

ANEXA I

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

BiResp Spiromax 160 micrograme/4,5 micrograme pulbere de inhalat

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare doză administrată (doza care este eliberată prin piesa bucală a inhalatorului Spiromax) conține budesonidă 160 micrograme și fumarat de formoterol dihidrat 4,5 micrograme.

Aceasta este echivalentul a unei doze măsurate de budesonidă 200 micrograme și fumarat de formoterol dihidrat 6 micrograme.

Excipient(ți) cu efect cunoscut:

Fiecare doză conține lactoză aproximativ 5 miligrame (sub formă de monohidrat)

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Pulbere de inhalat.

Pulbere de culoare albă.

Inhalator de culoare albă cu o piesă bucală cu capac semi-transparent de culoare roșu închis.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

BiResp Spiromax este indicat doar la adulți cu vârsta de 18 ani și peste.

Astm bronșic

BiResp Spiromax este indicat în tratamentul cronic al astmului bronșic, în cazurile în care este adecvată utilizarea unei asocieri (corticosteroid și agonist β_2 -adrenergic cu durată lungă de acțiune, cu administrare prin inhalare):

- la pacienții care nu sunt controlați în mod adecvat cu corticosteroizi cu administrare prin inhalare și cu agoniști β_2 -adrenergici cu administrare prin inhalare cu durată scurtă de acțiune utilizați la nevoie sau
- la pacienții care sunt deja controlați adecvat prin utilizarea atât a corticosteroizilor cu administrare prin inhalare, cât și a agoniștilor β_2 -adrenergici cu administrare prin inhalare cu durată lungă de acțiune.

Boala pulmonară obstructivă cronică (BPOC)

Tratament simptomatic la pacienți care prezintă BPOC cu volum expirator forțat în 1 secundă (VEF_1) < 70% din valoarea normală prezisă (post-bronhodilatator) și antecedente de exacerbări repetate, care prezintă simptome semnificative în pofida terapiei obișnuite cu bronhodilatatoare cu durată lungă de acțiune.

4.2 Doze și mod de administrare

Doze

Astm bronșic

BiResp Spiromax nu este recomandat în tratamentul inițial al astmului bronșic.

BiResp Spiromax nu reprezintă un tratament adecvat pentru pacienții adulți care au doar o formă ușoară de astm bronșic, care nu este controlată în mod adecvat cu un corticosteroid cu administrare prin inhalare și cu agoniști β_2 -adrenergici cu administrare prin inhalare cu durată scurtă de acțiune utilizați la nevoie.

Dozele de BiResp Spiromax sunt individualizate și trebuie ajustate în funcție de severitatea afecțiunii. Acest aspect trebuie luat în considerare nu numai la inițierea tratamentului cu medicamente combinate, ci și în cazul ajustării dozelor de întreținere. Dacă un anumit pacient necesită o combinație a dozelor diferită de cea disponibilă în medicamentul combinat cu administrare prin inhalare, trebuie prescrise dozele corespunzătoare de agoniști β_2 -adrenergici și/sau corticosteroizi în medicamente cu administrare prin inhalare separate.

Odată ce simptomele de astm bronșic sunt controlate, se poate lua în considerare reducerea treptată a dozei de BiResp Spiromax. Pacienții trebuie reevaluați cu regularitate de către medic, astfel încât doza de BiResp Spiromax să rămână optimă. Doza trebuie ajustată până la cea mai mică doză care menține un control eficace al simptomelor.

Atunci când este necesară reducerea dozei până la o concentrație mai mică decât cea disponibilă pentru BiResp Spiromax, este necesară trecerea la o combinație alternativă cu doză fixă de budesonidă și fumarat de formoterol care conține o doză mai mică de corticosteroid cu administrare prin inhalare. Când se ajunge la menținerea de lungă durată a controlului simptomelor cu cea mai mică doză recomandată de medicament, se poate trece la pasul următor, care include un test de utilizare a unui corticosteroid cu administrare prin inhalare în monoterapie.

În practica uzuală, în cazul realizării unui control adecvat al simptomelor prin schema de administrare de două ori pe zi, scăderea treptată a dozei până la doza minimă eficace ar putea include administrarea BiResp Spiromax o dată pe zi, dacă în opinia medicului, pentru menținerea controlului, ar fi necesară administrarea unui bronhodilatator cu durată lungă de acțiune decât monoterapia cu un corticosteroid cu administrare prin inhalare.

Pentru BiResp Spiromax există două abordări terapeutice:

Terapia de întreținere cu BiResp Spiromax: BiResp Spiromax se administrează regulat, ca tratament de întreținere împreună cu un bronhodilatator cu durată rapidă de acțiune cu administrare prin inhalare.

Terapia de întreținere cu BiResp Spiromax și de ameliorare a simptomelor: BiResp Spiromax se administrează regulat, ca tratament de întreținere și, la nevoie, pentru controlul simptomatologiei.

Terapia de întreținere cu BiResp Spiromax

Pacienții trebuie sfătuiți să aibă mereu la îndemână un inhalator de salvare cu bronhodilatator cu durată scurtă de acțiune pentru a-l utiliza în situațiile de urgență.

Doze recomandate:

Adulți (cu vârsta de 18 ani și peste): 1-2 inhalații, de două ori pe zi. Unii pacienți pot necesita până la maximum 4 inhalații, de două ori pe zi.

O creștere a frecvenței de utilizare a unui bronhodilatator cu durată scurtă de acțiune, indică o agravare a bolii și necesită o reevaluare a terapiei astmului bronșic.

Terapia de întreținere cu BiResp Spiromax și de ameliorare a simptomelor

Pacienții utilizează o doză zilnică de întreținere de BiResp Spiromax și în plus, pot lua BiResp Spiromax la nevoie, în funcție de simptomatologie. Pacienții trebuie sfătuiți să aibă mereu la îndemână BiResp Spiromax pentru a-l utiliza în situațiile de urgență.

În cazul pacienților care utilizează BiResp Spiromax pentru ameliorarea simptomelor, utilizarea preventivă a BiResp Spiromax pentru bronhoconstricția indusă de alergeni sau de exercițiu fizic trebuie discutată între medic și pacient; pentru recomandările de utilizare trebuie să se țină cont de frecvența necesității. În cazul în care bronhodilatarea este necesară frecvent, fără a fi necesară și o doză crescută de corticosteroizi cu administrare prin inhalare, trebuie utilizat un medicament alternativ pentru ameliorarea simptomelor.

Terapia de întreținere cu BiResp Spiromax și de ameliorare a simptomelor trebuie luată în considerare, în special, în cazul pacienților cu:

- astm bronșic care nu poate fi controlat în mod adecvat și care necesită frecvent un inhalator de salvare
- antecedente de exacerbări ale astmului bronșic care au necesitat intervenție medicală.

Este necesară monitorizarea atentă a reacțiilor adverse dependente de doză la pacienții care utilizează un număr mare de doze inhalatorii, la nevoie.

Doze recomandate:

Adulți (cu vârsta de 18 ani și peste): doza de întreținere recomandată este de 2 inhalatii pe zi, administrate fie una dimineața și una seara, fie ambele inhalatii dimineața sau ambele seara. Pentru unii pacienți, o doză de întreținere de 2 inhalatii, de două ori pe zi, poate fi suficientă. Pacientul trebuie să își administreze o inhalatie suplimentară, la nevoie, în funcție de simptomatologie. Dacă simptomele persistă după câteva minute, trebuie administrată încă o inhalatie. Nu trebuie administrate mai mult de 6 inhalatii pentru o criză.

O doză zilnică totală mai mare de 8 inhalatii nu este necesară în mod normal; cu toate acestea, se pot administra doze zilnice totale de până la 12 inhalatii, dar pentru o perioadă scurtă de timp. Pacienții care își administrează mai mult de 8 inhalatii pe zi sunt sfătuiți să se adreseze neapărat medicului. Ei trebuie reevaluați și terapia lor de întreținere trebuie reconsiderată.

Boala pulmonară obstructivă cronică (BPOC)

Doze recomandate:

Adulți (cu vârsta de 18 ani și peste): 2 inhalatii, de două ori pe zi

Grupe speciale de pacienți:

Pacienți vârstnici (cu vârsta ≥ 65 de ani)

Nu există cerințe speciale de dozaj pentru pacienții vârstnici.

Pacienți cu insuficiență renală sau hepatică

Nu există date disponibile cu privire la utilizarea unei combinații cu doză fixă de budesonidă și fumarat de formoterol dihidrat la pacienții cu insuficiență hepatică sau renală. Întrucât mecanismul principal de eliminare al budesonidei și formoterolului este metabolizarea hepatică, o expunere crescută poate fi de așteptat în cazul pacienților cu ciroză hepatică severă.

Copii și adolescenți

Nu au fost stabilite siguranța și eficacitatea BiResp Spiromax la copii cu vârsta de 12 ani și mai mici și la adolescenți cu vârsta cuprinsă între 13 și 17 ani. Nu sunt disponibile date.

Acest medicament nu este recomandat pentru utilizare la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani.

Mod de administrare

Administrare prin inhalare.

Spiromax are un mecanism de conducere a fluxului de aer în inspir, ceea ce înseamnă că, în momentul inhalării de către pacient prin piesa bucală, substanța va urma aerul inspirat până la nivelul căilor respiratorii. S-a demonstrat că pacienții cu astm bronșic moderat și sever pot genera o viteză a fluxului de aer în inspir suficientă pentru ca Spiromax să elibereze doza terapeutică (vezi pct. 5.1).

BiResp Spiromax trebuie utilizat corect pentru a obține un tratament eficient. Prin urmare, pacienții trebuie sfătuiți să citească cu atenție prospectul cu informațiile pentru pacient și să urmeze instrucțiunile de utilizare așa cum sunt prezentate în prospect.

Utilizarea inhalatorului BiResp Spiromax presupune trei pași care sunt subliniați mai jos: deschidere, inspirație și închidere.

Deschidere: se ține inhalatorul Spiromax cu capacul piesei bucale în jos și se deschide capacul piesei bucale apăsându-l până când este complet deschis, moment când se aude un clic.

Inspirație: pacientul poziționează piesa bucală între dinți cu buzele strânse în jurul piesei bucale și nu trebuie să muște piesa bucală a inhalatorului. Pacientul trebuie să inspire cu forță și adânc prin piesa bucală. Pacientul trebuie să scoată inhalatorul Spiromax din gură și să își țină respirația timp de 10 secunde sau cât timp îi este confortabil.

Închidere: pacientul trebuie să expire ușor și să închidă capacul piesei bucale

Este, de asemenea, important ca pacienții să fie sfătuiți să nu agite inhalatorul înainte de utilizare, să nu expire prin inhalatorul Spiromax și să nu blocheze orificiile de aerisire atunci când pregătesc pasul „Inspirație”.

Pacienții trebuie, de asemenea, sfătuiți să își clătească gura cu apă după inhalarea dozei (vezi pct. 4.4)

La utilizarea BiResp Spiromax, pacientul poate să simtă un gust din cauza excipientului lactoză.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanțele active sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Generalități

Se recomandă ca dozele să fie scăzute progresiv în cazul întreruperii tratamentului; acesta nu trebuie oprit brusc. Oprirea completă a tratamentului cu corticosteroizi cu administrare prin inhalare nu trebuie avută în vedere decât dacă este necesar temporar pentru confirmarea diagnosticului de astm bronșic.

Dacă tratamentul este considerat ineficace de către pacienți sau implică depășirea dozei maxime de BiResp Spiromax, trebuie informat medicul (vezi pct. 4.2). Deteriorarea bruscă și progresivă a controlului astmului bronșic sau al BPOC poate pune viața în pericol și pacientul trebuie supus de urgență unei evaluări medicale. În această situație, trebuie luată în considerare necesitatea unei terapii mai agresive cu corticosteroizi, de exemplu o cură cu corticosteroizi pe cale orală sau tratament cu antibiotice în cazul prezenței unei infecții.

Pacienții trebuie sfătuiți să aibă la dispoziție în orice moment fie BiResp Spiromax (cei care utilizează BiResp Spiromax ca tratament de întreținere și de ameliorare a simptomelor), fie un bronhodilatator cu acțiune rapidă (pentru pacienții care utilizează BiResp Spiromax doar ca tratament de întreținere).

Pacienților trebuie să le fie reamintită recomandarea administrării zilnice a BiResp Spiromax, conform prescripției, chiar și în perioadele asimptomatice. Nu a fost studiat efectul utilizării profilactice a BiResp Spiromax, de exemplu înainte de un efort fizic. Terapia de ameliorare a simptomelor cu BiResp Spiromax trebuie inițiată ca răspuns la simptomatologia astmului bronșic, dar nu în scopul utilizării profilactice, de exemplu înainte de un efort fizic. Pentru aceasta se recomandă utilizarea separată a unui bronhodilatator cu acțiune rapidă.

Simptome de astm bronșic

Pacienții trebuie reevaluați periodic de către medic, astfel încât doza de BiResp Spiromax să rămână optimă. Doza trebuie ajustată până la cea mai mică doză care menține un control eficace al simptomelor. Odată ce simptomele de astm bronșic sunt controlate, se poate lua în considerare reducerea treptată a dozei de BiResp Spiromax. Atunci când este adecvată reducerea dozei la o concentrație mai mică decât cea disponibilă pentru BiResp Spiromax, este necesară schimbarea la o combinație alternativă cu doză fixă de budesonidă și fumarat de formoterol care conține o doză mai mică de corticosteroizi cu administrare prin inhalare.

Este importantă evaluarea periodică a pacienților pe măsură ce se reduce doza.

Tratamentul cu BiResp Spiromax nu trebuie inițiat în cursul unei exacerbări, în timpul agravării semnificative a simptomelor sau deteriorării acute a astmului bronșic.

Evenimentele adverse grave legate de astmul bronșic și exacerbările pot apare în timpul tratamentului cu BiResp Spiromax. Pacienții trebuie rugați să continue tratamentul, dar să solicite consult medical dacă simptomele de astm bronșic rămân necontrolate sau se agravează după inițierea tratamentului cu BiResp Spiromax.

Nu sunt disponibile date provenite din studii clinice privind BiResp Spiromax la pacienți cu BPOC cu o valoare a $VEF_1 > 50\%$ din valoarea normală prezisă, înainte de utilizarea bronhodilatatorului și cu o valoare a $VEF_1 < 70\%$ din valoarea normală prezisă, după utilizarea bronhodilatatorului (vezi pct. 5.1).

Este posibilă apariția bronhospasmului paradoxal, cu intensificarea imediată a wheezing-ului și dispneei după administrarea dozei. Dacă pacientul prezintă bronhospasm paradoxal, administrarea BiResp Spiromax trebuie întreruptă imediat, pacientul trebuie reevaluat și, dacă este necesar, se instituie o terapie alternativă. Bronhospasmul paradoxal răspunde la bronhodilatatoare cu acțiune rapidă și trebuie tratat imediat (vezi pct. 4.8).

Efecte sistemice

Pot apărea reacții adverse sistemice la corticosteroizii cu administrare prin inhalare, în special la doze mari, prescrise pe perioade lungi de timp. Aceste reacții adverse apar mai puțin frecvent decât în cazul corticosteroizilor administrați pe cale orală.

Reacțiile adverse sistemice posibile includ sindrom Cushing, caracteristici cushingoide, supresie a glandei suprarenale, retard de creștere la copii și adolescenți, scădere a densității minerale osoase, cataractă și glaucom și, mai rar, o serie de efecte psihologice sau de comportament, incluzând

hiperactivitate psihomotorie, tulburări de somn, anxietate, depresie sau agresivitate (în special la copii și adolescenți) (vezi pct. 4.8).

Este recomandat ca înălțimea copiilor cărora li se administrează tratament de lungă durată cu corticosteroizi pe cale inhalatorie să fie monitorizată în mod regulat. În cazul întârzierii creșterii, terapia trebuie reevaluată în scopul reducerii dozei de corticosteroid cu administrare prin inhalare, la cea mai mică doză la care este menținut controlul eficient al astmului bronșic, dacă este posibil. Beneficiile terapiei cu corticosteroizi, precum și riscurile posibile ale întârzierii creșterii trebuie evaluate atent. În plus, trebuie luată în considerare și recomandarea unui consult efectuat de un pediatru specializat în boli respiratorii.

Datele limitate din studii realizate pe termen lung sugerează faptul că majoritatea copiilor și adolescenților tratați cu budesonidă pe cale inhalatorie vor atinge în cele din urmă înălțimea corespunzătoare vârstei adulte. Cu toate acestea, a fost observată o reducere inițială de mică amploare, dar tranzitorie, a creșterii (de aproximativ 1 cm). Acest fenomen apare în mod obișnuit în decursul primului an de tratament.

Tulburări de vedere

Tulburările de vedere pot apărea în cazul utilizării sistemice și topice de corticosteroizi. Dacă pacientul se prezintă cu simptome cum sunt vedere încețoșată sau alte tulburări de vedere, trebuie luată în considerare trimiterea sa la un oftalmolog pentru evaluarea cauzelor posibile care pot include cataractă, glaucom sau boli rare, precum corioretinopatia centrală seroasă (CRSC), care au fost raportate după utilizarea sistemică și topică de corticosteroizi.

Efecte asupra densității minerale osoase

Posibilele efecte asupra densității minerale osoase trebuie luate în considerare, în special la pacienții aflați în tratament de lungă durată cu doze mari care prezintă factori de risc coexistenți pentru osteoporoză.

Studiile pe termen lung cu budesonidă administrată pe cale inhalatorie la copii în doze medii zilnice de 400 micrograme (doza măsurată) sau la adulți în doze zilnice de 800 micrograme (doza măsurată) nu au demonstrat efecte semnificative asupra densității minerale osoase. Nu sunt disponibile informații cu privire la efectul unei combinații cu doză fixă de budesonidă/fumarat de formoterol dihidrat în doze mari.

Funcția glandei suprarenale

Dacă există vreun motiv de a presupune că funcția glandei suprarenale este afectată din cauza unei terapii sistemice anterioare cu corticosteroizi, trecerea pacienților la terapia cu o combinație cu doză fixă de budesonidă/fumarat de formoterol trebuie făcută cu prudență.

Beneficiile terapiei inhalatorii cu budesonidă se reflectă în mod normal în reducerea necesității utilizării corticosteroizilor cu administrare orală, dar pacienții care sunt transferați de la tratament cu corticosteroizi cu administrare orală pot rămâne cu risc de afectare a funcției glandei suprarenale pentru o perioadă considerabilă de timp. După întreruperea tratamentului cu corticosteroizi sistemici, recuperarea poate necesita o perioadă lungă de timp și, de aceea, pacienți corticodependenți la care se înlocuiește această terapie cu budesonidă administrată prin inhalare pot fi considerați pacienți cu risc de afectare a funcției glandei suprarenale pentru o perioadă lungă de timp. În aceste circumstanțe, trebuie monitorizată regulat funcția axului hipotalamo-hipofizo-corticosuprarenalian.

Doze mari de corticosteroizi cu administrare prin inhalare

Tratamentul de lungă durată cu doze mari de corticosteroizi cu administrare prin inhalare, în special cu doze mai mari decât cele recomandate, poate duce, de asemenea, la o supresie a funcției glandei suprarenale semnificativă clinic. Prin urmare, o terapie adițională cu corticosteroizi sistemici trebuie luată în considerare în timpul perioadelor de stres, cum sunt infecțiile severe sau intervențiile

chirurgicale programate. Reducerea rapidă a dozei de corticosteroizi poate induce o criză suprarenală acută. Simptomele și semnele care pot fi observate în criza suprarenală acută pot fi oarecum vagi, dar pot include anorexie, durere abdominală, scădere în greutate, oboseală, cefalee, greață, vărsături, scădere a nivelului de conștiență, convulsii, hipotensiune arterială și hipoglicemie.

Nu se recomandă întreruperea bruscă a tratamentului adițional cu corticosteroizi sistemici sau cu budesonidă cu administrare prin inhalare.

