

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА	
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1	
ПРОДУКТА <u>20210131</u>	
Разрешение №	02-08-2023
BG/MA/MP - <u>63242</u>	
Одобрение №	

**КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

ЕрБуФо Форспиро 320 микрограма+9 микрограма/доза прах за инхалация, предварително дозиран

AirBuFo Forspiro 320 micrograms+9 micrograms/dose inhalation powder, pre-dispensed

**2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ**

Всяка приета доза (инхалирана доза) съдържа 320 микрограма будезонид (*budesonide*) и 9 микрограма формотеролов фумарат дихидрат (*formoterol fumarate dihydrate*).

Всяка измерена доза (предварително заредена доза, която се съдържа в блистера) съдържа 346,3 микрограма будезонид и 10,8 микрограма формотеролов фумарат дихидрат.

Помощно вещество с известно действие

Всяка приета доза съдържа 7,9 mg лактоза (като монохидрат) и всяка измерена доза съдържа 9,1 mg лактоза (като монохидрат).

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

**3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА**

Прах за инхалация, предварително дозиран.

Бял до почти бял или леко жълтеникав прах без агломерати.

**4. КЛИНИЧНИ ДАННИ**

**4.1 Терапевтични показания**

**Астма**

ЕрБуФо Форспиро е показан при възрастни и юноши на възраст 12-17 години за редовно лечение на астма, когато е подходящо използването на комбинация (инхалаторен кортикостероид и дългодействащ бета 2-адреноцепторен агонист):

- при пациенти, при които не се постига адекватен контрол с инхалаторни кортикостероиди и „при нужда“ инхалаторни краткодействащи бета 2-адреноцепторни агонисти.

или

- при пациенти, при които вече е постигнат адекватен контрол с инхалаторни кортикостероиди и дългодействащи бета 2-адреноцепторни агонисти.

**Хронична обструктивна белодробна болест (ХОББ)**

ЕрБуФо Форспиро е показан при възрастни на и над 18 години за симптоматично лечение при пациенти с ХОББ с форсиран експираторен обем за 1 секунда (ФЕО<sub>1</sub>) <70% от очаквания



нормален (след бронходилататор) и анамнеза за екзацербации, въпреки редовното лечение с бронходилататори (вж. също точка 4.4).

## 4.2 Дозировка и начин на приложение

Начин на приложение: за инхалаторно приложение.

### Дозировка

#### **Астма**

ЕрБуФо Форспиро не е предназначен за първоначално лечение на астма. Необходимата дозировка на всеки компонент от ЕрБуФо Форспиро е индивидуална и трябва да се коригира съобразно тежестта на заболяването. Това трябва да се има предвид не само когато се започва лечение с комбинирания лекарствен продукт, но и когато се коригира поддържащата доза. Ако определен пациент се нуждае от комбинация от дози, различни от наличните в комбинирания инхалатор, трябва да се предпишат подходящите дози на бета 2-адреноцепторни агонисти и/или кортикостероиди с индивидуални инхалатори.

Пациентите трябва да се преглеждат редовно от лекаря, който им е предписал лечението/медицинския специалист, за да може дозата на будезонид/формотерол да остане оптимална. Необходимо е титриране на дозата до най-ниската, при която се поддържа ефективен контрол на симптомите. Когато се поддържа дългосрочен контрол на симптомите с най-ниската препоръчителна доза, тогава следващата стъпка може да включва тест само с инхалаторен кортикостероид.

Съответно, когато е необходимо да се титрира до по-малко количество или да се предпише по-голямо количество на активните вещества от тези в наличния ЕрБуФо Форспиро се налага преминаване към алтернативна комбинация с фиксирана доза будезонид и формотеролов фумарат, съдържаща по-ниска или по-висока доза инхалаторен кортикостероид.

В обичайната практика, когато се постигне контрол над симптомите при схема на прилагане два пъти дневно, титрирането до най-ниската ефективна доза може да включва прилагане на ЕрБуФо Форспиро веднъж дневно, когато според мнението на предписващия лечението, се налага поддържане на контрола с дългодействащ бронходилататор в комбинация с инхалаторен кортикостероид.

Увеличаващото се използване на отделен бързодействащ бронходилататор показва влошаване на основното състояние и дава основание за преоценка на терапията за астма.

ЕрБуФо Форспиро трябва да се използва само като поддържаща терапия. Предлагат се по-ниски концентрации за режима на поддържане на будезонид/формотеролов фумарат и облекчаваща терапия (160 микрограма/4,5 микрограма/доза за инхалация).

#### *Препоръчителни дози:*

*Възрастни (18 и повече години):* 1 инхалация два пъти дневно. Някои пациенти може да се нуждаят от най-много 2 инхалации, два пъти дневно.

*Юноши (12 – 17 години):* 1 инхалация два пъти дневно.

*Деца под 12 години:* поради липса на данни, ЕрБуФо Форспиро не се препоръчва за деца под 12 години.



