

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Budesonide + Formoterol Cipla, (160 mikrogramów + 4,5 mikrograma)/dawkę inhalacyjną, aerozol inhalacyjny, zawiesina

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda dawka dostarczona (opuszczająca ustnik inhalatora) zawiera: 160 mikrogramów/dawkę inhalacyjną budesonidu i 4,5 mikrograma/dawkę inhalacyjną formoterolu fumaranu dwuwodnego.

Jest to równoważne odmierzonej dawce zawierającej 200 mikrogramów/dawkę inhalacyjną budesonidu i 6 mikrogramów/dawkę inhalacyjną formoterolu fumaranu dwuwodnego.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Aerozol inhalacyjny, zawiesina.

Biała zawiesina w aluminiowym pojemniku umieszczonym w białym inhalatorze z brązowym wieczkiem ochronnym.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Przewlekła Obturacyjna Choroba Płuc (POChP)

Produkt leczniczy Budesonide + Formoterol Cipla jest wskazany do stosowania u dorosłych pacjentów w wieku 18 lat i starszych w objawowym leczeniu przewlekłej obturacyjnej choroby płuc (POChP) z natężoną objętością wydechu pierwszosekundową (FEV₁) <70% wartości należnej (po podaniu leku rozszerzającego oskrzela) i zaostrzeniem choroby w wywiadzie pomimo systematycznej terapii lekami rozszerzającym oskrzela (patrz również punkt 4.4).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

POCHP

Zalecane dawkowanie:

Dorośli: 2 inhalacje dwa razy na dobę.

Informacje ogólne

Szczególne grupy pacjentów

Nie ma specjalnych zaleceń dotyczących dawkowania u pacjentów w podeszłym wieku. Nie ma danych dotyczących stosowania budesonidu + formoterolu (aerozol inhalacyjny, zawiesina) u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby lub nerek. U pacjentów z ciężką marskością wątroby może dojść do zwiększenia ekspozycji na formoterol + budesonid, ponieważ obie substancje są metabolizowane głównie w wątrobie.

Dzieci i młodzież

Produkt leczniczy Budesonide + Formoterol Cipla 160 mikrogramów + 4,5 mikrogramów nie ma istotnego zastosowania u dzieci w wieku 11 lat i młodszych, ani u młodzieży w wieku 12 do 17 lat w leczeniu objawowym POChP.

Sposób podawania

Podanie wziewne.

Instrukcja prawidłowego stosowania produktu leczniczego Budesonide + Formoterol Cipla

W momencie wyzwolenia dawki z pojemnika produktu leczniczego Budesonide + Formoterol Cipla uwalniany jest z dużą prędkością lek w postaci zawiesiny. Gdy pacjent wykona wdech przez ustnik równocześnie z uruchomieniem inhalatora, substancja lecznicza jest przenoszona z wdychanym powietrzem do dróg oddechowych.

Zwykle zaleca się stosowanie komory inhalacyjnej (np. *AeroChamber Plus Flow Vu* lub *AeroChamber Plus*) z produktem leczniczym Budesonide + Formoterol Cipla (aerozol inhalacyjny, zawiesina) szczególnie u pacjentów, którzy mają lub mogą mieć trudności z koordynacją uruchomienia inhalatora i wdychania (patrz punkt 5.2).

Uwaga: Pacjentów należy poinstruować, jak prawidłowo używać i dbać o inhalator i komorę inhalacyjną, a technikę inhalacji należy sprawdzić w celu zapewnienia optymalnego dostarczenia leku wziewnego do płuc. Ważne jest, aby poinformować pacjenta, aby:

- Uważnie przeczytał instrukcję użycia inhalatora zawartą w ulotce dołączonej do każdego inhalatora.
- Jeśli pacjent stosuje komorę inhalacyjną, powinien przeczytać uważnie instrukcję użycia znajdującą się w ulotce dołączonej do każdego opakowania komory inhalacyjnej.
- Nie używał inhalatora, jeżeli środek pochłaniający wilgoć znajdujący się wewnątrz opakowania foliowego wysunął się na zewnątrz torebki, w którym się znajdował.
- Energicznie wstrząsał inhalatorem przez co najmniej 5 sekund przed każdym użyciem, aby dobrze wymieszać jego zawartość.
- Przygotował inhalator do użycia poprzez wykonanie dwóch rozpyleń w powietrze, gdy inhalator jest nowy albo nie był używany przez więcej niż tydzień lub został upuszczony.
- Zdjął wieczko ochronne z ustnika.
- Trzymał inhalator pionowo.
- Włożył ustnik do ust. Wykonując powolny, głęboki wdech, mocno nacisnął inhalator, aby uwolnić dawkę leku. Pacjent powinien kontynuować wdech i wstrzymać go na około 10 sekund lub przynajmniej tak długo, jak to możliwe. Wykonanie wdechu w tym samym czasie, kiedy wyzwolana jest dawka leku zapewnia dotarcie substancji czynnych do płuc.
- Ponownie wstrząsnął inhalatorem i powtórzył wykonywane czynności.
- Nałożył wieczko ochronne na ustnik po zakończonej inhalacji.
- Wyplukał jamę ustną wodą po wykonaniu inhalacji zalecanej dawki, aby ograniczyć ryzyko rozwoju pleśniawek w jamie ustnej i gardle.

- Czyścić regularnie ustnik inhalatora, co najmniej raz na tydzień, przy użyciu czystej, suchej ściereczki.
- Nie wkładać inhalatora do wody.

