

SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV GOTOVOG LIJEKA

DuoResp Spiromax

160 mikrograma/4,5 mikrograma

prašak inhalata

budesonid/ formoterolfumarat dihidrat

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna primijenjena doza (doza koja izlazi iz nastavka za usta inhalatora Spiromax) sadrži 160 mikrograma budesonida i 4,5 mikrograma formoterolfumarat dihidrata.

To odgovara odmjerenj dozi od 200 mikrograma budesonida i 6 mikrograma formoterolfumarat dihidrata.

Pomoćna(e) supstanca(e) s poznatim dejstvom:

Jedna doza sadrži oko 5 miligrama laktoze (u obliku hidrata). Za potpun popis pomoćnih supstanci vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Prašak inhalata.

Bijeli prašak.

Bijeli inhalator s poluprozirnim poklopcem nastavka za usta boje crvenog vina.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Astma

DuoResp Spiromax je indikovao kod odraslih osoba i adolescenata (sa 12 godina i više) za redovno liječenje astme kad je primjereno kombinovao liječenje (inhalacionim kortikosteroidom i dugodjelujućim agonistima β_2 -adrenergičkih receptora):

- kod bolesnika kod kojih astma nije zadovoljavajuće kontrolisana inhalacionim kortikosteroidima i "prema potrebi" inhalacionim kratkodjelujućim agonistima β_2 -adrenergičkih receptora
- ili
- kod bolesnika kod kojih je astma već zadovoljavajuće kontrolisana primjenom i inhalacionih kortikosteroida i dugodjelujućih agonista β_2 -adrenergičkih receptora.

HOPB

DuoResp Spiromax je indikovao kod odraslih osoba, u dobi od 18 ili više godina za simptomatsko liječenje bolesnika sa HOPB sa forsiranim ekspiratornim volumenom u prvoj sekundi (FEV1) < 70% od predviđene normale (nakon primjene bronhodilatatora) i anamnezom egzacerbacija uprkos redovnoj terapiji bronhodilatatorima (vidjeti dio 4.4).

4.2 Doziranje i način primjene

Način primjene: za inhalacionu primjenu.

Doziranje

Astma

DuoResp Spiromax nije namijenjen za početno zbrinjavanje astme.

Doziranje komponenti lijeka DuoResp Spiromax je individualno i mora se prilagoditi težini bolesti. To se mora uzeti u obzir ne samo pri započinjanju liječenja kombinovanim lijekovima, nego i kod prilagođavanja doze održavanja. Ako je nekom bolesniku neophodna drugačija kombinacija doza u odnosu na one dostupne u kombinovanom inhalatoru, moraju mu se propisati odgovarajuće doze β_2 -adrenoreceptorskih agonista i/ili kortikosteroida u pojedinačnim inhalatorima.

Dozu je potrebno titrirati do najniže doze pri kojoj se održava djelotvorna kontrola simptoma bolesti. Ljekar koji je propisao lijek mora redovno vršiti ponovnu procjenu bolesnika, kako bi doza lijeka DuoResp Spiromax ostala optimalna. Kada se kontrola simptoma dugoročno održava najnižom preporučenom dozom, tada se u sljedećem koraku može pokušati samo sa inhalacionim kortikosteroidom.

Dva su pristupa liječenju lijekom DuoResp Spiromax:

A.Terapija održavanja lijekom DuoResp Spiromax: DuoResp Spiromax uzima se kao redovna terapija održavanja s posebnim inhalatorom koji sadrži brzodjelujući bronhodilatator za hitno simptomatsko liječenje.

B.Terapija održavanja i terapija ublažavanja akutnih pogoršanja astme lijekom DuoResp Spiromax: DuoResp Spiromax uzima se kao redovna terapija održavanja i po potrebi u odnosu na simptome.

A.Terapija održavanja lijekom DuoResp Spiromax

Bolesnike se mora savjetovati da uvijek imaju kod sebe zasebni brzodjelujući bronhodilatator za hitno simptomatsko liječenje u svakom trenutku.

Preporučene doze:

- **Odrasli (sa 18 godina i više):** 1-2 inhalacije dvaput dnevno. Nekim bolesnicima može biti potrebno do najviše 4 inhalacije dvaput dnevno.
- **Adolescenti(12-17 godina):** 1-2 inhalacije dva puta dnevno

U svakodnevnoj praksi kada se kontrola simptoma postiže datim lijekom primjenom dva puta na dan, pri titriranju do najniže efikasne doze može se lijek DuoResp Spiromax dati i jednom dnevno, kada se prema mišljenju ordinirajućeg ljekara u terapiji zahtijeva dugodjelujući bronhodilatator da bi se održala kontrola bolesti.

Povećana primjena zasebnog brzodjelujućeg bronhodilatatora ukazuje na pogoršanje postojećeg stanja i zahtijeva ponovnu procjenu terapije astme.

B.Terapija održavanja i terapija ublažavanja akutnih simptoma astme lijekom DuoResp Spiromax

Bolesnici uzimaju dnevnu dozu održavanja lijeka DuoResp Spiromax i dodatno po potrebi uzimaju DuoResp Spiromax u odnosu na simptome. Bolesnike se mora savjetovati da uvijek imaju dostupan DuoResp Spiromax za hitno simptomatsko liječenje.

Za pacijente koji uzimaju DuoResp kao lijek za ublažavanje akutnih simptoma astme, ljekar i pacijent trebaju razgovarati o preventivnoj upotrebi lijeka DuoResp za bronhokonstrikciju izazvanu alergenom ili vježbanjem; kod davanja preporuke treba uzeti u obzir učestalost potrebe. U slučaju česte potrebe bronhodilatacije bez odgovarajuće potrebe za povećanom dozom inhalacijskih kortikosteroida, treba primijeniti neku drugu terapiju za akutna pogoršanja astme.

Terapiju održavanja i terapiju ublažavanja akutnih simptoma astme lijekom DuoResp Spiromax se mora posebno razmotriti kod bolesnika sa:

- neadekvatnom kontrolom astme i učestalom primjenom inhalatora za hitno simptomatsko liječenje
- egzacerbacijama astme u prošlosti koje su zahtijevale medicinsku intervenciju.

Pažljivo praćenje neželjenih reakcija ovisnih o primijenjenoj dozi potrebno je kod bolesnika koji učestalo uzimaju veliki broj inhalacija lijeka DuoResp Spiromax po potrebi.

