

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Budesonide/Formoterol Cipla 160 mikrogramů/4,5 mikrogramu/dávka suspenze k inhalaci v tlakovém obalu

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna podaná dávka (uvolněná přes náustek) obsahuje:

160 mikrogramů budesonidu/stlačení a 4,5 mikrogramu dihydrátu formoterol-fumarátu/stlačení. To odpovídá odměřené dávce 200 mikrogramů budesonidu/stlačení a 6 mikrogramů dihydrátu formoterol-fumarátu/stlačení.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Suspenze k inhalaci v tlakovém obalu.

Bílá suspenze v hliníkové nádobce opatřené bílým dávkovačem s hnědou krytkou proti prachu.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Chronická obstrukční plicní nemoc (CHOPN)

Budesonide/Formoterol Cipla je indikován u dospělých pacientů od 18 let k symptomatické léčbě chronické obstrukční plicní nemoci s usilovnou vitální kapacitou za 1 sekundu ($FEV_1 < 70 \%$ normální předpovědní hodnoty (po bronchodilataci) a s anamnézou exacerbace bez ohledu na pravidelnou bronchodilatační léčbu (viz též bod 4.4).

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

CHOPN

Doporučená dávka:

Dospělí: 2 stlačení dvakrát denně

Všeobecné informace

Zvláštní skupiny pacientů

U starších pacientů nejsou žádné zvláštní požadavky na úpravu dávky. U pacientů s poruchou funkce jater nebo ledvin nejsou o použití kombinace budesonid/formoterol (suspenze k inhalaci v tlakovém obalu) k dispozici žádné klinické údaje. Jelikož jsou budesonid a formoterol primárně

eliminovány po metabolizaci v játrech, je možné očekávat zvýšenou expozici u pacientů s těžkou cirhózou jater.

Pediatrická populace

Nejsou žádné relevantní údaje o použití přípravku Budesonide/Formoterol Cipla 160 mikrogramů/4,5 mikrogramu k symptomatické léčbě CHOPN u dětí ve věku 11 let a mladších nebo u dospívajících mezi 12 a 17 lety věku.

Cesta podání

Inhalační podání.

Instrukce ke správnému používání přípravku Budesonide/Formoterol Cipla

Po stlačení přípravku Budesonide/Formoterol Cipla se velkou rychlostí uvolní z nádoby určitý objem suspenze. Když pacient inhaluje přes náustek ve stejnou chvíli jako stlačí inhalátor, dostanou se látky do dýchacích cest současně s vdechnutým vzduchem.

Pacientům, kteří mají nebo pravděpodobně budou mít potíže s koordinací stlačení inhalátoru a inhalací, se obvykle doporučuje používat k inhalacím přípravku Budesonide/Formoterol Cipla (suspenze k inhalaci v tlakovém obalu) inhalační nástavec (např. *AeroChamber Plus Flow Vu* nebo *AeroChamber Plus*) (viz bod 5.2).

Poznámka: Pacienty je třeba poučit o správném používání inhalátoru a nástavce a péči o ně. Je třeba zkontrolovat jejich techniku inhalace, aby bylo dosaženo optimálního podání inhalovaného léčivého přípravku do plic. Je důležité poučit pacienty, aby dodržovali následující pokyny:

- Pečlivě si přečtěte návod k použití v příbalové informaci, která je přiložena ke každému inhalátoru.
- Jestliže máte používat inhalační nástavec, pečlivě si přečtěte návod k použití, který je přiložen ke každému inhalačnímu nástavci.
- Jestliže se vysoušedlo, které je umístěno uvnitř fóliového obalu ve vlastním sáčku, z tohoto sáčku vysype, inhalátor nepoužívejte.
- Alespoň 5 sekund před užitím dávky inhalátor dobře protřepejte, aby se obsah nádoby řádně promísil.
- Pokud je inhalátor nový, nebo nebyl používán déle než týden, nebo spadnul na zem, pak před podáním dávky stlačte inhalátor dvakrát směrem do vzduchu.
- Sejměte kryt náustku.
- Držte inhalátor ve svislé poloze.
- Umístěte náustek do úst. Začněte se pomalu a hluboce nadechovat ústy a přitom stlačte pevně nádobku inhalátoru, aby došlo k uvolnění léčiva. Pokračujte v nádechu a pak zadržte dech na dobu asi 10 sekund nebo na tak dlouho, jak je to příjemné. Inhalace se současným stlačením nádoby inhalátoru zajišťuje, že se léčivé látky dostanou do plic.
- Protřepejte inhalátor a postup opakujte.
- Po použití nasadte zpět kryt náustku.
- Po inhalaci předepsané dávky si vypláchněte ústa a vodu vyplivněte. Tak snížíte na minimum riziko vzniku orofaryngeální kandidózy.
- Náustek inhalátoru čistěte pravidelně, alespoň jedenkrát týdně, pomocí čistého suchého hadříku.
- Nenamáčejte inhalátor ve vodě.