4.3 Przeciwwskazania

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

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Porady dotyczące dawkowania

Pacjentom należy zalecić, aby zawsze mieli przy sobie inhalator z lekiem do stosowania doraźnego.

Pacjentom należy przypomnieć, że dawkę podtrzymującą produktu leczniczego Budesonide + Formoterol Cipla należy stosować zgodnie z zaleceniami, nawet w okresie bez objawów choroby.

W celu ograniczenia ryzyka wystąpienia zakażeń drożdżakowych (Candida) w obrębie jamy ustnej i gardła (patrz punkt 4.8) należy polecić pacjentowi, aby płukał jamę ustną wodą po wykonaniu inhalacji dawki.

Zaleca się, aby leczenie produktem Budesonide + Formoterol Cipla nie przerywać bez nadzoru lekarza.

Nasilenie choroby

Jeżeli pacjent nie zauważa poprawy, powinien skontaktować się z lekarzem. Nagłe i postępujące pogorszenie kontroli POChP jest stanem potencjalnie zagrażającym życiu i u pacjenta w trybie pilnym należy przeprowadzić badanie lekarskie. W takim przypadku należy rozważyć konieczność zwiększenia dawki kortykosteroidów, np. podanie doustnych kortykosteroidów, lub zastosowanie antybiotykoterapii, jeśli wystąpiła infekcja.

Zmiana z leczenia doustnego

Należy zachować szczególną ostrożność podczas zmiany leczenia steroidami podawanymi ogólnie na leczenie budezonidem + formoterolem w przypadku jakichkolwiek podstaw do podejrzeń, że wskutek wcześniejszego leczenia steroidami o działaniu ogólnym mogło dojść do zaburzenia czynności nadnerczy.

Zastosowanie leczenia budezonidem stosowanym wziewnie zwykle zmniejsza zapotrzebowanie pacjenta na steroidy podawane doustnie, jednak u pacjentów, u których dokonywana jest zmiana leczenia ze steroidów stosowanych doustnie na stosowane wziewnie, istnieje ryzyko utrzymywania się przez dość długi czas zaburzonej rezerwy nadnerczowej. Powrót do właściwego stanu może nastąpić po znacznym upływie czasu po przerwaniu terapii doustnymi steroidami i dlatego zmiana terapii z doustnych steroidów na wziewny budezonid może być związana z ryzykiem wynikającym z zaburzeń czynności nadnerczy przez dłuższy czas. W związku z tym należy regularnie kontrolować czynność osi podwzgórze-przysadka-nadnercza (HPA).

Podczas zmiany terapii z doustnej na budezonid + formoterol zazwyczaj występuje zmniejszenie działania ogólnoustrojowego steroidów, co może skutkować wystąpieniem objawów alergii i zapalenia stawów, takich jak zapalenie błony śluzowej nosa, wyprysk i ból mięśni i stawów.

Należy wówczas rozpocząć leczenie objawowe. Należy podejrzewać możliwość niewystarczającego działania glikokortykosteroidów, jeśli w rzadkich przypadkach wystąpią objawy, takie jak: zmęczenie, ból głowy, nudności i wymioty. W takich przypadkach niekiedy konieczne jest tymczasowe zwiększenie dawki doustnych glikokortykosteroidów.

Interakcje z innymi produktami leczniczymi

Należy unikać jednoczesnego stosowania z itrakonazolem, rytonawirem, jak również z innymi lekami, które są silnymi inhibitorami izoenzymu CYP3A4 (patrz punkt 4.5). Jeżeli nie można uniknąć jednoczesnego stosowania tych leków, przerwa między zastosowaniem leków wchodzących w interakcje powinna być jak najdłuższa.

Ostrożność u pacjentów ze szczególnymi chorobami

Produkt leczniczy Budesonide + Formoterol Cipla należy stosować ostrożnie u pacjentów z tyreotoksykozą, guzem chromochłonnym nadnerczy, cukrzycą, niewyrównaną hipokaliemią, kardiomiopatią przerostową ze zwężeniem drogi odpływu z lewej komory, podzastawkowym zwężeniem aorty nieznanego pochodzenia, ciężkim nadciśnieniem tętniczym, tętniakiem i innymi ciężkimi chorobami układu sercowo-naczyniowego, takimi jak choroba niedokrwienna serca, tachyarytmie czy ciężka niewydolność serca.

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

Podczas stosowania dużych dawek agonistów receptorów β_2 adrenergicznych może wystąpić potencjalnie ciężka hipokaliemia. Jednoczesne stosowanie agonistów receptorów β_2 adrenergicznych z innymi lekami, które mogą powodować hipokaliemię lub nasilać działanie hipokaliemiczne, np. pochodnych ksantynowych, steroidów lub leków moczopędnych, może powodować sumowanie się działania hipokaliemicznego agonistów receptorów β_2 adrenergicznych. W tych okolicznościach zaleca się kontrolowanie stężenia potasu w surowicy.

U pacjentów z cukrzycą należy rozważyć dodatkowe kontrole stężenia glukozy we krwi, podobnie jak w przypadku leczenia innymi agonistami receptorów β_2 adrenergicznych.

U pacjentów z czynną lub utajoną gruźlicą płuc bądź też grzybiczym lub wirusowym zakażeniem dróg oddechowych, należy ponownie rozważyć potrzebę stosowania glikokortykosteroidów wziewnych.