Preporučene doze:

Odrasli i adolescenti (12 godina i stariji): Preporučena doza održavanja je 2 inhalacije dnevno, primijenjene bilo kao jedna inhalacija ujutro i naveče ili kao 2 inhalacije bilo ujutro ili naveče. Za neke bolesnike može biti prikladna doza održavanja od 2 inhalacije dvaput dnevno. Bolesnici trebaju primijeniti 1 dodatnu inhalaciju po potrebi u odnosu na simptome. Ako su simptomi i dalje prisutni nakon nekoliko minuta, treba primijeniti dodatnu inhalaciju. Odjednom se ne smije uzeti više od 6 inhalacija.

Obično nije potrebna ukupna dnevna doza od više od 8 inhalacija, međutim, ukupna dnevna doza do najviše 12 inhalacija može se primjenjivati tokom ograničenog perioda. Bolesnicima koji primjenjuju više od 8 inhalacija dnevno, mora se izričito preporučiti da potraže medicinski savjet. Mora ih se ponovno procijeniti i ponovno razmotriti njihovu terapiju održavanja.

Djeca ispod 12 godina: Terapija održavanja i terapija akutnih pogoršanja astme lijekom DuoResp Spiromax se ne preporučuje djeci.

HOPB

Preporučene doze:

Odrasli: 2 inhalacije dvaput dnevno.

Opšte informacije

Posebne populacije:

Za starije bolesnike nema posebnih zahtjeva za doziranje. Nema dostupnih podataka o primjeni kombinovanog lijeka s fiksnom dozom budesonida i formoterolfumarat dihidrata kod bolesnika s oštećenom jetrom ili bubrezima. Budući da se budesonid i formoterol primarno eliminišu metabolizmom u jetri, može se očekivati povećana izloženost kod bolesnika s teškom cirozom jetre.

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost lijeka DuoResp kod pedijatrijskih bolesnika u dobi mlađoj od 12 godina nisu ustanovljene. Nema dostupnih podataka.

Ovaj lijek ne preporučuje se za primjenu kod djece mlađe od 12 godina.

Način primjene

Za primjenu inhalacijom.

Spiromax je inhalator koji se aktivira udisajnim protokom zraka, što znači da se aktivne supstance dostavljaju u disajne puteve kada bolesnik udahne kroz nastavak za usta. Pokazalo se da bolesnici sa umjerenom i teškom astmom mogu proizvesti dovoljnu brzinu protoka zraka udahom, kako bi *Spiromax* dostavio terapijsku dozu lijeka (vidjeti dio 5.1).

DuoResp *Spiromax* se mora koristiti pravilno kako bi se postiglo djelotvorno liječenje. Bolesnike se zbog toga mora upozoriti da pažljivo pročitaju uputu o lijeku i slijede upute za upotrebu navedene u njoj.

Upotreba lijeka DuoResp *Spiromax* slijedi tri jednostavna koraka: otvorite, udahnite i zatvorite kako je navedeno u nastavku.

Otvorite: Držite *Spiromax* s poklopcem nastavka za usta na dnu i otvorite poklopac nastavka za usta savijanjem prema dole dok se do kraja ne otvori i kad se začuje jedan klik.

Udahnite: Stavite nastavak za usta između zuba tako da usnama obuhvatite nastavak za usta, nemojte zubima gristi nastavak za usta inhalatora. Snažno i duboko udahnite kroz nastavak za usta. Izvadite *Spiromax* iz usta i zadržite dah 10 sekundi ili sve dok je to bolesnicima ugodno.

Zatvorite: Lagano izdahnite i zatvorite poklopac nastavka za usta.

Takođe je važno uputiti bolesnike da ne protresaju inhalator prije upotrebe i da ne izdišu kroz *Spiromax* te da ne blokiraju otvore za zrak kod pripreme koraka „Udahnite“.

Bolesnicima se takođe mora savjetovati da nakon inhalacije isperu usta vodom (vidjeti dio 4.4).

Bolesnik kod primjene lijeka DuoResp *Spiromax* može osjetiti okus zbog pomoćne supstance, laktoze.

4.3 Kontraindikacije

Hipersenzitivnost (alergija) na budesonid, formoterol ili neku od pomoćnih supstanci navedenih u dijelu 6.1(laktozu koja sadrži male količine proteina mlijeka).

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri upotrebi

Preporuke za doziranje

Kada se postigne kontrola simptoma astme, može se razmotriti postepeno smanjivanje doze lijeka DuoResp *Spiromax*. Važno je tada redovno pratiti stanje pacijenta. Treba primijeniti najnižu efikasnu dozu lijeka DuoResp *Spiromax* (vidi odeljak 4.2).

Bolesnicima se mora savjetovati da uvijek imaju kod sebe inhalator za hitno simptomatsko liječenje dostupan u svako doba, bilo DuoResp *Spiromax* (za bolesnike s astmom koji koriste DuoResp *Spiromax* kao terapiju održavanja i terapiju ublažavanja akutnih simptoma astme) ili zasebni brzodjelujući bronhodilatator (za sve bolesnike s astmom koji koriste DuoResp *Spiromax* samo kao terapiju održavanja).

Bolesnike se mora podsjetiti da svoju dozu održavanja lijekom DuoResp Spiromax uzimaju kao što je propisano, čak i kad nemaju simptoma.

Kako bi se smanjio rizik orofaringealne kandidijaze (vidjeti dio 4.8), bolesnika treba uputiti da ispiru usta vodom nakon inhaliranja doze održavanja. Ako se pojavi orofaringealna kandidijaza, bolesnici također trebaju isprati usta vodom nakon inhaliranja po potrebi.

Preporučuje se postepeno smanjivanje doze pri prekidu liječenja. Lijek se ne smije naglo prestati uzimati. Potpuno ukidanje inhalacijskih kortikosteroida ne smije se razmatrati ako to privremeno nije potrebno za potvrdu dijagnoze astme.

Pogoršanje bolesti

Ozbiljne neželjene reakcije povezane s astmom i egzacerbacije mogu se pojaviti tokom liječenja lijekom DuoResp Spiromax. Bolesnike treba savjetovati da nastave liječenje, ali da zatraže savjet ljekara ako simptomi astme ostanu nekontrolisani ili se pogoršaju nakon početka primjene lijeka DuoResp Spiromax.

Ako bolesnici smatraju liječenje neefikasnim ili prekorače najvišu preporučenu dozu lijeka DuoResp Spiromax, moraju zatražiti ljekarsku pomoć (vidjeti dio 4.2). Iznenadno i progresivno pogoršanje kontrole astme ili HOPB-a potencijalno je opasno po život te bolesnik mora pristupiti hitnoj medicinskoj procjeni. U toj situaciji se mora razmotriti potreba za pojačanom terapijom kortikosteroidima, na primjer terapijom oralnim kortikosteroidima, ili liječenjem antibioticima ako je prisutna infekcija.

