

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Airbufo Forspiro 320 mikrogramů/9 mikrogramů dávkovaný prášek k inhalaci

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna podaná dávka (inhalovaná dávka) obsahuje budesonidum 320 mikrogramů a formoteroli fumaras dihydricus 9 mikrogramů.

Jedna odměřená dávka (předem odměřená dávka obsažena v blistru) obsahuje budesonidum 346,3 mikrogramů a formoteroli fumaras dihydricus 10,8 mikrogramů.

Pomocná látka se známým účinkem

Jedna podaná dávka obsahuje 7,9 mg laktózy (jako monohydrátu) a jedna odměřená dávka obsahuje 9,1 mg laktózy (jako monohydrátu).

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Dávkovaný prášek k inhalaci.

Bílý až téměř bílý nebo světle žlutý prášek bez hrudek.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Astma

Airbufo Forspiro je indikován u dospělých a dospívajících ve věku 12 - 17 let k pravidelné léčbě pacientů s astmatem, u kterých je vhodné použití kombinované léčby (inhalační kortikosteroid a dlouhodobě působící β 2-sympatomimetikum), tj.:

- pacienti, kteří nejsou adekvátně kontrolováni inhalačními kortikosteroidy a „podle potřeby“ podávanými krátkodobě působícími β 2-sympatomimetiky.
- nebo
- pacienti již dobře kontrolováni kombinací inhalačního kortikosteroidu a dlouhodobě působícího β 2-sympatomimetika.

Chronická obstrukční plicní nemoc (CHOPN)

Airbufo Forspiro je indikován u dospělých pacientů od 18 let k symptomatické léčbě pacientů s těžkou chronickou obstrukční plicní nemocí s usilovnou vitální kapacitou za jednu sekundu (FEV1) <70 % normální předpovědní hodnoty (po bronchodilataci) a s anamnézou exacerpace bez ohledu na pravidelnou bronchodilatační léčbu (viz též bod 4.4).

4.2 Dávkování a způsob podání

Cesta podání: inhalační podání.

Dávkování

Astma

Airbufo Forspiro není určen pro zahajovací léčbu astmatu. Požadovaná dávka každé složky přípravku Airbufo Forspiro je individuální a má být přizpůsobena závažnosti onemocnění. Toto je nutné mít na paměti v době, kdy se léčba kombinovaným přípravkem zahajuje, ale i v době, kdy dochází k nastavení udržovací dávky. Pokud léčba pacienta vyžaduje kombinaci dávek jinou než jsou tyto dostupné v kombinovaném inhalátoru, je třeba předepsat vhodné dávky β 2-sympatomimetika a/nebo kortikosteroidu v jednotlivých inhalátorech.

Lékař má pacienta pravidelně sledovat tak, aby dávka budesonidu/formoterolu byla stále optimální. Dávka přípravku má být titrována na nejnižší možnou dávku, při které je zachována účinná kontrola symptomů onemocnění. Pokud je astma dlouhodobě kontrolováno nejnižší doporučenou dávkou, lze v dalším kroku uvažovat o podávání samotného inhalačního kortikosteroidu.

V případě, že je vhodné titrovat dolů na nižší sílu, nebo předepsat vyšší sílu, než je dostupná pro přípravek Airbufo Forspiro, je třeba změnit přípravek Airbufo Forspiro za alternativní přípravek obsahující fixní kombinaci budesonidu a formoterol-fumarátu s nižší nebo vyšší dávkou inhalačního kortikosteroidu.

V klinické praxi, pokud je dosaženo kontroly symptomů astmatu při dávkování dvakrát denně, je při titraci dávky na nejnižší účinnou dávku možno uvažovat i o podávání budesonidu a formoterol-fumarátu jednou denně, pokud je předepisující lékař přesvědčen, že dlouhodobě působící bronchodilatans v kombinaci s inhalačním kortikosteroidem je žádoucí k udržení kontroly astmatu.

Zvýšená spotřeba krátkodobě působícího bronchodilatans ukazuje na zhoršení kontroly astmatu a má být doprovázena přehodnocením léčby.

Přípravek Airbufo Forspiro 320 mikrogramů/9 mikrogramů se má používat pouze k udržovací léčbě. K udržovací a úlevové léčbě jsou dostupné nižší síly kombinace budesonidu a formoterol-fumarátu (160 mikrogramů/4,5 mikrogramů, dávkovaný prášek k inhalaci).

Doporučené dávkování:

Dospělí (starší 18 let): 1 inhalace dvakrát denně. Někteří pacienti mohou vyžadovat až maximálně 2 inhalace dvakrát denně.

Dospívající (12-17 let): 1 inhalace dvakrát denně.

Děti do 12 let: Vzhledem k tomu, že nejsou dostupné žádné údaje, nedoporučuje se podávat Airbufo Forspiro dětem mladším 12 let.

Chronická obstrukční plicní nemoc

Doporučené dávkování:

Dospělí: 1 inhalace dvakrát denně.

Všeobecné informace

Zvláštní skupiny pacientů:

U starších pacientů není nutné upravovat doporučené dávkování. Nejsou dostupné klinické údaje o použití přípravku Airbufo Forspiro u pacientů s poruchou funkce jater nebo ledvin. Vzhledem k tomu, že jsou obě léčivé látky metabolizovány v játrech, lze očekávat zvýšenou orgánovou expozici u pacientů s těžkou cirhózou jater.