Objawy ogólnoustrojowe

Objawy ogólnoustrojowe mogą wystąpić podczas stosowania jakichkolwiek wziewnych kortykosteroidów, szczególnie, gdy są one stosowane długotrwale w dużych dawkach. Prawdopodobieństwo wystąpienia tych objawów po zastosowaniu wziewnych kortykosteroidów jest znacznie mniejsze niż po zastosowaniu kortykosteroidów doustnych. Do możliwych objawów ogólnoustrojowych zalicza się: zespół Cushinga, objawy zbliżone do zespołu Cushinga, zahamowanie czynności nadnerczy, zahamowanie wzrostu u dzieci i młodzieży, zmniejszenie gęstości mineralnej kości, zaćmę i jaskrę oraz rzadziej szereg zaburzeń psychicznych lub zmian zachowania, w tym nadpobudliwość psychoruchową, zaburzenia snu, niepokój, depresję lub agresję (szczególnie u dzieci) (patrz punkt 4.8).

Potencjalne oddziaływanie na gęstość mineralną kości należy brać pod uwagę szczególnie u pacjentów przyjmujących długotrwale duże dawki leku, u których współistnieją czynniki ryzyka

rozwoju osteoporozy. Długotrwałe badania z wziewnym budezonidem u dzieci stosujących średnio 400 mikrogramów na dobę (dawki odmierzonej) lub z udziałem dorosłych stosujących wziewnie budezonid w dawce dobowej 800 mikrogramów (dawka odmierzona) nie wykazały znaczącego wpływu na gęstość mineralną kości. Nie ma danych dotyczących skutków stosowania budezonidu + formoterolu w większych dawkach.

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

Czynność nadnerczy

Leczenia uzupełniającego steroidami ogólnoustrojowymi nie należy nagle przerywać.

Długotrwałe leczenie dużymi dawkami wziewnych glikokortykosteroidów, szczególnie dawkami większymi niż zalecane, może również powodować klinicznie znaczące zahamowanie czynności nadnerczy. Dlatego należy rozważyć dodatkowe zastosowanie kortykosteroidów podawanych ogólnie w okresach stresu, takich jak ciężkie infekcje lub zabiegi chirurgiczne. Nagłe zmniejszenie dawki steroidów może spowodować ostry przełom nadnerczowy. Objawy przedmiotowe i podmiotowe świadczące o wystąpieniu ostrego przełomu nadnerczowego mogą być w pewnym stopniu maskowane, ale mogą to być: jadłowstręt, ból brzucha, utrata masy ciała, zmęczenie, ból głowy, nudności, wymioty, obniżony poziom świadomości, drgawki, niedociśnienie tętnicze i hipoglikemia.

Paradoksalny skurcz oskrzeli

Tak jak w przypadku innych leków podawanych wziewnie, może wystąpić paradoksalny skurcz oskrzeli, co objawia się nasileniem świszczącego oddechu i duszności bezpośrednio po przyjęciu dawki produktu leczniczego. Jeśli u pacjenta wystąpi paradoksalny skurcz oskrzeli, należy natychmiast przerwać stosowanie produktu leczniczego Budesonide + Formoterol Cipla, ocenić stan pacjenta i wdrożyć leczenie alternatywne, jeśli jest to konieczne. Paradoksalny skurcz oskrzeli reaguje na szybko działające wziewne leki rozszerzające oskrzela i należy go leczyć natychmiast (patrz punkt 4.8).

Populacja pacjentów z POChP

Nie ma danych z badań klinicznych dotyczących budezonidu + formoterolu u pacjentów z POChP, u których przed podaniem leku rozszerzającego oskrzela wartość FEV₁ wynosiła >50% wartości należytnej, a po podaniu leku rozszerzającego oskrzela <70% wartości należytnej (patrz punkt 5.1).

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

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

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

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

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Interakcje farmakokinetyczne

Silne inhibitory izoenzymu CYP3A4 (np. ketokonazol, itrakonazol, worykonazol, pozakonazol, klarytromycyna, telitromycyna, nefazodon i inhibitory proteazy HIV) mogą w znacznym stopniu zwiększać stężenie budezonidu w osoczu i należy unikać jednoczesnego stosowania tych leków. Jeśli nie jest to możliwe, przerwa między podaniem inhibitora i budezonidu powinna być tak długa, jak to możliwe (patrz punkt 4.4).

Ketokonazol, silny inhibitor izoenzymu CYP3A4, w dawce 200 mg raz na dobę spowodował w przybliżeniu sześciokrotne zwiększenie stężenia w osoczu przyjętego jednocześnie, doustnie budezonidu (pojedyncza dawka 3 mg). Kiedy ketokonazol podano po 12 godzinach od zastosowania budezonidu, stężenie w osoczu zwiększyło się średnio tylko trzykrotnie, co wskazuje, że przerwa między zastosowaniem leków może zmniejszyć wzrost stężenia w osoczu. Ograniczone dane na temat tej interakcji dla dużych dawek budezonidu podawanego wziewnie wskazują, że znaczące zwiększenie stężenia w osoczu (przeciętnie 4-krotne) może wystąpić, jeśli itrakonazol w dawce 200 mg raz na dobę zostanie przyjęty jednocześnie z wziewnym budezonidem (pojedyncza dawka 1000 µg).

