

## SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

### 1. NAZIV LIJEKA

AirBuFo Forspiro 320/9 mikrograma po dozi, prašak inhalata, dozirani

### 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Svaka isporučena doza (inhalacijska doza) sadrži 320 mikrograma budezonida i 9 mikrograma formoterolfumarat dihidrata.

Svaka odmjerena doza (doza sadržana u blisteru) sadrži 346,3 mikrograma budezonida i 10,8 mikrograma formoterolfumarat dihidrata.

#### Pomoćna tvar s poznatim učinkom:

Svaka isporučena doza sadrži 7,9 mg laktoze (u obliku hidrata), a svaka odmjerena doza sadrži 9,1 mg laktoze (u obliku hidrata).

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

### 3. FARMACEUTSKI OBLIK

Prašak inhalata, dozirani.

Bijeli do gotovo bijeli ili blago žuti prašak bez nakupina.

### 4. KLINIČKI PODACI

#### 4.1 Terapijske indikacije

##### **Astma**

AirBuFo Forspiro je indiciran u odraslih osoba i adolescenata u dobi od 12 do 17 godina za redovito liječenje astme kada je primjereno kombinirano liječenje (inhalacijskim kortikosteroidom i  $\beta_2$ -adrenoreceptorskim agonistom dugog djelovanja) i to:

- kod bolesnika koji astmu ne mogu na zadovoljavajući način kontrolirati inhalacijskim kortikosteroidima i inhalacijskim  $\beta_2$ -adrenoreceptorskim agonistima kratkog djelovanja, uzetih prema potrebi

ili

- kod bolesnika koji već prikladno kontroliraju astmu inhalacijskim kortikosteroidima i  $\beta_2$ -adrenoreceptorskim agonistima dugog djelovanja.

## **Kronična opstruktivna plućna bolest (KOPB)**

AirBuFo Forspiro je indiciran u odraslih osoba, u dobi od 18 ili više godina, za simptomatsko liječenje bolesnika s KOPB-om koji imaju forsirani ekspiracijski volumen u prvoj sekundi ( $FEV_1$ ) < 70% od predviđene normale (nakon primjene bronhodilatatora) i s anamnezom egzacerbacija unatoč redovitoj terapiji bronhodilatatorima (također vidjeti dio 4.4).

### **4.2 Doziranje i način primjene**

Put primjene: za inhaliranje.

#### Doziranje

##### **Astma**

AirBuFo Forspiro nije namijenjen početnoj terapiji astme. Doziranje sastojaka lijeka AirBuFo Forspiro je individualno i mora se prilagoditi težini bolesti. To treba uzeti u obzir ne samo pri započinjanju liječenja kombiniranim lijekovima, nego i pri prilagodbi doze održavanja. Ukoliko je nekom bolesniku potrebna drukčija kombinacija doza od one koju sadrži inhalator, moraju mu se propisati odgovarajuće doze  $\beta_2$ -adrenoreceptorskih agonista i/ili kortikosteroida u zasebnim inhalatorima.

Bolesnici moraju biti pod redovitim nadzorom liječnika tako da doza budezonida/formoterolfumarata bude optimalna. Dozu je potrebno titrirati do najniže doze pri kojoj se održava učinkovita kontrola simptoma bolesti. Kada se dugotrajna kontrola simptoma održava najmanjom preporučenom dozom, tada se u sljedećem koraku može pokušati samo s inhalacijskim kortikosteroidom.

Kad je primjereno titriranje doze na nižu ili višu jačinu od one koja je dostupna u lijeku AirBuFo Forspiro, potrebna je promjena na drugi kombinirani lijek s fiksnom dozom budezonid/formoterolfumarata, koji sadrži nižu ili višu dozu inhalacijskog kortikosteroida.

Obično u praksi, nakon postizanja kontrole simptoma režimom od dva puta dnevno, titriranje do najmanje učinkovite doze može uključiti uzimanje budezonid/formoterolfumarata jedanput dnevno, kada je, prema mišljenju liječnika, za kontrolu bolesti potreban dugodjelujući bronhodilatator u kombinaciji s inhalacijskim kortikosteroidom.

Povećana uporaba brzodjelujućih bronhodilatatora odvojeno ukazuje na pogoršanje podležećeg stanja i zahtijeva ponovnu procjenu terapije astme.

AirBuFo Forspiro 320/9 mikrograma smije se koristiti samo kao terapija održavanja. Za terapiju održavanja i terapiju ublažavanja simptoma astme dostupne su slabije jačine lijeka (160/4,5 mikrograma po inhalaciji)

#### *Preporučene doze:*

*Odrasli (18 godina i više):* 1 inhalacija dva puta dnevno. Nekim bolesnicima može biti potrebno do najviše 2 inhalacije dva puta dnevno.

*Adolescenti (12-17 godina):* 1 inhalacija dva puta dnevno.

*Djeca ispod 12 godina:* Zbog nedostatnih podataka, AirBuFo Forspiro se ne preporučuje kod djece mlađe od 12 godina.

## KOPB

*Preporučene doze:*

*Odrasli:* 1 inhalacija dva puta dnevno.

## Opće informacije

*Posebne skupine bolesnika:*

Nema posebnih zahtjeva za doziranje kod starijih bolesnika. Nema dostupnih podataka o uporabi lijeka AirBuFo Forspiro kod bolesnika s narušenom funkcijom jetre ili bubrega. Budući da se budezonid i formoterol poglavito eliminiraju metabolizmom u jetri, povećana izloženost može se očekivati kod bolesnika s teškom cirozom jetre.