Bolesnici ne smiju započinjati liječenje lijekom DuoResp Spiromax tokom egzacerbacije, niti tokom značajnog ili akutnog pogoršanja astme.

Prelaz sa oralne terapije

Ukoliko postoji ikakav razlog za pretpostavku da je funkcija nadbubrežne žlijezde narušena prethodnom terapijom sistemskim steroidima, mora se obratiti pažnja kod prebacivanja bolesnika na kombinovanu terapiju fiksnom dozom budesonida/formoterolfumarata.

Koristi terapije inhalacionim budesonidom obično bi trebale svesti na najmanju moguću mjeru potrebu za uzimanjem oralnih steroida, ali bolesnici koji prelaze s terapije oralnim steroidima mogu značajnije vrijeme biti izloženi riziku narušene adrenalne rezerve. Oporavak može trajati još neko značajnije vrijeme nakon prekida terapije oralnim steroidima, zbog toga bolesnici ovisni o oralnim steroidima, a koji su prebačeni na inhalacioni budesonid mogu još neko značajnije vrijeme biti izloženi riziku narušavanja adrenalne funkcije. U tim okolnostima, mora se redovno pratiti funkciju hipotalamo-hipofizno-adrenalne osi.

Za vrijeme prelaza s oralne terapije na kombinovanu terapiju fiksnom dozom budesonida/formoterolfumarata, doći će do generalno sniženog sistemskog djelovanja steroida, što može rezultovati pojavom simptoma alergije ili artritisa, poput rinitisa, ekcema i bolova u mišićima i zglobovima. Za ta stanja mora se započeti specifično liječenje. Na insuficijentan glukokortikosteroidni učinak mora se posumnjati ako se, u rijetkim slučajevima, pojave simptomi poput umora, glavobolje, mučnine i povraćanja. U tim je slučajevima ponekad neophodno privremeno povećanje doze oralnih glukokortikosteroida.

Pomoćne supstance

Ovaj lijek sadrži laktozu. Bolesnici s rijetkim nasljednim poremećajem nepodnošenja galaktoze, nedostatkom „Lapp laktaze“ ili malapsorpcijom glukoze i galaktoze ne bi trebali uzimati ovaj lijek. Pomoćna supstanca laktoza sadrži male količine mliječnih bjelancevina koje mogu uzrokovati alergijske reakcije.

Interakcije sa drugim lijekovima

Mora se izbjegavati istovremeno liječenje itakonazolom, ritonavinom ili drugim potentnim inhibitorima CYP3A4 (vidjeti dio 4.5). Ako to nije moguće, vremenski razmak između primjene lijekova koji stupaju u interakciju mora biti što je moguće duži. Kod bolesnika koji uzimaju potentne inhibitore CYP3A4, ne preporučuje se kombinovana terapija fiksnom dozom budesonida/formoterolfumarata u terapiji održavanja i terapiji akutnih pogoršanja astme.

Oprez kod posebnih bolesti

Kombinaciju fiksne doze budesonida i formoterolfumarat dihidrata mora se primjenjivati s oprezom bolesnicima s tireotoksikozom, feokromocitomom, šećernom bolešću, neliječenom hipokalemijom,

hipertrofičnom opstruktivnom kardiomiopatijom, idiopatskom subvalvularnom stenozom aorte, teškom hipertenzijom, aneurizmom ili drugim teškim kardiovaskularnim poremećajima, kao što su ishemijska srčana bolest, tahiaritmije ili teško srčano zatajenje.

Neophodan je oprez u liječenju bolesnika sa produženim QTc-intervalom. Sam formoterol može izazvati produženje QTc-intervalu.

Visoke doze β_2 -adrenoreceptorskih agonista mogu izazvati potencijalno ozbiljnu hipokalemiju. Istovremeno liječenje β_2 -adrenoreceptorskim agonistima i lijekovima koji mogu uzrokovati hipokalemiju ili pojačati hipokalemijski učinak, npr. derivatima ksantina, steroidima i diureticima, može doprinijeti mogućem hipokalemijskom učinku β_2 -adrenoreceptorskih agonista. Poseban se oprez preporučuje u nestabilnoj astmi gdje varira upotreba bronhodilatatora za hitno simptomatsko liječenje, u akutnoj teškoj astmi jer postojeći rizik može povećati hipoksija, i u drugim stanjima kad je veća vjerojatnost nastanka hipokalemije. U tim stanjima preporučuje se pratiti nivo kalija u serumu.

Kao za sve druge β_2 -adrenoreceptorske agoniste, dodatne kontrole glukoze u krvi moraju se razmotriti kod bolesnika s dijabetesom.

Dozu inhalacionih kortikosteroida i potrebu za inhalacionim kortikosteroidima, mora se ponovno procijeniti kod bolesnika s aktivnom ili latentnom tuberkulozom pluća, gljivičnim i virusnim infekcijama disajnih puteva.

Sistemske učinci

Sistemske efekte mogu se pojaviti kod primjene svakog inhalacionog kortikosteroida, posebno kad su propisane visoke doze kroz duža razdoblja. Mnogo je manja vjerojatnost pojave tih efekata uz inhalaciono liječenje nego pri peroralnom uzimanju kortikosteroida. Mogući sistemske efekte uključuju Cushingov sindrom, Cushingoidna obilježja, adrenalnu supresiju, zastoj u rastu djece i adolescenata, smanjenje mineralne gustoće kostiju, kataraktu i glaukom, i rjeđe niz psiholoških efekata ili efekata na ponašanje uključujući psihomotornu hiperaktivnost, poremećaje spavanja, anksioznost, depresiju ili agresivnost (pogotovo kod djece) (vidjeti dio 4.8).

Mora se uzeti u obzir potencijalne efekte na gustoću kostiju, naročito kod bolesnika koji primaju visoke doze kroz duže vrijeme, a istovremeno imaju faktore rizika za osteoporozu.

Dugoročna ispitivanja s inhalacionim budesonidom kod djece sa srednjim vrijednostima dnevnih doza od 400 mikrograma (odmjerena doza) ili kod odraslih kod dnevnih doza od 800 mikrograma (odmjerena doza) nisu pokazala značajne efekte na mineralnu gustoću kostiju. Nema dostupnih informacija o efektu viših doza kombinovane terapije fiksnom dozom budesonida/formoterol-fumarat dihidrata.

Pri sistemske i topikalne upotrebi 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 hiororetinopatija (CSCR) koja je zabilježena nakon sistemske i topikalne upotrebe kortikosteroida.