Interakcje farmakodynamiczne

Działanie formoterolu może być osłabione lub zahamowane przez beta-adrenolityki. Dlatego produktu leczniczego Budesonide + Formoterol Cipla nie należy stosować jednocześnie z beta-adrenolitykami (również w postaci kropli do oczu), chyba że istnieją bezwzględne wskazania.

Jednoczesne leczenie chinidyną, dyzopiramidem, prokainamidem, fenotiazynami i trójpierścieniowymi lekami przeciwdepresyjnymi może spowodować wydłużenie odstępu QTc oraz zwiększać ryzyko wystąpienia komorowych zaburzeń rytmu.

Dodatkowo lewodopa, lewotyroksyna, oksytocyna i alkohol mogą zmniejszyć tolerancję mięśnia sercowego na β_2 -sympatykomimetyki.

Jednoczesne leczenie inhibitorami oksydazy monoaminowej lub lekami wykazującymi podobne właściwości, np. furazolidonem i prokarbazyną, może powodować wzrost ciśnienia tętniczego.

Zwiększone ryzyko zaburzeń rytmu serca występuje u pacjentów poddawanych jednocześnie znieczuleniu ogólnemu z użyciem halogenowanych węglowodorów.

Jednoczesne stosowanie innych leków beta-adrenergicznych lub leków przeciwocholinergicznych może mieć potencjalnie addytywne działanie rozszerzające oskrzela.

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

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Nie ma danych klinicznych dotyczących stosowania u kobiet w ciąży budezonidu + formoterolu lub jednocześnie formoterolu i budezonidu. Dane pochodzące z badania nad rozwojem zarodka i płodu przeprowadzonego na szczurach nie wykazały dodatkowego wpływu skojarzenia tych leków.

Nie ma odpowiednich danych dotyczących stosowania formoterolu u kobiet w ciąży. Badania na zwierzętach wykazały, że formoterol powodował działania niepożądane w badaniach nad rozrodczością przy bardzo dużej ekspozycji ogólnoustrojowej (patrz punkt 5.3).

Dane dotyczące przebiegu ciąży u około 2000 kobiet stosujących wziewnie budezonid wskazują na brak zwiększonego ryzyka działania teratogennego. W badaniach na zwierzętach wykazano, że glikokortykosteroidy powodują wady rozwojowe (patrz punkt 5.3). Wydaje się, że dane te nie mają znaczenia u ludzi, jeżeli budezonid podaje się w zalecanych dawkach.

Badania na zwierzętach wykazały również związek pomiędzy ekspozycją na zbyt wysokie, choć jeszcze nie teratogenne, dawki glikokortykosteroidów w okresie prenatalnym a zwiększonym ryzykiem opóźnienia rozwoju wewnątrzmacicznego, chorób układu krążenia w wieku dorosłym, trwałych zmian wysycenia receptora glikokortykosteroidowego oraz zmian w metabolizmie i działaniu neuroprzekazników.

Produkt leczniczy Budesonide + Formoterol Cipla można stosować w ciąży tylko wtedy, gdy korzyści przewyższają potencjalne ryzyko.

Karmienie piersią

Budezonid przenika do mleka kobiecego, jednak stosowany w dawkach terapeutycznych nie powinien mieć wpływu na dziecko karmione piersią. Nie wiadomo, czy formoterol przenika do mleka kobiecego. U szczurów wykazano małe stężenie formoterolu w mleku karmiących samic. Zastosowanie budezonidu + formoterolu u kobiet karmiących piersią można rozważyć tylko wtedy, gdy spodziewane korzyści dla matki przewyższają potencjalne ryzyko dla dziecka.

Płodność

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

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Produkt leczniczy Budesonide + Formoterol Cipla nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Ze względu na to, że budezonid + formoterol (aerozol inhalacyjny, zawiesina) zawiera zarówno budezonid i formoterol, po jego zastosowaniu możliwe jest wystąpienie tego samego rodzaju działań niepożądanych, jakie były obserwowane po zastosowaniu budezonidu i formoterolu. Jednoczesne podanie tych dwóch substancji nie powoduje zwiększenia częstości występowania działań niepożądanych. Najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi leku są

farmakologicznie przewidywalne działania niepożądane typowe dla agonistów receptorów β_2 adrenergicznych, takie jak drżenie i kołatanie serca. Są one łagodne i zwykle ustępują po kilku dniach od rozpoczęcia leczenia.

Wymienione poniżej działania niepożądane związane ze stosowaniem budezonidu lub formoterolu pogrupowano zgodnie z klasyfikacją układów i narządów oraz częstością występowania. Częstość występowania określono następująco: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$) i bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$).

