

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Bufomix Easyhaler, 160 mikrogrammi/4,5 mikrogrammi/annuses, inhalatsioonipulber

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks pihustatud annus (annus, mis on huulikult pihustatud) sisaldab 160 mikrogrammi budesoniidi ja 4,5 mikrogrammi formoteroolfumaraatdihüdraati.

Üks Easyhaler seadmest väljutatud annus (vajutuse järel) sisaldab samas koguses toimeaineid nagu mõõdetud annus (vahemahutist väljuv).

INN. *Budesonidum, formoterolum*

Teadaolevat toimet omav abiaine: laktoosmonohüdraat 3800 mikrogrammi manustatud annuses.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Inhalatsioonipulber mõõteseadmega inhalaatoris (Easyhaler).
Valge kuni kollakas pulber.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Astma

Astma regulaarne ravi täiskasvanutel ja noorukitel (alates 12 aasta vanusest), kui inhaleeritava kortikosteroidi ja pikatoimelise beeta₂-adrenoretseptori agonisti kombinatsiooni kasutamine on sobiv:

- patsientidel, kellel inhaleeritavad kortikosteroidid ja „vastavalt vajadusele“ inhaleeritavad lühitoimelised beeta₂-adrenoretseptori agonistid ei taga piisavat kontrolli;

või

- patsientidel, kellel on juba saavutatud piisav kontroll inhaleeritavate kortikosteroidide ja pikatoimeliste beeta₂-adrenoretseptori agonistidega.

Krooniline obstruktiivne kopsuhaigus

Kroonilise obstruktiivse kopsuhaiguse sümptomaatiline ravi täiskasvanutel alates 18 aasta vanusest, kellel pärast bronhilõõgasti kasutamist on FEV₁ <70% eeldatavast normist ning vaatamata regulaarsele ravile bronhodilataatoritega on esinenud haiguse ägenemisi (vt ka lõik 4.4).

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Annustamine

Astma

Bufomix Easyhaler ei ole ette nähtud astma ravi alustamiseks. Bufomix Easyhaler'i toimeainete annustamine on individuaalne ja vajab kohandamist vastavalt haiguse raskusastmele. Sellega tuleb arvestada mitte ainult kombineeritud ravimitega ravi alustamisel, vaid ka säilitusannuse kohandamisel. Kui patsient vajab ravimite annuseid, mida ei ole võimalik manustada nende kombinatsiooni sisaldava

inhalaatoriga, siis tuleb beeta₂-adrenoretseptori agonistide ja/või kortikosteroidide annused määrata eraldi inhalaatoritena.

Annus tuleb kohandada väikseima võimaliku annuseni, mis tagab efektiivse kontrolli sümptomite üle. Ravimi määranud arst või patsiendi raviarst peab patsiendi seisundit regulaarselt hindama, et Bufomix Easyhaler'i annustamine oleks optimaalne. Kui väikseima soovitatava annuse kasutamisel on saavutatud pikaajaline kontroll sümptomite üle, võib järgmisena proovida ravi ainult inhaleeritava kortikosteroidiga.

Bufomix Easyhaler'i kasutamisel rakendatakse kahte eri raviviisi:

- A. Säilitusravi:** Bufomix Easyhaler'it manustatakse regulaarselt säilitusraviks ning vajadusel kasutamiseks manustatakse eraldi kiiretoimelist bronhilõõgastit.
- B. Säilitus- ja hooravi:** Bufomix Easyhaler'it manustatakse regulaarselt säilitusraviks ning vajadusel ka tekkinud sümptomite pärssimiseks.

A. Säilitusravi

Patsientidele tuleb selgitada, et neil peab alati olema käepärast eraldi kiiretoimeline bronhodilataator, mida vajadusel hooravimina kasutada.

Soovitatavad annused:

Täiskasvanud (18-aastased ja vanemad): 1...2 inhalatsiooni kaks korda ööpäevas. Mõned patsiendid võivad vajada maksimaalselt kuni 4 inhalatsiooni kaks korda ööpäevas.

Noorukid (12...17-aastased): 1...2 inhalatsiooni kaks korda ööpäevas.

Tavapraktikas on juhul, kui kaks korda ööpäevas inhaleeritava ravimiga on saavutatud piisav kontroll sümptomite üle, võimalik väikseima efektiivse annuse määramisel lugeda selleks üks kord ööpäevas Bufomix Easyhaler'i manustamine eeldusel, et ravimi määranud arsti arvates on pikatoimeline bronhodilataator kombineeritult inhaleeritava kortikosteroidiga vajalik sümptomite üle kontrolli säilitamiseks.

Kui vajadus kiiretoimelise bronhodilataatori kasutamiseks suureneb, viitab see seisundi halvenemisele ning vajadusele astmaravi üle vaadata.

Lapsed (6-aastased ja vanemad): 6...11-aastaste laste raviks on saadaval väiksemad tugevused (80 mikrogrammi/4,5 mikrogrammi/annuses).

Alla 6-aastased lapsed: kuna saadaval on üksnes piiratud andmed, ei soovitata Bufomix Easyhaler'it kasutada alla 6-aastastel lastel.

B. Säilitus- ja hooravi

Patsiendid manustavad päevase säilitusannuse ja lisaks manustavad nad Bufomix Easyhaler'it ka sümptomite tekkimisel vastavalt vajadusele. Patsientidele tuleb selgitada, et neil peab vajadusel kasutamiseks alati Bufomix Easyhaler käepärast olema.

Patsientidega, kes kasutavad Bufomix Easyhaler'it hooravimina, peab arst arutama Bufomix Easyhaler'i kasutamist allergeenidest või kehalisest koormusest tingitud bronhide ahenemise ennetamiseks; soovitatav annustamissagedus peab arvestama vajadusega. Bronhodilatatsiooni sagedasel vajadusel, ilma inhaleeritavate kortikosteroidide annuse suurendamise vajaduseta, tuleb kasutada alternatiivset hooravi.

Säilitus- ja hooravi Bufomix Easyhaler'iga tuleb eriti kaaluda patsientide puhul, kelle:

- astmaravi on olnud ebaefektiivne ja kes vajavad sageli ravimit haigushoogude pärssimiseks;
- astma ägenemine on varem nõudnud meditsiinilist sekkumist.

Hoolikalt tuleb seirata võimalikke annusest sõltuvaid kõrvaltoimeid patsientidel, kes sageli inhaleerivad Bufomix Easyhaler'i suuri annuseid vajadusel.

