

PRILOG I.
SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

BiResp Spiromax 160 mikrograma/4,5 mikrograma prašak inhalata

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

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

To odgovara odmjerenoj dozi od 200 mikrograma budezonida i 6 mikrograma formoterolfumarat dihidrata.

Pomoćna(e) tvar(i) s poznatim učinkom:

Jedna doza sadrži oko 5 miligrama laktoze (u obliku hidrata).

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Prašak inhalata.

Bijeli prašak.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Astma

BiResp Spiromax je indiciran u odraslih i adolescenata (s 12 godina i više) za redovito liječenje astme kad je primjereno kombinirano liječenje (inhalacijskim kortikosteroidom i dugodjelujućim agonistima β_2 -adrenergičkih receptora):

-u bolesnika u kojih astma nije zadovoljavajuće kontrolirana inhalacijskim kortikosteroidima i "prema potrebi" inhalacijskim kratkodjelujućim agonistima β_2 -adrenergičkih receptora
ili

-u bolesnika u kojih je astma već zadovoljavajuće kontrolirana primjenom i inhalacijskih kortikosteroida i dugodjelujućih agonista β_2 -adrenergičkih receptora.

KOPB

BiResp Spiromax je indiciran u odraslih u dobi od 18 i više godina za simptomatsko liječenje bolesnika s KOPB-om s forsiranim ekspiracijskim volumenom tijekom 1. sekunde (FEV_1) < 70% od predviđene normale (nakon primjene bronhodilatatora) i anamnezom ponavljanih egzacerbacija, koji imaju značajne simptome unatoč redovnoj terapiji bronhodilatatorima dugog djelovanja.

4.2 Doziranje i način primjene

Doziranje

Astma

BiResp Spiromax nije namijenjen za početno zbrinjavanje astme.

BiResp Spiromax nije odgovarajuće liječenje za odraslog ili adolescentnog bolesnika koji ima samo blagi oblik astme.

Doziranje lijeka BiResp Spiromax je individualno i mora se prilagoditi težini bolesti. To se mora uzeti u obzir ne samo pri započinjanju liječenja kombiniranim lijekovima, nego i kod prilagodbe doze održavanja. Ako je nekom bolesniku nužna drukčija kombinacija doza u odnosu na one dostupne u kombiniranom inhalatoru, moraju mu se propisati odgovarajuće doze β_2 -adrenoreceptorskih agonista i/ili kortikosteroida u pojedinačnim inhalatorima.

Kada su simptomi astme kontrolirani, može se razmotriti postupno smanjenje doze lijeka BiResp Spiromax. Liječnik koji je propisao lijek/pružatelj zdravstvene skrbi mora redovito vršiti ponovnu procjenu bolesnika, kako bi doza lijeka BiResp Spiromax ostala optimalna. Dozu se mora titrirati na najnižu dozu pri kojoj se održava učinkovita kontrola simptoma.

Kad je primjereno titriranje doze na nižu jačinu od one koja je dostupna u inhalatoru BiResp Spiromax, potrebna je promjena na drugi kombinirani lijek s fiksnom dozom budezonida i formoterolfumarata, koji sadrži nižu dozu inhalacijskog kortikosteroida. Kada se kontrola simptoma dugoročno održava najnižom preporučenom dozom, tada se u sljedećem koraku može pokušati sa samim inhalacijskim kortikosteroidom.

Dva su pristupa liječenju lijekom BiResp Spiromax:

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

Terapija održavanja i terapija ublažavanja akutnih simptoma astme lijekom BiResp Spiromax: BiResp Spiromax uzima se kao redovita terapija održavanja i po potrebi u odnosu na simptome.

Terapija održavanja lijekom BiResp Spiromax

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

Preporučene doze:

Odrasli (s 18 godina i više): 1-2 inhalacije dvaput dnevno. Nekim bolesnicima može biti potrebno do najviše 4 inhalacije dvaput dnevno.

Adolescenti (s 12 godina i više): 1-2 inhalacije dvaput dnevno.

U uobičajenoj praksi kad se kontrola simptoma postiže doziranjem dvaput dnevno, titracija na najnižu učinkovitu dozu može uključiti davanje lijeka BiResp Spiromax jedanput dnevno, kada je po mišljenju liječnika koji propisuje lijek, za održavanje kontrole bolesti potreban bronhodilatator dugog djelovanja u kombinaciji s inhalacijskim kortikosteroidom.

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

Terapija održavanja i terapija ublažavanja akutnih simptoma astme lijekom BiResp Spiromax

Bolesnici uzimaju dnevnu dozu održavanja lijeka BiResp Spiromax i dodatno po potrebi uzimaju BiResp Spiromax u odnosu na simptome. Bolesnike se mora savjetovati da uvijek imaju dostupan BiResp Spiromax za primjenu u hitnim slučajevima.

Bolesnici koji uzimaju BiResp Spiromax kao lijek za ublažavanje simptoma, moraju s liječnikom raspraviti preventivnu primjenu lijeka BiResp Spiromax za bronhokonstrikciju uzrokovanu alergijom ili vježbanjem; kod preporučene primjene potrebno je uzeti u obzir učestalost potrebe. Ako je potrebna česta bronhodilatacija bez odgovarajuće potrebe za povećanom dozom inhalacijskih kortikosteroida, potrebno je primijeniti zamjenski drugi lijek za ublažavanje simptoma.

Terapiju održavanja i terapiju ublažavanja akutnih simptoma astme lijekom BiResp Spiromax se mora posebno razmotriti u bolesnika s:

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

Pomno praćenje nuspojava ovisnih o primijenjenoj dozi potrebno je u bolesnika koji učestalo uzimaju veliki broj inhalacija lijeka BiResp Spiromax po potrebi.

Preporučene doze:

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

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

KOPB

Preporučene doze:

Odrasli (s 18 godina i stariji): 2 inhalacije dvaput dnevno

Posebne populacije:

Stariji bolesnici (≥ 65 godina)

Za starije bolesnike nema posebnih zahtjeva za doziranje.

Bolesnici s oštećenjem bubrega ili jetre

Nema dostupnih podataka o primjeni kombiniranog lijeka s fiksnom dozom budezonida i formoterolfumarat dihidrata u bolesnika s oštećenom jetrom ili bubrezima. Budući da se budezonid i formoterol primarno eliminiraju metabolizmom u jetri, može se očekivati povećana izloženost u bolesnika s teškom cirozom jetre.

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost lijeka BiResp Spiromax u pedijatrijskih bolesnika u dobi manjoj od 12 godina nisu ustanovljene. Nema dostupnih podataka.

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

Način primjene

Samo za primjenu inhalacijom.

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

BiResp *Spiromax* se mora koristiti pravilno kako bi se postiglo učinkovito liječenje. Bolesnike se stoga mora upozoriti da pažljivo pročitaju uputu o lijeku i slijede upute za uporabu navedene u njoj.

Uporaba lijeka BiResp *Spiromax* slijedi tri koraka: otvorite, udahnite i zatvorite kako je navedeno u nastavku.

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

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

Zatvorite: Lagano izdahnite i zatvorite poklopac nastavka za usta.

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

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

Bolesnik kod primjene lijeka BiResp *Spiromax* može osjetiti okus zbog pomoćne tvari, laktoze.

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatne tvari ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Savjet o doziranju

Bolesnike mora redovito procijenjivati liječnik koji im propisuje lijekove/pružatelj zdravstvene skrbi kako bi doza inhalatora BiResp *Spiromax* ostala optimalna. Dozu se mora titrirati na najnižu kod koje se održava učinkovita kontrola simptoma. Nakon što se postigne kontrola simptoma astme, može se razmotriti postupno smanjenje doze lijeka BiResp *Spiromax*. Kad je primjereno titrirati dozu na nižu jačinu od one koja je dostupna u lijeku BiResp *Spiromax*, potrebna je zamjena s drugim kombiniranim lijekom s fiksnom dozom budezonida i formoterolfumarata, koji sadrži nižu dozu inhalacijskog kortikosteroida.

Važno je redovno pregledavati bolesnike pri postupnom smanjivanju doze liječenja.

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

Preporučuje se postupno smanjivanje doze pri prekidu liječenja. Lijek se ne smije naglo prestati uzimati. Potpuni prekid uzimanja inhalacijskih kortikosteroida ne smije se uzeti u razmatranje osim ako je to privremeno potrebno za potvrdu dijagnoze astme.

Bolesnike se mora podsjetiti da svoju dozu održavanja lijekom BiResp Spiromax uzimaju kao što je propisano, čak i kad nemaju simptoma. Profilaktična uporaba lijeka BiResp Spiromax, npr. prije vježbanja, nije ispitana. Inhalacije lijeka BiResp Spiromax za terapiju ublažavanja akutnih simptoma astme nužno je uzeti kao odgovor na simptome astme, ali one nisu namijenjene za redovitu profilaksu, npr. prije vježbanja. U slučaju da je često potreban bronhodilatator bez odgovarajuće potrebe za povećanom dozom inhalacijskih kortikosteroida, potrebno je primijeniti drugi lijek za ublažavanje akutnih simptoma astme.

Pogoršanje bolesti

Ozbiljne nuspojave povezane s astmom i egzacerbacije mogu se pojaviti tijekom liječenja lijekom BiResp Spiromax. Bolesnike treba savjetovati da nastave liječenje, ali da zatraže savjet liječnika ako simptomi astme ostanu nekontrolirani ili se pogoršaju nakon početka primjene lijeka BiResp Spiromax.

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

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

Sistemske učinci

Sistemske učinci mogu se pojaviti kod primjene svakog inhacijskog kortikosteroida, posebice kad su propisane visoke doze kroz dulja razdoblja. Mnogo je manja vjerojatnost pojave tih učinaka uz inhacijsko liječenje nego pri peroralnom uzimanju kortikosteroida.

Mogući sistemske učinci uključuju Cushingov sindrom, Cushingoidna obilježja, adrenalnu supresiju, zastoje u rastu djece i adolescenata, smanjenje mineralne gustoće kostiju, kataraktu i glaukom, i rjeđe niz psiholoških učinaka ili učinaka na ponašanje uključujući psihomotornu hiperaktivnost, poremećaje spavanja, anksioznost, depresiju ili agresivnost (pogotovo u djece) (vidjeti dio 4.8).

Poremećaj vida

Pri sustavnoj i topikalnoj uporabi kortikosteroida moguća je pojava poremećaja vida. Ako bolesnik ima simptome kao što su zamućen vid ili neke druge poremećaje vida, treba razmotriti potrebu da ga se uputi oftalmologu radi procjene mogućih uzroka, koji mogu uključivati kataraktu, glaukom ili rijetke bolesti kao što je centralna serozna korioropatinopatija (CSCR) koja je zabilježena nakon sustavne i topikalne uporabe kortikosteroida.

Učinak na gustoću kostiju

Mora se uzeti u obzir potencijalne učinke na gustoću kostiju, poglavito u bolesnika koji primaju visoke doze kroz dulje vrijeme, a istodobno imaju čimbenike rizika za osteoporozu.

Dugoročna ispitivanja s inhacijskim budezonidom u odraslih kod dnevnih doza od 800 mikrograma (odmjerena doza) nisu pokazala značajne učinke na mineralnu gustoću kostiju. Nema dostupnih informacija o učinku viših doza kombinirane terapije fiksnom dozom budezonida/formoterolfumarat dihidrata.

Funkcija nadbubrežne žlijezde

Liječenje dodatnim sistemskim steroidima ili inhacijskim budezonidom ne smije se naglo prekidati.

Produljeno liječenje visokim dozama inhalacijskih kortikosteroida, posebice dozama višim od preporučenih, također može rezultirati klinički značajnom adrenalnom supresijom. Stoga se u razdobljima stresa, poput teških infekcija ili elektivnih kirurških zahvata, mora razmotriti uvođenje dodatnog sistemskog kortikosteroida. Brzo smanjenje doze steroida može uzrokovati akutnu adrenalnu krizu. Simptomi i znakovi koji mogu biti viđeni u akutnoj adrenalnoj krizi mogu biti ponešto nejasni, ali mogu uključivati anoreksiju, bol u abdomenu, gubitak tjelesne težine, umor, glavobolju, mučninu, povraćanje, smanjenu razinu svijesti, napadaje, hipotenziju i hipoglikemiju.

Paradoksalni bronhospazam

Nakon doziranja može doći do paradoksalnog bronhospazma s trenutnim pojačanjem zviždanja u plućima i nedostatkom zraka. Ako bolesnik osjeti paradoksalni bronhospazam, BiResp Spiromax se mora odmah prekinuti, bolesnika se mora pregledati, te po potrebi, treba uvesti zamjensku terapiju. Paradoksalni bronhospazam reagira na brzodjelujući inhalacijski bronhodilatator te ga se mora odmah liječiti (vidjeti dio 4.8).

Prijelaz s oralne terapije

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

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

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

Infekcije usta

Za smanjenje rizika od orofaringealne kandidijaze, bolesnika se mora uputiti da ispire usta vodom nakon inhaliranja doze. Ako se razvije orofaringealna kandidijaza, bolesnici također moraju ispirati usta vodom nakon inhaliranja po potrebi (vidjeti dio 4.2).

Pedijatrijska populacija

Preporučuje se redovito nadzirati visinu djece koja primaju produljeno liječenje inhalacijskim kortikosteroidima. Ako je rast usporen, terapiju je potrebno ponovno ocijeniti s ciljem smanjenja doze inhalacijskih kortikosteroida na najnižu dozu pri kojoj je održana učinkovita kontrola astme, ako je moguće. Moraju se pažljivo usporediti koristi terapije kortikosteroidima i mogući rizici supresije rasta. Osim toga, potrebno je razmotriti upućivanje bolesnika specijalistu iz pedijatrijske pulmologije.

Ograničeni podaci iz dugotrajnih ispitivanja ukazuju da će većina djece i adolescenata liječenih inhalacijskim budezonidom u konačnici postići svoju ciljnu visinu odrasle dobi. Međutim, opaženo je početno malo, ali prolazno smanjenje u rastu (približno 1 cm). To se uglavnom javlja unutar prve godine liječenja.

Populacija s KOPB-om

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

Pneumonija

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

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

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

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

Interakcije s drugim lijekovima

Mora se izbjegavati istodobno liječenje itrakonazolom, ritonavirovom ili drugim potentnim inhibitorima CYP3A4 (vidjeti dio 4.5). Ako to nije moguće, vremenski razmak između primjene lijekova koji stupaju u interakciju mora biti što je moguće duži. U bolesnika koji uzimaju potentne inhibitore CYP3A4, ne preporučuje se kombinirana terapija fiksnom dozom budezonida/formoterolfumarata.

Oprez kod posebnih bolesti

Kombinaciju fiksne doze budezonida i formoterolfumarat dihidrata mora se primjenjivati s oprezom bolesnicima s tireotoksikozom, feokromocitomom, šećernom bolešću, neliječenom hipokalemijom, hipertrofičnom opstruktivnom kardiomiopatijom, idiopatskom subvalvularnom stenozom aorte, teškom hipertenzijom, aneurizmom ili drugim teškim kardiovaskularnim poremećajima, kao što su ishemijska srčana bolest, tahiaritmije ili teško srčano zatajenje.

Nužan je oprez u liječenju bolesnika s produljenim QTc-intervalom. Sam formoterol može izazvati produljenje QTc-intervalu.

Dozu inhalacijskih kortikosteroida i potrebu za inhalacijskim kortikosteroidima mora se ponovno procijeniti u bolesnika s aktivnom ili latentnom tuberkulozom pluća, gljivičnim i virusnim infekcijama dišnih puteva.

Dodatne kontrole glukoze u krvi mora se razmotriti u bolesnika s dijabetesom.

Agonisti β_2 -adrenoceptora

Visoke doze β_2 -adrenoreceptorskih agonista mogu izazvati potencijalno ozbiljnu hipokalemiju. Istodobno liječenje β_2 -adrenoreceptorskim agonistima i lijekovima koji mogu uzrokovati hipokalemiju ili pojačati hipokalemijski učinak, npr. derivatima ksantina, steroidima i diureticima, može doprinijeti mogućem hipokalemijskom učinku β_2 -adrenoreceptorskih agonista.

Liječenje β_2 -adrenoreceptorskim agonistima može uzrokovati povišene razine inzulina, slobodnih masnih kiselina, glicerola i ketonskih tijela u krvi.

