

**ANEKS I**  
**CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO**

## 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

BiResp Spiromax 160 mikrogramów/4,5 mikrograma, proszek do inhalacji

## 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda dostarczona dawka (dawka opuszczająca ustnik aparatu Spiromax) zawiera 160 mikrogramów budezonidu oraz 4,5 mikrograma formoterolu fumaranu dwuwodnego.

Odpowiada to dawce odmierzonej zawierającej 200 mikrogramów budezonidu i 6 mikrogramów formoterolu fumaranu dwuwodnego.

Substancje pomocnicze o znanym działaniu:

Każda dawka zawiera około 5 miligramów laktozy (w postaci jednowodnej).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

## 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Proszek do inhalacji.

Biały proszek.

Biały inhalator z półprzezroczystą nasadką ustnika w kolorze czerwonego wina.

## 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

### 4.1 Wskazania do stosowania

BiResp Spiromax jest wskazany do stosowania wyłącznie u dorosłych w wieku co najmniej 18 lat.

#### Astma

BiResp Spiromax jest wskazany w regularnym leczeniu astmy, w którym właściwe jest stosowanie leczenia skojarzonego (wziwnego kortykosteroidu i długo działającego agonisty receptora  $\beta_2$ -adrenergicznego):

- u pacjentów z niedostateczną kontrolą wziewnymi kortykosteroidami i przyjmowanymi doraźnie wziewnymi krótko działającymi agonistami receptora  $\beta_2$ -adrenergicznego.
- lub
- u pacjentów z odpowiednią już kontrolą zarówno wziewnymi kortykosteroidami, jak i długo działającymi agonistami receptora  $\beta_2$ -adrenergicznego.

#### POChP

Leczenie objawowe pacjentów z POChP z natężoną objętością wydechową pierwszosekundową ( $FEV_1$ ) < 70% wartości należnej (po podaniu leku rozszerzającego oskrzela) i powtarzającymi się zaostrzeniami choroby w wywiadzie, u których występują znaczące objawy pomimo regularnego leczenia długo działającymi lekami rozszerzającymi oskrzela.

### 4.2 Dawkowanie i sposób podawania

#### Dawkowanie

## Astma

BiResp Spiromax nie jest przeznaczony do początkowego leczenia astmy.

BiResp Spiromax nie jest właściwym lekiem dla pacjentów dorosłych jedynie z łagodną postacią astmy, która nie jest odpowiednio kontrolowana kortykosteroidami wziewnymi i stosowanymi doraźnie krótko działającymi agonistami receptora  $\beta_2$ -adrenergicznego.

Dawkę produktu BiResp Spiromax ustala się indywidualnie i dostosowuje do ciężkości choroby. Należy to wziąć pod uwagę nie tylko w czasie rozpoczynania leczenia skojarzonego produktami leczniczymi, ale również podczas dostosowywania dawki podtrzymującej. Jeżeli u pacjenta jest konieczne zastosowanie skojarzenia leków w dawkach innych niż zawarte w inhalatorze, należy przepisać odpowiednie dawki agonistów receptora  $\beta_2$ -adrenergicznego i (lub) kortykosteroidów podawanych za pomocą oddzielnych inhalatorów.

Jeżeli objawy astmy są kontrolowane, można rozważyć stopniowe zmniejszanie dawki produktu BiResp Spiromax. Lekarz przepisujący lek powinien regularnie oceniać stan pacjentów, aby dawka produktu BiResp Spiromax pozostała optymalna. Dawkę należy stopniowo zmniejszać do najmniejszej dawki zapewniającej skuteczną kontrolę objawów.

Kiedy właściwe jest zmniejszenie dawki do mniejszej niż dostępna w produkcie BiResp Spiromax, konieczna jest zmiana produktu na inny, zawierający skojarzenie budesonidu i formoterolu fumaranu w ustalonych dawkach, ale z mniejszą dawką kortykosteroidu wziewnego. Po uzyskaniu długotrwałej kontroli objawów za pomocą najmniejszej zalecanej dawki, następnym krokiem może być próba zastosowania samego wziewnego kortykosteroidu.

W normalnej praktyce, po osiągnięciu kontroli objawów podczas stosowania produktu w mniejszej dawce dwa razy na dobę, zmniejszanie dawki do mniejszej skutecznej dawki może polegać na podawaniu dawki leku raz na dobę, jeżeli, w opinii lekarza, do utrzymania kontroli konieczny jest długo działający lek rozszerzający oskrzela zamiast sam wziewny kortykosteroid.

Istnieją dwa sposoby leczenia z zastosowaniem produktu BiResp Spiromax:

**Leczenie podtrzymujące produktem BiResp Spiromax:** BiResp Spiromax przyjmuje się regularnie w leczeniu podtrzymującym z oddzielnym, szybko działającym, wziewnym lekiem rozszerzającym oskrzela, stosowanym doraźnie.

**Leczenie podtrzymujące i leczenie doraźne produktem BiResp Spiromax:** BiResp Spiromax przyjmuje się regularnie w leczeniu podtrzymującym i w razie potrzeby w odpowiedzi na wystąpienie objawów.

### Leczenie podtrzymujące z zastosowaniem produktu BiResp Spiromax

Pacjentom należy zalecić, aby zawsze mieli przy sobie oddzielny inhalator z szybko działającym lekiem rozszerzającym oskrzela do stosowania doraźnego.

#### *Zalecane dawki:*

Dorośli (w wieku co najmniej 18 lat): 1 do 2 inhalacji dwa razy na dobę. U niektórych pacjentów może być konieczne zastosowanie maksymalnie do 4 inhalacji dwa razy na dobę.

Zwiększone użycie oddzielnego, szybko działającego leku rozszerzającego oskrzela wskazuje na zaostrzenie choroby podstawowej i konieczna jest ponowna ocena leczenia astmy.

### Leczenie podtrzymujące i leczenie doraźne z zastosowaniem produktu BiResp Spiromax

Pacjenci przyjmują codziennie dawkę produktu BiResp Spiromax i dodatkowo przyjmują BiResp Spiromax w razie potrzeby, gdy wystąpią objawy. Pacjentom należy zalecić, aby zawsze mieli przy sobie BiResp Spiromax do zastosowania doraźnie.

U pacjentów przyjmujących produkt BiResp Spiromax jako leczenie doraźne lekarz powinien omówić z pacjentem zapobiegawcze stosowanie produktu BiResp Spiromax w przypadku skurczu oskrzeli wywołanego alergenami lub wysiłkiem fizycznym; podczas zalecania stosowania należy wziąć pod uwagę, jak często występuje konieczność leczenia. W przypadku częstej konieczności rozszerzenia oskrzeli bez odpowiadającej temu konieczności zwiększenia dawki wziewnych kortykosteroidów należy zastosować alternatywne leczenie doraźne.

Podtrzymujące i doraźne leczenie produktem BiResp Spiromax należy w szczególności rozważyć u pacjentów:

- z niedostateczną kontrolą astmy, którzy często potrzebują doraźnego inhalatora;
- z przebytymi zaostrzeniami astmy, wymagającymi interwencji medycznej.

U pacjentów, którzy często przyjmują dużą liczbę inhalacji produktu BiResp Spiromax doraźnie, konieczne jest dokładne monitorowanie zależnych od dawki działań niepożądanych.

#### *Zalecane dawki:*

Dorośli (w wieku co najmniej 18 lat): Zalecana dawka podtrzymująca to 2 inhalacje na dobę, podawane w postaci jednej inhalacji rano i wieczorem albo w postaci 2 inhalacji rano lub wieczorem. Dla niektórych pacjentów odpowiednią dawką podtrzymującą mogą być 2 inhalacje dwa razy na dobę. W razie potrzeby pacjenci mogą przyjąć 1 dodatkową inhalację w razie wystąpienia objawów. Jeżeli po kilku minutach objawy utrzymują się, należy przyjąć dodatkową inhalację. Jednorazowo nie należy przyjmować więcej niż 6 inhalacji.

Zwykle nie jest konieczna całkowita dawka dobową większa niż 8 inhalacji; jednakże przez ograniczony czas można przyjmować całkowite dawki dobowe do 12 inhalacji. Pacjentom przyjmującym więcej niż 8 inhalacji na dobę należy zdecydowanie zalecić zasięgnięcie porady lekarskiej. Należy ich ponownie zbadać i rozważyć leczenie podtrzymujące.

#### POChP

#### *Zalecane dawki:*

Dorośli (w wieku co najmniej 18 lat): 2 inhalacje dwa razy na dobę

#### Szczególne populacje pacjentów:

##### *Pacjenci w podeszłym wieku ( $\geq 65$ lat)*

Nie ma żadnych szczególnych zaleceń dotyczących dawkowania u pacjentów w podeszłym wieku.

##### *Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek i wątroby*

Nie ma dostępnych danych dotyczących stosowania skojarzenia budezonidu i formoterolu fumaranu dwuwodnego w ustalonych dawkach u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby lub nerek. Budezonid i formoterol są eliminowane głównie w wyniku metabolizmu wątrobowego, dlatego u pacjentów z ciężką marskością wątroby można oczekiwać zwiększonej ekspozycji.

#### *Dzieci i młodzież*

Nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu BiResp Spiromax u dzieci w wieku 12 lat i młodszych oraz u młodzieży w wieku od 13 do 17 lat. Nie ma dostępnych danych.

Nie zaleca się stosowania tego produktu leczniczego u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat.

### Sposób podawania

Do podawania wziewnego

*Spiromax* jest inhalatorem aktywowanym wdechem, co oznacza, że substancje czynne są dostarczane do dróg oddechowych wtedy, gdy pacjent wykonuje wdech przez ustnik. Wykazano, że pacjenci z umiarkowaną i ciężką postacią astmy są zdolni wytwarzać wartości przepływu wdechowego wystarczające do przyjęcia dawki leczniczej (patrz punkt 5.1).

W celu skutecznego leczenia, BiResp Spiromax należy stosować prawidłowo. Dlatego pacjentom należy zalecić, aby uważnie przeczytali ulotkę dla pacjenta i postępowali zgodnie z instrukcjami stosowania podanymi w ulotce.

Zastosowanie produktu BiResp Spiromax wymaga wykonania trzech kroków: otworzyć, wykonać wdech i zamknąć, które przedstawiono poniżej.

**Otworzyć:** Trzymać Spiromax tak, aby nasadka ustnika skierowana była ku dołowi i otworzyć nasadkę ustnika, odchylając ją w dół aż zostanie całkowicie otwarta w chwili usłyszenia kliknięcia.

**Wykonać wdech:** Umieścić ustnik między zębami, zamykając wargi wokół niego, nie gryźć ustnika inhalatora. Wykonać głęboki i mocny wdech przez ustnik. Wyjąć Spiromax z ust i wstrzymać oddech na 10 sekund lub tak długo, jak to możliwe, aby nie powodowało to uczucia dyskomfortu.

**Zamknąć:** Wykonać łagodny wydech i zamknąć nasadkę ustnika.

Ważne jest również, aby pacjentowi zalecić, by nie potrząsali inhalatorem przed użyciem i nie wykonywali wydechu przez Spiromax, jak również nie blokowali otworów wentylacyjnych, gdy przygotowują się do „Wykonania wdechu”.

Pacjentom należy również zalecić, aby wypłukali jamę ustną wodą po inhalacji leku (patrz punkt 4.4).

Pacjent podczas przyjmowania produktu BiResp Spiromax może odczuwać smak spowodowany obecnością substancji pomocniczej, laktozy.

### **4.3 Przeciwwskazania**

Nadwrażliwość na substancje czynne lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

### **4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania**

#### Informacje ogólne

W razie przerywania leczenia zaleca się stopniowe zmniejszanie dawki, a nie nagłe przerwanie stosowania produktu. Nie należy całkowicie odstawiać wziewnych kortykosteroidów, chyba że jest to tymczasowo konieczne do potwierdzenia rozpoznania astmy.

Jeżeli pacjent stwierdzi, że leczenie jest nieskuteczne albo jeżeli przekroczy największą zalecaną dawkę produktu BiResp Spiromax, powinien zwrócić się do lekarza (patrz punkt 4.2). Nagłe i postępujące pogorszenie kontroli astmy lub POChP stanowi potencjalne zagrożenie dla życia i pacjenta należy wtedy poddać pilnej ocenie medycznej. W takiej sytuacji należy rozważyć

konieczność intensywniejszej terapii kortykosteroidami, np. cykl leczenia kortykosteroidami doustnymi albo leczenie antybiotykami w razie wystąpienia infekcji.

Pacjentom należy zalecić, aby zawsze mieli przy sobie inhalator z lekiem do stosowania doraźnie, BiResp Spiromax (u pacjentów z astmą stosujących BiResp Spiromax w leczeniu podtrzymującym i doraźnym) albo z oddzielnym szybko działającym lekiem rozszerzającym oskrzela (u pacjentów stosujących BiResp Spiromax tylko w leczeniu podtrzymującym).

Pacjentom należy przypominać, aby przyjmowali dawkę podtrzymującą produktu BiResp Spiromax przepisaną przez lekarza, nawet jeśli nie występują objawy. Nie badano zapobiegawczego stosowania produktu BiResp Spiromax, np. przed wysiłkiem fizycznym. Doraźne inhalacje produktu BiResp Spiromax należy wykonywać w razie wystąpienia objawów, ale nie są one przeznaczone do regularnego stosowania zapobiegawczego, np. przed wysiłkiem fizycznym. W takim przypadku należy rozważyć zastosowanie oddzielnego, szybko działającego leku rozszerzającego oskrzela.

### Objawy astmy

Pacjentów powinien regularnie oceniać lekarz przepisujący lek, aby dawka produktu BiResp Spiromax pozostawała optymalna. Dawkę należy stopniowo zmniejszać do najmniejszej dawki zapewniającej skuteczną kontrolę objawów. Jeżeli objawy astmy są kontrolowane, można rozważyć stopniowe zmniejszanie dawki BiResp Spiromax.

Kiedy właściwe jest zmniejszenie dawki do mniejszej od dostępnej dawki produktu BiResp Spiromax, konieczna jest zmiana ustalonego skojarzenia budezonidu i formoterolu fumaranu na inne, zawierające mniejszą dawkę kortykosteroidu wziewnego.

Ważne jest regularne kontrolowanie pacjentów podczas zmniejszania dawki.

Pacjenci nie powinni rozpoczynać stosowania produktu BiResp Spiromax w czasie zaostrzenia choroby ani wtedy, kiedy astma znacznie się zaostry lub ulegnie ostremu pogorszeniu.

Podczas leczenia produktem BiResp Spiromax mogą wystąpić ciężkie, związane z astmą działania niepożądane i zaostrzenia choroby. Pacjentów należy poprosić, aby kontynuowali leczenie, ale zgłosili się do lekarza w razie braku kontroli objawów astmy lub jej pogorszenia po rozpoczęciu leczenia produktem BiResp Spiromax.

Nie ma danych z badań klinicznych dotyczących stosowania produktu BiResp Spiromax u pacjentów z POChP, u których przed podaniem leku rozszerzającego oskrzela wartość FEV<sub>1</sub> wynosiła >50% wartości należnej, a po podaniu leku rozszerzającego oskrzela <70% wartości należnej (patrz punkt 5.1).

Po przyjęciu dawki może wystąpić paradoksalny skurcz oskrzeli z nagłym nasileniem świszczącego oddechu i dusznością. W razie wystąpienia u pacjenta paradoksalnego skurczu oskrzeli należy natychmiast przerwać podawanie produktu BiResp Spiromax, pacjenta należy zbadać i, jeśli konieczne, rozpocząć inne leczenie. Paradoksalny skurcz oskrzeli reaguje na szybko działający wziewny lek rozszerzający oskrzela i należy od razu go leczyć (patrz punkt 4.8).

### Działania ogólnoustrojowe

Podczas stosowania kortykosteroidów wziewnych, zwłaszcza w dużych dawkach przez długi okres, mogą wystąpić działania ogólnoustrojowe. Te działania są znacznie mniej prawdopodobne podczas leczenia kortykosteroidami wziewnymi niż podczas leczenia kortykosteroidami doustnymi.

Do możliwych objawów ogólnoustrojowych należą: zespół Cushinga, wygląd twarzy charakterystyczny w zespole Cushinga, zahamowanie czynności nadnerczy, opóźnienie wzrastania u dzieci i młodzieży, zmniejszenie gęstości mineralnej kości, zaćma i jaskra oraz rzadziej szereg objawów psychicznych lub zmian zachowania, w tym pobudzenie psychoruchowe, zaburzenia snu, niepokój, depresja lub agresja (zwłaszcza u dzieci) (patrz punkt 4.8).

Zaleca się regularne kontrolowanie wzrostu u dzieci długotrwale leczonych kortykosteroidami wziewnymi. Jeśli wzrost jest spowolniony, należy powtórnie ocenić leczenie w celu zmniejszenia dawki wziewnego kortykosteroidu, jeśli to możliwe, do najmniejszej dawki zapewniającej skuteczną kontrolę astmy. Należy starannie rozważyć korzyści z leczenia kortykosteroidami oraz możliwe ryzyko zahamowania wzrostu. Ponadto należy rozważyć skierowanie pacjenta do pediatry specjalizującego się w leczeniu chorób układu oddechowego.

Ograniczone dane z długoterminowych badań wskazują, że większość dzieci i młodzieży leczonych budezonidem wziewnym ostatecznie osiąga w wieku dorosłym swój docelowy wzrost. Jednakże zaobserwowano początkowe, niewielkie, ale przemijające zmniejszenie wzrostu (około 1 cm). Zwykle występuje w pierwszym roku leczenia.

#### *Zaburzenia widzenia*

Zaburzenie widzenia może wystąpić w wyniku ogólnoustrojowego i miejscowego stosowania kortykosteroidów. Jeżeli u pacjenta wystąpią takie objawy jak nieostre widzenie lub inne zaburzenia widzenia, należy rozważyć skierowanie go do okulisty w celu ustalenia możliwych przyczyn, do których może należeć zaćma, jaskra lub rzadkie choroby, takie jak centralna chorioretinopatia surowicza (CSCR), którą notowano po ogólnoustrojowym i miejscowym stosowaniu kortykosteroidów.

#### Wpływ na gęstość kości

Należy wziąć pod uwagę potencjalny wpływ na gęstość kości, szczególnie u pacjentów przyjmujących duże dawki przez dłuższe okresy, u których występują również czynniki ryzyka osteoporozy.

Długoterminowe badania z zastosowaniem wziewnego budezonidu w średnich dobowych dawkach 400 mikrogramów (dawka odmierzona) u dzieci lub w dobowych dawkach 800 mikrogramów (dawka odmierzona) u dorosłych nie wykazały znaczącego wpływu na gęstość mineralną kości. Nie ma informacji dotyczących wpływu preparatu złożonego ze stałych dawek budezonidu i formoterolu fumaranu dwuwodnego w większych dawkach.

#### Czynność nadnerczy

W czasie zmiany na leczenie skojarzone produktem złożonym z ustalonych dawek budezonidu i formoterolu fumaranu należy zachować ostrożność, jeśli istnieje jakikolwiek powód, by przypuszczać, że czynność nadnerczy jest zaburzona w wyniku wcześniejszego leczenia steroidami o działaniu ogólnoustrojowym.

Korzyści z leczenia wziewnym budezonidem obejmują zwykle zminimalizowanie zapotrzebowania na steroidy doustne, ale u pacjentów, u których zmienia się leczenie ze steroidów doustnych, może nadal istnieć ryzyko zaburzenia czynności nadnerczy przez dłuższy okres. Po przerwaniu leczenia steroidami doustnymi powrót czynności nadnerczy do normy może zająć dużo czasu i dlatego u pacjentów stosujących steroidy doustne, u których zmienia się leczenie na budezonid wziewny, może istnieć ryzyko zaburzenia czynności nadnerczy przez dłuższy okres. W takich okolicznościach należy regularnie monitorować czynność osi podwzgórze-przysadka-nadnercza (HPA).

#### Duże dawki kortykosteroidów

Długotrwałe leczenie wziewnymi kortykosteroidami w dużych dawkach, w szczególności większych od dawek zalecanych, może spowodować klinicznie istotne zahamowanie czynności nadnerczy. Dlatego w okresach stresu, takich jak ciężkie infekcje lub przed planowanym zabiegiem chirurgicznym, należy rozważyć dodatkowe podanie kortykosteroidów ogólnoustrojowych. Szybkie zmniejszenie dawki steroidów może wywołać ostry przełom nadnerczowy. Objawy przedmiotowe i podmiotowe, które mogą wystąpić podczas ostrego przełomu nadnerczowego są zwykle niezbyt wyraźne, ale mogą to być: utrata łaknienia, ból brzucha, zmniejszenie masy ciała, zmęczenie, ból głowy, nudności, wymioty, zaburzenia świadomości, drgawki, niedociśnienie tętnicze i hipoglikemia.

Nie należy nagle przerywać leczenia uzupełniającego steroidami ogólnoustrojowymi lub wziewnym budezonidem.

### Zmiana z leczenia doustnego

Podczas zmiany leczenia doustnego na leczenie produktem złożonym zawierającym budezonid i formoterolu fumaranu w ustalonych dawkach zwykle działanie ogólnoustrojowe steroidów jest słabsze, co może powodować wystąpienie objawów alergicznych lub zapalenia stawów, takich jak zapalenie błony śluzowej nosa, wyprysk oraz ból mięśni i stawów. W takiej sytuacji należy rozpocząć specjalne leczenie. Ogólnie niewystarczające działanie glikokortykosteroidów należy podejrzewać, jeżeli, w rzadkich przypadkach, wystąpią takie objawy, jak zmęczenie, ból głowy, nudności i wymioty. W takich przypadkach czasami konieczne jest tymczasowe zwiększenie dawki doustnych glikokortykosteroidów.

### Infekcje jamy ustnej

W celu zminimalizowania ryzyka zakażenia drożdżakami *Candida* jamy ustnej i gardła, pacjenta należy poinstruować, aby po inhalacji dawki wypłukali jamę ustną wodą. W razie wystąpienia pleśniawek w jamie ustnej i gardle pacjent powinien również płukać jamę ustną wodą po każdej doraźnej inhalacji.