Trecerea de la terapia cu administrare orală

În timpul trecerii de la terapia cu administrare orală la o terapie cu o combinație cu doză fixă de budesonidă/fumarat de formoterol, poate fi observată o scădere a acțiunii corticosteroizilor sistemici care poate duce la apariția de simptome alergice sau artritice, cum sunt rinita, eczema și durerea musculară și articulară. În aceste cazuri trebuie inițiat un tratament specific. În cazuri rare, la apariția unor simptome, cum sunt oboseala, cefaleea, greața și vărsăturile, se poate suspecta un efect insuficient al glucocorticosteroizilor sistemici. În aceste cazuri, este necesară uneori o creștere temporară a dozei de glucocorticosteroizi sistemici.

Infecții orale

Pentru a reduce la minimum riscul apariției unei infecții candidozice orofaringiene, pacienții trebuie instruiți să își clătească gura cu apă după inhalarea dozei de întreținere. Dacă apare candidoza orofaringiană, pacienții trebuie să își clătească gura cu apă și după inhalarea dozelor utilizate „la nevoie”.

Pneumonie la pacienții cu BPOC

S-a observat o creștere a incidenței pneumoniei, inclusiv a pneumoniei care necesită spitalizare, la pacienții cu BPOC care urmează tratament cu corticosteroizi administrați prin inhalare. Există unele dovezi de creștere a riscului de pneumonie odată cu creșterea dozei de steroizi, dar această ipoteză nu a fost demonstrată în mod clar în studiile efectuate.

Nu există dovezi clinice concludente de diferențe intra-categorie în ceea ce privește anvergura riscului de pneumonie în rândul medicamentelor administrate prin inhalare care conțin corticosteroizi.

Medicii trebuie să își păstreze vigilența pentru depistarea posibilei apariții a pneumoniei la pacienții cu BPOC, deoarece caracteristicile clinice ale acestor infecții și simptomele de exacerbare a BPOC se suprapun.

Factorii de risc pentru pneumonie la pacienții cu BPOC includ fumatul în prezent, vârsta înaintată, indicele de masă corporală (IMC) scăzut și BPOC severă.

Interacțiuni cu alte medicamente

Trebuie evitat tratamentul concomitent cu itraconazol și ritonavir sau alți inhibitori puternici ai enzimei CYP3A4 (vezi pct. 4.5). Dacă acest lucru nu este posibil, intervalul de timp dintre administrările medicamentelor care interacționează trebuie prelungit pe cât posibil. Terapia de întreținere și de ameliorare a simptomelor cu combinația în doză fixă de budesonidă/fumarat de formoterol nu este recomandată la pacienții care utilizează inhibitori puternici ai enzimei CYP3A4.

Precauții în cazul bolilor speciale

O combinație cu doză fixă de budesonidă și fumarat de formoterol dihidrat trebuie administrată cu precauție la pacienții cu tireotoxicoză, feocromocitom, diabet zaharat, hipokaliemie netratată, cardiomiopatie hipertrofică obstructivă, stenoză aortică subvalvulară idiopatică, hipertensiune arterială severă, anevrism sau alte afecțiuni cardiovasculare severe, cum sunt boala cardiacă ischemică, tahiaritmiile sau insuficiența cardiacă severă.

Tratamentul pacienților cu interval QTc prelungit trebuie făcut cu precauție. Formoterolul în sine poate induce prelungirea intervalului QTc.

Necesitatea administrării, precum și doza de corticosteroizi cu administrare prin inhalare trebuie reevaluate la pacienții cu tuberculoză pulmonară activă sau latentă, precum și la cei cu infecții fungice sau virale ale căilor respiratorii.

Trebuie luate în considerare determinări suplimentare ale glicemiei la pacienții cu diabet zaharat.

Agoniștii β_2 -adrenergici

Hipokaliemia potențial gravă poate să apară ca urmare a administrării de doze mari de agoniști β_2 -adrenergici. Tratamentul concomitent cu agoniști β_2 -adrenergici și medicamente care pot induce hipokaliemie sau pot potența un efect hipokaliemiant, de exemplu derivați xantini, steroizi și diuretice, poate avea efect aditiv la posibilul efect hipokaliemiant al agonistului β_2 -adrenergic.

Tratamentul cu agoniști β_2 -adrenergici poate avea ca rezultat creșterea valorilor plasmatică ale insulinei, acizilor grași liberi, glicerolului și corpilor cetonici.

Sunt recomandate precauții speciale în cazul astmului bronșic instabil, cu utilizarea în diverse grade a bronhodilatatoarelor de urgență, precum și în cazul astmului bronșic sever acut, deoarece riscul asociat poate fi amplificat de către hipoxie și alte condiții în care probabilitatea dezvoltării reacțiilor adverse de tip hipokaliemic este crescută. În aceste cazuri, se recomandă monitorizarea concentrațiilor plasmatică ale potasiului.

Excipienți

Acest medicament conține lactoză. Pacienții cu afecțiuni ereditare rare de intoleranță la galactoză, deficit total de lactază sau sindrom de malabsorbție la glucoză-galactoză nu trebuie să utilizeze acest medicament.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Interacțiuni farmacocinetice

Inhibitorii puternici ai enzimei CYP3A4 (de exemplu, ketoconazol, itraconazol, voriconazol, posaconazol, claritromicină, telitromicină, nefazodon și inhibitori ai proteazei HIV) pot crește semnificativ concentrația plasmatică a budesonidei, iar utilizarea concomitentă trebuie evitată. Dacă acest lucru nu este posibil, intervalul de timp dintre administrarea inhibitorului și budesonidei trebuie să fie cât mai mare posibil (vezi pct. 4.4). Terapia de întreținere și de ameliorare a simptomelor cu o combinație cu doză fixă de budesonidă și fumarat de formoterol dihidrat nu este recomandată la pacienții care folosesc inhibitori puternici ai enzimei CYP3A4.

Ketoconazolul, un inhibitor CYP3A4 puternic, administrat o dată pe zi în doză de 200 mg a crescut concentrațiile plasmatică ale budesonidei administrate oral concomitent (în doză unică de 3 mg) în medie de aproximativ șase ori. Când ketoconazol s-a administrat la 12 ore după administrarea budesonidei, concentrația plasmatică a budesonidei a crescut în medie doar de trei ori, demonstrând că prelungirea intervalului dintre administrări poate reduce creșterea concentrațiilor plasmatică. Datele limitate despre această interacțiune pentru doze mari de budesonidă administrată prin inhalare arată că poate apărea o creștere importantă a concentrațiilor plasmatică (în medie, de patru ori) dacă itraconazol 200 mg, administrat o dată pe zi este utilizat concomitent cu budesonidă cu administrare prin inhalare (în doză unică de 1000 micrograme).

Este de așteptat ca tratamentul concomitent cu inhibitori ai CYP3A, inclusiv cu medicamente care conțin cobicistat, să mărească riscul de reacții adverse sistemice. Administrarea concomitentă trebuie evitată, cu excepția cazurilor în care beneficiul obținut depășește riscul crescut de reacții adverse

sistemice induse de corticosteroizi, în acest caz fiind obligatorie monitorizarea pacienților pentru depistarea reacțiilor adverse sistemice induse de corticosteroizi.

Interacțiuni farmacodinamice

Blocantele β -adrenergice pot reduce sau inhiba efectul formoterolului. Ca urmare, tratamentul cu o combinație cu doză fixă de budesonidă și fumarat de formoterol dihidrat nu trebuie administrat în asociere cu blocantele beta-adrenergice (inclusiv cele din picăturile oftalmice), cu excepția cazurilor riguros motivate.

Tratamentul concomitent cu chinidină, disopiramidă, procainamidă, fenotiazine, antihistaminice (terfenadină) și antidepresive triciclice poate duce la prelungirea intervalului QTc și la creșterea riscului de apariție a aritmiilor ventriculare.

În plus, L-Dopa, L-tiroxina, oxitocina și alcoolul etilic pot influența tolerabilitatea cardiacă față de β_2 -simpatomimetice.

Tratamentul concomitent cu inhibitori ai monoaminoxidazei, inclusiv cu medicamente cu proprietăți similare, cum sunt furazolidona și procarbazona, poate precipita reacțiile hipertensive.

Există un risc crescut de apariție a aritmiilor la pacienții cărora li se administrează concomitent anestezie cu hidrocarburi halogenate.

Utilizarea concomitentă a altor medicamente β -adrenergice sau anticolinergice poate avea un efect bronhodilatator aditiv.

Hipokaliemia poate crește predispoziția la aritmii la pacienții tratați cu glicozide digitalice.

Nu au fost observate interacțiuni ale budesonidei și formoterolului cu alte medicamente utilizate în tratamentul astmului bronșic.

Copii și adolescenți

Au fost efectuate studii privind interacțiunile numai la adulți.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Nu sunt disponibile date clinice privind expunerea în timpul sarcinii la administrarea tratamentului cu o combinație cu doză fixă de budesonidă și fumarat de formoterol dihidrat sau la terapia concomitentă cu formoterol și budesonidă. Datele dintr-un studiu de dezvoltare embrio-fetală la șoarece nu au arătat niciun efect suplimentar al utilizării combinației.

Nu există date adecvate privind utilizarea formoterolului la femeile gravide. În studii privind efectele asupra funcției de reproducere la animale, formoterolul a provocat reacții adverse, la valori foarte mari ale expunerii sistemice (vezi pct. 5.3).

Date cu privire la aproximativ 2000 de sarcini expuse nu au indicat niciun risc teratogen crescut asociat utilizării budesonidei pe cale inhalatorie. În studiile la animale, glucocorticosteroizii s-au dovedit a induce malformații congenitale (vezi pct. 5.3). Acest fapt nu pare a avea relevanță în cazul dozelor recomandate la om.

De asemenea, studiile la animale au identificat o implicare a excesului prenatal de glucocorticoizi în creșterea riscurilor de întârziere a creșterii intrauterine, de boli cardiovasculare la vârsta adultă și de modificări permanente ale densității receptorilor pentru glucocorticoizi, turnover-ului neurotransmițătorilor și comportamentului, la expuneri inferioare intervalului de doze teratogene.

În timpul sarcinii, tratamentul cu o combinație cu doză fixă de budesonidă și fumarat de formoterol dihidrat trebuie utilizat numai în cazul în care beneficiile terapeutice pentru mamă depășesc riscurile potențiale fetale. Trebuie utilizată doza minimă eficace de budesonidă necesară menținerii unui control adecvat al astmului bronșic.

Alăptarea

Budesonida este excretată în laptele uman. Cu toate acestea, la doze terapeutice, nu se anticipează niciun efect asupra copiilor alăptați la sân. Nu se știe dacă formoterolul trece în laptele matern la om. La șobolan, au fost detectate cantități mici de formoterol în laptele matern. Administrarea de tratament cu o combinație cu doză fixă de budesonidă și fumarat de formoterol dihidrat femeilor care alăptează trebuie luată în considerare numai dacă beneficiul potențial matern este mai mare decât oricare dintre riscurile posibile pentru sugar.

Fertilitatea

Nu sunt disponibile date privind efectul potențial al budesonidei asupra fertilității. Studiile privind toxicitatea asupra funcției de reproducere, efectuate cu formoterol la animale, au indicat o oarecare diminuare a fertilității la masculii de șobolan, la o valoare crescută a expunerii sistemice (vezi pct. 5.3).

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

BiResp Spiromax nu are influență sau are influență neglijabilă asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje.

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

Deoarece BiResp Spiromax conține atât budesonidă, cât și formoterol, poate să apară același tip de reacții adverse ca și cel raportat în cazul acestor medicamente administrate în monoterapie. Nu a fost observată o incidență crescută a reacțiilor adverse consecutiv administrării concomitente a celor doi compuși. Cele mai frecvente reacții adverse sunt reprezentate de efectele secundare farmacologice previzibile ale terapiei β_2 -agoniste, cum sunt tremorul și palpitațiile. Acestea tind să fie ușoare și dispar în mod obișnuit în decurs de câteva zile de tratament. Într-un studiu clinic cu durata de 3 ani cu budesonidă administrată în BPOC, echimozele cutanate și pneumonia au apărut cu o frecvență de 10%, respectiv 6% comparativ cu 4%, respectiv 3% la grupul cu administrare de placebo ($p < 0,001$, respectiv $p < 0,01$).

Lista tabelară a reacțiilor adverse

Reacțiile adverse, care au fost asociate cu budesonida sau formoterolul, sunt prezentate mai jos, clasificate pe aparate, sisteme și organe și în funcție de frecvență. Frecvențele sunt definite astfel: foarte frecvente ($\geq 1/10$), frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$), mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$), rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$), foarte rare ($< 1/10000$) și cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile).

Clasificarea pe aparate, sisteme și organe	Frecvența	Reacția adversă
Infecții și infestări	Frecvente	Infecții candidozice orofaringiene, pneumonie (la pacienții cu BPOC)
Tulburări ale sistemului imunitar	Rare	Reacții de hipersensibilitate imediată și întârziată, de exemplu exantem, urticarie, prurit, dermatită, angioedem și reacție anafilactică
Tulburări endocrine	Foarte rare	Sindrom Cushing, supresie a glandelor suprarenale, întârziere a creșterii, scădere a densității minerale osoase
Tulburări metabolice și de nutriție	Rare	Hipokaliemie
	Foarte rare	Hiperglicemie
Tulburări psihice	Mai puțin frecvente	Agresivitate, hiperactivitate psihomotorie, anxietate, tulburări de somn
	Foarte rare	Depresie, modificări de comportament (în special la copii și adolescenți)
Tulburări ale sistemului nervos	Frecvente	Cefalee, tremor
	Mai puțin frecvente	Amețeli
	Foarte rare	Tulburări ale gustului
Tulburări oculare	Foarte rare	Cataractă și glaucom
	Mai puțin frecvente	Vedere încețoșată (vezi, de asemenea, pct. 4.4)
Tulburări cardiace	Frecvente	Palpitații
	Mai puțin frecvente	Tahicardie
	Rare	Aritmii cardiace, de exemplu fibrilație atrială, tahicardie supraventriculară, extrasistole
	Foarte rare	Angină pectorală, prelungire a intervalului QTc
Tulburări vasculare	Foarte rare	Variații ale tensiunii arteriale
	Frecvente	Iritație ușoară la nivelul faringelui, tuse, disfonie, incluzând răgușeală
	Rare	Bronhospasm
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale	Foarte rare	Bronhospasm paradoxal
	Mai puțin frecvente	Greață
Tulburări gastro-intestinale	Mai puțin frecvente	Echimoze
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Mai puțin frecvente	
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv	Mai puțin frecvente	Crampe musculare

Descrierea reacțiilor adverse selectate

Infecțiile candidozice orofaringiene sunt induse de depunerea substanței active la acest nivel. Sfătuiră pacientului să-și clătească gura cu apă după fiecare doză va minimiza riscul. Infecțiile candidozice orofaringiene răspund, de obicei, la tratamentul topic antifungic fără a necesita întreruperea corticosteroidului administrat pe cale inhalatorie.

Similar celorlalte terapii administrate prin inhalare, în cazuri foarte rare, care afectează mai puțin de 1 din 10000 pacienți, poate apărea bronhospasmul paradoxal, cu intensificare imediată a wheezing-ului și dispneei după administrarea dozei. Bronhospasmul paradoxal răspunde la bronhodilatatoare cu acțiune rapidă administrate prin inhalare și trebuie tratat imediat. Administrarea BiResp Spiromax trebuie întreruptă imediat, tratamentul trebuie reevaluat și, dacă este necesar, se instituie o terapie alternativă (vezi pct. 4.4).

Reacțiile adverse sistemice induse de corticosteroizii administrați pe cale inhalatorie pot apărea, în special, la doze mari prescrise pe perioade lungi de timp. Probabilitatea apariției acestor reacții este mult mai mică în cazul terapiei inhalatorii decât în cazul corticosteroizilor administrați oral. Posibilele reacții sistemice includ sindromul Cushing, caracteristicile cushingoide, supresia suprarenală,

întârzierea creșterii la copii și adolescenți, scăderea densității minerale osoase, cataracta și glaucomul. Mai pot apărea sensibilitatea crescută la infecții și afectarea capacității de adaptare la stres. Aceste reacții sunt probabil dependente de doză, timpul de expunere, expunerea concomitentă sau anterioară la corticosteroizi și sensibilitatea individuală.

Tratamentul cu β_2 -agoniști poate avea ca rezultat creșterea valorilor plasmatiche ale insulinei, acizilor grași liberi, glicerolului și corpiilor cetonici.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Este importantă raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul **sistemului național de raportare**, așa cum este menționat în **Anexa V**.

4.9 Supradozaj

Supradozajul cu formoterol duce foarte probabil la apariția unor reacții adverse tipice agoniștilor β_2 -adrenergici: tremor, cefalee, palpitații. Simptomele raportate în cazuri izolate sunt tahicardia, hiperglicemia, hipokaliemia, prelungirea intervalului QTc, aritmia, greața și vărsăturile. Poate fi indicat tratament simptomatic și de susținere a funcțiilor vitale. Doza de 90 micrograme administrată în decurs de trei ore pacienților cu obstrucție bronșică acută nu a ridicat probleme legate de siguranța terapeutică.

Supradozajul acut cu budesonidă, chiar și în doze excesive, nu pare a reprezenta o problemă clinică. În cazul utilizării cronice în doze excesive, pot să apară reacții adverse sistemice tipice glucocorticosteroizilor, cum sunt hipercorticismul și supresia glandelor suprarenale.

Dacă terapia cu BiResp Spiromax trebuie întreruptă din cauza supradozajului cu formoterol, trebuie luată în considerare asigurarea unei terapii adecvate cu corticosteroizi pe cale inhalatorie.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: adrenergice și alte medicamente pentru tratamentul bolilor respiratorii obstructive, codul ATC: R03AK07

Mecanism de acțiune și efecte farmacodinamice

BiResp Spiromax conține formoterol și budesonidă, componente cu mecanisme diferite de acțiune și care prezintă efecte aditive în ceea ce privește reducerea exacerbărilor astmatice. Proprietățile specifice ale budesonidei și formoterolului permit ca această asociere să fie utilizată și ca tratament de întreținere și ca tratament de ameliorare a simptomatologiei în astmul bronșic. Mecanismele de acțiune ale celor două substanțe pentru fiecare în parte sunt prezentate mai jos.

Budesonidă

Budesonida este un glucocorticosteroid care, în cazul administrării pe cale inhalatorie, are o acțiune antiinflamatorie la nivelul căilor respiratorii dependentă de doză, având drept rezultat reducerea simptomatologiei și exacerbărilor astmatice. Budesonida administrată pe cale inhalatorie provoacă mai puține reacții adverse severe decât corticosteroizii administrați pe cale sistemică. Mecanismul exact răspunzător pentru acest efect antiinflamator al glucocorticosteroizilor nu este cunoscut.

Formoterol

Formoterolul este un agonist β_2 -adrenergic selectiv care, în cazul administrării pe cale inhalatorie, determină relaxarea rapidă și de lungă durată a musculaturii netede bronșice la pacienții cu obstrucție reversibilă a căilor respiratorii. Efectul bronhodilatator dependent de doză, se dezvoltă rapid, la aproximativ 1-3 minute de la inhalare și are o durată de cel puțin 12 ore după administrarea unei singure doze.

Eficacitate și siguranță clinică

Astm bronșic

Terapia de întreținere cu budesonidă/formoterol pentru astm bronșic

În studiile clinice la adulți, asocierea formoterolului cu budesonida a ameliorat simptomele astmatice și funcția pulmonară și a redus exacerbările.

În două studii realizate pe o perioadă de 12 săptămâni fiecare, efectul combinației budesonidă/formoterol asupra funcției pulmonare a fost egal cu cel al administrării în asociere de budesonidă și formoterol și l-a depășit pe cel al budesonidei administrată în monoterapie. În toate brațele de tratament s-a utilizat un agonist β_2 -adrenergic cu durată scurtă de acțiune, la nevoie. Nu a fost observat niciun semn de reducere în timp a efectului antiastmatic.