4.3 Kontraindikace

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

4.4 Zvláštní upozornění a zvláštní opatření pro použití

Upozornění k dávkování

Pacienti mají být poučeni, aby měli úlevovou medikaci vždy k dispozici.

Pacientům má být připomenuto, aby užívali udržovací dávku přípravku Budesonide/Formoterol Cipla tak, jak jim bylo předepsáno, a to i v případě, že nemají příznaky základního onemocnění.

Aby se minimalizovalo riziko orofaryngeální kandidové infekce (viz bod 4.8), je třeba poučit pacienty, aby si po inhalaci dávky vyplachovali ústa vodou.

Nedoporučuje se přerušovat léčbu přípravkem Budesonide/Formoterol Cipla bez dohledu lékaře.

Zhoršení onemocnění

Jestliže se pacientovi zdá, že léčba není účinná, musí vyhledat lékaře. Náhlé nebo progredující zhoršování CHOPN je potenciálně život ohrožující a pacient se musí bezodkladně podrobit lékařskému vyšetření. V této situaci je třeba zvážit, zda je nutné zintenzivnění léčby kortikosteroidy, např. nasazením perorálních kortikosteroidů nebo léčba antibiotiky, je-li zjištěna infekce.

Převedení z perorální léčby

Existuje-li jakýkoli důvod k podezření, že v důsledku předchozí léčby systémovými steroidy je snížena funkce nadledvin, je třeba převádět pacienty na léčbu kombinací budesonid/formoterol s opatrností.

Přínosem podávání inhalačního budesonidu by měla být minimální potřeba perorálních steroidů. Avšak pacienti převádění z perorálních steroidů mohou mít sníženou rezervu kůry nadledvin, někdy přetrvávající po značně dlouhou dobu. Obnovení stavu může po ukončení léčby perorálními steroidy trvat značně dlouho, a tedy u pacientů závislých na perorálních steroidech převedených na léčbu inhalačním budesonidem může riziko snížené funkce nadledvin existovat po značně dlouhou dobu. Za takových okolností je třeba pravidelně sledovat funkci osy hypothalamus-hypofýza-nadledviny (HPA).

V průběhu převodu z perorální terapie na budesonid/formoterol bývá obvykle zaznamenáno slabší působení systémových steroidů, což se může projevit alergickými či artritickými příznaky, jako je např. rhinitida, ekzém a bolest svalů a kloubů. V těchto případech je třeba zahájit specifickou léčbu. Obecně lze uvažovat o nedostatečném účinku glukokortikosteroidů v těch vzácných případech, kdy se objeví příznaky jako je únava, bolest hlavy, nevolnost a zvracení. V těchto případech je někdy nezbytné dočasně zvýšit dávku perorálních glukokortikosteroidů.

Interakce s jinými léčivými přípravky

Je nutné se vyhnout současné léčbě itraconazolem, ritonavirem nebo jinými účinnými inhibitory CYP3A4 (viz bod 4.5). Jestliže to není možné, je nutné co nejvíce prodloužit časový interval mezi podáním interagujících léčiv.

Opatrnost u zvláštních onemocnění

Přípravek Budesonide/Formoterol Cipla je třeba podávat s opatrností pacientům s tyreotoxikózou, feochromocytomem, diabetem mellitem, neléčenou hypokalemií, hypertrofickou obstrukční kardiomyopatií, idiopatickou subvalvulární stenózou aorty, těžkou hypertenzí, aneurysmatem a jinými závažnými kardiovaskulárními poruchami, např. ischemickou chorobou srdeční, tachyarytmií nebo těžkým srdečním selháním.