Poseban se oprez preporučuje u nestabilnoj astmi gdje varira uporaba bronhodilatatora za hitno simptomatsko liječenje, u akutnoj teškoj astmi jer postojeći rizik može povećati hipoksija, i u drugim

stanjima kad je veća vjerojatnost nastanka hipokalemije. U tim stanjima preporučuje se pratiti razine kalija u serumu.

Pomoćne tvari

Ovaj lijek sadrži laktozu. Bolesnici s rijetkim nasljednim poremećajem nepodnošenja galaktoze, potpunim nedostatkom laktaze ili malapsorpcijom glukoze i galaktoze ne bi smjeli uzimati ovaj lijek.

4.5 Interakcija s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Farmakokinetičke interakcije

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

Potentan inhibitor CYP3A4, ketokonazol, 200 mg jednom dnevno, je povišio plazmatske razine istodobno oralno primjenjenog budezonida (jednokratna doza od 3 mg) za prosječno šest puta. Kad je ketokonazol bio primjenjen 12 sati nakon budezonida, koncentracija se povećala u prosjeku za samo tri puta, pokazujući da odvajanje vremena primjene može smanjiti povećanje razina u plazmi. Ograničeni podaci o ovoj interakciji visokih doza inhalacijskog budezonida upućuju da može doći do značajnog povećanja razina u plazmi (prosječno za četiri puta) ako se itraconazol u dozi od 200 mg jednom dnevno, istodobno primjenjuje s inhalacijskim budezonidom (jednokratna doza od 1000 mikrograma).

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

Farmakodinamičke interakcije

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

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

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

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

Povećan je rizik aritmija u bolesnika koji istodobno primaju anesteziju halogeniranim ugljikovodicima.

Istodobna primjena drugih β -adrenergičkih lijekova i antikolinergičkih lijekova potencijalno može imati aditivni bronhodilatatorni učinak.

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

Nije zabilježena interakcija budezonida i formoterola s drugim lijekovima koji se koriste u liječenju astme.

Pedijatrijska populacija

Ispitivanja interakcija provedena su samo u odraslih.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

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

Nema odgovarajućih podataka o primjeni formoterola u trudnica. U reproduktivnim ispitivanjima na životinjama, formoterol je pri vrlo visokim razinama sistemske izloženosti uzrokovao nuspojave (vidjeti dio 5.3).

Podaci dobiveni iz približno 2000 izloženih trudnoća ne ukazuju na povećani teratogeni rizik povezan s primjenom inhalacijskog budezonida. U ispitivanjima na životinjama, pokazalo se da glukokortikosteroidi izazivaju malformacije (vidjeti dio 5.3). Kod čovjeka pri preporučenim dozama taj učinak vjerojatno nije relevantan.

Ispitivanjima na životinjama također je utvrđen utjecaj prekomjerne prenatalne razine glukokortikosteroida na povećane rizike intrauterinog zastoja u rastu, kardiovaskularne bolesti u odrasloj dobi i trajnih promjena gustoće glukokortikoidnih receptora, pretvorbe neurotransmitera i ponašanje pri izloženosti dozama ispod teratogenog raspona doza.

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

Dojenje

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

Plodnost

Nema dostupnih podataka o mogućem učinku budezonida na plodnost. Ispitivanja reproduksijskog učinka formoterola na životinjama pokazala su ponešto smanjenu plodnost kod mužjaka štakora pri visokoj sistemskoj izloženosti (vidjeti dio 5.3).

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

BiResp Spiromax ne utječe ili zanemarivo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Budući da BiResp Spiromax sadrži i budezonid i formoterol, može se pojaviti isti obrazac nuspojava koji je primijećen za te dvije tvari. Nije primijećeno povećanje incidencije nuspojava nakon istodobne primjene ta dva sastojka. Najčešće nuspojave su farmakološki predvidive nuspojave terapije β_2 -adrenoreceptorskim agonistima, kao što su tremor i palpitacije. Te pojave uglavnom su blage i obično nestaju unutar nekoliko dana liječenja. U trogodišnjem kliničkom ispitivanju budezonida u liječenju KOPB-a, stvaranje modrica na koži i pneumonija pojavljivali su se s učestalošću od 10%, odnosno 6% u usporedbi s placebo skupinom gdje su se javljale s učestalošću od 4%, odnosno 3% ($p < 0,001$ odnosno $p < 0,01$).

Tablični popis nuspojava

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

Klasifikacija organskih sustava	Učestalost	Nuspojava
Infekcije i infestacije	Često	Kandidijaza orofarinksa, pneumonija (u bolesnika s KOPB-om)
Poremećaji imunološkog sustava	Rijetko	Neposredne i odgođene reakcije preosjetljivosti, npr. egzantem, urtikarija, svrbež, dermatitis, angioedem i anafilaktička reakcija
Endokrini poremećaji	Vrlo rijetko	Cushingov sindrom, adrenalna supresija, zastoj u rastu, smanjenje mineralne gustoće kostiju
Poremećaji metabolizma i prehrane	Rijetko	Hipokalemija
	Vrlo rijetko	Hiperglikemija
Psihijatrijski poremećaji	Manje često	Agresivnost, psihomotorna hiperaktivnost, anksioznost, poremećaji spavanja
	Vrlo rijetko	Depresija, promjene ponašanja (uglavnom u djece)
Poremećaji živčanog sustava	Često	Glavobolja, tremor
	Manje često	Omaglica
	Vrlo rijetko	Poremećaji okusa
Poremećaji oka	Vrlo rijetko	Katarakta i glaukom
	Manje često	Zamućen vid (vidjeti također dio 4.4)
Srčani poremećaji	Često	Palpitacije
	Manje često	Tahikardija
	Rijetko	Srčane aritmije, npr. fibrilacija atrijske, supraventrikularna tahikardija, ekstrasistole
	Vrlo rijetko	Angina pectoris. Produljenje QTc-interval
Krvožilni poremećaji	Vrlo rijetko	Promjenjivi krvni tlak
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja	Često	Blaga iritacija grla, kašalj, disfonija uključujući promuklost
	Rijetko	Bronhospazam
	Vrlo rijetko	Paradoksalni bronhospazam
Poremećaji probavnog sustava	Manje često	Mučnina
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	Manje često	Modrice
Poremećaji mišićno-koštanog i vezivnog tkiva	Manje često	Grčevi mišića

Opis odabranih nuspojava

Kandidijaza orofarinksa uzrokovana je odlaganjem djelatne tvari. Savjetovanjem bolesniku da ispere usta vodom nakon svake doze svest će rizik na najmanju moguću mjeru. Kandidijaza orofarinksa obično reagira na topikalno antifungalno liječenje bez potrebe za prekidom uzimanja inhalacijskog kortikosteroida. Ako se razvije orofaringealna kandidijaza, bolesnici također moraju ispirati usta vodom nakon inhaliranja po potrebi.

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

Sistemske učinke inhalacijskih kortikosteroida mogu se pojaviti, posebice pri visokim dozama propisanim za duga razdoblja. Mnogo je manja vjerojatnost pojave tih učinaka nego uz oralne kortikosteroide. Mogući sistemski učinci uključuju Cushingov sindrom, Cushingoidna obilježja, adrenalnu supresiju, zastoje u rastu djece i adolescenata, smanjenje mineralne gustoće kosti, kataraktu i glaukom. Može doći i do povećane osjetljivosti na infekcije i smanjene sposobnosti prilagodbe stresu. Učinci vjerojatno ovise o dozi, vremenu izloženosti, istodobnoj i prethodnoj izloženosti steroidima i individualnoj osjetljivosti.

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

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

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

4.9 Predoziranje

Predoziranje formoterolom vjerojatno bi uzrokovalo učinke tipične za agoniste β_2 -adrenoreceptora: tremor, glavobolju, palpitacije. U izoliranim slučajevima prijavljeni simptomi su tahikardija, hiperglikemija, hipokalemija, produljeni QTc-interval, aritmija, mučnina i povraćanje. Može biti indicirano potporno i simptomatsko liječenje. Doza od 90 mikrograma primijenjena tijekom 3 sata bolesnicima s akutnom bronhijalnom opstrukcijom nije dovela do sigurnosnih pitanja.

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

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

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1. Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Lijekovi za opstruktivne bolesti dišnih puteva, adrenergici i ostali lijekovi za opstruktivne bolesti dišnih puteva.

ATK oznaka: R03AK07

Mehanizam djelovanja i farmakodinamički učinci

BiResp Spiromax sadrži formoterol i budezonid koji imaju različite mehanizme djelovanja i pokazuju aditivne učinke u smislu smanjenja egzacerbacija astme. Specifična svojstva budezonida i formoterola omogućuju korištenje kombinacije bilo kao terapiju održavanja i terapiju ublažavanja akutnih simptoma astme.

Budezonid

Budezonid je glukokortikosteroid koji inhaliran ima protuupalno djelovanje u dišnim putevima ovisno o dozi, što rezultira ublažavanjem simptoma i smanjenjem egzacerbacija astme. Budezonid primijenjen inhalacijom ima manje teških nuspojava od sistemskih kortikosteroida. Nije poznat točan mehanizam odgovoran za protuupalni učinak glukokortikosteroida.

Formoterol

Formoterol je selektivni β_2 -adrenoreceptorski agonist koji kad se inhalira uzrokuje brzu i dugotrajnu relaksaciju glatkih mišića bronha u bolesnika s reverzibilnom opstrukcijom dišnih puteva. Bronhodilatatorni učinak ovisi o dozi, s nastupom učinka unutar 1 do 3 minute. Trajanje učinka je najmanje 12 sati nakon jednokratne doze.

Klinička djelotvornost i sigurnost

Astma

Terapija održavanja budezonidom/formoterolom

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

U dva ispitivanja u trajanju od 12 tjedana učinak kombinacije budezonida/formoterola na funkciju pluća bio je istovjetan onom slobodne kombinacije budezonida i formoterola, te se pokazao većim od učinka samog budezonida. U svim liječenim skupinama korišteni su kratkodjelujući β_2 -adrenoreceptorski agonisti po potrebi. Nije bilo znakova smanjenja antiastmatičnog učinka tijekom vremena.

Terapija održavanja i terapija ublažavanja akutnih simptoma astme budezonidom/formoterolom

Ukupno 12 076 oboljelih od astme bilo je uključeno u 5 dvostruko slijepih kliničkih ispitivanja (od kojih je 4447 randomizirano na kombinaciju budezonida/formoterola u terapiji održavanja i terapiji ublažavanja akutnih simptoma astme) tijekom 6 do 12 mjeseci. Bolesnici su morali imati simptome usprkos primjeni inhalacijskih glukokortikosteroida.

Terapija održavanja i terapija ublažavanja akutnih simptoma astme kombinacijom budezonida/formoterola pružila je statistički značajna i klinički značajna smanjenja teških egzacerbacija za sve usporedbe u svih 5 ispitivanja. To je uključivalo usporedbu kombinacije budezonida/formoterola u višoj dozi održavanja sa terbutalinom kao lijekom za terapiju ublažavanja akutnih simptoma astme (ispitivanje 735) i usporedbu kombinacije budezonida/formoterola u istoj dozi održavanja primjenjenog bilo sa formoterolom ili terbutalinom kao lijekom za terapiju ublažavanja akutnih simptoma astme (ispitivanje 734) (pogledati tablicu u nastavku). U ispitivanju 735, sve skupine liječenja imale su sličnu plućnu funkciju, kontrolu simptoma i uporabu lijeka za terapiju ublažavanja akutnih simptoma astme. U ispitivanju 734, simptomi i primjena lijeka za terapiju ublažavanja akutnih simptoma astme bili su smanjeni, a plućna funkcija poboljšana u usporedbi s liječenjem s oba komparatora. U 5 kombiniranih ispitivanja bolesnici koji su primali terapiju održavanja i terapiju ublažavanja akutnih simptoma astme kombinacijom budezonida/formoterola, u prosjeku, 57% dana liječenja nisu primjenjivali inhalacije lijeka za terapiju ublažavanja akutnih simptoma astme. Nije bilo znakova razvoja tolerancije tijekom vremena.

Pregled teških egzacerbacija u kliničkim ispitivanjima

Ispitivanje br. Trajanje	Skupine liječenja	N	Teške egzacerbacije ^a	
			Događaji	Događaji/ bolesnik- godina
Ispitivanje 735 6 mjeseci	Budezonid/formoterolfumarat dihidrat 160/4,5 µg dvaput dnevno + po potrebi Budezonid/formoterolfumarat dihidrat 320/9 µg dvaput dnevno + terbutalin 0,4 mg po potrebi Salmeterol/flutikazon 2 x 25/125 µg dvaput dnevno + terbutalin 0,4 mg po potrebi	1103	125	0,23 ^b
		1099	173	0,32
		1119	208	0,38
Ispitivanje 734 12 mjeseci	Budezonid/formoterol fumaratdihidrat 160/4,5 µg dvaput dnevno + po potrebi Budezonid/formoterol fumaratdihidrat 160/4,5 µg dvaput dnevno + formoterol 4,5 µg po potrebi Budezonid/formoterol fumaratdihidrat 160/4,5 µg dvaput dnevno + terbutalin 0,4 mg po potrebi	1107	194	0,19 ^b
		1137	296	0,29
		1138	377	0,37

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

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

Usporediva djelotvornost i sigurnost primjene u adolescenata i djece dokazane su u 6 dvostruko slijepih ispitivanja koja su obuhvatila 5 prethodno navedenih ispitivanja i dodatno ispitivanje s primjenom više doze održavanja od 160/4,5 mikrograma, dvije inhalacije dvaput dnevno. Te ocjene temeljile su se na ukupno 14385 bolesnika s astmom od kojih su 1847 bili adolescenti. Broj adolescentnih bolesnika koji su kao dio terapije održavanja i terapije ublažavanja akutnih simptoma astme budezonidom/formoterolom uzeli više od 8 inhalacija tijekom najmanje jednog dana bio je ograničen i takva primjena nije bila česta.

U druga 2 ispitivanja s bolesnicima koji su zatražili medicinsku pomoć zbog akutne simptoma astme, budezonid/formoterol omogućio je brzo i učinkovito ublažavanje bronhokonstrikcije slično salbutamolu i formoterolu.

KOPB

U dva ispitivanja u trajanju od 12 mjeseci, kod bolesnika s teškom KOPB, procijenjen je učinak na plućnu funkciju i stopu egzacerbacije (definirana kao liječenje peroralnim steroidima i/ili liječenje antibioticima i/ili hospitalizacije). Pri uključivanju u ispitivanja, medijan FEV₁ bio je 36% od predviđene normale. Srednja vrijednost broja egzacerbacija godišnje (prema gornjoj definiciji) bila je značajno smanjena pri liječenju kombinacijom budezonida/formoterola u usporedbi s liječenjem samo formoterolom ili placebo (srednja vrijednost stope 1,4 u usporedbi s 1,8-1,9 u skupini placebo/formoterol). Srednja vrijednost broja dana liječenja oralnim kortikosteroidima/bolesniku tijekom 12 mjeseci blago je smanjena u skupini liječenoj kombinacijom budezonida/formoterola (7-8 dana/bolesniku/godišnje u usporedbi s 11-12 i 9-12 dana u skupinama s placebo, odnosno formoterolom). Za promjene parametara plućne funkcije poput FEV₁, liječenje kombinacijom budezonida/formoterola nije bilo superiornije od liječenja samo formoterolom.

Brzina vršnog inspiratornog protoka kroz inhalator Spiromax

Randomizirano, otvoreno ispitivanje s placebo provedeno je na djeci i adolescentima s astmom (u dobi od 6-17 godina), odraslima s astmom (u dobi od 18- 45 godina), odraslima s kroničnom opstruktivnom plućnom bolesti (KOPB – u dobi > 50 godina) i zdravim dobrovoljcima (u dobi od 18- 45 godina) za procjenu brzine vršnog inspiratornog protoka (eng. peak inspiratory flow rate, PIFR) i drugih povezanih inhalacijskih parametara nakon inhalacije iz inhalatora Spiromax (koji sadrži placebo), u usporedbi s inhalacijom iz već na tržištu dostupnog inhalatora s više doza suhog praška (koji sadrži placebo). Učinak intenzivnije edukacije u tehnici inhalacije na brzinu i volumen inhalacije

iz inhalatora sa suhim praškom također je procijenjen u ovim skupinama ispitanika. Podaci iz ispitivanja upućuju da neovisno o dobi i težini postojeće bolesti, djeca, adolescenti i odrasli s astmom kao i bolesnici s KOPB-om su mogli postići brzine inspiratornog protoka kroz inhalator Spiromax slične onima postignutim kroz na tržištu dostupan inhalator koji sadrži više doza suhog praška. Srednja vrijednost PIFR postignuta u bolesnika s astmom ili KOPB-om bila je viša od 60 l/min, a to je brzina protoka pri kojoj je za oba ispitivana inhalatora poznato da su dostavljene usporedive količine lijeka u pluća. Jako maleni broj bolesnika imao je PIFR ispod 40 l/min; u slučaju kada su PIFR bili manji od 40 l/min čini se kako nije bilo grupiranja po dobi ili težini bolesti.