În două studii clinice la copii, cu durata de 12 săptămâni, la 265 de copii cu vârsta cuprinsă între 6 și 11 ani s-a administrat tratament de întreținere cu combinația budesonidă/formoterol (2 inhalatii a 80 micrograme/4,5 micrograme per inhalatie, de două ori pe zi) și un agonist β_2 -adrenergic cu durată scurtă de acțiune, la nevoie. În ambele studii, funcția pulmonară s-a îmbunătățit și tratamentul a fost bine tolerat, în comparație cu doza corespunzătoare de budesonidă, administrată în monoterapie.

Terapia de întreținere și de ameliorare a simptomelor astmului bronșic cu budesonidă/formoterol

Un total de 12076 de pacienți astmatici au fost incluși în 5 studii de tip dublu-orb privind eficacitatea și siguranța (4447 au fost randomizați pentru terapia de întreținere și de urgență cu combinația budesonidă/formoterol) pe o perioadă de 6 sau 12 luni. O condiție de bază era ca pacienții să fie simptomatici, în ciuda administrării glucocorticosteroizilor cu administrare prin inhalare.

Terapia de întreținere și de ameliorare a simptomelor cu combinația budesonidă/formoterol a determinat reduceri ale exacerbărilor astmatice severe, semnificative statistic și importante din punct de vedere clinic, în toate cele 5 studii. Evaluarea a inclus o comparație între administrarea combinației budesonidă/formoterol ca terapie de întreținere în doze mari, în asociere cu terbutalină ca medicație de urgență (studiul 735) și administrarea combinației budesonidă/formoterol tot ca terapie de întreținere în doze mari, în asociere fie cu formoterol, fie cu terbutalină, ca medicație de urgență (studiul 734) (vezi tabelul de mai jos). În studiul 735, funcția pulmonară, controlul simptomelor și utilizarea medicației de urgență au fost similare la toate grupele terapeutice. În Studiul 734, simptomele și utilizarea medicației de urgență au fost reduse și funcția pulmonară s-a îmbunătățit, comparativ cu ambele tratamente. În cele 5 studii combinate, pacienții tratați cu combinația budesonidă/formoterol ca terapie de întreținere și de ameliorare, nu au utilizat inhalatii de urgență, în medie, în 57% din durata tratamentului. Nu s-a observat dezvoltarea unei toleranțe la medicament în timp.

Rezumatul exacerbărilor astmatice severe în studiile clinice

Studiul Nr. Durata	Grupe de tratament	N	Exacerbări severe ^a	
			Even imen te	Evenimente /pacient-an te
Studiul 735 6 luni	Budesonidă/Fumarat de formoterol dihidrat 160/4,5 µg de două ori pe zi + la nevoie	1103	125	0,23^b
	Budesonidă/Fumarat de formoterol dihidrat 320/9 µg de două ori pe zi + terbutalină 0,4 mg la nevoie	1099	173	0,32
	Salmeterol/fluticazon 2 x 25/125 µg de două ori pe zi + terbutalină 0,4 mg la nevoie	1119	208	0,38
Studiul 734 12 luni	Budesonidă/Fumarat de formoterol dihidrat 160/4,5 µg de două ori pe zi + la nevoie	1107	194	0,19^b
	Budesonidă/Fumarat de formoterol dihidrat 160/4,5 µg de două ori pe zi + formoterol 4,5 µg la nevoie	1137	296	0,29
	Budesonidă/Fumarat de formoterol dihidrat 160/4,5 µg de două ori pe zi + terbutalină 0,4 mg la nevoie	1138	377	0,37

^a Spitalizare/tratament la camera de gardă sau tratament cu corticosteroizi administrați oral

^b Scăderea ratei exacerbărilor este semnificativă statistic (valoare P <0,01) pentru ambele comparații

În alte 2 studii în care pacienții necesitau intervenție medicală datorită simptomelor astmatice acute, budesonida/formoterolul a eliminat bronhoconstricția rapid și eficace, similar cu salbutamolul și formoterolul.

Boala pulmonară obstructivă cronică (BPOC)

În două studii realizate pe o perioadă de 12 luni fiecare, a fost evaluat efectul combinației budesonidă/formoterol asupra funcției pulmonare și asupra ratei exacerbărilor (definită ca numărul de cure de corticosteroizi orali și/sau cure de antibiotice și/sau spitalizări) la pacienții cu BPOC severă. Valoarea mediană a VEF₁ în momentul includerii în studii a fost de 36% din valoarea normală prezisă. Numărul mediu de exacerbări pe an (conform definiției de mai sus) s-a redus semnificativ prin utilizarea combinației budesonidă/formoterol, comparativ cu formoterol în monoterapie sau cu placebo (rata medie 1,4 comparativ cu 1,8-1,9 în grupul tratat cu placebo/formoterol). Numărul mediu de zile cu corticosteroizi cu administrare orală per pacient pe parcursul celor 12 luni a fost puțin mai mic în cazul grupului tratat cu combinația budesonidă/formoterol (7-8 zile/pacient/an, în comparație cu 11-12 și 9-12 zile în cazul grupurilor cu administrare de placebo, respectiv formoterol). Din punct de vedere al modificării parametrilor funcției pulmonare, cum este VEF₁, combinația budesonidă/formoterol nu s-a dovedit superioară monoterapiei cu formoterol.

Debitul inspirator maxim de vârf prin dispozitivul Spiromax

Un studiu randomizat în regim deschis controlat cu placebo a fost efectuat la copii și adolescenți cu astm bronșic (cu vârsta cuprinsă între 6 și 17 ani), adulți cu astm bronșic (cu vârsta cuprinsă între 18 și 45 de ani), adulți cu boală pulmonară obstructivă cronică (BPOC - cu vârsta > 50 ani) și voluntari sănătoși (cu vârsta cuprinsă între 18 și 45 de ani) pentru a evalua debitul inspirator maxim de vârf (peak inspiratory flow rate, PIFR) și alți parametri asociați cu inhalarea, în urma inhalării printr-un dispozitiv Spiromax (ce conține placebo), comparativ cu inhalarea printr-un dispozitiv inhalatoriu cu doze repetate, sub forma farmaceutică de pulbere uscată, deja comercializat pe piață (ce conține placebo). La aceste grupuri de subiecți a fost evaluat și impactul unui instructaj mai bun în tehnica de inhalare prin inhalatorul cu pulbere uscată asupra vitezei de inhalare și volumului. Datele provenite din studiu au indicat faptul că, indiferent de vârsta și de severitatea bolii de bază, copiii, adolescenții și adulții cu astm, precum și pacienții cu BPOC au fost capabili să atingă, cu dispozitivul Spiromax, debite respiratorii similare cu cele generate prin folosirea dispozitivului inhalatoriu cu doze repetate de pulbere uscată. Debitul inspirator maxim de vârf atins de pacienții cu astm sau BPOC a fost de peste 60 l/minut, un debit la care ambele dispozitive studiate sunt cunoscute ca livrând cantități comparabile de medicament în plămâni. Foarte puțini pacienți au înregistrat un debit respirator maxim de vârf de

mai puțin de 40 l/minut; debitele respiratorii maxime de vârf mai mici de 40 l/minut nu par a avea nicio legătură cu grupa de vârstă sau cu gravitatea bolii.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbție

Combinăția cu doză fixă budesonidă/formoterol și componentele administrate separat în doze corespunzătoare s-au demonstrat a fi bioechivalente în ceea ce privește expunerea sistemică la budesonidă, respectiv formoterol. În pofida acestui fapt, a fost observată o creștere mică a supresiei corticosuprarenaliene după administrarea combinației cu doză fixă, în comparație cu componentele administrate separat. Diferența nu este considerată a avea vreun impact asupra siguranței terapeutice.

Nu au existat dovezi ale unor interacțiuni farmacocinetice între budesonidă și formoterol.

Parametrii farmacocinetici ai substanțelor respective au fost comparabili în urma administrării separate de budesonidă și formoterol sau sub forma combinației cu doză fixă. Pentru budesonidă, ASC (aria de sub curba concentrației plasmatice în funcție de timp) a avut valori ușor mai mari, viteza absorbției a fost mai rapidă, iar concentrația plasmatică maximă mai mare în cazul administrării sub forma combinației cu doză fixă. Pentru formoterol, concentrația plasmatică maximă a fost similară celei obținute după administrarea sub forma combinației cu doză fixă. Budesonida administrată pe cale inhalatorie este absorbită rapid și concentrația plasmatică maximă este atinsă în decurs de 30 minute de la inhalare.

În studii, depunerile pulmonare medii de budesonidă după inhalare prin inhalator au variat între 32% și 44% din doza eliberată. Biodisponibilitatea sistemică reprezintă aproximativ 49% din doza eliberată. La copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 6 și 16 ani, depunerea pulmonară este cuprinsă în același interval ca la adulți, la aceleași doze. Concentrațiile plasmatice nu au fost determinate.

Formoterolul inhalat este absorbit rapid și concentrația plasmatică maximă este atinsă în decurs de 10 minute de la inhalare. În studii, depunerea pulmonară medie de formoterol după inhalarea prin inhalator a variat între 28% și 49% din doza eliberată. Biodisponibilitatea sistemică reprezintă aproximativ 61% din doza eliberată.

Distribuție

Legarea de proteinele plasmatice se face în proporție de aproximativ 50% pentru formoterol și 90% pentru budesonidă. Volumul de distribuție este de aproximativ 4 l/kg în cazul formoterolului și 3 l/kg în cazul budesonidei. Formoterolul este inactivat prin intermediul unor reacții de conjugare (are loc formarea metaboliților activi O-demetilați și deformilați, însă aceștia sunt observați în principal sub forma conjugatilor inactivi). Budesonida suferă un amplu proces (în proporție de aproximativ 90%) de metabolizare la nivelul primului pasaj hepatic rezultând metaboliți cu activitate glucocorticoidă mică. Activitatea glucocorticoidă a metaboliților principali, 6-beta-hidroxi-budesonidă și 16-alfa-hidroxi-prednisolon, reprezintă mai puțin de 1% din cea a budesonidei. Nu există dovezi ale unor interacțiuni metabolice sau ale unor reacții de deplasare de pe proteinele plasmatice între formoterol și budesonidă.

Eliminare

Cea mai mare parte din doza de formoterol este transformată prin metabolizare hepatică, apoi este eliminată pe cale renală. După inhalare, 8-13% din doza eliberată de formoterol este excretată prin urină sub formă nemetabolizată. Formoterolul prezintă un clearance sistemic mare (aproximativ 1,4 l/min) și timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare este în medie de 17 ore.

Budesonida este eliminată prin metabolizare, catalizată în principal de către enzima CYP3A4. Metaboliții budesonidei sunt eliminați prin urină ca atare sau sub formă conjugată. În urină au fost detectate cantități neglijabile de budesonidă nemodificată. Budesonida prezintă o valoare mare a clearance-ului sistemic (aproximativ 1,2 l/minut) și timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare după administrare intravenoasă este în medie de 4 ore.

Relație(i) farmacocinetică(e)/farmacodinamică(e)

Farmacocinetica budesonidei sau a formoterolului la copii, adolescenți și pacienți cu insuficiență renală nu este cunoscută. Expunerea la budesonidă și formoterol poate fi crescută la pacienții cu afecțiuni hepatice.

Profilul farmacocinetic al BiResp Spiromax

În studii farmacocinetice cu sau fără blocare cu cărbune, BiResp Spiromax a fost evaluat în comparație cu un medicament alternativ autorizat pentru inhalarea unei combinații cu doză fixă ce conține aceleași substanțe active, budesonidă și formoterol și s-a dovedit a fi echivalent atât în ceea ce privește expunerea sistemică (siguranță), cât și în depunerea pulmonară (eficacitate).

Liniaritate/Non-liniaritate

Expunerea sistemică la budesonidă și formoterol este corelată în mod liniar cu doza administrată.

5.3 Date preclinice de siguranță

Toxicitatea observată în cadrul studiilor la animale cu budesonidă și formoterol, administrate separat sau în combinație, a constat în efecte asociate acțiunii farmacologice exagerate.

În studiile privind efectele asupra funcției de reproducere la animale, corticosteroizii, cum este budesonida, au dovedit că induc malformații congenitale (palatoschizis, malformații scheletice). Cu toate acestea, aceste rezultate din studiile experimentale la animale nu par a avea relevanță la om în cazul administrării în dozele recomandate. Studiile privind efectele formoterolului asupra funcției de reproducere la animale au evidențiat o fertilitate redusă într-un oarecare grad la șobolanii masculi în cazul expunerii sistemice mari, pierderi ale produsului de implantare, precum și o rată redusă a supraviețuirii precoce postnatale și scăderea greutateii la naștere, în cazul unor expuneri considerabil mai mari decât cele obținute în practica clinică. Cu toate acestea, aceste rezultate experimentale la animale nu par a avea relevanță la om.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Lactoză monohidrat.

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

3 ani.

După deschiderea ambalajului protector: 6 luni.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A nu se păstra la temperaturi peste 25° C.

A se păstra capacul piesei bucale închis după îndepărtarea ambalajului protector.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Inhalatorul este de culoare albă, cu o piesă bucală cu capac semi-transparent de culoare roșu închis. Părțile inhalatorului care vin în contact cu medicamentul/mucoasa sunt fabricate din acrilonitril butadien stiren (ABS), polietilenă (PE) și polipropilenă (PP). Fiecare inhalator conține 120 de doze și este închis într-un ambalaj protector.

Mărimi de ambalaj cu 1, 2 sau 3 inhalatoare.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Teva Pharma B.V.
Swensweg 5
2031GA Haarlem
Olanda

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/14/921/001
EU/1/14/921/002
EU/1/14/921/003

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 28 Aprilie 2014

Data ultimei reînnoiri a autorizației: 8 Aprilie 2019

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu>

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

BiResp Spiromax 320 micrograme/9 micrograme pulbere de inhalat

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare doză administrată (doza care este eliberată prin piesa bucală a inhalatorului Spiromax) conține budesonidă 320 micrograme și fumarat de formoterol dihidrat 9 micrograme.

Aceasta este echivalentul unei doze măsurate de budesonidă 400 micrograme și fumarat de formoterol dihidrat 12 micrograme.

Excipient(ți) cu efect cunoscut:

Fiecare doză conține lactoză aproximativ 10 miligrame (sub formă de monohidrat).

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Pulbere de inhalat.

Pulbere de culoare albă.

Inhalator de culoare albă cu o piesă bucală cu capac semi-transparent de culoare roșu închis.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

BiResp Spiromax este indicat doar la adulți cu vârsta de 18 ani și peste.

Astm bronșic

BiResp Spiromax este indicat în tratamentul cronic al astmului bronșic, în cazurile în care este adecvată utilizarea unei asocieri (corticosteroid și agonist β_2 -adrenergic cu durată lungă de acțiune, cu administrare prin inhalare):

- la pacienții care nu sunt controlați în mod adecvat cu corticosteroizi cu administrare prin inhalare și cu agoniști β_2 -adrenergici cu administrare prin inhalare cu durată scurtă de acțiune utilizați la nevoie sau
- la pacienții care sunt deja controlați adecvat prin utilizarea atât a corticosteroizilor cu administrare prin inhalare, cât și a agoniștilor β_2 -adrenergici cu administrare prin inhalare cu durată lungă de acțiune.

Boala pulmonară obstructivă cronică (BPOC)

Tratament simptomatic la pacienți care prezintă BPOC cu volum expirator forțat în 1 secundă (VEF_1) < 70% din valoarea normală prezisă (post-bronhodilatator) și antecedente de exacerbări repetate, care prezintă simptome semnificative în pofida terapiei obișnuite cu bronhodilatatoare cu durată lungă de acțiune.

4.2 Doze și mod de administrare

Doze

Astm bronșic

BiResp Spiromax nu este recomandat în tratamentul inițial al astmului bronșic.

BiResp Spiromax nu reprezintă un tratament adecvat pentru pacienții adulți care au doar o formă ușoară de astm bronșic, care nu este controlată în mod adecvat cu un corticosteroid cu administrare prin inhalare și cu agoniști β_2 -adrenergici cu administrare prin inhalare cu durată scurtă de acțiune utilizați la nevoie.

Dozele de BiResp Spiromax sunt individualizate și trebuie ajustate în funcție de severitatea afecțiunii. Acest aspect trebuie luat în considerare nu numai la inițierea tratamentului cu medicamente combinate, ci și în cazul ajustării dozelor de întreținere. Dacă un anumit pacient necesită o combinație a dozelor diferită de cea disponibilă în medicamentul combinat cu administrare prin inhalare, trebuie prescrise dozele corespunzătoare de agoniști β_2 -adrenergici și/sau corticosteroidi în medicamente cu administrare prin inhalare separate.

Odată ce simptomele de astm bronșic sunt controlate, se poate lua în considerare reducerea treptată a dozei de BiResp Spiromax. Pacienții trebuie reevaluați cu regularitate de către medic, astfel încât doza de BiResp Spiromax să rămână optimă. Doza trebuie ajustată până la cea mai mică doză care menține un control eficace al simptomelor.

Atunci când este cazul să se reducă doza până la o concentrație mai mică decât cea disponibilă pentru BiResp Spiromax, este necesară trecerea la o combinație alternativă cu doză fixă de budesonidă și fumarat de formoterol care conține o doză mai mică de corticosteroid cu administrare prin inhalare. Când se ajunge la menținerea de lungă durată a controlului simptomelor cu cea mai mică doză recomandată de medicament, se poate trece la pasul următor, care include un test de utilizare a unui corticosteroid cu administrare prin inhalare în monoterapie.

În practica uzuală, în cazul realizării unui control adecvat al simptomelor prin schema de dozare de două ori pe zi a unui produs cu concentrație mai mică, scăderea treptată a dozei până la o doză mai mică eficace ar putea include o dozare o dată pe zi, dacă, în opinia medicului, pentru menținerea controlului, ar fi necesară administrarea unui bronhodilatator cu durată lungă de acțiune, decât monoterapia cu un corticosteroid cu administrare prin inhalare.

Pacienții trebuie sfătuiți să aibă mereu la îndemână un bronhodilatator cu durată scurtă de acțiune pentru a-l utiliza în situațiile de urgență.

Doze recomandate:

Adulți (cu vârsta de 18 ani și peste): 1 inhalatie, de două ori pe zi. Unii pacienți pot necesita până la maximum 2 inhalatii, de două ori pe zi.

O creștere a frecvenței de utilizare a unui bronhodilatator cu durată scurtă de acțiune indică o agravare a bolii și necesită o reevaluare a terapiei astmului bronșic.

BiResp Spiromax 320 micrograme/9 micrograme trebuie folosit doar ca terapie de întreținere. Sunt disponibile concentrații mai mici de BiResp Spiromax pentru schema de terapie de întreținere și ameliorare a simptomelor.

Boala pulmonară obstructivă cronică (BPOC)

Doze recomandate:

Adulți (cu vârsta de 18 ani și peste): 1 inhalatie, de două ori pe zi

Grupe speciale de pacienți:

Pacienți vârstnici (cu vârsta ≥ 65 de ani)

Nu există cerințe speciale de dozaj pentru pacienții vârstnici.

Pacienți cu insuficiență renală sau hepatică

Nu există date disponibile cu privire la utilizarea unei combinații cu doză fixă de budesonidă și fumarat de formoterol dihidrat la pacienții cu insuficiență hepatică sau renală. Întrucât mecanismul principal de eliminare al budesonidei și formoterolului este metabolizarea hepatică, o expunere crescută poate fi de așteptat în cazul pacienților cu ciroză hepatică severă.

Copii și adolescenți

Nu au fost stabilite siguranța și eficacitatea BiResp Spiromax la copii cu vârsta de 12 ani și mai mici și la adolescenți cu vârsta cuprinsă între 13 și 17 ani. Nu sunt disponibile date.

Acest medicament nu este recomandat pentru utilizare la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani.

Mod de administrare

Administrare prin inhalare.

Spiromax are un mecanism de conducere a fluxului de aer în inspir, ceea ce înseamnă că, în momentul inhalării de către pacient prin piesa bucală, substanța va urma aerul inspirat până la nivelul căilor respiratorii. S-a demonstrat că pacienții cu astm bronșic moderat și sever pot genera o viteză a fluxului de aer în inspir suficientă pentru ca Spiromax să elibereze doza terapeutică (vezi pct. 5.1).