Soovitavad annused

Täiskasvanud ja noorukid (12-aastased ja vanemad): soovitatav säilitusannus on 2 inhalatsiooni ööpäevas, mis inhaleeritakse üks kord hommikul ja üks kord õhtul, või 2 annust korraga kas hommikul või õhtul. Mõned patsiendid võivad säilitusraviks vajada 2 inhalatsioonist koosnevat annust kaks korda ööpäevas. Vajadusel peavad patsiendid sümptomite tekkimisel inhaleerima 1 täiendava annuse nende pärssimiseks. Kui sümptomid ei taandu mõne minutiga, tuleb manustada lisaannus. Üle 6 annuse ei tohi ühelgi juhul manustada.

Tavaliselt ei ületa ööpäevane koguannus 8 inhaleeritud annust; vaatamata sellele võib piiratud aja vältel ööpäevase koguannusena inhaleerida kuni 12 annust. Patsientidele, kes inhaleerivad ööpäevas üle 8 annuse, tuleb tungivald soovitada arsti poole pöördumist. Nende seisundit tuleb uuesti hinnata ja säilitusravi korrigeerida.

Alla 12-aastased lapsed: säilitus- ja hooravi ei ole lastele soovitatav.

Annuste jaoks, mida ei ole võimalik saavutada Bufomix Easyhaler'iga, on saadaval teiste tugevustega budenosiidi/formoterooli sisaldavad ravimpreparaadid.

KOK (krooniline obstruktiivne kopsuhaigus)

Soovitavad annused

Täiskasvanud: 2 inhalatsiooni kaks korda ööpäevas.

Üldine teave

Patsientide erirühmad:

Eakatel patsientidel ei ole annustamist vaja muuta. Puuduvad andmed Bufomix Easyhaler'i kasutamise kohta maksa- või neerukahjustusega patsientidel. Kuna budenosiidi ja formoterooli eritumine toimub põhiliselt maksa ainevahetuse kaudu, võib raske maksatsirroosiga patsientidel eeldada suurenenud ekspositsiooni toimeainetele.

Manustamisviis

Inhalatsioon

Juhised Bufomix Easyhaler'i õigeks kasutamiseks:

Inhalaator töötab sissehingatava õhuvoo toimele: kui patsient hingab huuliku kaudu sisse, satub aine koos sissehingatava õhuga hingamisteedesse.

Märkus: Patsiendile tuleb kindlasti selgitada:

- Patsient peab tähelepanelikult lugema kasutusjuhendit patsiendi infolehel, mis on kaasas iga Bufomix Easyhaler'i inhalaatoriga.
- Enne igat inhaleerimist tuleb inhalaatorit raputada ja vajutada.
- Patsient peab huuliku kaudu tugevalt ja sügavasti sisse hingama, et tagada optimaalse annuse jõudmine kopsudesse.
- Patsient ei tohi kunagi huuliku kaudu välja hingata, sest see võib vähendada manustatud annust. Kui nii peaks juhtuma, siis peab patsient koputama huulikuga lauale või peopesale, et huulikust pulber välja raputada, ning seejärel tuleb annustamisprotseduuri korrata.
- Patsient ei tohi enne pulbri inhaleerimist kunagi vajutada inhalaatorile mitu korda. Kui nii peaks juhtuma, siis peab patsient koputama huulikuga lauale või peopesale, et huulikust pulber välja raputada, ning seejärel tuleb annustamisprotseduuri korrata.
- Patsient peab alati pärast kasutamist tolmukaitse tagasi panema (ja ka kaitseümbrise, kui ta seda kasutab), et ära hoida juhuslikku inhalaatorile vajutamist (mis võib põhjustada üle- või alaannustamist järgmisel annustamiskorral).
- Patsient peab loputama suud veega pärast säilitusannuse inhaleerimist, et vähendada riski suu ja neelu kandidiaasi tekkeks.

- Patsient peab huulikut regulaarsete ajavahemike järel kuiva riidelapiga puhastama. Puhastamiseks ei tohi kunagi kasutada vett, sest pulber on kergesti niiskuv.
- Kui loendur jõuab nullini, peab patsient Bufomix Easyhaler'i uuega asendama, ehkki ta võib näha, et inhalaatoris on veel pulbrit.

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeainete või lõigus 6.1 loetletud abiaine (laktoos, mis sisaldab väikestes kogustes piimavalke) suhtes.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Ravi lõpetamisel on soovitatav vähendada annust järk-järgult, ravi ei tohi järsult lõpetada. Inhaleeritavate kortikosteroidide täielikku ärajätmist ei tohiks kaaluda, välja arvatud juhul, kui see on ajutiselt vajalik astma diagnoosi kinnitamiseks.

Kui patsiendi arvates on ravi ebaefektiivne või kui ta ületab suurimat lubatud Bufomix Easyhaler'i annust, tuleb pöörduda arsti poole (vt lõik 4.2). Äkiline ja progresseeruv seisundi halvenemine kontrolli all oleva astma või KOKi korral on potentsiaalselt eluohtlik ning patsient vajab erakorralist arstiabi. Selles olukorras tuleb arvestada vajadusega suurendada kortikosteroidravi, nt alustada ravikuuri suukaudsete kortikosteroididega, või alustada antibiootikumravi, kui on tekkinud infektsioon.

Patsiendile tuleb selgitada, et tal peab alati olema käepärast kas Bufomix Easyhaler (patsientidel, kes kasutavad Bufomix Easyhaler'it nii säilitus- kui ka haigushoo ravimina) või säilitusravimist eraldi kasutatavat kiiretoimeline bronhilõõgasti (patsientidel, kes kasutavad Bufomix Easyhaler'it ainult säilitusraviks).

Patsiendile tuleb selgitada, et Bufomix Easyhaler'i säilitusannust tuleb manustada nii, nagu arst on määranud, ka siis kui sümptomeid ei esine.

Kui astma sümptomid on kontrolli alla saadud, tuleb kaaluda Bufomix Easyhaler'i annuse järkjärgulist vähendamist. Raviannuste vähendamise ajal on oluline patsientide regulaarne järelevalve. Eesmärgiks on jõuda Bufomix Easyhaler'i väikseima efektiivse annuse kasutamiseni (vt lõik 4.2).

Ravi Bufomix Easyhaler'iga ei tohi alustada haiguse ägenemise ajal või kui patsiendi astma kulgu on oluliselt või äkki halvenenud.

Bufomix Easyhaler'i kasutamisel võib esineda astmaga seotud tõsiseid kõrvaltoimeid ja ägenemisi. Patsientidele tuleb soovitada, et nad jätkaksid ravi, kuid pöörduksid abi saamiseks arsti poole, kui nende astma sümptomid ei allu ravile või halvenevad pärast ravi alustamist Bufomix Easyhaler'iga.