5.2 Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija

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

Nema dokaza o farmakokinetičkim interakcijama između budezonida i formoterola.

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

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

Distribucija

Vezivanje za proteine plazme iznosi oko 50% za formoterol i 90% za budezonid. Volumen distribucije formoterola iznosi oko 4 l/kg, a budezonida 3 l/kg. Formoterol se inaktivira reakcijama konjugacije (stvaraju se aktivni O-demetilirani i deformilirani metaboliti, no oni se uglavnom smatraju inaktiviranim konjugatima). Budezonid prolazi značajan stupanj (približno 90%) biotransformacije tijekom prvog prolaza kroz jetru do metabolita niske glukokortikosteroidne aktivnosti. Glukokortikosteroidna aktivnost glavnih metabolita, 6-beta-hidroksibudezonida i 16-alfa-hidroksiprednizolona manja je od 1% aktivnosti budezonida. Ne postoje indikacije za bilo kakve metaboličke interakcije ni reakcije istiskivanja između formoterola i budezonida.

Eliminacija

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

Budezonid se eliminira metaboliziranjem uglavnom kataliziranim enzimom CYP3A4. Metaboliti budezonida eliminiraju se mokraćom kao takvi ili u konjugiranom obliku. U mokraći su otkrivene

samo zanemarive količine neizmijenjenog budezonida. Budezonid ima visok sistemski klirens (oko 1,2 l/min) a poluvrijeme eliminacije iz plazme nakon i.v. doziranja prosječno iznosi 4 sata.

Farmakokinetički/farmakodinamički odnos(i)

Farmakokinetika budezonida ili formoterola u djece i bolesnika sa zatajenjem bubrega nije poznata. Izloženost budezonidu i formoterolu može se povećati u bolesnika s bolešću jetre.

Farmakokinetički profil lijeka BiResp Spiromax

U farmakokinetičkim ispitivanjima sa i bez blokade aktivnim ugljenom, BiResp Spiromax procijenjen je usporedbom sa drugim odobrenim inhalacijskim lijekom koji sadrži kombinaciju fiksne doze istih djelatnih tvari, budezonida i formoterola, te se pokazalo kako je jednak i u smislu sistemske izloženosti (sigurnost) i odlaganja u plućima (učinkovitost).

Linearnost/nelinearnost

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

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Toksičnost zabilježena u ispitivanjima na životinjama s budezonidom i formoterolom davanima kombinirano ili zasebno, bili su učinci povezani s prekomjernom farmakološkom aktivnošću.

U životinjskim reprodukcijским ispitivanjima pokazalo se da kortikosteroidi poput budezonida izazivaju malformacije (rascjep nepca, malformacije kostura). Međutim, ti eksperimentalni rezultati na životinjama ne čine se relevantnima za ljude pri preporučenim dozama. Reproductivna ispitivanja na životinjama s formoterolom pokazala su donekle smanjenu plodnost mužjaka štakora pri velikoj sistemskoj izloženosti i gubitak zametaka pri implantaciji, kao i smanjeno rano postnatalno preživljavanje i porođajnu težinu pri značajno većim sistemskim izloženostima od onih postignutih tijekom kliničke primjene. Međutim, čini se kako ti eksperimentalni rezultati na životinjama nisu relevantni za ljude.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

laktoza hidrat (koja sadrži proteine mlijeka)

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok valjanosti

3 godine

Nakon otvaranja folije: 6 mjeseci

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Ne čuvati na temperaturi iznad 25°C.

Poklopac nastavka za usta čuvati zatvorenim nakon skidanja folije.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

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

Pakiranja sadrže 1, 2 ili 3 inhalatora.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

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

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

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

EU/1/14/921/001

EU/1/14/921/002

EU/1/14/921/003

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 28. travnja 2014.

Datum posljednje obnove odobrenja: 8. travnja 2019.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljne informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove
<http://www.ema.europa.eu>

1. NAZIV LIJEKA

BiResp Spiromax 320 mikrograma/9 mikrograma prašak inhalata

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna primijenjena doza (doza koja izlazi iz nastavka za usta) sadrži 320 mikrograma budezonida i 9 mikrograma formoterolfumarat dihidrata.

To odgovara odmjerenoj dozi od 400 mikrograma budezonida i 12 mikrograma formoterolfumarat dihidrata.

Pomoćna(e) tvar(i) s poznatim učinkom:

Jedna doza sadrži oko 10 miligrama laktoze (u obliku hidrata).

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Prašak inhalata.

Bijeli prašak.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Astma

BiResp Spiromax je indiciran u odraslih i adolescenata (s 12 godina i više) za redovito liječenje astme kad je primjereno kombinirano liječenje (inhalacijskim kortikosteroidom i dugodjelujućim agonistima β_2 -adrenergičkih receptora):

-u bolesnika u kojih astma nije zadovoljavajuće kontrolirana inhalacijskim kortikosteroidima i „prema potrebi“ inhalacijskim kratkodjelujućim agonistima β_2 -adrenergičkih receptora.
ili

-u bolesnika u kojih astma već zadovoljavajuće kontrolirana primjenom i inhalacijskih kortikosteroida i dugodjelujućim agonistima β_2 -adrenergičkih receptora.

KOPB

BiResp Spiromax je indiciran u odraslih u dobi od 18 i više godina za simptomatsko liječenje bolesnika s KOPB-om s forsiranim ekspiracijskim volumenom tijekom 1. sekunde (FEV_1) < 70% od predviđene normale (nakon primjene bronhodilatatora) i anamnezom ponavljanih egzacerbacija, koji imaju značajne simptome unatoč redovnoj terapiji bronhodilatatorima dugog djelovanja.

4.2 Doziranje i način primjene

Doziranje

Astma

BiResp Spiromax nije namijenjen za početno zbrinjavanje astme.

BiResp Spiromax nije odgovarajuće liječenje za odraslog ili adolescentnog bolesnika koji ima samo blagi oblik astme.

Doziranje lijeka BiResp Spiromax je individualno i mora se prilagoditi težini bolesti. To se mora uzeti u obzir ne samo pri započinjanju liječenja kombiniranim lijekovima nego i kod prilagodbe doze održavanja. Ako je nekom bolesniku nužna drukčija kombinacija doza u odnosu na one dostupne u kombiniranom inhalatoru, moraju mu se propisati odgovarajuće doze β_2 adrenoceptorskih agonista i/ili kortikosteroida u pojedinačnim inhalatorima.

Kada su simptomi astme kontrolirani, može se razmotriti postupno smanjenje doze lijeka BiResp Spiromax. Liječnik koji je propisao lijek/pružatelj zdravstvene skrbi mora redovito vršiti ponovnu procjenu bolesnika, kako bi doza lijeka BiResp Spiromax ostane optimalna. Dozu se mora titrirati na najnižu dozu pri kojoj se održava učinkovita kontrola simptoma.

Kad je primjereno titriranje doze na nižu jačinu od one koja je dostupna u inhalatoru BiResp Spiromax, potrebna je promjena na drugi kombinirani lijek s fiksnom dozom budezonida i formoterolfumarata, koji sadrži nižu dozu inhalacijskog kortikosteroida. Kada se kontrola simptoma dugoročno održava najnižom preporučenom dozom, tada se u sljedećem koraku može pokušati sa samim inhalacijskim kortikosteroidom.

Pacijente treba uputiti da uvijek imaju pri ruci još jedan inhalator s brzodjelujućim bronhodilatatorom za hitno ublažavanje simptoma.

Preporučene doze:

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

Adolescenti (s 12 godina i više): 1 inhalacija dvaput dnevno.

Liječnik koji je propisao lijek/pružatelj zdravstvene skrbi mora redovito vršiti ponovnu procjenu bolesnika, kako bi doza lijeka BiResp Spiromax ostala optimalna. Dozu se mora titrirati na najnižu dozu pri kojoj se održava učinkovita kontrola simptoma. Kada se kontrola simptoma dugoročno održava najnižom preporučenom dozom, tada se u sljedećem koraku može pokušati sa samim inhalacijskim kortikosteroidom.

U uobičajenoj praksi kad se kontrola simptoma postiže doziranjem dvaput dnevno, titracija na najnižu učinkovitu dozu može uključiti davanje lijeka BiResp Spiromax jedanput dnevno, kada je po mišljenju liječnika koji propisuje lijek, za održavanje kontrole bolesti potreban bronhodilatator dugog djelovanja.

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

BiResp Spiromax od 320 mikrograma/9,0 mikrograma treba koristiti samo kao terapiju održavanja. Dostupne su niže doze lijeka BiResp Spiromax za održavanje i brzo simptomatsko liječenje.

KOPB

Preporučene doze:

Odrasli (s 18 godina i više):

1 inhalacija dvaput dnevno

Posebne populacije:

Stariji bolesnici (≥65 godina)

Za starije bolesnike nema posebnih zahtjeva za doziranje.

Bolesnici s oštećenjem bubrega ili jetre

Nema dostupnih podataka o primjeni kombiniranog lijeka s fiksnom dozom budezonida i formoterolfumarat dihidrata u bolesnika s oštećenom jetrom ili bubrezima. Budući da se budezonid i formoterol primarno eliminiraju metabolizmom u jetri, može se očekivati povećana izloženost u bolesnika s teškom cirozom jetre.

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost lijeka BiResp Spiromax u pedijatrijskih bolesnika u dobi manjoj od 12 godina nisu ustanovljene. Nema dostupnih podataka.

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

Način primjene

Samo za primjenu inhalacijom.

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

BiResp Spiromax se mora koristiti pravilno kako bi se postiglo učinkovito liječenje. Bolesnike se stoga mora upozoriti da pažljivo pročitaju uputu o lijeku i slijede upute za uporabu navedene u njoj.

Uporaba lijeka BiResp Spiromax slijedi tri koraka: otvorite, udahnite i zatvorite kako je navedeno u nastavku.

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

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

Zatvorite: Lagano izdahnite i zatvorite poklopac nastavka za usta

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

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

Bolesnik kod primjene lijeka BiResp Spiromax može osjetiti okus zbog pomoćne tvari, laktoze.

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatne tvari ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Savjet o doziranju

Bolesnike mora redovito procijenjivati liječnik koji im propisuje lijekove/pružatelj zdravstvene skrbi kako bi doza inhalatora BiResp Spiromax ostala optimalna. Dozu se mora titrirati na najnižu kod koje se održava učinkovita kontrola simptoma. Nakon što se postigne kontrola simptoma astme može se razmotriti postupno smanjenje doze lijeka BiResp Spiromax. Kad je primjereno titrirati dozu na nižu jačinu od one koja je dostupna u lijeku BiResp Spiromax, potrebna je zamjena s drugim kombiniranim lijekom s fiksnom dozom budezonida i formoterolfumarata, koji sadrži nižu dozu inhalacijskog kortikosteroida.

Važno je redovno pregledavati bolesnike pri postupnom smanjivanju doze liječenja.

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

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

Bolesnike se mora podsjetiti da svoju dozu održavanja lijekom BiResp Spiromax uzimaju kao što je propisano, čak i kad nemaju simptoma. Profilaktična uporaba lijeka BiResp Spiromax, npr. prije vježbanja, nije ispitana. Inhalacije lijeka BiResp Spiromax za terapiju ublažavanja akutnih simptoma astme nužno je uzeti kao odgovor na simptome astme, ali one nisu namijenjene za redovitu profilaksu, npr. prije vježbanja. U slučaju da je često potreban bronhodilatator bez odgovarajuće potrebe za povećanom dozom inhalacijskih kortikosteroida, potrebno je primijeniti drugi lijek za ublažavanje akutnih simptoma astme.

Pogoršanje bolesti

Ozbiljne nuspojave povezane s astmom i egzacerbacije mogu se pojaviti tijekom liječenja lijekom BiResp Spiromax. Bolesnike treba savjetovati da nastave liječenje, ali da zatraže savjet liječnika ako simptomi astme ostanu nekontrolirani ili se pogoršaju nakon početka primjene lijeka BiResp Spiromax.

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

Bolesnici ne smiju započinjati liječenje lijekom BiResp Spiromax tijekom egzacerbacije, niti tijekom značajnog akutnog pogoršanja astme.

Sistemske učinci

Sistemske učinci mogu se pojaviti kod primjene svakog inhalacijskog kortikosteroida, posebice kad su propisane visoke doze kroz dulja razdoblja. Mnogo je manja vjerojatnost pojave tih učinaka uz inhalacijsko liječenje nego pri peroralnom uzimanju kortikosteroida.

Mogući sistemski učinci uključuju Cushingov sindrom, Cushingoidna obilježja, adrenalnu supresiju, zastoj u rastu djece i adolescenata, smanjenje mineralne gustoće kostiju, kataraktu i glaukom i rjeđe

niz psiholoških učinaka ili učinaka na ponašanje uključujući psihomotornu hiperaktivnost, poremećaje spavanja, anksioznost, depresiju ili agresivnost (pogotovo u djece) (vidjeti dio 4.8).

Poremećaj vida

Pri sustavnoj i topikalnoj uporabi kortikosteroida moguća je pojava poremećaja vida. Ako bolesnik ima simptome kao što su zamućen vid ili neke druge poremećaje vida, treba razmotriti potrebu da ga se uputi oftalmologu radi procjene mogućih uzroka, koji mogu uključivati kataraktu, glaukom ili rijetke bolesti kao što je centralna serozna korioretinopatija (CSCR) koja je zabilježena nakon sustavne i topikalne uporabe kortikosteroida.

Učinak na gustoću kostiju

Mora se uzeti u obzir razmotriti potencijalne učinke na gustoću kostiju, poglavito u bolesnika koji primaju visoke doze kroz dulje vrijeme, a istodobno imaju čimbenike rizika za osteoporozu.

Dugoročna ispitivanja s inhalacijskim budezonidom u odraslih kod dnevnih doza od 800 mikrograma (odmjerena doza) nisu pokazala značajne učinke na mineralnu gustoću kostiju. Nema dostupnih informacija o učinku viših doza kombinirane terapije fiksnom dozom budezonida/formoterolfumarat dihidrata.

Funkcija nadbubrežne žlijezde

Liječenje dodatnim sistemskim steroidima ili inhalacijskim budezonidom ne smije se naglo prekidati.

Produljeno liječenje visokim dozama inhalacijskih kortikosteroida, posebice dozama višim od preporučenih, također može rezultirati klinički značajnom adrenalnom supresijom. Stoga se u razdobljima stresa, poput teških infekcija ili elektivnih kirurških zahvata, mora razmotriti uvođenje dodatnog sistemskog kortikosteroida. Brzo smanjenje doze steroida može uzrokovati akutnu adrenalnu krizu. Simptomi i znakovi koji mogu biti viđeni u akutnoj adrenalnoj krizi mogu biti ponešto nejasni ali mogu uključivati anoreksiju, bol u abdomenu, gubitak tjelesne težine, umor, glavobolju, mučninu, povraćanje, smanjenu razinu svijesti, napadaje, hipotenziju i hipoglikemiju.

Paradoksalni bronhospazam

Nakon doziranja može doći do paradoksalnog bronhospazma s trenutnim pojačanjem zviždanja u plućima i nedostatkom zraka. Ako bolesnik osjeti paradoksalni bronhospazam, BiResp Spiromax se mora odmah prekinuti, bolesnika se mora pregledati, te po potrebi, treba uvesti zamjensku terapiju. Paradoksalni bronhospazam reagira na brzodjelujući inhalacijski bronhodilatator te ga se mora odmah liječiti (vidjeti dio 4.8).