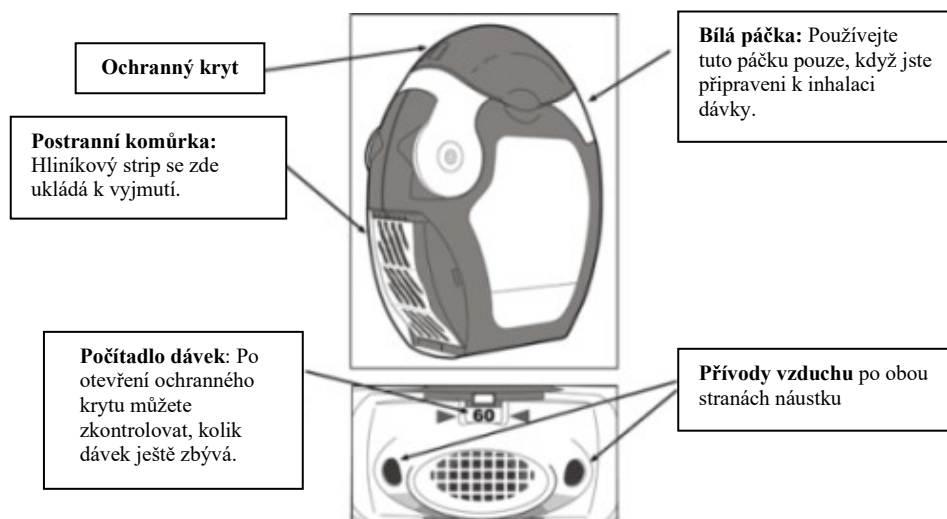
Způsob podání

Návod k použití:

Pacient má být poučen jak používat inhalátor Forspiro a správné používání má být pravidelně kontrolováno.

Inhalátor obsahuje 60 dávek práškového léčiva ve stočeném hliníkovém stripu. Má počítadlo dávek, které ukazuje kolik dávek ještě zbývá, počítáno směrem dolů od 60 k 0. Po dosažení posledních 10 dávek se čísla objeví na červeném pozadí.

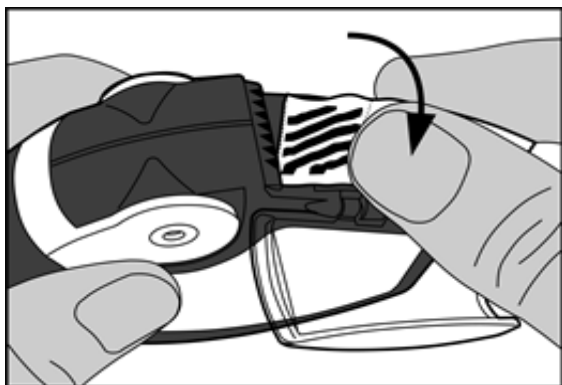
Inhalátor není doplnitelný – po vyprázdnění má být zlikvidován a nahrazen novým.



Před použitím inhalátoru

- Průhledná dvířka postranní komůrky se mají otevřít.

- Hliníkový strip se má vyjmout z postranní komůrky tak, že se opatrně odtrhne celá délka stripu o “zuby” postranní komůrky, jak je znázorněno níže. Strip se nemá **tahat** nebo **škubat**.



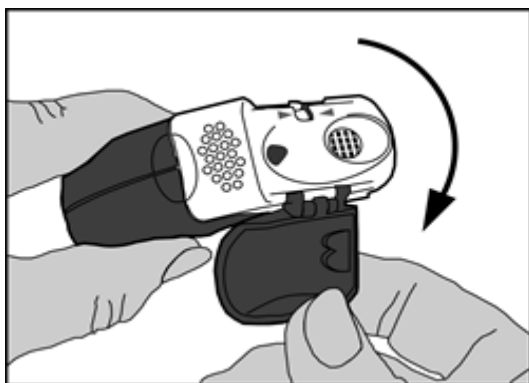
- Dvířka postranní komůrky se zavřou a použitý strip se zlikviduje.

Poznámka: V průběhu používání inhalátoru se bude postranní komůrka postupně plnit použitým stripem. Hliníkové stripy s **černými proužky neobsahují léčivo**. Nakonec se v postranní komůrce objeví očíslované díly stripu. V postranní komůrce by **nikdy neměly být více než 2 díly hliníkového stripu**, jelikož by se inhalátor mohl zaseknout. Strip má být opatrně odtržen tak, jak je znázorněno výše, a bezpečně zlikvidován.

Použití inhalátoru

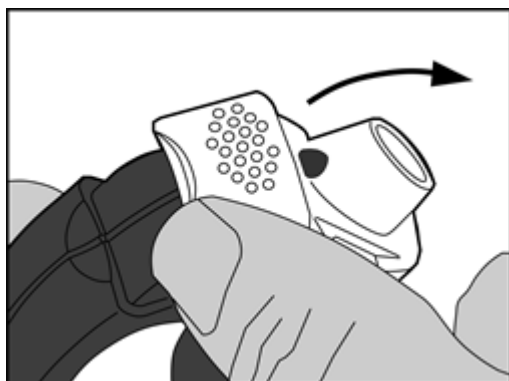
Inhalátor se má držet v rukou tak, jak je znázorněno na obrázcích.

1. Otevření



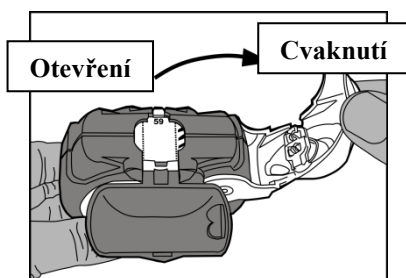
- Ochranný kryt se **otevře směrem dolů**, aby se odkryl náustek.
- Je třeba zkontrolovat počítadlo dávek, aby se zjistilo, kolik dávek ještě zbývá.