### Zapalenie płuc u pacjentów z POChP

U pacjentów z POChP otrzymujących wziewne kortykosteroidy zaobserwowano zwiększenie częstości występowania zapalenia płuc, w tym zapalenia płuc wymagającego hospitalizacji. Istnieją pewne dowody na zwiększone ryzyko wystąpienia zapalenia płuc wraz ze zwiększeniem dawki steroidów, ale nie zostało to jednoznacznie wykazane we wszystkich badaniach.

Nie ma jednoznacznych dowodów klinicznych na różnice między produktami zawierającymi wziewne kortykosteroidy, dotyczące stopnia ryzyka występowania zapalenia płuc.

Lekarze powinni szczególnie wnikliwie obserwować pacjentów z POChP, czy nie rozwija się u nich zapalenie płuc, ponieważ kliniczne objawy takich zakażeń oraz zaostrzenia POChP często się nakładają.

Do czynników ryzyka zapalenia płuc u pacjentów z POChP należą aktualne palenie tytoniu, starszy wiek, niski wskaźnik masy ciała (BMI) i ciężka postać POChP.

### Interakcje z innymi produktami leczniczymi

Należy unikać jednoczesnego leczenia itrakonazolem, rytonawirem lub innymi silnymi inhibitorami CYP3A4 (patrz punkt 4.5). Jeżeli nie jest to możliwe, przerwa między podaniem wchodzących w interakcje produktów leczniczych powinna być jak najdłuższa. U pacjentów stosujących silne inhibitory CYP3A4 nie zaleca się stosowania produktu złożonego z ustalonych dawek budezonidu i formoterolu fumaranu.

### Ostrożność w przypadku szczególnych chorób

Skojarzenie budezonidu i formoterolu fumaranu dwuwodnego w ustalonych dawkach należy podawać ostrożnie pacjentom z nadczynnością tarczycy, guzem chromochłonnym nadnerczy, cukrzycą, nieleczoną hipokaliemią, przerostową kardiomiopatią z zawężeniem drogi odpływu, idiopatycznym podzastawkowym zwężeniem aorty, ciężkim nadciśnieniem tętniczym, tętniakiem lub innymi ciężkimi chorobami układu krążenia, takimi jak niedokrwienność serca, tachyarytmia lub ciężka niewydolność serca.

Należy zachować ostrożność podczas leczenia pacjentów z wydłużonym odstępem QTc. Sam formoterol może powodować wydłużenie odstępów QTc.



Konieczność stosowania i dawkę wziewnych kortykosteroidów należy ponownie ocenić u pacjentów z aktywną lub nieaktywną gruźlicą płuc, zakażeniami grzybiczymi i wirusowymi dróg oddechowych.

U pacjentów z cukrzycą należy rozważyć konieczność dodatkowych kontroli stężenia glukozy we krwi.

#### Agoniści receptora $\beta_2$ -adrenergicznego

Potencjalnie ciężka hipokaliemia może być wynikiem stosowania dużych dawek agonistów receptora  $\beta_2$ -adrenergicznego. Jednoczesne leczenie agonistami receptora  $\beta_2$ -adrenergicznego i produktami leczniczymi, które mogą wywołać hipokaliemię lub nasilać działanie hipokaliemiczne, np. pochodnymi ksantyny, steroidami i diuretykami, może nasilać hipokaliemiczne działanie agonisty receptora  $\beta_2$ -adrenergicznego.

Leczenie agonistami receptora  $\beta_2$ -adrenergicznego może spowodować zwiększenie stężenia insuliny, wolnych kwasów tłuszczowych, glicerolu i ciał ketonowych we krwi.

Szczególną ostrożność zaleca się u pacjentów z niestabilną astmą, którzy stosują zmienne dawki doraźnych leków rozszerzających oskrzela, u pacjentów z ostrą, ciężką astmą, gdyż związane z tym ryzyko może się zwiększyć wskutek niedotlenienia narządów i tkanek oraz w innych sytuacjach, w których ryzyko hipokaliemii jest zwiększone. W takich przypadkach zaleca się kontrolę stężenia potasu w surowicy krwi.

#### Substancje pomocnicze

Ten produkt leczniczy zawiera laktozę. Produkt leczniczy nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, brakiem laktazy lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

### **4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji**

#### Interakcje farmakokinetyczne

Silne inhibitory CYP3A4 (np. ketokonazol, itraconazol, worykonazol, pozakonazol, klarytromycyna, telitromycyna, nefazodon i inhibitory proteazy wirusa HIV) mogą znacznie zwiększać stężenie budezonidu w osoczu krwi i należy unikać ich równoczesnego stosowania. Jeżeli nie jest to możliwe, przerwa pomiędzy podaniem inhibitora i budezonidu powinna być jak najdłuższa (patrz punkt 4.4). U pacjentów stosujących silne inhibitory CYP3A4 nie zaleca się leczenia podtrzymującego i leczenia doraźnego z zastosowaniem skojarzenia budezonidu i formoterolu fumaranu dwuwodnego w ustalonych dawkach.

Silny inhibitor CYP3A4, ketokonazol, w dawce 200 mg raz na dobę zwiększał średnio sześciokrotnie stężenie w osoczu równocześnie podawanego doustnie budezonidu (pojedyncza dawka 3 mg). Kiedy ketokonazol podawano po 12 godzinach od podania budezonidu, stężenie zwiększało się średnio tylko trzykrotnie, co wskazuje, że rozdzielenie czasu podawania może zmniejszyć wzrost stężenia w osoczu krwi. Ograniczone dane na temat tej interakcji w przypadku dużych dawek wziewnego budezonidu wskazują na to, że może wystąpić znaczne zwiększenie stężeń w osoczu krwi (średnio czterokrotne), jeżeli itraconazol w dawce 200 mg raz na dobę jest podawany równocześnie z wziewnym budezonidem (w pojedynczej dawce 1000 mikrogramów).

Spodziewane jest, że jednoczesne podawanie inhibitorów CYP3A, w tym produktów zawierających kobicystat, zwiększy ryzyko ogólnoustrojowych działań niepożądanych. Należy unikać jednoczesnego stosowania leków, chyba że korzyść przewyższa zwiększone ryzyko ogólnoustrojowych działań niepożądanych związanych ze stosowaniem glikokortykosteroidów; w takim przypadku pacjenta należy obserwować w celu wykrycia ogólnoustrojowych działań glikokortykosteroidów.

## Interakcje farmakodynamiczne

Leki blokujące receptory beta-adrenergiczne mogą osłabiać lub hamować działanie formoterolu. Dlatego skojarzenia budezonidu i formoterolu fumaranu dwuwodnego w ustalonej dawce nie należy podawać jednocześnie z lekami blokującymi receptory beta-adrenergiczne (w tym w postaci kropli do oczu), chyba że istnieją ważne powody uzasadniające ich zastosowanie.

Równoczesne leczenie chinidyną, dyzopiramidem, prokainamidem, fenotiazynami, lekami przeciwhistaminowymi (terfenadyna) i trójpierścieniowymi lekami przeciwdepresyjnymi może wydłużyć odstęp QTc i zwiększyć ryzyko arytmii komorowych.

Ponadto L-Dopa, L-tyroksyna, oksytocyna i alkohol mogą zmniejszać tolerancję mięśnia sercowego na  $\beta_2$ -sympatykomimetyki.

Równoczesne leczenie inhibitorami monoaminooksydazy, w tym produktami leczniczymi o podobnych właściwościach, takimi jak furazolidon i prokarbazyna, może wywołać reakcje nadciśnieniowe.

Istnieje zwiększone ryzyko zaburzeń rytmu serca u pacjentów poddawanych równocześnie znieczuleniu węglowodorami halogenowymi.

Równoczesne stosowanie innych beta-adrenergicznych produktów leczniczych i przeciwocholinergicznych produktów leczniczych może mieć potencjalne dodatkowe działanie rozszerzające oskrzela.

Hipokaliemia może zwiększać skłonność do zaburzeń rytmu serca u pacjentów leczonych glikozydami nasercowymi.

Nie zaobserwowano interakcji budezonidu i formoterolu z innymi produktami leczniczymi stosowanymi w leczeniu astmy.

## Dzieci i młodzież

Badania dotyczące interakcji przeprowadzono wyłącznie u dorosłych.

## **4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację**

### Ciąża

Nie ma dostępnych danych klinicznych dotyczących wpływu na ciążę leczenia skojarzeniem budezonidu i formoterolu fumaranu dwuwodnego w ustalonych dawkach lub jednoczesnego leczenia formoterolem i budezonidem. Dane z badania dotyczącego rozwoju zarodka i płodu u szczurów nie wykazały żadnego dodatkowego wpływu wynikającego z zastosowania skojarzenia leków.

Nie ma wystarczających danych dotyczących stosowania formoterolu u kobiet w ciąży. W badaniach na zwierzętach formoterol powodował działania niepożądane w badaniach dotyczących reprodukcji przy bardzo dużej ekspozycji ogólnoustrojowej (patrz punkt 5.3).

Dane dotyczące około 2000 zastosowań produktu w okresie ciąży nie wskazują na zwiększone ryzyko teratogenne związane ze stosowaniem wziewnego budezonidu. W badaniach na zwierzętach wykazano, że glikokortykosteroidy powodują wady rozwojowe (patrz punkt 5.3). Nie wydaje się, aby było to istotne dla ludzi przyjmujących zalecane dawki.

W badaniach na zwierzętach stwierdzono również udział nadmiernych ilości glikokortykosteroidów w okresie prenatalnym w zwiększonym ryzyku wewnątrzmacicznego opóźnienia rozwoju, chorób sercowo-naczyniowych u dorosłych oraz trwałych zmianach w gęstości receptorów

glikokortykosteroidowych, obrocie neuroprzekazników oraz w zachowaniu przy ekspozycjach poniżej teratogennego zakresu dawek.

Leczenie skojarzeniem budezonidu i formoterolu fumaranu dwuwodnego w ustalonych dawkach należy stosować w okresie ciąży tylko wtedy, gdy korzyści przeważają nad potencjalnym ryzykiem. Należy stosować najmniejszą skuteczną dawkę budezonidu konieczną do zapewnienia odpowiedniej kontroli astmy.

#### Karmienie piersią

Budezonid przenika do mleka ludzkiego. Jednakże w dawkach terapeutycznych nie należy oczekiwać żadnego wpływu na karmione piersią dziecko. Nie wiadomo, czy formoterol przenika do mleka kobiecego. U szczurów wykryto niewielkie ilości formoterolu w mleku samicy. Podawanie skojarzenia budezonidu i formoterolu fumaranu dwuwodnego w ustalonych dawkach kobietom karmiącym piersią należy wziąć pod uwagę tylko wtedy, gdy oczekiwane korzyści dla matki przeważają nad możliwym ryzykiem dla dziecka.

#### Płodność

Nie ma dostępnych danych dotyczących potencjalnego wpływu budezonidu na płodność. Badania na zwierzętach dotyczące wpływu na reprodukcję wykazały niewielkie zmniejszenie płodności u samców szczurów po ekspozycji ogólnoustrojowej na duże dawki formoterolu (patrz punkt 5.3).

### **4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn**

BiResp Spiromax nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

### **4.8 Działania niepożądane**

#### Posumowanie profilu bezpieczeństwa

BiResp Spiromax zawiera zarówno budezonid, jak i formoterol, dlatego mogą wystąpić takie same działania niepożądane, które zgłaszano dla tych substancji. Nie zaobserwowano zwiększonej częstości występowania działań niepożądanych podczas równoczesnego podawania obydwu substancji. Najczęstszymi działaniami niepożądanymi są farmakologicznie przewidywalne działania niepożądane leczenia agonistami receptora  $\beta_2$ -adrenergicznego, takie jak drżenie i kołatanie serca. Mają one łagodne nasilenie i zwykle ustępują w ciągu kilku dni leczenia. W trwającym 3 lata badaniu klinicznym z zastosowaniem budezonidu w POChP, zasinienia na skórze i zapalenie płuc występowały z częstością odpowiednio 10% i 6% w porównaniu z 4% i 3% w grupie przyjmującej placebo (odpowiednio  $p < 0,001$  oraz  $p < 0,01$ ).

#### Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Działania niepożądane, które były związane ze stosowaniem budezonidu lub formoterolu, przedstawiono poniżej i wymieniono według klasyfikacji układów i narządów oraz częstości występowania. Częstość występowania określono następująco: bardzo często ( $\geq 1/10$ ), często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ), niezbyt często ( $\geq 1/1\ 000$  do  $< 1/100$ ), rzadko ( $\geq 1/10\ 000$  do  $< 1/1\ 000$ ), bardzo rzadko ( $< 1/10\ 000$ ) i nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

<b>Klasyfikacja układów i narządów</b>	<b>Częstość</b>	<b>Działania niepożądane</b>
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Często	Zakażenia drożdżakami Candida jamy ustnej i gardła, zapalenie płuc (u pacjentów z POChP)

Zaburzenia układu immunologicznego	Rzadko	Natychmiastowe i opóźnione reakcje nadwrażliwości, np. wysypka, pokrzywka, świąd, zapalenie skóry, obrzęk naczynioruchowy i reakcja anafilaktyczna
Zaburzenia endokrynologiczne	Bardzo rzadko	Zespół Cushinga, zahamowanie czynności nadnerczy, opóźnienie wzrastania, zmniejszenie gęstości mineralnej kości
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Rzadko	Hipokaliemia
	Bardzo rzadko	Hiperglikemia
Zaburzenia psychiczne	Niezbyt często	Agresja, pobudzenie psychoruchowe, lęk, zaburzenia snu
	Bardzo rzadko	Depresja, zmiany w zachowaniu (głównie u dzieci)
Zaburzenia układu nerwowego	Często	Ból głowy, drżenie
	Niezbyt często	Zawroty głowy
	Bardzo rzadko	Zaburzenia smaku
Zaburzenia oka	Bardzo rzadko	Zaćma i jaskra
	Niezbyt często	Nieostre widzenie (patrz także punkt 4.4.)
Zaburzenia serca	Często	Kołatanie serca
	Niezbyt często	Tachykardia
	Rzadko	Zaburzenia rytmu serca, np. migotanie przedsionków, tachykardia nadkomorowa, skurcze dodatkowe
	Bardzo rzadko	Dusznicza bolesna. Wydłużenie odstępu QTc
Zaburzenia naczyniowe	Bardzo rzadko	Zmiany ciśnienia krwi
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Często	Łagodne podrażnienie gardła, kaszel, dysfonia, w tym chryпка
	Rzadko	Skurcz oskrzeli
	Bardzo rzadko	Paradoksalny skurcz oskrzeli
Zaburzenia żołądka i jelit	Niezbyt często	Nudności
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Niezbyt często	Zasinienia
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Niezbyt często	Skurcze mięśni

#### Opis wybranych działań niepożądanych

Zakażenie drożdżakami *Candida* jamy ustnej i gardła spowodowane jest osadzeniem się substancji czynnej. Zalecenie pacjentom płukania jamy ustnej wodą po każdej dawce zminimalizuje to ryzyko. Zakażenie drożdżakami *Candida* jamy ustnej i gardła zwykle reaguje na miejscowe leczenie przeciwwgrzybicze bez konieczności odstawienia kortykosteroidu wziewnego.

Bardzo rzadko, rzadziej niż u 1 osoby na 10 000, może wystąpić paradoksalny skurcz oskrzeli z natychmiastowym nasileniem świszczącego oddechu i dusznością po przyjęciu dawki. Paradoksalny skurcz oskrzeli reaguje na szybko działające wziewne leki rozszerzające oskrzela i należy od razu go leczyć. Należy natychmiast przerwać podawanie produktu BiResp Spiromax, ocenić stan pacjenta i, jeśli konieczne, rozpocząć leczenie alternatywne (patrz punkt 4.4).

Mogą wystąpić działania ogólnoustrojowe wziewnych kortykosteroidów, zwłaszcza jeśli są one stosowane w dużych dawkach przez długi okres. Wystąpienie tych działań jest dużo mniej prawdopodobne niż podczas stosowania doustnych kortykosteroidów. Do możliwych działań ogólnoustrojowych należą: zespół Cushinga, wygląd twarzy charakterystyczny w zespole Cushinga, zahamowanie czynności nadnerczy, opóźnienie wzrostu u dzieci i młodzieży, zmniejszenie gęstości mineralnej kości, zaćma i jaskra. Może również wystąpić zwiększona podatności na infekcje oraz zaburzenie zdolności przystosowania się do stresu. Działania zależą prawdopodobnie od dawki, czasu

ekspozycji, ekspozycji na przyjmowane jednocześnie lub wcześniej steroidy oraz od indywidualnej wrażliwości.

Leczenie agonistami receptora  $\beta_2$ -adrenergicznego może spowodować zwiększenie stężenia insuliny, wolnych kwasów tłuszczowych, glicerolu i ciał ketonowych we krwi.

#### Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w załączniku V.

### **4.9 Przedawkowanie**

Przedawkowanie formoterolu prawdopodobnie doprowadzi do wystąpienia objawów typowych dla agonistów receptora  $\beta_2$ -adrenergicznego: drżenie, ból głowy, kołatanie serca. Objawy zgłaszane w pojedynczych przypadkach to: tachykardia, hiperglikemia, hipokaliemia, wydłużenie odstępu QTc, arytmia, nudności i wymioty. Wskazane może być leczenie objawowe i podtrzymujące. Dawka 90 mikrogramów podawana w ciągu trzech godzin pacjentom z ostrą obturacją oskrzeli nie powodowała żadnych obaw dotyczących bezpieczeństwa.

Nie oczekuje się, że ostre przedawkowanie budezonidu, nawet w nadmiernych dawkach, będzie stanowić jakikolwiek problem kliniczny. Podczas długotrwałego stosowania nadmiernych dawek mogą wystąpić ogólnoustrojowe działania glikokortykosteroidów, takie jak hiperkortycyzm i zahamowanie czynności nadnerczy.

W razie konieczności przerwania leczenia produktem BiResp Spiromax z powodu przedawkowania jednego ze składników, formoterolu, należy zapewnić leczenie odpowiednim kortykosteroidem wziewnym.

## **5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE**

### **5.1 Właściwości farmakodynamiczne**

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki stosowane w obturacyjnych chorobach dróg oddechowych, leki adrenergiczne i inne leki stosowane w chorobach obturacyjnych dróg oddechowych.

Kod ATC: R03AK07

#### Mechanizm działania i działanie farmakodynamiczne

BiResp Spiromax zawiera formoterol i budezonid, które mają różne sposoby działania i wykazują wzajemne działanie zmniejszające zaostrzenia astmy. Specyficzne właściwości budezonidu i formoterolu pozwalają na stosowanie w skojarzeniu do leczenia podtrzymującego i doraźnego albo do leczenia podtrzymującego astmy. Mechanizm działania obydwu substancji omówiono poniżej.

#### *Budezonid*

Budezonid jest glikokortykosteroidem, który podany wziewnie wykazuje zależne od dawki działanie przeciwzapalne w drogach oddechowych, co powoduje zmniejszenie nasilenia objawów i mniej zaostrzeń astmy. Wziewny budezonid powoduje łżejsze działania niepożądane niż kortykosteroidy ogólnoustrojowe. Dokładny mechanizm odpowiedzialny za działanie przeciwzapalne glikokortykosteroidów nie jest znany.

## *Formoterol*

Formoterol jest selektywnym agonistą receptora  $\beta_2$ -adrenergicznego, który podany wziewnie powoduje szybkie i długo działające rozluźnienie mięśni gładkich oskrzeli u pacjentów z odwracalną obturacją dróg oddechowych. Działanie rozszerzające oskrzela zależy od dawki i występuje w ciągu 1 do 3 minut. Czas trwania działania wynosi co najmniej 12 godzin po przyjęciu pojedynczej dawki.

### Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

#### Astma

##### *Leczenie podtrzymujące budezonidem i formoterolem*

Badania kliniczne z udziałem osób dorosłych wykazały, że dodanie formoterolu do budezonidu łagodzi objawy astmy i poprawia czynność płuc oraz zmniejsza zaostrzenia choroby.

W dwóch trwających 12 tygodni badaniach wpływ budezonidu z formoterolu na czynność płuc był taki sam jak budezonidu i formoterolu stosowanych oddzielnie i był większy niż samego budezonidu. We wszystkich grupach leczenia stosowano w razie potrzeby krótko działającego agonistę receptora  $\beta_2$ -adrenergicznego. Nie zaobserwowano oznak osłabienia działania przeciwastmatycznego z upływem czasu.

Przeprowadzono dwa 12-tygodniowe badania pediatryczne, w których 265 dzieci w wieku od 6 do 11 lat leczono dawką podtrzymującą budezonidu z formoterolem (2 inhalacje 80 mikrogramów + 4,5 mikrograma/inhalację 2 razy na dobę) oraz stosowanym doraźnie krótko działającym agonistą receptora  $\beta_2$ -adrenergicznego. W obydwu badaniach czynność płuc poprawiła się, a lek był dobrze tolerowany w porównaniu z odpowiednią dawką samego budezonidu.

##### *Leczenie podtrzymujące i doraźne budezonidem i formoterolem*

Do 5 prowadzonych metodą podwójnie ślepej próby badań klinicznych włączono łącznie 12 076 pacjentów z astmą (4447 pacjentów przydzielono losowo do grupy otrzymującej leczenie podtrzymujące i doraźne z zastosowaniem budezonidu i formoterolu) na okres od 6 do 12 miesięcy. U pacjentów musiały występować objawy choroby mimo stosowania glikokortykosteroidów wziewnych.