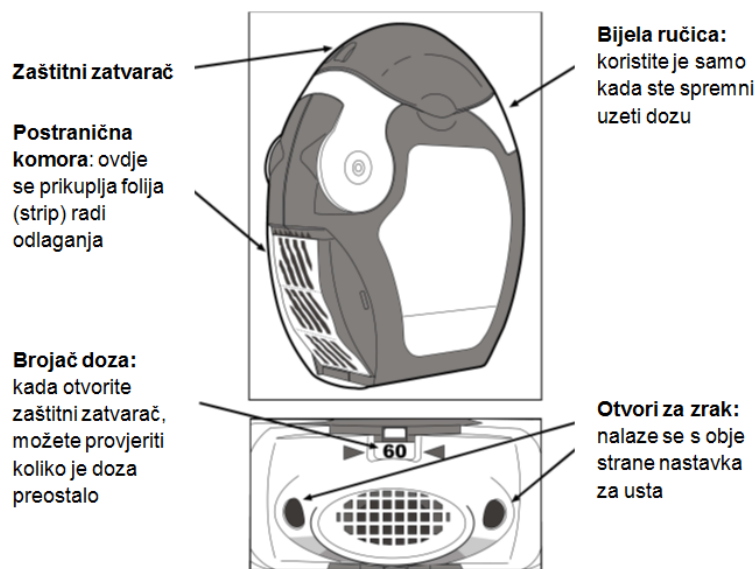
## Način primjene

*Upute za upotrebu:*

Bolesnicima treba pokazati kako se koristi AirBuFo Forspiro, a ispravnost uporabe treba redovito provjeravati.

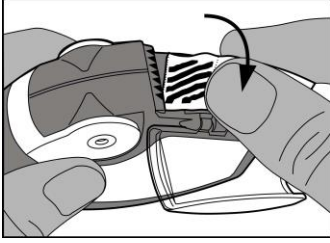
Inhalator sadrži 60 doza lijeka u obliku praška koji se nalazi u namotanoj foliji (stripu). Na foliji je označen broj doza koji pokazuje koliko je doza preostalo, a odbrojava se od 60 do 0. Dolaskom na posljednjih 10 doza, brojevi će se nalaziti na crvenoj pozadini.

Inhalator nije moguće ponovno napuniti – kada se isprazni, treba ga ukloniti i zamijeniti novim.



## Prije korištenja inhalatora

- Otvorite prozorna vratašca postranične komore.
- Foliju (strip) treba odstraniti iz postranične komore pažljivim trganjem cijele širine stripa pomoću „zuba” na postraničnoj komori kako je niže prikazano. Strip se **ne smije povlačiti**.



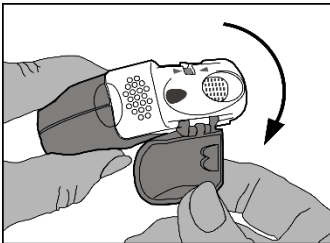
- Vratašca postranične komore treba zatvoriti, a iskorišteni strip odložiti.

**Napomena:** kako se inhalator bude koristio, postranična komora će se postupno puniti iskorištenom folijom (stripom). Folija (strip) s **crnim prugama ne sadrži lijek**. Nakon nekog vremena, u postraničnoj komori će se pojaviti i dijelovi folije (stripa) koji su označeni brojevima. U postraničnoj komori **ne smije biti više od 2 sekcije folije (stripa)**, jer to može zaglaviti inhalator. Strip se mora pažljivo otrgnuti kao što je gore prikazano, i odložiti na siguran način.

### Korištenje inhalatora

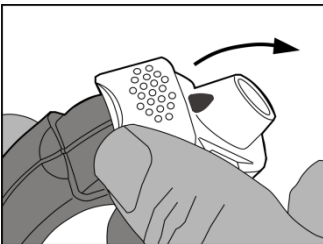
Inhalator treba držati u rukama, kao što je prikazano na slikama.

#### 1. Otvorite inhalator



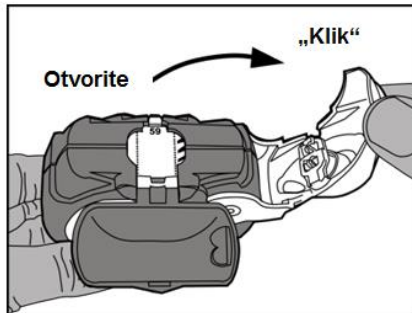
- Zaštitni zatvarač treba otvoriti prema dolje kako bi se prikazao nastavak za usta.
- Neophodno je provjeriti brojač doza kako bi se vidjelo koliko je doza preostalo.

#### 2. Priprema doze

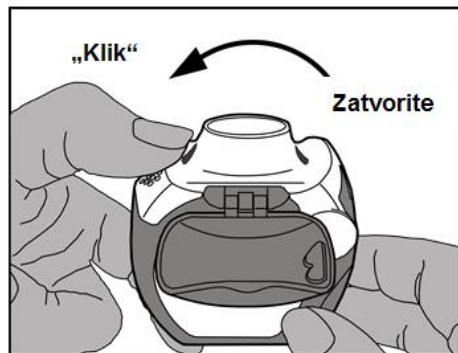


- **Podignite rub bijele ručice.** Postranična komora mora biti zatvorena.

**Napomena:** bijelom ručicom se smije rukovati samo kada je bolesnik spreman inhalirati dozu lijeka. Ako bolesnik nepotrebno podigne bijelu ručicu, uzaludno će potrošiti dozu lijeka.



- **Otvorite:** bijelu ručicu treba podignuti do kraja, sve dok se ne začuje „klik“. Time se nova doza postavlja u položaj za primjenu, a njen broj je vidljiv na vrhu.



- **Zatvorite:** nakon toga treba u potpunosti zatvoriti bijelu ručicu tako da se začuje „klik“ i time se ona vraća u svoj početni položaj. Inhalator je sada spreman za primjenu.

### 3. Inhalacija doze

- Bez doticanja nastavka za usta inhalatora, bolesnik treba izdahnuti koliko god može. **Nikada se ne smije izdahnuti izravno u** inhalator, jer to može utjecati na veličinu doze.
- Inhalator se mora držati vodoravno sa **zaštitnim zatvaračem usmjerenim prema dolje**.
- Usnama treba čvrsto obuhvatiti nastavak za usta.
- Bolesnik mora što dublje i jače udahnuti kroz inhalator, a ne kroz nos.