Budesoniidi/formoterooli kombinatsioonpreparaatide kohta ei ole saadaval andmeid kliinilistest uuringutest KOKiga patsientidel, kelle bronhilõõgasti-eelne $FEV_1 > 50\%$ eeldatavast väärtusest ja bronhilõõgasti-järgne $FEV_1 > 70\%$ eeldatavast väärtusest (vt lõik 5.1).

Sarnaselt teistele inhaleeritavatele ravidele on võimalik paradoksaalse bronhospasmi teke, mille korral vahetult pärast annuse inhaleerimist tekib patsiendil vilistava hingamise suurenemine ning õhupuudus. Kui patsiendil on tekkinud paradoksaalne bronhospasm, tuleb otsekohe lõpetada Bufomix Easyhaler'i kasutamine, hinnata patsiendi seisundit ning vajadusel alustada alternatiivset ravi. Paradoksaalne bronhospasm nõuab kohest ravi ning allub kiiretoimelisele inhaleeritavale bronhodilataatorile (vt lõik 4.8).

Mis tahes inhaleeritava kortikosteroidi kasutamisel, eriti aga juhul kui kasutatakse suuri annuseid pikema aja jooksul, võib esineda süsteemseid toimeid. Need kõrvaltoimed on inhaleeritaval ravil vähem tõenäolised kui suukaudsete kortikosteroidide kasutamisel. Võimalike kõrvaltoimete hulka kuuluvad Cushingi sündroom, Cushingi-laadsed nähud, neerupealiste supressioon, kasvupeetus lastel

ja noorukitel, luu mineraalse tiheduse vähenemine, katarakt ja glaukoom; harvadel juhtudel mitmesugused psühholoogilised või käitumuslikud mõjud, nagu psühhomotoorne hüperaktiivsus, unehäired, ärevus, depressioon või agressiivsus (eriti lastel) (vt lõik 4.8).

Kortikosteroidide süsteemsel ja paiksel kasutamisel võib esineda nägemishäireid. Kui patsiendil tekib nägemise ähmastumine või muid nägemishäireid, tuleb kaalutleda patsiendi suunamist silmaarsti juurde, et uurida võimalikke põhjusi, mis võivad olla näiteks kae, glaukoom või harvikaigused, näiteks tsentraalne seroosne korioretinopaatia (*central serous chorioretinopathy*, CSCR), mida on täheldatud kortikosteroidide süsteemsel ja paiksel kasutamisel.

Tuleb meeles pidada ravimi võimalikku mõju luutihedusele, seda eriti selliste patsientide puhul, kes saavad ravi suurtes annustes pikema aja jooksul ja omavad osteoporoosi riskitegureid. Pikaajalised uuringud inhaleeritava budesoniidiga lastel (keskmine ööpäevane annus 400 mikrogrammi - mõõdetud annus) või täiskasvanutel (keskmine ööpäevane annus 800 mikrogrammi - mõõdetud annus) ei näidanud mingeid olulisi toimeid luu mineraalsele tihedusele. Puudub teave vastava toime kohta suuremate annuste kasutamisel.

Kui esineb kahtlus, et neerupealiste funktsioonihäire on tekkinud varasema süsteemse steroidravi tõttu, tuleb olla ettevaatlik patsiendi üleviimisel ravile Bufomix Easyhaler'iga.

Inhaleeritava budesoniidi ravi kasulik toime võimaldab tavaliselt vähendada vajadust suukaudsete steroidide järele, kuid patsiendi suukaudse steroidravi lõpetamisel võib jääda pikaks ajaks püsima risk neerupealiste funktsioonihäire tekkeks. Suukaudse steroidravi lõpetamise järel võib taastumine kesta pikka aega, mistõttu inhaleeritavale budesoniidi ravile üleviidud patsientidel võib pikemaks ajaks säiluda risk neerupealiste funktsiooni häire tekkeks. Sellisel juhul tuleb regulaarselt jälgida hüpofüüs-hüpotaalamuse telje funktsiooni.

Pikaajaline ravi suurtes annustes inhaleeritavate kortikosteroididega, eriti soovitatud annustest kõrgemates annustes, võib tulemuseks anda ka kliiniliselt olulise neerupealiste funktsiooni pärssumise. Seetõttu tuleb arvestada täiendava süsteemse kortikosteroidravi vajadusega organismi suurenenud koormusega perioodidel, nagu raske infektsioon või plaaniline operatsioon. Steroidiannuse kiire vähendamine võib vallandada ägeda neerupealiste puudulikkuse. Ägeda neerupealiste puudulikkuse sümptomid ja nähud võivad olla ebaselged, kuid siia võivad kuuluda söögiisu puudumine, kõhuvalu, kehakaalu langus, väsimus, peavalu, iiveldus, oksendamine, teadvustaseme langus, krampid, hüpotensioon ja hüpoglükeemia.

Täiendavat ravi süsteemsete steroidhormoonide või inhaleeritava budesoniidiga ei tohi järsult katkestada.

Patsiendi üleviimisel suukaudselt steroidravilt Bufomix Easyhaler'ile avaldub steroidi süsteemne toime vähemal määral, mistõttu võib esineda allergia või artriidi sümptomeid, nt nohu, ekseem ja lihaskiirgus. Nende seisundite raviks tuleb kasutada vastavat ravi. Glükokortikoidide toime puudulikkust tuleb kahtlustada nendel harvadel juhtudel, kui tekivad sümptomid, nagu väsimus, peavalu, iiveldus ja oksendamine. Nendel juhtudel võib osutada vajalikuks suukaudse glükokortikosteroidi annuse ajutine suurendamine.

Suu- ja neelukandidiaasi (vt lõik 4.8) tekkeriski vähendamiseks tuleb patsiendile selgitada, et ta loputaks suud veega pärast säilitusannuse inhaleerimist. Kui suu- ja neelukandidiaas on juba tekkinud, siis tuleb patsiendil loputada suud veega ka pärast ravimi vajadusel inhaleerimist.

Samaaegselt ravist itrakonasooli, ritonaviiri või teiste tugevatoimeliste CYP3A inhibiitoritega tuleb hoiduda (vt lõik 4.5). Kui see ei ole võimalik, peab koostoimet omavate ravimite manustamise vaheline aeg olema nii pikk kui võimalik. CYP3A4 inhibiitoreid kasutataval patsientidel ei ole säilitusega hooraavi soovitatav.