Tabela 1

<u>Klasyfikacja układów i narządów</u>	<u>Częstość występowania</u>	<u>Działanie niepożądane</u>
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Często	Zakażenia drożdżakowe (kandydoza) jamy ustnej i gardła Zapalenie płuc (u pacjentów z POChP)
Zaburzenia układu immunologicznego	Rzadko	Natychmiastowe i opóźnione reakcje nadwrażliwości, np. wyprysk, pokrzywka, świąd, zapalenie skóry, obrzęk naczynioruchowy i reakcja anafilaktyczna
Zaburzenia endokrynologiczne	Bardzo rzadko	Zespół Cushinga, zahamowanie czynności nadnerczy, spowolnienie wzrostu, zmniejszenie gęstości mineralnej kości
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Rzadko	Hipokaliemia
	Bardzo rzadko	Hiperglikemia
Zaburzenia psychiczne	Niezbyt często	Agresja, nadpobudliwość psychoruchowa, niepokój, zaburzenia snu
	Bardzo rzadko	Depresja, zmiany zachowania (głównie u dzieci)
Zaburzenia układu nerwowego	Często	Bóle głowy, drżenia mięśni
	Niezbyt często	Zawroty głowy
	Bardzo rzadko	Zaburzenia smaku
Zaburzenia oka	Niezbyt często	Nieostre widzenie (patrz także punkt 4.4)
	Bardzo rzadko	Zaćma i jaskra
Zaburzenia serca	Często	Kołatanie serca
	Niezbyt często	Tachykardia
	Rzadko	Zaburzenia rytmu serca, np. migotanie przedsionków, tachykardia nadkomorowa, skurcze dodatkowe
	Bardzo rzadko	Dławica piersiowa, wydłużenie odstępu QTc
Zaburzenia naczyniowe	Bardzo rzadko	Wahania ciśnienia tętniczego
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Często	Łagodne podrażnienie gardła, kaszel, dysfonia w tym chrypka
	Rzadko	Skurcz oskrzeli
Zaburzenia żołądka i jelit	Niezbyt często	Nudności
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Niezbyt często	Łatwe siniaczenie
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Niezbyt często	Kurcze mięśni

Zakażenia drożdżakowe (kandydoza) jamy ustnej i gardła spowodowane są osadzaniem się leku. W celu zminimalizowania ryzyka takich zakażeń należy poradzić pacjentom przepłukanie jamy ustnej wodą po każdym zastosowaniu leku. Zakażenia drożdżakowe jamy ustnej i gardła reagują zwykle na miejscowe leczenie przeciwgrzybicze bez potrzeby przerywania stosowania wziewnego steroidu.

Podobnie jak w przypadku innych terapii wziewnych, bardzo rzadko, u mniej niż 1 na 10 000 pacjentów, może wystąpić paradoksalny skurcz oskrzeli, co objawia się nasileniem świszczącego oddechu i duszności bezpośrednio po przyjęciu dawki produktu leczniczego. Paradoksalny skurcz oskrzeli reaguje na szybko działające wziewne leki rozszerzające oskrzela i należy leczyć go od razu po wystąpieniu. Należy wówczas natychmiast przerwać stosowanie produktu leczniczego Budesonide + Formoterol Cipla, ocenić stan pacjenta i wprowadzić leczenie alternatywne, jeśli konieczne (patrz punkt 4.4).

Mogą wystąpić objawy związane z ogólnoustrojowym działaniem wziewnych kortykosteroidów, szczególnie, gdy leki te są stosowane długotrwale i w dużych dawkach. Prawdopodobieństwo wystąpienia tych objawów po zastosowaniu wziewnych kortykosteroidów jest znacznie mniejsze niż po zastosowaniu kortykosteroidów doustnych. Do możliwych objawów ogólnoustrojowych zalicza się: zespół Cushinga, objawy zbliżone do zespołu Cushinga, zahamowanie czynności nadnerczy, zahamowanie wzrostu u dzieci i młodzieży, zmniejszenie gęstości mineralnej kości, zaćmę i jaskrę. Może wystąpić także zwiększona wrażliwość na infekcje oraz zaburzenie zdolności przystosowania się do sytuacji stresowych. Działania takie prawdopodobnie zależne są od dawki, czasu ekspozycji, jednoczesnej i wcześniejszej ekspozycji na działanie steroidów oraz od indywidualnej wrażliwości.

Leczenie agonistami receptorów β_2 -adrenergicznych może powodować zwiększenie stężenia insuliny, wolnych kwasów tłuszczowych, glicerolu i związków ketonowych.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
Al. Jerozolimskie 181C
02-222 Warszawa
Tel.: + 48 22 49 21 301
Faks: + 48 22 49 21 309
Strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>
Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Przedawkowanie formoterolu może prowadzić do objawów typowych dla agonistów receptorów β_2 -adrenergicznych, takich jak: drżenia mięśni, bóle głowy, uczucie kołatania serca. Zgłaszano pojedyncze przypadki tachykardii, hiperglikemii, hipokaliemii, wydłużenia odstępu QTc, arytmii, nudności oraz wymiotów. Może być wskazane leczenie objawowe i podtrzymujące. Po podaniu dawki 90 mikrogramów formoterolu w ciągu 3 godzin u pacjentów z ostrym skurczem oskrzeli nie obserwowano problemów świadczących o zagrożeniu bezpieczeństwa.

Ostre przedawkowanie budezonidu, nawet przy zastosowaniu nadmiernych dawek, nie powinno stanowić problemu klinicznego. Budezonid stosowany długotrwale w zbyt dużych dawkach może powodować występowanie ogólnoustrojowych działań glikokortykosteroidów, takich jak hiperkortycyzm i zahamowanie czynności nadnerczy.

W razie konieczności przerwania leczenia budezonidem + formoterolem z powodu przedawkowania jego składnika, formoterolu, należy rozważyć zapewnienie odpowiedniego leczenia tylko kortykosteroidem wziewnym.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki stosowane w chorobach obturacyjnych dróg oddechowych: adrenomimetyki, środki wziewne.

Kod ATC: R03AK07

Mechanizm działania i działanie farmakodynamiczne

Produkt leczniczy Budesonide + Formoterol Cipla zawiera formoterol i budezonid, które wykazują różne mechanizmy działania i w sposób addytywny powodują redukcję zaostrzeń POChP.