- Inhalator treba odmaknuti od usta, a **dah treba zadržati 5-10 sekundi** ili koliko god je moguće, bez izazivanja neugode.
- Nakon toga bolesnik treba polako izdahnuti, **ali ne u inhalator.**
- Zaštitni zatvarač treba zatvoriti preko nastavka za usta.
- Usta se moraju isprati vodom, koju nakon toga treba ispljunuti. To može pomoći u sprečavanju razvoja gljivične infekcije u ustima, kao i promuklosti.

#### Čišćenje

- Vanjski dio nastavka za usta treba obrisati čistom i suhom maramicom, ako je potrebno.
- Inhalator se ne smije rastavljati radi čišćenja ili zbog nekog drugog razloga!
- Dijelovi inhalatora se ne smiju čistiti vodom ili vlažnim maramicama, jer vlaga može utjecati na dozu lijeka!
- Igle ili drugi oštri predmeti se nikada ne smiju uvoditi u nastavak za usta, ili bilo koji drugi dio, jer to može oštetiti inhalator!

### 4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu(e) tvar(i) ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

### 4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Preporučuje se postupno smanjivanje doze pri prekidu liječenja. Lijek se ne smije naglo prestati uzimati.

Ukoliko bolesnici smatraju liječenje neučinkovitim ili prekorače najveću preporučenu dozu lijeka AirBuFo Forspiro, moraju se obratiti liječniku (vidjeti dio 4.2). Učestala upotreba bronhodilatatora za hitno simptomatsko liječenje ukazuje na pogoršanje podležućeg stanja i zahtijeva ponovnu procjenu terapije astme. Iznenadno i progresivno pogoršanje kontrole astme ili KOPB-a potencijalno je opasno po život i bolesnik mora pristupiti hitnoj medicinskoj procjeni. U toj se situaciji mora razmotriti potreba za pojačanom terapijom kortikosteroidima npr. oralni kortikosteroidi, ili u slučaju infekcije, liječenje antibioticima.

Bolesnicima se mora savjetovati da uvijek imaju kod sebe inhalator za hitno simptomatsko liječenje dostupan u svako doba.

Bolesnike treba podsjetiti da svoju dozu održavanja lijeka AirBuFo Forspiro uzimaju kao što im je propisano, čak i kad nemaju simptome.

Kad je jednom postignuta kontrola simptoma astme, može se razmotriti postupno smanjivanje doze lijeka AirBuFo Forspiro. Važno je redovno pregledavati bolesnike za vrijeme skidanja s terapije. Potrebno je koristiti najnižu učinkovitu dozu lijeka AirBuFo Forspiro (vidjeti dio 4.2).

Bolesnici ne smiju započinjati liječenje lijekom AirBuFo Forspiro tijekom egzacerbacije niti tijekom značajnog ili akutnog pogoršanja astme.

Ozbiljni štetni događaji povezani s astmom i egzacerbacije mogu se pojaviti tijekom liječenja lijekom AirBuFo Forspiro. Bolesnike je potrebno uputiti da nastave liječenje, ali i da potraže liječnički savjet ukoliko simptomi astme ostanu nekontrolirani ili se pogoršaju nakon početka primjene lijeka AirBuFo Forspiro.

Nisu dostupni podaci iz kliničkih ispitivanja za lijek budezonid/formoterolfumarat u bolesnika s KOPB-om koji imaju  $FEV_1 > 50\%$  od predviđene normale (prije primjene bronhodilatatora) i  $FEV_1 < 70\%$  od predviđene normale (nakon primjene bronhodilatatora) (vidjeti dio 5.1).

Kao i pri inhalacijskoj terapiji drugim lijekovima, može doći do paradoksalnog bronhospazma, pri čemu se odmah nakon doziranja pojačavaju plućno piskanje i kratkoća daha. Ukoliko bolesnik doživi paradoksalni bronhospazam, mora se odmah prekinuti uzimanje lijeka AirBuFo Forspiro, ponovno pregledati bolesnika, te ako je potrebno, uvesti zamjensku terapiju. Paradoksalni bronhospazam reagira na brzodjelujuće inhalacijske bronhodilatatore, te ga se mora odmah liječiti (vidjeti dio 4.8).

Sistemske učinci mogu se pojaviti pri inhalaciji bilo kojeg kortikosteroida, pogotovo kad se radi o uzimanju velikih doza tijekom dužeg vremena. Ti su učinci puno manje vjerojatni pri inhalacijskom liječenju nego pri peroralnom uzimanju kortikosteroida. Mogući sistemski učinci uključuju Cushingov sindrom, Cushingoidna obilježja, adrenalnu supresiju, zastoj u rastu djece i adolescenata, smanjenje mineralne gustoće kostiju, kataraktu i glaukom i rjeđe, niz psiholoških učinaka ili učinaka na ponašanje uključujući psihomotornu hiperaktivnost, poremećaje spavanja, anksioznost, depresiju ili agresivnost (osobito kod djece) (vidjeti dio 4.8).

O mogućim učincima na gustoću kostiju mora se voditi računa poglavito u bolesnika koji dulje vrijeme uzimaju velike doze, a istodobno imaju čimbenike rizika za razvoj osteoporoze. Dugoročna klinička ispitivanja s inhalacijskim budezonidom u djece koja su prosječno dnevno uzimala dozu od 400 mikrograma (odmjerena doza) ili u odraslih na dnevnim dozama od 800 mikrograma (odmjerena doza) nisu pokazala bilo kakve značajne učinke na mineralnu gustoću kosti. Nisu dostupne informacije koje se odnose na učinke većih doza lijeka AirBuFo Forspiro.

Ukoliko postoji bilo koji razlog za pretpostavku da je prethodna sistemska terapija steroidima narušila adrenalnu funkciju, potrebna je pozornost pri prijelazu bolesnika na liječenje lijekom AirBuFo Forspiro.

