

ЗБИРЕН ИЗВЕШТАЈ ЗА ОСОБИНИТЕ НА ЛЕКОТ

1. ИМЕ НА ЛЕКОТ

DuoResp Spiromax (ДуоРесп Спиромакс) 320 микрограми/9 микрограми прашок за инхалирање

2. КВАЛИТАТИВЕН И КВАНТИТАТИВЕН СОСТАВ

Една испорачана доза (дозата која излегува од апликаторот за уста) содржи 320 микрограми будезонид и 9 микрограми формотерол фумарат дихидрат.

Тоа одговара на одмерена доза од 400 микрограми будезонид и 12 микрограми формотерол фумарат дихидрат.

Експципиенси со познато дејство:

Една доза содржи околу 10 милиграми лактоза (во форма на монохидрат).

За комплетниот список на помошни состојки, видете дел 6.1.

3. ФАРМАЦЕВТСКА ФОРМА

Прашок за инхалирање.

Бел прашок.

4. КЛИНИЧКИ ПОДАТОЦИ

4.1 Терапевтски индикации

Астма

ДуоРесп Спиромакс е индициран за редовно лекување на астма кај возрасни и адолесценти (на возраст од 12 години и постари), кога е соодветно користење на комбинација (инхалациски кортикостероид и β_2 -адренорецепторен агонист со долго дејство):

- кај пациенти кои не се соодветно контролирани со инхалациски кортикостероиди и со инхалациски β_2 -адренорецепторни агонисти со кратко дејство што се употребуваат „по потреба“.

или

- кај пациенти кои веќе се соодветно контролирани со употреба на инхалациски кортикостероиди и β_2 -адренорецепторни агонисти со долго дејство.

ХОББ

ДуоРесп Спиромакс е индициран кај возрасни на возраст од 18 години и постари за симптоматско лекување на пациенти со хронична обструктивна белодробна болест (ХОББ) со присилен експираторен волумен за 1 секунда (FEV_1) < 70% од предвидената нормала (после бронходилататор) и анамнеза на повторливи егзацербации, кои имаат изразени симптоми и покрај редовната терапија со бронходилататори со долго дејство.

4.2 Дозирање и начин на употреба

Дозирање

Астма



ДуоРесп Спиромакс не е наменет за почетно лекување на астма.
ДуоРесп Спиромакс не е соодветен за лекување на возрасни пациенти само со блага форма на астма.

Дозирањето со лекот ДуоРесп Спиромакс е индивидуално и мора да се прилагоди на сериозноста на болеста. Тоа треба да се има предвид не само при започнување на лекувањето со комбинирани лекови, туку и при прилагодување на дозата за одржување. Ако за некој пациент е потребна друга комбинација на доза во однос на оние што се достапни во комбинираниот инхалатор, мора да му се пропишат соодветни дози на β_2 -адренорецепторни агонисти и/или кортикостероиди во посебни инхалатори.

Кога симптомите на астма се контролирани, може да се размисли за постепено намалување на дозата на ДуоРесп Спиромакс. Лекарот кој го пропишал лекот/лицето кое пружа здравствена заштита мора редовно да врши повторна процена на пациентот за да се одржи оптималната доза на лекот ДуоРесп Спиромакс. Дозата мора да се титрира до најниската доза при која се одржува ефективна контрола на симптомите.

Кога е соодветно титрирање на дозата до пониска јачина од онаа која е достапна во инхалаторот ДуоРесп Спиромакс, потребна е замена со друг комбиниран лек со фиксна доза на будезонид и формотерол fumarate, кој содржи пониска доза на инхалациски кортикостероид. Кога долготрајната контрола на симптомите се одржува со најниската препорачана доза, тогаш следниот чекор може да вклучи пробна терапија само со инхалациски кортикостероид.

Пациентите мора да се советуваат секогаш со себе да носат уште еден инхалатор со брзодејствуваачки бронходилататор за итно ублажување на симптомите.

Препорачани дози:

Возрасни (на возраст од 18 години и постари): 1 инхалација по двапати дневно. На некои пациенти може да им бидат потребни до најмногу 2 инхалации по двапати дневно.

Адолесеенти (на возраст од 12 години и постари): 1 инхалација по двапати дневно.

Пациентите треба редовно да бидат проценувани од нивниот лекар/здравствен работник, за дозирањето на ДуоРесп Спиромакс да остане оптимално. Дозата треба да се титрира до најниска можна доза при која се одржува ефективна контрола на симптомите. Кога се одржува долготрајна контрола на симптомите со најниска препорачана доза, тогаш следниот чекор треба да вклучи пробно инхалирање само на кортикостероид.

Во вообичаената пракса, кога се постигнува контрола на симптомите со режим на дозирање од двапати дневно, титрацијата до најниска ефективна доза би можела да вклучува ДуоРесп Спиромакс даван по еднаш дневно, кога по



мислење на лекарот кој го пропишал, би бил потребен бронходилататор со долго дејство за одржување на контрола.

Зголемената употреба на посебен бронходилататор со брзо дејство укажува на влошена постоечка состојба и бара повторна процена на терапијата за астма.

ДуоРесп Спиромакс 320 микрограми/9 микрограми треба да се употребува само како терапија за одржување. Помала јачина на лекот ДуоРесп Спиромакс е достапна за терапија за одржување и терапија за ублажување на акутните симптоми на астма.

ХОББ:

Препорачани дози:

Возрасни (на возраст од 18 години и постари):
1 инхалација по двапати дневно.

Посебни популации:

Постари пациенти (на возраст ≥ 65 години)

За постари пациенти нема посебни барања за дозирање.