Bufomix Easyhaler'it tuleb manustada ettevaatusega patsientidele, kellel on türeotoksikoos, feokromotsütoom, suhkurtõbi, ravimata hüpokaleemia, hüpertroofiline obstruktiivne kardiomiopaatia,

idiopaatiline subvalvulaarne aordistenoos, raske hüpertensioon, aneurüsm või muu raske kardiovaskulaarne häire, nt südame isheemiatõbi, tahhüarütmiaid või raske südamepuudulikkus.

Ettevaatlik tuleb olla pikenenud QTc-intervalliga patsientide ravimisel. Formoterool ise võib põhjustada QTc-intervalli pikenedamist.

Vajadus inhaleeritavate kortikosteroidide järele ning nende annused tuleb ümber hinnata, kui patsiendil esineb aktiivne või latentne kopsutuberkuloos, hingamisteede seen- ja viirusinfektsioon.

Beeta₂-adrenoretseptori agonistide suurte annuste manustamisel võib tekkida potentsiaalselt tõsine hüpokaleemia. Samaaegne ravi beeta₂-adrenoretseptori agonistide ja hüpokaleemiat tekitavate või hüpokaleemilist toimet tugevdavate ravimitega (nt ksantiini derivaadid, steroidid ja diureetikumid) võib beeta₂-adrenoretseptori agonistide võimalikku hüpokaleemilist toimet süvendada. Eriline ettevaatus on soovitatav ebastabiilse astma korral, kui vastavalt vajadusele kasutatavaid bronhilõõgasteid manustatakse ebaregulaarselt; ägeda raske astmahoo korral, kui hüpokaleemiaga seotud riski võib suurendada hüpoksia; ning muude seisundite korral, kui on suurenenud hüpokaleemia tekkimise tõenäosus. Soovitatav on kontrollida kaaliumi sisaldust seerumis selliste seisundite avaldumise ajal.

Nagu kõigi beeta₂-adrenoretseptori agonistide kasutamisel, tuleb diabeediga patsientidel täiendavalt kontrollida glükoosisisaldust veres.

Pneumoonia KOKiga patsientidel

Inhaleeritavate kortikosteroididega ravitud KOKiga patsientidel on täheldatud pneumoonia, sealhulgas haiglaravi vajava pneumoonia esinemissageduse suurenemist. Leitud on mõningaid tõendeid pneumoonia tekkeriski suurenemise kohta steroidide annuse suurendamisel, aga seda ei ole kõigi uuringute lõikes lõplikult tõestatud.

Puuduvad veenvad kliinilised tõendid inhaleeritavate kortikosteroidpreparaatide klassisiseste erinevuste kohta seoses pneumoonia tekkeriski raskusastmega.

Arstid peavad jääma valvsaks võimaliku pneumoonia tekkimise suhtes KOKiga patsientidel, sest selliste infektsioonide kliinilised tunnused kattuvad KOKi ägenemise sümptomitega. KOKiga patsientide pneumoonia tekkeriski tegurite hulka kuuluvad suitsetamine, kõrgem iga, madal kehamassiindeks (KMI) ja raske KOK.

Bufomix Easyhaler sisaldab ligikaudu 4 mg laktoosi inhalatsiooni annuses. See kogus ei põhjusta tavaliselt probleeme laktoositalumatusega patsientidel. Abiaine laktoos sisaldab vähesel määral piimavalke, mis võivad põhjustada allergilisi reaktsioone.

Lapsed

On soovitatav, et pikaajalist ravi inhaleeritavate kortikosteroididega saavate laste pikkust regulaarselt jälgitaks. Pikkuskasvu aeglustumisel tuleb ravi üle vaadata, et võimalusel vähendada inhaleeritava kortikosteroidi annust väikseima efektiivse annuseni, mis võimaldab säilitada kontrolli astma üle. Kortikosteroidravist saadavat kasu tuleb hoolikalt kaaluda võimaliku riskiga pikkuskasvu pidurdumiseks. Lisaks tuleb kaaluda patsiendi suunamist laste pulmonoloogi konsultatsioonile.

Pikaajalistest uuringutest saadud piiratud andmed näitavad, et enamik lastest ja noorukitest, keda raviti inhaleeritava budesoniidiga, saavutasid lõpuks eeldatava täiskasvanuea pikkuse. Siiski täheldati algset väikest, mööduvat pikkuskasvu aeglustumist (ligikaudu 1 cm). See esineb enamasti esimesel raviaastal.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Farmakokineetilised koostoimed

Tugevatoimelised CYP3A inhibiitorid (nt ketokonasool, itrakonasool, vorikonasool, posakonasool, klaritromütsiin, telitromütsiin, nefasodoon, kobitsistaat ja HIV-proteaasi inhibiitorid) võivad tõenäoliselt oluliselt suurendada budesoniidi sisaldust plasmas, mistõttu tuleb vältida nende ravimite samaaegset kasutamist. Kui see on aga vältimatu, peab inhibiitori ja budesoniidi manustamise vahele

jääv aeg olema nii pikk kui võimalik (vt lõik 4.4). Tugevatoimelisi CYP3A4 inhibiitoreid kasutataval patsientidel ei ole säilitus- ega hooravi soovitatav.

Tugevatoimelise CYP3A4 inhibiitori ketokonasooli manustamisel annuses 200 mg üks kord ööpäevas tõusis samaaegselt oraalset manustatud budesoniidi (3 mg üksikannuses) plasmataase keskmiselt kuus korda. Kui ketokonasooli manustati 12 tundi pärast budesoniidi, tõusis kontsentratsioon keskmiselt kolm korda, mis näitab, et manustamisaegade eraldamine vähendab plasmataseme tõusu. Piiratud andmed suures annuses inhaleeritava budesoniidi koostoime kohta näitavad, et plasmataase võib tõusta oluliselt (keskmiselt neli korda), kui itrakonasooli annus 200 mg üks kord ööpäevas manustatakse samaaegselt inhaleeritava budesoniidiga (1000 mikrogrammi üksikannus).

Samaaegne ravi koos kobitsistaati sisaldavate ravimitega eeldatavalt suurendab süsteemsete kõrvaltoimete riski. Nende ravimite kombinatsiooni tuleb vältida, välja arvatud juhul, kui ravi kasulikkus ületab kortikosteroidide süsteemsete kõrvaltoimete suurenenud riski. Nende ravimite kooskasutamise korral peab patsiente jälgima kortikosteroidide süsteemsete toimete suhtes.

Farmakodünaamilised koostoimed

Beeta-adrenergilised blokaatorid võivad nõrgendada või pärssida formoterooli toimet. Sellepärast ei tohi Bufomix Easyhaler'i manustada koos teiste beeta-adrenergiliste blokaatoritega (sh silmatilgad), kui selleks ei ole vältimatuid põhjuseid.