Korist koju donosi inhalacijska terapija budezonidom normalno bi trebala svesti na najmanju moguću mjeru potrebu za oralnim steroidima, ali bolesnici koji s oralnih steroida prelaze na tu terapiju mogu značajnije vrijeme biti izloženi riziku narušene adrenalne rezerve. Oporavak može trajati još neko značajnije vrijeme nakon prekida oralne steroidne terapije, stoga bolesnici koji ovise o oralnim steroidima, a prebačeni su na inhalacijski budezonid, mogu još neko značajnije vrijeme biti izloženi riziku od oštećenja adrenalne funkcije. U tim uvjetima funkcija hipotalamo-pituitarno-adrenalne osi mora se redovito pratiti.

Produljeno liječenje visokim dozama inhalacijskim kortikosteroidima, osobito dozama višima od preporučenih, može također rezultirati klinički značajnom adrenalnom supresijom. Stoga se mora

razmotriti uvođenje dodatnog sistemskog kortikosteroida za vrijeme razdoblja stresa poput jakih infekcija ili elektivnih kirurških zahvata. Brza redukcija doze steroida može uzrokovati akutnu adrenalnu krizu. Simptomi i znakovi koji mogu biti opaženi u akutnoj adrenalnoj krizi mogu biti nejasni, ali mogu uključivati anoreksiju, abdominalnu bol, gubitak težine, umor, glavobolju, mučninu, povraćanje, smanjenu razinu svijesti, napadaje, hipotenziju i hipoglikemiju.

Liječenje dodatnim sistemskim steroidima ili inhalacijskim budezonidom ne smije biti naglo prekinuto.

Tijekom prijelaza s oralne terapije na lijek AirBuFo Forspiro, doći će do općenito slabijeg sistemskog djelovanja steroida, što može rezultirati pojavom simptoma alergije ili artritisa poput rinitisa, ekcema i bolova u mišićima i zglobovima. Treba započeti sa specifičnim liječenjem u ovim stanjima. Treba posumnjati na opći nedovoljni glukokortikosteroidni učinak ukoliko se, u rijetkim slučajevima, pojave simptomi poput umora, glavobolje, mučnine i povraćanja. U tim slučajevima ponekad je nužno privremeno povećanje doze oralnih glukokortikosteroida.

Kako bi se smanjio rizik orofaringealne kandidijaze (vidjeti dio 4.8), bolesnika treba uputiti da ispiru usta vodom nakon inhaliranja doze održavanja.

Istodobno liječenje s itrakonazolom i ritonavirovom ili nekim drugim snažnim inhibitorima CYP3A4 mora se izbjegavati (vidjeti dio 4.5). Ako to nije moguće, vremenski razmak između primjene lijekova koji stupaju u interakciju mora biti što je moguće duži.

Očekuje se da će istodobna primjena inhibitora CYP3A, uključujući lijekove koji sadrže kobicistat, povećati rizik od sistemskih nuspojava. Kombinaciju treba izbjegavati, osim kada korist nadmašuje povećani rizik od sistemskih nuspojava kortikosteroida.

AirBuFo Forspiro se mora s oprezom primjenjivati kod bolesnika s tireotoksikozom, feokromocitomom, šećernom bolešću, neliječenom hipokalijemijom, hipertrofirajućom opstruktivnom kardiomiopatijom, idiopatskom subvalvularnom stenozom aorte, teškom hipertenzijom, aneurizmom ili drugim teškim kardiovaskularnim poremećajima, kao što su ishemijska srčana bolest, tahiaritmije ili teško zatajenje srca.

Oprez je potreban u liječenju bolesnika s produženim QTc-intervalom. I sam formoterol može izazvati produženje QTc-intervalu.

Potrebu i dozu inhalacijskih kortikosteroida treba preispitati u bolesnika s aktivnom ili latentnom tuberkulozom pluća i u bolesnika s gljivičnim ili virusnim infekcijama dišnih putova.

Visoke doze  $\beta_2$ -adrenoreceptorskih agonista mogu izazvati potencijalno ozbiljnu hipokalijemiju. Istodobno liječenje  $\beta_2$ -adrenoreceptorskim agonistima i djelatnim tvarima koji mogu izazvati hipokalijemiju ili pojačati hipokalijemijski učinak, primjerice derivatima ksantina, steroidima i diureticima, može pridonijeti mogućem hipokalijemijskom učinku  $\beta_2$ -adrenoreceptorskih agonista. Poseban se oprez preporučuje u nestabilnoj astmi gdje varira uporaba bronhodilatatora za hitno simptomatsko liječenje, u akutnoj teškoj astmi jer postojeći rizik može povećati hipoksija, te u drugim stanjima u kojima se povećava vjerojatnost hipokalijemije. U tim stanjima preporučuje se nadzor vrijednosti kalija u serumu.

Kao i u slučaju svih  $\beta_2$ -adrenoreceptorskih agonista, kod bolesnika s dijabetesom potrebno je razmotriti dodatnu kontrolu glukoze u krvi.

Pri sustavnoj i topikalnoj uporabi kortikosteroida moguća je pojava poremećaja vida. Ako bolesnik ima simptome kao što su zamućen vid ili neke druge poremećaje vida, treba razmotriti potrebu da ga se uputi



oftalmologu radi procjene mogućih uzroka, koji mogu uključivati kataraktu, glaukom ili rijetke bolesti kao što je centralna serozna korioretinopatija (CSCR) koja je zabilježena nakon sustavne i topikalne uporabe kortikosteroida.

#### Pedijatrijska populacija

Preporučuje se redovito praćenje visine djece koja se dugotrajno liječe inhalacijskim kortikosteroidima. Ako je rast usporen, liječenje se mora ponovno razmotriti s ciljem smanjivanja doze inhalacijskog kortikosteroida do najniže doze pri kojoj je održana učinkovita kontrola astme, ukoliko je moguće. Korist od liječenja kortikosteroidima te mogući rizici od supresije rasta moraju se pomno odvagati. Potrebno je, osim toga, razmotriti upućivanje bolesnika pedijatru specijalistu za respiratorne bolesti.