Пациенти со хепатално и ренално оштетување

Нема достапни податоци за употреба на комбиниран лек со фиксна доза на будезонид и формотерол фумарат дихидрат кај пациенти со оштетување на црниот дроб или на бубрезите. Бидејќи будезонид и формотерол примарно се елиминираат преку хепатален метаболизам, може да се очекува зголемена изложеност кај пациенти со тешка хепатална цироза.

Педијатриска популација

Безбедноста и ефикасноста на лекот ДуоРесп Спиромакс кај деца на возраст под 12 години сè уште не се утврдени. Нема достапни податоци.

Овој лек не се препорачува за употреба кај деца на возраст под 12 години.

Начин на употреба

Само за инхалација.

Спиромакс (англ. *Spiromax*) е инхалатор кој се активира со вдишен проток на воздух, што значи дека активните супстанции се доставуваат во дишните патишта кога пациентот вдишува преку апликаторот за уста.

Се покажало дека пациентите со умерена и тешка форма на астма можат да создадат доволна брзина на проток на воздух со вдишување за да може Спиромакс да ја достави терепевтската доза на лекот (видете дел 5.1).

Лекот ДуоРесп Спиромакс мора да се употребува правилно за да се постигне ефективно лекување. Пациентите мора да се предупредат внимателно да го прочитаат упатството за пациентот и да ги следат упатствата за употреба содржани во него.



Употребата на лекот ДуоРесп Спиромакс е во три едноставни чекори: отворете, вдишете и затворете како што е наведено во продолжение.

Отворете: Држете го Спиромакс со капачето на апликаторот за уста на дното и отворете го капачето на апликаторот за уста со свиткување надолу сè додека целосно не се отвори при што се слуша еден клик.

Вдишете: Ставете го апликаторот за уста помеѓу забите така што со усните ќе го опфатите апликаторот за уста, не гризете го апликаторот за уста на инхалаторот. Силно и длабоко вдишете преку апликаторот за уста. Извадете го Спиромакс од устата и задржете го здивот 10 секунди или сè додека е пријатно за пациентот.

Затворете: Полека издишете и затворете го капачето на апликаторот за уста.

Исто така, важно е да се советуваат пациентите да не го тресат инхалаторот пред употреба, да не издишуваат преку Спиромакс и да не ги блокираат отворите за воздух за време на подготовка на чекорот „Вдишете“.

Пациентите, исто така, треба да се советуваат да ја исплакнат устата со вода по инхалацијата (видете дел 4.4).

Пациентот при употреба на ДуоРесп Спиромакс може да почувствува вкус заради ексципиенсот лактоза.

4.3 Контраиндикации

Пречувствителност на активните супстанции или помошните супстанции наведени во дел 6.1.

4.4 Посебни предупредувања и мерки за претпазливост при употреба

Совет за дозирање

Пациентите мора редовно да бидат проценети од лекарот кој им пропишува лекови/лицето кое пружа здравствена заштита за дозата на ДуоРесп Спиромакс да остане оптимална. Дозата мора да се титрира до најниската доза со која се одржува ефективна контрола на симптомите. Откако ќе се постигне контрола на симптомите на астма, може да се размисли за постепено намалување на дозата на ДуоРесп Спиромакс. Кога е соодветно титрирање на дозата до помала јачина од онаа која е достапна со лекот ДуоРесп Спиромакс, потребна е замена со друг комбиниран лек со фиксна доза на будезонид и формотерол фумарат, кој содржи пониска доза на инхалациски кортикостероид.

Важно е редовно проценување на пациентите при постепено намалување на дозата за лекување.

Пациентите мора да се советуваат секогаш со себе да носат инхалатор за итно симптоматско лекување, достапен во секое време, било ДуоРесп Спиромакс (за пациенти со астма кои користат ДуоРесп Спиромакс како терапија за



одржување и терапија за ублажување на симптомите на астма) или посебен брзодејствувачки бронходилататор (за пациенти со астма кои користат ДуоРесп Спиромакс само како терапија за одржување).

Се препорачува дозата постепено да се намалува при прекин на лекувањето. Лекот не смее нагло да се прекине.

Пациентите мора да се потсетат да ја земаат нивната доза за одржување на ДуоРесп Спиромакс според пропишаното, дури и кога немаат симптоми. Профилактичната употреба на лекот ДуоРесп Спиромакс, на пр. пред вежбање, не е испитана. Инхалациите на лекот ДуоРесп Спиромакс за ублажување на симптомите треба да се земаат како одговор на симптомите на астма, но тие не се наменети за редовна профилактика, на пр. пред вежбање. За таа цел, мора да се размисли за употреба на посебен брзодејствувачки бронходилататор.

Влошување на болеста

Сериозни несакани реакции и егзацербации поврзани со астма може да се јават за време на лекувањето со ДуоРесп Спиромакс. Од пациентите треба да се побара да ја продолжат терапијата но да побараат медицинска помош ако симптомите на астма останат неконтролирани или ако се влошат по започнување на лекувањето со лекот ДуоРесп Спиромакс.

Ако пациентите сметаат дека терапијата е неефективна, или ја надминале највисоката препорачана доза на ДуоРесп Спиромакс, мора да побараат совет од лекар (видете дел 4.2). Ненадејното и прогресивното влошување на контролата на астма или ХОББ е потенцијално животозагрозувачко и пациентот треба да подлежи на итна медицинска проценка. Во оваа ситуација, треба да се размисли за потребата за засилена терапија со кортикостероиди, на пр. лекување со перорални кортикостероиди, или антибиотска терапија ако има инфекција.

Пациентите не треба да започнат да употребуваат ДуоРесп Спиромакс за време на егзацербација, или ако имаат значително влошување или акутно влошување на астма.