Opatrně je třeba přistupovat k léčbě pacientů s prodlouženým QTc intervalem. Formoterol sám o sobě může indukovat prodloužení QTc intervalu.

Při podávání vysokých dávek agonistů β_2 -adrenoreceptorů se může vyvinout potenciálně závažná hypokalemie. Současná léčba agonisty β_2 -adrenoreceptorů a léčivými přípravky, které mohou vyvolat hypokalemii nebo potencovat hypokalemický účinek, např. deriváty xantinu, steroidy a diuretika, může vést ke zvýšení možného hypokalemického účinku agonisty β_2 -adrenoreceptorů. Za těchto okolností se doporučuje monitorovat hladiny draslíku v séru.

Pokud jde o všechny agonisty β_2 -adrenoreceptorů, je nutné u diabetických pacientů zvážit dodatečnou kontrolu glykemie.

Potřebu podávat inhalační kortikosteroidy je nutné pečlivě uvážit u pacientů s aktivní nebo latentní formou plicní tuberkulózy, plísňovými a virovými infekcemi respiračního traktu.

Systémové účinky

Všechny inhalační kortikosteroidy mohou mít systémové účinky, zvláště jsou-li podávány ve vysokých dávkách po dlouhou dobu. Výskyt těchto účinků je daleko méně pravděpodobný při inhalačním podávání než při perorálním podávání kortikosteroidů. Mezi možné systémové účinky patří Cushingův syndrom, cushingoidní rysy, suprese kůry nadledvin, růstová retardace u dětí a dospívajících, snížení minerální denzity kostí, katarakta a glaukom. Méně často se může objevit řada účinků na psychiku nebo chování, jako je psychomotorická hyperaktivita, poruchy spánku, úzkost, deprese nebo agrese (zejména u dětí) (viz bod 4.8).

Potenciální vliv na kostní denzitu má být brán v úvahu zejména u pacientů léčených vysokými dávkami přípravku po delší období, u kterých je koexistence rizikových faktorů pro osteoporózu. Dlouhodobé studie podávání inhalačního budesonidu dětem v průměrných denních dávkách 400 mikrogramů (odměřená dávka) nebo dospělým v denních dávkách 800 mikrogramů (odměřená dávka) neprokázaly žádný významný vliv na kostní minerální denzitu. O vlivu vyšších dávek kombinace budesonid/formoterol nejsou k dispozici žádné informace.

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

Funkce nadledvin

Léčba přídatnými systémovými steroidy nemá být ukončena náhle.

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

Paradoxní bronchospasmus

Inhalační léčba obecně může paradoxně vyvolat bronchospasmus s okamžitým zvýšením sípotu a dušnosti těsně po inhalaci. Pokud dojde k projevům paradoxního bronchospasmu, je třeba léčbu přípravkem Budesonide/Formoterol Cipla ihned ukončit, pacienta vyšetřit a pokud je to nezbytné,

zahájit alternativní léčbu. Paradoxní bronchospasmus odpovídá na podávání bronchodilancií s rychlým nástupem účinku a má být léčen okamžitě (viz bod 4.8).

Pacienti s CHOPN

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

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

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

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

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

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Farmakokinetické interakce

Účinné inhibitory CYP3A4 (např. ketokonazol, itrakonazol, vorikonazol, posakonazol, klarithromycin, telithromycin, nefazodon, kobicistat a inhibitory HIV proteázy) pravděpodobně značně zvyšují plazmatické koncentrace budesonidu a je třeba se vyhnout jejich souběžnému podávání. Pokud to není možné, má být časový interval mezi podáním inhibitoru a budesonidu co možná nejdelší (viz bod 4.4).

Účinný inhibitor CYP3A4 ketokonazol v dávce 200 mg jednou denně, zvýšil plazmatické koncentrace souběžně podaného budesonidu perorálně (jednotlivá dávka 3 mg) v průměru šestinásobně. Když byl ketokonazol podán 12 hodin po podání budesonidu, koncentrace se zvýšila v průměru trojnásobně, což ukazuje, že oddálení času podání může snížit zvýšené plazmatické koncentrace. Omezené údaje týkající se této interakce s vysokými dávkami inhalačního budesonidu ukazují, že může dojít ke značnému zvýšení plazmatických koncentrací (v průměru čtyřnásobnému), je-li itrakonazol v dávce 200 mg jednou denně podán souběžně s inhalačním budesonidem (jednotlivá dávka 1 000 µg).