Budezonid

Budezonid jest glikokortykosteroidem, który po podaniu wziewnym wykazuje zależne od dawki działanie przeciwzapalne w drogach oddechowych, co skutkuje zmniejszeniem nasilenia objawów i zmniejszeniem liczby zaostrzeń POChP. Po podaniu budezonidu wziewnie obserwuje się mniejsze nasilenie działań niepożądanych w porównaniu z ogólnoustrojowym podawaniem kortykosteroidów. Dokładny mechanizm działania przeciwzapalnego glikokortykosteroidów nie został poznany.

Formoterol

Formoterol jest selektywnym agonistą receptora β_2 -adrenergicznego, który po podaniu wziewnym powoduje u pacjentów szybki i długo utrzymujący się rozkurcz mięśni gładkich oskrzeli u pacjentów z obturacją dróg oddechowych. Działanie rozszerzające oskrzela jest zależne od dawki, występuje w ciągu 1 minuty do 3 minut po inhalacji i utrzymuje się co najmniej 12 godzin po inhalacji pojedynczej dawki.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania budezonidu + formoterolu (aerosol inhalacyjny, zawiesina) w dawce 160 mikrogramów + 4,5 mikrograma w leczeniu objawowym pacjentów z POChP oceniano w dwóch badaniach trwających po 12 miesięcy (badania 001 i 003) i w jednym badaniu trwającym 6 miesięcy (badanie 002). Budezonid + formoterol (aerosol inhalacyjny, zawiesina) w dawce 160 mikrogramów + 4,5 mikrograma, w 2 inhalacjach dwa razy na dobę, był porównywany z odpowiednią dawką formoterolu fumaranu dwuwodnego (4,5 mikrograma, w 2 inhalacjach dwa razy na dobę) w badaniach 001, 002 i 003 oraz z odpowiednio dopasowaną dawką budezonidu (160 mikrogramów, w 2 inhalacjach dwa razy na dobę) w badaniu 002.

Pierwszorzędownymi punktami końcowymi były FEV₁ przed podaniem leku i FEV₁ 1 godzinę po podaniu leku (badanie 001 i 002) oraz zaostrzenia POChP (badanie 003). Łącznie w ramach 3 badań klinicznych randomizowano 4887 pacjentów z umiarkowaną do ciężkiej postacią POChP, w tym 1178 przydzielono do grup otrzymujących budesonid + formoterol (aerozol inhalacyjny, zawiesina) w dawce 160 mikrogramów + 4,5 mikrograma. Kryterium włączenia do wszystkich trzech badań był wskaźnik FEV₁ przed podaniem leku rozszerzającego oskrzela <50% wartości należnej. Mediana FEV₁ po podaniu leku rozszerzającego oskrzela w ramach badań przesiewowych w trakcie badań wynosiła 39% wartości należnej.

W badaniach 001 oraz 002 budesonid + formoterol (aerozol inhalacyjny, zawiesina) w dawce 160 mikrogramów + 4,5 mikrograma przewyższał placebo w zakresie zwiększenia wartości FEV₁ po podaniu leku (odpowiednio średnio o 180 ml oraz 170 ml) i przed podaniem leku (*through*) FEV₁ (odpowiednio średnio o 90 ml oraz 80 ml).

W badaniach 001 i 002 budesonid + formoterol (aerozol inhalacyjny, zawiesina) w dawce 160 mikrogramów + 4,5 mikrograma wykazywał również przewagę nad formoterolem pod względem FEV₁ po podaniu leku (średnie zwiększenie odpowiednio o 30 ml i 40 ml) i FEV₁ przed podaniem leku (*through*) (średnie zwiększenie odpowiednio o 40 ml i 40 ml).

W badaniu trwającym 12 miesięcy (001) budesonid + formoterol (aerozol inhalacyjny, zawiesina) w dawce 160 mikrogramów + 4,5 mikrograma prowadził do istotnego statystycznie i znaczącego klinicznie zmniejszenia ciężkich zaostrzeń (określanych jako pogorszenie POChP wymagające stosowania doustnych steroidów i (lub) hospitalizacji), ze zmniejszeniem o 37% częstości występowania zaostrzeń ($p < 0,001$) w porównaniu z placebo i ze zmniejszeniem o 25% częstości występowania zaostrzeń ($P = 0,004$) w porównaniu z formoterolem. Budesonid + formoterol powodował istotne zmniejszenie ryzyka wystąpienia pierwszego ciężkiego zaostrzenia o 34% w porównaniu z placebo ($P < 0,001$) i o 23% w porównaniu z formoterolem ($p = 0,015$).

Budesonid + formoterol (aerozol inhalacyjny, zawiesina) w dawce 160 mikrogramów + 4,5 mikrograma powodował również istotne zmniejszenie duszności, codziennego stosowania leku doraźnego, przebudzeń w nocy i poprawiał jakość życia związaną ze stanem zdrowia (mierzoną na podstawie kwestionariusza oddechowego Szpitala Św. Jerzego) w porównaniu z placebo w obu badaniach.