Leczenie podtrzymujące i doraźne z zastosowaniem budezonidu i formoterolu powodowało statystycznie i klinicznie znaczące zmniejszenie liczby ciężkich zaostrzeń choroby we wszystkich porównaniach we wszystkich tych 5 badaniach. Dotyczyło to między innymi porównania stosowania budezonidu i formoterolu w większych dawkach podtrzymujących z terbutaliną jako lekiem stosowanym doraźnie (badanie 735) oraz stosowania budezonidu i formoterolu w takiej samej dawce podtrzymującej z formoterolem albo terbutaliną jako lekiem stosowanym doraźnie (badanie 734) (patrz tabela poniżej). W badaniu 735 czynność płuc, kontrola objawów i zużycie leku stosowanego doraźnie były podobne we wszystkich grupach leczenia. W badaniu 734 kontrola objawów i zużycie leku stosowanego doraźnie były zmniejszone, a czynność płuc uległa poprawie w porównaniu z obydwoma leczeniami porównawczymi. W 5 badaniach razem, pacjenci otrzymujący budezonid i formoterol w leczeniu podtrzymującym i doraźnym nie stosowali, przeciętnie, żadnych inhalacji łagodzących objawy, przez 57% dni leczenia. Nie zauważono oznak rozwoju tolerancji z upływem czasu.

## Przegląd ciężkich zaostrzeń choroby w badaniach klinicznych

Nr badania Czas trwania	Grupy leczenia	N	Ciężkie zaostrzenia <sup>a</sup>	
			Zdarzeń/ pacjent-rok	Zdarzeń/ pacjent-rok
Badanie 735 6 miesięcy	<b>Budezonid i formoterolu fumaran dwuwodny 160/4,5 µg dwa razy na dobę + w razie potrzeby</b>	<b>1103</b>	<b>125</b>	<b>0,23<sup>b</sup></b>
	<b>Budezonid i formoterolu fumarana dwuwodny 320/9 µg dwa razy na dobę + terbutalina 0,4 mg w razie potrzeby</b>	1099	173	0,32
	<b>Salmaterol i flutykazon 2 x 25/125 µg dwa razy na dobę + terbutalina 0,4 mg w razie potrzeby</b>	1119	208	0,38
Badanie 734 12 miesięcy	<b>Budezonid i formoterolu fumaran dwuwodny 160/4,5 µg dwa razy na dobę + w razie potrzeby</b>	<b>1107</b>	<b>194</b>	<b>0,19<sup>b</sup></b>
	<b>Budezonid i formoterolu fumaran dwuwodny 160/4,5 µg dwa razy na dobę + formoterol 4,5 µg w razie potrzeby</b>	1137	296	0,29
	<b>Budezonid i formoterolu fumaran dwuwodny 160/4,5 µg dwa razy na dobę + terbutalina 0,4 mg w razie potrzeby</b>	1138	377	0,37

<sup>a</sup> Hospitalizacja/leczenie w szpitalnym oddziale ratunkowym lub leczenie steroidami doustnymi

<sup>b</sup> Zmniejszenie częstości zaostrzeń choroby jest statystycznie istotne (wartość  $p < 0,01$ ) dla obydwu porównań

W 2 innych badaniach z udziałem pacjentów, którzy musieli skontaktować się z lekarzem z powodu ostrych objawów astmy, budezonid i formoterol powodował szybkie i skuteczne złagodzenie zwiężenia oskrzeli, podobne do salbutomolu i formoterolu.

### POChP

W dwóch trwających 12 miesięcy badaniach oceniano wpływ na czynność płuc i częstość zaostrzeń choroby (zdefiniowanych jako cykle podawania steroidów doustnych i (lub) antybiotyków i (lub) hospitalizacji) u pacjentów z ciężką postacią POChP. Mediana dla wartości FEV<sub>1</sub> podczas włączenia do badań wynosiła 36% wartości należącej. Średnia liczba zaostrzeń w ciągu jednego roku (zdefiniowana jak powyżej) była znacznie mniejsza w przypadku budezonidu i formoterolu w porównaniu z leczeniem samym formoterolem lub placebo (średnia wartość 1,4 w porównaniu z wartością 1,8-1,9 w grupie placebo i formoterolu). Średnia liczba dni, w czasie których pacjent przyjmował doustne kortykosteroidy, w okresie tych 12 miesięcy była nieznacznie mniejsza w grupie przyjmującej budezonid i formoterol (7-8 dni/pacjenta/rok w porównaniu z 11-12 i 9-12 dniami w grupach odpowiednio z placebo i formoterolem). Pod względem zmiany parametrów czynności płuc, takich jak wartość FEV<sub>1</sub>, skojarzenie budezonidu i formoterolu nie było lepsze od leczenia samym formoterolem.

### Szczytowy przepływ wdechowy przez aparat Spiromax

Przeprowadzono randomizowane, prowadzone metodą otwartej próby badanie z placebo z udziałem dzieci i młodzieży z astmą (w wieku 6 do 17 lat), osób dorosłych z astmą (w wieku 18 do 45 lat), osób dorosłych z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP - w wieku > 50 lat) oraz zdrowych ochotników (w wieku 18 do 45 lat) w celu oceny szczytowego przepływu wdechowego (PIFR) oraz innych związanych z inhalacją parametrów po inhalacji wykonanej aparatem Spiromax (zawierającym placebo) w porównaniu z inhalacją wykonaną już dostępnym na rynku inhalatorem proszkowym zawierającym wiele dawek suchego proszku (zawierającym placebo). Oceniano również W tych grupach uczestników oceniano również wpływ szczegółowego szkolenia dotyczącego techniki inhalacji suchego proszku na szybkość i objętość inhalacji. Dane z badania wskazują, że niezależnie od wieku i ciężkości choroby zasadniczej, dzieci, młodzież i osoby dorosłe z astmą, jak również pacjenci z POChP, były zdolne osiągnąć przepływy wdechowe za pomocą aparatu Spiromax podobne do tych uzyskiwanych za pomocą dostępnych na rynku inhalatorów proszkowych z wieloma dawkami suchego proszku. Średnie wartości PIFR osiągnięte przez pacjentów z astmą lub POChP wynosiły ponad 60 l/min, co stanowi wartość przepływu, przy której obydwa badane aparaty mogą dostarczyć do płuc porównywalne ilości leku. U bardzo niewielu pacjentów wartości PIFR wynosiły poniżej

40 l/min; wydaje się, że przypadki, gdy wartości PIFR wynosiły mniej niż 40 l/min, nie są zależne od wieku lub stopnia ciężkości choroby.

## 5.2 Właściwości farmakokinetyczne

### Wchłanianie

Wykazano, że skojarzenie ustalonych dawek budezonidu i formoterolu oraz odpowiednie produkty zawierające jedną substancję czynną są biorównoważne pod względem ekspozycji ogólnoustrojowej odpowiednio na budezonid i formoterol. Mimo to zaobserwowano niewielkie zwiększenie hamowania czynności nadnerczy po podaniu produktu złożonego, w porównaniu z produktami zawierającymi jedną substancję czynną. Uważa się, że ta różnica nie ma żadnego wpływu na bezpieczeństwo kliniczne.

Nie ma dowodów na interakcje farmakokinetyczne pomiędzy budezonidem i formoterolem.

Parametry farmakokinetyczne dla odpowiednich substancji były porównywalne po podaniu budezonidu i formoterolu w postaci pojedynczych produktów lub produktu złożonego. Dla budezonidu wartość AUC była nieznacznie większa, wchłanianie szybsze, a maksymalne stężenie w osoczu krwi większe po podaniu skojarzenia leków w ustalonych dawkach. Dla formoterolu maksymalne stężenie w osoczu krwi było podobne po podaniu produktu złożonego. Wziewny budezonid jest szybko wchłaniany, a maksymalne stężenie w osoczu krwi występuje w ciągu 30 minut po inhalacji. W badaniach średnia depozycja budezonidu w płucach po inhalacji leku za pomocą inhalatora proszkowego wynosi od 32% do 44% dostarczonej dawki. Ogólnoustrojowa biodostępność wynosi w przybliżeniu 49% podanej dawki. U dzieci w wieku od 6 do 16 lat, depozycja leku w płucach mieściła się w takim samym zakresie jak u osób dorosłych po podaniu takiej samej dawki. Nie oznaczono uzyskanych stężeń w osoczu krwi.

Wziewny formoterol jest szybko wchłaniany, a maksymalne stężenie w osoczu krwi występuje w ciągu 10 minut po inhalacji. W badaniach średnia depozycja formoterolu w płucach po inhalacji za pomocą inhalatora proszkowego wynosi od 28% do 49% dostarczonej dawki. Ogólnoustrojowa biodostępność wynosi około 61% dostarczonej dawki.

### Dystrybucja

Wiązanie z białkami osocza wynosi około 50% w przypadku formoterolu oraz 90% w przypadku budezonidu. Objętość dystrybucji wynosi około 4 l/kg dla formoterolu oraz 3 l/kg dla budezonidu. Formoterol jest inaktywowany w reakcjach sprzęgania (powstają aktywne O-demetylowane i deformylowane metabolity, ale zauważa się je głównie jako nieaktywne produkty sprzęgania). Budezonid podlega w dużym stopniu (około 90%) biotransformacji podczas pierwszego przejścia przez wątrobę do metabolitów o małej aktywności glikokortykosteroidowej. Aktywność glikokortykosteroidowa głównych metabolitów, 6-beta-hydroksy-budezonidu i 16-alfa-hydroksy-prednizolonu jest mniejsza niż 1% tej odnoszącej się do budezonidu. Nie ma oznak jakichkolwiek interakcji metabolicznych ani jakichkolwiek reakcji między formoterolem i budezonidem.

### Eliminacja

Większa część dawki formoterolu jest przekształcana w wyniku metabolizmu wątrobowego, a następnie wydalana przez nerki. Po inhalacji 8% do 13% dostarczonej dawki formoterolu jest wydalane w postaci niezmetabolizowanej w moczu. Formoterol ma duży klirens ogólnoustrojowy (około 1,4 l/min), a końcowy okres półtrwania eliminacji wynosi średnio 17 godzin.

Budezonid jest eliminowany w wyniku metabolizmu katalizowanego głównie przez enzym CYP3A4. Metabolity budezonidu są wydalane w takiej postaci lub w postaci sprzężonej w moczu. Tylko niewielkie ilości niezmienionego budezonidu wykryto w moczu. Budezonid ma duży klirens ogólnoustrojowy (około 1,2 l/min), zaś okres półtrwania eliminacji z osocza krwi po podaniu dożylnym wynosi średnio 4 godziny.



## Zależności farmakokinetyczno-farmakodynamiczne

Farmakokinetyka budezonidu lub formoterolu u dzieci i pacjentów z niewydolnością nerek nie jest znana. U pacjentów z chorobą wątroby ekspozycja na budezonid i formoterol może być zwiększona.

## Profil farmakokinetyczny produktu BiResp Spiromax

W badaniach nad farmakokinetyką z blokadą węglową i bez blokady węglem aktywowanym BiResp Spiromax oceniano, porównując go z alternatywnym i dopuszczonym do obrotu produktem wziewnym stanowiącym skojarzenie ustalonych dawek takich samych substancji czynnych, budezonidu i formoterolu i wykazano, że jest on równoważny zarówno pod względem ekspozycji ogólnoustrojowej (bezpieczeństwo), jak i depozycji w płucach (skuteczność).

## Liniowość lub nieliniowość

Ekspozycja ogólnoustrojowa na budezonid i formoterol wykazuje liniową zależność z zastosowaną dawką.

### **5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie**

Toksyczność zaobserwowana w badaniach prowadzonych na zwierzętach z zastosowaniem budezonidu i formoterolu, podawanych w skojarzeniu lub oddzielnie, była związana ze zwiększonym działaniem farmakologicznym.

W badaniach dotyczących reprodukcji u zwierząt wykazano, że kortykosteroidy, takie jak budezonid, powodują wady rozwojowe (rozszczip podniebienia, wady rozwojowe kośćca). Jednakże wydaje się, że wyniki badań na zwierzętach nie mają istotnego znaczenia dla ludzi stosujących zalecane dawki. Badania dotyczące reprodukcji u zwierząt z zastosowaniem formoterolu wykazały nieco zmniejszoną płodność u samców szczurów po dużych ekspozycjach ogólnoustrojowych oraz straty w implantacji, jak również zmniejszoną wczesną przeżywalność po urodzeniu i mniejszą urodzeniową masę ciała po znacznie większych ekspozycjach ogólnoustrojowych niż te osiągnięte w warunkach klinicznych. Jednakże wydaje się, że te wyniki badań prowadzonych na zwierzętach nie mają istotnego znaczenia dla ludzi.

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

Laktoza jednowodna.

### **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Nie dotyczy.

### **6.3 Okres ważności**

3 lata

Po otwarciu opakowania foliowego: 6 miesięcy

### **6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania**

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C  
Zamykać nasadkę ustnika po wyjęciu z opakowania foliowego.

### **6.5 Rodzaj i zawartość opakowania**

Inhalator jest biały i ma półprzezroczysta nasadkę ustnika w kolorze czerwonego wina. Części inhalatora mające kontakt z lekiem i błoną śluzową są wykonane z akrylonitrylo-butadieno-styrenu (ABS), polietylenu (PE) oraz polipropylenu (PP). Każdy inhalator zawiera 120 dawek i jest zawinięty w foliowe opakowanie.

Opakowanie zawiera 1, 2 lub 3 inhalatory.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

#### **6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania**

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

#### **7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

Teva Pharma B.V.  
Swensweg 5, 2031GA Haarlem  
Holandia

#### **8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

EU/1/14/921/001

EU/1/14/921/002

EU/1/14/921/003

#### **9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 28 kwietnia 2014

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 8 kwietnia 2019

#### **10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>.

## 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

BiResp Spiromax 320 mikrogramów/9 mikrogramów, proszek do inhalacji

## 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda dostarczona dawka (dawka opuszczająca ustnik aparatu Spiromax) zawiera 320 mikrogramów budezonidu oraz 9 mikrogramów formoterolu fumaranu dwuwodnego.

Odpowiada to dawce odmierzonej zawierającej 400 mikrogramów budezonidu i 12 mikrogramów formoterolu fumaranu dwuwodnego.

Substancje pomocnicze o znanym działaniu:

Każda dawka zawiera około 10 miligramów laktozy (w postaci jednowodnej)

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

## 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Proszek do inhalacji.

Biały proszek.

Biały inhalator z półprzezroczystą nasadką ustnika w kolorze czerwonego wina.

## 4. SZCZEGÓLWE DANE KLINICZNE

### 4.1 Wskazania do stosowania

BiResp Spiromax jest wskazany do stosowania wyłącznie u dorosłych w wieku co najmniej 18 lat.

#### Astma

BiResp Spiromax jest wskazany w regularnym leczeniu astmy, w którym właściwe jest stosowanie leczenia skojarzonego (wziewnego kortykosteroidu i długo działającego agonisty receptora  $\beta_2$ -adrenergicznego):

- u pacjentów z niedostateczną kontrolą wziewnymi kortykosteroidami i przyjmowanymi doraźnie wziewnymi krótko działającymi agonistami receptora  $\beta_2$ -adrenergicznego.
- lub
- u pacjentów z odpowiednią już kontrolą zarówno wziewnymi kortykosteroidami, jak i długo działającymi agonistami receptora  $\beta_2$ -adrenergicznego.

#### POChP

Leczenie objawowe pacjentów z POChP z natężoną objętością wydechową pierwszosekundową ( $FEV_1$ ) < 70% wartości należnej (po podaniu leku rozszerzającego oskrzela) i powtarzającymi się zaostrzeniami choroby w wywiadzie, u których występują znaczące objawy pomimo regularnego leczenia długo działającymi lekami rozszerzającymi oskrzela.

### 4.2 Dawkowanie i sposób podawania

## Dawkowanie

### Astma

BiResp Spiromax nie jest przeznaczony do początkowego leczenia astmy.

BiResp Spiromax nie jest właściwym lekiem dla pacjentów dorosłych jedynie z łagodną postacią astmy, która nie jest odpowiednio kontrolowana kortykosteroidami wziewnymi i stosowanymi doraźnie, krótko działającymi agonistami receptora  $\beta_2$ -adrenergicznego.

Dawkę produktu BiResp Spiromax ustala się indywidualnie i dostosowuje do ciężkości choroby. Należy to wziąć pod uwagę nie tylko w czasie rozpoczynania leczenia skojarzonego produktami leczniczymi, ale również podczas dostosowywania dawki podtrzymującej. Jeżeli u pacjenta jest konieczne zastosowanie skojarzenia leków w dawkach innych niż zawarte w inhalatorze, należy przepisać odpowiednie dawki agonistów receptora  $\beta_2$ -adrenergicznego i (lub) kortykosteroidów podawanych za pomocą oddzielnych inhalatorów.

Jeżeli objawy astmy są kontrolowane, można rozważyć stopniowe zmniejszanie dawki produktu BiResp Spiromax. Lekarz przepisujący lek powinien regularnie oceniać stan pacjentów, aby dawka produktu BiResp Spiromax pozostała optymalna. Dawkę należy stopniowo zmniejszać do najmniejszej dawki zapewniającej skuteczną kontrolę objawów.

Kiedy właściwe jest zmniejszenie dawki do mniejszej niż dostępna w produkcie BiResp Spiromax, konieczna jest zmiana produktu na inny, zawierający skojarzenie budesonidu i formoterolu fumaranu w ustalonych dawkach, ale z mniejszą dawką kortykosteroidu wziewnego. Po uzyskaniu długotrwałej kontroli objawów za pomocą najmniejszej zalecanej dawki, następnym krokiem może być próba zastosowania samego wziewnego kortykosteroidu.

W normalnej praktyce, po osiągnięciu kontroli objawów podczas stosowania produktu w mniejszej dawce dwa razy na dobę, zmniejszanie dawki do mniejszej skutecznej dawki może polegać na podawaniu dawki leku raz na dobę, jeżeli, w opinii lekarza, do utrzymania kontroli konieczny jest długo działający lek rozszerzający oskrzela zamiast sam wziewny kortykosteroid.

Pacjentom należy zalecić, aby zawsze mieli przy sobie oddzielny inhalator z, szybko działającym lekiem rozszerzającym oskrzela do stosowania doraźnego.

#### *Zalecane dawki:*

Dorośli (w wieku co najmniej 18 lat): 1 inhalacja dwa razy na dobę. U niektórych pacjentów może być konieczne zastosowanie maksymalnie do 2 inhalacji dwa razy na dobę.

Zwiększone użycie oddzielnego, szybko działającego leku rozszerzającego oskrzela wskazuje na zaostrzenie choroby podstawowej i konieczna jest ponowna ocena leczenia astmy.

BiResp Spiromax 320 mikrogramów/9,0 mikrogramów należy stosować wyłącznie w leczeniu podtrzymującym.. Dostępny jest produkt BiResp Spiromax w mniejszej mocy przeznaczony do leczenia podtrzymującego i doraźnego..

### POChP

#### *Zalecane dawki:*

Dorośli (w wieku co najmniej 18 lat):

1 inhalacja dwa razy na dobę

#### Szczególne populacje pacjentów:

### *Pacjenci w podeszłym wieku ( $\geq 65$ lat)*

Nie ma żadnych szczególnych zaleceń dotyczących dawkowania u pacjentów w podeszłym wieku.

### *Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek i wątroby*

Nie ma dostępnych danych dotyczących stosowania skojarzenia budezonidu i formoterolu fumaranu dwuwodnego w ustalonych dawkach u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby lub nerek. Budezonid i formoterol są eliminowane głównie w wyniku metabolizmu wątrobowego, dlatego u pacjentów z ciężką marskością wątroby można oczekiwać zwiększonej ekspozycji.

### *Dzieci i młodzież*

Nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu BiResp Spiromax u dzieci w wieku 12 lat i młodszych oraz u młodzieży w wieku od 13 do 17 lat. Nie ma dostępnych danych.

Nie zaleca się stosowania tego produktu leczniczego u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat.

### Sposób podawania

Do podawania wziewnego

Spiromax jest inhalatorem aktywowanym wdechem, co oznacza, że substancje czynne są dostarczane do dróg oddechowych wtedy, gdy pacjent wykonuje wdech przez ustnik. Wykazano, że pacjenci z umiarkowaną i ciężką postacią astmy są zdolni wytwarzać wartości przepływu wdechowego wystarczające do przyjęcia dawki leczniczej (patrz punkt 5.1).

W celu skutecznego leczenia, BiResp Spiromax należy stosować prawidłowo. Dlatego pacjentom należy zalecić, aby uważnie przeczytali ulotkę dla pacjenta i postępowali zgodnie z instrukcjami stosowania podanymi w ulotce.

Zastosowanie produktu BiResp Spiromax wymaga wykonania trzech kroków: otworzyć, wykonać wdech i zamknąć, które przedstawiono poniżej.

**Otworzyć:** Trzymać Spiromax tak, aby nasadka ustnika skierowana była ku dołowi i otworzyć nasadkę ustnika, odchylając ją w dół aż zostanie całkowicie otwarta w chwili usłyszenia kliknięcia.

**Wykonać wdech:** Umieścić ustnik między zębami, zamykając wargi wokół niego, nie gryźć ustnika inhalatora. Wykonać głęboki i mocny wdech przez ustnik. Wyjąć Spiromax z ust i wstrzymać oddech na 10 sekund lub tak długo, jak możliwe, aby nie powodowało to uczucia dyskomfortu.

**Zamknąć:** Wykonać łagodny wydech i zamknąć nasadkę ustnika

Ważne jest również, aby pacjentowi zalecić, by nie potrząsał inhalatorem przed użyciem i nie wykonywał wydechu przez Spiromax, jak również nie blokował otworów wentylacyjnych, gdy przygotowują się do „Wykonania wdechu”.

Pacjentom należy również zalecić, aby wypłukali jamę ustną wodą po inhalacji leku (patrz punkt 4.4).

Pacjent podczas używania produktu BiResp Spiromax może odczuwać smak spowodowany obecnością substancji pomocniczej laktozy.

### **4.3 Przeciwwskazania**

Nadwrażliwość na substancje czynne lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

#### 4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

##### Informacje ogólne

W razie przerywania leczenia zaleca się stopniowe zmniejszanie dawki, a nie nagłe przerwanie stosowania produktu.

Jeżeli pacjent stwierdzi, że leczenie jest nieskuteczne albo jeżeli przekroczy największą zalecaną dawkę produktu BiResp Spiromax, powinien zwrócić się do lekarza (patrz punkt 4.2). Nagłe i postępujące pogorszenie kontroli astmy lub POChP stanowią potencjalne zagrożenie dla życia i pacjenta należy wtedy poddać pilnej ocenie medycznej. W takiej sytuacji należy rozważyć konieczność intensywniejszej terapii kortykosteroidami, np. cykl leczenia kortykosteroidami doustnymi albo leczenie antybiotykami w razie wystąpienia infekcji.