Samaaegne ravi kinidiini, disopüramiidi, prokainamiidi, fenotiasiinide, antihistamiinikumide (terfenadiin) ja tritsükliliste antidepressantidega võib pikendada QTc-intervalli ja suurendada riski ventrikulaarsete rütmihäirete tekkeks.

Lisaks võivad ka levodopa, levotüroksiin, oksütotsiin ja alkohol halvendada südame taluvust beeta₂-sümpatomimeetikumide suhtes.

Samaaegne ravi monoamiini oksüdaasi inhibiitoritega, sh ainetega, millel on sarnased omadused (nagu furasolidoon ja prokarbasiin), võib põhjustada hüpertensiivseid reaktsioone.

Samaaegne anesteesia halogeenitud süsivesinikega suurendab patsientidel rütmihäirete riski.

Samaaegne teiste beeta-adrenergiliste või antikolinergiliste ravimite kasutamine võib tugevdada bronhodilateerivat toimet.

Hüpokaleemia võib suurendada südame rütmihäirete tekkeriski digitaalsete glükosiididega ravitud patsientidel.

Ravi tagajärjel beeta₂-agonistidega võib tekkida hüpokaleemia, mida võib tugevdada samaaegne ravi ksantiini derivaatide, kortikosteroidide ja diureetikumidega (vt lõik 4.4).

Budesoniidil ja formoteroolil ei ole täheldatud koostoimeid teiste astmaravimitega.

Lapsed

Koostoimete uuringud on läbi viidud ainult täiskasvanutel.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

Kliinilised andmed Bufomix Easyhaler'i või formoterooli ja budesoniidi samaaegse kasutamise kohta raseduse ajal puuduvad. Rottidel tehtud embrüofetaalse arengu uuringutes ei tuvastatud kombineeritud ravi kasutamisel mingeid täiendavaid toimeid.

Formoterooli kasutamise kohta rasedatel ei ole piisavalt andmeid. Loomade reproduktiivsusuuringutes ülisuurtes annustes süsteemselt manustatud formoterooliga täheldati sellest tingitud kõrvaltoimeid (vt lõik 5.3).

Ligikaudu 2000 ravi saanud raseda andmed näitavad, et inhaleeritava budesoniidi kasutamisega ei kaasnenud teratogeense riski suurenemist. Loomkatsetes on tõendatud, et glükokortikosteroidid tekitavad väärarendeid (vt lõik 5.3). See ei ole tõenäoliselt asjakohane inimeste soovitatavate annuste puhul.

Samuti on loomkatsetes tõendatud, et glükokortikosteroidide liig sünnieelses perioodis võib suurendada riski emakasisese kasvupeetuse, täiskasvanueas avalduva südameveresoonkonna haiguse, glükokortikoidide retseptorite tiheduse ja närvikoe virgatsainete ringluse püsivate muutuste ning käitumishäirete esinemiseks ka teratogeensest annusest väiksemate annuste korral.

Raseduse ajal võib Bufomix Easyhaler[®]it kasutada ainult siis, kui potentsiaalne kasu kaalub üles võimalikud riskid. Tuleb kasutada budesoniidi väikseimat efektiivset annust, mis tagab piisava kontrolli astma üle.

Imetamine

Budesoniid eritub rinnapiima. Terapeutilistes annustes ei ole siiski ette näha mingit mõju rinnapiima saavatele imikutele. Ei ole teada, kas formoterool eritub inimese rinnapiima. Rottidel tehtud katsetes on kindlaks tehtud formoterooli väikese koguse eritumine emapiima. Bufomix Easyhaler[®]i määramist imetavatele emadele võib kaaluda ainult siis, kui ravist eeldatav kasu emale on suurem mistahes võimalikust ohust lapsele.

Fertiilsus

Budesoniidi võimaliku toime kohta fertiilsusele andmed puuduvad. Loomadel läbi viidud reproduktsiooniuringud formoterooliga on näidanud mõnevõrra vähenenud viljakust isasrottidel kõrge süsteemse ekspositsiooni korral (vt lõik 5.3).

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Bufomix Easyhaler ei mõjuta või mõjutab ebaoluliselt autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet.

4.8 Kõrvaltoimed

Kuna Bufomix Easyhaler sisaldab nii budesoniidi kui ka formoterooli, võivad tekkida mõlema aine puhul teatatud kõrvaltoimed. Kõrvaltoimete esinemissageduse suurenemist mõlema toimeaine koosmanustamisel ei ole täheldatud. Kõige tavalisemad ravimiga seotud kõrvaltoimed on farmakoloogiliselt prognoositavad beeta₂-agonistide raviga seotud kõrvaltoimed, nagu treemor ja südamepekslemine. Need on enamasti kerged ja kaovad tavaliselt mõnepäevase ravi järel.

Kõrvaltoimed, mida seostatakse budesoniidi või formoterooliga, on allolevas tabelis loetletud organsüsteemi klassi ja esinemissageduse järgi. Esinemissagedused on määratletud järgmiselt: väga sage ($\geq 1/10$), sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$), aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$), harv ($\geq 1/10\ 000$ kuni $< 1/1000$) ja väga harv ($< 1/10\ 000$).

Tabel 1

Organsüsteemi klass	Esinemissagedus	Ravimi kõrvaltoime
Infektsioonid ja infestatsioonid	Sage	Suu- ja neelukandidiaas, kopsupõletik (KOKi patsientidel)
Immuunsüsteemi häired	Harv	Kiiret ja aeglast tüüpi ülitundlikkusreaktsioonid, nt eksanteem, urtikaaria, kihelus, dermatiit, angioödeem ja anafülaktiline reaktsioon
Endokriinsüsteemi häired	Väga harv	Cushingi sündroom, neerupealiste funktsiooni pärssimine, kasvupeetus, luu mineraalse tiheduse vähenemine
Ainevahetus- ja toitumishäired	Harv	Hüpokaleemia
	Väga harv	Hüperglükeemia
Psühhiaatrilised häired	Aeg-ajalt	Agressiivsus, psühhomotoorne hüperaktiivsus,