2. Příprava dávky

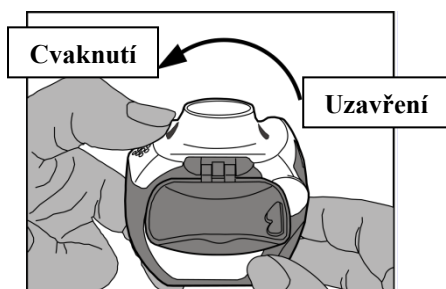


- Konec **bílé páčky se pozvedne**. Postranní komůrka má být uzavřena.

Poznámka: s bílou páčkou se má manipulovat pouze v případě, že se pacient chystá k inhalaci dávky léčiva. Pokud bude pacient s bílou páčkou zbytečně manipulovat, vyplývají se dávky bez užitku.



- **Otevření:** Bílá páčka se má zcela uvolnit tak, jak nejvíce to půjde, až je slyšet **cvaknutí**. Tento pohyb umístí novou dávku do pozice s číslem na vrchu.



- **Uzavření:** Poté se má **bílá páčka úplně uzavřít** tak, že **zaklapne** zpět do původní pozice. Inhalátor je nyní připraven k okamžitému použití.

3. Inhalace dávky

- Pacient má vydechnout mimo inhalátor, jak nejvíce je to pro něj přijatelné. **Nikdy se nemá dýchat přímo do** inhalátoru, jelikož to může mít vliv na dávku.
- Inhalátor se má držet v horizontální poloze s **ochranným krytem mířícím dolů**.
- Rty mají být pevně sevřené kolem náustku.
- Pacient se má nadechnout co nejlouběji a nejsilněji, jak jen to je možné, přes inhalátor, ne nosem.



- Inhalátor má být vyjmut z úst a **dech zadržán na 5 – 10 vteřin** nebo na tak dlouho, jak je to možné bez způsobení nepohodlí.
- Poté má pacient pomalu vydechnout, **ale ne do inhalátoru**.
- Ochranný kryt se má zavřít přes náustek.
- Ústa se mají vypláchnout vodou, která se pak má vyplivnout. Toto může pomoci předejít vzniku plísňové infekce v ústech a chrapotu.

Čištění

- Vnější strana náustku se v případě potřeby má otřít čistým, suchým papírovým kapesníkem.
- Inhalátor se nemá rozebírat ani kvůli čištění, ani z jakýchkoli jiných důvodů!
- Součásti inhalátoru nesmí být čištěny vodou nebo vlhkými ubrousky, jelikož vlhkost může mít vliv na dávku!
- Do náustku nebo jakékoli jiné části inhalátoru nesmí nikdy být vkládány špendlíky nebo jiné ostré předměty, jelikož mohou poškodit inhalátor!

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivé látky nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Při přerušování léčby se doporučuje vysazovat přípravek postupně a nikoliv náhle.

Pokud pacient pokládá léčbu za neúčinnou, nebo je nutné podávat vyšší než nejvyšší doporučené dávky přípravku Airbufo Forspiro, je nutné, aby vyhledal ošetřujícího lékaře (viz bod 4.2). Náhlé nebo progredující zhoršování astmatu nebo CHOPN potenciálně ohrožuje život pacienta a je nutný neodkladný lékařský zásah. V této situaci je nutné uvažovat o zintenzívnění léčby kortikosteroidy, např. nasazením perorálních kortikosteroidů nebo antibiotické, léčby, pokud je přítomna infekce.

Pacient má být poučen, že má mít svůj záchranný inhalátor stále u sebe.

Pacient má být poučen, aby používal předepsanou udržovací dávku přípravku Airbufo Forspiro i v období, kdy je bez příznaků základního onemocnění.

Jakmile je dosaženo kontroly symptomů astmatu, je na místě uvažovat o postupném snižování dávky přípravku Airbufo Forspiro. Přitom je důležité pravidelně sledovat pacienta. Cílem je podávat nejmenší účinnou dávku přípravku Airbufo Forspiro (viz bod 4.2).

Léčba přípravkem Airbufo Forspiro nemá být zahajována v průběhu exacerbace a při výrazném či akutním zhoršení astmatu.

Závažné, s léčbou astmatu související nežádoucí účinky a exacerbace, se mohou objevit v průběhu léčby přípravkem Airbufo Forspiro. Pacienti mají být poučeni, že je nutné pokračovat v léčbě a současně vyhledat lékařskou pomoc v případě, že se příznaky astmatu nedaří kontrolovat či se dokonce zhoršují po zahájení léčby přípravkem Airbufo Forspiro.

Neexistují žádné údaje z klinických studií s budesonidem/formoterolem u pacientů s CHOPN s $FEV_1 > 50\%$ normální předpovědní hodnoty před bronchodilatací a s $FEV_1 < 70\%$ normální předpovědní hodnoty po bronchodilataci (viz bod 5.1).

Inhalační léčba obecně může někdy paradoxně vyvolat bronchospasmus s pískoty a dušností těsně po inhalaci. Pokud paradoxně dojde k projevům bronchospasmu, je třeba léčbu přípravkem Airbufo Forspiro ihned ukončit, pacienta vyšetřit a pokud je to nezbytné, zahájit alternativní léčbu. Paradoxní bronchospasmus odpovídá na bronchodilatans s rychlým nástupem účinku a má být léčen okamžitě (viz bod 4.8).

Inhalační kortikosteroidy mohou mít systémové účinky, zvláště pokud jsou podávány ve vysokých dávkách po dlouhou dobu. Tyto účinky jsou daleko méně pravděpodobné při inhalačním podávání ve srovnání s perorálním podáním kortikosteroidů. Systémové účinky se mohou projevit Cushingovým syndromem, Cushingoidními znaky, potlačením činnosti kůry nadledvin, zpomalením růstu u dětí a dospívajících, snížením kostní denzity, kataraktou a glaukomem. Méně často se může objevit celá řada účinků na psychiku nebo chování zahrnujících psychomotorickou hyperaktivitu, poruchy spánku, úzkost, depresi nebo agresi (zvláště u dětí) (viz bod 4.8).

