nepieciešamības gadījumā jānozīmē alternatīva terapija (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Lietojot lielas 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 β2-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 jebkādām iespējamām nevēlamām blakusparādībām Zāļu valsts aģentūrai, Jersikas ielā 15, Rīgā, LV 1003. Tīmekļa vietne: [www.zva.gov.lv](http://www.zva.gov.lv).

**4.9. Pārdozēšana**

Formoterola pārdozēšana var izraisīt β2-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 antiholīnerģiskus 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. Budezonīda un formoterola specifiskās īpašības ļauj lietot šo kombināciju gan kā pamata terapiju, gan kā papildus terapiju pēc vajadzības.

*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 β2-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

*Budezonīda/formoterola pamata terapijas klīniskā efektivitāte*

Klīniskos pētījumos pieaugušajiem formoterola pievienošana budezonīdam efektīvāk mazināja astmas simptomus, uzlaboja plaušu funkciju un samazināja uzliesmojumu skaitu. Divos 12 nedēļas ilgos 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 β2-adrenoreceptoru agonistu pēc vajadzības. Netika novērota pretastmas darbības pavājināšanās laika gaitā.

Ir veikti divi 12 nedēļas ilgi pētījumi, kuros 265 bērnus vecumā no 6-11 gadiem ārstēja ar budezonīda/formoterola pamatdevu (2 inhalācijas 80/4,5 mikrogrami/inhalācijā divas reizes dienā) un īslaicīgas darbības β2-adrenoreceptoru agonistu pēc vajadzības. Abos pētījumos uzlabojās plaušu funkcija un terapijas panesamība bija laba, salīdzinot ar atsevišķi lietotu attiecīgo budezonīda devu.

*Budezonīda/formoterola pamata un simptomu novēršanas terapijas klīniskā efektivitāte*

Kopā 12076 astmas pacienti tika iekļauti 5 dubultmaskētos efektivitātes un drošuma pētījumos (4447 pacienti tika nejaušināti izvēlēti budezonīda/formoterola pamata terapijas un simptomu novēršanas grupā) uz 6 vai 12 mēnešiem. Pētījumā tika iekļauti pacienti ar simptomiem, neskatoties uz saņemto inhalējamo glikokortikosteroīdu terapiju.

Budezonīds/formoterols pamata terapijai un simptomu novēršanai statistiski un klīniski nozīmīgi samazināja smagu paasinājumu skaitu visos salīdzināmos rādītājos visos 5 pētījumos. Budezonīdu/formoterolu pamata terapijai un simptomu novēršanai salīdzināja ar budezonīdu/formoterolu lielākā pamatdevā un terbutalīnu kā glābējzāles (pētījums Nr.735), kā arī ar budezonīdu/formoterolu tādā pašā pamatdevā un formoterolu vai terbutalīnu kā glābējzāles (pētījums Nr.734) (2. tabula). Pētījumā Nr.735 plaušu funkcijas uzlabošanās, simptomu kontrole un glābējzāļu lietošana bija līdzvērtīga visās ārstēšanas grupās. Pētījuma Nr.734 rezultāti: samazināti simptomi un glābējzāļu lietošana, uzlabota plaušu funkcija, salīdzinot abas terapijas grupas. Visos 5 pētījumos kopā, pacienti, kuri lietoja budezonīdu/formoterolu pamata terapijai un simptomu novēršanai, inhalācijas pēc vajadzības vidēji nelietoja papildus 57% ārstēšanas dienu no kopējā ārstēšanas laika. Laika gaitā tolerance neveidojās.

**2. tabula. Smagu paasinājumu pārskats klīniskajos pētījumos**

| Pētījuma Nr. Ilgums | Ārstēšanas grupas | N | Smagi paasinājumia | | |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Notikumi | | Notikumi/pacientgadā |
| **735. pētījums**  **6 mēneši** | **Budezonīds/formoterols 160/4,5 µg 2 reizes dienā + pēc vajadzības** | **1103** | **125** | **0,23**b | |
| Budezonīds/formoterols320/9 µg 2 reizes dienā + terbutalīns 0,4 mg pēc vajadzības | 1099 | 173 | 0,32 | |
| Salmeterols/flutikazons 2 x 25/125 µg 2 reizes dienā + terbutalīns 0,4 mg pēc vajadzības | 1119 | 208 | 0,38 | |
| **734. pētījums**  **12 mēneši** | **Budezonīds/formoterols 160/4,5 µg 2 reizes dienā** + **pēc vajadzības** | **1107** | **194** | **0,19**b | |
| **Budezonīds/formoterols** 160/4,5 µg 2 reizes dienā + formoterols 4,5 µg pēc vajadzības | 1137 | 296 | 0,29 | |
| **Budezonīds/formoterols** 160/4,5 µg 2 reizes dienā + terbutalīns 0,4 mg pēc vajadzības | 1138 | 377 | 0,37 | |

a hospitalizācija/ārstēšana neatliekamās palīdzības nodaļā vai ārstēšana ar perorāli lietojamiem steroīdiem

b paasinājumu biežuma samazināšanās ir statistiski nozīmīga (P vērtība < 0,01) abiem salīdzināmiem rādītājiem

6 dubultmaskētos pētījumos, kur piedalījās pusaudži un pieaugušie, efektivitāte un drošums bija līdzīgi kā augstāk minētajos 5 pētījumos un papildus pētījumā, kurā saņēma augstāku pamata terapijas devu 160/4,5 mikrogrami/inhalācijā divas reizes dienā. Šie novērtējumi balstījās, izvērtējot 14 385 astmas pacientus, no kuriem 1847 bija pusaudži. Pusaudžu pacientu skaits, kuri saņēma pamata terapijas un simptomu novēršanas terapiju vairāk kā 8 inhalācijas vismaz vienu dienu, bija limitēts un šāda lietošana bija reti.

Divos citos pētījumos ar pacientiem, kuriem bija nepieciešama medicīniskā palīdzība akūtu astmas simptomu dēļ, budezonīds/formoterols nodrošināja ātru un efektīvu palīdzību bronhokonstrikcijas gadījumā līdzīgi salbutamolam un formoterolam.

**5.2. Farmakokinētiskās īpašības**

Uzsūkšanās

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 sistēmiskuiedarbību. 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 fiksētas 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 bērniem plaušu depozīcija 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 izkliedes tilpums ir apmēram 4 l/kg, budezonīda izkliedes 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 klīrenss (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 klīrenss (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 klīniskas 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, stirola butadiēns, polipropilēns. Inhalators iepakots noslēgtā, laminētā maisiņā un kartona kārbā iepakots kopā ar vai bez futlāra (polipropilēns un termoplastisks elastomērs).

Iepakojumi:

Bufomix Easyhaler 80 mikrogrami/4,5 mikrogrami inhalācijā, inhalācijas pulveris

60 devas

60 devas + futlāris

120 devas

120 devas + futlāris

180 devas (3 x 60 devas)

360 devas (3 x 120 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)**

16-0058

**9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS**

Reģistrācijas datums: 2016. gada 17. marts

Pēdējās pārreģistrācijas datums: 2019. gada 29. novembris

**10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS**

09/2020