Системски дејства

Системски дејства можат да се јават при инхалирање на кој било кортикостероид, особено при високи дози пропишани за подолги периоди. Многу е помала веројатноста за појава на тие дејства при лекување со инхалација отколку при перорално земање на кортикостероиди.

Можните системски ефекти вклучуваат Кушинг-ов синдром (англ. *Cushing's syndrome*), Кушингоидни карактеристики (англ. *Cushingoid features*), адrenalна супресија, забавен раст кај деца и адолесценти, намалување на минералната густина на коските, катаракта и глауком и многу поретко, низа психолошки дејства или дејства врз однесувањето вклучувајќи психомоторна хиперактивност, нарушување на сонот, анксиозност, депресија или агресија (особено кај деца) (видете дел 4.8).

Визуелни нарушувања

Визуелни нарушувања може да се забележат со системска и локална употреба на кортикостероиди. Ако пациентот јавува симптоми како што се заматен вид или други нарушувања на видот, пациентот треба да се упати до офталмолог за проценка на можните причини кои може да вклучуваат катаракта, глауком или ретки болести како централна серозна хориоретинопатија (англ. *central serous chorioretinopathy, CSCR*) кои биле пријавени по употреба на системски и локални кортикостероиди.

Дејства врз густината на коските

Мора да се земат предвид потенцијалните дејства врз густината на коските, особено кај пациенти кои примаат високи дози за време на подолг период, а кои истовремено имаат ризик-фактори за остеопороза.

Долгорочните испитувања со инхалациски будезонид кај возрасни при дневна доза од 800 микрограми (одмерена доза) не покажале значајни дејства врз минералната густина на коските. Нема достапни информации за дејството на повисоки дози на комбинирана терапија со фиксна доза на будезонид/формотерол фумарат дихидрат.

Адренална функција

Терапијата со дополнителни системски стероиди или инхалациски будезонид не треба одеднаш да се прекине.

Продолжената терапија со високи дози на инхалациски кортикостероиди, особено повисоки од препорачаните дози, исто така, може да доведе до клинички значајна адренална супресија. Затоа, покритието со дополнителен системски кортикостероид треба да се земе предвид за време на стрес, како што се тешки инфекции или елективен хируршки зафат. Брзото намалување на дозата на стероиди може да предизвика акутна адренална криза. Симптомите и знаците кои можат да се видат кај акутна адренална криза можат да бидат на некој начин нејасни но, можат да вклучат анорексија, абдоминална болка, губење на тежина, замор, главоболка, гадење, повраќање, намалено ниво на свест, напади, хипотензија и хипогликемија.

Парадоксален бронхоспазам

По дозирањето, може да се јави парадоксален бронхоспазам, со непосредно зголемување на свирењето и недостаток на здив. Ако пациентот доживее парадоксален бронхоспазам, ДуоРесп Спиромакс треба веднаш да се прекине, пациентот треба да биде оценет и да се започне нова алтернативна терапија, доколку е потребно. Парадоксалниот бронхоспазам одговара на инхалациски бронходилататор со брзо дејство и треба веднаш да се лекува (видете дел 4.8).

Премин од перорална терапија

Доколку постои причина за претпоставка дека адреналната функција е оштетена од претходна системска стероидна терапија, треба да се внимава при префрлање на пациентите на комбинирана терапија на фиксна доза на будезонид/формотерол фумарат.



Придобивките од терапијата со инхалациски будезонид обично ја намалуваат потребата од перорални стероиди, но пациентите кои се префрлаат од перорални стероиди можат да останат со ризик за оштетување на адреналната резерва во текот на значително долго време.

Заздравувањето може да трае долго време по прекин на терапијата со перорален стероид и затоа пациентите кои зависат од перорален стероид префрлени на инхалациски будезонид можат да останат со ризик од оштетена адренална функција значително долго време. Во вакви околности треба редовно да се следи функцијата на хипоталамично-хипофизно-адренортикалната (HPA) оска.

При преминот од перорална терапија на комбинирана терапија со фиксна доза на будезонид/формотерол фумарат ќе дојде до општо намалено системско дејство на стероидите, што може да доведе до појава на симптоми на алергија или артритични симптоми како ринитис, егзем и болка во мускулите и зглобовите. Во овие случаи, мора да се започне специфично лекување. Мора да се посомнева на општ недоволен гликокортикостероиден ефект, ако во ретки случаи се појават симптоми како што се замор, главоболка, гадење и повраќање. Во овие случаи, понекогаш е потребно привремено зголемување на дозата на пероралните гликокортикостероиди.

Орални инфекции

За намалување на ризикот од орофарингеална кандидијаза, пациентот мора да се упати да ја плакне устата со вода по инхалирање на дозата. Ако се развие орофарингеална кандидијаза, пациентите, исто така, мора да ја плакнат устата со вода по инхалирање по потреба.

Педијатриска популација

Се препорачува редовно да се следи висината на деца кои подолго време примаат терапија со инхалациски кортикостероиди. Ако растот е забавен, терапијата треба повторно да се процени со цел да се намали дозата на инхалацискиот кортикостероид на најниска доза при која се одржува ефективна контрола на астмата, доколку е можно. Придобивките од терапијата со кортикостероиди и можните ризици по супресија на растот мора внимателно да се измерат. Покрај тоа, пациентот треба да се упати на педијатриски респираторен специјалист.

Ограничените податоци од долготрајни испитувања покажуваат дека повеќето деца и адолесценти лекувани со инхалациски будезонид на крајот ќе ја постигнат нивната возрасна целна висина. Меѓутоа, забележано е почетно минливо намалување на растот (околу 1 cm). Ова обично се случува во текот на првата година од лекувањето.