Adrenalni učinci

Liječenje dodatnim sistemskim steroidima ili inhalacionim budesonidom ne smije se naglo prekidati.

Produženo liječenje visokim dozama inhalacionih kortikosteroida, posebno dozama višim od preporučenih, također može dovesti do kliničke značajne adrenalne supresije. Zbog toga se u razdobljima stresa, poput teških infekcija ili elektivnih hiruških zahvata, mora razmotriti uvođenje dodatnog sistemskog kortikosteroida. Brzo smanjenje doze steroida može uzrokovati akutnu adrenalnu krizu. Simptomi i znakovi koji mogu biti viđeni u akutnoj adrenalnoj krizi mogu biti ponešto nejasni, ali mogu uključivati anoreksiju, bol u abdomenu, gubitak težine, umor, glavobolju, mučninu, povraćanje, smanjen nivo svijesti, napade, hipotenziju i hipoglikemiju.

Paroksizmalni bronhospazam

Kao i kod druge inhalacione terapije, nakon doziranja može doći do paradoksalnog bronhospazma s trenutnim pojačanjem zviždanja u plućima i nedostatkom zraka. Ako bolesnik osjeti paradoksalni bronhospazam, DuoResp Spiromax se mora trenutno prekinuti, bolesnika se mora pregledati, te po potrebi, treba uvesti zamjensku terapiju. Paradoksalni bronhospazam reaguje na brzodjelujući inhalacioni bronhodilatator, te ga se mora odmah liječiti (vidjeti dio 4.8).

Pedijatrijska populacija

Preporučuje se redovno 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 efikasna 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 specijalisti za respiratorne bolesti.

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

HOPB populacija

Nema dostupnih podataka kliničkih studija o primjeni kombinovanog lijeka s fiksnom dozom budesonida i formoterolfumarat dihidrata kod pacijenata sa HOPB sa FEV1>50% od predviđene normale prije upotrebe bronhodilatatora i FEV1<70% od predviđene normale nakon upotrebe bronhodilatatora (vidjeti dio 5.1).

Povećanje učestalosti upale pluća, uključujući upalu pluća koja zahtijeva hospitalizaciju, zabilježeno je kod bolesnika s HOPB koji su primali inhalatorne kortikosteroide. Postoji nekoliko dokaza o povećanom riziku od upale pluća s povećanjem steroidne doze, ali to se nije definitivno pokazalo u svim studijama.

Ne postoji konačan klinički dokaz za intra-klasne razlike u veličini rizika od pneumonije među inhaliranim kortikosteroidima.

Ljekari bi trebali paziti na mogući razvoj upale pluća kod bolesnika sa HOPB-om jer se kliničke odlike takvih infekcija preklapaju s simptomima pogoršanja HOPB.

Faktori rizika za upalu pluća kod bolesnika sa HOPB uključuju pušenje, stariju dob, indeks niske tjelesne mase (BMI) i tešku HOPB.

4.5 Interakcija s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Farmakokinetičke interakcije

Potentni inhibitori CYP3A4 (npr. ketokonazol, itrakonazol, vorikonazol, posakonazol, klaritromicin, telitromicin, nefazodon i inhibitori HIV proteaze) vjerovatno će značajno povišiti nivoe budesonida u plazmi, pa se istovremena primjena mora izbjegavati. Ukoliko to nije moguće, vremenski interval između primjene inhibitora i budesonida mora biti što je moguće duži (vidjeti dio 4.4). Kod bolesnika koji koriste potentne inhibitore CYP3A4 ne preporučuje se terapija održavanja i terapija ublažavanja akutnih simptoma astme kombinacijom fiksne doze budesonida i formoterolfumarat dihidrata.

Potentan inhibitor CYP3A4, ketokonazol, 200 mg jednom dnevno, je povišio plazmatske nivoe istovremeno oralno primjenjenog budesonida (jednokratna doza od 3 mg) za prosječno šest puta. Kad je ketokonazol bio primjenjen 12 sati nakon budesonida, koncentracija se povećala u prosjeku za samo tri puta, pokazujući da odvajanje vremena primjene može smanjiti povećanje nivoa u plazmi.

Ograničeni podaci o ovoj interakciji visokih doza inhalacijskog budesonida upućuju da može doći do značajnog povećanja nivoa u plazmi (prosječno za četiri puta) ako se itrakonazol u dozi od 200 mg jednom dnevno, istovremeno primjenjuje s inhalacionim budesonidom (jednokratna doza od 1000 mikrograma).

Očekuje se da će istovremena primjena inhibitora CYP3A, uključujući lijekove koji sadrže kobicistat, povećati rizik od sistemskih neželjenih reakcija. Kombinaciju treba izbjegavati, osim kada korist nadmašuje povećani rizik od sistemskih neželjenih reakcija kortikosteroida, a u tom slučaju je bolesnike potrebno pratiti radi otkrivanja sistemskih neželjenih reakcija kortikosteroida.

Farmakodinamičke interakcije

Beta-adrenergički blokatori mogu oslabiti ili inhibirati dejstvo formoterola. Terapija kombinacijom fiksne doze budesonida i formoterolfumarat dihidrata se zbog toga ne smije davati zajedno s beta-adrenergičkim blokatorima (uključujući kapi za oči), osim ako za to ne postoje jako uvjerljivi razlozi.

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

Osim toga, L-Dopa, L-tiroksin, oksitocin i alkohol mogu narušiti srčanu toleranciju β_2 - simpatomimetika.

Istovremeno liječenje s inhibitorima monoaminoooksidaze, uključujući lijekove sličnih osobina poput furazolidona i prokarbazina mogu potaknuti hipertenzivne reakcije.

Povećan je rizik aritmija kod bolesnika koji istovremeno primaju anesteziju halogeniranim ugljikovodicima.

Istovremena primjena drugih β -adrenergičkih lijekova i antiholinergičkih lijekova potencijalno može imati aditivni bronhodilatatorni efekat.

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

Hipokalijemija može biti rezultat terapije β_2 agonistima i može biti potencirana istovremenom terapijom ksantanskim derivatima, kortikosteroidima i diureticima (vidjeti dio 4.4).

Nije primijećena interakcija budesonida i formoterola s drugim lijekovima koji se koriste u liječenju astme.

Pedijatrijska populacija

Ispitivanja interakcija provedena su samo kod odraslih.

4.6 Trudnoća , dojenje i plodnost

Trudnoća

Nema dostupnih kliničkih podataka o trudnoćama izloženim terapiji kombinacijom fiksne doze budesonida i formoterolfumarat dihidrata ili istovremenom liječenju formoterolom i budesonidom. Podaci o embrio-fetalnom razvojnem ispitivanju na štakorima nisu pokazali dokaze nikakvih dodatnih efekata te kombinacije.