		ärevus, unehäired
	Väga harv	Depressioon, muutused käitumises (peamiselt lastel)
Närvisüsteemi häired	Sage	Peavalu, treemor
	Aeg-ajalt	Pearinglus
	Väga harv	Maitsetundlikkuse häired
Silma kahjustused	Aeg-ajalt	Nägemise ähmastumine (vt ka lõik 4.4)
	Väga harv	Katarakt ja glaukoom
Südame häired	Sage	Südamepekslemine
	Aeg-ajalt	Tahhükardia
	Harv	Südame rütmihäired, nt kodade virvendus, supraventrikulaarne tahhükardia, ekstrasüstolid
	Väga harv	Stenokardia. QTc-intervalli pikenemine
Vaskulaarsed häired	Väga harv	Vererõhu muutused
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired	Sage	Kerge kurguärritus, köha, düsfoonia, sh hääle kähedus
	Harv	Bronhospasm
Seedetrakti häired	Aeg-ajalt	Iiveldus
Naha ja nahaaluskoeh kahjustused	Aeg-ajalt	Verevalumid
Lihaste, luustiku ja sidekoeh kahjustused	Aeg-ajalt	Lihaskrambid

Ravimi sadestumise tõttu võib tekkida suu- ja neelukandidiaas. Riski vähendamiseks tuleb patsiendile soovitada, et ta loputaks suud veega iga säilitusannuse manustamise järel. Suu- ja neelukandidiaas allub tavaliselt paiksele seenevastasele ravile, ilma et tekiks vajadust katkestada inhaleeritav kortikosteroidravi. Suu- ja neelukandidiaasi tekkimisel peavad patsiendid suud loputama veega ka pärast ravimi vajadusel inhaleerimist.

Nagu ka muu inhalatsioonravi korral, võib väga harvadel juhtudel (vähem kui ühel juhul 10 000 inimese kohta) tekkida paradoksaalne bronhospasm, millega kaasneb vilistava hingamise suurenemine ja õhupuudus kohe pärast ravimi inhaleerimist. Paradoksaalne bronhospasm laheneb kiiretoimelise bronhodilataatori toimel ning seda tuleb koheselt ravida. Ravi Bufomix Easyhaler'iga tuleb koheselt katkestada, tuleb hinnata patsiendi seisundit ning vajadusel alustada alternatiivse raviga (vt lõik 4.4).

Võivad avalduda inhaleeritavate kortikosteroidide süsteemsed toimed, eriti suurte annuste pikaajalise kasutamise korral. Inhaleeritavate kortikosteroidide kasutamisel on süsteemse toime siiski palju vähem tõenäoline kui suukaudsete kortikosteroidide kasutamisel. Võimalik süsteemse toime võib avalduda Cushingi sündroomi, Cushingi-laadsete nähtude, neerupealiste funktsiooni pärssimise, lastel ja noorukitel kasvupeetuse, luu mineraalse tiheduse vähenemise, katarakti ja glaukoomina. Lisaks võib esineda suurenenud vastuvõtlikkus infektsioonidele ja stressiga kohanemise võime vähenemine. Toimed sõltuvad tõenäoliselt annusest, ekspositsiooniajast, käesolevast ja varasemast steroidi annusest ning individuaalsest tundlikkusest.

Ravi beeta₂-agonistidega võib põhjustada veres insuliini, vabade rasvhapete, glütserooli ja ketokehade sisalduse suurenemist.

Lapsed

On soovitatav, et pikaajalist ravi inhaleeritavate kortikosteroididega saavate laste pikkust regulaarselt jälgitaks (vt lõik 4.4).

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada www.ravimiamet.ee kaudu.

4.9 Üleannustamine

Formoterooli üleannustamisel tekivad tõenäoliselt beeta₂-adrenoretseptori agonistidele omased toimed: treemor, peavalu, südamepekslemine. Üksikjuhtudel on teatatud tahhükardia, hüperglükeemia, hüpokaleemia, QTc-intervalli pikenemise, südame rütmihäirete, iivelduse ja oksendamise esinemisest. Vajadusel võib määrata toetava ja sümptomaatilise ravi. Kolme tunni jooksul 90 mikrogrammi suuruse annuse manustamine ägeda bronhiaalse obstruktsiooniga patsientidele ei põhjustanud terviseprobleeme.

Budesoniidi ägeda (iseegi ülisuurtes annustes) üleannustamise korral ei teki teadaolevalt kliinilisi probleeme. Kui ravimit üleannustatakse pikaajaliselt, võivad avalduda glükokortikoidide süsteemsed toimed, näiteks hüperkortsism ja neerupealiste funktsiooni pärssimine.

Kui ravi Bufomix Easyhaler'iga tuleb lõpetada formoterooli üleannustamise tõttu, tuleb kaaluda ravi jätkamist asjakohase inhaleeritava kortikosteroidiga.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: hingamisteede obstruktiivsete haiguste raviks kasutatavad ained, adrenergilised ained kombinatsioonis kortikosteroidide või teiste ainetega, v.a. antikolinergilised, ATC-kood: R03AK07

Toimemehhanism ja farmakodünaamilised toimed

Bufomix Easyhaler sisaldab formoterooli ja budesoniidi, millel on erinevad toimemehhanismid, mis on aditiivsed ja vähendavad astma ägenemisi. Budesoniidi ja formoterooli eriomadused võimaldavad nende kombinatsiooni kasutada korraga nii astma säilitus- kui hooraviks või ainult säilitusraviks.

Budesoniid

Budesoniid on glükokortikosteroid, mis inhaleeritult omab annusest sõltuvat hingamisteede põletikuvastast toimet, mis põhjustab sümptomite pärssimist ja vähendab astma ägenemisi. Inhaleeritaval budesoniidil on vähem raskeid kõrvaltoimeid kui süsteemsetel kortikosteroididel. Glükokortikoidide põletikuvastase toime täpne mehhanism ei ole teada.

Formoterool

Formoterool on selektiivne beeta₂-adrenoretseptori agonist, mis inhaleerituna põhjustab kiiret ja pikatoimelist bronhide silelihaste lõõgastumist hingamisteede mööduva obstruktsiooni korral. Bronhe laiendav toime sõltub annusest ning algab 1...3 minuti jooksul. Mõju kestab vähemalt 12 tundi pärast ühekordset inhaleerimist.

Kliiniline efektiivsus ja ohutus

Astma

Kliiniline efektiivsus budesoniidi/formoterooli säilitusravi korral

Täiskasvanutel tehtud kliinilistes uuringutes on tuvastatud, et formoterooli lisamine budesoniidile leevendas astma sümptomeid ja parandas kopsufunktsiooni ning vähendas astma ägenemisi. Kahes 12 nädala pikkuses uuringus oli budesoniidi/formoterooli toime kopsufunktsioonile võrdne budesoniidi ja formoterooli eraldi manustamisega ning ületas üksikravimina võetud budesoniidi toimet. Kõigis uuringurühmades kasutati vajadusel lühitoimelist beeta₂-adrenoretseptori agonisti. Astmavastase toime nõrgenemist aja jooksul ei täheldatud.