Популација со ХОББ

Не постојат достапни податоци од клинички испитувања за ДуоРесп Спиромакс кај пациенти со ХОББ со FEV₁ пред бронходилататор > 50% од предвидената нормала и со FEV₁ пост-бронходилататор < 70% од предвидената нормала (видете дел 5.1).

Пневмонија

Зголемување на инциденцијата на пневмонија, вклучувајќи пневмонија што бара хоспитализација, била забележана кај пациенти со ХОББ кои примале инхалациски кортикостероиди. Постојат некои показатели за зголемување на ризикот од пневмонија со зголемување на дозата на стероид, но не било убедливо докажано во тек на сите испитувања.

Не постојат убедливи клинички докази за интра-класни разлики во големината на ризикот од пневмонија меѓу инхалациските кортикостероидни производи.

Лекарите треба внимателно да следат можен развој на пневмонија кај пациенти со ХОББ земајќи предвид дека клиничките манифестации на таквите инфекции се преклопуваат со симптомите на егзацербации на ХОББ. Ризик-факторите за пневмонија кај пациенти со ХОББ вклучуваат тековно пушење, постара возраст, низок индекс на телесна маса (BMI) и тежок облик на ХОББ.

Интеракција со други лекови

Мора да се избегнува истовремено лекување со итраконазол, ритонавир или други силни инхибитори на CYP3A4 (видете дел 4.5). Ако тоа не е можно, временскиот интервал помеѓу давањето на лекови кои стапуваат во интеракција мора да биде колку што е можно подолг. Кај пациенти кои земаат силни инхибитори на CYP3A4, не се препорачува комбинирана терапија со фиксна доза на будезонид/формотерол фумарат.

Претпазливост кај посебни болести

Комбинацијата со фиксна доза на будезонид/формотерол фумарат дихидрат мора внимателно да се употребува кај пациенти со тиротоксикоза, феохромоцитом, дијабетес мелитус, нелекувана хипокалемија, хипертрофична опструктивна кардиомиопатија, идиопатска субвалвуларна аортна стеноза, сериозна хипертензија, аневризма, или други сериозни кардиоваскуларни нарушувања, како исхемично срцево заболување, тахиаритмии или сериозна срцева слабост.

Мора да се внимава при лекување на пациенти со продолжен QTc-интервал. Формотеролот може да предизвика продолжување на QTc-интервалот.

Потребата од инхалациски кортикостероиди и дозата на инхалациски кортикостероиди мора да биде повторно проценета кај пациенти со активна или латентна туберкулоза на белите дробови, габични или вирусни инфекции на дишните патишта.

Мора да се размисли за дополнителна контрола на гликоза во крвта кај пациенти со дијабетес.

β_2 -адренорецепторни агонисти

Високите дози на β_2 -адренорецепторните агонисти можат да предизвикаат потенцијално сериозна хипокалемија. Истовремено лекување со β_2 -



адренорецепторни агонисти и лекови кои можат да предизвикаат хипокалемија или да го засилат хипокалемискиот ефект, пр. деривати на ксантин, стероиди и диуретици, може да придонесе за можен хипокалемиски ефект на β_2 -адренорецепторните агонисти.

Лекувањето со β_2 -адренорецепторни агонисти може да доведе до зголемување на нивото на инсулин, слободни масни киселини, глицерол и кетонски тела во крвта.

Се препорачува посебна претпазливост кај нестабилна астма со променлива употреба на бронходилататори за итно симптоматско лекување, кај акутна тешка астма бидејќи постоечкиот ризик може да биде зголемен од хипоксија и при други состојби при кои е зголемена веројатноста за појава на хипокалемија. Во вакви околности се препорачува да се следи нивото на серумски калиум.

Експципиенси

Овој лек содржи лактоза. Пациентите со ретки наследни проблеми како неподносливост на галактоза, целосен недостаток на лактаза, или малапсорпција на гликоза и галактоза, не смеат да го земаат овој лек.

4.5 Интеракција со други лекови и други форми на интеракција

Фармакокинетски интеракции

Силните CYP3A4-инхибитори (пр. кетоназол, итраконазол, вориконазол, посаконазол, кларитромицин, телитромицин, нефазодон и инхибитори на ХИВ-протеаза) веројатно значително ќе го зголемат нивото на будезонид во плазмата, па затоа истовремена употреба мора да се избегнува. Доколку тоа не е можно, временскиот интервал помеѓу давање на инхибиторот и будезонид треба да биде колку што е можно подолг (видете дел 4.4).

Силниот инхибитор на CYP3A4, кетоназол, 200 mg еднаш дневно, го зголемил плазматското ниво на истовремено перорално употребен будезонид (еднократна доза 3 mg) за просечно шестпати. Кога кетоназол бил даден 12 часа по будезонид, концентрацијата во просек се зголемила само трипати, покажувајќи дека растојанието на времето на давање може да го намали зголемувањето на нивото во плазмата. Ограничените податоци за оваа интеракција за високи дози на инхалациски будезонид покажуваат дека може да дојде до значителни зголемувања на нивоата во плазмата (во просек четирипати) ако итраконазол, во доза од 200 mg еднаш дневно, се дава истовремено со инхалациски будезонид (еднократна доза од 1000 микрограми).

Истовременото лекување со CYP3A-инхибитори, вклучително и производи кои содржат кобицстат, се очекува да го зголеми ризикот од системски несакани дејства. Комбинацијата треба да се избегнува, освен доколку придобивките го надминуваат ризикот од системски кортикостероидни несакани дејства, при што пациентите треба да се следат за системски кортикостероидни несакани дејства.