Potenciální vliv na kostní denzitu má být brán v úvahu zvláště u pacientů s rizikovými faktory pro osteoporózu a současně léčených vysokými dávkami přípravku po delší období. Dlouhodobé studie s inhalačním budesonidem u dětí na průměrné denní dávce 400 mikrogramů (odměřená dávka) a u dospělých na průměrné denní dávce 800 mikrogramů (odměřená dávka) neprokázaly významný vliv na kostní denzitu. Nejsou dostupné informace pro Airbufo Forspiro ve vyšších dávkách.

Pokud existuje podezření, že funkce nadledvin je po předchozí léčbě systémovými kortikosteroidy snížena, je třeba těmto pacientům věnovat zvýšenou pozornost při převodu na Airbufo Forspiro.

Přínosem inhalačního budesonidu má být minimální potřeba perorálních kortikosteroidů. Ovšem pacienti převádění z perorálních kortikosteroidů mohou mít sníženou rezervu kůry nadledvin, někdy přetrvávající značně dlouho. Obnovení stavu může trvat značně dlouho po ukončení léčby perorálními kortikosteroidy, a tedy pacienti závislí na perorálních steroidech mohou mít riziko snížené rezervy kůry nadledvin po značně dlouhou dobu. V takovém případě je třeba pravidelně kontrolovat funkci osy hypotalamus-hypofýza-nadledviny.

Dlouhodobá léčba vysokými dávkami inhalačních kortikosteroidů, zvláště dávkami vyššími než doporučenými, může vést ke klinicky významné supresi kůry nadledvin. V období zvýšeného stresu, jako je např. těžká infekce nebo elektivní chirurgický zákrok, je třeba uvažovat o přídatné dávce systémových kortikosteroidů. Náhlé snížení dávky steroidů může vyvolat akutní nedostatečnost nadledvin. Příznaky a projevy, které lze pozorovat v průběhu této krize jsou poněkud špatně vyjádřené, ale mohou zahrnovat anorexii, bolest břicha, ztrátu tělesné hmotnosti, únavu, bolest hlavy, nevolnost, zvracení, sníženou úroveň vědomí, křeče, hypotenzi a hypoglykémii.

Léčbu přídatnými systémovými steroidy nebo inhalovaným budesonidem je třeba ukončovat postupně a nikoliv náhle.

V průběhu převodu z perorální léčby na přípravek Airbufo Forspiro je obvykle aktivita systémových steroidů nižší, což se může projevit alergickými či artritickými příznaky, např. rinitidou, ekzémem a bolestí svalů a kloubů. V těchto případech je třeba zahájit specifickou léčbu. Obecně lze uvažovat o nedostatečném účinku glukokortikosteroidů v těch vzácných případech, kdy se objeví příznaky jako je únava, bolest hlavy, nevolnost a zvracení. V těchto případech je někdy nezbytné dočasně zvýšit dávku perorálních glukokortikosteroidů.

K minimalizaci rizika kandidové infekce nosohltanu (viz bod 4.8) se doporučuje vypláchnout ústa vodou po každé inhalaci udržovací dávky přípravku.

Je třeba se vyhnout současné léčbě s itraconazolem, ritonavirem a jinými účinnými inhibitory CYP3A4 (viz bod 4.5). Pokud to není možné, je nutné maximálně prodloužit časový interval mezi podáním interagujících léčiv.

Očekává se, že souběžná léčba s inhibitory CYP3A, včetně léčivých přípravků obsahujících kobicistat, zvyšuje riziko systémových nežádoucích účinků. Je třeba se vyvarovat používání této kombinace, pokud přínos nepřeváží zvýšené riziko vzniku systémových nežádoucích účinků kortikosteroidů.

Airbufo Forspiro je třeba podávat opatrně pacientům s thyreotoxikózou, feochromocytomem, s onemocněním diabetes mellitus, neléčenou hypokalémií, hypertrofickou obstruktivní kardiomyopatií, idiopatickou subvalvulární stenózou aorty, těžkou hypertenzí, aneurysmatem a jinými závažnými kardiovaskulárními poruchami, např. ischemickou chorobou srdeční, tachyarytmií nebo dekompenzovaným srdečním selháním.

Opatrně je třeba přistupovat k léčbě pacientů s prodlouženým intervalem QTc. Podávání formoterolu může vyvolat prodloužení intervalu QTc.

Potřebu podávat inhalační kortikosteroidy, resp. velikost podávané dávky, je nutné pečlivě uvážit u pacientů s aktivní či němou formou plicní tuberkulózy, plísňovými a virovými infekcemi respiračního traktu.

Při vysokém dávkování β 2-sympatomimetik se může vyvinout potenciálně závažná hypokalemie. Současná léčba β 2-sympatomimetiky s léčivými přípravky, které mohou vyvolat hypokalemii nebo potencovat hypokalemický účinek, např. s xantinovými deriváty, steroidy a diuretiky, může zvětšit možný hypokalemický účinek β 2-sympatomimetik. Zvláštní pozornost je třeba věnovat pacientům s nestabilním astmatem s variabilní spotřebou úlevové medikace, pacientům s akutním těžkým astmatickým záchvatem, neboť současná hypoxie může riziko hypokalemie zvýšit. Doporučuje se monitorovat kalémii v průběhu těchto situací.

Podobně jako u jiných β 2-sympatomimetik je u diabetiků potřeba myslet na dodatečnou kontrolu glykemie.