BiResp Spiromax trebuie utilizat corect pentru a obține un tratament eficient. Prin urmare, pacienții trebuie sfătuiți să citească cu atenție prospectul cu informațiile pentru pacient și să urmeze instrucțiunile de utilizare așa cum sunt prezentate în prospect.

Utilizarea inhalatorului BiResp Spiromax presupune trei pași care sunt subliniați mai jos: deschidere, inspirație și închidere.

Deschidere: se ține inhalatorul Spiromax cu capacul piesei bucale în jos și se deschide capacul piesei bucale apăsându-l până când este complet deschis, moment când se aude un clic.

Inspirație: pacientul poziționează piesa bucală între dinți cu buzele strânse în jurul piesei bucale și nu trebuie să muște piesa bucală a inhalatorului. Pacientul trebuie să inspire cu forță și adânc prin piesa bucală. Pacientul trebuie să scoată inhalatorul Spiromax din gură și să își țină respirația timp de 10 secunde sau cât timp este confortabil pentru pacienți.

Închidere: pacientul trebuie să expire ușor și să închidă capacul piesei bucale

Este, de asemenea, important ca pacienții să fie sfătuiți să nu agite inhalatorul înainte de utilizare, să nu expire prin inhalatorul Spiromax și să nu blocheze orificiile de aerisire atunci când pregătesc pasul „Inspirație”.

Pacienții trebuie, de asemenea, sfătuiți să își clătească gura cu apă după inhalarea dozei (vezi pct. 4.4)

La utilizarea BiResp Spiromax, pacientul poate să simtă un gust din cauza excipientului lactoză.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanțele active sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Generalități

Se recomandă ca dozele să fie scăzute progresiv în cazul întreruperii tratamentului; acesta nu trebuie oprit brusc.

Dacă tratamentul este considerat ineficace de către pacienți sau implică depășirea dozei maxime de BiResp Spiromax, trebuie informat medicul (vezi pct. 4.2). Deteriorarea bruscă și progresivă a controlului astmului bronșic sau al BPOC poate pune viața în pericol și pacientul trebuie supus de urgență unei evaluări medicale. În această situație, trebuie luată în considerare necesitatea unei terapii mai agresive cu corticosteroizi, de exemplu o cură cu corticosteroizi pe cale orală sau tratament cu antibiotice în cazul prezenței unei infecții.

Pacienții trebuie sfătuiți să aibă la dispoziție în orice moment fie BiResp Spiromax (cei care utilizează BiResp Spiromax ca tratament de întreținere și de ameliorare a simptomelor), fie un bronhodilatator cu acțiune rapidă (pentru pacienții care utilizează BiResp Spiromax doar ca tratament de întreținere).

Pacienților trebuie să le fie reamintită recomandarea administrării zilnice a BiResp Spiromax, conform prescripției, chiar și în perioadele asimptomatice. Nu a fost studiat efectul utilizării profilactice a BiResp Spiromax, de exemplu înainte de un efort fizic. Terapia de ameliorare a simptomelor cu BiResp Spiromax trebuie inițiată ca răspuns la simptomatologia astmului bronșic, dar nu în scopul utilizării profilactice, de exemplu înainte de un efort fizic. Pentru aceasta se recomandă utilizarea separată a unui bronhodilatator cu acțiune rapidă.

Simptome de astm bronșic

Pacienții trebuie reevaluați periodic de către medic, astfel încât doza de BiResp Spiromax să rămână optimă. Doza trebuie ajustată până la cea mai mică doză care menține un control eficace al simptomelor. Odată ce simptomele de astm bronșic sunt controlate, se poate lua în considerare reducerea treptată a dozei de BiResp Spiromax. Atunci când este adecvată reducerea dozei la o concentrație mai mică decât cea disponibilă pentru BiResp Spiromax, este necesară schimbarea la o combinație alternativă cu doză fixă de budesonidă și fumarat de formoterol care conține o doză mai mică de corticosteroizi cu administrare prin inhalare.

Este importantă evaluarea periodică a pacienților pe măsură ce se reduce doza.

Tratamentul cu BiResp Spiromax nu trebuie inițiat în cursul unei exacerbări, în timpul agravării semnificative a simptomelor sau deteriorării acute a astmului bronșic.

Evenimentele adverse grave legate de astmul bronșic și exacerbările pot apare în timpul tratamentului cu BiResp Spiromax. Pacienții trebuie rugați să continue tratamentul, dar să solicite consult medical dacă simptomele de astm bronșic rămân necontrolate sau se agravează după inițierea tratamentului cu BiResp Spiromax.

Nu sunt disponibile date provenite din studii clinice privind BiResp Spiromax la pacienți cu BPOC cu o valoare a $VEF_1 > 50\%$ din valoarea normală prezisă, înainte de utilizarea bronhodilatatorului și cu o valoare a $VEF_1 < 70\%$ din valoarea normală prezisă, după utilizarea bronhodilatatorului (vezi pct. 5.1).

Este posibilă apariția bronhospasmului paradoxal, cu intensificarea imediată a wheezing-ului și dispneei după administrarea dozei. Dacă pacientul prezintă bronhospasm paradoxal, administrarea BiResp Spiromax trebuie întreruptă imediat, pacientul trebuie reevaluat și, dacă este necesar, se instituie o terapie alternativă. Bronhospasmul paradoxal răspunde la bronhodilatatoare cu acțiune rapidă și trebuie tratat imediat (vezi pct. 4.8).

Efecte sistemice

Pot apărea reacții adverse sistemice la corticosteroizii cu administrare prin inhalare, în special la doze mari, prescrise pe perioade lungi de timp. Aceste reacții adverse apar mai puțin frecvent decât în cazul corticosteroizilor administrați pe cale orală.

Reacțiile adverse sistemice posibile includ sindrom Cushing, caracteristici cushingoide, supresie a glandei suprarenale, retard de creștere la copii și adolescenți, scădere a densității minerale osoase, cataractă și glaucom și, mai rar, o serie de efecte psihologice sau de comportament, incluzând hiperactivitate psihomotorie, tulburări de somn, anxietate, depresie sau agresivitate (în special la copii și adolescenți) (vezi pct. 4.8).

Este recomandat ca înălțimea copiilor cărora li se administrează tratament de lungă durată cu corticosteroizi pe cale inhalatorie să fie monitorizată în mod regulat. În cazul întârzierii creșterii, terapia trebuie reevaluată în scopul reducerii dozei de corticosteroid cu administrare prin inhalare, la cea mai mică doză la care este menținut controlul eficient al astmului bronșic, dacă este posibil. Beneficiile terapiei cu corticosteroizi, precum și riscurile posibile ale întârzierii creșterii trebuie evaluate atent. În plus, trebuie luată în considerare și recomandarea unui consult efectuat de un pediatru specializat în boli respiratorii.

Datele limitate din studii realizate pe termen lung sugerează faptul că majoritatea copiilor și adolescenților tratați cu budesonidă pe cale inhalatorie vor atinge în cele din urmă înălțimea corespunzătoare vârstei adulte. Cu toate acestea, a fost observată o reducere inițială de mică amploare, dar tranzitorie, a creșterii (de aproximativ 1 cm). Acest fenomen apare în mod obișnuit în decursul primului an de tratament.

Tulburări de vedere

Tulburările de vedere pot apărea în cazul utilizării sistemice și topice de corticosteroizi. Dacă pacientul se prezintă cu simptome cum sunt vedere încețoșată sau alte tulburări de vedere, trebuie luată în considerare trimiterea sa la un oftalmolog pentru evaluarea cauzelor posibile care pot include cataractă, glaucom sau boli rare, precum corioretinopatia centrală seroasă (CRSC), care au fost raportate după utilizarea sistemică și topică de corticosteroizi.

Efecte asupra densității minerale osoase

Posibilele efecte asupra densității minerale osoase trebuie luate în considerare, în special la pacienții aflați în tratament de lungă durată cu doze mari care prezintă factori de risc coexistenți pentru osteoporoză.

Studiile pe termen lung cu budesonidă administrată pe cale inhalatorie la copii în doze medii zilnice de 400 micrograme (doza măsurată) sau la adulți în doze zilnice de 800 micrograme (doza măsurată) nu au demonstrat efecte semnificative asupra densității minerale osoase. Nu sunt disponibile informații cu privire la efectul unei combinații cu doză fixă de budesonidă/fumarat de formoterol dihidrat în doze mari.

Funcția glandei suprarenale

Dacă există vreun motiv de a presupune că funcția glandei suprarenale este afectată din cauza unei terapii sistemice anterioare cu corticosteroizi, trecerea pacienților la terapia cu o combinație cu doză fixă de budesonidă/fumarat de formoterol trebuie făcută cu prudență.

Beneficiile terapiei inhalatorii cu budesonidă se reflectă în mod normal în reducerea necesității utilizării corticosteroizilor cu administrare orală, dar pacienții care sunt transferați de la tratament cu corticosteroizi cu administrare orală pot rămâne cu risc de afectare a funcției glandei suprarenale pentru o perioadă considerabilă de timp. După întreruperea tratamentului cu corticosteroizi sistemici, recuperarea poate necesita o perioadă lungă de timp și, de aceea, pacienții corticodependenți la care se înlocuiește această terapie cu budesonidă administrată prin inhalare pot fi considerați pacienți cu risc de afectare a funcției glandei suprarenale pentru o perioadă lungă de timp. În aceste circumstanțe, trebuie monitorizată regulat funcția axului hipotalamo-hipofizo-corticosuprarenalian.

Doze mari de corticosteroizi cu administrare prin inhalare

Tratamentul de lungă durată cu doze mari de corticosteroizi cu administrare prin inhalare, în special cu doze mai mari decât cele recomandate, poate duce, de asemenea, la o supresie a funcției glandei suprarenale semnificativă clinic. Prin urmare, o terapie adițională cu corticosteroizi sistemici trebuie luată în considerare în timpul perioadelor de stres, cum sunt infecțiile severe sau intervențiile chirurgicale programate. Reducerea rapidă a dozei de corticosteroizi poate induce o criză suprarenală acută. Simptomele și semnele care pot fi observate în criza suprarenală acută pot fi oarecum vagi, dar pot include anorexie, durere abdominală, scădere în greutate, oboseală, cefalee, greață, vărsături, scădere a nivelului de conștiență, convulsii, hipotensiune arterială și hipoglicemie.

Nu se recomandă întreruperea bruscă a tratamentului adițional cu corticosteroizi sistemici sau cu budesonidă cu administrare prin inhalare.

Trecerea de la terapia cu administrare orală

În timpul trecerii de la terapia cu administrare orală la o terapie cu o combinație cu doză fixă de budesonidă/fumarat de formoterol, poate fi observată o scădere a acțiunii corticosteroizilor sistemici care poate duce la apariția de simptome alergice sau artritice, cum sunt rinita, eczema și durerea musculară și articulară. În aceste cazuri, trebuie inițiat un tratament specific. În cazuri rare, la apariția unor simptome, cum sunt oboseala, cefaleea, greața și vărsăturile, se poate suspecta un efect insuficient al glucocorticosteroizilor sistemici. În aceste cazuri, este necesară uneori o creștere temporară a dozei de glucocorticosteroizi sistemici.

Infecții orale

Pentru a reduce la minimum riscul apariției unei infecții candidozice orofaringiene, pacienții trebuie instruiți să își clătească gura cu apă după inhalarea dozei de întreținere. Dacă apare candidoza orofaringiană, pacienții trebuie să își clătească gura cu apă și după inhalarea dozelor utilizate „la nevoie”.

Pneumonie la pacienții cu BPOC

S-a observat o creștere a incidenței pneumoniei, inclusiv a pneumoniei care necesită spitalizare, la pacienții cu BPOC care urmează tratament cu corticosteroizi administrați prin inhalare. Există unele dovezi de creștere a riscului de pneumonie odată cu creșterea dozei de steroizi, dar această ipoteză nu a fost demonstrată în mod clar în studiile efectuate.

Nu există dovezi clinice concludente de diferențe intra-categorie în ceea ce privește anvergura riscului de pneumonie în rândul medicamentelor administrate prin inhalare care conțin corticosteroizi.

Medicii trebuie să își păstreze vigilența pentru depistarea posibilei apariții a pneumoniei la pacienții cu BPOC, deoarece caracteristicile clinice ale acestor infecții și simptomele de exacerbare a BPOC se suprapun.

Factorii de risc pentru pneumonie la pacienții cu BPOC includ fumatul în prezent, vârsta înaintată, indicele de masă corporală (IMC) scăzut și BPOC severă.

Interacțiuni cu alte medicamente

Trebuie evitat tratamentul concomitent cu itraconazol și ritonavir sau alți inhibitori puternici ai enzimei CYP3A4 (vezi pct. 4.5). Dacă acest lucru nu este posibil, intervalul de timp dintre administrările medicamentelor care interacționează trebuie prelungit pe cât posibil. Terapia de întreținere cu combinația în doză fixă de budesonidă/fumarat de formoterol nu este recomandată la pacienții care utilizează inhibitori puternici ai enzimei CYP3A4.

Precauții în cazul bolilor speciale

O combinație cu doză fixă de budesonidă și fumarat de formoterol dihidrat trebuie administrată cu precauție la pacienții cu tireotoxicoză, feocromocitom, diabet zaharat, hipokaliemie netratată, cardiomiopatie hipertrofică obstructivă, stenoză aortică subvalvulară idiopatică, hipertensiune arterială severă, anevrism sau alte afecțiuni cardiovasculare severe, cum sunt boala cardiacă ischemică, tahiaritmii sau insuficiența cardiacă severă.

Tratamentul pacienților cu interval QTc prelungit trebuie făcut cu precauție. Formoterolul în sine poate induce prelungirea intervalului QTc.

Necesitatea administrării, precum și doza de corticosteroizi cu administrare prin inhalare trebuie reevaluate la pacienții cu tuberculoză pulmonară activă sau latentă, precum și la cei cu infecții fungice sau virale ale căilor respiratorii.

Trebuie luate în considerare determinări suplimentare ale glicemiei la pacienții cu diabet zaharat.

Agoniștii β_2 -adrenergici

Hipokaliemia potențial gravă poate să apară ca urmare a administrării de doze mari de agoniști β_2 -adrenergici. Tratamentul concomitent cu agoniști β_2 -adrenergici și medicamente care pot induce hipokaliemie sau pot potența un efect hipokaliemiant, de exemplu derivați xantینici, steroizi și diuretice, poate avea efect aditiv la posibilul efect hipokaliemiant al agonistului β_2 -adrenergic.

Tratamentul cu agoniști β_2 -adrenergici poate avea ca rezultat creșterea valorilor plasmaticice ale insulinei, acizilor grași liberi, glicerolului și corpiilor cetonici.

Sunt recomandate precauții speciale în cazul astmului bronșic instabil, cu utilizarea în diverse grade a bronhodilatatoarelor de urgență, precum și în cazul astmului bronșic sever acut, deoarece riscul asociat poate fi amplificat de către hipoxie și alte condiții în care probabilitatea dezvoltării reacțiilor adverse de tip hipokaliemic este crescută. În aceste cazuri, se recomandă monitorizarea concentrațiilor plasmaticice ale potasiului seric.

Excipienți

Acest medicament conține lactoză. Pacienții cu afecțiuni ereditare rare de intoleranță la galactoză, deficit total de lactază sau sindrom de malabsorbție la glucoză-galactoză nu trebuie să utilizeze acest medicament.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Interacțiuni farmacocinetice

Inhibitorii puternici ai enzimei CYP3A4 (de exemplu, ketoconazol, itraconazol, voriconazol, posaconazol, claritromicină, telitromicină, nefazodon și inhibitori ai proteazei HIV) pot crește semnificativ concentrația plasmatică a budesonidei, iar utilizarea concomitentă trebuie evitată. Dacă acest lucru nu este posibil, intervalul de timp dintre administrarea inhibitorului și budesonidei trebuie să fie cât mai mare posibil (vezi pct. 4.4).

Ketoconazolul, un inhibitor CYP3A4 puternic, administrat o dată pe zi în doză de 200 mg a crescut concentrațiile plasmatice ale budesonidei administrate oral concomitent (în doză unică de 3 mg) în medie de aproximativ șase ori. Când ketoconazol s-a administrat la 12 ore după administrarea budesonidei, concentrația plasmatică a budesonidei a crescut în medie doar de trei ori, demonstrând că prelungirea intervalului dintre administrări poate reduce creșterea concentrațiilor plasmatice. Datele limitate despre această interacțiune pentru doze mari de budesonidă administrată prin inhalare arată că poate apărea o creștere importantă a concentrațiilor plasmatice (în medie, de patru ori) dacă itraconazol 200 mg, administrat o dată pe zi este utilizat concomitent cu budesonidă cu administrare prin inhalare (în doză unică de 1000 micrograme).

Este de așteptat ca tratamentul concomitent cu inhibitori ai CYP3A, inclusiv cu medicamente care conțin cobicistat, să mărească riscul de reacții adverse sistemice. Administrarea concomitentă trebuie evitată, cu excepția cazurilor în care beneficiul obținut depășește riscul crescut de reacții adverse sistemice induse de corticosteroizi, în acest caz fiind obligatorie monitorizarea pacienților pentru depistarea reacțiilor adverse sistemice induse de corticosteroizi.

Interacțiuni farmacodinamice

Blocantele beta-adrenergice pot reduce sau inhiba efectul formoterolului. Ca urmare, tratamentul cu o combinație cu doză fixă de budesonidă și fumarat de formoterol dihidrat nu trebuie administrat în asociere cu blocantele beta-adrenergice (inclusiv cele din picăturile oftalmice), cu excepția cazurilor riguros motivate.

Tratamentul concomitent cu chinidină, disopiramidă, procainamidă, fenotiazine, antihistaminice (terfenadină) și antidepressiv triciclic poate duce la prelungirea intervalului QTc și la creșterea riscului de apariție a aritmiilor ventriculare.

În plus, L-Dopa, L-tiroxina, oxitocina și alcoolul etilic pot influența tolerabilitatea cardiacă față de β_2 -simpatomimetice.

Tratamentul concomitent cu inhibitori ai monoaminoxidazei, inclusiv cu medicamente cu proprietăți similare, cum sunt furazolidona și procarbazona, poate precipita reacțiile hipertensive.

Există un risc crescut de apariție a aritmiilor la pacienții cărora li se administrează concomitent anestezie cu hidrocarburi halogenate.

Utilizarea concomitentă a altor medicamente beta-adrenergice sau anticolinergice poate avea un efect bronhodilatator aditiv.

Hipokaliemia poate crește predispoziția la aritmii la pacienții tratați cu glicozide digitale.

Nu au fost observate interacțiuni ale budesonidei și formoterolului cu alte medicamente utilizate în tratamentul astmului bronșic.

Copii și adolescenți

Au fost efectuate studii privind interacțiunile numai la adulți.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Nu sunt disponibile date clinice privind expunerea în timpul sarcinii la administrarea tratamentului cu o combinație cu doză fixă de budesonidă și fumarat de formoterol dihidrat sau la terapia concomitentă cu formoterol și budesonidă. Datele dintr-un studiu de dezvoltare embrion-fetală la șoarece nu au arătat niciun efect suplimentar al utilizării combinației.

Nu există date adecvate privind utilizarea formoterolului la femeile gravide. În studii privind efectele asupra funcției de reproducere la animale, formoterolul a provocat reacții adverse, la valori foarte mari ale expunerii sistemice (vezi pct. 5.3).

Date cu privire la aproximativ 2000 de sarcini expuse nu au indicat niciun risc teratogen crescut asociat utilizării budesonidei pe cale inhalatorie. În studiile la animale, glucocorticosteroizii s-au dovedit a induce malformații congenitale (vezi pct. 5.3). Acest fapt nu pare a avea relevanță în cazul dozelor recomandate la om.

De asemenea, studiile la animale au identificat o implicare a excesului prenatal de glucocorticoizi în creșterea riscurilor de întârziere a creșterii intrauterine, de boli cardiovasculare la vârsta adultă și de modificări permanente ale densității receptorilor pentru glucocorticoizi, turnover-ului neurotransmițătorilor și comportamentului, la expuneri inferioare intervalului de doze teratogene.