Pacjentom należy zalecić, aby zawsze mieli przy sobie inhalator z lekiem do stosowania doraźnego, BiResp Spiromax (u pacjentów z astmą stosujących BiResp Spiromax w leczeniu podtrzymującym i doraźnym) albo z oddzielnym szybko działającym lekiem rozszerzającym oskrzela (u pacjentów stosujących BiResp Spiromax tylko w leczeniu podtrzymującym).

Pacjentom należy przypominać, aby przyjmowali dawkę podtrzymującą produktu BiResp Spiromax przepisaną przez lekarza, nawet jeśli nie występują objawy. Nie badano zapobiegawczego stosowania produktu BiResp Spiromax, np. przed wysiłkiem fizycznym. Doraźne inhalacje produktu BiResp Spiromax należy wykonywać w razie wystąpienia objawów, ale nie są one przeznaczone do regularnego stosowania zapobiegawczego, np. przed wysiłkiem fizycznym. W takim przypadku należy rozważyć zastosowanie oddzielnego, szybko działającego leku rozszerzającego oskrzela.

##### Objawy astmy

Pacjentów powinien regularnie oceniać lekarz przepisujący lek, aby dawka produktu BiResp Spiromax pozostawała optymalna. Dawkę należy stopniowo zmniejszać do najmniejszej dawki zapewniającej skuteczną kontrolę objawów. Jeżeli objawy astmy są kontrolowane, można rozważyć stopniowe zmniejszanie dawki BiResp Spiromax.

Kiedy właściwe jest zmniejszenie dawki do mniejszej od dostępnej dawki produktu BiResp Spiromax, konieczna jest zmiana ustalonego skojarzenia budesonidu i formoterolu fumaranu na inne, zawierające mniejszą dawkę kortykosteroidu wziewnego.

Ważne jest regularne kontrolowanie pacjentów podczas zmniejszania dawki.

Pacjenci nie powinni rozpoczynać stosowania produktu BiResp Spiromax w czasie zaostrzenia choroby ani wtedy, gdy astma znacznie się zaostrzy lub ulegnie ostremu pogorszeniu.

Podczas leczenia produktem BiResp Spiromax mogą wystąpić ciężkie poważne, związane z astmą działania niepożądane i zaostrzenia choroby. Pacjentów należy poprosić, aby kontynuowali leczenie, ale zgłosili się do lekarza w razie braku kontroli objawów astmy lub jej pogorszenia po rozpoczęciu stosowania produktem BiResp Spiromax.

Nie ma danych z badań klinicznych dotyczących stosowania produktu BiResp Spiromax u pacjentów z POChP, u których przed podaniem leku rozszerzającego oskrzela wartość FEV<sub>1</sub> wynosiła >50% wartości należnej, a po podaniu leku rozszerzającego oskrzela <70% wartości należnej (patrz punkt 5.1).

Po przyjęciu dawki może wystąpić paradoksalny skurcz oskrzeli z nagłym nasileniem świszczącego oddechu oraz dusznością. W razie wystąpienia u pacjenta paradoksalnego skurczu oskrzeli należy natychmiast przerwać podawanie produktu BiResp Spiromax, pacjenta należy zbadać i jeśli konieczne rozpocząć inne leczenie alternatywne. Paradoksalny skurcz oskrzeli reaguje na szybko działający wziewny lek rozszerzający oskrzela i należy od razu go leczyć (patrz punkt 4.8).

## Działania ogólnoustrojowe

Podczas stosowania kortykosteroidów wziewnych, zwłaszcza w dużych dawkach przez długi okres, mogą wystąpić działania ogólnoustrojowe. Te działania są znacznie mniej prawdopodobne podczas leczenia kortykosteroidami wziewnymi niż podczas kortykosteroidami doustnymi.

Do możliwych objawów ogólnoustrojowych należą: zespół Cushinga, wygląd twarzy charakterystyczny w zespole Cushinga, zahamowanie czynności nadnerczy, opóźnienie wzrastania u dzieci i młodzieży, zmniejszenie gęstości mineralnej kości, zaćma i jaskra oraz rzadziej szereg objawów psychicznych lub zmian zachowania, w tym pobudzenie psychoruchowe, zaburzenia snu, niepokój, depresja lub agresja (zwłaszcza u dzieci) (patrz punkt 4.8).

Zaleca się regularne kontrolowanie wzrostu u dzieci długotrwale leczonych kortykosteroidami wziewnymi. Jeśli wzrost jest spowolniony należy powtórnie ocenić leczenie w celu zmniejszenia dawki wziewnego kortykosteroidu, jeśli to możliwe, do najmniejszej dawki zapewniającej skuteczną kontrolę astmy. Należy starannie rozważyć korzyści z leczenia kortykosteroidami oraz możliwe ryzyko zahamowania wzrostu. Ponadto należy rozważyć skierowanie pacjenta do pediatry specjalizującego się w leczeniu chorób układu oddechowego.

Ograniczone dane z długoterminowych badań wskazują, że większość dzieci i młodzieży leczonych budezonidem wziewnym ostatecznie osiąga w wieku dorosłym swój docelowy wzrost. Jednakże zaobserwowano początkowe, niewielkie, ale przemijające zmniejszenie wzrostu (około 1 cm). Zwykle występuje w pierwszym roku leczenia.

### *Zaburzenia widzenia*

Zaburzenie widzenia może wystąpić w wyniku ogólnoustrojowego i miejscowego stosowania kortykosteroidów. Jeżeli u pacjenta wystąpią takie objawy jak nieostre widzenie lub inne zaburzenia widzenia, należy rozważyć skierowanie go do okulisty w celu ustalenia możliwych przyczyn, do których może należeć zaćma, jaskra lub rzadkie choroby, takie jak centralna chorioretinopatia surowicza (CSCR), którą notowano po ogólnoustrojowym i miejscowym stosowaniu kortykosteroidów.

### Wpływ na gęstość kości

Należy wziąć pod uwagę potencjalny wpływ na gęstość kości, szczególnie u pacjentów przyjmujących duże dawki przez dłuższe okresy, u których występują również czynniki ryzyka osteoporozy.

Długoterminowe badania z stosowaniem wziewnego budezonidu w średnich dobowych dawkach 400 mikrogramów (dawka odmierzona) u dzieci lub w dobowych dawkach 800 mikrogramów (dawka odmierzona) u dorosłych nie wykazały znaczącego wpływu na gęstość mineralną kości. Nie ma informacji dotyczących wpływu preparatu złożonego ze stałych dawek budezonidu i formoterolu fumaranu dwuwodnego w większych dawkach.

### Czynność nadnerczy

W czasie zmiany na leczenie skojarzone produktem złożonym z ustalonych dawek budezonidu i formoterolu fumaranu należy zachować ostrożność, jeśli istnieje jakikolwiek powód, by przypuszczać, że czynność nadnerczy jest zaburzona w wyniku wcześniejszego leczenia steroidami o działaniu ogólnoustrojowym.

Korzyści z leczenia wziewnym budezonidem obejmują zwykle zminimalizowanie zapotrzebowania na steroidy doustne, ale u pacjentów, u których zmienia się leczenie ze steroidów doustnych, może nadal istnieć ryzyko zaburzenia czynności nadnerczy przez dłuższy okres. Po przerwaniu leczenia steroidami doustnymi Powrót czynności nadnerczy do normy może zająć dużo czasu i dlatego u pacjentów stosujących steroidy doustne, u których zmienia się leczenie na budezonid wziewny, może istnieć ryzyko zaburzenia czynności nadnerczy przez dłuższy okres. W takich okolicznościach należy regularnie monitorować czynność osi podwzgórze-przysadka-nadnercza (HPA).

### Duże dawki kortykosteroidów

Długotrwałe leczenie wziewnymi kortykosteroidami w dużych dawkach, w szczególności większych od dawek zalecanych, może spowodować klinicznie istotne zahamowanie czynności nadnerczy. Dlatego w okresach stresu, takich jak ciężkie infekcje lub przed planowanym zabiegiem chirurgicznym, należy rozważyć dodatkowe podanie kortykosteroidów ogólnoustrojowych. Szybkie zmniejszenie dawki steroidów może wywołać ostry przełom nadnerczowy. Objawy przedmiotowe i podmiotowe, które mogą wystąpić podczas ostrego przełomu nadnerczowego są zwykle niezbyt wyraźne, ale mogą to być: utrata łaknienia, ból brzucha, zmniejszenie masy ciała, zmęczenie, ból głowy, nudności, wymioty, zaburzenia świadomości, drgawki, niedociśnienie tętnicze i hipoglikemia.

Nie należy nagle przerywać leczenia uzupełniającego steroidami ogólnoustrojowymi lub wziewnym budezonidem.

### Zmiana z leczenia doustnego

Podczas zmiany leczenia doustnego na leczenie produktem złożonym zawierającym budezonid i formoterol fumaranu w ustalonych dawkach zwykle działanie ogólnoustrojowe steroidów jest słabsze, co może powodować wystąpienie objawów alergicznych lub zapalenia stawów, takich jak zapalenie błony śluzowej nosa, wyprysk oraz ból mięśni i stawów. W takiej sytuacji należy rozpocząć specjalne leczenie. Ogólnie niewystarczające działanie glikokortykosteroidów należy podejrzewać, jeżeli, w rzadkich przypadkach, wystąpią takie objawy, jak zmęczenie, ból głowy, nudności i wymioty. W takich przypadkach czasami konieczne jest tymczasowe zwiększenie dawki doustnych glikokortykosteroidów.

### Infekcje jamy ustnej

W celu zminimalizowania ryzyka zakażenia drożdżakami *Candida* jamy ustnej i gardła, pacjenta należy poinstruować, aby po inhalacji dawki wypłukali jamy ustną wodą. W razie wystąpienia pleśniawek w jamie ustnej i gardle pacjent powinien również płukać jamę ustną wodą po każdej doraźnej inhalacji.

### Zapalenie płuc u pacjentów z POChP

U pacjentów z POChP otrzymujących wziewne kortykosteroidy zaobserwowano zwiększenie częstości występowania zapalenia płuc, w tym zapalenia płuc wymagającego hospitalizacji. Istnieją pewne dowody na zwiększone ryzyko wystąpienia zapalenia płuc wraz ze zwiększeniem dawki steroidów, ale nie zostało to jednoznacznie wykazane we wszystkich badaniach.

Nie ma jednoznacznych dowodów klinicznych na różnice między produktami zawierającymi wziewne kortykosteroidy, dotyczące stopnia ryzyka występowania zapalenia płuc.

Lekarze powinni szczególnie wnikliwie obserwować pacjentów z POChP, czy nie rozwija się u nich zapalenie płuc, ponieważ kliniczne objawy takich zakażeń oraz zaostrzenia POChP często się nakładają.

Do czynników ryzyka zapalenia płuc u pacjentów z POChP należą aktualne palenie tytoniu, starszy wiek, niski wskaźnik masy ciała (BMI) i ciężka postać POChP.

### Interakcje z innymi produktami leczniczymi

Należy unikać jednoczesnego leczenia itrakonazolem, rytonawirem lub innymi silnymi inhibitorami CYP3A4 (patrz punkt 4.5). Jeżeli nie jest to możliwe, przerwa pomiędzy podawaniem wchodzących w interakcje produktów leczniczych powinna być jak najdłuższa. U pacjentów stosujących silne inhibitory CYP3A4 nie zaleca się stosowania produktu złożonego z ustalonych dawek budezonidu i formoterolu fumaranu.

### Ostrożność w przypadku szczególnych chorób



Skojarzenie budezonidu i formoterolu fumaranu dwuwodnego w ustalonych dawkach należy podawać ostrożnie pacjentom z nadczynnością tarczycy, guzem chromochłonnym nadnerczy, cukrzycą, nieleczoną hipokaliemią, przerostową kardiomiopatią z zawężeniem drogi odpływu, idiopatycznym podzastawkowym zwężeniem aorty, ciężkim nadciśnieniem tętniczym, tętniakiem lub innymi ciężkimi chorobami układu krążenia, takimi jak niedokrwienność serca, tachyarytmia lub ciężka niewydolność serca.

Należy zachować ostrożność podczas leczenia pacjentów z wydłużonym odstępem QTc. Sam formoterol może powodować wydłużenie odstępu QTc.

Konieczność stosowania i dawkę wziewnych kortykosteroidów należy ponownie ocenić u pacjentów z aktywną lub nieaktywną gruźlicą płuc, zakażeniami grzybiczymi i wirusowymi dróg oddechowych.

U pacjentów z cukrzycą należy rozważyć konieczność dodatkowych kontroli stężenia glukozy we krwi.

#### Agoniści receptora $\beta_2$ -adrenergicznego

Potencjalnie ciężka hipokaliemia może być wynikiem stosowania dużych dawek agonistów receptora  $\beta_2$ -adrenergicznego. Jednoczesne leczenie agonistami receptora  $\beta_2$ -adrenergicznego i produktami leczniczymi, które mogą wywołać hipokaliemię lub nasilać działanie hipokaliemiczne, np. pochodnymi ksantyny, steroidami i diuretykami, może nasilać hipokaliemiczne działanie agonisty receptora  $\beta_2$ -adrenergicznego.

Leczenie agonistami receptora  $\beta_2$ -adrenergicznego może spowodować zwiększenie stężenia insuliny, wolnych kwasów tłuszczowych, glicerolu i ciał ketonowych we krwi.

Szczególne ostrożności zaleca się u pacjentów z niestabilną astmą, którzy stosują zmienne dawki doraźnych leków rozszerzających oskrzela, u pacjentów z ostrą, ciężką astmą, gdyż związane z tym ryzyko może się zwiększyć wskutek niedotlenienia narządów i tkanek oraz w innych sytuacjach, w których ryzyko hipokaliemii jest zwiększone. W takich przypadkach zaleca się kontrolę stężenia potasu w surowicy krwi.

#### Substancje pomocnicze

Ten produkt leczniczy zawiera laktozę. Produkt leczniczy nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, brakiem laktazy lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

### **4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji**

#### Interakcje farmakokinetyczne

Silne inhibitory CYP3A4 (np. ketokonazol, itrakonazol, worikonazol, pozakonazol, klarytromycyna, telitromycyna, nefazodon i inhibitory proteazy wirusa HIV) mogą znacznie zwiększać stężenie budezonidu w osoczu krwi i należy unikać ich równoczesnego stosowania. Jeżeli nie jest to możliwe, przerwa pomiędzy podaniem inhibitora i budezonidu powinna być jak najdłuższa (patrz punkt 4.4).

Silny inhibitor CYP3A4 ketokonazol, w dawce 200 mg raz na dobę zwiększał średnio sześciokrotnie stężenie w osoczu równocześnie podawanego doustnie budezonidu (pojedyncza dawka 3 mg). Kiedy ketokonazol podawano po 12 godzinach od podania budezonidu, stężenie zwiększało się średnio tylko trzykrotnie, co wskazuje, że rozdzielenie czasu podawania może zmniejszyć wzrost stężenia w osoczu krwi. Ograniczone dane na temat tej interakcji w przypadku dużych dawek wziewnego budezonidu wskazują na to, że może wystąpić znaczne zwiększenie stężeń w osoczu krwi (średnio czterokrotnie), jeżeli itrakonazol w dawce 200 mg raz na dobę jest podawany równocześnie z wziewnym budezonidem (w pojedynczej dawce 1000 mikrogramów).

Spodziewane jest, że jednoczesne podawanie inhibitorów CYP3A, w tym produktów zawierających kobicystat, zwiększy ryzyko ogólnoustrojowych działań niepożądanych. Należy unikać jednoczesnego stosowania leków, chyba że korzyść przewyższa zwiększone ryzyko ogólnoustrojowych działań niepożądanych związanych ze stosowaniem glikokortykosteroidów; w takim przypadku pacjenta należy obserwować w celu wykrycia ogólnoustrojowych działań glikokortykosteroidów.

#### Interakcje farmakodynamiczne

Leki blokujące receptory beta-adrenergiczne mogą osłabiać lub hamować działanie formoterolu. Dlatego skojarzenia budezonidu i formoterolu fumaranu dwuwodnego w ustalonej dawce nie należy podawać jednocześnie z lekami blokującymi receptory beta-adrenergiczne (w tym w postaci kropli do oczu), chyba że istnieją ważne powody uzasadniające ich zastosowanie.

Równoczesne leczenie chinidyną, dyzopiramidem, prokainamidem, fenotiazynami, lekami przeciwhistaminowymi (terfenadyna) i trójpierścieniowymi lekami przeciwdepresyjnymi może wydłużyć odstęp QTc i zwiększyć ryzyko arytmii komorowych.

Ponadto L-Dopa, L-tyroksyna, oksytocyna i alkohol mogą zmniejszać tolerancję mięśnia sercowego na  $\beta_2$ -sympatykomimetyki.

Równoczesne leczenie inhibitorami monoaminooksydazy, w tym produktami leczniczymi o podobnych właściwościach, takimi jak furazolidon i prokarbazyna, może wywołać reakcje nadciśnieniowe.

Istnieje zwiększone ryzyko zaburzeń rytmu serca u pacjentów poddawanych równocześnie znieczuleniu węglowodorami halogenowymi.

Równoczesne stosowanie innych beta-adrenergicznych produktów leczniczych i przeciwcholinergicznym produktów leczniczych może mieć potencjalne dodatkowe działanie rozszerzające oskrzela.

Hipokaliemia może zwiększać skłonność do zaburzeń rytmu serca u pacjentów leczonych glikozydami nasercowymi.

Nie zaobserwowano interakcji budezonidu i formoterolu z innymi produktami leczniczymi stosowanymi w leczeniu astmy.

#### Dzieci i młodzież

Badania dotyczące interakcji przeprowadzono wyłącznie u dorosłych.

### **4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację**

#### Ciąża

Nie ma dostępnych danych klinicznych dotyczących wpływu na ciążę leczenia skojarzeniem budezonidu i formoterolu fumaranu dwuwodnego w ustalonych dawkach lub jednoczesnego leczenia formoterolem i budezonidem. Dane z badania dotyczącego rozwoju zarodka i płodu u szczurów nie wykazały żadnego dodatkowego wpływu wynikającego z zastosowania skojarzenia leków.

Nie ma wystarczających danych stosowania formoterolu u kobiet w ciąży. W badaniach na zwierzętach, formoterol powodował działania niepożądane w badaniach dotyczących reprodukcji przy bardzo dużej ekspozycji ogólnoustrojowej (patrz punkt 5.3).

Dane dotyczące około 2000 zastosowań produktu w okresie ciąży nie wskazują na zwiększone ryzyko teratogenne związane ze stosowaniem wziewnego budezonidu. W badaniach na zwierzętach

wykazano, że glikokortykosteroidy powodują wady rozwojowe (patrz punkt 5.3). Nie wydaje się, aby było to istotne dla ludzi przyjmujących zalecane dawki.

W badaniach na zwierzętach stwierdzono również udział nadmiernych ilości glikokortykosteroidów w okresie prenatalnym w zwiększonym ryzyku wewnątrzmacicznego opóźnienia rozwoju, chorób sercowo-naczyniowych u dorosłych oraz trwałych zmianach w gęstości receptorów glikokortykosteroidowych, obrotach neuroprzekazników oraz w zachowaniu przy ekspozycjach poniżej teratogenicznego zakresu dawek.

Leczenie skojarzeniem budezonidu i formoterolu fumaranu dwuwodnego w ustalonych dawkach należy stosować w okresie ciąży tylko wtedy, gdy korzyści przeważają nad potencjalnym ryzykiem. Należy stosować najmniejszą skuteczną dawkę budezonidu konieczną do zapewnienia odpowiedniej kontroli astmy.

### Karmienie piersią

Budezonid przenika do mleka ludzkiego. Jednakże w dawkach terapeutycznych nie należy oczekiwać żadnego wpływu na karmione piersią dziecko. Nie wiadomo, czy formoterol przenika do mleka kobiecego. U szczurów wykryto niewielkie ilości formoterolu w mleku samicy. Podawanie skojarzenia budezonidu i formoterolu fumaranu dwuwodnego w ustalonych dawkach kobietom karmiącym piersią należy wziąć pod uwagę tylko wtedy, gdy oczekiwane korzyści dla matki przeważają nad możliwym ryzykiem dla dziecka.

### Płodność

Nie ma dostępnych danych dotyczących potencjalnego wpływu budezonidu na płodność. Badania na zwierzętach dotyczące wpływu na reprodukcję wykazały niewielkie zmniejszenie płodności u samców szczurów po ekspozycji ogólnoustrojowej na duże dawki formoterolu (patrz punkt 5.3).

## **4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn**

BiResp Spiromax nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

## **4.8 Działania niepożądane**

### Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

BiResp Spiromax zawiera zarówno budezonid, jak i formoterol, dlatego mogą wystąpić takie same działania niepożądane, które zgłaszano dla tych substancji. Nie zaobserwowano zwiększonej częstości występowania działań niepożądanych podczas równoczesnego podawania obydwu substancji. Najczęstszymi działaniami niepożądanymi są farmakologicznie przewidywalne działania niepożądane leczenia agonistami receptora  $\beta_2$ -adrenergicznego, takie jak drżenie i kołatanie serca. Mają one łagodne nasilenie i zwykle ustępują w ciągu kilku dni leczenia. W trwającym 3 lata badaniu klinicznym z zastosowaniem budezonidu w POChP, zasinienia na skórze i zapalenie płuc występowały z częstością odpowiednio 10% i 6% w porównaniu z 4% i 3% w grupie przyjmującej placebo (odpowiednio  $p < 0,001$  oraz  $p < 0,01$ ).

### Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Działania niepożądane, które były związane ze stosowaniem budezonidu lub formoterolu przedstawiono poniżej i wymieniono według klasyfikacji układów i narządów oraz częstości występowania. Częstości występowania określono następująco: bardzo często ( $\geq 1/10$ ), często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ), niezbyt często ( $\geq 1/1\ 000$  do  $< 1/100$ ), rzadko ( $\geq 1/10\ 000$  do  $< 1/1\ 000$ ), bardzo rzadko ( $< 1/10\ 000$ ) i nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość	Działania niepożądane
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Często	Zakażenia drożdżakami Candida jamy ustnej i gardła, zapalenie płuc (u pacjentów z POChP)
Zaburzenia układu immunologicznego	Rzadko	Natychmiastowe i opóźnione reakcje nadwrażliwości, np. wysypka, pokrzywka, świąd, zapalenie skóry, obrzęk naczynioruchowy i reakcja anafilaktyczna
Zaburzenia endokrynologiczne	Bardzo rzadko	Zespół Cushinga, zahamowanie czynności nadnerczy, opóźnienie wzrastania, zmniejszenie gęstości mineralnej kości
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Rzadko	Hipokaliemia
	Bardzo rzadko	Hiperglikemia
Zaburzenia psychiczne	Niezbyt często	Agresja, pobudzenie psychoruchowe, niepokój, zaburzenia snu
	Bardzo rzadko	Depresja, zmiany w zachowaniu (głównie u dzieci)
Zaburzenia układu nerwowego	Często	Ból głowy, drżenie
	Niezbyt często	Zawroty głowy
	Bardzo rzadko	Zaburzenia smaku
Zaburzenia oka	Bardzo rzadko	Zaćma i jaskra
	Niezbyt często	Nieostre widzenie (patrz także punkt 4.4.)
Zaburzenia serca	Często	Kołatanie serca
	Niezbyt często	Tachykardia
	Rzadko	Zaburzenia rytmu serca, np. migotanie przedsionków, tachykardia nadkomorowa, skurcze dodatkowe
	Bardzo rzadko	Dusznicza bolesna. Wydłużenie odstępu QTc
Zaburzenia naczyniowe	Bardzo rzadko	Zmiany ciśnienia krwi
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Często	Łagodne podrażnienie gardła, kaszel, dysfonia, w tym chrypka
	Rzadko	Skurcz oskrzeli
	Bardzo rzadko	Paradoksalny skurcz oskrzeli
Zaburzenia żołądka i jelit	Niezbyt często	Nudności
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Niezbyt często	Zasinienia
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Niezbyt często	Skurcze mięśni

#### Opis wybranych działań niepożądanych

Zakażenie drożdżakami Candida jamy ustnej i gardła spowodowane jest osadzeniem się substancji czynnej. Zalecenie pacjentom płukania jamy ustnej wodą po każdej dawce zminimalizuje to ryzyko. Zakażenie drożdżakami Candida jamy ustnej i gardła zwykle reaguje na miejscowe leczenie przeciwgrybicze bez konieczności odstawienia kortykosteroidu wziewnego.

Bardzo rzadko, rzadziej niż u 1 osoby na 10 000, może wystąpić paradoksalny skurcz oskrzeli z natychmiastowym nasileniem świszczącego oddechu i dusznością po przyjęciu dawki. Paradoksalny skurcz oskrzeli reaguje na szybko działające wziewne leki rozszerzające oskrzela i należy od razu go leczyć. Należy natychmiast przerwać podawanie produktu BiResp Spiromax, ocenić stan pacjenta i, jeśli konieczne, rozpocząć leczenie alternatywne (patrz punkt 4.4).

Mogą wystąpić działania ogólnoustrojowe wziewnych kortykosteroidów, zwłaszcza jeśli są one stosowane w dużych dawkach przez długi okres. Wystąpienie tych działań jest dużo mniej prawdopodobne niż podczas stosowania doustnych kortykosteroidów. Do możliwych działań

ogólnoustrojowych należą: zespół Cushinga, wygląd twarzy charakterystyczny w zespole Cushinga, zahamowanie czynności nadnerczy, opóźnienie wzrostu u dzieci i młodzieży, zmniejszenie gęstości mineralnej kości, zaćma i jaskra. Może również wystąpić zwiększona podatność na infekcje oraz zaburzenie zdolności przystosowania się do stresu. Działania zależą prawdopodobnie od dawki, czasu ekspozycji, ekspozycji na przyjmowane jednocześnie lub wcześniej steroidy oraz od indywidualnej wrażliwości.

Leczenie agonistami receptora  $\beta_2$ -adrenergicznego może spowodować zwiększenie stężenia insuliny, wolnych kwasów tłuszczowych, glicerolu i ciał ketonowych we krwi.

#### Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w załączniku V.

### **4.9 Przedawkowanie**

Przedawkowanie formoterolu prawdopodobnie doprowadzi do wystąpienia objawów typowych dla agonistów receptora  $\beta_2$ -adrenergicznego: drżenie, ból głowy, kołatanie serca. Objawy zgłaszane w pojedynczych przypadkach to: tachykardia, hiperglikemia, hipokaliemia, wydłużenie odstępu QTc, arytmia, nudności i wymioty. Wskazane może być leczenie objawowe i podtrzymujące. Dawka 90 mikrogramów podawana w ciągu trzech godzin pacjentom z ostrą obturacją oskrzeli nie powodowała żadnych obaw dotyczących bezpieczeństwa.

Nie oczekuje się, że ostre przedawkowanie budezonidu, nawet w nadmiernych dawkach, będzie stanowić jakikolwiek problem kliniczny. Podczas długotrwałego stosowania nadmiernych dawek mogą wystąpić ogólnoustrojowe działania glikokortykosteroidów, takie jak hiperkortycyzm i zahamowanie czynności nadnerczy.

W razie konieczności przerwania leczenia produktem BiResp Spiromax z powodu przedawkowania jednego ze składników, formoterolu, należy zapewnić leczenie odpowiednim kortykosteroidem wziewnym.

## **5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE**

### **5.1 Właściwości farmakodynamiczne**

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki stosowane w obturacyjnych chorobach dróg oddechowych, leki adrenergiczne i inne leki stosowane w chorobach obturacyjnych dróg oddechowych.

Kod ATC: R03AK07

#### Mechanizm działania i działanie farmakodynamiczne

BiResp Spiromax zawiera formoterol i budezonid, które mają różne sposoby działania i wykazują wzajemne działanie zmniejszające zaostrzenia astmy. Mechanizm działania obydwu substancji omówiono poniżej.

#### *Budezonid*

Budezonid jest glikokortykosteroidem, który podany wziewnie wykazuje zależne od dawki działanie przeciwzapalne w drogach oddechowych, co powoduje zmniejszenie nasilenia objawów i mniej zaostrzeń astmy. Wziewny budezonid powoduje łżejsze działania niepożądane niż kortykosteroidy

ogólnoustrojowe. Dokładny mechanizm odpowiedzialny za działanie przeciwzapalne glikokortykosteroidów nie jest znany.

### *Formoterol*

Formoterol jest selektywnym agonistą receptora  $\beta_2$ -adrenergicznego, który podany wziewnie powoduje szybkie i długo działające rozluźnienie mięśni gładkich oskrzeli u pacjentów z odwracalną obturacją dróg oddechowych. Działanie rozszerzające oskrzela zależy od dawki i występuje w ciągu 1 do 3 minut. Czas trwania działania wynosi co najmniej 12 godzin po przyjęciu pojedynczej dawki.

### Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

#### *Terapia podtrzymująca budezonidem i formoterolem*

Badania kliniczne z udziałem osób dorosłych wykazały, że dodanie formoterolu do budezonidu łagodzi objawy astmy i poprawia czynność płuc oraz zmniejsza zaostrzenia choroby.

W dwóch trwających 12 tygodni badaniach wpływ budezonidu z formoterolu na czynność płuc był taki sam jak budezonidu i formoterolu stosowanych oddzielnie, i był większy niż samego budezonidu. We wszystkich grupach leczenia stosowano w razie potrzeby krótko działającego agonistę receptora  $\beta_2$ -adrenergicznego. Nie zaobserwowano oznak osłabienia działania przeciwastmatycznego z upływem czasu.

Przeprowadzono dwa 12-tygodniowe badania pediatryczne, w których 265 dzieci w wieku od 6 do 11 lat leczono dawką podtrzymującą budezonidu z formoterolem (2 inhalacje 80 mikrogramów + 4,5 mikrograma/inhalację 2 razy na dobę) oraz stosowanym doraźnie krótko działającymi agonistą receptora  $\beta_2$ -adrenergicznego. W obydwu badaniach czynność płuc poprawiała się, a lek był dobrze tolerowany w porównaniu z odpowiednią dawką samego budezonidu.

### POChP

W dwóch trwających 12 miesięcy badaniach oceniano wpływ na czynność płuc i częstość zaostrzeń choroby (zdefiniowanych jako cykle podawania steroidów doustnych i (lub) antybiotyków i (lub) hospitalizacji) u pacjentów z ciężką postacią POChP. Mediana dla wartości FEV<sub>1</sub> podczas włączenia do badań wynosiła 36% wartości należnej. Średnia liczba zaostrzeń w ciągu jednego roku (zdefiniowana jak powyższej) była znacznie mniejsza w przypadku budezonidu i formoterolu w porównaniu z leczeniem samym formoterolem lub placebo (średnia wartość 1,4 w porównaniu z wartością 1,8-1,9 w grupie placebo i formoterolu). Średnia liczba dni, w czasie których pacjent przyjmował doustne kortykosteroidy w okresie tych 12 miesięcy była nieznacznie mniejsza w grupie przyjmującej budezonid i formoterol (7-8 dni/pacjenta/rok w porównaniu z 11-12 i 9-12 dniami w grupach odpowiednio z placebo i formoterolem). Pod względem zmiany parametrów czynności płuc, takich jak wartość FEV<sub>1</sub>, skojarzenie budezonid i formoterolu nie było lepsze od leczenia samym formoterolem.

## Szczytowy przepływ wdechowy przez aparat Spiromax

Przeprowadzono randomizowane, prowadzone metodą otwartej próby badanie z placebo z udziałem dzieci i młodzieży z astmą (w wieku 6 do 17 lat), osób dorosłych z astmą (w wieku 18 do 45 lat), osób dorosłych z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP - w wieku > 50 lat) oraz zdrowych ochotników (w wieku 18 do 45 lat) w celu oceny szczytowego przepływu wdechowego (PIFR) oraz innych związanych z inhalacją parametrów po inhalacji wykonanej aparatem Spiromax (zawierającym placebo) w porównaniu z inhalacją wykonaną już dostępnym na rynku inhalatorem w proszkowym zawierającym wiele dawek suchego proszku (zawierającym placebo). W tych grupach uczestników oceniano również wpływ szczegółowego szkolenia dotyczącego techniki inhalacji suchego proszku na szybkość i objętość inhalacji. Dane badania wskazują, że niezależnie od wieku i ciężkości choroby zasadniczej, dzieci, młodzież i osoby dorosłe z astmą, jak również pacjenci z POChP, były zdolne osiągnąć przepływy wdechowe za pomocą aparatu Spiromax podobne do tych uzyskiwanych za pomocą dostępnych na rynku inhalatorów proszkowych z wieloma dawkami suchego proszku. Średnie wartości PIFR osiągane przez pacjentów z astmą lub POChP wynosiły ponad 60 l/min, co stanowi wartość przepływu, przy której obydwie badane aparaty mogą dostarczyć do płuc porównywalne ilości leku. U bardzo niewielu pacjentów, wartości PIFR wynosiły poniżej 40 l/min; wydaje się, że przypadki, gdy wartości PIFR wynosiły mniej niż 40 l/min nie są zależne od wieku lub stopnia ciężkości choroby.

## **5.2 Właściwości farmakokinetyczne**

### Wchłanianie

Wykazano, że skojarzenie ustalonych dawek budesonidu i formoterolu oraz odpowiednie produkty zawierające jedną substancję czynną są biorównoważne pod względem ekspozycji ogólnoustrojowej odpowiednio na budesonid i formoterol. Mimo to zaobserwowano niewielkie zwiększenie hamowania czynności nadnerczy po podaniu produktu złożonego, w porównaniu z produktami zawierającymi jedną substancję czynną. Uważa się, że ta różnica nie ma żadnego wpływu na bezpieczeństwo kliniczne.

Nie ma dowodów na interakcje farmakokinetyczne pomiędzy budesonidem i formoterolem.

Parametry farmakokinetyczne dla odpowiednich substancji były porównywalne po podaniu budesonidu i formoterolu w postaci pojedynczych produktów lub produktu złożonego. Dla budesonidu wartość AUC była nieznacznie większa, wchłanianie szybsze, a maksymalne stężenie w osoczu krwi większe po podaniu skojarzenia leków w ustalonych dawkach. Dla formoterolu maksymalne stężenie w osoczu krwi było podobne po podaniu produktu złożonego. Wziewny budesonid jest szybko wchłaniany, a maksymalne stężenie w osoczu krwi występuje w ciągu 30 minut po inhalacji. W badaniach średnia depozycja budesonidu w płucach po inhalacji leku za pomocą inhalatora proszkowego wynosi od 32% do 44% dostarczonej dawki. Ogólnoustrojowa biodostępność wynosi w przybliżeniu 49% podanej dawki. U dzieci w wieku od 6 do 16 lat, depozycja leku w płucach mieściła się w takim samym zakresie jak u osób dorosłych po podaniu takiej samej dawki. Nie oznaczono uzyskanych stężeń w osoczu krwi.

Wziewny formoterol jest szybko wchłaniany, a maksymalne stężenie w osoczu krwi występuje w ciągu 10 minut po inhalacji. W badaniach średnia depozycja formoterolu w płucach po inhalacji za pomocą inhalatora proszkowego wynosi od 28% do 49% dostarczonej dawki. Ogólnoustrojowa biodostępność wynosi około 61% dostarczonej dawki.

### Dystrybucja

Wiązanie z białkami osocza wynosi około 50% w przypadku formoterolu oraz 90% w przypadku budesonidu. Objętość dystrybucji wynosi około 4 l/kg dla formoterolu oraz 3 l/kg dla budesonidu. Formoterol jest inaktywowany w reakcjach sprzęgania (powstają aktywne O-demetylowane i deformylowane metabolity, ale zauważa się je głównie jako nieaktywne produkty sprzęgania). Budesonid podlega w dużym stopniu (około 90%) biotransformacji podczas pierwszego przejścia

przez wątrobę do metabolitów o małej aktywności glikokortykosteroidowej. Aktywność glikokortykosteroidowa głównych metabolitów, 6-beta-hydroksy-budezonidu i 16-alfa-hydroksy-prednizolonu jest mniejsza niż 1% tej odnoszącej się do budezonidu. Nie ma oznak jakichkolwiek interakcji metabolicznych ani jakichkolwiek reakcji między formoterolem i budezonidem.

### Eliminacja

Większa część dawki formoterolu jest przekształcana w wyniku metabolizmu wątrobowego, a następnie wydalana przez nerki. Po inhalacji 8% do 13% dostarczonej dawki formoterolu jest wydalane w postaci niezmienionego w moczu. Formoterol ma duży klirens ogólnoustrojowy (około 1,4 l/min), a końcowy okres półtrwania eliminacji wynosi średnio 17 godzin.

Budezonid jest eliminowany w wyniku metabolizmu katalizowanego głównie przez enzym CYP3A4. Metabolity budezonidu są wydalane w takiej postaci lub w postaci sprzężonej w moczu. Tylko niewielkie ilości niezmiennego budezonidu wykryto w moczu. Budezonid ma duży klirens ogólnoustrojowy (około 1,2 l/min), zaś okres półtrwania eliminacji z osocza krwi po podaniu dożylnym wynosi średnio 4 godziny.

### Zależności farmakokinetyczno-farmakodynamiczne

Farmakokinetyka budezonidu lub formoterolu u dzieci i pacjentów z niewydolnością nerek nie jest znana. U pacjentów z chorobą wątroby ekspozycja na budezonid i formoterol może być zwiększona.

### Profil farmakokinetyczny produktu BiResp Spiromax

W badaniach nad farmakokinetyką z blokadą węglową i bez blokady węglem aktywowanym BiResp Spiromax oceniano, porównując go z alternatywnym i dopuszczonym do obrotu produktem wziewnym stanowiącym skojarzenie ustalonych dawek, takich samych substancji czynnych, budezonidu i formoterolu, i wykazano, że jest on równoważny zarówno pod względem ekspozycji ogólnoustrojowej (bezpieczeństwo), jak i depozycji w płucach (skuteczność).

### Liniowość lub nielineowość

Ekspozycja ogólnoustrojowa na budezonid i formoterol wykazuje liniową zależność z zastosowaną dawką.

## **5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie**

Toksyczność zaobserwowana w badaniach prowadzonych na zwierzętach z zastosowaniem budezonidu i formoterolu, podawanych w skojarzeniu lub oddzielnie, była związana ze zwiększonym działaniem farmakologicznym.

W badaniach dotyczących reprodukcji u zwierząt wykazano, że kortykosteroidy, takie jak budezonid, powodują wady rozwojowe (rozszerzenie podniebienia, wady rozwojowe kośćca). Jednakże wydaje się, że wyniki badań na zwierzętach nie mają istotnego znaczenia dla ludzi stosujących zalecane dawki. Badania dotyczące reprodukcji u zwierząt z zastosowaniem formoterolu wykazały nieco zmniejszoną płodność u samców szczurów po dużych ekspozycjach ogólnoustrojowych oraz straty w implantacji, jak również zmniejszoną wczesną przeżywalność po urodzeniu i mniejszą urodzeniową masę ciała po znacznie większych ekspozycjach ogólnoustrojowych niż te osiągnięte w warunkach klinicznych. Jednakże wydaje się, że te wyniki badań prowadzonych na zwierzętach nie mają istotnego znaczenia dla ludzi.

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

Laktoza jednowodna



## **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Nie dotyczy.

## **6.3 Okres ważności**

3 lata

Po otwarciu opakowania foliowego: 6 miesięcy

## **6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania**

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C.  
Zamykać nasadkę ustnika po wyjęciu z opakowania foliowego.

## **6.5 Rodzaj i zawartość opakowania**

Inhalator jest biały i ma półprzezroczysta nasadkę ustnika w kolorze czerwonego wina. Części inhalatora mające kontakt z lekiem i błoną śluzową są wykonane z akrylonitrylo-butadieno-styrenu (ABS), polietylenu (PE) oraz polipropylenu (PP). Każdy inhalator zawiera 60 dawek i jest zawinięty w foliowe opakowanie.

Opakowanie zawiera 1, 2 lub 3 inhalatory.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

## **6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania**

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

## **7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

Teva Pharma B.V.  
Swensweg 5, 2031GA Haarlem  
Holandia

## **8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

EU/1/14/921/004  
EU/1/14/921/005  
EU/1/14/921/006

## **9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 28 kwietnia 2014  
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 8 kwietnia 2019

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU  
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>.

## **ANNEX II**

- A. WYTWÓRCY ODPOWIEDZIALNI ZA ZWOLNIENIE SERII**
- B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**
- C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU**
- D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO**

## **A. WYTWÓRCY ODPOWIEDZIALNI ZA ZWOLNIENIE SERII**

### Nazwa i adres wytwórców odpowiedzialnych za zwolnienie serii

Norton (Waterford) Limited T/A Teva Pharmaceuticals Ireland  
Unit 27/35 IDA Industrial Park  
Cork Road  
Waterford  
Irlandia

Teva Pharmaceuticals Europe B.V.  
Swensweg 5  
NL-2031 GA Haarlem  
Holandia

Wydrukowana ulotka dla pacjenta musi zawierać nazwę i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie danej serii produktu leczniczego.

## **B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**

Produkt leczniczy wydawany na receptę.

## **C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU**

- **Okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania**

Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tych produktów są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

## **D. WARUNKI I OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO**

- **Plan zarządzania ryzykiem (ang. *Risk Management Plan, RMP*)**

Podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach.

Uaktualniony RMP należy przedstawiać:

- na żądanie Europejskiej Agencji Leków;
- w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka.

**ANEKS III**

**OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA**

## **A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ**

## INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

### TEKTUROWE PUDEŁKO ZEWNĘTRZNE

#### 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

BiResp Spiromax 160 mikrogramów/4,5 mikrograma, proszek do inhalacji

Budezonid/formoterolu fumaran dwuwodny

#### 2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNYCH

**Panel boczny:** Każda dostarczona dawka zawiera 160 mikrogramów budezonidu oraz 4,5 mikrograma formoterolu fumaranu dwuwodnego.

Odpowiada to dawce odmierzonej zawierającej 200 mikrogramów budezonidu i 6 mikrogramów formoterolu fumaranu dwuwodnego.

**Panel przedni:** Dostarczona dawka jest równoważna odmierzonej dawce zawierającej 200 mikrogramów budezonidu i 6 mikrogramów formoterolu fumaranu dwuwodnego.

#### 3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Zawiera laktozę. Dodatkowe informacje znajdują się na ulotce.

#### 4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Proszek do inhalacji

1 inhalator zawierający 120 dawek.

2 inhalatory, każdy zawierający 120 dawek.

3 inhalatory, każdy zawierający 120 dawek.

#### 5. SPOSÓB I DROGI PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

Podanie wziewne.

#### 6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

#### 7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

**Panel przedni:** Nie stosować u dzieci i młodzieży.

**Panel boczny:** Wyłącznie do stosowania u osób dorosłych w wieku co najmniej 18 lat. Nie stosować u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat.

**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

EXP

Produkt zużyć w ciągu 6 miesięcy od wyjęcia go z opakowania foliowego.

**9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA**

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C. Po wyjęciu z opakowania foliowego przechowywać z ustnikiem zamkniętym nasadką.

**10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁĄŚCIWE****11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

Teva Pharma B.V., Swensweg 5, 2031GA Haarlem, Holandia

**12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

EU/1/14/921/001

EU/1/14/921/002

EU/1/14/921/003

**13. NUMER SERII**

Lot

**14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI****15. INSTRUKCJA UŻYCIA****16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

BiResp Spiromax 160 µg/4,5 µg

**17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D**

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

**18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA**



PC:  
SN:  
NN:

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH  
BEZPOŚREDNICH**

**FOLIA**

**1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGI PODANIA**

BiResp Spiromax 160 mikrogramów/4,5 mikrograma, proszek do inhalacji

budezonid/formoterolu fumaran dwuwodny

Podanie wziewne.