U systémového i lokálního použití kortikosteroidů může být hlášena porucha zraku. Pokud se u pacienta objeví symptomy, jako je rozmazané vidění nebo jiné poruchy zraku, má být zváženo odeslání pacienta k očnímu lékaři za účelem vyšetření možných příčin, mezi které patří katarakta, glaukom nebo vzácná onemocnění, např. centrální serózní chorioretinopatie (CSCR), která byla hlášena po systémovém i lokálním použití kortikosteroidů.

Pediatrická populace

Doporučuje se, aby lékař pravidelně sledoval růst u dětí a dospívajících, kteří dlouhodobě používají inhalační kortikosteroidy. Pokud dojde ke zpomalení růstu, léčba má být přehodnocena s cílem možného snížení dávky inhalačního kortikosteroidu na nejnižší dávku, na které je dosaženo efektivní kontroly astmatu, pokud je to možné. Vždy je nutné vážit mezi přínosem kortikosteroidní léčby ke kontrole astmatu a možným zpomalením růstu. Kromě toho je třeba zvážit odeslání pacienta ke specialistovi na pediatrická respirační onemocnění.

Omezené údaje z dlouhodobých studií ukazují, že děti a dospívající léčení inhalačním budesonidem dorůstají v dospělosti do své normální výšky. Na počátku léčby je však patrné přechodné zpomalení růstu (přibližně o 1 cm). Toto se obvykle vyskytuje v průběhu prvního roku léčby.

Pneumonie u pacientů s CHOPN

U pacientů s CHOPN, kterým byly podávány inhalační glukokortikoidy, byl pozorován vyšší výskyt pneumonie, včetně pneumonie vyžadující hospitalizaci. Existují určité důkazy o tom, že zvýšené riziko pneumonie souvisí se zvyšováním dávky steroidu, avšak tuto závislost se nepodařilo definitivně prokázat ve všech studiích.

Neexistují jednoznačné klinické důkazy o rozdílech mezi léčivými přípravky ze skupiny inhalačních glukokortikoidů ohledně výše rizika pneumonie.

Lékaři mají sledovat možný vývoj pneumonie u pacientů s CHOPN, neboť klinické známky těchto infekcí se mohou překrývat se symptomy, které doprovázejí exacerbaci CHOPN.

Rizikovými faktory pro pneumonii u pacientů s CHOPN jsou současné kouření, vyšší věk, nízký index tělesné hmotnosti (BMI) a těžká CHOPN.

Airbufo Forspiro obsahuje laktózu (7,9 mg/inhalace).

Toto množství obvykle nevede k projevům nesnášenlivosti při intoleranci laktózy. Laktóza obsahuje malá množství mléčných proteinů, které mohou vyvolat alergickou reakci.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Farmakokinetické interakce

Účinné inhibitory CYP3A4 (např. ketokonazol, itraconazol, vorikonazol, posakonazol, klarithromycin, telithromycin, nefazodon, kobicistat a HIV proteázové inhibitory) pravděpodobně značně zvyšují plazmatické koncentrace budesonidu a souběžné podávání má být vyloučeno. Pokud to není možné, má by být časový interval mezi podáním inhibitoru a budesonidem co možná nejdelší (viz bod 4.4).

Účinný inhibitor CYP3A4 ketokonazol, 200 mg jednou denně, zvýšil plazmatické koncentrace souběžně podaného budesonidu (jednotlivá dávka 3 mg) v průměru 6násobně. Když byl ketokonazol podán 12 hodin po podání budesonidu, byla koncentrace zvýšena v průměru 3násobně, což ukazuje, že oddálení času podání může snížit zvýšené plazmatické koncentrace. Omezená data týkající se této interakce s vysokými dávkami inhalačního budesonidu ukazují, že může dojít ke značnému zvýšení plazmatických koncentrací (v průměru 4násobnému), pokud je itraconazol, 200 mg jednou denně, podán souběžně s inhalačním budesonidem (jednotlivá dávka 1000 µg).

Farmakodynamické interakce

Betablokátory mohou částečně nebo úplně antagonizovat účinek formoterolu. Přípravek Airbufo Forspiro nemá být podáván současně s betablokátory (včetně očních kapek), pokud k tomu nejsou vážné důvody.

Současná léčba chinidinem, disopyramidem, prokainamidem, fenothiaziny, antihistaminiky (terfenadin) a tricyklickými antidepressivy může prodlužovat interval QTc, a tak zvyšovat riziko komorových arytmií.

Levodopa, L-thyroxin, oxytocin a alkohol mohou mít negativní vliv na toleranci srdce k β 2-sympatomimetikům.

Současná léčba inhibitory monoaminoxidázy včetně látek s podobnými vlastnostmi, jako je furazolidon a prokarbazin, může vyvolat hypertenzní reakce.

Existuje zvýšené riziko arytmií u pacientů, kterým je současně podávána anestezie halogenovanými uhlovodíky.

Současná léčba jinými beta-sympatomimetiky nebo anticholinergiky může mít potenciálně aditivní bronchodilatační účinek.

Hypokalemie může zvyšovat dispoziční k arytmiím u pacientů, kteří jsou léčeni digitalisovými glykosidy.

U budesonidu a formoterolu nebyly pozorovány interakce s jinými léčivými přípravky používanými k léčbě astmatu.

Pediatrická populace

Interakční studie byly provedeny pouze u dospělých.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Klinické údaje o použití budesonidu/formoterol-fumarátu nebo současném použití formoterolu a budesonidu v průběhu těhotenství nejsou k dispozici. Data získaná ze studie zaměřené na embryofetální vývoj u potkanů ukazují, že u fixní kombinace není žádný nový dodatečný účinek.

Neexistují odpovídající údaje hodnotící podávání formoterolu u těhotných žen. Ve studiích na zvířatech měl formoterol při velmi vysokých systémových koncentracích nežádoucí účinky na reprodukci (viz bod 5.3).