Farmakodynamické interakce

Beta-adrenergní blokátory mohou zeslabit nebo úplně inhibovat účinnost formoterolu. Přípravek Budesonide/Formoterol Cipla nemá proto být podáván společně s beta-adrenergními blokátory (včetně očních kapek), pokud k tomu nejsou vážné důvody.

Současná léčba chinidinem, disopyramidem, prokainamidem, fenothiaziny a tricyklickými antidepresivy může prodlužovat interval QTc, a tak zvyšovat riziko komorových arytmií.

Navíc levodopa, L-thyroxin, oxytocin a alkohol mohou negativně ovlivnit toleranci srdce k β_2 -sympatomimetikům.

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

U pacientů, kterým je současně podávána anestezie halogenovanými uhlovodíky, existuje zvýšené riziko arytmií.

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

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

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

O podávání fixní kombinace budesonid/formoterol nebo souběžném podávání formoterolu a budesonidu těhotným ženám nejsou k dispozici žádné klinické údaje. Data získaná ze studie zaměřené na embryofetální vývoj u potkanů ukazují, že u fixní kombinace není žádný nový dodatečný účinek.

O podávání formoterolu těhotným ženám nejsou k dispozici žádné adekvátní údaje. Při studiích na zvířatech se ukázalo, že formoterol má ve velmi vysokých systémových koncentracích nežádoucí účinky na reprodukci (viz bod 5.3).

Údaje o přibližně 2 000 těhotných žen, kterým byl podáván inhalační budesonid, neukazují žádné zvýšené riziko teratogenity. Ve studiích na zvířatech se ukázalo, že glukokortikosteroidy vyvolávají vznik malformací (viz bod 5.3). Při doporučeném dávkování je toto riziko u lidí nepravděpodobné.

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

Přípravek Budesonide/Formoterol Cipla lze v průběhu těhotenství podávat pouze tehdy, pokud jeho přínos převáží potenciální rizika.

Kojení

Budesonid je vylučován do mateřského mléka. Nicméně, v rozmezí terapeutických dávek se nepředpokládá, že by došlo k ovlivnění kojence. Není známo, zda formoterol přechází do lidského mateřského mléka. Malé množství formoterolu bylo nalezeno v mateřském mléce samic potkanů. O podávání kombinace budesonid/formoterol ženám, které kojí, lze uvažovat pouze tehdy, jestliže očekávaný přínos pro matku je vyšší než jakékoli riziko pro kojené dítě.

Fertilita

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

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Budesonide/Formoterol Cipla nemá žádný nebo má zanedbatelný vliv na schopnost řídit a obsluhovat stroje.

4.8 Nežádoucí účinky

Jelikož budesonid/formoterol (suspenze k inhalaci v tlakovém obalu) obsahuje jak budesonid, tak formoterol, lze očekávat stejný typ a závažnost nežádoucích účinků, jako byly hlášeny u obou léčivých látek. Při současném podávání nebylo zjištěno, že by obě látky vzájemně zvyšovaly riziko nežádoucích účinků. Nejčastější nežádoucí účinky vztahující se k obsaženým léčivým látkám jsou farmakologicky předvídatelné účinky léčby agonisty β_2 -adrenoreceptorů, jako je třes a palpitace. Tyto nežádoucí účinky jsou mírné a obvykle odeznívají během několika dnů léčby.

Nežádoucí účinky, které jsou spojovány s budesonidem nebo formoterolem, jsou uvedeny níže. Frekvence nežádoucích účinků je definována takto: velmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), méně časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$), vzácné ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$), velmi vzácné ($\leq 1/10\,000$) a není známo (z dostupných údajů nelze určit).

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

Kandidové infekce v orofaryngu jsou důsledkem depozice léčivého přípravku. Bude-li pacient poučen, že si má vyplachovat ústa vodou po každé podané dávce, bude toto riziko minimální. Kandidové infekce orofaryngu také dobře reagují na lokální protiplísňovou léčbu, aniž je přitom třeba přerušit léčbu inhalačními kortikosteroidy.