Фармакодинамски интеракции

β -адренергичните блокатори можат да го ослабат или да го инхибираат дејството на формотерол. Комбинираната терапија на фиксна доза на будезонид и формотерол фумарат дихидрат не смее да се дава заедно со β -адренергични блокатори (вклучително и капки за очи), освен ако постојат убедливи причини.

Истовременото лекување со хинидин, дизопирамид, прокаинамид, фенотиазин, антихистаминици (терфенадин) и трициклични антидепресиви може да го продолжи QTc-интервалот и да го зголемат ризикот од вентрикуларни аритмии.

Освен тоа, L-Dopa, L-тироксин, окситоцин и алкохол можат да ја нарушат срцевата подносливост на β_2 -симпатомиметиците.

Истовремено лекување со инхибитори на моноаминооксидаза, како и лекови со слични особини како фуразолидон и прокарбазин, може да поттикне хипертензивни реакции.

Постои зголемен ризик од аритмии кај пациенти кои истовремено примаат анестезија со халогенирани јаглеводороди.

Истовремената употреба на други β -адренергични лекови и антихолинергични лекови може да има потенцијално адитивен бронходилататорен ефект.

Хипокалемијата може да ја зголеми склоноста кон аритмии кај пациенти кои се лекуваат со гликозиди на дигиталис.

Не е забележана интеракција на будезонид и формотерол со други лекови кои се употребуваат за лекување на астма.

Педијатриска популација

Испитувања за интеракции биле спроведени само кај возрасни.

4.6 Плодност, бременост и доење

Бременост

Нема достапни клинички податоци за бремености изложени на комбинирана терапија со фиксна доза на будезонид и формотерол фумарат дихидрат или истовремено лекување со формотерол и будезонид. Податоците од испитување на ембриофеталниот развој кај стаорци, не покажале докази за никакви дополнителни дејства од комбинацијата.

Нема соодветни податоци за употреба на формотерол кај бремени жени. Во репродуктивни испитувања кај животни, формотерол при многу високи нивоа на системско изложување предизвикал несакани дејства (видете дел 5.3).

Податоците добиени од приближно 2000 изложени бремености не укажуваат на зголемен тератоген ризик од употреба на инхалациски будезонид. Во испитувања кај животни, гликокортикостероидите покажале дека предизвикуваат малформации (видете дел 5.3). Овој ефект веројатно не е значаен за луѓето при употреба на препорачани дози.



Со испитувањата на животни, исто така, е утврдена вмешаност на прекумерни пренатални нивоа на гликокортикостероиди во зголемените ризици за забавен интраутерин раст, кардиоваскуларни заболувања кај возрасни и трајни промени во густината на гликокортикоидните рецептори, искористување на невротрансмитерите и однесување при изложување на дози под тератогениот опсег на дози.*

За време на бременост, комбинирана терапија со фиксна доза на будезонид и формотерол фумарат дихидрат може да се употребува само ако придобивките се поголеми од потенцијалните ризици. Треба да се употребува најниската ефективна доза на будезонид потребна за одржување на соодветна контрола на астмата.

Доење

Будезонид се излучува во мајчиното млеко. Меѓутоа, при терапевтски дози не се очекуваат ефекти врз доенчето. Не е познато дали формотерол се излучува во мајчиното млеко кај луѓето. Во млекото кај стаорци се откриени мали количества на формотерол. Може да се земе предвид употреба на комбинирана терапија на будезонид и формотерол фумарат дихидрат во фиксна доза кај доилки само ако очекуваната придобивка за мајката е поголема од каков било можен ризик за детето.

Плодност

Нема достапни податоци за потенцијалните дејства на будезонид врз плодната. Репродуктивните испитувања врз животни со формотерол во некои случаи покажале намалена плодност кај машките стаорци при висока системска изложеност (видете дел 5.3).

4.7 Влијание врз способноста за управување со моторни возила и ракување со машини

ДуоРесп Спиромакс не влијае или има незначително влијание врз способноста за управување со моторни возила и ракување со машини.

4.8 Несакани дејства

Преглед на безбедносен профил

Бидејќи ДуоРесп Спиромакс содржи и будезонид и формотерол, може да се појави ист профил на несакани дејства кој е забележен за овие две супстанции. Не е забележана зголемена инциденција на несакани дејства по истовремена употреба на двете состојки. Најчестите заеднички несакани дејства се фармаколошки предвидливи несакани дејства при терапија со β_2 -адренорецепторни агонисти, како што се тремор и палпитации. Овие несакани дејства се благи и обично исчезнуваат за неколку дена на лекувањето. Во 3-годишно клиничко испитување со будезонид и ХОББ, модринки на кожата и пневмонија се јавиле со зачестеност од 10% и 6%, соодветно, во споредба со плацебо групата каде што се јавиле со зачестеност од 4% и 3% ($p < 0,001$ и $p < 0,01$, соодветно).

Табеларен приказ на несакани дејства

Несаканите дејства, кои биле поврзани со будезонид или формотерол, се наведени во продолжение и се распоредени според класификација на органски системи и зачестеност. Зачестеноста е дефинирана како: многу чести ($\geq 1/10$), чести ($\geq 1/100$ и $< 1/10$), помалку чести ($\geq 1/1000$ и $< 1/100$), ретки ($\geq 1/10000$ и $< 1/1000$), многу ретки ($< 1/10000$) и непознати (не можат да бидат проценети од достапните податоци).