Ograničeni broj podataka iz dugoročnih kliničkih ispitivanja ukazuje da će većina djece i adolescenata koji se liječe inhalacijskim budezonidom u konačnici dostići normalnu visinu u odrasloj dobi. Početno malo, ali prolazno usporavanje rasta (za približno 1 cm) bilo je, međutim, opaženo. Do toga obično dolazi u prvoj godini liječenja.

#### Pneumonija u bolesnika s KOPB-om

U bolesnika s KOPB-om koji su primali inhalacijske kortikosteroide zabilježeno je povećanje incidencije pneumonije, uključujući pneumoniju koja je zahtijevala bolničko liječenje. Postoje neki pokazatelji povećanog rizika od pneumonije s povećanjem doze steroida, ali to se nije uvjerljivo dokazalo u svim ispitivanjima.

Ne postoje uvjerljivi klinički dokazi o razlikama u veličini rizika za pneumoniju između pojedinih inhalacijskih kortikosteroida unutar te skupine.

Liječnici moraju pazljivo pratiti mogući razvoj pneumonije u bolesnika s KOPB-om s obzirom da se kliničke manifestacije tih infekcija podudaraju sa simptomima egzacerbacije KOPB-a.

Čimbenici rizika za pneumoniju u bolesnika s KOPB-om uključuju aktivne pušače, stariju dob, niski indeks tjelesne mase (BMI) i teški oblik KOPB-a.

#### AirBuFo Forspiro sadrži laktozu (7,9 mg po inhalaciji).

Ta količina obično ne izaziva probleme kod osoba koje ne podnose laktozu. Pomoćna tvar laktoza sadrži malu količinu mliječnih proteina, koji mogu izazvati alergijske reakcije.

### **4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija**

#### Farmakokinetičke interakcije

Potentni inhibitori CYP3A4 (npr. ketokonazol, itraconazol, vorikonazol, posakonazol, klaritromicin, telitromicin, nefazodon, kobicistat i inhibitori HIV proteaze) će vjerojatno značajno povišati plazmatsku razinu budezonida, stoga se mora izbjegavati istodobna primjena. Ukoliko to nije moguće, vremenski interval između primjene inhibitora i budezonida mora biti što je moguće duži (vidjeti dio 4.4).

Potentni CYP3A4 inhibitor ketokonazol, 200 mg jednom dnevno, je povišio plazmatsku razinu istodobno oralno primijenjenog budezonida (jednokratna doza od 3 mg) za prosječno šest puta. Kad je ketokonazol bio primijenjen 12 sati nakon budezonida, koncentracija je bila prosječno povišena za samo tri puta, ukazujući da razdvajanje vremena primjene može smanjiti povećanje plazmatske razine. Ograničeni podaci o ovoj interakciji visokih doza inhalacijskog budezonida ukazuju da može doći do značajnog povišenja plazmatske razine (za prosječno četiri puta) ukoliko se itraconazol u dozi od 200 mg jednom dnevno, istodobno primjenjuje s inhalacijskim budezonidom (jednokratna doza od 1000 µg).

### Farmakodinamičke interakcije

Beta-adrenergični blokatori mogu oslabiti ili inhibirati učinak formoterola. Budezonid/formoterolfumarat se, stoga, ne smije davati zajedno s beta-adrenergičnim blokatorima (što uključuje i kapi za oči), ukoliko za to nema nužnog razloga.

Istodobno liječenje s kinidinom, dizopiramidom, prokainamidom, fenotiazinima, antihistaminicima (terfenadin) i tricikličkim antidepressivima može produžiti QTc-interval i povećati rizik ventrikularnih aritmija.

Osim toga, L-Dopa, L-tiroksin, oksitocin i alkohol mogu narušiti srčanu toleranciju  $\beta_2$ -simpatomimetika.

Istodobno liječenje inhibitorima monoaminooksidaze, što uključuje lijekove sa sličnim svojstvima poput furazolidona i prokarbazina, može pospješiti hipertenzivne reakcije.

Postoji povećani rizik aritmija u bolesnika koji istodobno dobivaju anesteziju halogeniranim ugljikovodicima.

Istodobna uporaba drugih beta-adrenergičnih djelatnih tvari ili antikolinergika može potencijalno imati aditivni bronhodilatirajući učinak.

Hipokalijemija može povećati sklonost aritmijama kod bolesnika koji se liječe glikozidima digitalisa.

Nije primijećeno da budezonid i formoterol ulaze u interakcije s nekim drugim lijekovima koji se rabe u liječenju astme.

### Pedijatrijska populacija

Ispitivanja interakcija provedena su samo u odraslih.

## **4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje**

### Trudnoća

Nema dostupnih kliničkih podataka o trudnoćama izloženim budezonid/formoterolfumaratu ili istodobnoj terapiji formoterolom i budezonidom. Podaci iz embrio-fetalne razvojne studije na štakorima nisu pokazali dokaze o bilo kakvim dodatnim učincima te kombinacije.

Nema odgovarajućih podataka o upotrebi formoterola u trudnica. Prema rezultatima ispitivanja na životinjama formoterol je pri vrlo visokoj sistemskoj izloženosti imao štetnih učinaka na reprodukciju (vidjeti dio 5.3).

Podaci dobiveni iz približno 2000 izloženih trudnoća ne ukazuju na povećani teratogeni rizik povezan s uporabom inhalacijskog budezonida. Rezultati studija na životinjama pokazali su da glukokortikosteroidi izazivaju malformacije (vidjeti dio 5.3). Kod čovjeka pri preporučenim dozama taj učinak vjerojatno nije relevantan.