Prijelaz s oralne terapije

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

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

Za vrijeme prijelaza s oralne terapije na kombiniranu terapiju fiksnom dozom budezonid/formoterolfumarata, doći će do općenito sniženog sistemskog djelovanja steroida, što može rezultirati pojavom simptoma alergije ili artritisa, poput rinitisa, ekcema i bolova u mišićima i zglobovima. Za ta

stanja mora se započeti specifično liječenje. Na općenito insuficijentan glukokortikosteroidni učinak mora se posumnjati ako se, u rijetkim slučajevima, pojave simptomi poput umora, glavobolje, mučnine i povraćanja. U tim je slučajevima ponekad nužno privremeno povećanje doze oralnih glukokortikosteroida.

Infekcije usta

Za smanjenje rizika od orofaringealne kandidijaze, bolesnika se mora uputiti da ispere usta vodom nakon inhaliranja doze. Ako se razvije orofaringealna kandidijaza, bolesnici također moraju ispirati usta vodom nakon inhaliranja po potrebi (vidjeti dio 4.2).

Pedijatrijska populacija

Preporučuje se redovito nadzirati visinu djece koja primaju produljeno liječenje inhalacijskim kortikosteroidima. Ako je rast usporen, terapiju je potrebno ponovno ocijeniti s ciljem smanjenja doze inhalacijskih kortikosteroida na najnižu dozu pri kojoj je održana učinkovita kontrola astme, ako je moguće. Moraju se pažljivo usporediti koristi terapije kortikosteroidima i mogući rizici supresije rasta. Osim toga, potrebno je razmotriti upućivanje bolesnika specijalistu iz pedijatrijske pulmologije.

Ograničeni podaci iz dugotrajnih ispitivanja ukazuju da će većina djece i adolescenata liječenih inhalacijskim budezonidom u konačnici postići svoju ciljnu visinu odrasle dobi. Međutim, opaženo je početno malo, ali prolazno smanjenje u rastu (približno 1 cm). To se uglavnom javlja unutar prve godine liječenja.

Populacija s KOPB-om

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

Pneumonija

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

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

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

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

Interakcije s drugim lijekovima

Mora se izbjegavati istodobno liječenje itrakonazolom, ritonavinom ili drugim potentnim inhibitorima CYP3A4 (vidjeti dio 4.5). Ako to nije moguće, vremenski razmak između primjene lijekova koji stupaju u interakciju mora biti što je moguće duži. U bolesnika koji uzimaju potentne inhibitore CYP3A4, ne preporučuje se kombinirana terapija fiksnom dozom budezonida/formoterolfumarata.

Oprez kod posebnih bolesti

Kombinaciju fiksne doze budezonida i formoterolfumarat dihidrata mora se primjenjivati s oprezom bolesnicima s tirotoksikozom, feokromocitomom, šećernom bolešću, neliječenom hipokalemijom, hipertrofičnom opstruktivnom kardiomiopatijom, idiopatskom subvalvularnom stenozom aortne,

teškom hipertenzijom, aneurizmom ili drugim teškim kardiovaskularnim poremećajima, kao što su ishemijska srčana bolest, tahiaritmije ili teško srčano zatajenje.

Nužan je oprez u liječenju bolesnika s produljenim QTc- intervalom. Sam formoterol može izazvati produljenje QTc-intervala.

Dozu inhalacijskih kortikosteroida i potrebu za inhalacijskim kortikosteroidima mora se ponovno procijeniti u bolesnika s aktivnom ili latentnom tuberkulozom pluća, gljivičnim i virusnim infekcijama dišnih puteva.

Dodatne kontrole glukoze u krvi mora se razmotriti u bolesnika s dijabetesom.

Agonisti β_2 -adrenoceptora

Visoke doze β_2 -adrenoreceptorskih agonista mogu izazvati potencijalno ozbiljnu hipokalemiju. Istodobno liječenje β_2 -adrenoreceptorskim agonistima i lijekovima koji mogu uzrokovati hipokalemiju ili pojačati hipokalemijski učinak, npr. derivatima ksantina, steroidima i diureticima, može doprinijeti mogućem hipokalemijskom učinku β_2 -adrenoreceptorskih agonista.

Liječenje β_2 -adrenoreceptorskim agonistima može uzrokovati povišene razine inzulina, slobodnih masnih kiselina, glicerola i ketonskih tijela u krvi.

Poseban se oprez preporučuje u nestabilnoj astmi gdje varira uporaba bronhodilatatora za hitno simptomatsko liječenje u akutnoj teškoj astmi jer postojeći rizik može povećati hipoksija i u drugim stanjima kad je veća vjerojatnost nastanka hipokalemije. U tim stanjima preporučuje se pratiti razine kalija u serumu.

Pomoćne tvari

Ovaj lijek sadrži laktozu. Bolesnici s rijetkim nasljednim poremećajem nepodnošenja galaktoze, potpunim nedostatkom laktaze ili malapsorpcijom glukoze i galaktoze ne bi smjeli uzimati ovaj lijek.

4.5 Interakcija s drugim lijekovima i drugi oblici interakcije

Farmakokinetičke interakcije

Potentni inhibitori CYP3A4 (npr. ketokonazol, itraconazol, vorikonazol, pozakonazol, klaritromicin, telitromicin, nefazodon i inhibitori HIV proteaze) vjerojatno će značajno povišiti razine budezonida u plazmi pa se istodobna primjena mora izbjegavati. Ukoliko to nije moguće, vremenski interval između primjene inhibitora i budezonida mora biti što je moguće duži (vidjeti dio 4.4).

Potentan inhibitor CYP3A4, ketokonazol, 200 mg jednom dnevno, je povišio plazmatske razine istodobno oralno primijenjenog budezonida (jednokratna doza od 3 mg) za prosječno šest puta. Kad je ketokonazol bio primijenjen 12 sati nakon budezonida koncentracija se povećala u prosjeku za samo tri puta, pokazujući da odvajanje vremena primjene može smanjiti povećanje razina u plazmi. Ograničeni podaci o ovoj interakciji visokih doza inhalacijskog budezonida upućuju da može doći do značajnog povećanja razina u plazmi (prosječno za četiri puta) ako se itraconazol u dozi od 200 mg jednom dnevno, istodobno primjenjuje s inhalacijskim budezonidom (jednokratna doza od 1000 mikrograma).

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

Farmakodinamičke interakcije

Beta-adrenergički blokatori mogu oslabiti ili inhibirati učinak formoterola. Terapija kombinacijom budezonida i formoterolfumarat dihidrata se stoga ne smije davati zajedno s beta-adrenergičkim blokatorima (uključujući kapi za oči) osim ako za to ne postoje jako uvjerljivi razlozi.

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

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

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

Povećan je rizik aritmija u bolesnika koji istodobno primaju anesteziju halogeniranim ugljikovodicima.

Istodobna primjena drugih β -adrenergičkih lijekova i antikolinergičkih lijekova potencijalno može imati i aditivni bronhodilatatorni učinak.

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

Nije zabilježena interakcija budezonida i formoterola s drugim lijekovima koji se koriste u liječenju astme.

Pedijatrijska populacija

Ispitivanja interakcija provedena su samo u odraslih.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

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

Nema aodgovarajućih podataka o primjeni formoterola u trudnica. U reproduktivnim ispitivanjima na životinjama, formoterol je pri vrlo visokim razinama sistemske izloženosti uzrokovao nuspojave (vidjeti dio 5.3).

Podaci dobiveni iz približno 2000 izloženih trudnoća ne ukazuju na povećani teratogeni rizik povezan s primjenom inhalacijskog budezonida. U ispitivanjima na životinjama, pokazalo se da glukokortikosteroidi izazivaju malformacije (vidjeti dio 5.3). Kod čovjeka pri preporučenim dozama taj učinak vjerojatno nije relevantan.

Ispitivanjima na životinjama također je utvrđen utjecaj prekomjerne prenatalne razine glukokortikosteroida na povećane rizike intrauterinog zastoja u rastu, kardiovaskularne bolesti u odrasloj dobi i trajnih promjena gustoće glukokortikoidnih receptora, pretvorbe neurotransmitera i ponašanje pri izloženosti dozama ispod teratogenog raspona doza.

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

Dojenje

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

Plodnost

Nema dostupnih podataka o mogućem učinku budezonida na plodnost. Ispitivanja reproduktivnog učinka formoterola na životinjama pokazala su ponešto smanjenu plodnost kod mužjaka štakora pri visokoj sistemskoj izloženosti (vidjeti dio 5.3).

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

BiResp Spiromax ne utječe ili ima zanemarivo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Budući da BiResp Spiromax sadrži i budezonid i formoterol, može se pojaviti isti obrazac nuspojava koji je primijećen za te dvije tvari. Nije primijećeno povećanje incidencije nuspojava nakon istodobne primjene ta dva sastojka. Najčešće nuspojave su farmakološki predvidive nuspojave terapije β_2 -adrenoreceptorskim agonistima, kao što su tremor i palpitacije. Te pojave uglavnom su blage i obično nestaju unutar nekoliko dana liječenja. U trogodišnjem kliničkom ispitivanju budezonida u liječenju KOPB-a, stvaranje modrica na koži i pneumonija pojavljivali su se s učestalošću od 10%, odnosno 6% u usporedbi s placebo skupinom gdje su se javljale s učestalošću od 4%, odnosno 3% u ($p < 0,001$ odnosno $p < 0,01$).

Tablični popis nuspojava

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

Klasifikacija organskih sustava	Učestalost	Nuspojava
Infekcije i infestacije	Često	Kandidijaza orofarinksa, pneumonija (u bolesnika s KOPB-om)
Poremećaji imunološkog sustava	Rijetko	Neposredne i odgođene reakcije preosjetljivosti, npr. egzantem, urtikarija, svrbež, dermatitis, angioedem i anafilaktička reakcija
Endokrini poremećaji	Vrlo rijetko	Cushingov sindrom, adrenalna supresija, zastoje u rastu, smanjenje mineralne gustoće kostiju
Poremećaji metabolizma i prehrane	Rijetko	Hipokalemija
	Vrlo rijetko	Hiperglikemija
Psihijatrijski poremećaji	Manje često	Agresivnost, psihomotorna hiperaktivnost, anksioznost, poremećaji spavanja
	Vrlo rijetko	Depresija, promjene ponašanja (uglavnom u djece)
Poremećaji živčanog sustava	Često	Glavobolja, tremor
	Manje često	Omaglica

	Vrlo rijetko	Poremećaji okusa
Poremećaji oka	Vrlo rijetko	Katarakta i glaukom
	Manje često	Zamućen vid (vidjeti također dio 4.4)
Srčani poremećaji	Često	Palpitacije
	Manje često	Tahikardija
	Rijetko	Srčane aritmije, npr. fibrilacija atrijske, supraventrikularna tahikardija, ekstrasistole
	Vrlo rijetko	Angina pektoris. Produljenje QTc-interval
Krvožilni poremećaji	Vrlo rijetko	Promjenjivi krvni tlak
Poremećaji dišnog sustava, prsni i sredoprsja	Često	Blaga iritacija grla, kašalj, disfonija uključujući promuklost
	Rijetko	Bronhospazam
	Vrlo rijetko	Paradoksalni bronhospazam
Poremećaji probavnog sustava	Manje često	Mučnina
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	Manje često	Modrice
Poremećaji mišićno-koštanog i vezivnog tkiva	Manje često	Grčevi mišića

Opis odabranih nuspojava

Kandidijaza orofarinksa uzrokovana je odlaganjem djelatne tvari. Savjetovanjem bolesniku da ispire usta vodom nakon svake doze svest će rizik na najmanju moguću mjeru. Kandidijaza orofarinksa obično reagira na topikalno antifungalno liječenje bez potrebe za prekidom uzimanja inhalacijskog kortikosteroide. Ako se razvije orofaringealna kandidijaza, bolesnici također moraju ispirati usta vodom nakon inhaliranja po potrebi.

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

Sistemske učinke inhalacijskih kortikosteroide mogu se pojaviti, posebice pri visokim dozama propisanim za duga razdoblja. Mnogo je manja vjerojatnost pojave tih učinaka nego uz oralne kortikosteroide. Mogući sistemski učinci uključuju Cushingov sindrom, Cushingoidna obilježja, adrenalnu supresiju, zastoje u rastu djece i adolescenata, smanjenje mineralne gustoće kosti, kataraktu i glaukom. Može doći i do povećane osjetljivosti na infekcije i smanjene sposobnosti prilagodbe stresu. Učinci vjerojatno ovise o dozi, vremenu izloženosti, istodobnoj i prethodnoj izloženosti steroidima i individualnoj osjetljivosti.

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

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

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

4.9 Predoziranje

Predoziranje formoterolom vjerojatno bi uzrokovalo učinke tipične za agoniste β_2 -adrenoreceptora: tremor, glavobolju, palpitacije. U izoliranim slučajevima prijavljeni simptomi su tahikardija, hiperglikemija, hipokalemija, produljeni QTc-interval, aritmija, mučnina i povraćanje. Može biti indicirano potporno i simptomatsko liječenje. Doza od 90 mikrograma primijenjena tijekom 3 sata bolesnicima s akutnom bronhijalnom opstrukcijom nije dovela do sigurnosnih pitanja.

Ne očekuje se da akutno predoziranje budezonidom, čak i u prekomjernim dozama, predstavlja klinički problem. Kad se kronično koristi u prekomjernim dozama, mogu se pojaviti sistemski učinci glukokortikosteroida poput hiperkorticizma i adrenalne supresije.

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

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Lijekovi za opstruktivne bolesti dišnih puteva, adrenergici i ostali lijekovi za opstruktivne bolesti dišnih puteva.

ATK oznaka: R03AK07

Mehanizam djelovanja i farmakodinamički učinci

BiResp Spiromax sadrži formoterol i budezonid koji imaju različite mehanizme djelovanja i pokazuju aditivne učinke u smislu smanjenja egzacerbacija astme.

Budezonid

Budezonid je glukokortikosteroid koji inhaliran ima protuupalno djelovanje u dišnim putevima ovisno o dozi, što rezultira ublažavanjem simptoma i smanjenjem egzacerbacija astme. Budezonid primijenjen inhalacijom ima manje teških nuspojava od sistemskih kortikosteroida. Nije poznat točan mehanizam odgovoran za protuupalni učinak glukokortikosteroida.

Formoterol

Formoterol je selektivni β_2 -adrenoreceptorski agonist koji kad se inhalira uzrokuje brzu i dugotrajnu relaksaciju glatkih mišića bronha u bolesnika s reverzibilnom opstrukcijom dišnih puteva. Bronhodilatatorni učinak ovisi o dozi, s nastupom učinka unutar 1 do 3 minute. Trajanje učinka je najmanje 12 sati nakon jednokratne doze.

Klinička djelotvornost i sigurnost

Astma

Terapija održavanja budezonidom/formoterolom

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

U dva ispitivanja u trajanju 12 tjedana učinak kombinacije budezonida/formoterola na funkciju pluća bio je istovjetan onom slobodne kombinacije budezonida i formoterola te se pokazao većim od učinka

samog budezonida. U svim liječenim skupinama korišteni su kratkodjelujući β_2 -adrenoreceptorski agonisti po potrebi. Nije bilo znakova smanjenja antiastmatičnog učinka tijekom vremena.

KOPB

U dva ispitivanja u trajanju od 12 mjeseci, kod bolesnika s teškom KOPB, procijenjen je učinak na plućnu funkciju i stopu egzacerbacije (definirana kao liječenje peroralnim steroidima i/ili liječenja antibioticima i/ili hospitalizacije). Pri uključivanju u ispitivanja, medijan FEV₁ bio je 36% od predviđene normale. Srednja vrijednost broja egzacerbacija godišnje (prema gornjoj definiciji) bila je značajno smanjena pri liječenju kombinacijom budezonida/formoterola u usporedbi s liječenjem samo formoterolom ili placeboom (srednja vrijednost stope 1,4 u usporedbi s 1,8-1,9 u skupini placebo/formoterol). Srednja vrijednost broja dana liječenja oralnim kortikosteroidima/bolesniku tijekom 12 mjeseci blago je smanjena u skupini liječenoj kombinacijom budezonida/formoterola (7-8 dana/bolesniku/godišnje u usporedbi s 11-12 i 9-12 dana u skupinama s placeboom odnosno formoterolom). Za promjene parametara plućne funkcije poput FEV₁, liječenje kombinacijom budezonida/formoterola nije bilo superiornije od liječenja samo formoterolom.