În timpul sarcinii, tratamentul cu o combinație cu doză fixă de budesonidă și fumarat de formoterol dihidrat trebuie utilizat numai în cazul în care beneficiile terapeutice pentru mamă depășesc riscurile potențiale fetale. Trebuie utilizată doza minimă eficientă de budesonidă necesară menținerii unui control adecvat al astmului bronșic.

Alăptarea

Budesonida este excretată în laptele uman. Cu toate acestea, la doze terapeutice, nu se anticipează niciun efect asupra copiilor alăptați la sân. Nu se știe dacă formoterolul trece în laptele matern la om. La șobolan, au fost detectate cantități mici de formoterol în laptele matern. Administrarea de tratament cu o combinație cu doză fixă de budesonidă și fumarat de formoterol dihidrat femeilor care alăptează trebuie luată în considerare numai dacă beneficiul potențial matern este mai mare decât oricare dintre riscurile posibile pentru sugar.

Fertilitatea

Nu sunt disponibile date privind efectul potențial al budesonidei asupra fertilității. Studiile privind toxicitatea asupra funcției de reproducere, efectuate cu formoterol la animale, au indicat o oarecare diminuare a fertilității la masculii de șobolan, la o valoare crescută a expunerii sistemice (vezi pct. 5.3).

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

BiResp Spiromax nu are influență sau are influență neglijabilă asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje.

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

Deoarece BiResp Spiromax conține atât budesonidă cât și formoterol, poate să apară același tip de reacții adverse ca și cel raportat în cazul acestor medicamente administrate în monoterapie. Nu a fost observată o incidență crescută a reacțiilor adverse consecutiv administrării concomitente a celor doi compuși. Cele mai frecvente reacții adverse legate de medicament sunt reprezentate de efectele secundare farmacologice previzibile ale terapiei β_2 -agoniste, cum sunt tremorul și palpitațiile. Acestea tind să fie ușoare și dispar în mod obișnuit în decurs de câteva zile de tratament. Într-un studiu clinic cu durată de 3 ani cu budesonidă administrată în BPOC, echimozele cutanate și pneumonia au apărut cu o frecvență de 10%, respectiv 6% comparativ cu 4%, respectiv 3% la grupul cu administrare de placebo ($p < 0,001$, respectiv $p < 0,01$).

Lista tabelară a reacțiilor adverse

Reacțiile adverse care au fost asociate cu budesonida sau formoterolul sunt prezentate mai jos, clasificate pe aparate, sisteme și organe și în funcție de frecvență. Frecvențele sunt definite astfel: foarte frecvente ($\geq 1/10$), frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$), mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$), rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$), foarte rare ($< 1/10000$) și cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile).

Clasificarea pe aparate, sisteme și organe	Frecvența	Reacția adversă
Infecții și infestări	Frecvente	Infecții candidozice orofaringiene, pneumonie (la pacienții cu BPOC)
Tulburări ale sistemului imunitar	Rare	Reacții de hipersensibilitate imediată și întârziată, de exemplu exantem, urticarie, prurit, dermatită, angioedem și reacție anafilactică
Tulburări endocrine	Foarte rare	Sindrom Cushing, supresie a glandelor suprarenale, întârziere a creșterii, scădere a densității minerale osoase
Tulburări metabolice și de nutriție	Rare	Hipokaliemie
	Foarte rare	Hiperglicemie
Tulburări psihice	Mai puțin frecvente	Agresivitate, hiperactivitate psihomotorie, anxietate, tulburări de somn
	Foarte rare	Depresie, modificări de comportament (în special la copii și adolescenți)
Tulburări ale sistemului nervos	Frecvente	Cefalee, tremor
	Mai puțin frecvente	Amețeli
	Foarte rare	Tulburări ale gustului
Tulburări oculare	Foarte rare	Cataractă și glaucom
	Mai puțin frecvente	Vedere încețoșată (vezi, de asemenea, pct. 4.4)
Tulburări cardiace	Frecvente	Palpitații
	Mai puțin frecvente	Tahicardie
	Rare	Aritmii cardiace, de exemplu fibrilație atrială, tahicardie supraventriculară, extrasistole
	Foarte rare	Angină pectorală, prelungire a intervalului QTc
Tulburări vasculare	Foarte rare	Variații ale tensiunii arteriale
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale	Frecvente	Iritație ușoară la nivelul faringelui, tuse, disfonie, incluzând răgușeală
	Rare	Bronhospasm
	Foarte rare	Bronhospasm paradoxal
Tulburări gastro-intestinale	Mai puțin frecvente	Greață
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Mai puțin frecvente	Echimoze
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv	Mai puțin frecvente	Crampe musculare

Descrierea reacțiilor adverse selectate

Infecțiile candidozice orofaringiene sunt induse de depunerea substanței active la acest nivel. Sfătuirea pacientului să-și clătească gura cu apă după fiecare doză va minimiza riscul. Infecțiile candidozice orofaringiene răspund, de obicei, la tratamentul topic antifungic fără a necesita întreruperea corticosteroidului administrat pe cale inhalatorie.

Similar celorlalte terapii administrate prin inhalare, în cazuri foarte rare, care afectează mai puțin de 1 din 10000 pacienți, poate apărea bronhospasmul paradoxal, cu intensificare a imediată a wheezing-ului și dispneei după administrarea dozei. Bronhospasmul paradoxal răspunde la bronhodilatatoare cu

acțiune rapidă administrate prin inhalare și trebuie tratat imediat. Administrarea BiResp Spiromax trebuie întreruptă imediat, tratamentul trebuie reevaluat și, dacă este necesar, se instituie o terapie alternativă (vezi pct. 4.4).

Reacțiile adverse sistemice induse de corticosteroizii administrați pe cale inhalatorie pot apărea, în special, la doze mari prescrise pe perioade lungi de timp. Probabilitatea apariției acestor reacții este mult mai mică în cazul terapiei inhalatorii decât în cazul corticosteroizilor administrați oral. Posibilele reacții sistemice includ sindromul Cushing, caracteristicile cushingoide, supresia suprarenală, întârzierea creșterii la copii și adolescenți, scăderea densității minerale osoase, cataracta și glaucomul. Mai pot apărea sensibilitatea crescută la infecții și afectarea capacității de adaptare la stres. Aceste reacții sunt probabil dependente de doză, timpul de expunere, expunerea concomitentă sau anterioară la corticosteroizi și sensibilitatea individuală.

Tratamentul cu β_2 -agoniști poate avea ca rezultat creșterea valorilor plasmaticice ale insulinei, acizilor grași liberi, glicerolului și corpiilor cetonici.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Este importantă raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesiștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în Anexa V.

4.9 Supradozaj

Supradozajul cu formoterol duce foarte probabil la apariția unor reacții adverse tipice agoniștilor β_2 -adrenergici: tremor, cefalee, palpitații. Simptomele raportate în cazuri izolate sunt tahicardia, hiperglicemia, hipokaliemia, prelungirea intervalului QTc, aritmia, greața și vărsăturile. Poate fi indicat tratament simptomatic și de susținere a funcțiilor vitale. Doza de 90 micrograme administrată în decurs de trei ore pacienților cu obstrucție bronșică acută nu a ridicat probleme legate de siguranța terapeutică.

Supradozajul acut cu budesonidă, chiar și în doze excesive, nu pare a reprezenta o problemă clinică. În cazul utilizării cronice în doze excesive, pot să apară reacții adverse sistemice tipice glucocorticosteroizilor, cum sunt hipercorticismul și supresia glandelor suprarenale.

Dacă terapia cu BiResp Spiromax trebuie întreruptă din cauza supradozajului cu formoterol, trebuie luată în considerare asigurarea unei terapii adecvate cu corticosteroizi pe cale inhalatorie.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: adrenergice și alte medicamente pentru tratamentul bolilor respiratorii obstructive, codul ATC: R03AK07

Mecanism de acțiune și efecte farmacodinamice

BiResp Spiromax conține formoterol și budesonidă, componente cu mecanisme diferite de acțiune și care prezintă efecte aditive în ceea ce privește reducerea exacerbărilor astmatice. Mecanismele de acțiune ale celor două substanțe pentru fiecare în parte sunt prezentate mai jos.

Budesonidă

Budesonida este un glucocorticosteroid care, în cazul administrării pe cale inhalatorie, are o acțiune antiinflamatorie la nivelul căilor respiratorii dependentă de doză, având drept rezultat reducerea

simptomatologiei și exacerbărilor astmatice. Budesonida administrată pe cale inhalatorie provoacă mai puține reacții adverse severe decât corticosteroizii administrați pe cale sistemică. Mecanismul exact răspunzător pentru acest efect antiinflamator al glucocorticosteroizilor nu este cunoscut.

Formoterol

Formoterolul este un agonist β_2 -adrenergic selectiv care, în cazul administrării pe cale inhalatorie, determină relaxarea rapidă și de lungă durată a musculaturii netede bronșice la pacienții cu obstrucție reversibilă a căilor respiratorii. Efectul bronhodilatator dependent de doză, se dezvoltă rapid, la aproximativ 1-3 minute de la inhalare și are o durată de cel puțin 12 ore după administrarea unei singure doze.

Eficacitate și siguranță clinică

Terapia de întreținere cu budesonidă/formoterol pentru astm bronșic

În studiile clinice la adulți, asocierea formoterolului cu budesonida a ameliorat simptomele astmatice și funcția pulmonară și a redus exacerbările.

În două studii realizate pe o perioadă de 12 săptămâni fiecare, efectul combinației budesonidă/formoterol asupra funcției pulmonare a fost egal cu cel al administrării în asociere de budesonidă și formoterol și l-a depășit pe cel al budesonidei administrată în monoterapie. În toate brațele de tratament s-a utilizat un agonist β_2 -adrenergic cu durată scurtă de acțiune, la nevoie. Nu a fost observat niciun semn de reducere în timp a efectului antiastmatic.

În două studii clinice la copii cu durată de 12 săptămâni, la 265 de copii cu vârsta cuprinsă între 6 și 11 ani s-a administrat tratament de întreținere cu combinația budesonidă/formoterol (2 inhalatii de 80 micrograme/4,5 micrograme per inhalatie, de două ori pe zi) și un agonist β_2 -adrenergic cu durată scurtă de acțiune, la nevoie. În ambele studii, funcția pulmonară s-a îmbunătățit și tratamentul a fost bine tolerat, în comparație cu doza corespunzătoare de budesonidă, administrată în monoterapie.

Boala pulmonară obstructivă cronică (BPOC)

În două studii realizate pe o perioadă de 12 luni fiecare, a fost evaluat efectul combinației budesonidă/formoterol asupra funcției pulmonare și asupra ratei exacerbărilor (definită ca numărul de cure de corticosteroizi orali și/sau cure de antibiotice și/sau spitalizări) la pacienții cu BPOC severă. Valoarea mediană a VEF_1 în momentul includerii în studii a fost de 36% din valoarea normală prezisă. Numărul mediu de exacerbări pe an (conform definiției de mai sus) s-a redus semnificativ prin utilizarea combinației budesonidă/formoterol, comparativ cu formoterol în monoterapie sau cu placebo (rata medie 1,4 comparativ cu 1,8-1,9 în grupul tratat cu placebo/formoterol). Numărul mediu de zile cu corticosteroizi cu administrare orală per pacient pe parcursul celor 12 luni a fost puțin mai mic în cazul grupului tratat cu combinația budesonidă/formoterol (7-8 zile/pacient/an, în comparație cu 11-12 și 9-12 zile în cazul grupurilor cu administrare de placebo, respectiv formoterol). Din punct de vedere al modificării parametrilor funcției pulmonare, cum este VEF_1 , combinația budesonidă/formoterol nu s-a dovedit superioară monoterapiei cu formoterol.

Debitul inspirator maxim de vârf prin dispozitivul Spiromax

Un studiu randomizat în regim deschis controlat cu placebo a fost efectuat la copii și adolescenți cu astm bronșic (cu vârsta cuprinsă între 6 și 17 ani), adulți cu astm bronșic (cu vârsta cuprinsă între 18 și 45 de ani), adulți cu boală pulmonară obstructivă cronică (BPOC - cu vârsta > 50 ani) și voluntari sănătoși (cu vârsta cuprinsă între 18 și 45 de ani) pentru a evalua debitul inspirator maxim de vârf (peak inspiratory flow rate, PIFR) și alți parametri asociați cu inhalarea în urma inhalării printr-un dispozitiv Spiromax (ce conține placebo), comparativ cu inhalarea printr-un dispozitiv inhalatoriu cu doze repetate, sub forma farmaceutică de pulbere uscată, deja comercializat pe piață (ce conține placebo). La aceste grupuri de subiecți a fost evaluat și impactul unui instructaj mai bun în tehnica de inhalare prin inhalatorul cu pulbere uscată asupra vitezei de inhalare și volumului. Datele provenite

din studiu au indicat faptul că, indiferent de vârsta și de severitatea bolii de bază, copiii, adolescenții și adulții cu astm, precum și pacienții cu BPOC au fost capabili să atingă, cu dispozitivul Spiromax, debite respiratorii similare cu cele generate prin folosirea dispozitivului inhalatoriu cu doze repetate de pulbere uscată. Debitul inspirator maxim de vârf atins de pacienții cu astm sau BPOC a fost de peste 60 l/minut, un debit la care ambele dispozitive studiate sunt cunoscute ca livrând cantități comparabile de medicament în plămâni. Foarte puțini pacienți au înregistrat un debit respirator maxim de vârf de mai puțin de 40 l/minut; debitele respiratorii maxime de vârf mai mici de 40 l/minut nu par a avea nicio legătură cu grupa de vârstă sau cu gravitatea bolii.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbție

Combi-nația cu doză fixă budesonidă/formoterol și componentele administrate separat în doze corespunzătoare s-au demonstrat a fi bioechivalente în ceea ce privește expunerea sistemică la budesonidă, respectiv formoterol. În pofida acestui fapt, a fost observată o creștere mică a supresiei corticosuprarenaliene după administrarea combinației cu doză fixă, în comparație cu componentele administrate separat. Diferența nu este considerată a avea vreun impact asupra siguranței terapeutice.

Nu au existat dovezi ale unor interacțiuni farmacocinetice între budesonidă și formoterol.

Parametrii farmacocinetici ai substanțelor respective au fost comparabili în urma administrării separate de budesonidă și formoterol sau sub forma combinației cu doză fixă. Pentru budesonidă, ASC (aria de sub curba concentrației plasmatice în funcție de timp) a avut valori ușor mai mari, viteza de absorbție a fost mai rapidă, iar concentrația plasmatică maximă mai mare în cazul administrării sub forma combinației cu doză fixă. Pentru formoterol, concentrația plasmatică maximă a fost similară celei obținute după administrarea sub forma combinației cu doză fixă. Budesonida administrată pe cale inhalatorie este absorbită rapid și concentrația plasmatică maximă este atinsă în decurs de 30 minute de la inhalare.

În studii, depunerile pulmonare medii de budesonidă după inhalare prin inhalator au variat între 32% și 44% din doza eliberată. Biodisponibilitatea sistemică reprezintă aproximativ 49% din doza eliberată. La copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 6 și 16 ani, depunerea pulmonară este cuprinsă în același interval ca la adulți, la aceleași doze. Concentrațiile plasmatice nu au fost determinate.

Formoterolul inhalat este absorbit rapid și concentrația plasmatică maximă este atinsă în decurs de 10 minute de la inhalare. În studii, depunerea pulmonară medie de formoterol după inhalarea prin inhalator a variat între 28% și 49% din doza eliberată. Biodisponibilitatea sistemică reprezintă aproximativ 61% din doza eliberată.

Distribuție

Legarea de proteinele plasmatice se face în proporție de aproximativ 50% pentru formoterol și 90% pentru budesonidă. Volumul de distribuție este de aproximativ 4 l/kg în cazul formoterolului și 3 l/kg în cazul budesonidei. Formoterolul este inactivat prin intermediul unor reacții de conjugare (are loc formarea metaboliților activi O-demetilați și deformilați, însă aceștia sunt observați în principal sub forma conjugatilor inactivi). Budesonida suferă un amplu proces (în proporție de aproximativ 90%) de metabolizare la nivelul primului pasaj hepatic rezultând metaboliți cu activitate glucocorticoidă mică. Activitatea glucocorticoidă a metaboliților principali, 6-beta-hidroxi-budesonidă și 16-alfa-hidroxi-prednisolon, reprezintă mai puțin de 1% din cea a budesonidei. Nu există dovezi ale unor interacțiuni metabolice sau ale unor reacții de deplasare de pe proteinele plasmatice între formoterol și budesonidă.

Eliminare

Cea mai mare parte din doza de formoterol este transformată prin metabolizare hepatică, apoi este eliminată pe cale renală. După inhalare, 8-13% din doza eliberată de formoterol este excretată prin

urină sub formă nemetabolizată. Formoterolul prezintă un clearance sistemic mare (aproximativ 1,4 l/min) și timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare este în medie de 17 ore.

Budesonida este eliminată prin metabolizare, catalizată în principal de către enzima CYP3A4. Metaboliții budesonidei sunt eliminați prin urină ca atare sau sub formă conjugată. În urină au fost detectate cantități neglijabile de budesonidă nemodificată. Budesonida prezintă o valoare mare a clearance-ului sistemic (aproximativ 1,2 l/minut) și timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare după administrare intravenoasă este în medie de 4 ore.

Relație(i) farmacocinetică(e)/farmacodinamică(e)

Farmacocinetica budesonidei sau a formoterolului la copiii, adolescenți și pacienți cu insuficiență renală nu este cunoscută. Expunerea la budesonidă și formoterol poate fi crescută la pacienții cu afecțiuni hepatice.

Profilul farmacocinetic al BiResp Spiromax

În studii farmacocinetice cu sau fără blocare cu cărbune, BiResp Spiromax a fost evaluat în comparație cu un medicament alternativ autorizat pentru inhalarea unei combinații cu doză fixă ce conține aceleași substanțe active, budesonidă și formoterol și s-a dovedit a fi echivalent atât în ceea ce privește expunerea sistemică (siguranță) cât și în depunerea pulmonară (eficacitate).

Liniaritate/Non-liniaritate

Expunerea sistemică la budesonidă și formoterol este corelată în mod liniar cu doza administrată.

5.3 Date preclinice de siguranță

Toxicitatea observată în cadrul studiilor la animale cu budesonidă și formoterol, administrate separat sau în combinație, a constat în efecte asociate acțiunii farmacologice exagerate.

În studiile privind efectele asupra funcției de reproducere la animale, corticosteroizii, cum este budesonida, au dovedit că induc malformații congenitale (palatoschizis, malformații scheletice). Cu toate acestea, aceste rezultate din studiile experimentale la animale nu par a avea relevanță la om în cazul administrării în dozele recomandate. Studiile privind efectele formoterolului asupra funcției de reproducere la animale au evidențiat o fertilitate redusă într-un oarecare grad la șobolanii masculi în cazul expunerii sistemice mari, pierderi ale produsului de implantare, precum și o rată redusă a supraviețuirii precoce postnatale și scăderea greutateii la naștere, în cazul unor expuneri considerabil mai mari decât cele obținute în practica clinică. Cu toate acestea, aceste rezultate experimentale la animale nu par a avea relevanță la om.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Lactoză monohidrat.

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

3 ani.

După deschiderea ambalajului protector: 6 luni.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A nu se păstra la temperaturi peste 25° C.

A se păstra capacul piesei bucale închis după îndepărtarea ambalajului protector.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Inhalatorul este de culoare albă, cu o piesă bucală cu capac semi-transparent de culoare roșu închis. Părțile inhalatorului care vin în contact cu medicamentul/mucoasa sunt fabricate din acrilonitril butadien stiren (ABS), polietilenă (PE) și polipropilenă (PP). Fiecare inhalator conține 60 de doze și este închis într-un ambalaj protector.