**2. SPOSÓB PODAWANIA**

**3. TERMIN WAŻNOŚCI**

EXP

**4. NUMER SERII**

Lot

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY  
JEDNOSTEK**

Zawiera 1 inhalator

**6. INNE**

Przechowywać z ustnikiem zamkniętym nasadką i zużyć w ciągu 6 miesięcy od wyjęcia z opakowania foliowego.

Teva Pharma B.V.

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH  
BEZPOŚREDNICH**

**INHALATOR**

**1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGI PODANIA**

BiResp Spiromax 160 µg/4,5 µg, proszek do inhalacji

budezonid/formoterolu fumaran dwuwodny

Podanie wziewne.

**2. SPOSÓB PODAWANIA**

**3. TERMIN WAŻNOŚCI**

EXP

**4. NUMER SERII**

Lot

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY  
JEDNOSTEK**

120 dawek

**6. INNE**

Start

Teva Pharma B.V.

**INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH  
TEKTUROWE PUDEŁKO ZEWNĘTRZNE**

**1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

BiResp Spiromax 320 mikrogramów/9 mikrogramów, proszek do inhalacji

budezonid/formoterolu fumaran dwuwodny

**2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNYCH**

**Panel boczny:** Każda dostarczona dawka zawiera 320 mikrogramów budezonidu oraz 9 mikrogramów formoterolu fumaranu dwuwodnego.

Odpowiada to dawce odmierzonej zawierającej 400 mikrogramów budezonidu i 12 mikrogramów formoterolu fumaranu dwuwodnego.

**Panel przedni:** Dostarczona dawka jest równoważna odmierzonej dawce zawierającej 400 mikrogramów budezonidu i 12 mikrogramów formoterolu fumaranu dwuwodnego.

**3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH**

Zawiera laktozę. Dodatkowe informacje znajdują się na ulotce.

**4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

Proszek do inhalacji

1 inhalator zawierający 60 dawek.

2 inhalatory, każdy zawierający 60 dawek.

3 inhalatory, każdy zawierający 60 dawek

**5. SPOSÓB I DROGI PODANIA**

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

Podanie wziewne.

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO  
W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

**7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**

**Panel przedni:** Nie stosować u dzieci i młodzieży

**Panel boczny:** Wyłącznie do stosowania u osób dorosłych w wieku co najmniej 18 lat. Nie stosować u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat.

**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

EXP

Produkt użyć w ciągu 6 miesięcy od wyjęcia go z opakowania foliowego.

**9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA**

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C. Po wyjęciu z opakowania foliowego przechowywać z ustnikiem zamkniętym nasadką.

**10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE****11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

Teva Pharma B.V., Swensweg 5, 2031GA Haarlem, Holandia

**12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

EU/1/14/921/004

EU/1/14/921/005

EU/1/14/921/006

**13. NUMER SERII**

Lot

**14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI****15. INSTRUKCJA UŻYCIA****16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

BiResp Spiromax 320 µg/9 µg

**17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D**

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

**18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA**

PC:  
SN:  
NN:

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH  
BEZPOŚREDNICH**

**FOLIA**

**1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGI PODANIA**

BiResp Spiromax 320 mikrogramów/9 mikrogramów, proszek do inhalacji

budezonid/formoterolu fumaran dwuwodny

Podanie wziewne.

**2. SPOSÓB PODAWANIA**

**3. TERMIN WAŻNOŚCI**

EXP

**4. NUMER SERII**

Lot

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY  
JEDNOSTEK**

Zawiera 1 inhalator

**6. INNE**

Przechowywać z ustnikiem zamkniętym nasadką i zużyć w ciągu 6 miesięcy od wyjęcia z opakowania foliowego.

Teva Pharma B.V.

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH  
BEZPOŚREDNICH**

**INHALATOR**

**1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGI PODANIA**

BiResp Spiromax 320 µg/9 µg, proszek do inhalacji

budezonid/formoterolu fumaran dwuwodny

Podanie wziewne.

**2. SPOSÓB PODAWANIA**

**3. TERMIN WAŻNOŚCI**

EXP

**4. NUMER SERII**

Lot

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY  
JEDNOSTEK**

60 dawek

**6. INNE**

Start

Teva Pharma B.V.



## **B. ULOTKA DLA PACJENTA**

## Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla pacjenta

### **BiResp Spiromax 160 mikrogramów/4,5 mikrograma, proszek do inhalacji** budezonid/formoterolu fumaran dwuwodny

**Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.**

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakiegokolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce. Patrz punkt 4.

#### **Spis treści ulotki**

1. Co to jest BiResp Spiromax i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku BiResp Spiromax
3. Jak stosować BiResp Spiromax
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać BiResp Spiromax
6. Zawartość opakowania i inne informacje

#### **1. Co to jest BiResp Spiromax i w jakim celu się go stosuje**

BiResp Spiromax zawiera dwie różne substancje czynne: budezonid i formoterolu fumaran dwuwodny.

- Budezonid należy do grupy leków nazywanych „kortykosteroidami”, znanymi również jako „steroidy”. Działa zmniejszając i zapobiegając obrzękom i zapaleniom płuc, ułatwiając pacjentowi oddychanie.
- Formoterolu fumaran dwuwodny należy do grupy leków nazywanych „długo działającymi agonistami receptora  $\beta_2$ -adrenergicznego” albo „lekami rozszerzającymi oskrzela”. Działa powodując rozluźnienie mięśni w drogach oddechowych. To pomaga otworzyć drogi oddechowe i ułatwia oddychanie.

**BiResp Spiromax jest wskazany do stosowania wyłącznie u osób dorosłych w wieku co najmniej 18 lat.**

**BiResp Spiromax NIE jest wskazany do stosowania u dzieci w wieku 12 lat i młodszych lub u młodzieży w wieku od 13 do 17 lat.**

Lekarz przepisał ten lek do stosowania w leczeniu astmy lub przewlekłej obturacyjnej choroby płuc (POChP).

#### **Astma**

BiResp Spiromax może być przepisany przez lekarza na dwa różne sposoby.

**a) Pacjentowi mogą być przepisane dwa leki wziewne na astmę: BiResp Spiromax razem z oddzielnym lekiem wziewnym do stosowania doraźnie, takim jak salbutamol.**

- BiResp Spiromax należy stosować codziennie. Pomoże on zapobiec wystąpieniu objawów astmy, takich jak duszność i świszczący oddech.
- W razie wystąpienia objawów astmy należy stosować lek wziewny do stosowania doraźnie, który ułatwia oddychanie.

## **b) Pacjentowi może być przepisany BiResp Spiromax jako jedyny lek wziewny na astmę.**

- BiResp Spiromax należy stosować codziennie. Pomoże on zapobiec wystąpieniu objawów astmy, takich jak duszność i świszczący oddech.
- BiResp Spiromax należy stosować wtedy, gdy pacjent potrzebuje dodatkowych inhalacji w celu złagodzenia objawów astmy, aby mógł znów łatwiej oddychać oraz, jeśli zostanie to ustalone z lekarzem, również aby zapobiegać wystąpieniu objawów astmy (na przykład w czasie wysiłku fizycznego lub w wyniku narażenia na alergeny). W tym celu nie jest mu potrzebny oddzielny lek wziewny.

## **Przewlekła obturacyjna choroba płuc (POChP)**

POChP jest długotrwałą chorobą dróg oddechowych płuc, która często jest spowodowana paleniem papierosów. Do jej objawów zalicza się duszność, kaszel, dyskomfort w klatce piersiowej i odkrztuszanie śluzu. BiResp Spiromax można również stosować w leczeniu objawów ciężkiej postaci POChP wyłącznie u osób dorosłych.

## **2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku BiResp Spiromax**

### **Kiedy nie stosować leku BiResp Spiromax:**

jeśli pacjent ma uczulenie na budesonid, formoterolu fumaran dwuwodny lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6).

### **Ostrzeżenia i środki ostrożności**

Przed rozpoczęciem stosowania leku BiResp Spiromax należy omówić to z lekarzem, farmaceutą lub pielęgniarką, jeśli pacjent:

- ma cukrzycę.
- ma zakażenie płuc.
- ma wysokie ciśnienie krwi albo kiedykolwiek miał problemy z sercem (w tym nierówne bicie serca, bardzo szybkie tętno, zwężenie tętnic lub niewydolność serca).
- ma problemy z tarczycą lub nadnerczami.
- ma małe stężenie potasu we krwi.
- ma ciężkie zaburzenia czynności wątroby.
- regularnie spożywa alkohol.

Jeżeli pacjent przyjmował sterydy w postaci tabletek na astmę lub POChP, lekarz może zmniejszyć liczbę przyjmowanych tabletek, kiedy pacjent zacznie stosować BiResp Spiromax. Jeżeli pacjent przyjmuje tabletki ze steroidami od dłuższego czasu, lekarz może zalecić regularne wykonywanie badań krwi. Podczas zmniejszania liczby tabletek ze steroidami pacjent może czuć się ogólnie źle, nawet pomimo poprawy objawów w klatce piersiowej. Mogą wtedy wystąpić takie objawy, jak uczucie zatkania nosa lub wyciek z nosa, osłabienie lub ból stawów albo mięśni oraz wysypka (egzema). Jeśli wystąpi którykolwiek z tych objawów albo jeśli wystąpią objawy, takie jak: ból głowy, zmęczenie, nudności lub wymioty, należy **natychmiast** skontaktować się z lekarzem. Konieczne może być przyjmowanie innych leków, jeżeli wystąpią objawy alergii lub zapalenia stawów. W razie wątpliwości co do potrzeby dalszego stosowania leku BiResp Spiromax należy skontaktować się z lekarzem.

Lekarz może rozważyć dodanie tabletek ze steroidami do zwykle stosowanego leczenia w przypadku występowania u pacjenta choroby, takiej jak zakażenie w klatce piersiowej, albo przed operacją.

Jeśli u pacjenta wystąpi nieostre widzenie lub inne zaburzenia widzenia, należy skontaktować się z lekarzem.

### **Dzieci i młodzież**

**Tego leku nie należy stosować u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat.**

### **BiResp Spiromax a inne leki**

Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie o wszystkich lekach stosowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje stosować.

W szczególności należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie, jeżeli pacjent przyjmuje którykolwiek z następujących leki:

- Leki blokujące receptory beta-adrenergiczne (np. atenolol lub propranolol stosowane w wysokim ciśnieniu krwi lub w chorobie serca), w tym w postaci kropli do oczu (np. tymolol stosowany w jaskrze).
- Oksytocyna, podawana kobietom w ciąży w celu wywołania porodu.
- Leki stosowane w szybkim lub nierównym rytmie pracy serca (np. chinidyna, dyzopiramid, prokainamid i terfenadyna).
- Leki, takie jak digoksyna, często stosowane w leczeniu niewydolności serca.
- Leki moczopędne, nazywane również diuretykami (np. furosemid). Stosuje się je w leczeniu wysokiego ciśnienia krwi.
- Leki steroidowe w postaci tabletek przyjmowanych doustnie (np. prednizolon).
- Leki ksantynowe (np. teofilina lub aminofilina). Stosuje się je często w leczeniu astmy.
- Inne leki rozszerzające oskrzela (np. salbutamol).
- Trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne (np. amitryptylina) oraz lek przeciwdepresyjny nefazodon.
- Leki przeciwdepresyjne, takie jak inhibitory oksydazy monoaminowej, i leki o podobnym działaniu (takie jak antybiotyk furazolidon i lek stosowany w chemioterapii prokarbazyna).
- Leki przeciwpsychotyczne zawierające pochodne fenotiazyny (np. chloropromazyna i prochloroperazyna).
- Leki nazywane inhibitorami proteazy wirusa HIV (np. rytonawir) do leczenia zakażeń HIV.
- Leki stosowane w leczeniu zakażeń (np. ketokonazol, itrakonazol, worykonazol, pozakonazol, klarytromycyna i telitromycyna).
- Leki stosowane w chorobie Parkinsona (np. lewodopa).
- Leki stosowane w leczeniu zaburzeń czynności tarczycy (np. lewotyroksyna).

Niektóre leki mogą nasilić działanie leku BiResp Spiromax i lekarz może chcieć uważnie monitorować stan pacjenta przyjmującego takie leki (w tym niektóre leki na HIV: rytonawir, kobicystat).

Jeżeli którykolwiek z powyższych punktów dotyczy pacjenta lub pacjent nie ma pewności, należy powiedzieć o tym lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce przed rozpoczęciem stosowania leku BiResp Spiromax.

Należy również powiadomić lekarza, farmaceutę lub pielęgniarkę, jeżeli pacjent ma poddać się ogólnemu znieczuleniu podczas zabiegu chirurgicznego lub zabiegu dentystycznego, aby pomóc zmniejszyć jakiegokolwiek ryzyko wystąpienia interakcji z otrzymywanym środkiem znieczulającym.

### **Ciąża i karmienie piersią**

- Jeśli pacjentka jest w ciąży lub karmi piersią, przypuszcza że może być w ciąży lub gdy planuje mieć dziecko, powinna poradzić się lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki przed zastosowaniem leku BiResp Spiromax – NIE należy stosować tego leku, dopóki lekarz tego nie zaleci.
- Jeżeli w trakcie stosowania leku BiResp Spiromax pacjentka zajdzie w ciążę, NIE powinna przerywać stosowania leku BiResp Spiromax, tylko **natychmiast skontaktować się z lekarzem.**

### **Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn**

Jest mało prawdopodobne, aby BiResp Spiromax wpływał na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

**BiResp Spiromax zawiera laktozę.**

Laktoza jest rodzajem cukru występującym w mleku. Jeżeli stwierdzono wcześniej u pacjenta nietolerancję niektórych cukrów, pacjent powinien skontaktować się z lekarzem przed przyjęciem leku.

### 3. Jak stosować BiResp Spiromax

Ten lek należy zawsze stosować zgodnie z zaleceniami lekarza lub farmaceuty. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki.

- Ważne jest, aby BiResp Spiromax stosować codziennie, nawet wtedy, gdy nie występują objawy astmy lub POChP.
- Jeżeli pacjent stosuje BiResp Spiromax na astmę, lekarz będzie chciał regularnie kontrolować jej objawy u pacjenta.

#### Astma

BiResp Spiromax można przepisać na astmę na dwa różne sposoby. Dawka leku BiResp Spiromax i to, kiedy należy ją przyjmować zależy od zaleceń lekarza.

- Jeżeli lekarz przepisał BiResp Spiromax i oddzielny lek wziewny do stosowania doraźnie, należy przeczytać punkt „**(A) Stosowanie leku BiResp Spiromax i oddzielnego leku wziewnego do stosowania doraźnie**”.
- Jeżeli lekarz przepisał BiResp Spiromax jako jedyny lek wziewny, należy przeczytać punkt „**(B) Stosowanie leku BiResp Spiromax jako jedynego leku wziewnego na astmę**”.

#### **(A) Stosowanie leku BiResp Spiromax i oddzielnego leku wziewnego do stosowania doraźnie**

**BiResp Spiromax należy stosować codziennie.** Pomoże to zapobiec wystąpieniu objawów astmy.

#### **Zalecana dawka:**

Dorośli (w wieku co najmniej 18 lat)

1 lub 2 inhalacje dwa razy na dobę, przyjmowane rano i wieczorem.

Lekarz może zwiększyć dawkę do 4 inhalacji dwa razy na dobę.

Jeżeli objawy są dobrze kontrolowane, lekarz może zalecić stosowanie leku raz na dobę.

Lekarz pomoże kontrolować astmę i dostosuje dawkę leku do najmniejszej dawki, która może kontrolować astmę. Jeśli lekarz stwierdzi, że należy zastosować mniejszą dawkę niż dawka zawarta w leku BiResp Spiromax, może on przepisać inny lek wziewny, zawierający te same substancje czynne jak w leku BiResp Spiromax, ale z mniejszą dawką kortykosteroidu. Nie należy jednak zmieniać liczby inhalacji przepisanych przez lekarza bez wcześniejszej konsultacji z lekarzem.

#### **Należy stosować oddzielny lek wziewny do stosowania doraźnie w leczeniu objawów astmy wtedy, gdy one występują.**

Lek wziewny do stosowania doraźnie należy zawsze mieć przy sobie, aby użyć go w celu złagodzenia nagłego napadu duszności i świszczącego oddechu. Nie należy stosować leku BiResp Spiromax do leczenia tych objawów astmy.

#### **(B) Stosowanie leku BiResp Spiromax jako jedynego leku wziewnego na astmę**

BiResp Spiromax należy stosować w taki sposób tylko wtedy, gdy zalecił to lekarz.

**BiResp Spiromax należy stosować codziennie.** Pomoże to zapobiec wystąpieniu objawów astmy.

#### **Zalecana dawka**

Dorośli (w wieku co najmniej 18 lat)

1 inhalacja rano i 1 inhalacja wieczorem  
lub

2 inhalacje rano  
lub  
2 inhalacje wieczorem.

Lekarz może zwiększyć dawkę do 2 inhalacji dwa razy na dobę.

Należy również stosować BiResp Spiromax jako lek stosowany w razie potrzeby w leczeniu objawów astmy w razie ich wystąpienia oraz w celu zapobiegania wystąpieniu objawów astmy (na przykład w czasie wysiłku fizycznego lub w wyniku narażenia na alergen).

- Jeżeli wystąpią objawy astmy, należy przyjąć 1 inhalację i odczekać kilka minut.
- Jeżeli nie nastąpi poprawa, należy wykonać jeszcze jedną inhalację.
- Nie należy przyjmować więcej niż 6 inhalacji jednorazowo.

Zawsze należy mieć przy sobie BiResp Spiromax, aby zastosować go w celu złagodzenia nagłego napadu duszności i świszczącego oddechu.

Zwykle nie jest konieczna całkowita dobową dawką większą niż 8 inhalacji. Jednakże lekarz może pozwolić na przyjmowanie do 12 inhalacji na dobę przez ograniczony okres.

Jeżeli pacjent musi regularnie przyjmować 8 lub więcej inhalacji na dobę, powinien umówić się na wizytę u lekarza. Może być konieczna zmiana leczenia.

NIE należy przyjmować więcej niż 12 inhalacji łącznie w ciągu 24 godzin.

Jeżeli w czasie wysiłku fizycznego wystąpią objawy astmy, należy zastosować BiResp Spiromax w sposób tu opisany. Jednakże nie należy przyjmować leku BiResp Spiromax przed samym wysiłkiem fizycznym, aby zapobiec wystąpieniu objawów astmy.

### **Przewlekła obturacyjna choroba płuc (POChP)**

#### **Zalecana dawka:**

Dorośli (w wieku co najmniej 18 lat):  
2 inhalacje dwa razy na dobę, przyjmowane rano i wieczorem.

Lekarz może również przepisać inny lek rozszerzający oskrzela, np. lek przeciwcholinergiczny (taki jak bromek tiotropiowy lub ipratropiowy) do stosowania w POChP.

### **Przygotowanie nowego inhalatora leku BiResp Spiromax**

Przed użyciem inhalatora leku BiResp Spiromax **po raz pierwszy**, należy przygotować go do użycia w następujący sposób:

- Otworzyć opakowanie foliowe, odrywając nacięcie w górnej części opakowania foliowego, i wyjąć inhalator.
- Sprawdzić wskaźnik dawek i upewnić się, czy inhalator zawiera 120 inhalacji.
- Zapisać datę otwarcia opakowania foliowego na etykiecie inhalatora.
- Nie wstrząsać inhalatorem przed użyciem.

### **Jak wykonać inhalację**

W razie potrzeby wykonania inhalacji należy postępować zgodnie z poniższymi instrukcjami.

1. **Trzymać inhalator z półprzezroczystą nasadką ustnika w kolorze czerwonego wina skierowaną do dołu.**

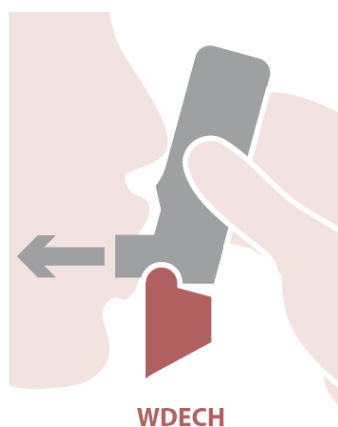


2. Otworzyć nasadkę ustnika, odchylając ją w dół aż do momentu usłyszenia głośnego kliknięcia. Lek jest odmierzony. Inhalator jest teraz gotowy do użycia.



3. Wykonać powolny wydech (tak, aby nie powodował dyskomfortu). Nie wykonywać wydechu przez inhalator.
4. Umieścić ustnik między zębami. Nie gryźć ustnika. Zamknąć wargi wokół ustnika. Uważać, aby nie blokować otworów wentylacyjnych.

Wykonać wdech przez usta tak głęboko i tak mocno, jak to możliwe.



5. Wyjąć inhalator z ust. Podczas inhalacji można poczuć pewien smak.
6. Wstrzymać oddech na 10 sekund lub tak długo, jak to możliwe, aby nie powodować uczucia dyskomfortu.
7. Następnie wykonać powolny wydech (nie wykonywać wydechu przez inhalator). **Zamknąć nasadkę ustnika.**



Jeżeli konieczna jest druga inhalacja, należy powtórzyć czynności od 1 do 7.

Po każdej dawce przepłukać jamę ustną wodą i wypluć ją.

Nie należy próbować demontować inhalatora, wyjmować lub przekręcać nasadkę ustnika, gdyż jest ona przymocowana do inhalatora i nie można jej zdejmować. Nie należy używać inhalatora z lekiem BiResp Spiromax, jeżeli jest on uszkodzony lub ustnik został oddzielony od aparatu. Nie należy otwierać i zamykać nasadki ustnika, jeżeli pacjent nie ma zamiaru użyć inhalatora.

### **Czyszczenie inhalatora Spiromax**

Należy dbać o to, aby Spiromax był zawsze suchy i czysty.

W razie potrzeby, po użyciu można przetrzeć ustnik inhalatora Spiromax suchą ściereczką lub kawałkiem tkaniny.