Класификација на органски системи	Зачестеност	Несакано дејство
Инфекции и инфестации	Чести	Кандидијаза на орофаринкс, пневмонија (кај пациенти со ХОББ)
Нарушувања на имунолошкиот систем	Ретки	Непосредни и одложени реакции на пречувствителност, пр. егзантем, уртикарија, пруритус, дерматитис, ангиоедем и анафилактична реакција
Ендокринолошки нарушувања	Многу ретки	Кушинг-ов синдром, адренална супресија, забавен раст, намалување на минералната густина на коските
Нарушувања на метаболизмот и исхраната	Ретки	Хипокалемија
	Многу ретки	Хипергликемија
Психијатриски нарушувања	Помалку чести	Агресија, психомоторна хиперактивност, вознемиреност, нарушувања на сонот
	Многу ретки	Депресија, промени во однесувањето (главно кај деца)
Нарушувања на нервниот систем	Чести	Главоболка, тремор
	Помалку чести	Вртоглавица



	Многу ретки	Нарушувања на вкусот
Нарушувања на очите	Многу ретки	Катаракта и глауком
	Помалку чести	Заматен вид (видете дел 4.4)
Срцеви нарушувања	Чести	Палпитации
	Помалку чести	Тахикардија
	Ретки	Срцеви аритмии, пр. атријална фибрилација, суправентрикуларна тахикардија, екстрасистоли
	Многу ретки	Ангина пекторис. Продолжување на QTc-интервал
Васкуларни нарушувања	Многу ретки	Варирање на крвниот притисок
Респираторни, торакални и медијастинални нарушувања	Чести	Блага иритација во грлото, кашлање, дисфонија вклучувајќи засипнатост
	Ретки	Бронхоспазам
	Многу ретки	Парадоксален бронхоспазам
Гастроинтестинални нарушувања	Помалку чести	Гадење

Нарушувања на кожата и поткожното ткиво	Помалку чести	Модринки
Нарушувања на мускулоскелетното и сврзното ткиво	Помалку чести	Грчеви на мускулите

Опис на избрани несакани дејства

Кандидијазата на орофарингсот се должи на наталожување на активната супстанција. Со советување на пациентот да ја плакне устата со вода по секоја доза, ризикот ќе се сведе на минимум. Кандидијазата на орифарингсот обично дава одговор на локално антифунгално лекување без потреба од прекинување на инхалацискиот кортикостероид. Ако се јави орофарингеална кандидијаза, пациентите, исто така, мора да ја плакнат устата со вода по секоја инхалација, по потреба.

Парадоксален бронхоспазам може да се јави многу ретко, кај помалку од 1 на 10000 луѓе, со моментално засилување на свирењето во белите дробови и недостаток на воздух по дозирањето. Парадоксалниот бронхоспазам дава одговор на инхалациски бронходилататори со брзо дејство и мора веднаш да се лекува. ДуоРесп Спиромакс мора веднаш да се прекине, пациентот мора да се прегледа и да се започне заменска терапија, доколку е потребно (видете дел 4.4.).

Може да се јават системски дејства на инхалациски кортикостероиди, особено при високи дози пропишани за подолги периоди. Има помала веројатност за појава на овие дејства при употреба на инхалациски кортикостероиди, отколку при перорални кортикостероиди. Можните системски ефекти опфаќаат Кушинг-ов синдром, Кушингоидни карактеристики, адренална супресија, забавен раст кај деца и адолесценти, намалување на минералната густина на коските, катаракта и глауком. Може да дојде и до зголемена подложност на инфекции и нарушување на способноста за прилагодување на стрес. Најверојатно ефектите зависат од дозата, времето на изложување, истовремено и претходно изложување на стероиди и индивидуална чувствителност.

Лекувањето со β_2 -аденорецепторни агонисти може да доведе до зголемување на нивото на инсулин, слободни масни киселини, глицерол и кетонски тела во крвта.

Пријавување на несакани дејства

После добивањето на одобрение за лекот, важно е пријавување на несаканите дејства. Со тоа се овозможува континуирано следење на односот придобивка и ризик од лекот. Од здравствените работници се бара да го пријават секој сомнеж за несакано дејство на лекот. Несаканите реакции од лековите може да ги пријавите во Националниот центар за фармаковигиланца при Агенцијата за лекови и медицински средства (ул. Св. Кирил и Методиј бр. 54 кат 1) или по електронски пат преку веб-страната на Агенцијата <http://malmed.gov.mk/>.

4.9 Предозирање

Предозирањето со формотерол најверојатно би предизвикало ефекти типични за β_2 -адренорецепторни агонисти: тремор, главоболка, палпитации. Во изолирани случаи се пријавени симптоми како тахикардија, хипергликемија, хипокалемија, продолжен QTc-интервал, аритмија, гадење и повраќање. Може да биде индицирано супортивно и симптоматско лекување. Доза од 90 микрограми дадена во рок од три часа кај пациенти со акутна бронхијална опструкција не довела до безбедносни прашања.

Не се очекува дека акутно предозирање со будезонид, дури и при прекумерни дози, ќе претставува клинички проблем. Кога се употребува хронично и во прекумерни дози, може да се појават системски гликокортикостероидни дејства, како хиперкортицизам и адренална супресија.

Ако терапијата со ДуоРесп Спиромакс мора да се прекине заради предозирање со компонента формотерол во лекот, мора да се земе предвид примена на соодветна терапија со инхалациски кортикостероид.

5. ФАРМАКОЛОШКИ ПОДАТОЦИ

5.1 Фармакодинамски својства

Фармакотерапевтска група: Лекови за опструктивни болести на дишните патишта, адренергици и други лекови за опструктивни болести на дишните патишта.

АТС код: R03AK07

Механизам на дејство и фармакодинамски ефекти

ДуоРесп Спиромакс содржи формотерол и будезонид, кои имаат различни начини на дејство и покажуваат адитивни ефекти во смисла на намалување на егзацербациите на астма.