Kahes laste 12 nädala pikkuses uuringus raviti 265 last vanuses 6...11 aastat budesoniidi/formoterooli säilitusannusega (2 inhalatsiooni 80 mikrogrammi/4,5 mikrogrammi annuses kaks korda ööpäevas)

ning vajadusel manustati lühitoimelist beeta₂-adrenoretseptori agonisti. Mõlemas uuringus paranes kopsufunktsioon ning lapsed talusid ravi hästi, võrreldes vastava budesoniidi üksikannusega.

Kliiniline efektiivsus budesoniidi/formoterooli säilitus- ja hooravi korral

12 076 astma patsienti (nendest 4447 kasutasid budesoniidi/formoterooli säilitus- ja hooravimina) osales kokku viies topeltpimedas kliinilises uuringus 6...12 kuud. Kaasati vaid patsiendid, kelle sümptomid ei taandunud vaatamata ravile inhaleeritavate glükokortikosteroididega.

Budesoniidi/formoterooli säilitus- ja hooravi tagas statistiliselt olulise ning kliiniliselt tähendusliku raskete ägenemiste vähenemise kõigi 5 uuringu kõigis võrdlusrühmades. See hõlmas suuremas säilitusannuses budesoniidi/formoterooli ja vajadusel võetava terbutaliini (uuring 735) ning samas säilitusannuses budesoniidi/formoterooli ja vajadusel võetava formoterooli või terbutaliini (uuring 734) võrdlust (tabel 2). Uuringus 735 olid kopsufunktsioon, kontroll sümptomite üle ja ravimi kasutamine vastavalt vajadusele ühesugused kõigis uuringurühmades. Uuringus 734 vähenesid sümptomid ja vajadusel kasutamine ning paranes kopsufunktsioon võrreldes võrdlusravimitega ravimisel. Viie uuringu tulemuste ühendamisel ilmnas, et budesoniidi/formoterooli säilitus- ja hooravina saavad patsiendid ei vajanud keskmiselt 57% ravipäevadest hooravi. Ravimresistentsust aja jooksul ei tekkinud.

Tabel 2 Ülevaade rasketest ägenemistest kliinilistes uuringutes

Uuringu nr Kestus	Ravirühmad	n	Rasked ägenemised ^a	
			Ägenemiste arv	Ägenemised patsient-aasta kohta
Uuring 735 6 kuud	Budesoniid/formoterool 160/4,5 mikrogrammi 2 korda päevas + vajadusel	1103	125	0,23^b
	Budesoniid/formoterool 320/9 mikrogrammi 2 korda päevas + terbutaliin 0,4 mg vajadusel	1099	173	0,32
	Salmeterool/flutikasoon 2 x 25/125 mikrogrammi 2 korda päevas + terbutaliin 0,4 mg vajadusel	1119	208	0,38
Uuring 734 12 kuud	Budesoniid/formoterool 160/4,5 mikrogrammi 2 korda päevas + vajadusel	1107	194	0,19^b
	Budesoniid/formoterool 160/4,5 mikrogrammi 2 korda päevas + formoterool 4,5 mikrogrammi vajadusel	1137	296	0,29
	Budesoniid/formoterool 160/4,5 mikrogrammi 2 korda päevas + terbutaliin 0,4 mg vajadusel	1138	377	0,37

a Hospitaliseerimine/ravi erakorralise meditsiini osakonnas või ravi suukaudsete kortikosteroididega

b Ägenemiste määra vähenemine on statistiliselt oluline (p-väärtus < 0,01) mõlema võrdlusuuringu korral

6 topeltpimedas kliinilises uuringus, 5 ülalnimetatud uuringut ja üks lisauuring, kus kasutati kõrgemat säilitusannust 160/4,5 mikrogrammi/annuses kaks inhalatsiooni kaks korda ööpäevas, ilmnas, et noorukite ja täiskasvanute efektiivsus- ja ohutusandmed on võrreldavad. Hinnang põhines kokku 14 385 astmapatsiendil, kellest 1847 olid noorukid. Noorukitest patsientide hulk, kes kasutasid enam kui 8 inhalatsiooni vähemalt ühel päeval osana budesoniid/formoterooli säilitus- ja hooravist, oli piiratud ning selline kasutus ei olnud sage.

Teises kahes uuringus, kus patsiendid pöördusid ägedate astma sümptomite tõttu meditsiiniabi saamiseks arsti poole, osutus budesoniid/formoterool kiireks ja efektiivseks bronhilõõgastiks, millel oli sarnane toime salbutamooli ja formoterooliga.

KOK

Kahes 12-kuulises uuringus hinnati kopsufunktsiooni ja ägenemiste määra (määratleti kui ravikuur suukaudsete steroidide ja/või antibiootikumidega ja/või hospitaliseerimisvajadus) keskmise raskusega ja rasketel KOKiga patsientidel. Mõlemas uuringus oli uuringusse kaasamise kriteeriumiks bronhilõõgasti-eelne FEV₁ < 50% eeldatavast väärtusest. Keskmise bronhilõõgasti-järgne FEV₁ oli uuringusse kaasamisel 42% eeldatavast väärtusest. Keskmise ägenemiste arv aastas (eelpool nimetatud

määratluse järgi) vähenes oluliselt budesoniidi/formoterooli ravi korral võrreldes ainult formoterooli ravi või platseeboga (keskmine määr 1,4, võrreldes 1,8...1,9 platseebo/formoterooli rühmas). Keskmine suukaudsete kortikosteroididega ravipäevade arv patsiendi kohta 12 kuu jooksul vähenes budesoniidi/formoterooli rühmas (7...8 päeva/patsient/aasta, võrreldes vastavalt 11...12 ja 9...12 päeva platseebo- ja formoterooli rühmas). Kopsufunktsiooni näitajate, selliste nagu FEV₁, suhtes ei olnud budesoniidil/formoteroolil eeliseid ainult formoterooli kasutamisega võrreldes.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Imendumine

Bufomix Easyhaler'i ja Symbicort Turbuhaler'i koosseisus olevad budesoniidi ja formoterooli fikseeritud annuses kombinatsioonid on süsteemse koguekspositsiooni poolest kopsudes tõendatult bioekvivalentsed.

Symbicort Turbuhaler'i budesoniidi ja formoterooli fikseeritud annuses kombinatsioon ja vastavad eraldi monoravimid olid samuti bioekvivalentsed nii budesoniidi kui ka formoterooli süsteemse ekspositsiooni poolest. Vaatamata sellele täheldati fikseeritud annuses kombinatsiooni kasutamisel kortisooli pärssimise vähest suurenemist võrreldes monoravimitega. Seda erinevust ei peeta kliinilise ohutuse seisukohalt oluliseks.