Brzina vršnog inspiratornog protoka kroz inhalator Spiromax

Randomizirano, otvoreno ispitivanje s placeboom provedeno je na djeci i adolescentima s astmom (u dobi od 6-17 godina), odraslima s astmom (u dobi od 18-45 godina), odraslima s kroničnom opstruktivnom plućnom bolesti (KOPB– u dobi > 50 godina) i zdravim dobrovoljcima (u dobi od 18-45 godina) za procjenu brzine vršnog inspiratornog protoka (eng. peak inspiratory flow rate, PIFR) i drugih povezanih inhalacijskih parametara nakon inhalacije iz inhalatora Spiromax (koji sadrži placebo) u usporedbi s inhalacijom iz već na tržištu dostupnog inhalatora s više doza suhog praška (koji sadrži placebo). Učinak intenzivnije edukacije u tehnici inhalacije na brzinu i volumen inhalacije iz inhalatora sa suhim praškom također je procijenjen u ovim skupinama ispitanika. Podaci iz ispitivanja upućuju da neovisno o dobi i težini postojeće bolesti, djeca, adolescenti i odrasli s astmom kao i bolesnici s KOPB-om su mogli postići brzine inspiratornog protoka kroz inhalator Spiromax slične onima postignutim kroz na tržištu dostupan inhalator koji sadrži više doza suhog praška. Srednja vrijednost PIFR postignuta u bolesnika s astmom ili KOPB-om bila je viša od 60 l/min, a to je brzina protoka pri kojoj je za oba ispitivana inhalatora poznato da su dostavljene usporedive količine lijeka u pluća. Jako maleni broj bolesnika imao je PIFR ispod 40 l/min; u slučaju kada su PIFR bili manji od 40 l/min čini se kako nije bilo grupiranja po dobi ili težini bolesti.

5.2 Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija

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

Nema dokaza o farmakokinetičkim interakcijama između budezonida i formoterola.

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

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

Distribucija

Veživanje za proteine plazme iznosi oko 50% za formoterol i 90% za budezonid. Volumen distribucije formoterola iznosi oko 4 l/kg, a budezonida 3 l/kg. Formoterol se inaktivira reakcijama konjugacije (stvaraju se aktivni O-demetilirani i deformilirani metaboliti, no oni se uglavnom smatraju inaktiviranim konjugatima). Budezonid prolazi značajan stupanj (približno 90%) biotransformacije tijekom prvog prolaza kroz jetru do metabolita niske glukokortikosteroidne aktivnosti. Glukokortikosteroidna aktivnost glavnih metabolita, 6-betahidroksi budezonida i 16-alfa-hidroksiprednizolona manja je od 1% aktivnosti budezonida. Ne postoje indikacije za bilo kakve metaboličke interakcije ni reakcije istiskivanja između formoterola i budezonida.

Eliminacija

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

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

Farmakokinetički/farmakodinamički odnos(i)

Farmakokinetika budezonida ili formoterola u djece i bolesnika sa zatajenjem bubrega nije poznata. Izloženost budezonida i formoterola može se povećati u bolesnika s bolešću jetre.

Farmakokinetički profil lijeka BiResp Spiromax

U farmakokinetičkim ispitivanjima sa i bez blokade aktivnim ugljenom, BiResp Spiromax procijenjen je usporedbom s drugim odobrenim inhalacijskim lijekom koji sadrži kombinaciju fiksne doze istih djelatnih tvari, budezonida i formoterola te se pokazalo kako je jednak i u smislu sistemske izloženosti (sigurnost) i odlaganja u plućima (učinkovitost).

Linearnost/nelinearnost

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

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Toksičnost zabilježena u ispitivanjima na životinjama s budezonidom i formoterolom, davanima kombinirano ili zasebno, bili su učinci povezani s prekomjernom farmakološkom aktivnošću.

U životinjskim reprodukcijским ispitivanjima pokazalo se da kortikosteroidi poput budezonida izazivaju malformacije (rascjep nepca, malformacije kostura). Međutim, ti eksperimentalni rezultati na životinjama ne čine se relevantnima za ljude pri preporučenim dozama. Reproductivna ispitivanja na životinjama s formoterolom pokazala su donekle smanjenu plodnost mužjaka štakora pri velikoj sistemskoj izloženosti i gubitak zametaka pri implantaciji, kao i smanjeno rano postnatalno preživljavanje i porođajnu težinu pri značajno većim sistemskim izloženostima od onih postignutih tijekom kliničke primjene. Međutim, čini se kako ti eksperimentalni rezultati na životinjama nisu relevantni za ljude.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

laktoza hidrat (koja sadrži proteine mlijeka)

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok valjanosti

3 godine

Nakon otvaranja folije: 6 mjeseci

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Ne čuvati na temperaturi iznad 25°C.

Poklopac nastavka za usta čuvati zatvorenim nakon skidanja folije.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Inhalator je bijele boje s poluprozirnim poklopcem nastavka za usta koji je boje crvenog vina. Dijelovi inhalatora koji su u dodiru s lijekom/sluznicama napravljeni su od akrilonitril butadien stirena (ABS), polietilena (PE) i polipropilena (PP). Jedan inhalator sadrži 60 doza i omotan je folijom.

Pakiranja sadrže 1, 2 ili 3 inhalatora.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

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

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

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

EU/1/14/921/004

EU/1/14/921/005

EU/1/14/921/006

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 28. travnja 2014.

Datum posljednje obnove odobrenja: 8. travnja 2019.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljne informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove <http://www.ema.europa.eu>

PRILOG II.

- A. PROIZVOĐAČ(I) ODGOVORAN(NI) ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**
- B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**
- C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**
- D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

A. PROIZVOĐAČ(I) ODGOVORAN(NI) ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

Naziv i adresa proizvođača odgovornog za puštanje serije lijeka u promet

Norton (Waterford) Limited
Unit 27/35 IDA Industrial Park
Cork Road
Waterford
Republika Irska

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

Lijek se izdaje na recept.

C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

- **Periodička izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR-evi)**

Zahtjevi za podnošenje PSUR-eva za ovaj lijek definirani su u referentnom popisu datuma EU (EURD popis) predviđenom člankom 107.c stavkom 7. Direktive 2001/83/EZ i svim sljedećim ažuriranim verzijama objavljenima na europskom internetskom portalu za lijekove.

D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA

- **Plan upravljanja rizikom (RMP)**

Nositelj odobrenja obavljat će zadane farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom (RMP), koji se nalazi u Modulu 1.8.2 Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim ažuriranim verzijama RMP-a.

Ažurirani RMP treba dostaviti:

- na zahtjev Europske agencije za lijekove;
- prilikom svake izmjene sustava za upravljanje rizikom, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera korist/rizik, odnosno kada je izmjena rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili minimizacije rizika).

PRILOG III.
OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU

A. OZNAČIVANJE

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

VANJSKO PAKIRANJE

1. NAZIV LIJEKA

BiResp Spiromax 160 mikrograma/4,5 mikrograma prašak inhalata

budezonid/ formoterolfumarat dihidrat

2. NAVODENJE DJELATNE(IH) TVARI

Bočna strana: Svaka primijenjena doza sadrži 160 mikrograma budezonida i 4,5 mikrograma formoterolfumarat dihidrata.

To odgovara odmjerenoj dozi od 200 mikrograma budezonida i 6 mikrograma formoterolfumarat dihidrata.

Prednja strana: Ova primijenjena doza odgovara odmjerenoj dozi od 200 mikrograma budezonida i 6 mikrograma formoterolfumarat dihidrata.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Sadrži laktozu. Vidjeti uputu o lijeku za dodatne informacije.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Prašak inhalata

1 inhalator sadrži 120 doza.

2 inhalatora, svaki sadrži 120 doza.

3 inhalatora, svaki sadrži 120 doza.

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

Za inhaliranje.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

Prednja strana: Nije za primjenu kod djece mlađe od 12 godina.

Bočna strana: Samo za primjenu kod odraslih i adolescenata u dobi od 12 godina i starijih. Nije za primjenu u djece mlađih od 12 godina.

8. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti

Lijek upotrijebite u roku od 6 mjeseci nakon skidanja folije.

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Ne čuvati na temperaturi iznad 25°C. Poklopac nastavka za usta držite zatvorenim nakon skidanja folije.

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/14/921/001

EU/1/14/921/002

EU/1/14/921/003

13. BROJ SERIJE

Broj serije

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

BiResp Spiromax 160 mcg/4,5 mcg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM
--

PC
SN
NN

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE
FOLIJA

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

BiResp Spiromax 160 mikrograma/4,5 mikrograma prašak inhalata

budezonid/ formoterolfumarat dihidrat

Za inhaliranje.

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA

Sadrži 1 inhalator.

6. DRUGO

Poklopac nastavka za usta držite zatvorenim i upotrijebite unutar 6 mjeseci nakon skidanja folije.

Teva Pharma B.V.

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE INHALATOR
--

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

BiResp Spiromax 160 µg/4,5 µg prašak inhalata

budezonid/formoterolfumarat dihidrat

Za inhaliranje.

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA
--

120 doza

6. DRUGO

Početak

Teva Pharma B.V.

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

VANJSKO PAKIRANJE

1. NAZIV LIJEKA

BiResp Spiromax 320 mikrograma/9 mikrograma prašak inhalata

budezonid/ formoterolfumarat dihidrat.

2. NAVODENJE DJELATNE(IH) TVARI

Bočna strana: Svaka primijenjena doza sadrži 320 mikrograma budezonida i 9 mikrograma formoterolfumarat dihidrata.

To odgovara odmjerenoj dozi od 400 mikrograma budezonida i 12 mikrograma formoterolfumarat dihidrata.

Prednja strana: Ova primijenjena doza odgovara odmjerenoj dozi od 400 mikrograma budezonida i 12 mikrograma formoterolfumarat dihidrata.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Sadrži laktozu. Vidjeti uputu o lijeku za dodatne informacije.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Prašak inhalata

1 inhalator sadrži 60 doza.

2 inhalatora, svaki sadrži 60 doza

3 inhalatora, svaki sadrži 60 doza

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

Za inhaliranje.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

Prednja strana: Nije za primjenu kod djece mlađe od 12 godina.

Bočna strana: Samo za primjenu kod odraslih i adolescenata u dobi od 12 godina i starijih. Nije za primjenu u djece mlađe od 12 godina.

8. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti

Lijek upotrijebite u roku od 6 mjeseci nakon skidanja folije.

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Ne čuvati na temperaturi iznad 25°C. Poklopac nastavka za usta držite zatvorenim nakon skidanja folije.

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/14/921/004

EU/1/14/921/005

EU/1/14/921/006

13. BROJ SERIJE

Broj serije

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

BiResp Spiromax 320 mcg/9 mcg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM
--

PC
SN
NN

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE
FOLIJA

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

BiResp Spiromax 320 mikrograma/9 mikrograma prašak inhalata

budezonid/ formoterolfumarat dihidrat

Za inhaliranje.

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA

Sadrži 1 inhalator.

6. DRUGO

Poklopac nastavka za usta držite zatvorenom i upotrijebite unutar 6 mjeseci nakon skidanja folije.

Teva Pharma B.V.

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE INHALATOR
--

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

BiResp Spiromax 320 µg/9 µg prašak inhalata.

budezonid/ formoterolfumarat dihidrat

Za inhaliranje.

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA
--

60 doza

6. DRUGO

Početak

Teva Pharma B.V.

B. UPUTA O LIJEKU

Uputa o lijeku: Informacije za bolesnika

BiResp Spiromax 160 mikrograma/4,5 mikrograma, prašak inhalata budezonid/ formoterolfumarat dihidrat

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete primjenjivati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi

1. Što je BiResp Spiromax i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete primjenjivati BiResp Spiromax
3. Kako primjenjivati BiResp Spiromax
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati BiResp Spiromax
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je BiResp Spiromax i za što se koristi

BiResp Spiromax sadrži dvije različite djelatne tvari: budezonid i formoterolfumarat dihidrat.

- Budezonid pripada skupini lijekova pod nazivom „kortikosteroidi” poznati i kao „steroidi”. Djeluje smanjenjem i sprječavanjem oticanja i upale u vašim plućima i pomaže Vam da lakše dišete.
- Formoterolfumarat dihidrat pripada skupini lijekova pod nazivom „dugodjelujući agonisti beta2-adrenoceptora” ili „bronhodilatatori”. Djeluje opuštanjem mišića Vaših dišnih puteva. To će pomoći da se otvore dišni putevi i olakšati Vam disanje.

Primjena lijeka BiResp Spiromax indicirana je samo za odrasle i adolescente u dobi od 12 i više godina.

Liječnik Vam je propisao ovaj lijek za liječenje astme ili kronične opstruktivne plućne bolesti (KOPB).

Astma

BiResp Spiromax može se za astmu propisati na dva načina.

a) Možda će Vam se propisati dva inhalatora za astmu: BiResp Spiromax i zasebni „inhalator za brzo ublažavanje simptoma” poput salbutamola.

- Svakodnevno koristite BiResp Spiromax. To pomaže u sprječavanju pojavljivanja simptoma astme poput nedostatka zraka i zviždanja u plućima.
- Koristite „inhalator za brzo ublažavanje simptoma” kad dobijete simptome astme, kako bi Vam se olakšalo ponovno disanje.

b) Možda će Vam se propisati BiResp Spiromax kao jedini inhalator za astmu.

- Svakodnevno koristite BiResp Spiromax. To pomaže u sprječavanju pojavljivanja simptoma astme poput nedostatka zraka i zviždanja u plućima.

- Koristite BiResp Spiromax kad trebate dodatne doze ili udisanja za ublažavanje simptoma astme kako bi Vam se olakšalo ponovno disanje i, ako je liječnik odobrio, također za sprječavanje pojave simptoma astme (na primjer tijekom vježbanja ili nakon izloženosti alergenima). Za to Vam ne treba zaseban inhalator.

Kronična opstruktivna plućna bolest (KOPB)

KOPB je dugotrajna bolest dišnih puteva u plućima, koja je često uzrokovana pušenjem cigareta. Simptomi uključuju nedostatak zraka, kašalj, nelagodu u prsima i iskašljavanje sluzi. BiResp Spiromax također se može koristiti za liječenje simptoma teškog KOPB-a samo u odraslih.

2. Što morate znati prije nego počnete primjenjivati BiResp Spiromax

Nemojte primjenjivati BiResp Spiromax ako

ste alergični na budezonid, formoterolfumarat dihidrat ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6).

Upozorenja i mjere opreza

Obratite se svom liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri prije nego primijenite BiResp Spiromax ako:

- ste dijabetičar.
- imate infekciju pluća.
- imate visok krvni tlak ili ste ikad imali probleme sa srcem (uključujući neravnomjerne otkucaje srca, vrlo brz puls, suženje arterija ili zatajenje srca).
- imate tegobe sa štitnjačom ili nadbubrežnom žlijezdom.
- imate snižene razine kalija u krvi.
- imate teške jetrene tegobe.
- redovito pijete alkohol.

Ako ste uzimali tablete steroida za astmu ili KOPB, Vaš liječnik može smanjiti broj tableta koje uzimate nakon što počnete koristiti BiResp Spiromax. Ako ste dulje vrijeme uzimali tablete steroida Vaš liječnik će možda zatražiti da redovito obavljate krvne pretrage. Kod smanjenja uzimanja tableta steroida možda ćete se općenito loše osjećati iako će se simptomi u vašem prsištu ublažiti. Možda ćete imati simptome poput začepljenog nosa ili curenja iz nosa, slabosti ili bolova u zglobovima ili mišićima i osip (ekcem). Ako Vam smeta bilo koji od tih simptoma ili se pojave simptomi poput glavobolje, umora, mučnine ili povraćanja, molimo **odmah** se obratite svojem liječniku. Možda ćete trebati uzimati druge lijekove ako se kod Vas pojave simptomi alergije ili artritisa. Trebate razgovarati sa svojim liječnikom ako Vas brine trebate li nastaviti s uzimanjem inhalatora BiResp Spiromax.

Vaš liječnik može razmotriti dodavanje tableta steroida vašem redovitom liječenju ako imate bolest poput infekcije u prsnom košu ili prije operacije.

Obratite se liječniku u slučaju zamućenog vida ili drugih poremećaja vida.

Djeca

Nemojte davati ovaj lijek djeci mlađoj od 12 godina.

Drugi lijekovi i BiResp Spiromax

Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove.