Будезонид

Будезонид е гликокортикостероид кој кога се инхалира има антиинфламаторно дејство во дишните патишта кое зависи од дозата, што доведува до ублажување на симптомите и намалување на егзацербациите на астма. Инхалацискиот будезонид има помалку сериозни несакани дејства од системските кортикостероиди. Не е познат точниот механизам одговорен за антиинфламаторниот ефект на гликокортикостероидите.

Формотерол

Формотерол е селективен β_2 -адренорецепторен агонист кој кога се инхалира доведува до брза и долготрајна релаксација на бронхијалните мазни мускули кај пациенти со реверзибилна опструкција на дишните патишта. Бронходилататорниот ефект зависи од дозата, со почеток на дејството во рок 1 - 3 минути. Времетраењето на ефектот е најмалку 12 часа по единечна доза.

Клиничка ефикасност и безбедност

Астма

Терапија за одржување со будезонид/формотерол

Клиничките испитувања кај возрасни покажале дека со додавање на формотерол на будезонид се подобруваат симптомите на астма и се подобрува белодробната функција, а се намалуваат егзацербациите.

Во две 12-неделни испитувања, ефектот на комбинацијата будезонид/формотерол врз белодробната функција бил еднаков на оној на слободна комбинација на будезонид и формотерол и се покажал како поголем од оној само на будезонид. Во сите лекувани групи по потреба се употребувале β_2 -адренорецепторни агонисти со кратко дејство. Немало знаци на намалување на антиастматичниот ефект со текот на времето.

ХОББ

Во две 12-месечни испитувања кај пациенти со сериозна ХОББ, бил проценет ефектот врз функцијата на белите дробови и стапката на егзацербација (дефинирана како лекување со перорални стероиди и/или лекување со антибиотици и/или хоспитализации). При вклучување во испитувањето медијаната на FEV_1 изнесувала 36% од предвидената нормала. Средната вредност на бројот на годишни егзацербации (како што се погоре дефинирани) била значително намалена при лекување со комбинација на будезонид/формотерол споредено со лекување само со формотерол или плацебо (средна стапка 1,4 споредено со 1,8 - 1,9 кај групата на плацебо/формотерол). Средната вредност на бројот на денови на лекување со перорални кортикостероиди/пациенти во текот на 12 месеци била благо намалена во групата лекувана со комбинација на будезонид/формотерол (7 - 8 дена/пациент/годишно во споредба со 11 - 12 и 9 - 12 дена кај групите на плацебо, односно формотерол). За промените на параметрите на функцијата на белите дробови, како што е FEV_1 , лекувањето со комбинацијата будезонид/формотерол не било супериорно во однос на лекувањето само со формотерол.

Брзина на максимален инспираторен проток низ инхалаторот Спиромакс

Било спроведено рандомизирано, отворено испитување со плацебо кај деца и адолесценти со астма (на возраст 6 - 17 години), возрасни со астма (на возраст 18 - 45 години), возрасни со хронична опструктивна белодробна болест (ХОББ - на возраст > 50 години) и здрави доброволци (на возраст 18 - 45 години) за процена на брзината на максималниот инспираторен проток (англ. *peak inspiratory flow rate, PIFR*) и други поврзани инхалаторни параметри по инхалација од инхалаторот Спиромакс (кој содржи плацебо) споредено со инхалација од инхалатор со повеќе дози сув прашок (кој содржи плацебо) кој веќе е достапен на пазарот. Влијанието на интензивната обука за техниката на инхалација на брзината и волуменот на инхалација од инхалаторот со сув прашок, исто така, била проценета кај овие групи на испитаници. Податоците од испитувањето покажале дека без оглед на возраста и сериозноста на постечката болест, децата, адолесцентите и возрасните со астма како и пациенти со ХОББ можеле да постигнат брзини на инспираторен проток низ инхалаторот Спиромакс слични на оние постигнати низ инхалаторот кој содржи повеќе дози сув прашок што е достапен на пазарот. Средната вредност PIFR

постигната од страна на пациенти со астма или ХОББ изнесувала над 60 L/min, а тоа е брзина на проток при која се знае дека двата испитувани инхалатори ослободуваат споредливи количества на лекот во белите дробови. Многу мал број на пациенти имале PIFR под 40 L/min; во случај кога PIFR бил под 40 L/min изгледа дека немало групирање по возраст или сериозност на заболувањето.

5.2 Фармакокинетика

Апсорпција

Се покажало дека комбинацијата на фиксна доза на будезонид и формотерол и соодветните монокомпоненти се биеквивалентни во однос на системско изложување на будезонид, односно формотерол. Покрај тоа, била забележана малку зголемена супресија на кортизол по давање на комбинација на фиксна доза во споредба со монокомпоненти. Се смета дека разликата нема влијание врз клиничката безбедност.

Нема доказ за фармакокинетски интеракции помеѓу будезонид и формотерол.

Фармакокинетските параметри на соодветните супстанции биле споредливи по давање на будезонид и формотерол како монокомпоненти или како комбинација на фиксна доза. За будезонид, AUC бил благо повишен, брзината на апсорпција била поголема и максималната плазматска концентрација била повисока по давање на фиксна комбинација. Максималната плазматска концентрација на формотерол била слична по давање на фиксна комбинација. Инхалираниот будезонид се апсорбира брзо, а максималната концентрација во плазмата се постигнува во рок од 30 минути по инхалација. Во испитувањата, средната вредност на таложење во белите дробови на будезонид по инхалација на прашок преку инхалатор се движела од 32% до 44% од испорачаната доза. Системската биорасположливост изнесувала околу 49% од испорачаната доза. Кај деца на возраст 6 - 16 години, таложењето во белите дробови е во ист опсег како кај возрасни за истата применета доза. Не се утврдени соодветните концентрации на лекот во плазмата.