U studijama na životinjama također je utvrđen utjecaj povećanog prenatalnog davanja glukokortikosteroida na povećan rizik intrauterinog zastoja u rastu, kardiovaskularnih bolesti u odrasloj dobi i trajnih promjena gustoće glukokortikoidnih receptora, aktivnosti neurotransmitera i ponašanju pri izloženosti dozama ispod teratogenog raspona.

Budezonid/formoterolfumarat se smije koristiti tijekom trudnoće samo onda kad korist preteže nad mogućim rizicima. Potrebno je uzimati najnižu učinkovitu dozu budezonida potrebnu za održanje odgovarajuće kontrole astme.

#### Dojenje

Budezonid se izlučuje u majčinom mlijeku. Ipak, pri terapijskim dozama se ne očekuju učinci na dojenče. Nije poznato prelazi li formoterol u ljudsko majčino mlijeko. Kod štakora su otkrivene male količine formoterola u majčinu mlijeku. Primjena budezonid/formoterolfumarata kod dojilja smije se razmotriti samo ako je očekivana korist za majku veća nego bilo kakav mogući rizik za dijete.

#### Plodnost

Nema dostupnih podataka o mogućem učinku budezonida na plodnost. Reproaktivne studije na životinjama s formoterolom su pokazale ponešto smanjenu plodnost kod muških štakora pri visokoj sistemskoj izloženosti (vidjeti dio 5.3).

### **4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima**

Budezonid/formoterolfumarat ne utječe ili zanemarivo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

### **4.8 Nuspojave**

Budući da AirBuFo Forspiro sadrži i budezonid i formoterol, može se pojaviti isti oblik nuspojava koji je primijećen za ta dva sastojka. Nije primijećeno povećanje incidencije nuspojava nakon istodobne primjene ta dva sastojka. Najčešće nuspojave povezane s djelatnom tvari su farmakološki predvidljive nuspojave terapije  $\beta_2$ -agonistima, kao što su tremor i palpitacije. One su uglavnom blage i obično nestaju unutar nekoliko dana terapije.

Nuspojave, koje su povezane s uzimanjem budezonida ili formoterola navedene su u tablici, i razvrstane su prema klasifikaciji organskih sustava i učestalosti. Učestalost je definirana kao: vrlo često ( $\geq 1/10$ ), često ( $\geq 1/100$  i  $< 1/10$ ), manje često ( $\geq 1/1000$  i  $< 1/100$ ), rijetko ( $\geq 1/10000$  i  $< 1/1000$ ) i vrlo rijetko ( $< 1/10000$ ).

Tablica 1

<b>Klasa organskog sustava</b>	<b>Učestalost</b>	<b>Nuspojava</b>
Infekcije i infestacije	Često	Kandidijaza orofarinksa, pneumonija (u bolesnika s KOPB-om)
Poremećaji imunološkog sustava	Rijetko	Trenutne i odgođene reakcije preosjetljivosti, npr. egzantem, urtikarija, svrbež, dermatitis, angioedem i anafilaktička reakcija
Endokrini poremećaji	Vrlo rijetko	Cushingov sindrom, adrenalna supresija, usporenje rasta, smanjenje mineralne gustoće kostiju
Poremećaji metabolizma i prehrane	Rijetko	Hipokalijemija
	Vrlo rijetko	Hiperglikemija
Psihijatrijski poremećaji	Manje često	Agresivnost, psihomotorna hiperaktivnost, anksioznost, poremećaji spavanja
	Vrlo rijetko	Depresija, promjene ponašanja (predominantno kod

		djece)
Poremećaji živčanog sustava	Često	Glavobolja, tremor
	Manje često	Omaglica
	Vrlo rijetko	Poremećaji okusa
Poremećaji oka	Manje često	Zamućen vid (vidjeti također dio 4.4)
	Vrlo rijetko	Katarakta i glaukom
Srčani poremećaji	Često	Palpitacije
	Manje često	Tahikardija
	Rijetko	Srčane aritmije, npr. atrijska fibrilacija, supraventrikularna tahikardija, ekstrasistole
	Vrlo rijetko	Angina pectoris, produljenje QTc intervala
Krvožilni poremećaji	Vrlo rijetko	Promjenjivi krvni tlak
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja	Često	Blaga iritacija grla, kašalj, disfonija uključujući promuklost
	Rijetko	Bronhospazam
Poremećaji probavnog sustava	Manje često	Mučnina
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	Manje često	Modrice
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva	Manje često	Grčevi mišića

Kandidijaza orofarinksa se događa zbog nakupljanja lijeka. Treba savjetovati bolesnicima da isperu usta vodom nakon svake doze u terapiji održavanja kako bi smanjili rizik. Kandidijaza orofarinksa obično reagira na liječenje topikalnim lijekovima protiv gljivica bez potrebe za prekidom primjene inhalacijskog kortikosteroida. Pojavi li se kandidijaza orofarinksa, bolesnici trebaju isprati usta vodom i nakon inhalacija uzetih prema potrebi.

Kao i sa drugom inhalacijskom terapijom, paradoksalni bronhospazam može nastupiti vrlo rijetko, kod manje od 1 na 10 000 ljudi, sa trenutnim pojačanjem plućnog piskanja i kratkoćom daha nakon doziranja. Paradoksalni bronhospazam reagira na brzodjelujuće inhalacijske bronhodilatatore, te ga se mora odmah liječiti. Mora se odmah prestati uzimati budezonid/formoterolfumarat, bolesnika je potrebno pregledati i uvesti zamjensku terapiju ukoliko je potrebno (vidjeti dio 4.4).

Moguća je pojava sistemskih učinaka inhalacijskih kortikosteroida, osobito pri propisanim visokim dozama kroz produljeno razdoblje. Vjerojatnost pojave ovih učinaka je mnogo manja nego kod oralnih kortikosteroida. Mogući sistemski učinci uključuju Cushingov sindrom, Cushingoidna obilježja, adrenalnu supresiju, zastoj u rastu djece i adolescenata, smanjenje mineralne gustoće kosti, kataraktu i glaukom. Povećana podložnost infekcijama i smanjenje sposobnosti adaptacije na stres se mogu također pojaviti.