Podávání inhalačního budesonidu u přibližně 2000 žen v průběhu těhotenství nevedlo ke zvýšení rizika teratogenity. Ve studiích na zvířatech vedlo podávání glukokortikosteroidů k vývoji malformací (viz bod 5.3). Při doporučeném dávkování je riziko u lidí nepravděpodobné.

Studie na zvířatech též prokázaly zvýšené riziko zpomalení intrauterinního růstu, kardiovaskulárních onemocnění v dospělosti, trvalých změn hustoty receptorů pro glukokortikosteroidy, životního cyklu neurotransmiterů a chování, pokud došlo k nadměrné expozici glukokortikosteroidům v průběhu prenatálního vývoje a to v dávkovém rozmezí nižším než dávky, které mají teratogenní účinky.

Budesonid/formoterol-fumarát lze podat v průběhu těhotenství pouze tehdy, pokud očekávaný přínos převáží potenciální rizika. Podávána má být nejnižší účinná dávka budesonidu potřebná k udržování adekvátní kontroly astmatu.

Kojení

Budesonid je vylučován do mateřského mléka. V rozmezí terapeutických dávek se nepředpokládá, že by došlo k ovlivnění kojence. Není známo, zda formoterol přechází do mateřského mléka u lidí. V mateřském mléce potkanů bylo zjištěno malé množství formoterolu. O podávání budesonidu/formoterol-fumarátu lze uvažovat pouze tehdy, když očekávaný přínos pro matku převáží nad jakýmkoliv možným rizikem pro kojence.

Fertilita

Nejsou dostupné údaje o potenciálním vlivu budesonidu na fertilitu. Reprodukční studie u zvířat s formoterolem prokázaly při vysokých systémových expozicích poněkud sníženou fertilitu u samců potkanů (viz bod 5.3).

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Budesonid/formoterol-fumarát nemá vliv, nebo má zanedbatelný vliv, na schopnost řídit motorová vozidla a na schopnost obsluhovat stroje.

4.8 Nežádoucí účinky

Jelikož Airbufo Forspiro obsahuje budesonid a formoterol, lze očekávat stejný typ a intenzitu nežádoucích účinků jako u odpovídajících monokomponentních přípravků. Výskyt nežádoucích účinků se nezvyšuje při podávání obou účinných látek ve fixní kombinaci. Nejčastější nežádoucí účinky mající vztah k obsaženým účinným látkám jsou předvídatelné farmakologické účinky β 2-sympatomimetik, jako je třes a palpitace. Tyto nežádoucí účinky jsou mírné ve své intenzitě a obvykle odeznívají v průběhu několika dnů léčby.

Nežádoucí účinky, které se mohou objevit při podávání budesonidu nebo formoterolu jsou uvedeny dále, seřazeny podle tříd orgánových systémů a frekvence. Frekvence jsou definovány následovně: velmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); méně časté ($\geq 1/1000$ až $< 1/100$); vzácné ($\geq 10\ 000$ až $< 1/1000$) a velmi vzácné ($< 1/10\ 000$).

Tabulka 1

Třídy orgánových systémů	Frekvence	Nežádoucí účinek
Infekce a infestace	Časté	Kandidové infekce nosohltanu Pneumonie (u pacientů s CHOPN)
Poruchy imunitního systému	Vzácné	Časná a pozdní hypersenzitivní reakce, např. exantém, kopřivka, pruritus, dermatitida, angioedém a anafylaktická reakce
Endokrinní poruchy	Velmi vzácné	Cushingův syndrom, suprese kůry nadledvin, zpomalení růstu, snížení kostní minerální denzity
Poruchy metabolismu a výživy	Vzácné	Hypokalemie
	Velmi vzácné	Hyperglykemie
Psychiatrické poruchy	Méně časté	Agrese, psychomotorická hyperaktivita, úzkost, poruchy spánku
	Velmi vzácné	Deprese, změny chování (zejména u dětí)
Poruchy nervového systému	Časté	Bolest hlavy Tremor
	Méně časté	Závratě
	Velmi vzácné	Poruchy chuti
Poruchy oka	Méně časté	Rozmazané vidění (viz také bod 4.4)
	Velmi vzácné	Katarakta a glaukom
Srdeční poruchy	Časté	Palpitace
	Méně časté	Tachykardie
	Vzácné	Srdeční arytmie, např. síňové fibrilace, supraventrikulární tachykardie, extrasystoly
	Velmi vzácné	Angina pectoris Prodloužení intervalu QTc
Cévní poruchy	Velmi vzácné	Kolísání krevního tlaku
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	Časté	Mírné podráždění v krku, kašel, dysfonie včetně chraptotu
	Vzácné	Bronchospasmus
Gastrointestinální poruchy	Méně časté	Nauzea

Poruchy kůže a podkožní tkáně	Méně časté	Modřiny
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně	Méně časté	Svalové křeče

Kandidové infekce v nosohltanu jsou důsledkem depozice léčivého přípravku. Pokud si bude pacient vyplachovat ústa po každé udržovací dávce, dojde k minimalizaci rizika. Kandidové infekce nosohltanu obvykle dobře reagují na lokální protiplísňovou léčbu bez nutnosti přerušit léčbu inhalačními kortikosteroidy. Pokud se objeví kandidová infekce nosohltanu, pacienti si mají vyplachovat ústa vodou i po každé úlevové inhalaci.