Mărimi de ambalaj cu 1, 2 sau 3 inhalatoare.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Teva Pharma B.V.
Swensweg 5
2031GA Haarlem
Olanda

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 28 Aprilie 2014

Data ultimei reînnoiri a autorizației: 8 Aprilie 2019

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu>

ANEXA II

- A. FABRICANTUL (FABRICANȚII) RESPONSABIL(I) PENTRU ELIBERAREA SERIEI**
- B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA**
- C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**
- D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI**

A. FABRICANTUL (FABRICANȚII) RESPONSABIL(I) PENTRU ELIBERAREA SERIEI

Numele și adresa fabricantilor responsabili pentru eliberarea seriei

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

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

Prospectul tipărit al medicamentului trebuie să menționeze numele și adresa fabricantului responsabil pentru eliberarea seriei respective.

B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

• Rapoartele periodice actualizate privind siguranța

Cerințele pentru depunerea rapoartelor periodice actualizate privind siguranța pentru acest medicament sunt prezentate în lista de date de referință și frecvențe de transmitere la nivelul Uniunii (lista EURD) menționată la articolul 107c alineatul (7) din Directiva 2001/83/CE și orice actualizări ulterioare ale acesteia publicată pe portalul web european privind medicamentele.

D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII CU PRIVIRE LA UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI

• Planul de management al riscului (PMR)

DAPP se angajează să efectueze activitățile și intervențiile de farmacovigilență necesare detaliate în PMR-ul aprobat și prezentat în modulul 1.8.2 al autorizației de punere pe piață și orice actualizări ulterioare aprobate ale PMR-ului.

O versiune actualizată a PMR trebuie depusă:

- la cererea Agenției Europene pentru Medicamente;
- la modificarea sistemului de management al riscului, în special ca urmare a primirii de informații noi care pot duce la o schimbare semnificativă în raportul beneficiu/risc sau ca urmare a atingerii unui obiectiv important (de farmacovigilență sau de reducere la minimum a riscului).

ANEXA III
ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL

A. ETICHETAREA

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

CUTIE

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

BiResp Spiromax 160 micrograme/4,5 micrograme pulbere de inhalat

budesonidă/fumarat de formoterol dihidrat

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Panou lateral: Fiecare doză eliberată conține budesonidă 160 micrograme și fumarat de formoterol dihidrat 4,5 micrograme.

Aceasta este echivalentul a unei doze măsurate de budesonidă 200 micrograme și fumarat de formoterol dihidrat 6 micrograme.

Panou frontal: Această doză furnizată este echivalentul a unei doze măsurate de budesonidă 200 micrograme și fumarat de formoterol dihidrat 6 micrograme.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Conține lactoză. **Vezi prospectul pentru informații suplimentare.**

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Pulbere de inhalat

1 inhalator ce conține 120 de doze

2 inhalatoare, fiecare inhalator conținând 120 de doze

3 inhalatoare, fiecare inhalator conținând 120 de doze

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.

Administrare prin inhalare.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

Panou frontal: A nu se utiliza la copii și adolescenți.

Panou lateral: A se utiliza doar la adulți cu vârsta de 18 ani și peste. A nu se utiliza la copii sau adolescenți cu vârsta sub 18 ani.

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

A se utiliza în decurs de 6 luni de la scoaterea din ambalajul protector.

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A nu se păstra la temperaturi peste 25°C. A se păstra capacul piesei bucale închis după îndepărtarea ambalajului protector.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**Teva Pharma B.V.
Swensweg 5
2031GA Haarlem
Olanda**12. NUMĂRUL(E) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**EU/1/14/921/001
EU/1/14/921/002
EU/1/14/921/003**13. SERIA DE FABRICAȚIE**

Serie

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE****16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

BiResp Spiromax 160 micrograme/4,5 micrograme

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC:
SN:
NN:

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI

FOLIE

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

BiResp Spiromax 160 micrograme/4,5 micrograme pulbere de inhalat

budesonidă/fumarat de formoterol dihidrat

Administrare prin inhalare.

2. MODUL DE ADMINISTRARE

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Serie

5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ

Conține 1 inhalator

6. ALTE INFORMAȚII

A se păstra capacul piesei bucale închis și a se utiliza în termen de 6 luni de la scoaterea din ambalajul protector.

Teva Pharma B.V.

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI

INHALATOR

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

BiResp Spiromax 160 micrograme/4,5 micrograme pulbere de inhalat

budesonidă/fumarat de formoterol dihidrat

Administrare prin inhalare.

2. MODUL DE ADMINISTRARE

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Serie

5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ

120 de doze

6. ALTE INFORMAȚII

Start

Teva Pharma B.V.

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

CUTIE

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

BiResp Spiromax 320 micrograme/9 micrograme pulbere de inhalat

budesonidă/fumarat de formoterol dihidrat

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Panou lateral: Fiecare doză eliberată conține budesonidă 320 micrograme și fumarat de formoterol dihidrat 9 micrograme.

Panou frontal: Doza furnizată echivalentul unei doze măsurate de budesonidă 400 micrograme și fumarat de formoterol dihidrat 12 micrograme.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Conține lactoză. **Vezi prospectul pentru informații suplimentare.**

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Pulbere de inhalat

1 inhalator ce conține 60 de doze

2 inhalatoare, fiecare inhalator conținând 60 de doze

3 inhalatoare, fiecare inhalator conținând 60 de doze

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.

Administrare prin inhalare.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

Panou frontal: A nu se utiliza la copii și adolescenți.

Panou lateral: A se utiliza doar la adulți cu vârsta de 18 ani și peste. A nu se utiliza la copii sau adolescenți cu vârsta sub 18 ani.

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

A se utiliza în decurs de 6 luni de la scoaterea din ambalajul protector.

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A nu se păstra la temperaturi peste 25°C. A se păstra capacul piesei bucale închis după îndepărtarea ambalajului protector.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Teva Pharma B.V.
Swensweg 5
2031GA Haarlem
Olanda

12. NUMĂRUL(E) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Serie

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

BiResp Spiromax 320 micrograme/9 micrograme

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC:

SN:

NN:

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI

FOLIE

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

BiResp Spiromax 320 micrograme/9 micrograme pulbere de inhalat

budesonidă/fumarat de formoterol dihidrat

Administrare prin inhalare.

2. MODUL DE ADMINISTRARE

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Serie

5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ

Conține 1 inhalator

6. ALTE INFORMAȚII

A se păstra capacul piesei bucale închis și a se utiliza în termen de 6 luni de la scoaterea din ambalajul protector.

Teva Pharma B.V.

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI

INHALATOR

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

BiResp Spiromax 320 micrograme/9 micrograme pulbere de inhalat

budesonidă/fumarat de formoterol dihidrat

Administrare prin inhalare.

2. MODUL DE ADMINISTRARE

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Serie

5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ

60 de doze

6. ALTE INFORMAȚII

Start

Teva Pharma B.V.

B. PROSPECTUL

Prospect: Informații pentru pacient

BiResp Spiromax 160 micrograme/4,5 micrograme pulbere de inhalat budesonidă/fumarat de formoterol dihidrat

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să utilizați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.
- Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași semne de boală ca dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. Vezi pct. 4.

Ce găsiți în acest prospect

1. Ce este BiResp Spiromax și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați BiResp Spiromax
3. Cum să utilizați BiResp Spiromax
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează BiResp Spiromax
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. Ce este BiResp Spiromax și pentru ce se utilizează

BiResp Spiromax conține două substanțe active diferite: budesonidă și fumarat de formoterol dihidrat.

- Budesonida aparține unui grup de medicamente denumite „corticosteroidi”, cunoscute și sub denumirea de „steroidi”. Acționează prin reducerea și prevenirea umflării și inflamației din plămâni dumneavoastră și vă ajută să respirați mai ușor.
- Fumaratul de formoterol dihidrat aparține grupului de medicamente denumite „agoniști β_2 -adrenergici cu durată lungă de acțiune” sau „bronhodilatatoare”. Acționează prin relaxarea musculaturii din căile dumneavoastră respiratorii. Acesta va ajuta la deschiderea căilor respiratorii și vă va ajuta să respirați mult mai ușor.

BiResp Spiromax este indicat pentru utilizare doar la adulți cu vârsta de 18 ani și peste.

BiResp Spiromax NU este indicat pentru utilizare la copii cu vârsta de 12 ani sau mai mici sau la adolescenți cu vârsta cuprinsă între 13 și 17 ani.

Medicul dumneavoastră v-a prescris acest medicament pentru tratamentul astmului bronșic sau al bolii pulmonare obstructive cronice (BPOC).

Astm bronșic

BiResp Spiromax poate fi prescris pentru astm bronșic în două moduri diferite.

a) Este posibil să vă fie prescrise două inhalatoare pentru astmul bronșic: BiResp Spiromax și un alt inhalator „de salvare”, cum este salbutamolul.

- Utilizați BiResp Spiromax în fiecare zi. Acesta ajută la prevenirea apariției simptomelor de astm bronșic, cum sunt respirația șuierătoare și scurtarea respirației.
- Utilizați inhalatorul „de salvare” când aveți nevoie să tratați crizele de astm bronșic, pentru a putea respira din nou mai ușor.

b) Este posibil să vă fie prescris BiResp Spiromax ca singur inhalator pentru astmul bronșic.

- Utilizați BiResp Spiromax în fiecare zi. Acesta ajută la prevenirea apariției simptomelor de astm bronșic, cum sunt respirația șuierătoare și scurtarea respirației.
- Utilizați BiResp Spiromax atunci când aveți nevoie să faceți inhalații suplimentare pentru a ameliora simptomele de astm bronșic, pentru a putea respira din nou mai ușor și, de asemenea, dacă ați convenit cu medicul să preveniți apariția simptomelor astmului bronșic (de exemplu atunci când efectuați exerciții fizice sau când vă expuneți la alergenii). Nu este necesar un inhalator separat pentru aceasta.

Boala pulmonară obstructivă cronică (BPOC)

BPOC este o boală pulmonară cu durată lungă a căilor respiratorii din plămâni, care adesea este cauzată de fumat. Simptomele includ scurtarea respirației, tuse, disconfort în zona pieptului și eliminarea de mucus prin tuse. BiResp Spiromax poate fi utilizat și în tratarea simptomelor numai la pacienții adulți cu BPOC severă.

2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați BiResp Spiromax

Nu utilizați BiResp Spiromax:

dacă sunteți alergic la budesonidă, fumarat de formoterol dihidrat sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerat la pct. 6).

Atenționări și precauții

Înainte să luați BiResp Spiromax, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale dacă

- sunteți diabetic.
- aveți o infecție la nivelul plămânilor.
- aveți tensiune arterială mare sau ați avut în antecedente o problemă la nivelul inimii (inclusiv bătăi neregulate ale inimii, puls foarte rapid, îngustare a unor artere sau insuficiență cardiacă).
- aveți probleme cu glanda tiroidă sau suprarenală.
- aveți o valoare mică de potasiu în sânge.
- aveți probleme severe la nivelul ficatului.
- consumați alcool în mod regulat.

Dacă ați luat comprimate care conțin corticosteroizi pentru astmul dumneavoastră sau BPOC, medicul dumneavoastră vă poate reduce numărul comprimatelor odată ce ați început tratamentul cu BiResp Spiromax. Dacă ați luat comprimate care conțin corticosteroizi pentru o perioadă lungă de timp, medicul dumneavoastră vă poate recomanda efectuarea de analize de sânge din când în când. În timpul reducerii numărului de comprimate care conțin corticosteroizi administrați oral, vă puteți simți rău chiar dacă simptomele respiratorii pot fi îmbunătățite. Puteți prezenta simptome, cum sunt nas înfundat sau secreții nazale, slăbiciune sau durere musculară sau articulară și erupție trecătoare pe piele (eczemă). Dacă oricare din aceste simptome vă deranjează sau dacă apar alte simptome, cum sunt durerea de cap, oboseala, greața (senzația de rău) sau vărsăturile (stare de rău), vă rugăm să vă adresați **imediat** medicului dumneavoastră. Dacă dezvoltăți simptome alergice sau artritice, poate fi necesar să luați alte medicamente. Trebuie să discutați cu medicul dumneavoastră dacă sunteți îngrijorat privind continuarea administrării BiResp Spiromax.

Medicul dumneavoastră vă poate recomanda administrarea suplimentară a comprimatelor cu corticosteroizi la tratamentul obișnuit, dacă aveți o boală cum este o infecție toracică sau înainte de o intervenție chirurgicală.

Adresați-vă medicului dumneavoastră dacă aveți vederea încețoșată sau alte tulburări de vedere.

Copii și adolescenți

Acest medicament nu trebuie utilizat la copii sau adolescenți cu vârsta sub 18 ani.

BiResp Spiromax împreună cu alte medicamente

Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luați, ați luat recent sau s-ar putea să luați orice alte medicamente.

În mod special, spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luați oricare din următoarele medicamente:

- Medicamente β -blocante (cum este atenololul sau propranololul pentru tratarea tensiunii arteriale mari sau a unei afecțiuni cardiace), incluzând picăturile pentru ochi (cum este timololul pentru glaucom).
- Oxitocină, care se administrează femeilor gravide pentru a induce travaliul.
- Medicamente pentru bătăi rapide sau neregulate ale inimii (cum este chinidina, disopiramida, procainamidă și terfenadina).
- Medicamente ca digoxina utilizate frecvent pentru insuficiența cardiacă.
- Diuretice, cunoscute și ca medicamente pentru eliminarea apei (cum este furosemida). Acestea sunt utilizate pentru tratamentul tensiunii arteriale mari.
- Comprimate care conțin corticosteroizi, administrate pe cale orală (cum este prednisolonul).
- Derivați xantini (cum este teofilina sau aminofilina). Aceștia sunt utilizați frecvent în tratamentul astmului bronșic.
- Alte bronhodilatatoare (cum este salbutamolul).
- Antidepresive triciclice (cum este amitriptilina) și antidepresivul nefazodonă.
- Medicamente antidepresive, cum sunt inhibitorii de monoamin-oxidază și cele cu proprietăți similare (cum este antibioticul furazolidonă și medicamentul pentru chimioterapie procarbazină).
- Antipsihotice fenotiazine (cum sunt clorpromazina și proclorperazina).
- Medicamente numite „inhibitori de protează HIV” (cum este ritonavirul) pentru tratamentul infecției cu HIV.
- Medicamente pentru tratamentul infecțiilor (cum sunt ketoconazol, itraconazol, voriconazol, posaconazol, claritromicină și telitromicină).
- Medicamente pentru boala Parkinson (cum este levodopa).
- Medicamente pentru problemele tiroidiene (cum este levotiroxina).

Anumite medicamente pot amplifica efectele medicamentului BiResp Spiromax și este posibil să fie necesar ca medicul dumneavoastră să vă monitorizeze îndeaproape în cazul în care utilizați aceste medicamente (inclusiv unele medicamente anti-HIV: ritonavir, cobicistat).

Dacă oricare dintre situațiile de mai sus este valabilă în cazul dumneavoastră sau dacă nu sunteți sigur, discutați cu medicul dumneavoastră, cu farmacistul sau cu asistenta medicală înainte să utilizați BiResp Spiromax.

De asemenea, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale dacă urmează să fiți supus unei anestezii generale pentru o intervenție chirurgicală sau stomatologică; acest lucru este necesar pentru a contribui la reducerea oricărui risc de interacțiuni cu anestezicul care vi se administrează.

Sarcina și alăptarea

- Dacă sunteți gravidă sau alăptați, credeți că ați putea fi gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale pentru recomandări înainte de a lua BiResp Spiromax - NU utilizați acest medicament decât în cazul în care medicul dumneavoastră vă indică acest lucru.
- Dacă rămâneți gravidă în timpul utilizării BiResp Spiromax, NU întrerupeți utilizarea BiResp Spiromax, dar discutați **imediat** cu medicul dumneavoastră.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

Este puțin probabil ca BiResp Spiromax să vă afecteze capacitatea de a conduce vehicule sau folosi utilaje.

BiResp Spiromax conține lactoză

Lactoza este un tip de zahăr care se găsește în lapte. Dacă medicul dumneavoastră v-a atenționat că aveți intoleranță la unele categorii de glucide, vă rugăm să-l întrebați înainte de a folosi acest medicament.

3. Cum să utilizați BiResp Spiromax

Utilizați întotdeauna acest medicament exact așa cum v-a spus medicul sau farmacistul. Discutați cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul dacă nu sunteți sigur.

- Este important să utilizați BiResp Spiromax zilnic, chiar dacă nu aveți în momentul respectiv simptome de astm bronșic sau BPOC.
- Dacă utilizați BiResp Spiromax pentru astm bronșic, medicul dumneavoastră vă va monitoriza periodic simptomele.

Astm bronșic

BiResp Spiromax poate fi recomandat în astmul bronșic în două moduri. Cantitatea de BiResp Spiromax și modul de utilizare depind de modul de prescriere.

- Dacă vi s-a prescris BiResp Spiromax și un alt inhalator de salvare, citiți punctul **(A) Utilizarea BiResp Spiromax și a unui alt „inhalator de salvare”**.
- Dacă vi s-a prescris BiResp Spiromax ca unic inhalator, citiți punctul **„(B) Utilizarea BiResp Spiromax ca unic inhalator pentru astmul bronșic”**.

(A) Utilizarea BiResp Spiromax și a unui alt „inhalator de salvare“

Utilizați BiResp Spiromax zilnic. Aceasta vă ajută la prevenirea apariției simptomelor de astm bronșic.

Doza recomandată:

Adulți (cu vârsta de 18 ani și peste)

1 inhalatie sau 2 inhalatii (acționări), de două ori pe zi, cu administrare dimineața și seara.

Medicul dumneavoastră poate crește doza la 4 inhalatii, de două ori pe zi.

Dacă simptomele dumneavoastră sunt bine controlate, medicul dumneavoastră vă poate recomanda utilizarea medicamentului, o dată pe zi.

Medicul dumneavoastră vă va ajuta să controlați simptomele de astm bronșic și vă va ajusta doza de acest medicament la cea mai mică doză care controlează simptomele de astm bronșic. Dacă medicul dumneavoastră consideră că aveți nevoie de o doză mai mică decât cea disponibilă cu BiResp Spiromax, medicul dumneavoastră v-ar putea prescrie un inhalator alternativ care să conțină aceleași substanțe active ca și BiResp Spiromax, însă cu o doză mai mică de corticosteroizi. Cu toate acestea, nu ajustați numărul de inhalatii pe care vi l-a prescris medicul dumneavoastră fără să discutați în prealabil cu medicul dumneavoastră.

Utilizați „inhalatorul de salvare” separat pentru a trata apariția simptomelor de astm bronșic.

Purtați mereu cu dumneavoastră „inhalatorul de salvare” și utilizați-l pentru a ameliora crizele bruște de scurtare a respirației și respirație șuierătoare. Nu utilizați BiResp Spiromax pentru tratamentul simptomelor de astm bronșic – utilizați inhalatorul „de salvare”.

(B) Utilizarea BiResp Spiromax ca unic inhalator

Utilizați BiResp Spiromax în acest mod numai dacă medicul dumneavoastră vă recomandă acest lucru.

Utilizați BiResp Spiromax zilnic. Acesta vă ajută la prevenirea apariției simptomelor de astm bronșic.

Doza recomandată

Adulți (cu vârsta de 18 ani și peste)

1 inhalatie dimineata si 1 inhalatie seara
sau
2 inhalatii dimineata
sau
2 inhalatii seara.

Medicul dumneavoastra va poate creste doza la 2 inhalatii, de doua ori pe zi.

De asemenea, puteti utiliza BiResp Spiromax si ca tratament „de salvare” in crizele de astm bronșic, atunci când acestea apar, precum si pentru a preveni aparitia simptomelor de astm bronșic (de exemplu atunci când efectuați exercitii fizice sau când va expuneti la alergeni).

- Dacă prezentați simptome de astm, inhalați o dată și așteptați câteva minute.
- Dacă nu vă simțiți mai bine, mai inhalați o dată.
- Nu administrați mai mult de 6 inhalatii pentru o criza.

Purtați întotdeauna inhalatorul BiResp Spiromax cu dumneavoastra și utilizați-l pentru a ameliora crizele bruște de scurtare a respirației și respirație șuierătoare.