Stejně tak jako při jiné inhalační léčbě se může velmi vzácně vyskytnout paradoxní bronchospasmus, který postihuje méně než 1 pacienta z 10 000. Projevuje se okamžitým zesílením sípotu a dušností bezprostředně po inhalaci. Paradoxní bronchospasmus odpovídá na podání rychle působících inhalačních bronchodilancií a má být léčen okamžitě. Léčba přípravkem Budesonide/Formoterol Cipla má být okamžitě přerušena, pacient má být vyšetřen a, pokud je to nezbytné, má být zahájena alternativní léčba (viz bod 4.4).

U inhalačních kortikosteroidů se mohou objevit systémové účinky, zvláště jsou-li podávány ve vysokých dávkách po dlouhou dobu. Výskyt těchto účinků je daleko méně pravděpodobný při inhalačním podávání než při perorálním podávání kortikosteroidů. Mezi možné systémové účinky patří Cushingův syndrom, cushingoidní rysy, suprese kůry nadledvin, růstová retardace u dětí a dospívajících, snížení minerální denzity kostí, katarakta a glaukom. Může se objevit zvýšená citlivost k infekcím a snížená schopnost adaptace na stres. Tyto účinky jsou pravděpodobně závislé na dávce, době expozice, souběžné a dřívější expozici steroidům a individuální vnímavosti.

Léčba agonisty β_2 -adrenoreceptorů může vést ke zvýšení plazmatických koncentrací insulínu, volných mastných kyselin, glycerolu a ketonů.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím webového formuláře na www.sukl.gov.cz/nezadouciucinky,

případně na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv
Šrobárova 49/48
100 00 Praha 10
e-mail: farmakovigilance@sukl.gov.cz

4.9 Předávkování

Předávkování formoterolem vede pravděpodobně k účinkům typickým pro agonisty β_2 -adrenoreceptorů: třes, bolest hlavy a palpitace. Může se též v ojedinělých případech objevit tachykardie, hypokalemie, hyperglykémie, prodloužení intervalu QTc, arytmie, nauzea a zvracení. Může být indikována podpůrná a symptomatická léčba. Dávka 90 mikrogramů formoterolu podaná během 3 hodin pacientům s akutní bronchokonstrikcí nevyvolala žádné problémy s bezpečností.

Neočekává se, že by akutní předávkování budesonidem, dokonce v nadměrných dávkách, představovalo klinický problém. Při chronickém užívání nadměrných dávek se mohou projevit systémové účinky kortikosteroidů, tj. hyperkorticismus a suprese kůry nadledvin.

Jestliže musí být léčba kombinací budesonid/formoterol vysazována kvůli předávkování formoterolové složky léčivého přípravku, je třeba zvážit vhodná opatření k zajištění léčby inhalačními kortikosteroidem.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

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

ATC kód: R03 AK07

Mechanismus účinku a farmakodynamické účinky

Přípravek Budesonide/Formoterol Cipla obsahuje formoterol a budesonid, které mají různý mechanismus účinku a vykazují aditivní účinky, pokud jde o snížení četnosti exacerbací CHOPN.

Budesonid

Budesonid je glukokortikosteroid a pokud je podáván inhalační cestou má protizánětlivý účinek v dýchacích cestách závislý na dávce, který se projevuje snížením frekvence symptomů a exacerbací CHOPN. Inhalovaný budesonid má méně závažných nežádoucích účinků než systémově podávané kortikosteroidy. Přesný mechanismus protizánětlivého účinku glukokortikosteroidů není znám.

Formoterol

Formoterol je selektivním agonistou β_2 -adrenoreceptorů. Po inhalaci vyvolává rychlou a dlouhodobou relaxaci hladkého svalstva průdušek u pacientů s obstrukcí dýchacích cest. Bronchodilatační účinek je závislý na podané dávce, nastupuje za 1 – 3 minuty po inhalaci. Doba trvání účinku je nejméně 12 hodin po jedné dávce.

Klinická účinnost a bezpečnost

Účinnost a bezpečnost fixní kombinace budesonid/formoterol (suspenze k inhalaci v tlakovém obalu) 160 mikrogramů/4,5 mikrogramu při symptomatické léčbě pacientů s CHOPN byla hodnocena ve dvou 12měsíčních klinických studiích (Studie 001 a 003) a v jedné 6měsíční studii (Studie 002). Ve Studiích 001, 002 a 003 byla porovnávána fixní kombinace budesonid/formoterol (suspenze k inhalaci v tlakovém obalu) 160 mikrogramů/4,5 mikrogramu podávaná ve 2 inhalacích dvakrát denně s odpovídající dávkou dihydrátu formoterol-fumarátu (4,5 mikrogramu, 2 inhalace dvakrát denně). Ve Studii 002 byla fixní kombinace porovnávána s odpovídající dávkou budesonidu (160 mikrogramů, 2 inhalace dvakrát denně).