Posebice recite svojem liječniku ili ljekarniku ako uzimate bilo koji od sljedećih lijekova:

- beta-blokatore (poput atenolola ili propranola za visok krvni tlak ili srčanu bolest), uključujući kapi za oči (poput timolola za glaukom).
- oksitocin koji se daje trudnicama za izazivanje porođaja.

- lijekove za liječenje ubrzanih ili neravnomjernih otkucaja srca (poput kinidina, dizopiramida, prokainamida i terfenadina).
- lijekove poput digoksina koji se često koriste za liječenje zatajenja srca.
- diuretike poznate i pod nazivom „tablete za izmokranje” (poput furosemida). Koriste se za liječenje visokog krvnog tlaka.
- steroidne tablete koje uzimate na usta (poput prednizolona).
- ksantinske lijekove (poput teofilina ili aminofilina). Oni se često koriste u liječenju astme.
- ostale bronhodilatatore (poput salbutamola).
- triciklične antidepresive (poput amitriptilina) i antidepresiv nefazodon.
- antidepresive poput inhibitora monoamin oksidaze i onih sa sličnim svojstvima (poput antibiotika furazolidona i kemoterapijskog lijeka prokarbazina).
- fenotiazinske antipsihotike (poput klorpromazina i proklorperazina).
- lijekove nazvane „inhibitori HIV-proteaze” (poput ritonavira) za liječenje infekcije virusom koji izaziva imunodeficijenciju u ljudi (HIV; engl. *Human Immunodeficiency Virus*).
- lijekove za liječenje infekcija (poput ketokonazola, itrakonazola, vorikonazola, pozakonazola, klaritromicina i telitromicina).
- lijekove za liječenje Parkinsonove bolesti (poput levodope).
- lijekove za liječenje tegoba sa štitnjačom (poput levotiroksina).

Neki lijekovi mogu povećati učinke lijeka BiResp Spiromax i ako uzimate takve lijekove (uključujući neke lijekove za HIV: ritonavir, kobicistat), vaš liječnik će vas možda pažljivo pratiti.

Ako se bilo što od gore navedenog odnosi na Vas ili niste sigurni, prije uporabe lijeka BiResp Spiromax razgovarajte sa svojim liječnikom, ljekarnikom ili medicinskom sestrom.

Također obavijestite svojeg liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru ako ćete primiti opću anesteziju zbog kirurškog ili stomatološkog zahvata kako biste pomogli smanjiti rizik od interakcija s anestetikom koji ćete primiti.

Trudnoća i dojenje

- Ako ste trudni ili dojite, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, obratite se svom liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri za savjet prije nego uzmete BiResp Spiromax - NEMOJTE koristiti ovaj lijek ako Vam to ne odredi vaš liječnik.
- Ako zatrudnite tijekom uzimanja lijeka BiResp Spiromax, NEMOJTE prestati s primjenom lijeka BiResp Spiromax, ali se **odmah** javite svojem liječniku.

Upravljanje vozilima i strojevima

BiResp Spiromax vjerojatno neće utjecati na Vašu sposobnost upravljanja vozilima, alatima ili strojevima.

BiResp Spiromax sadrži laktozu

Laktoza je vrsta šećera koji se nalazi u mlijeku. Ako Vam je liječnik rekao da ne podnosite neke šećere, obratite se liječniku prije uzimanja ovog lijeka.

3. Kako primjenjivati BiResp Spiromax

Uvijek primijenite ovaj lijek točno onako kako Vam je rekao Vaš liječnik ili ljekarnik. Provjerite sa svojim liječnikom, ljekarnikom ili medicinskom sestrom ako niste sigurni.

- Bitno je primjenjivati BiResp Spiromax svakodnevno, čak i ako trenutno nemate simptome astme ili KOPB-a.
- Ako primjenjujete BiResp Spiromax za astmu, Vaš liječnik će tražiti redovitu kontrolu vaših simptoma.

Astma

BiResp Spiromax može se za astmu propisati na dva načina. Količina lijeka BiResp Spiromax za primjenu i vrijeme primjene ovise o tome kako Vam je propisan.

- Ako Vam je propisan BiResp Spiromax i zaseban inhalator za brzo ublažavanje simptoma, pročitajte odjeljak pod naslovom **(A) Primjena lijeka BiResp Spiromax i zasebnog 'inhalatora za brzo ublažavanje simptoma'**.
- Ako Vam je propisan BiResp Spiromax kao jedini inhalator, pročitajte odjeljak pod naslovom **(B) Primjena lijeka BiResp Spiromax kao Vašeg jedinog inhalatora za astmu**.

(A) Primjena lijeka BiResp Spiromax i zasebnog 'inhalatora za brzo ublažavanje simptoma'

Svakodnevno koristite BiResp Spiromax. To pomaže u sprječavanju pojavljivanja simptoma astme.

Preporučena doza:

Odrasli (s 18 godina i više)

1 ili 2 inhalacije (potisaka), dvaput dnevno, uzeti ujutro i navečer.

Vaš liječnik može povećati dozu na 4 inhalacije, dvaput dnevno.

Ako su Vaši simptomi dobro kontrolirani, liječnik od Vas može zatražiti da lijek primjenjujete jednom dnevno.

Adolescenti (s 12 godina i više)

1 ili 2 inhalacije dvaput dnevno.

Vaš liječnik pomoći će Vam u zbrinjavanju astme i prilagodit će dozu ovog lijeka na najnižu dozu kojom se postiže kontrola astme. Ako Vaš liječnik smatra da trebate nižu dozu od one koja je dostupna iz Vašeg inhalatora BiResp Spiromax, liječnik Vam može propisati zamjenski inhalator koji sadrži iste djelatne tvari kao Vaš BiResp Spiromax, no s nižom dozom kortikosteroida. Ako su Vaši simptomi dobro kontrolirani, liječnik od Vas može zatražiti da lijek primjenjujete jednom dnevno. Međutim, nemojte prilagođavati broj inhalacija koje je propisao Vaš liječnik bez prethodnog savjetovanja sa svojim liječnikom.

Za liječenje simptoma astme, kad se oni pojave, primjenjujte zasebni „inhalator za brzo ublažavanje simptoma“.

Uvijek imajte pri ruci „inhalator za ublažavanje simptoma“ i primjenjujte ga za ublažavanje iznenadnih napadaja nedostatka zraka i zviždanja u plućima. Nemojte koristiti BiResp Spiromax za liječenje tih simptoma astme.

(B) Primjena lijeka BiResp Spiromax kao jedinog inhalatora za astmu

Primjenjujte BiResp Spiromax na ovaj način samo ako vam je tako odredio vaš liječnik.

Svakodnevno koristite BiResp Spiromax. To pomaže u sprječavanju pojavljivanja simptoma astme.

Preporučena doza

Odrasli i adolescenti (s 12 godina i više)

1 inhalacija ujutro i 1 inhalacija navečer

ili

2 inhalacije ujutro

ili

2 inhalacije navečer.

Vaš liječnik ovo može povećati na 2 inhalacije dvaput dnevno.

Također koristite BiResp Spiromax kao „inhalator za brzo ublažavanje simptoma“ za liječenje simptoma astme, kad se oni pojave i za sprječavanje pojave simptoma astme (na primjer, tijekom vježbanja ili nakon izloženosti alergenima).

- Ako nastupe simptomi astme, uzmite 1 inhalaciju i pričekajte nekoliko minuta.
- Ako se ne osjećate bolje, uzmite još jednu inhalaciju.
- Nemojte odjednom uzeti više od 6 inhalacija.

Uvijek imajte pri ruci BiResp Spiromax i primijenite ga za ublažavanje iznenadnih napadaja nedostatka zraka i zviždanja.

Obično nije potrebna ukupna dnevna doza od više od 8 inhalacija. Međutim, Vaš liječnik može Vam dopustiti da uzmete do 12 inhalacija dnevno neko ograničeno vrijeme.

Ako redovito trebate uzimati 8 ili više inhalacija dnevno, zakažite pregled kod svojeg liječnika. Možda će trebati promijeniti Vaše liječenje.

NEMOJTE primjenjivati više od ukupno 12 inhalacija tijekom 24 sata.

Ako tijekom tjelovježbe dobijete simptome astme, primijenite BiResp Spiromax kako je opisano ovdje. Međutim, nemojte primjenjivati BiResp Spiromax neposredno prije tjelovježbe kako biste spriječili pojavu simptoma.

Važno je da sa svojim liječnikom raspravite primjenu inhalatora BiResp Spiromax kako biste spriječili pojavu simptoma astme; koliko često vježbate ili koliko često ste izloženi alergenima može utjecati na liječenje koje Vam je propisano.

Kronična opstruktivna plućna bolest (KOPB)

Preporučena doza:

Samo za odrasle (s 18 godina i više):

2 inhalacije dvaput dnevno, uzeti ujutro i navečer.

Vaš liječnik može Vam propisati i drugi bronhodilatirajući lijek, primjerice antikolinergik (poput tiotropija ili ipratropij bromida) za liječenje KOPB.

Priprema Vašeg novog inhalatora BiResp Spiromax

Prije **prve primjene** novog inhalatora BiResp Spiromax, trebate ga pripremiti za primjenu na sljedeći način:

- otvorite vrećicu od folije tako što ćete je potrgati na mjestu ureza na vrhu vrećice od folije i izvadite inhalator.
- provjerite indikator doze kako biste se uvjerali da inhalator sadrži 120 inhalacija.
- zapišite datum otvaranja vrećice od folije na naljepnicu inhalatora
- nemojte tresti inhalator prije primjene.

Kako inhalirati

Svaki puta kada trebate inhalirati, postupite u skladu s dolje navedenim uputama.

1. **Držite svoj inhalator** s poluprozirnim poklopcem nastavka za usta u boji crvenog vina prema dolje.

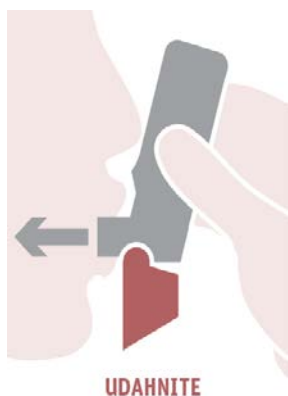


2. Otvorite poklopac nastavka za usta zakretanjem prema dolje dok se ne začuje glasan škljocaj. Vaš lijek je aktivno baždaren. Vaš inhalator sada je spreman za primjenu.



3. Lagano izdahnite (dokle god vam je ugodno). Nemojte izdisati u inhalator.
4. Stavite nastavak za usta između zuba. Nemojte gristi nastavak za usta. Nastavak za usta obavijte usnama. Pazite da ne blokirate otvor za zrak.

Udahnite kroz usta što dublje i što jače možete.



5. Izvadite inhalator iz usta. Kod uzimanja inhalacije možda ćete osjetiti okus.
6. Zadržite dah 10 sekundi ili koliko god možete izdržati.
7. **Zatim lagano izdahnite** (nemojte izdisati u inhalator). **Zatvorite poklopac nastavka za usta.**



Ako ćete uzimati drugu inhalaciju, ponovite korake od 1 do 7.

Isperite usta vodom nakon inhaliranja svake doze i ispljunite.

Ne pokušavajte rastavljati inhalator, ukloniti ili zakretati poklopac nastavka za usta, on je pričvršćen za inhalator i ne smije se skidati. Nemojte koristiti Spiromax ako je oštećen ili ako se nastavak za usta odvojio od inhalatora Spiromax. Nemojte otvarati i zatvarati poklopac nastavka za usta osim ako se ne spremate uzeti inhalaciju.

Čišćenje Vašeg inhalatora Spiromax

Spiromax održavajte suhim i čistim.

Po potrebi možete obrisati nastavak za usta inhalatora Spiromax nakon primjene suhom krpom ili rupčićem.

Kada početi s primjenom novog inhalatora Spiromax

- Indikator doze upućuje Vas koliko doza (inhalacija) je još preostalo u Vašem inhalatoru, počevši od 120 inhalacija kad je pun i završavajući s 0 (nula) inhalacija kad je prazan.



- Indikator doze na stražnjoj strani uređaja pokazuje broj preostalih inhalacija kao parne brojeve. Razmaci između parnih brojeva predstavljaju neparan broj preostalih inhalacija.
- Za preostale inhalacije od 20 naniže do '8', '6', '4', '2', brojevi se prikazuju crvenom bojom na bijeloj pozadini. Kad se brojevi u prozorčiću zacrvene, morate se javiti svojem liječniku i nabaviti novi inhalator.

Napomena:

- Nastavak za usta i dalje će se oglašavati „klikom” iako je Spiromax prazan. Ako otvorite i zatvorite nastavak za usta bez uzimanja inhalacije, indikator doze će to ipak registrirati kao odbrojanje. Ta će se doza zadržati na sigurnom unutar inhalatora za primjenu u trenutku uzimanja sljedeće inhalacije. Nije moguće slučajno uzimanje dodatne količine lijeka ili dvostruke doze u istoj inhalaciji. Nastavak za usta stalno držite zatvorenim osim ako se ne spremate uzeti inhalaciju.

Važne informacije o astmi ili simptomima KOPB-a

Ako osjećate da Vam nedostaje zraka ili da Vam zviždi u plućima tijekom primjene inhalatora BiResp Spiromax, trebate nastaviti s primjenom inhalatora BiResp Spiromax, no ipak se što prije javite svojem liječniku jer će Vam možda biti potrebno dodatno liječenje.

Odmah se javite svojem liječniku ako:

- se pogorša Vaše disanje ili se noću često budite zbog nedostatka zraka ili zviždanja u plućima.
- ujutro osjetite stezanje u prsnom košu ili stezanje u prsnom košu traje dulje nego obično.

Ti znakovi mogu značiti da astma ili KOPB kod Vas nisu adekvatno kontrolirani i da Vam je možda **odmah** potrebno drukčije ili dodatno liječenje.

Kad su simptomi astme dobro kontrolirani, Vaš liječnik će možda smatrati da je prikladno postupno smanjivati dozu lijeka BiResp Spiromax.

Ako primijenite više lijeka BiResp Spiromax nego što biste trebali

Važno je da svoju dozu uzimate prema nalogu Vašeg liječnika. Ne smijete prekoračiti propisanu dozu bez savjetovanja s liječnikom.

Ako primijenite više lijeka BiResp Spiromax nego što biste trebali, obratite se za savjet svojem liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.

Najčešći simptomi koji se mogu pojaviti kad koristite veću količinu lijeka BiResp Spiromax nego što biste trebali su drhtanje, glavobolja ili brzi otkucaji srca.

Ako ste zaboravili primijeniti BiResp Spiromax

Ako ste zaboravili uzeti dozu, uzmite je čim se sjetite. Međutim, **nemojte** uzeti dvostruku dozu kako biste nadoknadili zaboravljenu dozu. Ako je uskoro vrijeme za Vašu sljedeću dozu, jednostavno primijenite sljedeću dozu u uobičajeno vrijeme.

Ako se javi zviždanje u plućima ili Vam nedostaje zraka ili se pojave drugi simptomi napadaja astme, **primijenite 'inhalator za brzo ublažavanje simptoma'**, a zatim zatražite liječnički savjet.

Ako prestanete primjenjivati BiResp Spiromax

Nemojte prekinuti s primjenom inhalatora bez prethodnog javljanja liječniku.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se svom liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, i ovaj lijek može uzrokovati nuspojave, iako se one neće javiti u svakoga.

Ako Vam se dogodi išta od navedenog, prekinite s primjenom lijeka BiResp Spiromax i odmah se javite liječniku:

Rijetke nuspojave: mogu se javiti kod do 1 na 1000 osoba

- Oticanje lica, posebice oko usta (jezik i/ili grlo i/ili otežano gutanje) ili koprivnjača u kombinaciji s otežanim disanjem (angioedem) i/ili iznenadan osjećaj nesvjestice. To može značiti da imate alergijsku reakciju koja može uključivati osip i svrbež.
- Bronhospazam (stezanje mišića u dišnim putevima koje uzrokuje zviždanje i nedostatak zraka). Ako zviždanje nastupi iznenada nakon primjene ovog lijeka prekinite s njegovom primjenom i **odmah** se javite liječniku (pogledajte u nastavku).

Vrlo rijetke nuspojave: mogu se javiti kod do 1 na 10 000 osoba

- Iznenadno, neočekivano i akutno zviždanje i/ili nedostatak zraka neposredno nakon primjene inhalatora (također se naziva 'paradoksalni bronhospazam'). Ako se pojavi bilo koji od ovih simptoma **odmah prekinite s primjenom lijeka BiResp Spiromax** i primijenite svoj "inhalator za brzo ublažavanje simptoma", ako ga imate. **Odmah** se javite svojem liječniku jer Vam može biti potrebna promjena liječenja.