Podobně jako při jiné inhalační léčbě se může velmi vzácně objevit paradoxní bronchospasmus, který postihuje méně než 1 z 10 000 pacientů. Projevuje se okamžitým zesílením pískotů a dušností bezprostředně po inhalaci. Paradoxní bronchospasmus reaguje na podání rychle působících inhalačních bronchodilatans a má být léčen okamžitě. Léčba přípravkem Airflusan Forspiro má být okamžitě přerušena, pacient má být vyšetřen a má být zahájena alternativní léčba, pokud je to nezbytné (viz bod 4.4).

Může se objevit systémový účinek inhalačních kortikosteroidů, zvláště při podávání vysokých dávek po dlouhou dobu. Tyto nežádoucí účinky jsou daleko méně pravděpodobné než u perorálních kortikosteroidů. Možné systémové účinky zahrnují Cushingův syndrom, Cushingoidní projevy, supresi kůry nadledvin, zpomalení růstu u dětí a dospívajících, snížení minerální kostní denzity, kataraktu a glaukom. Může se objevit zvýšená citlivost k infekcím a snížená schopnost adaptace na stres. Tyto účinky jsou pravděpodobně závislé na dávce, době expozice, souběžné a dřívější expozici steroidům a individuální vnímavosti.

Léčba β 2-sympatomimetiky může vést ke zvýšení plazmatických koncentrací insulinu, volných mastných kyselin, glycerolu a ketonů.

Pediatrická populace

Doporučuje se sledovat pravidelně výšku dětí, které jsou dlouhodobě léčeny inhalačními kortikosteroidy (viz bod 4.4).

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 48

100 41 Praha 10

Webové stránky: www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek

4.9 Předávkování

Předávkování formoterolem vede pravděpodobně k projevům typickým pro β 2-sympatomimetika: třes, bolest hlavy a palpitace. Může se též objevit tachykardie, hypokalemie, hyperglykemie, prodloužení intervalu QTc, arytmie, nauzea a zvracení. Indikována je podpůrná a symptomatická

léčba. Dávka 90 mikrogramů formoterolu podaná v průběhu 3 hodin pacientům s akutní bronchokonstrikcí nevyvolala žádné nežádoucí účinky.

Akutní předávkování budesonidem, včetně vysokých dávek, nepředstavuje klinický problém. Při chronickém předávkování se mohou projevit systémové účinky kortikosteroidů, tj. hyperkorticismus a suprese kůry nadledvin.

Pokud je léčba budesonidem/formoterol-fumarátem vysazována kvůli předávkování formoterolem, je třeba učinit vhodná opatření k suplementaci kortikosteroidní složky přípravku.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: léčiva k terapii onemocnění spojených s obstrukcí dýchacích cest: sympatomimetika, inhalační léčivé přípravky

ATC kód: R03AK07

Mechanismus účinku a farmakodynamické účinky

Tento léčivý přípravek obsahuje formoterol a budesonid, které mají různý mechanismus účinku a vykazují aditivní účinky, pokud jde o snížení četnosti exacerbací astmatu.

Budesonid

Budesonid je glukokortikosteroid a pokud je podáván inhalační cestou má na dávce závislý protizánětlivý účinek v dýchacích cestách, který se projevuje snížením frekvence symptomů a exacerbací astmatu. Inhalovaný budesonid má méně závažných nežádoucích účinků ve srovnání se systémovým podáním kortikosteroidů. Přesný mechanismus protizánětlivého účinku glukokortikosteroidů není znám.

Formoterol

Formoterol je selektivní β_2 -sympatomimetikum. Po inhalaci vyvolává rychlou a dlouhodobou relaxaci hladkého svalstva bronchů u pacientů s reverzibilní obstrukcí dýchacích cest. Bronchodilatační účinek je závislý na podané dávce, nastupuje 1-3 minuty po inhalaci. Přetrvává alespoň 12 hodin po podání jednotlivé dávky.

Klinická účinnost a bezpečnost

Astma

V klinických studiích u dospělých bylo prokázáno, že přidání formoterolu k budesonidu zlepšuje kontrolu příznaků astmatu i hodnoty plicních funkcí a snižuje počet exacerbací. Ve dvou 12týdenních studiích byl účinek budesonidu/formoterolu stejný jako účinek prosté kombinace budesonid a formoterol a lepší než účinek samotného budesonidu. Ve všech studijních ramenech byla používána krátkodobě působící β_2 -sympatomimetika dle potřeby. V průběhu sledování nedošlo ke snižování antiastmatického účinku.

Byly provedeny dvě 12týdenní klinické studie u dětí, ve kterých bylo celkem 265 dětí ve věku 6-11 let léčeno udržovací dávkou budesonidu/formoterolu (2 inhalace 80 mikrogramů/4,5 mikrogramů v jedné inhalaci dvakrát denně) a krátkodobě působící β 2-sympatomimetikum podle potřeby. V obou studiích došlo ve srovnání s odpovídající dávkou samotného budesonidu ke zlepšení plicních funkcí a léčba byla dobře tolerována.

CHOPN

Ve dvou 12měsíčních klinických studiích byl hodnocen vliv na plicní funkce a frekvenci exacerbací (exacerbace byla definována jako potřeba podávat perorálně steroid a/nebo antibiotikum a/nebo hospitalizace v důsledku exacerbace) u pacientů se středně těžkou až těžkou chronickou obstrukční plicní nemocí. V obou studiích bylo zařazovací kritérium $FEV_1 < 50\%$ normální předpovědní hodnoty před bronchodilatací. Střední hodnota FEV_1 po bronchodilataci při vstupu do studií byla 42% normální předpovědní hodnoty.