W podgrupach pacjentów w obu badaniach – 001 i 002 wykonywano seryjne pomiary FEV₁ w ciągu 12 godzin. Mediana czasu do początku rozszerzenia oskrzeli (poprawy FEV₁ o >15%) wynosiła 5 minut u pacjentów otrzymujących budesonid + formoterol (aerozol inhalacyjny, zawiesina) w dawce 160 mikrogramów + 4,5 mikrograma. Maksymalna poprawa FEV₁ wystąpiła po około 2 godzinach od podania leku i działanie rozszerzające oskrzela po dawce leku utrzymywało się zasadniczo przez ponad 12 godzin.

W drugim badaniu trwającym 12 miesięcy (003) budesonid + formoterol (aerozol inhalacyjny, zawiesina) w dawce 160 mikrogramów + 4,5 mikrograma powodował statystycznie istotne zmniejszenie liczby ciężkich zaostrzeń w porównaniu z formoterolem, ze zmniejszeniem o 35% liczby zaostrzeń ($p < 0,001$) i ze zmniejszeniem o 21% ryzyka pierwszego zaostrzenia ($p = 0,026$).

Leczenie było dobrze tolerowane. Ocena danych dotyczących bezpieczeństwa z tych 3 badań wykazała, że profil bezpieczeństwa budesonidu + formoterolu jest zgodny z ustalonymi profilami bezpieczeństwa budesonidu + formoterolu (proszek do inhalacji) oraz budesonidu i formoterolu podawanych oddzielnie drogą wziewną.

Dzieci i młodzież

Budezonid + formoterol (aerosol inhalacyjny, zawiesina) w dawce 160 mikrogramów + 4,5 mikrograma nie ma istotnego zastosowania u dzieci lub młodzieży w leczeniu objawowym POChP.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Po podawaniu budezonidu + formoterolu (aerosol inhalacyjny, zawiesina) w dawce 160 mikrogramów + 4,5 mikrograma (po dwie lub cztery inhalacje dwa razy na dobę) przez 5 dni zdrowym uczestnikom badania stężenie budezonidu w osoczu zasadniczo zwiększało się proporcjonalnie do dawki. Wskaźnik kumulacji w grupie, w której stosowano dwie inhalacje dwa razy na dobę, wynosił 1,32 dla budezonidu i 1,77 dla formoterolu.

W badaniu oceniającym pojedynczą dawkę u pacjentów z POChP stosowano 12 inhalacji budezonidu + formoterolu (aerosol inhalacyjny, zawiesina) 80 mikrogramów + 4,5 mikrograma (całkowita dawka 960 mikrogramów + 54 mikrograma). Średnie maksymalne stężenie w osoczu budezonidu, wynoszące 3,3 nmol/l, wystąpiło 30 minut po jego podaniu, natomiast średnie maksymalne stężenie w osoczu formoterolu, wynoszące 167 pmol/l, zostało szybko uzyskane w ciągu 15 minut od podania leku.

W badaniu oceniającym pojedynczą dawkę 8 inhalacji budezonidu + formoterolu (aerosol inhalacyjny, zawiesina) 160 mikrogramów + 4,5 mikrograma (całkowita dawka 1280 mikrogramów + 36 mikrogramów) i budezonidu + formoterolu (proszek do inhalacji) 160 mikrogramów + 4,5 mikrograma (całkowita dawka 1280 mikrogramów + 36 mikrogramów) podano zdrowym ochotnikom. Budezonid + formoterol (aerosol inhalacyjny, zawiesina) dostarczał porównywalną ilość substancji czynnej do krążenia ogólnoustrojowego, co produkt budezonid + formoterol (proszek do inhalacji). Wielkość AUC dla budezonidu zawartego w budezonidzie + formoterolu (aerosol inhalacyjny, zawiesina) wynosiła 90% wartości AUC leku porównawczego w postaci proszku do inhalacji. Wielkość AUC formoterolu zawartego w budezonidzie + formoterolu (aerosol inhalacyjny, zawiesina) wynosiła 116% wartości AUC leku porównawczego w postaci proszku do inhalacji.

Ekspozycję ogólnoustrojową na budezonid i formoterol z budezonidu + formoterolu (aerosol inhalacyjny, zawiesina) 160 mikrogramów + 4,5 mikrograma, z komorą inhalacyjną lub bez komory inhalacyjnej *AeroChamber Plus Flow Vu*, oceniono w badaniu przeprowadzonym u zdrowych ochotników.

Całkowita ogólnoustrojowa ekspozycja na budezonid + formoterol (aerosol inhalacyjny, zawiesina) podawany przez komorę inhalacyjną *AeroChamber Plus Flow Vu* była zwiększona w porównaniu do podania bez użycia komory, ze średnią wartością AUC o 68% i 77% większą, odpowiednio dla budezonidu i formoterolu. Jednak największe zwiększenie ekspozycji po podaniu z zastosowaniem komory inhalacyjnej obserwowano u osób z małą ekspozycją po podaniu bez zastosowania komory (najprawdopodobniej z powodu niewłaściwej techniki inhalacji).

Nie stwierdzono, aby istniały interakcje farmakokinetyczne pomiędzy budezonidem a formoterolem.