Nema odgovarajućih podataka o primjeni formoterola kod trudnica. U reproduktivnim ispitivanjima na životinjama, formoterol je pri vrlo visokim nivoima sistemske izloženosti uzrokovao neželjene reakcije (vidjeti dio 5.3).

Podaci dobijeni iz približno 2000 izloženih trudnoća ne ukazuju na povećani teratogeni rizik povezan s primjenom inhalacionog budesonida. U ispitivanjima na životinjama, pokazalo se da glukokortikosteroidi izazivaju malformacije (vidjeti dio 5.3). Kod čovjeka pri preporučenim dozama taj efekat vjerovatno nije relevantan.

Ispitivanjima na životinjama takođe je utvrđen uticaj prekomjernog prenatalnog nivoa glukokortikosteroida na povećane rizike intrauterinog zastoja u rastu, kardiovaskularne bolesti u odrasloj dobi i trajnih promjena gustoće glukokortikoidnih receptora, pretvaranja neurotransmitera i ponašanje pri izloženosti dozama ispod teratogenog raspona doza.

Za vrijeme trudnoće, terapiju kombinacijom budesonida i formoterolfumarat dihidrata u fiksnoj dozi smije se samo koristiti ako koristi premašuju potencijalne rizike. Neophodno je koristiti najnižu efikasnu dozu budesonida potrebnu za održavanje adekvatne kontrole astme.

Dojenje

Budesonid se izlučuje u majčino mlijeko. Međutim, u terapijskim dozama ne očekuju se dejstva na dojenče. Nije poznato izlučuje li se formoterol u majčino mlijeko kod ljudi. U mlijeku štakora otkrivene su male količine formoterola. Primjenu kombinovane terapije budesonida i formoterolfumarat dihidrata u fiksnoj dozi dojiljama se smije razmotriti samo ako je očekivana korist za majku veća od bilo kakvog mogućeg rizika za dijete.

Plodnost

Nema dostupnih podataka o potencijalnom učinku budesonida na plodnost. Ispitivanja uticaja formoterola na plodnost životinja, pokazala su nešto smanjenu plodnost kod muških štakora pri visokoj sistemskoj izloženosti (vidjeti dio 5.3).

4.7 Uticaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa mašinama

DuoResp Spiromax ne utiče ili zanemarivo utiče na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa mašinama.

4.8 Neželjene reakcije

Budući da DuoResp Spiromax sadrži i budesonid i formoterol, može se pojaviti isti obrazac neželjenih reakcija koji je primijećen za te dvije supstance. Nije primijećeno povećanje incidencije neželjenih reakcija

nakon istovremene primjene ta dva sastojka. Najčešće neželjene reakcije su farmakološki predvidive neželjene reakcije terapije β_2 - adrenoreceptorskim agonistima, kao što su tremor i palpitacije. Te pojave uglavnom su blage i obično nestaju unutar nekoliko dana liječenja.

Neželjene reakcije koje se povezuju s budesonidom ili formoterolom navedene su u nastavku i razvrstane prema klasifikaciji organskih sistema i učestalosti. Učestalost je definisana kao: vrlo često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$), manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$), rijetko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$), vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$) i nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

Tabela 1.

Klasifikacija organskih sustava	Učestalost	Neželjena reakcija
Infekcije i infestacije	Često	Kandidijaza orofarinksa, pneumonija(kod pacijenata sa HOPB)
Poremećaji imunog sistema	Rijetko	Neposredne i odgođene reakcije preosjetljivosti, npr. egzantem, urtikarija, svrbež, dermatitis, angioedem i anafilaktička reakcija
Endokrini poremećaji	Vrlo rijetko	Cushingov sindrom, adrenalna supresija, zastoje u rastu, smanjenje mineralne gustoće kostiju
Poremećaji metabolizma i prehrane	Rijetko	Hipokalemija
	Vrlo rijetko	Hiperglikemija
Psihijatrijski poremećaji	Manje često	Agresivnost, psihomotorna hiperaktivnost, anksioznost, poremećaji spavanja
	Vrlo rijetko	Depresija, promjene ponašanja (uglavnom kod djece)
Poremećaji nervnog sistema	Često	Glavobolja, tremor
	Manje često	Omaglica
	Vrlo rijetko	Poremećaji okusa
Poremećaji oka	Manje često	Zamućen vid (vidjeti dio 4.4)
	Vrlo rijetko	Katarakta i glaukom
Srčani poremećaji	Često	Palpitacije
	Manje često	Tahikardija
	Rijetko	Srčane aritmije, npr. fibrilacija atrija, supraventrikularna tahikardija, ekstrasistole
	Vrlo rijetko	Angina pectoris. Produženje QTc-intervala
Vaskularni poremećaji	Vrlo rijetko	Promjenjiv krvni pritisak
Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji	Često	Blaga iritacija grla, kašalj, disfonija uključujući promuklost
	Rijetko	Bronhospazam
Poremećaji probavnog sistema	Manje često	Mučnina
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	Manje često	Modrice

Poremećaji mišićno-koštanog i vezivnog tkiva	Manje često	Grčevi mišića
--	-------------	---------------

Kandidijaza orofarinksa uzrokovana je odlaganjem aktivne supstance. Savjetovanjem bolesniku da ispere usta vodom nakon svake doze svest će rizik na najmanju moguću mjeru. Kandidijaza orofarinksa obično reaguje na topikalno antifungalno liječenje bez potrebe za prekidom uzimanja inhalacionog kortikosteroida. Ako se javi orofaringealna kandidijaza, pacijenti takođe treba da isperu usta vodom nakon svake „po potrebi“ uzete inhalacije.

Paradoksalni bronhospazam može se pojaviti vrlo rijetko, kod manje od 1 na 10 000 ljudi, s trenutnim pojačanjem zviždanja u plućima i nedostatkom zraka nakon doziranja. Paradoksalni bronhospazam odgovara na brzodjelujući inhalacioni bronhodilatator, te ga se mora odmah liječiti. DuoResp Spiromax se mora trenutno prekinuti, bolesnika se mora procijeniti, te po potrebi, treba mu uvesti drugu terapiju (vidjeti dio 4.4).

Sistemske efekte inhalacionih kortikosteroida mogu se pojaviti, posebno pri visokim dozama propisanim za duga razdoblja. Mnogo je manja vjerovatnost pojave tih efekata nego uz oralne kortikosteroide. Mogući sistemski efekti uključuju Cushingov sindrom, Cushingoidna obilježja, adrenalnu supresiju, zastoj u rastu djece i adolescenata, smanjenje mineralne gustoće kosti, kataraktu i glaukom. Može doći i do povećane osjetljivosti na infekcije i smanjene sposobnosti prilagođavanja stresu. Efekti vjerovatno zavise od doze, vremenu izloženosti, istovremenoj i prethodnoj izloženosti steroidima i individualnoj osjetljivosti.