Ve Studiích 001 a 002 byly primárními cílovými ukazateli hodnota FEV₁ před podáním dávky, hodnota FEV₁ dosažená 1 hodinu po podání dávky a ve Studii 003 byla primárním cílovým ukazatelem exacerbace CHOPN. Pacienti se středně těžkou a těžkou CHOPN zařazení do studie o celkovém počtu 4 887 byli randomizováni do třech studií, přičemž 1 178 pacientům byla podávána kombinace budesonid/formoterol (suspenze k inhalaci v tlakovém obalu) 160 mikrogramů/4,5 mikrogramu. Zařazovacím kritériem ve všech 3 studiích byla hodnota před podáním bronchodilatancia FEV₁ < 50 % normální předpovědní hodnoty. Medián hodnoty FEV₁ po podání bronchodilatancia ve fázi screeningu byl ve sledovaných skupinách 39 % normální předpovědní hodnoty.

Ve Studiích 001 a 002 vykazovala superioritu v hodnotě FEV₁ po podání dávky kombinace budesonid/formoterol (suspenze k inhalaci v tlakovém obalu) 160 mikrogramů/4,5 mikrogramu ke skupině dostávající placebo (průměrné zvýšení 180 ml ve Studii 001, resp. 170 ml ve Studii 002) a v hodnotě FEV₁ před podáním dávky („through“) (průměrné zvýšení 90 ml ve Studii 001, resp. 80 ml ve Studii 002).

Ve Studiích 001 a 002 vykazala v hodnotě FEV₁ po podání dávky kombinace budesonid/formoterol (suspenze k inhalaci v tlakovém obalu) 160 mikrogramů/4,5 mikrogramu také superioritu ke skupině s formoterolem (průměrné zvýšení 30 ml ve Studii 001, resp. 40 ml ve Studii 002) a v hodnotě FEV₁ před podáním dávky („through“) (průměrné zvýšení 40 ml ve Studii 001, resp. 40 ml ve Studii 002).

Ve 12měsíční studii (001) vedlo podávání kombinace budesonid/formoterol (suspenze k inhalaci v tlakovém obalu) 160 mikrogramů/4,5 mikrogramu ke statisticky signifikantním a klinicky významným snížením počtu případů těžkých exacerbací (definovaných jako zhoršení CHOPN vyžadující podání perorálních steroidů a/nebo hospitalizaci). Bylo zaznamenáno snížení poměru exacerbací o 37 % ($p < 0,001$) ve srovnání se skupinou dostávající placebo a snížení poměru exacerbací o 25 % ($p < 0,004$) ve srovnání se skupinou léčenou formoterolem. Podávání kombinace budesonid/formoterol významně snížilo riziko vzniku první těžké exacerbace o 34 % ve srovnání s placebem ($p < 0,001$) a o 23 % ve srovnání s formoterolem ($p = 0,015$).

V obou studiích se ukázalo, že podávání kombinace budesonid/formoterol (suspenze k inhalaci v tlakovém obalu) 160 mikrogramů/4,5 mikrogramu vede také k významnému snížení záchvatů dušnosti, snížení denního počtu užití úlevové medikace, nočního probouzení a zlepšení kvality života ze zdravotního hlediska (měřeného celkovým skóre St. George's Respiratory Questionnaire) ve srovnání s placebem.

Sériová měření hodnoty FEV₁ za 12 hodin byla získána v podmnožině pacientů jak ve Studii 001, tak ve Studii 002. U pacientů léčených kombinací budesonid/formoterol (suspenze k inhalaci v tlakovém obalu) 160 mikrogramů/4,5 mikrogramu byl zjištěn medián doby od užití medikace k nástupu bronchodilatace 5 minut ($> 15\%$ zlepšení hodnoty FEV₁). Maximální zlepšení hodnoty FEV₁ nastalo přibližně do 2 hodin po podání dávky a bronchodilatační účinek po podání dávky trval obecně přes 12 hodin.