Učinci su vjerojatno ovisni o dozi, razdoblju izloženosti, istodobnom i prethodnom izlaganju steroidima i individualnoj osjetljivosti.

Liječenje s  $\beta_2$ -adrenoreceptorskim agonistima može dovesti do povećanja krvnih razina inzulina, slobodnih masnih kiselina, glicerola i ketonskih tijela.

#### Pedijatrijska populacija

Preporučuje se redovito pratiti visinu djece koja se dugotrajno liječe inhalacijskim kortikosteroidima (vidjeti dio 4.4).

#### Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: navedenog u [Dodatku V.](#)

#### 4.9 Predoziranje

Predožiranje formoterolom vjerojatno bi dovelo do učinaka koji su tipični za  $\beta_2$ -adrenoreceptorske agoniste: tremor, glavobolja, palpitacije. U izoliranim slučajevima prijavljeni su simptomi tahikardije, hiperglikemije, hipokalijemije, produljenog QTc-intervalu, aritmije, mučnine i povraćanja. Može biti indicirano simptomatsko i potporno liječenje. Doza od 90 mikrograma primijenjena tijekom 3 sata u bolesnika s akutnom bronhijalnom opstrukcijom nije dovela do sigurnosnih pitanja.

Akutno predožiranje budezonidom, čak i vrlo visokim dozama, ne treba očekivati kao klinički problem. Kada se uzima kronično u vrlo visokim dozama, mogu se pojaviti sistemski glukokortikosteroidni učinci, poput hiperkorticizma i adrenalne supresije.

Ako se liječenje budezonid/formoterolfumaratom mora prekinuti zbog predožiranja formoterolom, mora se razmotriti primjena odgovarajućeg inhalacijskog kortikosteroida.

### 5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

#### 5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Lijekovi za opstruktivne bolesti dišnih putova. Adrenergici, inhalacijski lijekovi.

ATK oznaka: R03AK07

#### Mehanizmi djelovanja i farmakodinamički učinci

Ovaj lijek sadrži formoterol i budezonid, koji imaju različite načine djelovanja i koji pokazuju aditivne učinke u redukciji egzacerbacija astme.

#### *Budezonid*

Budezonid je glukokortikosteroid koji kad se inhalira ima o dozi ovisno protuupalno djelovanje na dišne putove, što rezultira redukcijom simptoma i manjim brojem egzacerbacija astme. Budezonid primijenjen inhalacijom ima manje teških nuspojava nego sistemski kortikosteroidi. Točan mehanizam odgovoran za protuupalni učinak glukokortikosteroida nije poznat.

#### *Formoterol*

Formoterol je selektivni  $\beta_2$ -adrenoreceptorski agonist koji kad se inhalira rezultira brзом i dugotrajnom relaksacijom glatkih mišića bronha u bolesnika s reverzibilnom opstrukcijom dišnih putova. Bronhodilatirajući učinak ovisi o dozi, sa nastupom učinka unutar 1 do 3 minute. Trajanje učinka je najmanje 12 sati nakon pojedinačne doze.

#### Klinička djelotvornost i sigurnost

#### **Astma**

Kliničke studije na odraslima su pokazale da dodavanje formoterola budezonidu smanjuje simptome astme i poboljšava funkciju pluća, te reducira egzacerbacije. Tijekom klinička ispitivanja u trajanju od 12 tjedana učinak kombinacije budezonid/formoterola na funkciju pluća bio je jednak učinku slobodne

kombinacije budezonida i formoterola i bio je veći od učinka samog budezonida. U svim liječenim skupinama korišteni su kratkodjelujući  $\beta_2$ -adrenoreceptorski agonisti po potrebi. Nije bilo znakova smanjivanja antiastmatičnog učinka tijekom vremena.

Provedene su dvije 12-tjedne pedijatrijske studije u kojima je 265 djece u dobi od 6 do 11 godina bilo liječeno kombinacijom budezonid/formoterola u dozi održavanja (2 inhalacije od 80 mikrograma/4,5 mikrograma po inhalaciji dva puta dnevno) i kratkodjelujućim  $\beta_2$ -adrenoreceptorskim agonistom po potrebi. U obje studije, funkcija pluća bila je poboljšana i liječenje se dobro podnosilo u usporedbi s odgovarajućom dozom budezonida primijenjenog zasebno.

### **KOPB**

U dvije 12-mjesečne studije, kod bolesnika s umjerenom do teškom KOPB evaluiran je učinak na funkciju pluća i stopu egzacerbacije (definiran kao liječenje peroralnim steroidima i/ili liječenje antibioticima i/ili hospitalizacije). Kriterij uključivanja za obje studije bio je  $FEV_1 < 50\%$  od predviđene normale (prije primjene bronhodilatatora). Pri uključivanju u studije, medijan  $FEV_1$  nakon primjene bronhodilatatora bio je 42% od predviđene normale.

Srednji broj egzacerbacija godišnje (kao što je gore definirano) je bio značajno smanjen liječenjem budezonid/formoterol kombinacijom, u usporedbi s liječenjem samo formoterolom ili placebom (srednja stopa je 1,4 u usporedbi s 1,8-1,9 u grupi placebo/formoterol). Tijekom 12 mjeseci srednji broj dana liječenja oralnim kortikosteroidima/bolesniku neznatno je smanjen u grupi liječenoj budezonid/formoterol kombinacijom (7-8 dana/bolesniku/godini, u usporedbi sa 11-12 i 9-12 dana u grupama samo s placebom i formoterolom). Za promjene u parametrima funkcije pluća, kao što je  $FEV_1$ , liječenje budezonid/formoterol kombinacijom nije bilo superiornije od liječenja samim formoterolom.