Ostale moguće nuspojave:

Često: mogu se javiti kod do 1 na 10 osoba

- Palpitacije (osjećaj lupanja srca), drhtanje ili tresavica. Ako se ti učinci pojave obično su blagi i nestanu kad nastavite s primjenom lijeka BiResp Spiromax.
- Kandidijaza (gljivična infekcija) usne šupljine. Manje je vjerojatna ako nakon primjene lijeka isperete usta vodom.
- Blaga grlobolja, kašalj i promuklost.
- Glavobolja.
- Upala pluća (infekcija pluća) u bolesnika s KOPB-om (česta nuspojava)

Obavijestite svog liječnika ako se pri primjeni lijeka BiResp Spiromax pojavi bilo koja od sljedećih nuspojava - može se raditi o simptomima infekcije pluća:

- vrućica ili zimica
- pojačano lučenje sluzi, promjena boje sluzi
- pojačan kašalj ili otežano disanje.

Manje često: mogu se javiti kod do 1 na 100 osoba

- Osjećaj nemira, nervoze, uznemirenosti, tjeskobe ili ljutnje
- Poremećaj spavanja
- Osjećaj omaglice
- Mučnina
- Brzi otkucaji srca
- Modrice na koži
- Grčevi mišića
- Zamućen vid.

Rijetke:

- Snižene razine kalija u krvi
- Neravnomjerni otkucaji srca.

Vrlo rijetke:

- Depresija
- Promjene ponašanja, posebice u djece
- Bol ili stezanje u prsima (angina pectoris)
- Poremećaj električnog sustava srca koji ne uzrokuje simptome (produljenje QTc-interval)
- Povišena razina šećera (glukoze) u krvi, kada je napravljena pretraga krvi
- Promjene u osjetu okusa, poput neugodnog okusa u ustima
- Promjene krvnog tlaka.

Inhalirani kortikosteroidi mogu utjecati na normalno stvaranje steroidnih hormona u Vašem tijelu, posebice ako dulje vrijeme primjenjujete visoke doze. Ti učinci uključuju:

- Promjene mineralne gustoće kostiju (stanjivanje kostiju)
- Očnu mrenu (zamućenje očne leće)
- Glaukom (povišen očni tlak)
- Usporavanje brzine rasta u djece i adolescenata

- Učinak na nadbubrežnu žlijezdu (malu žlijezdu smještenu neposredno pokraj bubrega). Simptomi supresije nadbubrežne žlijezde mogu biti umor, slabost, želučane tegobe uključujući mučninu, povraćanje, bol i proljev, potamnijela koža i gubitak težine.

Ti učinci pojavljuju se vrlo rijetko i mnogo je manja vjerojatnost njihove pojave kod uzimanja udahnutih kortikosteroida nego kod uzimanja tableta kortikosteroida.

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi.

Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: **navedenog u Dodatku V***. Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati BiResp Spiromax

- Ovaj lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.
- Ovaj lijek ne smije se upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na kutiji ili na naljepnici Vašeg inhalatora iza oznake „Rok valjanosti“ ili „EXP“. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.
- Ne čuvati na temperaturi iznad 25°C. **Poklopac nastavka za usta držite zatvorenim nakon skidanja folije.**
- **Upotrijebite unutar 6 mjeseci nakon skidanja folije.** Koristite naljepnicu na inhalatoru da zapišete datum kad ste otvorili vrećicu od folije.
- Nikada nemojte nikakve lijekove bacati u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svojeg ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što BiResp Spiromax sadrži

- Djelatne tvari su budesonid i formoterolfumarat dihidrat. Jedna primijenjena (inhalirana) doza sadrži 160 mikrograma budesonida i 4,5 mikrograma formoterolfumarat dihidrata. To odgovara odmjerenj dozi od 200 mikrograma budesonida i 6 mikrograma formoterolfumarat dihidrata.
- Drugi sastojak je laktoza hidrat, koja sadrži proteine mlijeka (pogledajte dio 2 pod „BiResp Spiromax sadrži laktozu“).

Kako BiResp Spiromax izgleda i sadržaj pakiranja

BiResp Spiromax je prašak inhalata.

Svaki inhalator BiResp Spiromax sadrži 120 inhalacija i ima bijelo tijelo s poluprozirnim poklopcem nastavka za usta boje crvenog vina.

Pakiranja s 1, 2 i 3 inhalatora. Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet

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

Proizvođač

Norton (Waterford) Limited
Unit 27/35, IDA Industrial Park, Cork Road, Waterford, Irska

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

België/Belgique/Belgien

Teva Pharma Belgium N.V./S.A./AG
Tél/Tel: +32 38207373

Lietuva

UAB Teva Baltics
Tel: +370 52660203

България

Тева Фарма ЕАД
Тел.: +359 24899585

Luxembourg/Luxemburg

Teva Pharma Belgium N.V./S.A./AG
Belgique/Belgien
Tél/Tel: +32 38207373

Česká republika

Teva Pharmaceuticals CR, s.r.o.
Tel: +420 251007111

Magyarország

Teva Gyógyszergyár Zrt.
Tel.: +36 12886400

Danmark

Teva Denmark A/S
Tlf.: +45 44985511

Malta

Teva Pharmaceuticals Ireland
L-Irlanda
Tel: +44 2075407117

Deutschland

TEVA GmbH
Tel: +49 73140208

Nederland

Teva Nederland B.V.
Tel: +31 8000228400

Eesti

UAB Teva Baltics Eesti filiaal
Tel: +372 6610801

Norge

Teva Norway AS
Tlf: +47 66775590

Ελλάδα

TEVA HELLAS A.E.
Τηλ: +30 2118805000

Österreich

ratiopharm Arzneimittel Vertriebs-GmbH
Tel: +43 1970070

España

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

Polska

Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 223459300

France

Teva Santé
Tél: +33 155917800

Portugal

Teva Pharma - Produtos Farmacêuticos, Lda.
Tel: +351 214767550

Hrvatska

Pliva Hrvatska d.o.o.
Tel: +385 13720000

România

Teva Pharmaceuticals S.R.L.
Tel: +40 212306524

Ireland

Teva Pharmaceuticals Ireland
Tel: +44 2075407117

Slovenija

Pliva Ljubljana d.o.o.
Tel: +386 15890390

Ísland

Alvogen ehf.
Sími: +354 5222900

Slovenská republika

TEVA Pharmaceuticals Slovakia s.r.o.
Tel: +421 257267911

Italia

Teva Italia S.r.l.
Tel: +39 028917981

Suomi/Finland

Teva Finland Oy
Puh/Tel: +358 201805900

Κύπρος

TEVA HELLAS A.E.

Ελλάδα

Τηλ: +30 2118805000

Sverige

Teva Sweden AB

Tel: +46 42121100

Latvija

UAB Teva Baltics filiāle Latvijā

Tel: +371 67323666

United Kingdom (Northern Ireland)

Teva Pharmaceuticals Ireland

Ireland

Tel: +44 2075407117

Ova uputa je zadnji puta revidirana u mjesecu GGGG.

Ostali izvori informacija

Detaljne informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove:

<http://www.ema.europa.eu>.

Uputa o lijeku: Informacije za bolesnika

BiResp Spiromax 320 mikrograma/9 mikrograma prašak inhalata budezonid/ formoterolfumarat dihidrat

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego što počnete uzimati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.
- Ovaj je lijek propisan samo vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi

1. Što je BiResp Spiromax i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete primjenjivati BiResp Spiromax
3. Kako primjenjivati BiResp Spiromax
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati BiResp Spiromax
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je BiResp Spiromax i za što se koristi

BiResp Spiromax sadrži dvije različite djelatne tvari: budezonid i formoterolfumarat dihidrat.

- Budezonid pripada skupini lijekova pod nazivom „kortikosteroidi” poznati i kao „steroidi”. Djeluje smanjenjem i sprječavanjem oticanja i upale u vašim plućima i pomaže Vam da lakše dišete.
- Formoterolfumarat dihidrat pripada skupini lijekova pod nazivom „dugodjelujući agonisti β_2 -adrenoceptora” ili „bronhodilatatori”. Djeluje opuštanjem mišića Vaših dišnih puteva. To će pomoći da se otvore dišni putevi i olakšati Vam disanje.

Primjena lijeka BiResp Spiromax indicirana je samo za odrasle i adolescente u dobi od 12 i više godina.

Liječnik Vam je propisao ovaj lijek za liječenje astme ili kronične opstruktivne plućne bolesti (KOPB).

Astma

Kada se koristi za astmu, liječnik će Vam propisati BiResp Spiromax zajedno sa zasebnim „inhalatorom za brzo ublažavanje simptoma” poput salbutamola.

- Svakodnevno koristite BiResp Spiromax. To će pomoći u sprječavanju pojavljivanja simptoma astme kao što su nedostatak zraka i zviždanje u plućima.
- Koristite svoj „inhalator za brzo ublažavanje simptoma” kad nastupe simptomi astme, kako biste olakšali ponovno disanje.

Nemojte koristiti BiResp Spiromax 320/9 mikrograma kao „inhalator za brzo ublažavanje simptoma”.

Kronična opstruktivna plućna bolest (KOPB)

KOPB je dugotrajna plućna bolest dišnih puteva u plućima koja je često uzrokovana pušenjem cigareta. Simptomi uključuju nedostatak zraka, kašalj, nelagodu u prsima i iskašljavanje sluzi. BiResp Spiromax također se može koristiti za liječenje simptoma teškog KOPB-a samo u odraslih.

2. Što morate znati prije nego počnete primjenjivati BiResp Spiromax

Nemojte primjenjivati BiResp Spiromax ako

ste alergični na budezonid, formoterolfumarat dihidrat, ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6).

Upozorenja i mjere opreza

Obratite se svom liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri prije nego primijenite BiResp Spiromax ako:

- ste dijabetičar,
- imate infekciju pluća.
- imate visok krvni tlak ili ste ikad imali probleme sa srcem (uključujući neravnomjerne otkucaje srca, vrlo brz puls, suženje arterija ili zatajenje srca).
- imate tegobe sa štitnjačom ili nadbubrežnom žlijezdom.
- imate snižene razine kalija u krvi.
- imate teške jetrene tegobe.
- redovito pijete alkohol.

Ako ste uzimali tablete steroida za astmu ili KOPB, Vaš liječnik može smanjiti broj tableta koje uzimate nakon što počnete koristiti BiResp Spiromax. Ako ste dulje vrijeme uzimali tablete steroida, Vaš liječnik će možda zatražiti da redovito obavljate krvne pretrage. Kod smanjenja uzimanja tableta steroida, možda ćete se općenito loše osjećati iako će se simptomi u vašem prsištu ublažiti. Možda ćete imati simptome poput začepljenog nosa ili curenja iz nosa, slabosti ili bolova u zglobovima ili mišićima i osipa (ekcem). Ako Vam smeta bilo koji od tih simptoma ili se pojave simptomi poput glavobolje, umora, mučnine ili povraćanja, molimo **odmah** se obratite svojem liječniku. Možda ćete trebati uzimati i druge lijekove ako se kod Vas pojave simptomi alergije ili artritisa. Trebate razgovarati sa svojim liječnikom ako Vas brine trebate li nastaviti s uzimanjem inhalatora BiResp Spiromax.

Vaš liječnik može razmotriti dodavanje tableta steroida vašem redovitom liječenju, ako imate bolest poput infekcije u prsnoj koži ili prije operacije.

Obratite se liječniku u slučaju zamućenog vida ili drugih poremećaja vida.

Djeca

Nemojte davati ovaj lijek djeci mlađoj od 12 godina.

Drugi lijekovi i BiResp Spiromax

Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove.

Posebice recite svojem liječniku ili ljekarniku ako uzimate bilo koji od sljedećih lijekova:

- beta-blokatore (poput atenolola ili propranolola za visok krvni tlak ili srčanu bolest), uključujući kapi za oči (poput timolola za glaukom).
- oksitocin koji se daje trudnicama za izazivanje porođaja.
- lijekove za liječenje ubrzanih ili neravnomjernih otkucaja srca (poput kinidina, dizopiramida, prokainamida i terfenadina).
- lijekove poput digoksina koji se često koriste za liječenje zatajenja srca.
- diuretike poznate i pod nazivom 'tablete za izmokranje' (poput furosemida). Koriste se za liječenje visokog krvnog tlaka.
- steroidne tablete koje uzimate na usta (poput prednizolona).
- ksantinske lijekove (poput teofilina ili aminofilina). Oni se često koriste u liječenju astme.
- ostale bronhodilatatore (poput salbutamola).
- triciklične antidepresive (poput amitriptilina) i antidepresiv nefazodon.

- antidepresive poput inhibitora monoamin oksidaze i onih sa sličnim svojstvima (poput antibiotika furazolidona i kemoterapijskog lijeka prokarbazina).
- fenotiazinske antipsihotike (poput klorpromazina i proklorperazina).
- lijekove nazvane „inhibitori HIV-proteaze” (poput ritonavira) za liječenje infekcije virusom koji izaziva imunodeficienciju u ljudi (HIV; engl. *Human Immunodeficiency Virus*).
- lijekove za liječenje infekcija (poput ketokonazola, itrakonazola, vorikonazola, pozakonazola, klaritromicina i telitromicina).
- lijekove za liječenje Parkinsonove bolesti (poput levodope).
- lijekove za liječenje tegoba sa štitnjačom (poput levotiroksina).

Neki lijekovi mogu povećati učinke lijeka BiResp Spiromax i ako uzimate takve lijekove (uključujući neke lijekove za HIV: ritonavir, kobicistat), vaš liječnik će vas možda htjeti pažljivo pratiti.

Ako se bilo što od gore navedenog odnosi na Vas ili niste sigurni, prije uporabe lijeka BiResp Spiromax razgovarajte sa svojim liječnikom, ljekarnikom ili medicinskom sestrom.

Također obavijestite svojeg liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru ako ćete primiti opću anesteziju zbog kirurškog ili stomatološkog zahvata kako biste pomogli smanjiti rizik od interakcija s anestetikom koji ćete primiti.

Trudnoća i dojenje

- Ako ste trudni ili dojite, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, obratite se svom liječniku, ljekarniku ili medicinsku sestru za savjet prije nego uzmete BiResp Spiromax - NEMOJTE koristiti ovaj lijek ako Vam to ne odredi vaš liječnik.
- Ako zatrudnite tijekom uzimanja lijeka BiResp Spiromax, NEMOJTE prestati s primjenom lijeka BiResp Spiromax, ali se **odmah** javite svojem liječniku.

Upravljanje vozilima i strojevima

BiResp Spiromax vjerojatno neće utjecati na Vašu sposobnost upravljanja vozilima, alatima ili strojevima.

BiResp Spiromax sadrži laktozu

Laktoza je vrsta šećera koji se nalazi u mlijeku. Ako Vam je liječnik rekao da ne podnosite neke šećere, obratite se liječniku prije uzimanja ovog lijeka.

3. Kako primjenjivati BiResp Spiromax

Uvijek primijenite ovaj lijek točno onako kako Vam je rekao Vaš liječnik, ljekarnik ili medicinska sestra. Provjerite sa svojim liječnikom, ljekarnikom ili medicinskom sestrom ako niste sigurni.

- Bitno je primjenjivati BiResp Spiromax svakodnevno, čak i ako trenutno nemate simptome astme ili KOPB-a.
- Ako primjenjujete BiResp Spiromax za astmu, Vaš liječnik će tražiti redovitu kontrolu vaših simptoma.

Astma

Svakodnevno koristite BiResp Spiromax. To će pomoći u sprječavanju pojavljivanja simptoma astme.

Preporučena doza:

Odrasli (s 18 godina i više)

1 inhalacija (potisak), dvaput dnevno, uzeti ujutro i navečer.

Vaš liječnik može povećati dozu na 2 inhalacije, dvaput dnevno.

Ako su vaši simptomi dobro kontrolirani, liječnik od Vas može zatražiti da lijek primjenjujete jednom dnevno.

Adolescenti (s 12 godina i više)

1 inhalacija dvaput dnevno.