### **Kiedy zacząć korzystać z nowego inhalatora Spiromax**

- Wskaźnik dawek wskazuje, ile dawek (inhalacji) pozostało w inhalatorze, zaczynając od 120 inhalacji, gdy inhalator jest pełny, a kończąc na 0 (zero) inhalacji, gdy jest pusty.



- Wskaźnik dawek z tyłu aparatu pokazuje liczbę pozostałych inhalacji w postaci liczb parzystych. Odstępy między liczbami parzystymi oznaczają liczbę nieparzystą pozostałych inhalacji.
- Dla inhalacji pozostałych i zaczynających się od liczby 20 w dół do wartości „8”, „6”, „4”, „2” pokazywane liczby są w kolorze czerwonym na białym tle. Kiedy w okienku ukazują się liczby w kolorze czerwonym, należy skonsultować się z lekarzem i poprosić o nowy inhalator.

Uwaga:

- Ustnik będzie nadal „klikać” nawet wtedy, kiedy inhalator Spiromax jest pusty.
- Jeżeli otworzy się i zamknie ustnik bez wykonania inhalacji, wskaźnik dawek i tak zarejestruje to jako kolejne przyjęcie leku. Ta dawka będzie bezpiecznie przechowywana w inhalatorze do



chwili, kiedy trzeba będzie wykonać kolejną inhalację. Niemożliwe jest przypadkowe przyjęcie dodatkowej lub podwójnej dawki podczas jednej inhalacji.

- Ustnik powinien być przez cały czas zamknięty, chyba że pacjent ma zamiar użyć inhalatora.

### **Ważne informacje dotyczące objawów astmy i POChP**

Jeżeli u pacjenta wystąpi duszność lub świszczący oddech podczas stosowania leku BiResp Spiromax, należy kontynuować stosowanie leku BiResp Spiromax i jak najszybciej skonsultować się z lekarzem, gdyż może być konieczne dodatkowe leczenie.

Należy **natychmiast** skontaktować się z lekarzem, jeżeli:

- oddychanie stało się trudniejsze lub pacjent często budzi się w nocy z napadem duszności i świszczącym oddechem.
- Pacjent zaczyna odczuwać ucisk w klatce piersiowej rano lub ucisk ten trwa dłużej niż zwykle.

Te objawy mogą oznaczać, że astma lub POChP nie są właściwie kontrolowane i może być **natychmiast** potrzebny inny lub dodatkowy lek.

Jeśli astma jest dobrze kontrolowana, lekarz może uznać za właściwe stopniowe zmniejszanie dawki leku BiResp Spiromax.

### **Zastosowanie większej niż zalecana dawki leku BiResp Spiromax**

Ważne jest to, aby dawkę przyjmować zgodnie z zaleceniami lekarza. Nie należy przekraczać przepisanej dawki bez zasięgnięcia porady lekarskiej.

W przypadku zastosowania większej niż zalecana dawki leku BiResp Spiromax, należy skontaktować się z lekarzem, farmaceutą lub pielęgniarką w celu uzyskania porady.

Najczęstsze objawy, które mogą wystąpić po zastosowaniu większej niż zalecana dawki leku BiResp Spiromax, to drżenie, ból głowy lub szybkie bicie serca.

### **Pominięcie zastosowania leku BiResp Spiromax**

W przypadku pominięcia dawki, należy przyjąć ją tak szybko, jak to możliwe. Nie należy jednak stosować dawki podwójnej w celu uzupełnienia pominiętej dawki. Jeśli zbliża się czas przyjęcia następnego dawki, należy po prostu przyjąć kolejną dawkę o zwykłej porze.

Jeżeli wystąpi świszczący oddech lub duszność albo wystąpią jakiegokolwiek objawy napadu astmy, należy zastosować lek wziewny do stosowania **doraźnego**, a następnie zasięgnąć porady lekarskiej.

### **Przerwanie stosowania leku BiResp Spiromax**

Nie należy przerywać stosowania inhalatora, nie informując najpierw o tym lekarza.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku, należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki.

## **4. Możliwe działania niepożądane**

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

**Jeżeli wystąpią jakiegokolwiek z następujących objawów, należy przerwać stosowanie leku BiResp Spiromax i natychmiast skontaktować się z lekarzem:**

### **Rzadkie działania niepożądane: mogą wystąpić maksymalnie u 1 osoby na 1000**

- Obrzęk twarzy, zwłaszcza wokół ust (języka i (lub) gardła i (lub) trudności z przełykaniem) lub pokrzywka oraz trudności w oddychaniu (obrzęk naczynioruchowy) i (lub) nagłe uczucie

osłabienia. Może to oznaczać, że u pacjenta wystąpiła reakcja alergiczna, która może również obejmować wysypkę i świąd.

- Skurcz oskrzeli (zaciśnięcie mięśni w drogach oddechowych, powodujące świszczący oddech i duszność). Jeżeli świszczący oddech wystąpi nagle po przyjęciu leku, należy przerwać stosowanie leku i **natychmiast** skontaktować się z lekarzem (patrz poniżej).

#### **Bardzo rzadkie działania niepożądane: mogą wystąpić maksymalnie u 1 osoby na 10 000**

- Nagłe, niespodziewane wystąpienie ostrego świszczącego oddechu i (lub) duszności bezpośrednio po użyciu inhalatora (nazywane również „paradoksalnym skurczem oskrzeli”). Jeżeli wystąpi którykolwiek z tych objawów, **należy od razu przerwać stosowanie leku BiResp Spiromax** i użyć inhalator z lekiem do stosowania doraźnego, jeśli pacjent taki posiada. Należy **natychmiast** skontaktować się z lekarzem, gdyż konieczna może być zmiana leczenia.

#### **Inne możliwe działania niepożądane:**

##### **Często: mogą wystąpić u maksymalnie 1 osoby na 10**

- Kołatanie serca (wyczuwanie bicia serca), drżenie lub trzęsienie się. Jeżeli wystąpią takie objawy, są one łagodne i zwykle ustępują w trakcie dalszego stosowania leku BiResp Spiromax.
- Pleśniawki (zakażenie grzybicze) jamy ustnej. Wystąpienie tego objawu jest mniej prawdopodobne, jeśli pacjent wypłucze jamę ustną wodą po przyjęciu leku.
- Łagodny ból gardła, kaszel i chrypka.
- Ból głowy.
- Zapalenie płuc (zakażenie płuc) u pacjentów z POChP (częste działanie niepożądane)

Należy powiedzieć lekarzowi, jeśli którykolwiek z poniższych objawów wystąpi podczas stosowania produktu leczniczego BiResp Spiromax; mogą to być objawy zakażenia płuc:

- gorączka lub dreszcze
- zwiększenie wytwarzania śluzu, zmiana barwy śluzu
- nasilenie kaszlu lub zwiększone trudności w oddychaniu

##### **Niezbyt często: mogą wystąpić u maksymalnie 1 osoby na 100**

- Niepokój ruchowy, nerwowość, pobudzenie, lęk lub złość.
- Zaburzenia snu.
- Zawroty głowy.
- Nudności.
- Przyspieszone bicie serca.
- Siniaki na skórze.
- Skurcze mięśni.
- Nieostre widzenie.

##### **Rzadko:**

- Małe stężenie potasu we krwi.
- Nierównomierne bicie serca.

##### **Bardzo rzadko:**

- Depresja.
- Zmiany w zachowaniu, zwłaszcza u dzieci.
- Ból w klatce piersiowej lub uczucie ucisku w klatce piersiowej (dusznicza bolesna).
- Zakłócenia w układzie elektrycznym serca, które nie wywołują objawów (wydłużenie odstępu QTc).
- Zwiększenie stężenia cukru (glukozy) we krwi w wykonywanych u pacjenta badaniach krwi.
- Zmiany w odczuwaniu smaków, takie jak nieprzyjemny smak w ustach.
- Zmiany ciśnienia krwi.

Wziewne kortykosteroidy mogą wpływać na prawidłowe wytwarzanie hormonów steroidowych w organizmie, zwłaszcza podczas stosowania dużych dawek przez długi okres. Do takich działań należą:

- zmiany w gęstości mineralnej kości (rozrzedzenie struktury kostnej)
- zaćma (zmętnienie soczewki oka)
- jaskra (wzrost ciśnienia w gałce ocznej)
- spowolnione tempo wzrostu dzieci i młodzieży
- wpływ na nadnercza (niewielkie gruczoły położone obok nerek). Objawami zahamowania czynności nadnerczy mogą być: zmęczenie, osłabienie, problemy żołądkowe, w tym nudności, wymioty, ból i biegunka, ciemnienie skóry i utrata masy ciała.

Te działania występują bardzo rzadko i są dużo mniej prawdopodobne podczas stosowania kortykosteroidów wziewnych niż podczas przyjmowania kortykosteroidów w tabletkach.

### **Zgłaszanie działań niepożądanych**

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w [załączniku V](#). Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

## **5. Jak przechowywać BiResp Spiromax**

- Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.
- Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na pudełku lub etykiecie inhalatora po: EXP. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.
- Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C. **Zamykać nasadkę ustnika po wyjęciu z opakowania foliowego.**
- **Zużyć w ciągu 6 miesięcy od wyjęcia leku BiResp Spiromax z opakowania foliowego.** Wykorzystać etykietę na inhalatorze do zapisania daty otwarcia opakowania foliowego.
- Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

## **6. Zawartość opakowania i inne informacje**

### **Co zawiera BiResp Spiromax**

- Substancjami czynnymi leku są budesonid i formoterolu fumaran dwuwodny. Każda dostarczana (wziewana) dawka zawiera 160 mikrogramów budesonidu i 4,5 mikrograma formoterolu fumaranu dwuwodnego. Odpowiada to odmierzonej dawki 200 mikrogramów budesonidu i 6 mikrogramów formoterolu fumaranu dwuwodnego.
- Pozostały składnik to laktoza jednowodna (patrz punkt 2 „BiResp Spiromax zawiera laktozę”)

### **Jak wygląda BiResp Spiromax i co zawiera opakowanie**

BiResp Spiromax jest proszkiem do inhalacji.

Każdy inhalator leku BiResp Spiromax zawiera 120 inhalacji i ma biały korpus z półprzezroczystą nasadką ustnika w kolorze czerwonego wina.

Opakowania zawierają 1, 2 i 3 inhalatory. Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie w danym kraju.

### **Podmiot odpowiedzialny**

Teva Pharma B.V.,

Swensweg 5, 2031GA Haarlem, Holandia.

## **Wytwórca**

Norton (Waterford) Limited T/A Teva Pharmaceuticals Irlandia  
Unit 27/35, IDA Industrial Park, Cork Road, Waterford, Irlandia

Teva Pharmaceuticals Europe B.V., Swensweg 5, 2031 GA Haarlem, Holandia

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

**België/Belgique/Belgien**  
**Teva Pharma Belgium N.V./S.A./AG**  
**Tel/Tél: +32 3 820 73 73**

**Luxembourg/Luxemburg**  
**Teva Pharma Belgium N.V./S.A./AG**  
**Tel/Tél: +32 3 820 73 73**

**България**  
**Actavis EAD**  
**Тел: +359 2 489 95 85**

**Magyarország**  
**Teva GyógyszergyárZrt**  
**Tel.: +36 1 288 64 00**

**Česká republika**  
**Teva Pharmaceuticals CR, s.r.o.**  
**Tel: +420 251 007 111**

**Malta**  
**Teva Pharmaceuticals Ireland**  
**L- Irlanda**  
**Tel: +353 51 321 740**

**Danmark**  
**Teva Denmark A/S**  
**Tlf: +45 44 98 55 11**

**Nederland**  
**Teva Nederland B.V.**  
**Tel: +31 800 0228 400**

**Deutschland**  
**Teva GmbH**  
**Tel: +49 731 402 08**

**Norge**  
**Teva Norway AS**  
**Tlf: +47 6677 55 90**

**Eesti**  
**UAB Teva Baltics Eesti filiaal**  
**Tel: +372 661 0801**

**Österreich**  
**ratiopharm Arzneimittel Vertriebs GmbH**  
**Tel: +43 1 97007 0**

**Ελλάδα**  
**Teva Ελλάς A.E.**  
**Τηλ: +30 210 880 5000**

**Polska**  
**Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o.**  
**Tel.: +48 22 345 93 00**

**España**  
**Laboratorios BIAL, S.A.**  
**Tel.: +34 915624196**

**Portugal**  
**Teva Pharma - Produtos Farmacêuticos Lda**  
**Tel: +351 21 476 75 50**

**France**  
**Teva Santé**  
**Tél: +33 1 55 91 7800**

**România**  
**Teva Pharmaceuticals S.R.L**  
**Tel: +4021 230 6524**

**Ireland**  
**Teva Pharmaceuticals Ireland**  
**Tel: +353 51 321 740**

**Slovenija**  
**Pliva Ljubljana d.o.o.**  
**Tel: +386 1 58 90 390**

**Ísland**  
**Vistor hf.**  
**Simi: +354 535 7000**

**Slovenská republika**  
**Teva Pharmaceuticals Slovakia s.r.o.**  
**Tel: +421 2 5726 7911**

**Italia**  
**Teva Italia S.r.l.**  
**Tel: +39 028 917 981**

**Suomi/Finland**  
**Teva Finland Oy**  
**Puh/Tel: +358 20 180 5900**

**Κύπρος**  
**Teva Ελλάς A.E.**  
**Τηλ: +30 210 72 79 099**

**Sverige**  
**Teva Sweden AB**  
**Tel: +46 42 12 11 00**

**Latvija**  
**UAB Teva Baltics filiāle Latvijā**  
**Tel: +371 67 323 666**

**United Kingdom**  
**Teva UK Limited**  
**Tel: +44 1977 628 500**

**Lietuva**  
**UAB Teva Baltics**  
**Tel: +370 5 266 02 03**

**Hrvatska**  
**Pliva Hrvatska d.o.o**  
**Tel: + 385 1 37 20 000**

**Data ostatniej aktualizacji ulotki: miesiąc RRRR.**

#### **Inne źródła informacji**

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków:  
<http://www.ema.europa.eu>.

## Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla pacjenta

### BiResp Spiromax 320 mikrogramów/9 mikrogramów, proszek do inhalacji budezonid/formoterolu fumaran dwuwodny

**Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.**

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakiegokolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce. Patrz punkt 4.

#### Spis treści ulotki

1. Co to jest BiResp Spiromax i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku BiResp Spiromax
3. Jak stosować BiResp Spiromax
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać BiResp Spiromax
6. Zawartość opakowania i inne informacje

#### 1. Co to jest BiResp Spiromax i w jakim celu się go stosuje

BiResp Spiromax zawiera dwie różne substancje czynne: budezonid i formoterolu fumaran dwuwodny.

- Budezonid należy do grupy leków nazywanych „kortykosteroidami”, znanymi również jako „steroidy”. Działa zmniejszając i zapobiegając obrzękom i zapaleniom płuc, ułatwiając pacjentowi oddychanie.
- Formoterolu fumaran dwuwodny należy do grupy leków nazywanych „długo działającymi agonistami receptora  $\beta_2$ -adrenergicznego” albo „lekami rozszerzającymi oskrzela”. Działa powodując rozluźnienie mięśni w drogach oddechowych. To pomaga otworzyć drogi oddechowe i ułatwia oddychanie.

**BiResp Spiromax jest wskazany do stosowania wyłącznie u osób dorosłych w wieku co najmniej 18 lat.**

**BiResp Spiromax NIE JEST WSKAZANY do stosowania u dzieci w wieku 12 lat i młodszych lub u młodzieży w wieku od 13 do 17 lat.**

Lekarz przepisał ten lek do stosowania w leczeniu astmy lub przewlekłej obturacyjnej choroby płuc (POChP).

#### Astma

Przy stosowaniu na astmę, lekarz przepisze: lek BiResp Spiromax razem z **oddzielnym lekiem wziewnym do stosowania** doraźnie z takim lekiem jak salbutamol.

- BiResp Spiromax należy stosować codziennie. Pomoże on zapobiec wystąpieniu objawów astmy, takich jak duszność i świszczący oddech.
- W razie wystąpienia objawów astmy należy stosować lek wziewny do stosowania doraźnie który ułatwia oddychanie.

Nie używać BiResp Spiromax 320/9 mikrogramów w charakterze leku wziewnego do stosowania doraźnie.

## **Przewlekła obturacyjna choroba płuc (POChP)**

POChP jest długotrwałą chorobą dróg oddechowych płuc, która często jest spowodowana paleniem papierosów. Do jej objawów zalicza się duszność, kaszel, dyskomfort w klatce piersiowej i odkrztuszanie śluzu. BiResp Spiromax można również stosować w leczeniu objawów ciężkiej postaci POChP u osób dorosłych.

## **2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku BiResp Spiromax**

### **Kiedy nie stosować leku BiResp Spiromax:**

jeśli pacjent ma uczulenie na budesonid, formoterolu fumaran dwuwodny, lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6).

### **Ostrzeżenia i środki ostrożności**

Przed rozpoczęciem stosowania leku BiResp Spiromax należy omówić to z lekarzem, farmaceutą lub pielęgniarką jeśli pacjent

- ma cukrzycę.
- ma zakażenie płuc.
- ma wysokie ciśnienie krwi albo kiedykolwiek miał problemy z sercem (w tym nierówne bicie serca, bardzo szybkie tętno, zwężenie tętnic lub niewydolność serca).
- ma problemy z tarczycą lub nadnerczami.
- ma małe stężenie potasu we krwi.
- ma ciężkie zaburzenia czynności wątroby.
- regularnie spożywa alkohol.

Jeżeli pacjent przyjmował steroidy w postaci tabletek na astmę lub POChP, lekarz może zmniejszyć liczbę przyjmowanych tabletek, kiedy pacjent zacznie stosować BiResp Spiromax. Jeżeli pacjent przyjmuje tabletki ze steroidami od dłuższego czasu, lekarz może zalecić regularne wykonywanie badań krwi. Podczas zmniejszania liczby tabletek ze steroidami pacjent może czuć się ogólnie źle, nawet pomimo poprawy objawów w klatce piersiowej. Mogą wtedy wystąpić takie objawy, jak uczucie zatkania nosa lub wyciek z nosa, osłabienie lub ból stawów albo mięśni oraz wysypka (egzema). Jeśli wystąpi którykolwiek z tych objawów albo jeśli wystąpią objawy, takie jak: ból głowy, zmęczenie, nudności lub wymioty, należy **natychmiast** skontaktować się z lekarzem. Konieczne może być przyjmowanie innych leków, jeżeli wystąpią objawy alergii lub zapalenia stawów. W razie wątpliwości co do potrzeby dalszego stosowania leku BiResp Spiromax należy skontaktować się z lekarzem.

Lekarz może rozważyć dodanie tabletek ze steroidami do zwykle stosowanego leczenia w przypadku występowania u pacjenta choroby, takiej jak zakażenie w klatce piersiowej, albo przed operacją.

Jeśli u pacjenta wystąpi nieostre widzenie lub inne zaburzenia widzenia, należy skontaktować się z lekarzem.

### **Dzieci i młodzież**

**Tego leku nie należy stosować u dzieci i młodzież w wieku poniżej 18 lat.**

### **BiResp Spiromax a inne leki**

Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie o wszystkich lekach stosowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje stosować.

W szczególności należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie, jeżeli pacjent przyjmuje którykolwiek z następujących leków:

- Leki blokujące receptory beta-adrenergiczne (np. atenolol lub propranolol stosowane w wysokim ciśnieniu krwi lub w chorobie serca), w tym w postaci kropli do oczu (np. tymolol stosowany w jaskrze).
- Oksytocyna, podawana kobietom w ciąży w celu wywołania porodu.

- Leki stosowane w szybkim lub nierównym rytmie pracy serca (np. chinidyna, dyzopiramid, prokainamid i terfanadyna).
- Leki takie jak, jak digoksyne, często stosowane w leczeniu niewydolności serca.
- Leki moczopędne, nazywane również diuretykami (np. furosemid). Stosuje się je w leczeniu wysokiego ciśnienia krwi.
- Leki steroidowe w postaci tabletek przyjmowanych doustnie (np. prednizolon).
- Leki ksantynowe (np. teofilina lub aminofilina). Stosuje się je często w leczeniu astmy.
- Inne leki rozszerzające oskrzela (np. salbutamol).
- Trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne (np. amitryptylina) oraz lek przeciwdepresyjny nefazodon.
- Leki przeciwdepresyjne, takie jak inhibitory oksydazy monoaminowej, i leki o podobnym działaniu (takie jak antybiotyk furazolidon i lek stosowany w chemioterapii prokarbazyna).
- Leki przeciwpsychotyczne zawierające pochodne fenotiazyny (np. chlorpromazyna i prochloroperazyna).
- Leki nazywane inhibitorami proteazy wirusa HIV (np. rytonawir) do leczenia zakażeń HIV.
- Leki stosowane w leczeniu zakażeń (np. ketokonazol, itrakonazol, worykonazol, pozakonazol, klarytromycyna i telitromycyna).
- Leki stosowane w chorobie Parkinsona (np. lewodopa).
- Leki stosowane w leczeniu zaburzeń czynności tarczycy (np. lewotyroksyna).

Niektóre leki mogą nasilić działanie leku BiResp Spiromax i lekarz może chcieć uważnie monitorować stan pacjenta przyjmującego takie leki (w tym niektóre leki na HIV: rytonawir, kobicystat).

Jeżeli którykolwiek z powyższych punktów dotyczy pacjenta lub pacjent nie ma pewności, należy powiedzieć o tym lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce przed rozpoczęciem stosowania leku BiResp Spiromax.

Należy również powiadomić lekarza, farmaceutę lub pielęgniarkę, jeżeli pacjent ma poddać się ogólnemu znieczuleniu podczas zabiegu chirurgicznego lub zabiegu dentystycznego, aby pomóc zmniejszyć jakiegokolwiek ryzyko wystąpienia interakcji z otrzymywanym środkiem znieczulającym.