Ve druhé 12měsíční studii (003) vedlo podávání kombinace budesonid/formoterol (suspenze k inhalaci v tlakovém obalu) 160 mikrogramů/4,5 mikrogramu ke statisticky významnému snížení počtu exacerbací ve srovnání se skupinou léčenou formoterolem. Zjištěná snížení činila 35 % ($p < 0,001$) v počtu exacerbací a 21 % ve snížení rizika první exacerbace ($p = 0,026$).

Léčba byla dobře tolerována. Hodnocení bezpečnosti v uvedených 3 studiích prokázalo shodný bezpečnostní profil kombinace budesonid/formoterol suspenze s již určenými bezpečnostními profily kombinace budesonid/formoterol prášek k inhalaci a profily inhalačních jednosložkových přípravků obsahujících budesonid nebo formoterol.

Pediatrická populace

Pro symptomatickou léčbu CHOPN u dětí a dospívajících nejsou zaznamenány žádné relevantní případy použití kombinace budesonid/formoterol (suspenze k inhalaci v tlakovém obalu) 160 mikrogramů/4,5 mikrogramu.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Po podávání kombinace budesonid/formoterol (suspenze k inhalaci v tlakovém obalu) 160 mikrogramů/4,5 mikrogramu (dvě nebo čtyři inhalace dvakrát denně) zdravým subjektům po dobu 5 dnů, vzrostly plazmatické koncentrace budesonidu přímo úměrně podané dávce. Index kumulace pro skupinu, které byly podávány dvě inhalace dvakrát denně, činil 1,32 u budesonidu a 1,77 u formoterolu.

Ve studii podání jedné dávky bylo pacientům s CHOPN podáno 12 inhalací kombinace budesonid/formoterol (suspenze k inhalaci v tlakovém obalu) 80 mikrogramů/4,5 mikrogramu (celková dávka 960/54 mikrogramů). Průměrné nejvyšší hodnoty plazmatické koncentrace 3,3 nmol/l budesonidu bylo dosaženo za 30 minut po podání dávky, zatímco nejvyšší hodnoty koncentrace 167 pmol/l formoterolu v plazmě bylo dosaženo rychleji – za 15 minut po podání dávky.

Ve studii podání jedné dávky bylo zdravým dobrovolníkům podáno 8 inhalací kombinace budesonid/formoterol (suspenze k inhalaci v tlakovém obalu) 160 mikrogramů/4,5 mikrogramu (celková dávka 1 280/36 mikrogramů) a kombinace budesonid/formoterol (prášek k inhalaci) 160 mikrogramů/4,5 mikrogramu (celková dávka 1 280/36 mikrogramů). Podáním kombinace budesonid/formoterol (suspenze k inhalaci v tlakovém obalu) se do systémové cirkulace dostalo srovnatelné množství léčivé látky jako při podání kombinace budesonid/formoterol (prášek k inhalaci). Hodnota AUC budesonidové složky pro kombinaci budesonid/formoterol (suspenze k inhalaci v tlakovém obalu) činila 90 % hodnoty srovnávacího přípravku v lékové formě prášku k inhalaci. Hodnota AUC formoterolové složky pro kombinaci budesonid/formoterol (suspenze k inhalaci v tlakovém obalu) činila 116 % hodnoty srovnávacího přípravku v lékové formě prášku k inhalaci.

Ve studii na zdravých dobrovolnících byla porovnávána systémová expozice budesonidu a formoterolu pocházejícím z podávání kombinace budesonid/formoterol (suspenze k inhalaci v tlakovém obalu) 160 mikrogramů/4,5 mikrogramu s použitím a bez použití inhalačního nástavce *AeroChamber Plus Flow Vu*.

Celková systémová expozice přípravkem budesonid/formoterol (suspenze k inhalaci v tlakovém obalu) podávaným pomocí inhalačního nástavce *AeroChamber Plus Flow Vu* byla vyšší než při podávání bez nástavce. Průměrné hodnoty AUC budesonidu byly o 68 % vyšší pro budesonid a o 77 % vyšší pro formoterol. Avšak nejvyšší zvýšení expozice při použití nástavce bylo pozorováno u subjektů, u kterých byly nalezeny nízké hodnoty expozice bez použití nástavce (nejpravděpodobnější příčinou byla špatná technika inhalace).