În mod normal, o doză totală zilnică de mai mult de 8 inhalatii nu este necesară. Cu toate acestea, medicul dumneavoastra va poate permite să utilizați până la 12 inhalatii pe zi, pentru o perioadă limitată de timp.

Dacă în mod normal aveți nevoie de 8 sau mai multe inhalatii pe zi, este recomandabil să faceți o programare la medicul dumneavoastra. E posibil să fie necesar ca acesta să vă schimbe tratamentul.

NU administrați mai mult de 12 inhalatii în 24 de ore.

Dacă simptomele de astm bronșic apar în timpul efortului fizic, utilizați BiResp Spiromax așa cum a fost descris mai sus. Cu toate acestea, nu utilizați BiResp Spiromax înainte de începerea efortului fizic pentru a preveni aparitia simptomelor de astm bronșic.

Boala pulmonară obstructivă cronică (BPOC)

Doza recomandată:

Adulți (cu vârsta de 18 ani și peste)
2 inhalatii de doua ori pe zi, cu administrare dimineata și seara.

Medicul dumneavoastra va poate prescrie, de asemenea, alte medicamente bronhodilatatoare, de exemplu anticolinergice (cum sunt bromura de tiotropium sau ipratropium) pentru BPOC.

Pregătirea inhalatorului BiResp Spiromax pentru prima utilizare

Înainte de utilizarea unui inhalator BiResp Spiromax **pentru prima dată**, trebuie să îl pregătiți pentru utilizare astfel:

- Deschideți săculețul din folie, rupând zona crestată din partea de sus a săculețului și scoateți inhalatorul
- Verificați indicatorul de doze pentru a vedea dacă sunt 120 de inhalatii în inhalator.
- Scrieți data la care ați deschis folia protectoare pe eticheta de pe inhalator.
- Nu agitați inhalatorul înainte de utilizare.

Cum se administrează o doză

De fiecare dată când aveți nevoie să administrați o doză, urmați instrucțiunile de mai jos.

1. **Țineți inhalatorul** cu capacul piesei bucale semi-transparent de culoare roșu închis în jos

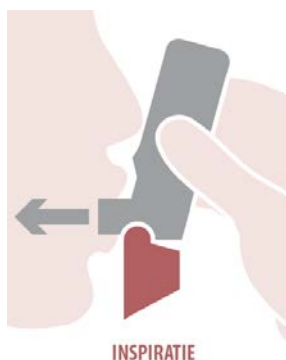


2. Deschideți capacul piesei bucale apăsându-l până când se aude tare un clic. Medicamentul dumneavoastră este măsurat în mod activ. Inhalatorul dumneavoastră este acum gata de utilizare.



3. Respirați ușor (în măsura în care este confortabil). Nu expirați prin inhalator.
4. Poziționați piesa bucală între dinți. Nu mușcați piesa bucală. Strângeți buzele în jurul piesei bucale. Aveți grijă să nu blocați orificiile de aerisire.

Inspirați pe gură cât de profund și tare puteți.



5. Scoateți inhalatorul din gură. Puteți simți un anumit gust atunci când inhalați.
6. Țineți-vă respirația timp de 10 secunde sau cât timp este confortabil pentru dumneavoastră.
7. **Apoi expirați ușor** (nu expirați prin inhalator). **Închideți capacul piesei bucale.**



Dacă v-a fost prescrisă mai mult de o inhalatie, repetați pașii 1-7.

Clătiți gura cu apă după fiecare doză și scuipați.

Nu încercați să demontați inhalatorul, să îndepărtați sau să răsuciți capacul piesei bucale; este atașată de inhalator și nu trebuie scoasă. Nu utilizați inhalatorul Spiromax dacă este stricat sau dacă piesa bucală nu este atașată la dispozitiv. Nu deschideți și nu închideți capacul piesei bucale decât atunci când sunteți pe cale să folosiți inhalatorul.

Curățarea inhalatorului Spiromax

Păstrați inhalatorul Spiromax uscat și curat.

Dacă este necesar, puteți șterge piesa bucală a inhalatorului Spiromax după utilizare folosind o cârpă uscată sau un șervețel.

Când se începe utilizarea unui nou inhalator Spiromax

- Indicatorul de doze vă arată câte doze (inhalatii) au mai rămas în inhalatorul dumneavoastră, începând cu 120 de inhalatii atunci când este plin și încheind cu 0 (zero) inhalatii atunci când este gol.



- Indicatorul de doze de pe spatele dispozitivului arată numărul de inhalatii rămase, exprimate ca numere pare. Spațiile dintre numerele pare reprezintă numărul impar de inhalatii rămase.
- Pentru inhalatiile sub 20, la „8”, „6”, „4”, „2”, numerele sunt afișate cu roșu pe un fond alb. Când numerele din fereastră devin roșii, trebuie să vă adresați medicului dumneavoastră și să obțineți un nou inhalator.

Notă:

- Piesa bucală va face clic chiar dacă inhalatorul Spiromax este gol.
- Dacă deschideți și închideți piesa bucală fără să administrați doza, indicatorul de doze va înregistra aceasta la numărul de doze. Doza va fi păstrată în siguranță în inhalator pentru

administrarea următoarei doze la momentul obișnuit. Este imposibilă administrarea accidentală de medicament în plus sau a unei doze duble la o singură inhalație.

- Păstrați piesa bucală mereu închisă, cu excepția cazurilor în care sunteți pe cale să folosiți inhalatorul.

Informații importante despre simptomele dumneavoastră de astm bronșic sau BPOC

Dacă simțiți că nu mai puteți respira sau aveți respirație șuierătoare în timpul utilizării BiResp Spiromax, trebuie să continuați să utilizați BiResp Spiromax și să vă adresați medicului dumneavoastră cât mai repede, deoarece este posibil să aveți nevoie de un tratament suplimentar.

Contactați-l **imediat** pe medicul dumneavoastră dacă:

- Respirați mai greu sau vă treziți în timpul nopții cu simptome de scurtare a respirației și respirație șuierătoare.
- Simțiți dimineața o senzație de apăsare în piept sau apăsarea durează mai mult decât în mod normal.

Aceste semne pot însemna că astmul bronșic sau BPOC-ul nu sunt controlate corespunzător și probabil aveți nevoie **imediat** de un alt tratament sau de un tratament suplimentar.

Odată ce simptomele de astm bronșic sunt controlate, medicul dumneavoastră poate lua în considerare reducerea treptată a dozei de BiResp Spiromax.

Dacă utilizați mai mult BiResp Spiromax decât trebuie

Este important să luați doza așa cum v-a recomandat medicul dumneavoastră. Nu trebuie să depășiți doza prescrisă fără să vă sfătuiți cu medicul.

Dacă utilizați mai mult BiResp Spiromax decât trebuie, contactați medicul, farmacistul sau asistenta medicală pentru sfaturi.

Cele mai frecvente simptome care pot apărea după administrarea mai multor doze de BiResp Spiromax decât trebuie sunt tremurăturile, durerea de cap sau bătăile rapide ale inimii.

Dacă uitați să utilizați BiResp Spiromax

Dacă uitați să luați o doză, luați-o imediat ce vă amintiți. Totuși, **nu** luați o doză dublă pentru a compensa doza uitată. Dacă este aproape ora pentru următoarea doză, nu trebuie decât să luați următoarea doză la ora obișnuită.

Dacă prezentați respirație șuierătoare sau scurtare a respirației sau aveți alte simptome ale unei crize de astm bronșic, **folosiți „inhalatorul de salvare“**, apoi solicitați asistență medicală.

Dacă încetați să utilizați BiResp Spiromax

Nu încetați să utilizați inhalatorul fără a vă adresa mai întâi medicului dumneavoastră.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

Dacă apar oricare din următoarele, opriți utilizarea BiResp Spiromax și adresați-vă imediat medicului dumneavoastră:

Reacții adverse rare: pot afecta mai puțin de 1 din 1000 de persoane

- Umflare a feței, în special în jurul gurii (limbă și/sau gât și/sau dificultăți la înghițire) sau urticarie cu dificultăți la respirație (angioedem) și/sau senzație bruscă de leșin. Acestea pot însemna că aveți o reacție alergică, care poate include și erupție pe piele și mâncărime.
- Bronhospasm (constricție mușchilor de la nivelul căilor respiratorii care provoacă respirație șuierătoare și scurtare a respirației). Dacă respirația șuierătoare apare brusc după utilizarea acestui medicament, încetați să îl folosiți și adresați-vă **imediat** medicului dumneavoastră (vezi mai jos).

Reacții adverse foarte rare: pot afecta mai puțin de 1 din 10000 de persoane

- Respirație șuierătoare acută cu debut brusc, neașteptat și/sau scurtare a respirației imediat după utilizarea inhalatorului (cunoscută și sub denumirea de „bronhospasm paradoxal“). Dacă apar oricare din aceste simptome, **opriți imediat utilizarea BiResp Spiromax** și utilizați inhalatorul „de salvare” dacă aveți unul. Adresați-vă medicului dumneavoastră **imediat** pentru că puteți avea nevoie de o schimbare a tratamentului.

Alte posibile reacții adverse:

Frecvente: pot afecta mai puțin de 1 din 10 persoane

- Palpitații (conștientizare a bătăilor inimii), tremor localizat sau generalizat. Dacă apar aceste reacții adverse, ele sunt de obicei ușoare și dispar, în mod normal, la continuarea tratamentului cu BiResp Spiromax.
- Stomatită (infecție fungică la nivelul gurii). Aceasta e puțin probabil să apară dacă vă clățiți gura cu apă după ce utilizați medicamentul.
- Dureri ușoare în gât, tuse și voce răgușită.
- Durere de cap.
- Pneumonie (infecție la nivelul plămânilor) la pacienții cu BPOC (reacție adversă frecventă)

Spuneți medicului dumneavoastră dacă manifestați oricare dintre următoarele simptome în timp ce luați BiResp Spiromax, deoarece acestea pot indica o infecție la nivelul plămânilor:

- febră sau frisoane
- eliminare crescută de mucus, modificare a culorii mucusului
- agravare a tusei sau a dificultăților la respirație

Mai puțin frecvente: pot afecta mai puțin de 1 din 100 de persoane

- Stare de neliniște, nervozitate, agitație, anxietate sau furie.
- Tulburări ale somnului.
- Stare de amețală.
- Greață (senzație de rău).
- Bătăi rapide ale inimii.
- Vânățai.
- Crampe musculare.
- Vedere încețoșată.

Rare:

- Valori mici de potasiu în sânge.
- Bătăi neregulate ale inimii.

Foarte rare:

- Depresie.
- Tulburări de comportament, în special la copii și adolescenți.
- Durere în piept sau senzație de apăsare (angina pectorală).

- Tulburare a sistemului electric al inimii, care nu provoacă simptome (prelungire a intervalului QTc).
- O creștere a zahărului (glucoză) din sânge, determinată printr-o analiză de sânge.
- Modificări ale gustului, cum ar fi un gust neplăcut în gură.
- Modificări ale tensiunii arteriale.

Corticosteroizii utilizați pe cale inhalatorie pot afecta producerea normală de hormoni steroidieni din organismul dumneavoastră, în special dacă sunt utilizați în doze mari și pe o perioadă lungă de timp. Aceste efecte includ:

- modificări ale densității minerale osoase (subțiere a oaselor)
- cataractă (încețoșare a lentilei numite cristalin din interiorul ochiului)
- glaucom (tensiune mărită la nivelul ochiului)
- o încetinire a vitezei de creștere la copii și adolescenți
- un efect asupra glandei suprarenale (o glandă mică situată lângă rinichi). Simptomele supresiei glandei suprarenale pot fi reprezentate de oboseală, slăbiciune, probleme la stomac, incluzând greață, vărsături, durere și diaree, culoare închisă a pielii și scădere în greutate.

Aceste reacții adverse sunt mai puțin probabil să apară la utilizarea corticosteroizilor administrați pe cale inhalatorie comparativ cu utilizarea corticosteroizilor pe cale orală.

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice reacții adverse nemenționate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în [Anexa V](#). Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează BiResp Spiromax

- Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.
- Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe cutie sau pe eticheta inhalatorului, după EXP. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.
- A nu se păstra la temperaturi peste 25°C. **A se păstra capacul piesei bucale închis după îndepărtarea ambalajului protector.**
- **A se utiliza în decurs de 6 luni după scoaterea din ambalajul protector.** Folosiți eticheta de pe inhalator pentru a scrie data la care deschideți folia protectoare.
- Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține BiResp Spiromax

- Substanțele active sunt budesonidă și fumarat de formoterol dihidrat. Fiecare doză eliberată (inhalată) conține budesonidă 160 micrograme și fumarat de formoterol dihidrat 4,5 micrograme. Aceasta este echivalentul a unei doze măsurate de budesonidă 200 micrograme și fumarat de formoterol dihidrat 6 micrograme.
- Celălalt component este lactoza monohidrat (vezi pct. 2 la „BiResp Spiromax conține lactoză”)

Cum arată BiResp Spiromax și conținutul ambalajului

BiResp Spiromax este o pulbere de inhalat.

Fiecare inhalator BiResp Spiromax conține 120 de inhalări și are un corp de culoare albă cu o piesă bucală cu capac semi-transparent de culoare roșu închis.

Cutii a câte 1, 2 și 3 inhalatoare. Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate în țara dumneavoastră.

Deținătorul autorizației de punere pe piață

Teva Pharma B.V.
Swensweg 5
2031GA Haarlem
Olanda.

Fabricanți

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

Teva Pharmaceuticals Europe B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Olanda

Pentru orice informații referitoare la acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață:

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

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

България
Actavis EAD
Тел: +359 2 489 95 85

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

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

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

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

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

Deutschland
Teva GmbH
Tel: +49 731 402 08

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

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

Norge
Teva Norway AS
Tlf: +47 6677 55 90

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

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

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

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

France
Teva Santé
Tél: +33 1 55 91 7800

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

Ireland
Teva Pharmaceuticals Ireland
Tel: +353 51 321 740

Ísland
Vistor hf.
Puh/Tel: +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

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

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

Slovenija
Pliva Ljubljana d.o.o.
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

Acest prospect a fost revizuit în luna AAAA.

Alte surse de informații

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu>.

Prospect: Informații pentru pacient

BiResp Spiromax 320 micrograme/9 micrograme pulbere de inhalat budesonidă/fumarat de formoterol dihidrat

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să utilizați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.
- Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași semne de boală ca dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. Vezi pct. 4.

Ce găsiți în acest prospect

1. Ce este BiResp Spiromax și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați BiResp Spiromax
3. Cum să utilizați BiResp Spiromax
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează BiResp Spiromax
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. Ce este BiResp Spiromax și pentru ce se utilizează

BiResp Spiromax conține două substanțe active diferite: budesonidă și fumarat de formoterol dihidrat.

- Budesonida aparține unui grup de medicamente denumite „corticosteroidi”, cunoscute și sub denumirea de „steroidi”. Acționează prin reducerea și prevenirea umflării și inflamației din plămâni dumneavoastră și vă ajută să respirați mai ușor.
- Fumaratul de formoterol dihidrat aparține grupului de medicamente denumite „agoniști β_2 -adrenergici cu durată lungă de acțiune” sau „bronhodilatatoare”. Acționează prin relaxarea musculaturii din căile dumneavoastră respiratorii. Acesta va ajuta la deschiderea căilor respiratorii și vă va ajuta să respirați mult mai ușor.

BiResp Spiromax este indicat pentru utilizare doar la adulți cu vârsta de 18 ani și peste. BiResp Spiromax NU este indicat pentru utilizare la copii cu vârsta de 12 ani sau mai mici sau la adolescenți cu vârsta cuprinsă între 13 și 17 ani.

Medicul dumneavoastră v-a prescris acest medicament pentru tratamentul astmului bronșic sau al bolii pulmonare obstructive cronice (BPOC).

Astm bronșic

Atunci când se utilizează pentru astm bronșic, medicul dumneavoastră vă va prescrie BiResp Spiromax împreună cu un „inhalator de salvare”, cum este salbutamolul.

- Utilizați BiResp Spiromax în fiecare zi. Aceasta ajută la prevenirea apariției simptomelor de astm bronșic, cum sunt respirația șuierătoare și scurtarea respirației.
- Utilizați inhalatorul „de salvare” când aveți nevoie să tratați crizele de astm bronșic, pentru a putea respira din nou mai ușor.

Nu utilizați BiResp Spiromax 320 micrograme/9 micrograme ca „cu administrare prin inhalare de salvare”.

Boala pulmonară obstructivă cronică (BPOC)

BPOC este o boală pulmonară cu durată lungă, care adesea este cauzată de fumat. Simptomele includ scurtarea respirației, tuse, disconfort în zona pieptului și eliminarea de mucus prin tuse. BiResp Spiromax poate fi utilizat și în tratarea simptomelor pacienților adulți cu BPOC severă.

2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați BiResp Spiromax

Nu utilizați BiResp Spiromax:

dacă sunteți alergic la budesonidă, fumarat de formoterol dihidrat sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerat la pct. 6).

Atenționări și precauții

Înainte să luați BiResp Spiromax, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale dacă

- sunteți diabetic.
- aveți o infecție la nivelul plămânilor.
- aveți tensiune arterială mare sau ați avut în antecedente o problemă la nivelul inimii (inclusiv bătăi neregulate ale inimii, puls foarte rapid, îngustare a unor artere sau insuficiență cardiacă).
- aveți probleme cu glanda tiroidă sau suprarenală.
- aveți o valoare mică de potasiu în sânge.
- aveți probleme severe la nivelul ficatului.
- consumați alcool în mod regulat.

Dacă ați luat comprimate care conțin corticosteroizi pentru astmul dumneavoastră sau BPOC, medicul dumneavoastră vă poate reduce numărul comprimatelor odată ce ați început tratamentul cu BiResp Spiromax. Dacă ați luat comprimate care conțin corticosteroizi pentru o perioadă lungă de timp, medicul dumneavoastră vă poate recomanda efectuarea de analize de sânge din când în când. În timpul reducerii numărului de comprimate care conțin corticosteroizi administrați oral, vă puteți simți rău chiar dacă simptomele respiratorii pot fi îmbunătățite. Puteți prezenta simptome, cum sunt nas înfundat sau secreții nazale, slăbiciune sau durere musculară sau articulară și erupție trecătoare pe piele (eczemă). Dacă oricare din aceste simptome vă deranjează sau dacă apar alte simptome, cum sunt durerea de cap, oboseala, greața (senzația de rău) sau vărsăturile (stare de rău), vă rugăm să vă adresați **imediat** medicului dumneavoastră. Dacă dezvoltăți simptome alergice sau artritice, poate fi necesar să luați alte medicamente. Trebuie să discutați cu medicul dumneavoastră dacă sunteți îngrijorat privind continuarea administrării BiResp Spiromax.

Medicul dumneavoastră vă poate recomanda administrarea suplimentară a comprimatelor cu corticosteroizi la tratamentul obișnuit, dacă aveți o boală cum este o infecție toracică sau înainte de o intervenție chirurgicală.

Adresați-vă medicului dumneavoastră dacă aveți vederea încețoșată sau alte tulburări de vedere.

Copii și adolescenți

Acest medicament nu trebuie utilizat la copii sau adolescenți cu vârsta sub 18 ani.

BiResp Spiromax împreună cu alte medicamente

Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luați, ați luat recent sau s-ar putea să luați orice alte medicamente.

În mod special, spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luați oricare din următoarele medicamente:

- Medicamente beta-blocante (cum este atenololul sau propranololul pentru tratarea tensiunii arteriale mari sau a unei afecțiuni cardiace), incluzând picăturile pentru ochi (cum este timololul pentru glaucom).