Vaš liječnik pomoći će Vam u zbrinjavanju astme i prilagodit će dozu ovog lijeka na najnižu dozu kojom se postiže kontrola astme. Ako Vaš liječnik smatra da trebate nižu dozu od one koja je dostupna iz Vašeg inhalatora BiResp Spiromax, liječnik Vam može propisati zamjenski inhalator koji sadrži iste djelatne tvari kao Vaš BiResp Spiromax, no s nižom dozom kortikosteroida. Ako su Vaši simptomi dobro kontrolirani, liječnik od Vas može zatražiti da lijek primjenjujete jednom dnevno. Međutim, nemojte prilagođavati broj inhalacija koje je propisao Vaš liječnik bez prethodnog savjetovanja sa svojim liječnikom.

Za liječenje simptoma astme, kad se oni pojave, primjenjujte zasebni „inhalator za brzo ublažavanje simptoma”.

Uvijek imajte pri ruci „inhalator za brzo ublažavanje simptoma” i primjenjujte ga za ublažavanje iznenadnih napadaja nedostatka zraka i zviždanja u plućima. Nemojte koristiti BiResp Spiromax za liječenje tih simptoma astme. Važno je da sa svojim liječnikom raspravite primjenu inhalatora BiResp Spiromax kako biste spriječili pojavu simptoma astme; koliko često vježbate ili koliko često ste izloženi alergenima može utjecati na liječenje koje Vam je propisano.

Kronična opstruktivna plućna bolest (KOPB)

Preporučena doza:

Samo za odrasle (s 18 godina i više):

- 1 inhalacija dvaput dnevno, uzeti ujutro i navečer.

Vaš liječnik može Vam propisati i drugi bronhodilatirajući lijek, primjerice antikolinergik (poput tiotropina ili ipratropij bromida) za liječenje KOPB.

Priprema Vašeg novog inhalatora BiResp Spiromax

Prije **prve primjene** novog inhalatora BiResp Spiromax, trebate ga pripremiti za primjenu na sljedeći način:

- otvorite vrećicu od folije tako što ćete je potrgati na mjestu ureza na vrhu vrećice od folije i izvadite inhalator.
- provjerite indikator doze kako biste se uvjerali da inhalator sadrži 60 inhalacija.
- zapišite datum otvaranja vrećice od folije na naljepnicu inhalatora
- nemojte tresti inhalator prije primjene.

Kako inhalirati

Svaki puta kada trebate inhalirati, postupite u skladu s dolje navedenim uputama.

1. Držite svoj inhalator s poluprozirnim poklopcem umetka za usta u boji crvenog vina prema dolje.



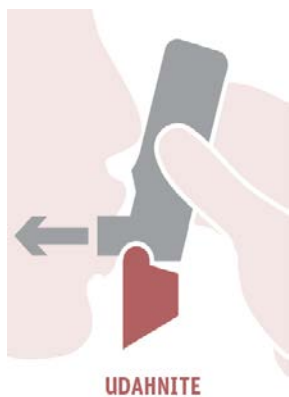
2. Otvorite poklopac nastavka za usta zakretanjem prema dolje dok se ne začuje glasan škljocaj. Vaš lijek je aktivno baždaren. Vaš inhalator sada je spreman za primjenu.



3. Lagano izdahnite (dokle god vam je ugodno). Nemojte izdisati u inhalator.

4. Stavite nastavak za usta između zuba. Nemojte gristi nastavak za usta. Nastavak za usta obavijte usnama. Pazite da ne blokirate otvor za zrak.

Udahnite kroz usta što dublje i što jače možete.



5. Izvadite inhalator iz usta. Kod uzimanja inhalacije možda ćete osjetiti okus.

6. Zadržite dah 10 sekundi ili koliko god možete izdržati.

7. **Zatim lagano izdahnite** (nemojte izdisati u inhalator). **Zatvorite poklopac nastavka za usta.**



Ako ćete uzimati drugu inhalaciju, ponovite korake od 1 do 7.

Isperite usta vodom nakon inhaliranja svake doze i ispljunite.

Ne pokušavajte rastavljati inhalator, ukloniti ili zakretati poklopac nastavka za usta, on je pričvršćen za inhalator i ne smije se skidati. Nemojte koristiti Spiromax ako je oštećen ili ako se nastavak za usta odvojio od inhalatora Spiromax. Nemojte otvarati i zatvarati poklopac nastavka za usta, osim ako se ne spremate uzeti inhalaciju.

Čišćenje Vašeg inhalatora Spiromax

Spiromax održavajte suhim i čistim.

Po potrebi možete obrisati nastavak za usta inhalatora Spiromax nakon primjene suhom krpom ili rupčićem.

Kada početi s primjenom novog inhalatora Spiromax

- Indikator doze upućuje Vas koliko doza (inhalacija) je još preostalo u Vašem inhalatoru, počevši od 60 inhalacija kad je pun i završavajući s 0 (nula) inhalacija kad je prazan.



- Indikator doze na stražnjoj strani uređaja pokazuje broj preostalih inhalacija kao parne brojeve. Razmaci između parnih brojeva predstavljaju neparan broj preostalih inhalacija.
- Za preostale inhalacije od 20 naniže do '8', '6', '4', '2', brojevi se prikazuju crvenom bojom na bijeloj pozadini. Kad se brojevi u prozorčiću zacrvene, morate se javiti svojem liječniku i nabaviti novi inhalator.

Napomena:

- Nastavak za usta i dalje će se oglašavati „klikom” iako je Spiromax prazan.
- Ako otvorite i zatvorite nastavak za usta bez uzimanja inhalacije, indikator doze će to ipak registrirati kao odbrojavanje. Ta će se doza zadržati na sigurnom unutar inhalatora za primjenu u

trenutku uzimanja sljedeće inhalacije. Nije moguće slučajno uzimanje dodatne količine lijeka ili dvostruke doze u istoj inhalaciji.

- Nastavak za usta stalno držite zatvorenim osim ako se ne spremate uzeti inhalaciju.

Važne informacije o astmi ili simptomima KOPB-a

Ako osjećate da Vam nedostaje zraka ili da Vam zviždi u plućima tijekom primjene inhalatora BiResp Spiromax, trebate nastaviti s primjenom inhalatora BiResp Spiromax, no ipak se što prije javite svojem liječniku jer će Vam možda biti potrebno dodatno liječenje.

Odmah se javite svojem liječniku ako:

- se pogorša Vaše disanje ili se noću često budite zbog nedostatka ili zviždanja u plućima..
- ujutro osjetite stezanje u prsnom košu ili stezanje u prsnom košu traje dulje nego obično.

Ti znakovi mogu značiti da astma ili KOPB kod Vas nisu adekvatno kontrolirani i da Vam je možda **odmah** potrebno drukčije ili dodatno liječenje.

Kad su simptomi astme dobro kontrolirani, Vaš liječnik će možda smatrati da je prikladno postupno smanjivati dozu lijeka BiResp Spiromax.

Ako primijenite više lijeka BiResp Spiromax nego što biste trebali

Važno je da svoju dozu uzimate prema nalogu Vašeg liječnika. Ne smijete prekoračiti propisanu dozu bez savjetovanja s liječnikom.

Ako primijenite više lijeka BiResp Spiromax nego što biste trebali, obratite se za savjet svojem liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.

Najčešći simptomi koji se mogu pojaviti, kad koristite veću količinu lijeka BiResp Spiromax nego što biste trebali, su drhtanje, glavobolja ili brzi otkucaji srca.

Ako ste zaboravili primijeniti BiResp Spiromax

Ako ste zaboravili uzeti dozu, uzmite je čim se sjetite. Međutim, **nemojte** uzeti dvostruku dozu kako biste nadoknadili zaboravljenu dozu. Ako je uskoro vrijeme za Vašu sljedeću dozu, jednostavno primijenite sljedeću dozu u uobičajeno vrijeme.

Ako se javi zviždanje u plućima ili Vam nedostaje zraka ili se pojave drugi simptomi napadaja astme, **primijenite 'inhalator za brzo ublažavanje simptoma'**, a zatim zatražite liječnički savjet.

Ako prestanete primjenjivati BiResp Spiromax-a

Nemojte prekinuti s primjenom vašeg inhalatora bez prethodnog javljanja liječniku.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se svom liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, i ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti u svakoga.

Ako vam se dogodi išta od navedenog, prekinite s primjenom lijeka BiResp Spiromax i odmah se javite liječniku:

Rijetke nuspojave: mogu se javiti kod do 1 na 1 000 osoba

- Oticanje lica, posebice oko usta (jezik i/ili grlo i/ili otežano gutanje) ili koprivnjača u kombinaciji s otežanim disanjem (angioedem) i/ili iznenadni osjećaj nesvjestice. To može značiti da imate alergijsku reakciju koja može uključivati osip i svrbež.

- Bronhospazam (stezanje mišića u dišnim putevima koje uzrokuje zviždanje i nedostatak zraka). Ako zviždanje nastupi iznenada nakon primjene ovog lijeka prekinite s njegovom primjenom i **odmah** se javite liječniku (pogledajte u nastavku).

Vrlo rijetke nuspojave: mogu se javiti kod do 1 na 10 000 osoba

- Iznenadno, neočekivano i akutno zviždanje i/ili nedostatak zraka neposredno nakon primjene inhalatora (također se naziva 'paradoksalni bronhospazam'). Ako se pojavi bilo koji od ovih simptoma **odmah prekinite s primjenom lijeka BiResp Spiromax** i primijenite svoj „inhalator za brzo ublažavanje simptoma“, ako ga imate. **Odmah** se javite svojem liječniku jer će Vam može biti potrebna promjena liječenja.

Ostale moguće nuspojave:

Često: mogu se javiti kod do 1 na 10 osoba

- Palpitacije (osjećaj lupanja srca), drhtanje ili tresavica. Ako se ti učinci pojave, obično su blagi i nestanu kad nastavite s primjenom lijeka BiResp Spiromax.
- Kandidijaza (gljivična infekcija) usne šupljine. Manje je vjerojatna ako nakon primjene lijeka isperete usta vodom.
- Blaga grlobolja, kašalj i promuklost.
- Glavobolja.
- Upala pluća (infekcija pluća) u bolesnika s KOPB-om (česta nuspojava)

Obavijestite svog liječnika ako se pri primjeni lijeka BiResp Spiromax pojavi bilo koja od sljedećih nuspojava - može se raditi o simptomima infekcije pluća:

- vrućica ili zimica
- pojačano lučenje sluzi, promjena boje sluzi
- pojačan kašalj ili otežano disanje.

Manje često: mogu se javiti kod do 1 na 100 osoba

- Osjećaj nemira, nervoze, uznemirenosti, tjeskobe ili ljutnje
- Poremećaj spavanja
- Osjećaj omaglice
- Mučnina
- Brzi otkucaji srca
- Modrice na koži
- Grčevi mišića
- Zamućen vid.

Rijetke:

- Snižene razine kalija u krvi
- Neravnomjerni otkucaji srca.

Vrlo rijetke:

- Depresija
- Promjene ponašanja, posebice u djece
- Bol ili stezanje u prsima (angina pectoris)
- Poremećaj električnog sustava srca koji ne uzrokuje simptome (produljenje QTc-interval)
- Povišena razina šećera (glukoze) u krvi, kada je napravljena pretraga krvi
- Promjene u osjetu okusa, poput neugodnog okusa u ustima
- Promjene krvnog tlaka.

Inhalirani kortikosteroidi mogu utjecati na normalno stvaranje steroidnih hormona u Vašem tijelu, posebice ako dulje vrijeme primjenjujete visoke doze. Ti učinci uključuju:

- Promjene mineralne gustoće kostiju (stanjivanje kostiju)
- Očnu mrenu (zamućenje očne leće)

- Glaukom (povišen očni tlak)
- Usporavanje brzine rasta u djece i adolescenata
- Učinak na nadbubrežnu žlijezdu (malu žlijezdu smještenu neposredno pokraj bubrega). Simptomi supresije nadbubrežne žlijezde mogu biti umor, slabost, želučane tegobe uključujući mučninu, povraćanje, bol i proljev, potamnijela koža i gubitak težine.

Ti učinci pojavljuju se vrlo rijetko i mnogo je manja vjerojatnost njihove pojave kod uzimanja udahnutih kortikosteroida nego kod uzimanja tableta kortikosteroida.

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi.

Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: **navedenog u Dodatku V**. Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati BiResp Spiromax

- Ovaj lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.
- Ovaj lijek ne smije se upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na kutiji ili na naljepnici Vašeg inhalatora iza oznake „Rok valjanosti“ ili „EXP“. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.
- Ne čuvati na temperaturi iznad 25°C. **Poklopac nastavka za usta držite zatvorenim nakon skidanja folije.**
- **Upotrijebite unutar 6 mjeseci nakon skidanja folije.** Koristite naljepnicu na inhalatoru da zapišete datum kad ste otvorili vrećicu od folije.
- Nikada nemojte nikakve lijekove baciti u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što BiResp sadrži

- Djelatne tvari su budesonid i formoterolfumarat dihidrat. Jedna primijenjena (inhalirana) doza sadrži 320 mikrograma budesonida i 9 mikrograma formoterolfumarat dihidrata. To odgovara odmjerenjanoj dozi od 400 mikrograma budesonida i 12 mikrograma formoterolfumarat dihidrata.
- Drugi sastojak je laktoza hidrat, koja sadrži proteine mlijeka (pogledajte dio 2 pod „BiResp Spiromax sadrži laktozu“).

Kako BiResp Spiromax izgleda i sadržaj pakiranja

BiResp Spiromax je prašak inhalata.

Svaki inhalator BiResp Spiromax sadrži 60 inhalacija i ima bijelo tijelo s poluprozirnim poklopcem nastavka za usta boje crvenog vina.

Pakiranja s 1, 2 i 3 inhalatora. Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet

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

Proizvođač

Norton (Waterford) Limited
Unit 27/35, IDA Industrial Park, Cork Road, Waterford, Irska

Za sve informacije o ovom lijeku, obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

België/Belgique/Belgien

Teva Pharma Belgium N.V./S.A./AG
Tél/Tel: +32 38207373

Lietuva

UAB Teva Baltics
Tel: +370 52660203

България

Тева Фарма ЕАД
Тел.: +359 24899585

Luxembourg/Luxemburg

Teva Pharma Belgium N.V./S.A./AG
Belgique/Belgien
Tél/Tel: +32 38207373

Česká republika

Teva Pharmaceuticals CR, s.r.o.
Tel: +420 251007111

Magyarország

Teva Gyógyszergyár Zrt.
Tel.: +36 12886400

Danmark

Teva Denmark A/S
Tlf.: +45 44985511

Malta

Teva Pharmaceuticals Ireland
L-Irlanda
Tel: +44 2075407117

Deutschland

TEVA GmbH
Tel: +49 73140208

Nederland

Teva Nederland B.V.
Tel: +31 8000228400

Eesti

UAB Teva Baltics Eesti filiaal
Tel: +372 6610801

Norge

Teva Norway AS
Tlf: +47 66775590

Ελλάδα

TEVA HELLAS A.E.
Τηλ: +30 2118805000

Österreich

ratiopharm Arzneimittel Vertriebs-GmbH
Tel: +43 1970070

España

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

Polska

Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 223459300

France

Teva Santé
Tél: +33 155917800

Portugal

Teva Pharma - Produtos Farmacêuticos, Lda.
Tel: +351 214767550

Hrvatska

Pliva Hrvatska d.o.o.
Tel: +385 13720000

România

Teva Pharmaceuticals S.R.L.
Tel: +40 212306524

Ireland

Teva Pharmaceuticals Ireland
Tel: +44 2075407117

Slovenija

Pliva Ljubljana d.o.o.
Tel: +386 15890390

Ísland

Alvogen ehf.
Sími: +354 5222900

Slovenská republika

TEVA Pharmaceuticals Slovakia s.r.o.
Tel: +421 257267911

Italia

Teva Italia S.r.l.
Tel: +39 028917981

Suomi/Finland

Teva Finland Oy
Puh/Tel: +358 201805900

Κύπρος

TEVA HELLAS A.E.

Ελλάδα

Τηλ: +30 2118805000

Sverige

Teva Sweden AB

Tel: +46 42121100

Latvija

UAB Teva Baltics filiāle Latvijā

Tel: +371 67323666

United Kingdom (Northern Ireland)

Teva Pharmaceuticals Ireland

Ireland

Tel: +44 2075407117

Ova uputa je zadnji puta revidirana u mjesecu GGGG.

Ostali izvori informacija

Detaljne informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove:

<http://www.ema.europa.eu>.