Liječenje agonistima β_2 adrenoreceptora može rezultovati povećanjem nivoa inzulina, slobodnih masnih kiselina, glicerola i ketonskih tijela u krvi.

Prijavljivanje sumnje na neželjene reakcije lijeka

Prijavljivanje sumnje na neželjene reakcije lijekova, a nakon stavljanja lijeka u promet, je od velike važnosti za formiranje kompletnije slike o bezbjedonosnom profilu lijeka, odnosno za formiranje što bolje ocjene odnosa korist/rizik pri terapijskoj primjeni lijeka. Proces prijave sumnji na neželjene reakcije lijeka doprinosi kontinuiranom praćenju odnosa koristi/rizik i adekvatnoj ocjeni bezbjedonosnog profila lijeka. Od zdravstvenih stručnjaka se traži da prijave svaku sumnju na neželjenu reakciju lijeka direktno ALMBIH. Prijava se može dostaviti:

- putem softverske aplikacije za prijavu neželjenih dejstava lijekova za humanu upotrebu (IS Farmakovigilansa) o kojoj više informacija možete dobiti u nasoj Glavnoj kancelariji za farmakovigilansu, ili
- putem odgovarajućeg obrasca za prijavljivanje sumnji na neželjenu reakciju lijeka, koji se mogu naći na internet adresi Agencije za lijekove: www.almbih.gov.ba. Popunjen obrazac se može dostaviti ALMBIH putem pošte, na adresu Agencija za lijekove i medicinska sredstva Bosne i Hercegovine, Veljka Mladenovića bb, Banja Luka, ili elektronske pošte (na e-mail adresu: ndl@almbih.gov.ba).

4.9 Predoziranje

Predoziranje formoterolom vjerovatno bi uzrokovalo efekte tipične za agoniste β_2 -adrenoreceptora: tremor, glavobolju, palpitacije. U izovanim slučajevima prijavljeni simptomi su tahikardija, hiperglikemija, hipokalemija, produženi QTc-interval, aritmija, mučnina i povraćanje. Može biti indikovano potpuno i simptomatsko liječenje. Doza od 90 mikrograma primijenjena tokom 3 sata bolesnicima s akutnom bronhijalnom opstrukcijom nije dovela do sigurnosnih pitanja.

Ne očekuje se da akutno predoziranje budesonidom, čak i u prekomjernim dozama, predstavlja klinički problem. Kad se hronično koristi u prekomjernim dozama, mogu se pojaviti sistemski efekti glukokortikosteroida poput hiperkortizma i adrenalne supresije.

Ako se terapiju lijekom DuoResp Spiromax mora prekinuti zbog predoziranja komponentom formoterola u lijeku, mora se razmotriti primjena odgovarajuće terapije inhalacionim kortikosteroidom.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1. Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Lijekovi za opstruktivne bolesti disajnih puteva, adrenergici, inhalatorni lijekovi

ATK oznaka: R03AK07

Mehanizam djelovanja i farmakodinamička dejstva

DuoResp Spiromax sadrži formoterol i budesonid koji imaju različite mehanizme djelovanja i pokazuju aditivna dejstva u smislu smanjenja egzacerbacija astme. Specifična svojstva budesonida i formoterola omogućuju korištenje kombinacije bilo kao terapiju održavanja i terapiju ublažavanja akutnih simptoma astme.

Budesonid

Budesonid je glukokortikosteroid koji inhaliran ima protivupalno djelovanje u disajnim putevima u zavisnosti od doze, što rezultuje ublažavanjem simptoma i smanjenjem egzacerbacija astme. Budesonid primijenjen inhalacijom ima manje teških neželjenih reakcija od sistemskih kortikosteroida. Nije poznat tačan mehanizam odgovora za protivupalno dejstvo glukokortikosteroida.

Formoterol

Formoterol je selektivni β_2 -adrenoreceptorski agonist koji kad se inhalira uzrokuje brzu i dugotrajnu relaksaciju glatkih mišića bronha kod bolesnika s reverzibilnom opstrukcijom disajnih puteva.

Bronhodilatatorno dejstvo zvisi od doze, sa nastupom dejstva unutar 1 do 3 minute. Trajanje dejstva je najmanje 12 sati nakon jednokratne doze.

Klinička djelotvornost i sigurnost

Astma

Klinička djelotvornost za budesonid/formoterol u terapiji održavanja

Klinička ispitivanja na odraslima pokazala su da su se dodavanjem formoterola budesonidu simptomi astme poboljšali, a egzacerbacije smanjile.

U dva ispitivanja u trajanju od 12 nedjelja dejstvo kombinacije budesonida/formoterola na funkciju pluća bilo je istovjetno onom slobodne kombinacije budesonida i formoterola, te se pokazalo većim od dejstva samog budesonida. U svim liječenim skupinama korišteni su kratkodjelujući β_2 - adrenoreceptorski agonisti po potrebi. Nije bilo znakova smanjenja antiastmatičnog dejstva tokom vremena.

Klinička djelotvornost i sigurnost u terapiji održavanja i terapiji ublažavanja akutnih simptoma astme budesonid/formoterolom

Ukupno 12 076 oboljelih od astme bilo je uključeno u 5 dvostruko slijepih kliničkih ispitivanja (od kojih je 4447 randomizirano na kombinaciju budesonida/formoterola u terapiji održavanja i terapiji ublažavanja akutnih simptoma astme) tokom 6 do 12 mjeseci.

Bolesnici su morali imati simptome uprkos primjeni inhalacionih glukokortikosteroida.

Terapija održavanja i terapija ublažavanja akutnih simptoma astme kombinacijom budesonida/formoterola pružila je statistički značajna i klinički značajna smanjenja teških egzacerbacija za sva poređenja u svih 5 ispitivanja. To je uključivalo poređenje kombinacije budesonida/formoterola u višoj dozi održavanja sa terbutalinom kao lijekom za terapiju ublažavanja akutnih simptoma astme (ispitivanje 735) i poređenje kombinacije budesonida/formoterola u istoj dozi održavanja primijenjenog bilo sa formoterolom ili terbutalinom kao lijekom za terapiju ublažavanja akutnih simptoma astme (ispitivanje 734) (pogledati tabelu u nastavku). U ispitivanju 735, sve skupine liječenja imale su sličnu plućnu funkciju, kontrolu simptoma i upotrebu lijeka za terapiju ublažavanja akutnih simptoma astme. U ispitivanju 734, simptomi i primjena lijeka za terapiju ublažavanja akutnih simptoma astme bili su smanjeni, a plućna funkcija poboljšana u poređenju sa liječenjem s oba komparatora. U 5 kombinovanih ispitivanja bolesnici koji su primali terapiju održavanja i terapiju ublažavanja akutnih simptoma astme kombinacijom budesonida/formoterola, u prosjeku, 57% dana liječenja nisu primjenjivali inhalacije lijeka za terapiju ublažavanja akutnih simptoma astme.