- Oxitocină, care se administrează femeilor gravide pentru a induce travaliul.
- Medicamente pentru bătăi rapide sau neregulate ale inimii (cum este chinidina, disopiramida, procainamidă și terfenadina).
- Medicamente ca digoxina utilizate frecvent pentru insuficiența cardiacă.
- Diuretice, cunoscute și ca medicamente pentru eliminarea apei (cum este furosemida). Acestea sunt utilizate pentru tratamentul tensiunii arteriale mari.
- Comprimate care conțin corticosteroizi, administrate pe cale orală (cum este prednisolonul).
- Derivați xantini (cum sunt teofilina sau aminofilina). Aceștia sunt utilizați frecvent în tratamentul astmului bronșic.
- Alte bronhodilatatoare (cum este salbutamolul).
- Antidepresive triciclice (cum este amitriptilina) și antidepresivul nefazodonă.
- Medicamente antidepresive, cum sunt inhibitorii de monoamin-oxidază și cele cu proprietăți similare (cum este antibioticul furazolidonă și medicamentul pentru chimioterapie procarbazină).
- Antipsihotice fenotiazine (cum sunt clorpromazina și proclorperazina).
- Medicamente numite „inhibitori de protează HIV” (cum este ritonavirul) pentru tratamentul infecției cu HIV.
- Medicamente pentru tratamentul infecțiilor (cum sunt ketoconazol, itraconazol, voriconazol, posaconazol, claritromicină și telitromicină).
- Medicamente pentru boala Parkinson (cum este levodopa).
- Medicamente pentru problemele tiroidiene (cum este levotiroxina).

Anumite medicamente pot amplifica efectele medicamentului BiResp Spiromax și este posibil să fie necesar ca medicul dumneavoastră să vă monitorizeze îndeaproape în cazul în care utilizați aceste medicamente (inclusiv unele medicamente anti-HIV: ritonavir, cobicistat).

Dacă oricare dintre situațiile de mai sus este valabilă în cazul dumneavoastră sau dacă nu sunteți sigur, discutați cu medicul dumneavoastră, cu farmacistul sau asistenta medicală înainte să utilizați BiResp Spiromax.

De asemenea, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale dacă urmează să fiți supus unei anestezii generale pentru o intervenție chirurgicală sau stomatologică, acest lucru este necesar pentru a contribui la reducerea oricărui risc de interacțiuni cu anestezicul care vi se administrează.

Sarcina și alăptarea

- Dacă sunteți gravidă sau alăptați, credeți că ați putea fi gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă, adresați-vă medicului, farmacistului sau asistentei medicale pentru recomandări înainte de a lua BiResp Spiromax - NU utilizați acest medicament decât în cazul în care medicul vă indică acest lucru.
- Dacă rămâneți gravidă în timpul utilizării BiResp Spiromax, NU întrerupeți utilizarea BiResp Spiromax, dar discutați **imediat** cu medicul dumneavoastră.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

Este puțin probabil ca BiResp Spiromax să vă afecteze capacitatea de a conduce vehicule sau folosi utilaje.

BiResp Spiromax conține lactoză

Lactoza este un tip de zahăr care se găsește în lapte. Dacă medicul dumneavoastră v-a atenționat că aveți intoleranță la unele categorii de glucide, vă rugăm să-l întrebați înainte de a folosi acest medicament.

3. Cum să utilizați BiResp Spiromax

Utilizați întotdeauna acest medicament exact așa cum v-a spus medicul sau farmacistul. Discutați cu medicul dumneavoastră, cu farmacistul sau cu asistenta medicală dacă nu sunteți sigur.

- Este important să utilizați BiResp Spiromax zilnic, chiar dacă nu aveți în momentul respectiv simptome de astm bronșic sau BPOC.
- Dacă utilizați BiResp Spiromax pentru astm bronșic, medicul dumneavoastră vă va monitoriza periodic simptomele.

Astm bronșic

Utilizați BiResp Spiromax zilnic. Aceasta vă ajută la prevenirea apariției simptomelor de astm bronșic.

Doza recomandată:

Adulți (cu vârsta de 18 ani și peste):

1 inhalatie (acționare), de două ori pe zi, cu administrare dimineața și seara.

Medicul dumneavoastră poate crește doza la 2 inhalatii, de două ori pe zi.

Dacă simptomele dumneavoastră sunt bine controlate, medicul dumneavoastră vă poate recomanda utilizarea medicamentului, o dată pe zi.

Medicul dumneavoastră vă va ajuta să controlați simptomele de astm bronșic și vă va ajusta doza la cea mai mică doză care controlează simptomele de astm bronșic. Dacă medicul dumneavoastră consideră că aveți nevoie de o doză mai mică decât cea disponibilă cu BiResp Spiromax, medicul dumneavoastră v-ar putea prescrie un inhalator alternativ care să conțină aceleași substanțe active ca și BiResp Spiromax, însă cu o doză mai mică de corticosteroizi. Cu toate acestea, nu ajustați numărul de inhalatii pe care vi l-a prescris medicul dumneavoastră fără să discutați în prealabil cu medicul dumneavoastră.

Utilizați „inhalatorul de salvare” separat pentru a trata apariția simptomelor de astm bronșic. Purtați mereu cu dumneavoastră „inhalatorul de salvare” și utilizați-l pentru a ameliora crizele bruște de scurtare a respirației și respirație șuierătoare. Nu utilizați BiResp Spiromax pentru tratamentul simptomelor de astm bronșic – utilizați inhalatorul „de salvare”.

Boala pulmonară obstructivă cronică (BPOC)

Doza recomandată:

Adulți (cu vârsta de 18 ani și peste):

- 1 inhalatie de două ori pe zi, cu administrare dimineața și seara.

Medicul dumneavoastră vă poate prescrie, de asemenea, alte medicamente bronhodilatatoare, de exemplu un anticolinergic (cum sunt bromura de tiotropium sau ipratropium) pentru BPOC.

Pregătirea inhalatorului BiResp Spiromax pentru prima utilizare

Înainte de utilizarea unui inhalator BiResp Spiromax **pentru prima dată**, trebuie să îl pregătiți pentru utilizare astfel:

- Deschideți săculețul din folie, rupând zona crestată din partea de sus a săculețului și scoateți inhalatorul
- Verificați indicatorul de doze pentru a vedea dacă sunt 60 de inhalatii în inhalator.
- Scrieți data la care ați deschis folia protectoare pe eticheta de pe inhalator.
- Nu agitați inhalatorul înainte de utilizare.

Cum se administrează o doză

De fiecare dată când aveți nevoie să administrați o doză, urmați instrucțiunile de mai jos.

1. Țineți inhalatorul cu capacul piesei bucale semi-transparent de culoare roșu închis în jos

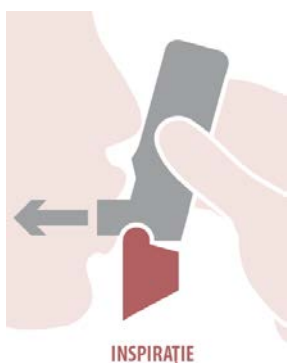


2. Deschideți capacul piesei bucale apăsându-l până când se aude tare un clic. Medicamentul dumneavoastră este măsurat în mod activ. Inhalatorul dumneavoastră este acum gata de utilizare.



3. Respirați ușor (în măsura în care este confortabil). Nu expirați prin inhalator.
4. Poziționați piesa bucală între dinți. Nu mușcați piesa bucală. Strângeți buzele în jurul piesei bucale. Aveți grijă să nu blocați orificiile de aerisire.

Inspirați pe gură cât de profund și tare puteți.



5. Scoateți inhalatorul din gură. Puteți simți un anumit gust atunci când inhalați.
6. Țineți-vă respirația timp de 10 secunde sau cât timp este confortabil pentru dumneavoastră.
7. **Apoi expirați ușor** (nu expirați prin inhalator). **Închideți capacul piesei bucale.**



Dacă v-a fost prescrisă mai mult de o inhalație, repetați pașii 1-7.

Clătiți gura cu apă după fiecare doză și scuipați.

Nu încercați să demontați inhalatorul, să îndepărtați sau să răsuciți capacul piesei bucale; este atașată de inhalator și nu trebuie scoasă. Nu utilizați inhalatorul Spiromax dacă este stricat sau dacă piesa bucală nu este atașată la dispozitiv. Nu deschideți și nu închideți capacul piesei bucale decât atunci când sunteți pe cale să folosiți inhalatorul.

Curățarea inhalatorului Spiromax

Păstrați inhalatorul Spiromax uscat și curat.

Dacă este necesar, puteți șterge piesa bucală a inhalatorului Spiromax după utilizare folosind o cârpă uscată sau un șervețel.

Când se începe utilizarea unui nou inhalator Spiromax

- Indicatorul de doze vă arată câte doze (inhalații) au mai rămas în inhalatorul dumneavoastră, începând cu 60 de inhalații atunci când este plin și încheind cu 0 (zero) inhalații atunci când este gol.



- Indicatorul de doze de pe spatele dispozitivului arată numărul de inhalații rămase, exprimate ca numere pare. Spațiile dintre numerele pare reprezintă numărul impar de inhalații rămase.
- Pentru inhalațiile sub 20, la „8”, „6”, „4”, „2”, numerele sunt afișate cu roșu pe un fond alb. Când numerele din fereastră devin roșii, trebuie să vă adresați medicului dumneavoastră și să obțineți un nou inhalator.

Notă:

- Piesa bucală va face clic chiar dacă inhalatorul Spiromax este gol.
- Dacă deschideți și închideți piesa bucală fără să administrați doza, indicatorul de doze va înregistra aceasta la numărul de doze. Doza va fi păstrată în siguranță în inhalator pentru

administrarea următoarei doze la momentul obișnuit. Este imposibilă administrarea accidentală de medicament în plus sau a unei doze duble la o singură inhalație.

- Păstrați piesa bucală mereu închisă, cu excepția cazurilor în care sunteți pe cale să folosiți inhalatorul.

Informații importante despre simptomele dumneavoastră de astm bronșic sau BPOC

Dacă simțiți că nu mai puteți respira sau aveți respirație șuierătoare în timpul utilizării BiResp Spiromax, trebuie să continuați să utilizați BiResp Spiromax și să vă adresați medicului dumneavoastră cât mai repede, deoarece este posibil să aveți nevoie de un tratament suplimentar.

Contactați-l **imediat** pe medicul dumneavoastră dacă:

- Respirați mai greu sau vă treziți în timpul nopții cu simptome de scurtare a respirației și respirație șuierătoare.
- Simțiți dimineața o senzație de apăsare în piept sau apăsarea durează mai mult decât în mod normal.

Aceste semne pot însemna că astmul bronșic sau BPOC-ul nu sunt controlate corespunzător și probabil aveți nevoie **imediat** de un alt tratament sau de un tratament suplimentar.

Odată ce simptomele de astm bronșic sunt controlate, medicul dumneavoastră poate lua în considerare potrivită reducerea treptată a dozei de BiResp Spiromax.

Dacă utilizați mai mult BiResp Spiromax decât trebuie

Este important să luați doza așa cum v-a recomandat medicul dumneavoastră. Nu trebuie să depășiți doza prescrisă fără să vă sfătuiți cu medicul.

Dacă utilizați mai mult BiResp Spiromax decât trebuie, contactați medicul, farmacistul sau asistența medicală pentru sfaturi.

Cele mai frecvente simptome care pot apărea după administrarea mai multor doze de BiResp Spiromax decât trebuie sunt tremurăturile, durerea de cap sau bătăile rapide ale inimii.

Dacă uitați să utilizați BiResp Spiromax

Dacă uitați să luați o doză, luați-o imediat ce vă amintiți. Totuși, **nu** luați o doză dublă pentru a compensa doza uitată. Dacă este aproape ora pentru următoarea doză, nu trebuie decât să luați următoarea doză la ora obișnuită.

Dacă prezentați respirație șuierătoare sau scurtare a respirației sau aveți alte simptome ale unei crize de astm bronșic, **folosiți „inhalatorul de salvare“**, apoi solicitați asistență medicală.

Dacă încetați să utilizați BiResp Spiromax

Nu încetați să utilizați inhalatorul fără a vă adresa mai întâi medicului dumneavoastră.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

Dacă apar oricare din următoarele, opriți utilizarea BiResp Spiromax și adresați-vă imediat medicului dumneavoastră:

Reacții adverse rare: pot afecta mai puțin de 1 din 1.000 de persoane

- Umflare a feței, în special în jurul gurii (limbă și/sau gât și/sau dificultăți la înghițire) sau urticarie cu dificultăți la respirație (angioedem) și/sau senzație bruscă de leșin. Acestea pot însemna că aveți o reacție alergică, care poate include și erupție pe piele și mâncărime.
- Bronhospasm (constricție mușchilor de la nivelul căilor respiratorii care provoacă respirație șuierătoare și respirație sacadată). Dacă respirația șuierătoare apare brusc după utilizarea acestui medicament, încetați să îl folosiți și adresați-vă **imediat** medicului dumneavoastră (vezi mai jos).

Reacții adverse foarte rare: pot afecta mai puțin de 1 din 10.000 de persoane

- Respirație șuierătoare acută cu debut brusc, neașteptat și/sau scurtare a respirației imediat după utilizarea inhalatorului (cunoscută și sub denumirea de „bronhospasm paradoxal“). Dacă apar oricare din aceste simptome, **opriți imediat utilizarea BiResp Spiromax** și utilizați inhalatorul „de salvare” dacă aveți unul. Adresați-vă medicului dumneavoastră **imediat** pentru că puteți avea nevoie de o schimbare a tratamentului.

Alte posibile reacții adverse:

Frecvente: pot afecta mai puțin de 1 din 10 persoane

- Palpitații (conștientizare a bătăilor inimii), tremor localizat sau generalizat. Dacă apar aceste reacții adverse, ele sunt de obicei ușoare și dispar, în mod normal, la continuarea tratamentului cu BiResp Spiromax.
- Stomatită (o infecție fungică la nivelul gurii). Aceasta e puțin probabil să apară dacă vă clătiți gura cu apă după ce utilizați medicamentul.
- Dureri ușoare în gât, tuse și voce răgușită.
- Durere de cap.
- Pneumonie (infecție la nivelul plămânilor) la pacienții cu BPOC (reacție adversă frecventă)

Spuneți medicului dumneavoastră dacă manifestați oricare dintre următoarele simptome în timp ce luați BiResp Spiromax, deoarece acestea pot indica o infecție la nivelul plămânilor:

- febră sau frisoane
- eliminare crescută de mucus, modificare a culorii mucusului
- agravare a tusei sau a dificultăților la respirație

Mai puțin frecvente: pot afecta mai puțin de 1 din 100 de persoane

- Stare de neliniște, nervozitate, agitație, anxietate sau furie.
- Tulburări ale somnului.
- Stare de amețală.
- Greață (senzație de rău).
- Bătăi rapide ale inimii.
- Vânățai.
- Crampe musculare.
- Vedere încețoșată.

Rare:

- Valori mici de potasiu în sânge.
- Bătăi neregulate ale inimii.

Foarte rare:

- Depresie.
- Tulburări de comportament, în special la copiii și adolescenții.
- Durere în piept sau senzație de apăsare (angina pectorală).

- Tulburare a sistemului electric al inimii, care nu provoacă simptome (prelungire a intervalului QTc).
- O creștere a zahărului (glucoză) din sânge, determinată printr-o analiză de sânge.
- Modificări ale gustului, cum ar fi un gust neplăcut în gură.
- Modificări ale tensiunii arteriale.

Corticosteroidii utilizați pe cale inhalatorie pot afecta producerea normală de hormoni steroidieni din organismul dumneavoastră, în special dacă sunt utilizați în doze mari și pe o perioadă lungă de timp. Aceste efecte includ:

- modificări ale densității minerale osoase (subțiere a oaselor)
- cataractă (încețoșare a lentilei numite cristalin din interiorul ochiului)
- glaucom (tensiune mărită la nivelul ochiului)
- o încetinire a vitezei de creștere la copii și adolescenți
- un efect asupra glandei suprarenale (o glandă mică situată lângă rinichi). Simptomele supresiei glandei suprarenale pot fi reprezentate de oboseală, slăbiciune, probleme la stomac, incluzând greață, vărsături, durere și diaree, culoare închisă a pielii și scădere în greutate.

Aceste reacții adverse sunt mai puțin probabil să apară la utilizarea corticosteroidilor administrați pe cale inhalatorie comparativ cu utilizarea corticosteroidilor pe cale orală.

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice reacții adverse nemenționate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în [Anexa V](#). Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează BiResp Spiromax

- Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.
- Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe cutie sau pe eticheta inhalatorului, după EXP. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.
- A nu se păstra la temperaturi peste 25°C. **A se păstra capacul piesei bucale închis după îndepărtarea ambalajului protector.**
- **A se utiliza în decurs de 6 luni după scoaterea din ambalajul protector.** Folosiți eticheta de pe inhalator pentru a scrie data la care deschideți folia protectoare.
- Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține BiResp Spiromax

- Substanțele active sunt budesonidă și fumarat de formoterol dihidrat. Fiecare doză eliberată (inhalată) conține budesonidă 320 micrograme și fumarat de formoterol dihidrat 9 micrograme. Aceasta este echivalentul a unei doze măsurate de budesonidă 400 micrograme și fumarat de formoterol dihidrat 12 micrograme.
- Celălalt component este lactoza monohidrat (vezi pct. 2 la „BiResp Spiromax conține lactoză”)

Cum arată BiResp Spiromax și conținutul ambalajului

BiResp Spiromax este o pulbere de inhalat.

Fiecare inhalator BiResp Spiromax conține 60 de inhalatii și are un corp de culoare albă cu o piesă bucală cu capac semi-transparent de culoare roșu închis.

Cutii a câte 1, 2 și 3 inhalatoare. Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate în țara dumneavoastră.

Deținătorul autorizației de punere pe piață

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

Fabricanți

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

Teva Pharmaceuticals Europe B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Olanda

Pentru orice informații referitoare la acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață:

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

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

България
Actavis EAD
Тел: +359 2 489 95 85

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

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

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

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

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

Deutschland
Teva GmbH
Tel: +49 731 402 08

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

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

Norge
Teva Norway AS
Tlf: +47 6677 55 90

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

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

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

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

France
Teva Santé
Tél: +33 1 55 91 7800

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

Ireland
Teva Pharmaceuticals Ireland
Tel: +353 51 321 740

Ísland
Vistor hf.
Puh/Tel: +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

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

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

Slovenija
Pliva Ljubljana d.o.o.
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

Acest prospect a fost revizuit în luna AAAA.

Alte surse de informații

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu>.

Anexa IV

Concluzii științifice și motive pentru modificarea condițiilor autorizației/autorizațiilor de punere pe piață

Concluzii științifice

Având în vedere raportul de evaluare al PRAC cu privire la RPAS(-uri) pentru budesonidă/formoterol, concluziile științifice ale CHMP sunt următoarele:

Ținând cont de datele disponibile privind „disfonia”, provenite din studii clinice, din literatura de specialitate și din raportările de cazuri prezentate, PRAC consideră că există o relație de cauzalitate între budesonidă/formoterol și disfonie. Informațiile actuale referitoare la medicament prezintă „răgușeala” ca reacție adversă la pct. 4.8 din RCP, clasificată ca „frecventă”. PRAC a fost de acord că „răgușeala” este un termen care ar putea fi raportat în practică, însă poți fi raportați și alți termeni. „Răgușeala” este considerată un subelement al „disfoniei”, iar cei doi termeni nu sunt interschimbabili. Prin urmare, termenul preferat (TP) „disfonie” trebuie inclus în informațiile referitoare la medicament. Cu toate acestea, pentru a arăta că „răgușeala” este termenul de cel mai redus nivel (TCMRN) raportat cel mai frecvent în cadrul TP „disfonie”, s-a propus actualizarea informațiilor referitoare la medicament cu „disfonie, incluzând răgușeală”. PRAC consideră că informațiile referitoare la medicament pentru medicamentele care conțin budesonidă/formoterol trebuie modificate în consecință.

CHMP este de acord cu concluziile științifice formulate de PRAC.

Motive pentru modificarea condițiilor autorizăției/autorizațiilor de punere pe piață

Pe baza concluziilor științifice pentru budesonidă/formoterol, CHMP consideră că raportul beneficiu-risc pentru medicamentul/medicamentele care conțin budesonidă/formoterol este neschimbat, sub rezerva modificărilor propuse pentru informațiile referitoare la medicament.

CHMP recomandă modificarea condițiilor autorizăției/autorizațiilor de punere pe piață.