## **5.2 Farmakokinetička svojstva**

### Apsorpcija

Pokazalo se da su fiksne kombinacije doza budezonida i formoterola i odgovarajući monolijekovi bioekvivalentni s obzirom na sistematsku izloženost budezonidu, odnosno formoterolu. Usprkos tome, malo povećanje supresije kortizola je primijećeno nakon primjene fiksne kombinacije doza u usporedbi s monolijekoviima. Smatra se da razlika nema utjecaja na kliničku sigurnost.

Nema dokaza farmakokinetičkih interakcija između budezonida i formoterola.

Farmakokinetički parametri budezonida i formoterola su bili usporedivi nakon što su primijenjeni kao monolijekovi ili kao fiksna kombinacija doza. Površina ispod krivulje budezonida bila je blago povećana, brzina apsorpcije veća, a maksimalna koncentracija u plazmi viša nakon primjene fiksne kombinacije. Maksimalna koncentracija formoterola u plazmi bila je slična nakon primjene fiksne kombinacije. Inhalirani budezonid brzo se apsorbira i maksimalna koncentracija u plazmi postiže se unutar 30 minuta nakon inhalacije. U ispitivanjima je prosječno odlaganje budezonida u plućima, nakon inhalacije pomoću inhalatora praška inhalata, iznosilo od 32% do 44% inhalacijske doze. Sistemska bioraspoloživost iznosila je oko 49% inhalacijske doze. Odlaganje lijeka u plućima kod djece od 6-16 godina u istom je rasponu kao ono kod odraslih za istu dozu. Odgovarajuće koncentracije lijeka u plazmi nisu određivane.

Inhalirani formoterol brzo se apsorbira i maksimalna koncentracija u plazmi postiže se unutar 10 minuta nakon inhalacije. U ispitivanjima je prosječno odlaganje formoterola u plućima, nakon inhalacije pomoću inhalatora praška inhalata, iznosilo od 28% do 49% inhalacijske doze. Sistemska bioraspoloživost iznosila je oko 61% inhalacijske doze.

### Distribucija i biotransformacija

Formoterol se s oko 50% veže za proteine u plazmi, a budezonid 90%. Volumen distribucije formoterola iznosi oko 4 l/kg, a budezonida 3 l/kg. Formoterol se inaktivira s pomoću konjugacijskih reakcija (stvaraju se aktivni O-demetilirani i deformilirani metaboliti, ali oni se uglavnom vide kao inaktivirani konjugati). Budezonid prolazi visoki stupanj biotransformacije (otprilike 90%) tijekom prvog prolaza kroz jetru, i prelazi u metabolite niske glukokortikosteroidne aktivnosti. Glukokortikosteroidna aktivnost glavnih metabolita, 6-beta-hidroksibudezonida i 16-alfa-hidroksiprednizolona, manja je od 1% aktivnosti budezonida. Nema naznaka za bilo kakve metaboličke interakcije ili reakcije istiskivanja između formoterola i budezonida.

### Eliminacija

Najveći dio doze formoterola se transformira metabolizmom u jetri i eliminira bubrežnim putem. Nakon inhalacije, urinom se izluči 8 -13% inhalacijske doze formoterola u nemetaboliziranom obliku.

Formoterol ima visoki sistemski klirens (oko 1,4 l/min.) i završno poluvrijeme eliminacije prosječno iznosi 17 sati.

Budezonid se eliminira metabolizmom uglavnom kataliziranim enzimom CYP3A4. Metaboliti budezonida eliminiraju se urinom kao takvi ili u konjugiranom obliku. Samo je neznatna količina nepromijenjenog budezonida otkrivena u urinu. Budezonid ima visoki sistemski klirens (oko 1,2 l/min.) i poluvrijeme eliminacije iz plazme nakon i.v. primjene iznosi prosječno 4 sata.

Nije poznata farmakokinetika budezonida ili formoterola kod bolesnika sa zatajenjem bubrega. Izloženost budezonidu i formoterolu može se povećati kod bolesnika s bolešću jetre.

### Linearnost/nelinearnost

Sistemska izloženost kako budezonidu tako i formoterolu u linearnoj je korelaciji s primijenjenom dozom.

## **5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene**

Toksičnost primijećena u ispitivanjima budezonida i formoterola na životinjama, primijenjenih zasebno ili u kombinaciji, bila je povezana s prevelikom farmakološkom aktivnošću.

U životinjskim reprodukcijama pokazano je da kortikosteroidi, poput budezonida, induciraju malformacije (rascjep nepca, malformacije kostura). Međutim, rezultati tih eksperimentalnih studija na životinjama ne čine se relevantnima za ljude pri preporučenim dozama. Životinjske reprodukcije studije s formoterolom pokazale su nešto smanjenu plodnost u muških štakora pri velikom sistemskom izlaganju, te gubitke embrija pri implantaciji, kao i smanjeno rano postnatalno preživljenje i porođajnu težinu pri značajno većoj sistemskoj izloženosti nego što je to bila izloženost tijekom kliničke primjene. Međutim, ti se rezultati eksperimentalnih studija na životinjama ne čine relevantnima za ljude.

## **6. FARMACEUTSKI PODACI**

### **6.1 Popis pomoćnih tvari**

laktoza hidrat (sadrži mliječne proteine)

### **6.2 Inkompatibilnosti**

Nije primjenjivo.

### **6.3 Rok valjanosti**

2 godine.

#### **6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka**

Ne čuvati na temperaturi iznad 30°.

#### **6.5 Vrsta i sadržaj spremnika**

Plastični inhalator crveno/bijele boje koji sadrži OPA/Al/PVC-Al blister sa 60 prethodno odmjerenih doza praška inhalata.

Veličine pakiranja: 1, 2, 3 ili 6 inhalatora, svaki sa 60 doza

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

#### **6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje**

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

### **7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Sandoz d.o.o., Maksimirska 120, Zagreb, Hrvatska

### **8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

HR-H-623053682

### **9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA**

10.03.2021./ 27. veljače 2023.

### **10. DATUM REVIZIJE TEKSTA**

27. veljače 2023.