Budesoniidi ja formoterooli farmakokineetilise koostoime kohta tõendeid ei olnud.

Vastavate ainete farmakokineetilised näitajad olid võrreldavad budesoniidi ja formoterooli eraldi manustamisel ning fikseeritud annuses kombinatsiooni kasutamisel. Budesoniidi AUC oli mõnevõrra suurem, imendumine kiirem ja manustamisjärgne maksimaalne plasmakontsentratsioon suurem kui kombineeritud ravimil. Formoterooli maksimaalne plasmakontsentratsioon oli samasugune kui pärast kombineeritud ravimi manustamist. Inhaleeritud budesoniid imendub kiiresti ja selle plasmakontsentratsioon on maksimaalne 30 minutit pärast inhalatsiooni. Uuringutes tuvastati, et pärast inhaleerimist pulberinhalaatorist ladestus kopsudes keskmiselt 32%...44% manustatud budesoniidi annusest. Süsteemne biosaadavus on ligikaudu 49% manustatud annusest. 6...16-aastastel lastel oli kopsudes ladestunud ravimi määr sama annuse korral samasugune kui täiskasvanutel, vastavaid plasmakontsentratsioone ei määratud.

Inhaleeritud formoterool imendub kiiresti ja selle maksimaalne plasmakontsentratsioon saavutatakse 10 minutit pärast inhalatsiooni. Uuringutes tuvastati, et pärast inhaleerimist pulberinhalaatorist ladestus kopsudes keskmiselt 28%...49% manustatud formoterooli annusest. Süsteemne biosaadavus on ligikaudu 61% manustatud annusest.

Jaotumine ja biotransformatsioon

Plasmavalkudega seondub ligikaudu 50% formoteroolist ja 90% budesoniidist. Formoterooli jaotusruumala on ligikaudu 4 l/kg ja budesoniidil 3 l/kg. Formoterool inaktiveeritakse konjugeerimise teel (moodustuvad aktiivsed O-demetüülitud ja deformüülitud metaboliidid, kuid need esinevad enamasti inaktiivsete konjugaatidena). Budesoniidi biotransformatsioon vähese glükokortikosteroidse aktiivsusega metaboliitideks on maksa esmasel läbimisel suur (ligikaudu 90%). Peamiste metaboliitide, 6-beeta-hüdroksübudesoniidi ja 16-alfa-hüdroksüprednisolooni glükokortikosteroidne aktiivsus on väiksem kui 1% budesoniidi omast. Puuduvad tõendid mistahes ainevahetuslike koostimete või omavaheliste asendusreaktsioonide kohta formoterooli ja budesoniidi vahel.

Eritumine

Enamik formoteroolist metaboliseerub maksas ja eritub neerude kaudu. Pärast inhalatsiooni eritub 8%...13% manustatud formoteroolist muutumatu uriiniga. Formoterooli süsteemne kliirens on kiire (ligikaudu 1,4 l/min) ja lõplik eliminatsiooni poolväärtusaeg on keskmiselt 17 tundi.

Budesoniid elimineeritakse ainevahetusreaktsioonide kaudu, mida katalüüsib peamiselt ensüüm CYP3A4. Budesoniidi metaboliidid erituvad uriiniga muutumatu või konjugeeritult. Uriinist on määratud muutumatu kujul vaid tühiseid koguseid budesoniidi. Budesoniidi süsteemne kliirens on kiire (ligikaudu 1,2 l/min) ja plasma eliminatsiooni poolväärtusaeg pärast intravenoosset manustamist on keskmiselt 4 tundi.

Budesoniidi ja formoterooli farmakokineetika lastel ja neerupuudulikkusega patsientidel on teadmata. Maksahaigusega patsientidel võib ekspositsioon budesoniidile ja formoteroolile olla suurenenud.

Lineaarsus/mittelineaarsus

Nii budesoniidi kui formoterooli süsteemne ekspositsioon korreleerub lineaarselt manustatud annusega.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Budesoniidi ja formoterooli toksilisus, mida täheldati loomkatsetes nii kombineeritult kui ka eraldi manustades, oli seotud suurenenud farmakoloogilisest aktiivsusest tingitud toimetega.

Loomade reproduktiivsusuuringutes on kortikosteroidid, nagu budesoniid, tõendatult indutseerinud väärarendeid (suulaelõhe, skeleti väärarendid). Nende loomkatsete tulemused ei ole siiski tõenäoliselt asjakohased inimesel kliiniliselt soovitatud annuste kasutamisel. Loomade reproduktiivsusuuringutes täheldati suurte formoterooli annuste süsteemsel manustamisel mõningast fertiilsuse langust isastel rottidel ning viljastatud munaraku implanteerumise häireid, samuti varajase postnataalse elulemuse vähenemist ja loote kaalu langust märkimisväärselt suuremate süsteemsete annuste juures, kui ravimi kliinilisel kasutamisel. Nimetatud loomkatsete tulemused ei näi siiski omavat tähendust inimeste jaoks.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Laktoosmonohüdraat (mis sisaldab piimaproteiine).

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

Müügipakend: 2 aastat.

Pärast lamineeritud koti esmast avamist: 4 kuud. Hoida temperatuuril kuni 25°C. Hoida niiskuse eest kaitstult.

6.4 Säilitamise eritingimused

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

Säilitamistingimused pärast ravimpreparaadi esmast avamist vt lõik 6.3.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Paljuannuseline pulberinhalaator koosneb seitsmest plastosast ja roostevabast terasest pihustist. Inhalaatori plastosade materjalid on: polübutüleen-tereftalaat, madala tihedusega polüetüleen, polükarbonaat, stüreenbutadieen, polüpropüleen. Inhalaator on suletud lamineeritud kotis ning pappkarbis; karbis võib, kuid ei pruugi olla ka kaitseümbris (polüpropüleen ja termoplast-elastomeer).

Pakendid:

Bufomix Easyhaler 160/4,5 mikrogrammi/annuses, inhalatsioonipulber:

60 annust

60 annust + kaitseümbris

120 annust

120 annust + kaitseümbris

180 annust (3 x 60 annust)
240 annust (2 x 120 annust)
360 annust (3 x 120 annust)

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks

Erinõuded puuduvad.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Orion Corporation
Orionintie 1
FI-02200 Espoo
Soome

8. MÜÜGILOA NUMBER

843714

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 29.04.2014
Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 03.12.2019

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

juuli 2020