Инхалираниот формотерол се апсорбира брзо, а максималната концентрација во плазмата се постигнува во рок од 10 минути по инхалацијата. Во испитувањата, средната вредност на таложење на формотерол во белите дробови по инхалација преку инхалатор со сув прашок се движела од 28% до 49% од испорачаната доза. Системската биорасположливост изнесувала околу 61% од испорачаната доза.

Дистрибуција

Врзувањето за протеините во плазмата изнесува околу 50% за формотерол и 90% за будезонид. Волуменот на дистрибуција изнесува околу 4 L/kg за формотерол и 3 L/kg за будезонид. Формотерол се инактивира со реакции на конјугација (се создаваат активни О-деметирирани и деформирирани метаболити, но тие главно се сметаат за инаktivирани конјугати). Будезонид претрпува значителен степен (приближно 90%) на биотрансформација во тек на првиот премин низ црниот дроб до метаболити со ниска гликостероидна активност. Гликокортикоидната активност на главните метаболити, 6-бета-хидроксидезонид и 16-алфа-



хидроксипреднизолон е помала од 1% од активноста на будезонид. Нема индикации за какви било метаболични интеракции или реакции на истиснување помеѓу формотерол и будезонид.

Елиминација

Поголем дел од дозата на формотерол се метаболизира во црниот дроб, по што следува елиминација преку бубрезите. По инхалација, од 8% до 13% од испорачаната доза на формотерол се излачува неметаболизирана во урината. Формотерол има висок системски клиренс (приближно 1,4 L/min), а полувремето на елиминација во просек изнесува 17 часа.

Будезонид се елиминира со метаболизирање главно катализирано со ензимот CYP3A4. Метаболитите на будезонид се елиминираат преку урината како такви или во конјугирана форма. Само занемарливи количества на непроменет будезонид се откриени во урината. Будезонид има висок системски клиренс (приближно 1,2 L/min), а полувремето на елиминација од плазмата по i.v. дозирање во просек изнесува 4 часа.

Фармакокинетски и фармакодинамски однос(и)

Фармакокинетиката на будезонид или формотерол кај деца и пациенти со слабост на бубрезите е непозната. Изложувањето на будезонид и формотерол може да биде зголемено кај пациенти со заболување на црниот дроб.

Фармакокинетски профил на лекот ДуоРесп Спиромакс

Во фармакокинетските испитувања со и без блокада со активен јаглен, лекот ДуоРесп Спиромакс бил проценет со споредба со друг одобрен инхалациски лек кој содржи комбинација на фиксна доза на исти активни супстанции, будезонид и формотерол, а се покажал како еднаков и во смисла на системска изложеност (безбедност) и во таложење во белите дробови (ефикасност).

Линеарност/Нелинеарност

Системската изложеност на будезонид и на формотерол е во линеарна врска со применетата доза.

5.3 Претклинички податоци за сигурноста

Токсичноста забележана во испитувања на животни со будезонид и формотерол, давани во комбинација или посебно, биле ефекти поврзани со прекумерна фармаколошка активност.

Во испитувања на репродукцијата кај животни, се покажало дека кортикостероидите како будезонид предизвикуваат малформации (расцеп на непце, скелетни малформации). Меѓутоа, овие експериментални резултати на животни не се сметаат за значајни за луѓето при употреба на препорачани дози. Репродуктивните испитувања кај животни со формотерол покажале дека плодноста на мажјаците стаорци е донекаде намалена при голема системска изложеност и губење на фетусот при имплантација, како и намалено рано постнатално преживување и тежина при породување при значајно повисоки системски изложувања од оние постигнати во тек на клиничка употреба.

Меѓутоа, овие експериментални резултати кај животни, изгледа дека не се значајни за луѓето.

6. ФАРМАЦЕВТСКИ ПОДАТОЦИ

6.1 Список на помошни состојки

Лактоза монохидрат (која содржи млечни протеини).

6.2 Инкомпатибилност

Нема.

6.3 Рок на употреба

3 години.

По отворање на фолијата: 6 месеци.

6.4 Посебни мерки за претпазливост при чување

Да не се чува на температура над 25°C.

Капачето на апликаторот за уста да се чува затворено по вадење на фолијата.

6.5 Природа и содржина на пакување

Инхалаторот има бела боја со полупрозирно капаче на апликаторот за уста со боја на црвено вино. Деловите на инхалаторот што се допираат до слузницата или лекот се изработени од акрилонитрил бутадиен стирен (ABS), полиетилен (PE) и полипропилен (PP).

Еден инхалатор содржи 60 дози и е обвиткан со фолија.

Големина на пакување: 1 инхалатор/кутија.

6.6 Упатство за употреба/ракување

Каков било неискористен медицински производ или отпаден материјал треба да биде отстранет согласно локалните прописи.

7. ПОДАТОЦИ ЗА НОСИТЕЛОТ НА РЕШЕНИЕТО ЗА ПРОМЕТ

ПЛИВА ДООЕЛ Скопје
ул. Никола Парапунов бб 1000 Скопје
Р. Северна Македонија

8. БРОЈ НА РЕШЕНИЕТО ЗА СТАВАЊЕ ВО ПРОМЕТ

11-5498/1

9. ДАТУМ НА ПРВОТО РЕШЕНИЕ ЗА СТАВАЊЕ ВО ПРОМЕТ

26.01.2016

10. ДАТУМ НА ПОСЛЕДНАТА РЕВИЗИЈА НА ТЕКСТОТ

Јули 2022 година