Dystrybucja i metabolizm

Formoterol wiąże się z białkami osocza w około 50%, a budezonid w około 90%. Objętość dystrybucji wynosi około 4 l/kg w przypadku formoterolu i 3 l/kg w przypadku budezonidu. Formoterol jest unieczynniany w procesie sprzęgania (powstają czynne O-demetylowane i deformylowane metabolity, które są obserwowane głównie w nieczynnej postaci sprzężonej). Budezonid w znacznym stopniu (około 90%) podlega biotransformacji podczas pierwszego przejścia przez wątrobę, do metabolitów o małej aktywności glikokortykosteroidowej. Aktywność glikokortykosteroidowa głównych metabolitów (6-beta-hydroksybudezonidu i 16-alfa-hydroksyprednizolonu) wynosi mniej niż 1% aktywności budezonidu. Nie obserwowano jakichkolwiek reakcji metabolicznych ani jakichkolwiek reakcji wypierania pomiędzy formoterolem a budezonidem.

Eliminacja

Większa część dawki formoterolu jest metabolizowana w wątrobie, a następnie wydalana przez nerki. Po inhalacji od 8 do 13% dostarczonej dawki formoterolu jest wydalane w postaci niezmienionej z moczem. Formoterol ma duży klirens ogólnoustrojowy wynoszący około 1,4 l/min, a okres półtrwania końcowej fazy eliminacji wynosi średnio 17 godzin.

Budezonid jest metabolizowany głównie przez izoenzym CYP3A4. Metabolity budezonidu są wydalone z moczem w postaci niezmienionej lub sprzężonej. Tylko nieistotna ilość budezonidu wykrywana jest w postaci niezmienionej w moczu. Budezonid charakteryzuje się dużym klirensiem ogólnoustrojowym (około 1,2 l/min), a jego okres półtrwania w fazie eliminacji w osoczu po podaniu dożylnym wynosi średnio 4 godziny.

Farmakokinetyka budezonidu i formoterolu u pacjentów z niewydolnością nerek jest nieznana. U pacjentów z chorobami wątroby możliwe jest zwiększenie ekspozycji na budezonid i formoterol.

Liniowość lub nieliniowość

Ekspozycja ogólnoustrojowa na budezonid i formoterol wykazuje liniową zależność od zastosowanej dawki.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Obserwowane w badaniach na zwierzętach objawy toksyczności budezonidu i formoterolu, podawanych w skojarzeniu lub oddzielnie, były związane ze zwiększeniem aktywności farmakologicznej.

Badania wpływu na rozrodczość zwierząt wykazały, że kortykosteroidy, takie jak budezonid, mogą powodować wady rozwojowe (rozszerzenie podniebienia, zniekształcenia układu kostnego). Jednakże nie wydaje się, aby wyniki tych doświadczeń na zwierzętach miały znaczenie dla ludzi, gdy lek jest stosowany w zalecanych dawkach. Badania wpływu formoterolu na rozrodczość zwierząt wykazują nieznaczne zmniejszenie płodności u samców szczurów przy większej ekspozycji ogólnoustrojowej oraz mniejszą liczbę implantacji zarodków, jak również zmniejszenie przeżywalności okołoporodowej płodów i zmniejszenie masy urodzeniowej przy znacznie większych ekspozycjach ogólnoustrojowych niż te osiągnięte podczas stosowania klinicznego. Jednakże nie wydaje się, aby wyniki tych doświadczeń na zwierzętach miały znaczenie dla ludzi.

Dane przedkliniczne dotyczące propelentu HFA 227 niezawierającego chlorofluorowęglanów, wynikające z konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa, badań toksyczności po podaniu wielokrotnym, genotoksyczności, potencjalnego działania rakotwórczego

oraz toksycznego wpływu na rozród i rozwój potomstwa, nie ujawniają żadnego szczególnego zagrożenia dla człowieka.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Apafluran (HFA 227)

Powidon

Makrogol

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

Okres ważności produktu leczniczego Budesonide + Formoterol Cipla zapakowanego do sprzedaży wynosi 2 lata. Okres ważności po pierwszym otwarciu wynosi 3 miesiące.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przed pierwszym otwarciem:

Brak specjalnych zaleceń dotyczących temperatury przechowywania produktu leczniczego. Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem. Nie przechowywać w lodówce ani nie zamrażać.

Po pierwszym otwarciu:

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C. Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem. Nie przechowywać w lodówce ani nie zamrażać.

Nałożyć mocno wieczko ochronne na ustnik i zatrzasknąć we właściwej pozycji po użyciu.

Podobnie jak w przypadku większości produktów wziewnych w pojemnikach pod ciśnieniem, działanie terapeutyczne tego produktu leczniczego zmniejsza się, gdy pojemnik jest zimny. Przed użyciem produkt powinien znajdować się w temperaturze pokojowej. Pojemnik zawiera płyn pod ciśnieniem. Nie wystawiać na działanie temperatury powyżej 50°C. Nie przedziurawiać pojemnika. Nawet jeśli pojemnik wydaje się pusty, nie należy go zgniatać, dziurawić czy palić.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Aluminiowy pojemnik ciśnieniowy pokryty polimerem fluorowęglowym (FCP) jest umieszczony w białym, polipropylenowym inhalatorze połączonym z licznikiem dawek z brązowym wieczkiem ochronnym, w tekturowym pudełku.

Każdy inhalator dostarcza 120 dawek inhalacyjnych budesonidu + formoterolu 160 mikrogramów + 4,5 mikrograma, po przygotowaniu urządzenia do użycia. Każdy inhalator jest pojedynczo zapakowany w aluminiową torebkę zawierającą środek pochłaniający wilgoć.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Bez specjalnych wymagań.

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

CIPLA Europe N.V.
De Keyserlei
60c, Bus-1301
2018 Antwerpia
Belgia

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu:

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