### **Ciąża i karmienie piersią**

- Jeśli pacjentka jest w ciąży lub karmi piersią, przypuszcza że może być w ciąży lub gdy planuje mieć dziecko, powinna poradzić się lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki przed zastosowaniem leku BiResp Spiromax – NIE należy stosować tego leku, dopóki lekarz tego nie zaleci.
- Jeżeli w trakcie stosowania leku BiResp Spiromax pacjentka zajdzie w ciążę, NIE powinna przerywać stosowania leku BiResp Spiromax, tylko **natychmiast** skontaktować się z lekarzem.

### **Prowadzenie pojazdów i obsługiwane maszyn**

Jest mało prawdopodobne, aby BiResp Spiromax wpływał na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn.

### **BiResp Spiromax zawiera laktozę.**

Laktoza jest rodzajem cukru występującym w mleku. Jeżeli stwierdzono wcześniej u pacjenta nietolerancję niektórych cukrów, pacjent powinien skontaktować się z lekarzem przed przyjęciem leku.

## **3. Jak stosować BiResp Spiromax**

Ten lek należy zawsze stosować zgodnie z zaleceniami lekarza lub farmaceuty. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki.



- Ważne jest, aby BiResp Spiromax stosować codziennie, nawet wtedy, gdy nie występują objawy astmy lub POChP.
- Jeżeli pacjent stosuje BiResp Spiromax na astmę, lekarz będzie chciał regularnie kontrolować jej objawy u pacjenta.

## Astma

**BiResp Spiromax należy stosować codziennie.** Pomoże to zapobiec wystąpieniu objawów astmy.

### Zalecana dawka:

Dorośli (w wieku co najmniej 18 lat)

1 inhalacja dwa razy na dobę, przyjmowane rano i wieczorem.

Lekarz może zwiększyć dawkę do 2 inhalacji dwa razy na dobę.

Jeżeli objawy są dobrze kontrolowane, lekarz może zalecić stosowanie leku raz na dobę.

Lekarz pomoże kontrolować astmę i dostosuje dawkę leku do najmniejszej dawki, która może kontrolować astmę. Jeśli lekarz stwierdzi, że należy zastosować mniejszą dawkę niż dawka zawarta w leku BiResp Spiromax, może on przepisać inny lek wziewny, zawierający te same substancje czynne jak w leku BiResp Spiromax, ale z mniejszą dawką kortykosteroidu. Nie należy jednak zmieniać liczby inhalacji przepisanych przez lekarza bez wcześniejszej konsultacji z lekarzem.

### Należy stosować oddzielny lek wziewny do stosowania doraźnie w leczeniu objawów astmy wtedy, gdy one występują.

Lek wziewny do stosowania należy zawsze mieć przy sobie aby użyć go w celu złagodzenia nagłego ataku duszności i wystąpienia świszczącego oddechu. Nie należy stosować leku BiResp Spiromax do leczenia tych objawów astmy.

## Przewlekła obturacyjna choroba płuc (POChP)

### Zalecana dawka:

Dorośli (w wieku co najmniej 18 lat)

- 1 inhalacja dwa razy na dobę, przyjmowane rano i wieczorem.

Lekarz może również przepisać inny lek rozszerzający oskrzela, np. leki przeciwcholinergiczne (takie jak bromek tiotropiowy lub ipratropiowy) do stosowania w POChP.

### Przygotowanie nowego inhalatora leku BiResp Spiromax

Przed użyciem inhalatora leku BiResp Spiromax **po raz pierwszy**, należy przygotować go do użycia w następujący sposób:

- Otworzyć opakowanie foliowe, odrywając nacięcie w górnej części opakowania foliowego, i wyjąć inhalator.
- Sprawdzić wskaźnik dawek i upewnić się, czy inhalator zawiera 60 inhalacji.
- Zapisać datę otwarcia opakowania foliowego na etykiecie inhalatora.
- Nie wstrząsać inhalatorem przed użyciem.

### Jak wykonać inhalację

W razie potrzeby wykonania inhalacji należy postępować zgodnie z poniższymi instrukcjami.

1. **Trzymać inhalator z półprzezroczystą nasadką ustnika w kolorze czerwonego wina skierowaną do dołu**

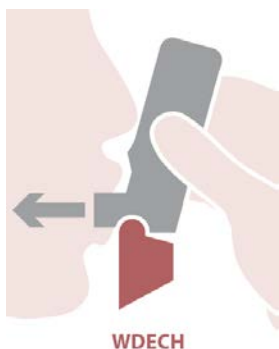


2. Otworzyć nasadkę ustnika, odchylając ją w dół do momentu usłyszenia głośnego kliknięcia. Lek jest odmierzony. Inhalator jest teraz gotowy do użycia.

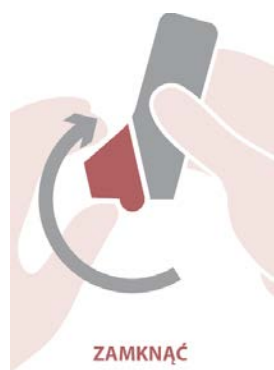


3. Wykonać powolny wydech (tak, aby nie powodował dyskomfortu). Nie wykonywać wydechu przez inhalator.
4. Umieścić ustnik między zębami. Nie gryźć ustnika. Zamknąć wargi wokół ustnika. Uważać aby nie blokować otworów wentylacyjnych.

Wykonać wdech przez usta tak głęboko i tak mocno, jak to możliwe.



5. Wyjąć inhalator z ust. Podczas inhalacji można poczuć pewien smak.
6. Wstrzymać oddech na 10 sekund lub tak długo, jak to możliwe, aby nie powodować uczucia dyskomfortu.
7. **Następnie wykonać powolny wydech** (nie wykonywać wydechu przez inhalator). **Zamknąć nasadkę ustnika.**



Jeżeli konieczna jest druga inhalacja, należy powtórzyć czynności od 1 do 7.

Po każdej dawce przepłukać jamę ustną wodą i wypluć ją.

Nie należy próbować demontować inhalatora, wyjmować lub przekręcać nasadkę ustnika, gdyż jest ona przymocowana do inhalatora i nie można jej zdejmować. Nie należy używać inhalatora z lekiem BiResp Spiromax, jeżeli jest on uszkodzony lub ustnik został oddzielony od aparatu. Nie należy otwierać i zamykać nasadki ustnika, jeżeli pacjent nie ma zamiaru użyć inhalatora.

### **Czyszczenie inhalatora Spiromax**

Należy dbać o to, aby Spiromax był zawsze suchy i czysty.

W razie potrzeby, po użyciu można przetrzeć ustnik inhalatora Spiromax suchą ściereczką lub kawałkiem tkaniny.

### **Kiedy zacząć korzystać z nowego inhalatora Spiromax**

- Wskaźnik dawek wskazuje, ile dawek (inhalacji) pozostało w inhalatorze, zaczynając od 60 inhalacji, kiedy inhalator jest pełny, a kończąc na 0 (zero) inhalacji, gdy jest pusty.



- Wskaźnik dawek z tyłu aparatu pokazuje liczbę pozostałych inhalacji w postaci liczb parzystych. Odstęp między liczbami parzystymi oznaczają liczbę nieparzystą pozostałych inhalacji.
- Dla inhalacji pozostałych i zaczynających się od liczby 20 w dół do wartości „8”, „6”, „4”, „2” pokazywane liczby są w kolorze czerwonym na białym tle. Kiedy w okienku ukazują się liczby w kolorze czerwonym, należy skonsultować się z lekarzem i poprosić o nowy inhalator.

Uwaga:

- Ustnik będzie nadal „klikać” nawet wtedy, kiedy inhalator Spiromax jest pusty.

- Jeżeli otworzy się i zamknie ustnik bez wykonania inhalacji, wskaźnik dawek i tak zarejestruje to jako kolejne przyjęcie leku. Ta dawka będzie bezpiecznie przechowywana w inhalatorze do chwili, kiedy trzeba będzie wykonać kolejną inhalację. Niemożliwe jest przypadkowe przyjęcie dodatkowej lub podwójnej dawki podczas jednej inhalacji.
- Ustnik powinien być przez cały czas zamknięty, chyba że pacjent ma zamiar użyć inhalatora.

### **Ważne informacje dotyczące objawów astmy i POChP**

Jeżeli u pacjenta wystąpi duszność lub świszczący oddech podczas stosowania leku BiResp Spiromax, należy kontynuować stosowanie leku BiResp Spiromax i jak najszybciej skonsultować się z lekarzem, gdyż może być konieczne dodatkowe leczenie.

Należy **natychmiast** skontaktować się z lekarzem, jeżeli:

- oddychanie stało się trudniejsze lub pacjent często budzi się w nocy z napadem duszności i świszczącym oddechem.
- Pacjent zaczyna odczuwać ucisk w klatce piersiowej rano lub ucisk ten trwa dłużej niż zwykle.

Te objawy mogą oznaczać, że astma lub POChP nie są właściwie kontrolowane i może być **natychmiast** potrzebny inny lub dodatkowy lek.

Jeśli astma jest dobrze kontrolowana, lekarz może uznać za właściwe stopniowe zmniejszanie dawki leku BiResp Spiromax.

### **Zastosowanie większej niż zalecana dawki leku BiResp Spiromax**

Ważne jest, aby dawkę przyjmować zgodnie z zaleceniami lekarza. Nie należy przekraczać przepisanej dawki bez zasięgnięcia porady lekarskiej.

W przypadku zastosowania większej niż zalecana dawki leku BiResp Spiromax, należy skontaktować się z lekarzem, farmaceutą lub pielęgniarką w celu uzyskania porady.

Najczęstsze objawy, które mogą wystąpić po zastosowaniu większej niż zalecana dawki leku BiResp Spiromax, to drżenie, ból głowy lub szybkie bicie serca.

### **Pominięcie zastosowania leku BiResp Spiromax**

W przypadku pominięcia dawki, należy przyjąć ją tak szybko, jak to tylko możliwe. Nie należy jednak stosować dawki podwójnej w celu uzupełnienia pominiętej dawki. Jeśli zbliża się czas przyjęcia następnego dawki, należy po prostu przyjąć kolejną dawkę o zwykłej porze.

Jeżeli wystąpi świszczący oddech lub duszność albo wystąpią jakiegokolwiek objawy napadu astmy, należy zastosować lek wziewny do stosowania **doraźnego**, a następnie zasięgnąć porady lekarskiej.

### **Przerwanie stosowania leku BiResp Spiromax**

Nie należy przerywać stosowania inhalatora, nie informując najpierw o tym lekarza.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku, należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki.

## **4. Możliwe działania niepożądane**

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

**Jeżeli wystąpią jakiegokolwiek z następujących objawów, należy przerwać stosowanie leku BiResp Spiromax i natychmiast skontaktować się z lekarzem:**

**Rzadkie działania niepożądane: mogą wystąpić maksymalnie u 1 osoby na 1000**

- Obrzęk twarzy, zwłaszcza wokół ust (języka i (lub) gardła i (lub) trudności z przełykaniem) lub pokrzywka oraz trudności w oddychaniu (obrzęk naczynioruchowy) i (lub) nagłe uczucie osłabienia. Może to oznaczać, że u pacjenta wystąpiła reakcja alergiczna, która może również obejmować wysypkę i świąd.
- Skurcz oskrzeli (zaciśnięcie mięśni w drogach oddechowych, powodujące świszczący oddech i duszność). Jeżeli świszczący oddech wystąpi nagle po przyjęciu leku, należy przerwać stosowanie leku i **natychmiast skontaktować się z lekarzem** (patrz poniżej).

#### **Bardzo rzadkie działania niepożądane: mogą wystąpić maksymalnie u 1 osoby na 10 000**

- Nagłe, niespodziewane wystąpienie ostrego świszczącego oddechu i (lub) duszności bezpośrednio po użyciu inhalatora (nazywane również „paradoksalnym skurczem oskrzeli”). Jeżeli wystąpi którykolwiek z tych objawów, **należy od razu przerwać stosowanie leku BiResp Spiromax** i użyć inhalatora „doraźnego”, jeśli pacjent taki posiada. Należy **natychmiast skontaktować się z lekarzem**, gdyż konieczna może być zmiana leczenia.

#### **Inne możliwe działania niepożądane:**

##### **Często: mogą wystąpić u maksymalnie 1 osoby na 10**

- Kołatanie serca (wyczuwanie bicia serca), drżenie lub trzęsienie się. Jeżeli wystąpią takie objawy, są one łagodne i zwykle ustępują w trakcie dalszego stosowania leku BiResp Spiromax.
- Pleśniawki (zakażenie grzybicze) jamy ustnej. Wystąpienie tego objawu jest mniej prawdopodobne, jeśli pacjent wypłucze jamę ustną wodą po przyjęciu leku.
- Łagodny ból gardła, kaszel i chrypka.
- Ból głowy.
- Zapalenie płuc (zakażenie płuc) u pacjentów z POChP (częste działanie niepożądane)

Należy powiedzieć lekarzowi, jeśli którykolwiek z poniższych objawów wystąpi podczas stosowania produktu leczniczego BiResp Spiromax; mogą to być objawy zakażenia płuc:

- gorączka lub dreszcze
- zwiększenie wytwarzania śluzu, zmiana barwy śluzu
- nasilenie kaszlu lub zwiększone trudności w oddychaniu

##### **Niezbyt często: mogą wystąpić u maksymalnie 1 osoby na 100**

- Niepokój ruchowy, nerwowość, pobudzenie, lęk lub złość.
- Zaburzenia snu.
- Zawroty głowy.
- Nudności.
- Przyspieszone bicie serca.
- Siniaki na skórze.
- Skurcze mięśni.
- Nieostre widzenie.

##### **Rzadko:**

- Małe stężenie potasu we krwi.
- Nierównomierne bicie serca.

##### **Bardzo rzadko:**

- Depresja.
- Zmiany w zachowaniu, zwłaszcza u dzieci.
- Ból w klatce piersiowej lub uczucie ucisku w klatce piersiowej (dusznicza bolesna).
- Zakłócenia w układzie elektrycznym serca, które nie wywołują objawów (wydłużenie odstępu QTc).
- Zwiększenie stężenia cukru (glukozy) we krwi w wykonywanych u pacjenta badaniach krwi.

- Zmiany w odczuwaniu smaków, takie jak nieprzyjemny smak w ustach.
- Zmiany ciśnienia krwi.

Wziewne kortykosteroidy mogą wpływać na prawidłowe wytwarzanie hormonów steroidowych w organizmie, zwłaszcza podczas stosowania dużych dawek przez długi okres. Do takich działań należą: sterydowych

- zmiany w gęstości mineralnej kości (rozrzedzenie struktury kostnej)
- zaćma (zmętnienie soczewki oka)
- jaskra (wzrost ciśnienia w gałce ocznej)
- spowolnione tempo wzrostu dzieci i młodzieży
- wpływ na nadnercza (niewielkie gruczoły położone obok nerek). Objawami zahamowania czynności nadnerczy mogą być: zmęczenie, osłabienie, problemy żołądkowe, w tym nudności, wymioty, ból i biegunka, ciemnienie skóry i utrata masy ciała.

Te działania występują bardzo rzadko i są dużo mniej prawdopodobne podczas stosowania kortykosteroidów wziewnych niż podczas przyjmowania kortykosteroidów w tabletkach.

### Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w załączniku V. Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

## 5. Jak przechowywać BiResp Spiromax

- Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.
- Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na pudełku lub etykiecie inhalatora po: EXP. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.
- Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C. **Zamykać nasadkę ustnika po wyjęciu z opakowania foliowego.**
- **Zużyć w ciągu 6 miesięcy od wyjęcia leku z opakowania foliowego.** Wykorzystać etykietę na inhalatorze do zapisania daty otwarcia opakowania foliowego.
- Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

## 6. Zawartość opakowania i inne informacje

### Co zawiera BiResp Spiromax

- Substancjami czynnymi leku są budesonid i formoterolu fumaran dwuwodny. Każda dostarczana (wziewana) dawka zawiera 320 mikrogramów budesonidu i 9 mikrogramów formoterolu fumaranu dwuwodnego.to odmierzonej dawki 400 mikrogramów budesonidu i 12 mikrogramów formoterolu fumaranu dwuwodnego.
- Pozostały składnik to laktoza jednowodna (patrz punkt 2 „BiResp Spiromax zawiera laktozę”)

### Jak wygląda BiResp Spiromax i co zawiera opakowanie

BiResp Spiromax jest proszkiem do inhalacji.

Każdy inhalator leku BiResp Spiromax zawiera 60 inhalacji i ma biały korpus z półprzezroczystą nasadką ustnika w kolorze czerwonego wina.

Opakowania zawierają 1, 2 i 3 inhalatory. Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie w danym kraju.

## **Podmiot odpowiedzialny**

Teva Pharma B.V.,  
Swensweg 5, 2031GA Haarlem, Holandia.

## **Wytwórca:**

Norton (Waterford) Limited T/A Teva Pharmaceuticals Irlandia  
Unit 27/35, IDA Industrial Park, Cork Road, Waterford, Irlandia

Teva Pharmaceuticals Europe B.V., Swensweg 5, 2031 GA Haarlem, Holandia

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

**België/Belgique/Belgien**  
Teva Pharma Belgium N.V./S.A./AG  
Tel/Tél: +32 3 820 73 73

**Luxembourg/Luxemburg**  
Teva Pharma Belgium N.V./S.A./AG  
Tel/Tél: +32 3 820 73 73

**България**  
Actavis EAD  
Тел: +359 2 489 95 85

**Magyarország**  
Teva Gyógyszergyár Zrt  
Tel.: +36 1 288 64 00

**Česká republika**  
Teva Pharmaceuticals CR, s.r.o.  
Tel: +420 251 007 111

**Malta**  
Teva Pharmaceuticals Ireland  
L-Irlanda  
Tel: +353 51 321 740

**Danmark**  
Teva Denmark A/S  
Tlf: +45 44 98 55 11

**Nederland**  
Teva Nederland B.V.  
Tel: +31 800 0228 400

**Deutschland**  
Teva GmbH  
Tel: +49 731 402 08

**Norge**  
Teva Norway AS  
Tlf: +47 6677 55 90

**Eesti**  
UAB Teva Baltics Eesti filiaal  
Tel: +372 661 0801

**Österreich**  
ratiopharm Arzneimittel Vertriebs GmbH  
Tel: +43 1 97007 0

**Ελλάδα**  
Teva Ελλάς A.E.  
Τηλ: +30 210 880 5000

**Polska**  
Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o.  
Tel.: +48 22 345 93 00

**España**  
Laboratorios BIAL, S.A.  
Tel.: +34 915624196

**Portugal**  
Teva Pharma - Produtos Farmacêuticos Lda  
Tel: +351 21 476 75 50

**France**  
Teva Santé  
Tél: +33 1 55 91 7800

**România**  
Teva Pharmaceuticals S.R.L  
Tel: +4021 230 6524

**Ireland**  
Teva Pharmaceuticals Ireland

**Slovenija**  
Pliva Ljubljana d.o.o.

**Tel: +353 51 321 740**

**Ísland**

**Vistor hf.**

**Sími: +354 535 7000**

**Italia**

**Teva Italia S.r.l.**

**Tel: +39 028 917 981**

**Κύπρος**

**Teva Ελλάς A.E.**

**Τηλ: +30 210 72 79 099**

**Latvija**

**UAB Teva Baltics filiāle Latvijā**

**Tel: +371 67 323 666**

**Lietuva**

**UAB Teva Baltics**

**Tel: +370 5 266 02 03**

**Tel: +386 1 58 90 390**

**Slovenská republika**

**Teva Pharmaceuticals Slovakia s.r.o.**

**Tel: +421 2 5726 7911**

**Suomi/Finland**

**Teva Finland Oy**

**Puh/Tel: +358 20 180 5900**

**Sverige**

**Teva Sweden AB**

**Tel: +46 42 12 11 00**

**United Kingdom**

**Teva UK Limited**

**Tel: +44 1977 628 500**

**Hrvatska**

**Pliva Hrvatska d.o.o**

**Tel: + 385 1 37 20 000**

**Data ostatniej aktualizacji ulotki: miesiąc RRRR.**

**Inne źródła informacji**

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków:  
<http://www.ema.europa.eu>.



#### **Aneks IV**

### **Wnioski naukowe i podstawy zmiany warunków pozwoleń na dopuszczenie do obrotu**

## **Wnioski naukowe**

Uwzględniając raport oceniający komitetu PRAC w sprawie okresowych raportów o bezpieczeństwie (PSUR) dotyczących substancji budesonid/formoterol, wnioski naukowe przyjęte przez komitet CHMP są następujące:

Biorąc pod uwagę dane dotyczące „dysfonii” uzyskane na podstawie badań klinicznych, piśmiennictwa i opublikowanych opisów przypadków, komitet PRAC uważa, że istnieje związek przyczynowo-skutkowy między stosowaniem budesonidu/formoterolu i występowaniem dysfonii. Aktualne druki informacyjne uwzględniają w punkcie 4.8 ChPL „chrypkę”, jako działanie niepożądane występujące „często”. Komitet PRAC ustalił, że „chrypka” to termin, który może być zgłaszany w praktyce, ale mogą być zgłaszane również inne terminy. „Chrypka” jest uważana za element podrzędny „dysfonii” i terminów tych nie można stosować zamiennie. W związku z tym w drukach informacyjnych należy uwzględnić preferowany termin „dysfonia”. Aby wskazać jednak, że „chrypka” jest najczęściej zgłaszanym terminem najniższego poziomu pod preferowanym terminem „dysfonia”, proponuje się zaktualizować druki informacyjne w następujący sposób: „dysfonia, w tym chrypka”. Komitet PRAC doszedł do wniosku, że druki informacyjne produktów zawierających budesonid/formoterol należy zmienić zgodnie z powyższym.

Komitet CHMP zgadza się z wnioskami naukowymi komitetu PRAC.

## **Podstawy zmiany warunków pozwoleń na dopuszczenie do obrotu**

Na podstawie wniosków naukowych dotyczących substancji budesonid/formoterol komitet CHMP uznał, że bilans korzyści i ryzyka stosowania produktu leczniczego zawierającego (produktów leczniczych zawierających) budesonid/formoterol pozostaje niezmienny, pod warunkiem wprowadzenia proponowanych zmian do druków informacyjnych.

Komitet CHMP zaleca zmianę warunków pozwoleń na dopuszczenie do obrotu.