O farmakokinetických interakcích mezi budesonidem a formoterolem nejsou žádné důkazy.

Distribuce a biotransformace

Vazba na plazmatické bílkoviny je asi 50 % pro formoterol a 90 % pro budesonid. Distribuční objem je asi 4 l/kg pro formoterol a 3 l/kg pro budesonid. Formoterol je inaktivován konjugacími reakcemi (vznikají aktivní O-demetylovaný a deformylovaný metabolit, ale ty jsou pozorovány hlavně jako inaktivované konjugáty). Budesonid podléhá extenzivní biotransformaci (asi 90 % látky) při prvním průchodu játry na metabolity s nízkou glukokortikosteroidní aktivitou. Glukokortikosteroidní aktivita hlavních metabolitů, 6-beta-hydroxy-budesonidu a 16-alfa-hydroxy-prednisolonu představuje méně než 1 % aktivity budesonidu. Nic nenasvědčuje tomu, že by mezi budesonidem a formoterolem docházelo k nějaké metabolické nebo substituční reakci.

Eliminace

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

Budesonid je eliminován převážně metabolismem katalyzovaným enzymovým systémem CYP3A4. Metabolity budesonidu jsou eliminovány v moči jako takové nebo v konjugované formě. V moči byla detekována pouze nepatrná množství nezměněného budesonidu. Budesonid má vysokou hodnotu systémové clearance (přibližně 1,2 l/min) a jeho eliminační poločas z plasmy po i.v. podání je v průměru 4 hodiny.

U pacientů se selháním ledvin není farmakokinetika budesonidu a formoterolu známa.
U pacientů s onemocněním jater může být expozice budesonidu a formoterolu zvýšena.

Linearita/nelinearita

Systémová expozice jak budesonidu, tak formoterolu koreluje lineárně s podanou dávkou.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Toxicita budesonidu a formoterolu, nebo obou látek v kombinaci, pozorovaná ve studiích na zvířatech, je výsledkem jejich zesíleného farmakologického účinku.

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

Neklinické údaje získané u hnacího plynu HFA 227 bez obsahu CFC na základě konvenčních farmakologických studií bezpečnosti, toxicity po opakovaném podávání, genotoxicity, hodnocení karcinogenního potenciálu, reprodukční a vývojové toxicity neodhalily žádné zvláštní riziko pro člověka.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

apafluran (HFA 227)
povidon
Makrogol 1000

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

Doba použitelnosti přípravku Budesonide/Formoterol Cipla je v obchodním balení 2 roky. Doba použitelnosti po prvním otevření je 3 měsíce.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Před prvním otevřením:

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní teplotní podmínky uchovávání. Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem. Chraňte před chladem nebo mrazem.

Po prvním otevření:

Uchovávejte při teplotě do 25 °C. Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem. Chraňte před chladem nebo mrazem.

Po použití nasadte pevně kryt náustku a zaklapněte ve správné pozici.

Stejně jako u většiny inhalačních léčivých přípravků v tlakových nádobkách, léčebný účinek tohoto přípravku klesá, pokud je nádobka studená. Léčivý přípravek by měl být před použitím vytemperován na teplotu místnosti. Nádobka obsahuje roztok pod tlakem. Nevystavujte teplotám vyšším než 50 °C. Nepropichujte nádobku. Nádobku nedeformujte, nepropichujte nebo neodhazujte do ohně, i když se zdá, že je prázdná.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Hliníková nádobka ošetřená fluorokarbonovou polymerací (FCP) je opatřena bílým polypropylenovým dávkovačem s počítadlem dávek a hnědým plastovým krytem proti prachu. Inhalátor poskytuje 120 dávek budesonid/formoterolu 160 mikrogramů/4,5 mikrogramu po počátečním nastavení. Inhalátor je balen jednotlivě ve čtyřvrstevném laminovaném foliovém sáčku obsahujícím vysoušedlo.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Nepoužité léčivo nebo jeho odpad má být zlikvidován v souladu s lokálními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Cipla Europe NV
De Keyserlei 60C,
Bus-1301, 2018 Antverpy
Belgie

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

14/473/23-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 17. 3. 2026

10. DATUM REVIZE TEXTU

17. 3. 2026