Nije bilo znakova razvoja tolerancije tokom vremena.

Tabela 2. Pregled teških egzacerbacija u kliničkim ispitivanjima

Ispitivanje br. Trajanje	Skupine liječenja	N	Teške egzacerbacije	
			Događaji	Događaji/ bolesnik- godina
Ispitivanje 735	Budesonid/formoterol 160/4,5 µg dvaput dnevno + po potrebi	1103	125	0,23 ^b

	Budesonid/formoterol 320/9 µg dvaput dnevno + terbutalin 0,4 mg po potrebi	1099	173	0,32
	Salmeterol/flutikazon 2 x 25/125 µg dvaput dnevno + terbutalin 0,4 mg po potrebi	1119	208	0,38
Ispitivanje 734 12 mjeseci	Budesonid/formoterol fumarat dihidrat 160/4,5 µg dvaput dnevno + po potrebi	1107	194	0,19^b
	Budesonid/formoterol 160/4,5 µg dvaput dnevno + formoterol 4,5 µg po potrebi	1137	296	0,29
	Budesonid/formoterol 160/4,5 µg dvaput dnevno + terbutalin 0,4 mg po potrebi	1138	377	0,37

^a Hospitalizacija/liječenje u hitnom prijemu ili liječenje oralnim steroidima

^b Smanjenje stope egzacerbacije statistički je značajno (P vrijednost < 0,01) za obje komparativne grupe.

Komparabilna djelotvornost i sigurnost kod adolescenata i odraslih prikazana je u 6 dvostruko slijepih ispitivanja koja su se sastojala od 5 ispitivanja navedenih iznad i dodatnog ispitivanja u kojem se koristila viša doza održavanja koja je iznosila 160/4,5 mikrograma, dvije inhalacije dvaput dnevno. Navedene ocjene temeljene su na ukupno 14385 bolesnika s astmom od kojih su 1847 bili adolescenti. Broj bolesnika adolescenata koji su uzimali više od 8 inhalacija bar u jednome danu kao dio budesonid/formoterol terapije održavanja i terapije akutnih pogoršanja astme bio je ograničen i takva upotreba nije bila učestala.

U druga 2 ispitivanja sa bolesnicima koji su zatražili medicinsku pomoć zbog akutne simptoma astme, budesonid/formoterol omogućio je brzo i efikasno ublažavanje bronhokonstrikcije slično salbutamolu i formoterolu

HOPB

U dva ispitivanja u trajanju od 12 mjeseci, kod bolesnika sa umjerenom do teškom HOPB, procijenjen je učinak na plućnu funkciju i stopu egzacerbacije (definirana kao liječenje peroralnim steroidima i/ili liječenje antibioticima i/ili hospitalizacije). Kriterij za uključivanje u obe studije je bio FEV1 < 50% od predviđene normale, prije primjene bronhodilatatora. Pri uključivanju u ispitivanja, medijan FEV1 poslije primjene bronhodilatatora je bio je 42% od predviđene normale.

Srednja vrijednost broja egzacerbacija godišnje (prema gornjoj definiciji) bila je značajno smanjena pri liječenju kombinacijom budesonida/formoterola u poređenju sa liječenjem samo formoterolom ili placebo (srednja vrijednost stope 1,4 u poređenju sa 1,8-1,9 u skupini placebo/formoterol). Srednja vrijednost broja dana liječenja oralnim kortikosteroidima/bolesniku tokom 12 mjeseci blago je smanjena u skupini liječenoj kombinacijom budesonida/formoterola (7-8 dana/bolesniku/godišnje u poređenju sa 11-12 i 9-12 dana u skupinama s placebo, odnosno formoterolom). Za promjene parametara plućne funkcije poput FEV1, liječenje kombinacijom budesonida/formoterola nije bilo superiornije od liječenja samo formoterolom.

Brzina vršnog inspiratornog protoka kroz inhalator Spiromax

Randomizirano, otvoreno ispitivanje s placebo provedeno je na djeci i adolescentima s astmom (u dobi od 6-17 godina), odraslima s astmom (u dobi od 18- 45 godina), odraslima s hroničnom opstruktivnom plućnom bolesti (HOPB - u dobi > 50 godina) i zdravim dobrovoljcima (u dobi od 18- 45 godina) za procjenu brzine vršnog inspiratornog protoka (eng. peak inspiratory flow rate, PIFR) i drugih povezanih inhalacionih parametara nakon inhalacije iz inhalatora Spiromax (koji sadrži placebo), u poređenju sa inhalacijom iz već na tržištu dostupnog inhalatora s više doza suhog praška (koji sadrži placebo). Učinak intenzivnije edukacije u tehnici inhalacije na brzinu i volumen inhalacije iz inhalatora sa suhim praškom također je procijenjen u ovim skupinama ispitanika. Podaci iz ispitivanja upućuju da neovisno o dobi i težini postojeće bolesti, djeca, adolescenti i odrasli s astmom kao i bolesnici s HOPB-om su mogli postići brzine inspiratornog protoka kroz inhalator Spiromax slične onima postignutim kroz na tržištu dostupan inhalator koji sadrži više doza suhog praška.

Srednja vrijednost PIFR postignuta u bolesnika s astmom ili HOPB-om bila je viša od 60 l/min, a to je brzina protoka pri kojoj je za oba ispitivana inhalatora poznato da su dostavljene uporedive količine lijeka u pluća. Jako maleni broj bolesnika imao je PIFR ispod 40 l/min; u slučaju kada su PIFR bili manji od 40 l/min čini se kako nije bilo grupisanja po dobi ili težini bolesti.

5.2 Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija

Pokazalo se da su kombinacija fiksne doze budesonida i formoterola i odgovarajuće monokomponente bioekvivalentni obzirom na sistemsku izloženost budesonidu, odnosno formoterolu. Usprkos tome, primijećeno je malo povećanje supresije kortizola nakon primjene kombinacije fiksne doze u poređenju s monokomponentama. Smatra se da razlika nema uticaja na kliničku sigurnost.