Průměrný počet exacerbací za rok (jak je definováno výše) při podávání budesonid/formoterol byl ve srovnání se samotným formoterolem nebo placebem významně nižší (průměrná frekvence exacerbací 1,4 vs. 1,8-1,9 ve skupině placebo/formoterol). Průměrný počet dnů na perorální léčbě steroidy v průběhu 12 měsíců byl mírně nižší ve skupině budesonid/formoterol (7-8 dnů/paciento-rok vs. 11-12 dnů, resp. 9-12 dnů ve skupině placebo, resp. formoterol). Pokud jde o změny plicních funkcí, např. FEV_1 , nebyla léčba kombinací budesonid/formoterol lepší než léčba samotným formoterolem.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Fixní kombinace budesonid a formoterol a odpovídající monokomponentní přípravky jsou bioekvivalentní, pokud jde o systémovou dostupnost budesonidu a formoterolu. Nehledě na tuto skutečnost byla po podání fixní kombinace pozorována poněkud vyšší suprese kortisolu ve srovnání s monokomponentními přípravky. Rozdíl není považován za klinicky významný z hlediska bezpečnosti přípravku.

Není důkaz o tom, že by docházelo k farmakokinetické interakci mezi budesonidem a formoterolem.

Farmakokinetické ukazatele účinných složek byly srovnatelné po podání budesonidu a formoterolu jako monoprodukty a po podání fixní kombinace. U budesonidu ve fixní kombinaci byla zjištěna mírně vyšší hodnota plochy plazmatických koncentrací v závislosti na čase (AUC), rychlost absorpce a maximální plazmatická koncentrace. U formoterolu byla hodnota maximální plazmatické koncentrace podobná po podání ve fixní kombinaci. Inhalovaný budesonid se rychle absorbuje a maximální plazmatické koncentrace je dosaženo v průběhu 30 minut po inhalaci. Průměrná plicní depozice budesonidu po inhalaci z práškového inhalátoru byla ve studiích 32-44 % podané dávky. Biologická dostupnost je asi 49 % z podané dávky. U dětí ve věku 6-16 let je plicní depozice při podání stejné dávky ve stejném rozmezí jako u dospělých. Výsledné plazmatické koncentrace nebyly stanoveny.

Inhalovaný formoterol se rychle absorbuje a maximální plazmatické koncentrace je dosaženo v průběhu 10 minut po inhalaci. Průměrná plicní depozice formoterolu z práškového inhalátoru zjištěná

v průběhu klinického hodnocení je 28 až 49 % podané dávky. Biologická dostupnost formoterolu je asi 61 % z podané dávky.

Distribuce a biotransformace

Vazba na plazmatické bílkoviny je asi 50 % pro formoterol a 90 % pro budesonid. Distribuční objem je asi 4 l/kg pro formoterol a 3 l/kg pro budesonid. Formoterol je inaktivován konjugací (aktivní O-demetylovaný a deformylovaný metabolit vytvářejí farmakologicky neúčinné konjugáty). Budesonid podléhá extenzivní biotransformaci (asi 90 %) prvním průchodem játry na metabolity s nízkou kortikosteroidní aktivitou. Kortikosteroidní aktivita hlavních metabolitů, 6-beta-hydroxy-budesonidu a 16-alfa-hydroxy-prednisolonu, je menší než 1 % aktivity budesonidu. Nic nenasvědčuje tomu, že by mezi budesonidem a formoterolem docházelo k metabolické nebo jiné interakci.

Eliminace

Převážná část podané dávky formoterolu je přeměňována v játrech a poté se eliminuje ledvinami. 8 % až 13 % inhalované dávky formoterolu se vylučuje močí v nezměněné formě. Formoterol má vysokou hodnotu celkové clearance (asi 1,4 l/min) a terminální eliminační poločas průměrně 17 hodin.

Budesonid je vylučován ve formě metabolitů tvořených převážně enzymovým systémem CYP3A4. Metabolity budesonidu jsou vylučovány ledvinami jako takové nebo konjugované. V moči byla nalezena pouze nepatrná množství nezměněného budesonidu. Budesonid má vysokou hodnotu celkové clearance (asi 1,2 l/min) a biologický eliminační poločas po i.v. podání je v průměru 4 hodiny.

Není známa farmakokinetika formoterolu a budesonidu u pacientů s renální insuficiencí. U pacientů s hepatální insuficiencí může být zvýšena systémová expozice budesonidu i formoterolu.

Linearita/nelinearita

Systémová expozice budesonidu a formoterolu koreluje podle lineárního vztahu s podanou dávkou.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Výsledky experimentálních toxikologických studií u zvířat ukazují, že toxicita budesonidu, formoterolu nebo obou látek v kombinaci je výsledkem jejich zesíleného farmakologického účinku.

V reprodukčních studiích u zvířat byly v experimentu po podání kortikosteroidů jako je budesonid zjištěny malformace (rozštěp patra a malformace skeletu). Tyto experimentální výsledky u zvířat se však nezdají být relevantní pro člověka v doporučených dávkách. Reprodukční studie u zvířat s formoterolem odhalily poněkud sníženou plodnost u samic potkanů při vysoké systémové expozici a zvýšenou ztrátu březosti, sníženou schopnost přežívání v časném postnatálním stádiu a nižší porodní hmotnost při značně vyšší systémové expozici ve srovnání s klinickým použitím. Tyto experimentální výsledky u zvířat se však nezdají být relevantní pro člověka.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Monohydrát laktózy (obsahuje mléčné proteiny)

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

2 roky.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte při teplotě do 30 °C.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Červeno-bílý umělohmotný inhalátor obsahující OPA/Al/PVC-Al blistr s 60 odměřenými dávkami inhalačního prášku.

Velikosti balení: 1, 2, 3 a 6 inhalátorů, každý obsahující 60 dávek.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Sandoz s.r.o., Na Pankráci 1724/129, 140 00 Praha 4 - Nusle, Česká republika

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO

14/495/19-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 11. 3. 2021

10. DATUM REVIZE TEXTU

11. 3. 2021