Nema dokaza o farmakokinetičkim interakcijama između budesonida i formoterola.

Farmakokinetički parametri odgovarajućih supstanci bili su uporedivi nakon primjene budesonida i formoterola kao monokomponenti ili u kombinaciji fiksne doze. Budesonid je imao neznatno viši AUC, veću brzinu apsorpcije i višu maksimalnu plazmatsku koncentraciju nakon primjene fiksne kombinacije. Maksimalna plazmatska koncentracija formoterola bila je slična nakon primjene fiksne kombinacije. Inhalirani budesonid brzo se apsorbuje, a maksimalna koncentracija u plazmi postiže se unutar 30 minuta nakon inhalacije. U ispitivanjima je srednja vrijednost odlaganja budesonida u plućima nakon inhalacije praška pomoću inhalatora bila u rasponu od 32% do 44% isporučene doze. Sistemska bioraspoloživost iznosila je oko 49% isporučene doze. Odlaganje lijeka u plućima kod djece u dobi od 6-16 godina u istom je rasponu kao ono kod odraslih za istu primijenjenu dozu. Odgovarajuće koncentracije lijeka u plazmi nisu određivane.

Inhalirani formoterol brzo se apsorbuje, a maksimalna koncentracija u plazmi postiže se unutar 10 minuta nakon inhalacije. U ispitivanjima je srednja vrijednost odlaganja formoterola u plućima nakon inhalacije pomoću inhalatora praška inhalata, bila u rasponu od 28% do 49% isporučene doze. Sistemska bioraspoloživost iznosila je oko 61% isporučene doze.

Distribucija i metabolizam

Vezivanje za proteine plazme iznosi oko 50% za formoterol i 90% za budesonid. Volumen distribucije formoterola iznosi oko 4 l/kg, a budesonida 3 l/kg. Formoterol se inaktivira reakcijama konjugacije (stvaraju se aktivni O-demetilirani i deformilirani metaboliti, no oni se uglavnom smatraju inaktiviranim konjugatima). Budesonid prolazi značajan stepen (približno 90%) biotransformacije tokom prvog prolaza kroz jetru do metabolita niske glukokortikosteroidne aktivnosti.

Glukokortikosteroidna aktivnost glavnih metabolita, 6-beta-hidroksibudesonida i 16-alfa-hidroksiprednizolona manja je od 1% aktivnosti budesonida. Ne postoje indikacije za bilo kakve metaboličke interakcije ni reakcije istiskivanja između formoterola i budesonida.

Eliminacija

Veći dio doze formoterola metabolizira se u jetri, nakon čega slijedi eliminacija bubrežnim putem. Nakon inhalacije, 8% do 13% isporučene doze formoterola izlučuje se nemetabolizirano mokraćom. Formoterol ima visok sistemski klirens (oko 1,4 l/min), a poluvrijeme eliminacije prosječno iznosi 17 sati.

Budesonid se eliminiše metaboliziranjem uglavnom kataliziranim enzimom CYP3A4. Metaboliti budesonida eliminišu se mokraćom kao takvi ili u konjugiranom obliku. U mokraći su otkrivene samo zanemarive količine neizmijenjenog budesonida. Budesonid ima visok sistemski klirens (oko 1,2 l/min), a poluvrijeme eliminacije iz plazme nakon i.v. doziranja prosječno iznosi 4 sata.

Farmakokinetika budesonida ili formoterola kod bolesnika sa zatajenjem bubrega nije poznata. Izloženost budesonidu i formoterolu može se povećati kod bolesnika s bolešću jetre.

Linearnost / nelinearnost

Sistemska ekspozicija za budesonid i formoterol korelira linearno s primijenjenom dozom.

5.3 Pedklički podaci o sigurnosti primjene

Toksičnost zabilježena u ispitivanjima na životinjama s budesonidom i formoterolom davanima kombinovano ili zasebno, bili su dejstva povezana s prekomjernom farmakološkom aktivnošću.

U životinjskim reproduktivnim ispitivanjima pokazalo se da kortikosteroidi poput budesonida izazivaju malformacije (rascjep nepca, malformacije kostura). Međutim, ti eksperimentalni rezultati na životinjama ne čine se relevantnima za ljude pri preporučenim dozama. Reproductivna ispitivanja na životinjama s formoterolom pokazala su donekle smanjenu plodnost mužjaka štakora pri velikoj sistemskoj izloženosti i gubitak zametaka pri implantaciji, kao i smanjeno rano postnatalno preživljavanje i porođajnu težinu pri

značajno većim sistemskim izloženostima od onih postignutih tokom kliničke primjene. Međutim, čini se kako ti eksperimentalni rezultati na životinjama nisu relevantni za ljude.

6.FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih supstanci

laktoza monohidrat

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok trajanja

3 godine

Nakon otvaranja folije: 1 godina

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati na temperaturi do 25°C.

Poklopac nastavka za usta čuvati zatvorenim nakon skidanja folije.

6.5. Vrsta i sadržaj unutrašnjeg pakovanja

Inhalator je bijele boje s poluprozirnom poklopcem nastavka za usta koji je boje crvenog vina. Dijelovi inhalatora koji su u dodiru s lijekom/sluznicama napravljeni su od akrilonitril butadien stirena (ABS), polietilena (PE) i polipropilena (PP). Jedan inhalator sadrži 120 doza i omotan je folijom.

Pakovanja sadrže 1 inhalator.

6.6 Upute za upotrebu i rukovanje i posebne mjere za uklanjanje neiskorištenog lijeka ili otpadnih materijala koji potiču od lijeka

Nema posebnih mjera.

6.7 Režim izdavanja lijeka

Lijek se izdaje uz ljekarski recept.

7. Naziv i adresa proizvođača (administrativno sjedište):

Teva Pharmaceuticals Europe B.V

Busweg 1, 2031 DA Haarlem, Nizozemska

Proizvođač gotovog lijeka (mjesto puštanja lijeka u promet):

Norton (Waterford) Limited

Unit 27/35, IDA Industrial Park, Cork Road, Waterford X91 W K68, Irska

8. Naziv i adresa nosioca dozvole za stavljanje lijeka u promet

PLIVA d.o.o. Sarajevo

Trg heroja 10, Sarajevo, Bosna i Hercegovina

9. Broj i datum odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

DuoResp Spiromax 160 mikrograma/4,5 mikrograma, prašak inhalata, 120 doza:

04-07.3-2-10621/20 od 10.11.2021.

Datum revizije Sažetka opisa svojstava lijeka

28.04. 2025

**Odobreno
ALMBIH
28.4.2025.**