## ХОББ

*Препоръчителни дози:*

*Възрастни:* 1 инхалация два пъти дневно.

### Обща информация

*Специални популации:*

Няма специални изисквания за дозиране при пациенти в старческа възраст. Липсват данни за употребата на ЕрБуФо Форспиро при пациенти с чернодробно или бъбречно увреждане. Тъй като будезонид и формотерол се елиминират основно чрез чернодробен метаболизъм, може да се очаква увеличена експозиция при пациенти с тежка чернодробна цироза.

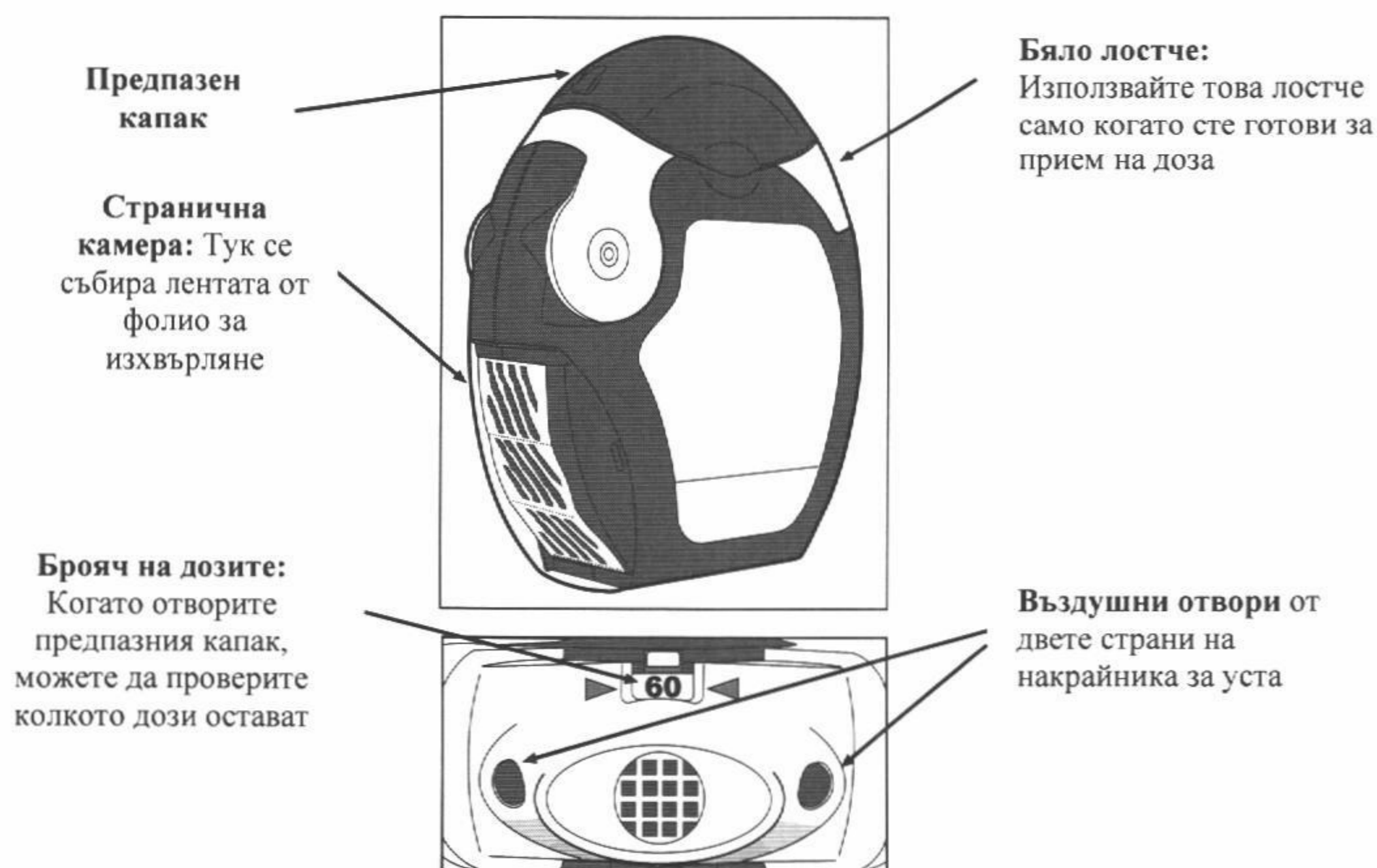
### Начин на приложение

*Указания за употреба:*

Трябва да се покаже на пациентите как да използват инхалатора Форспиро и периодично да се проверява дали го използват правилно.

Инхалаторът съдържа 60 дози от лекарствения продукт под формата на прах, в навита лента от фолио. Има брояч на дозите, който показва колко дози остават, като се отброяват от 60 до 0. Когато бъдат достигнати последните 10 дози, цифрите са върху червен фон.

Инхалаторът не се презарежда – когато се изпразни, трябва да се изхвърли и замени с нов.



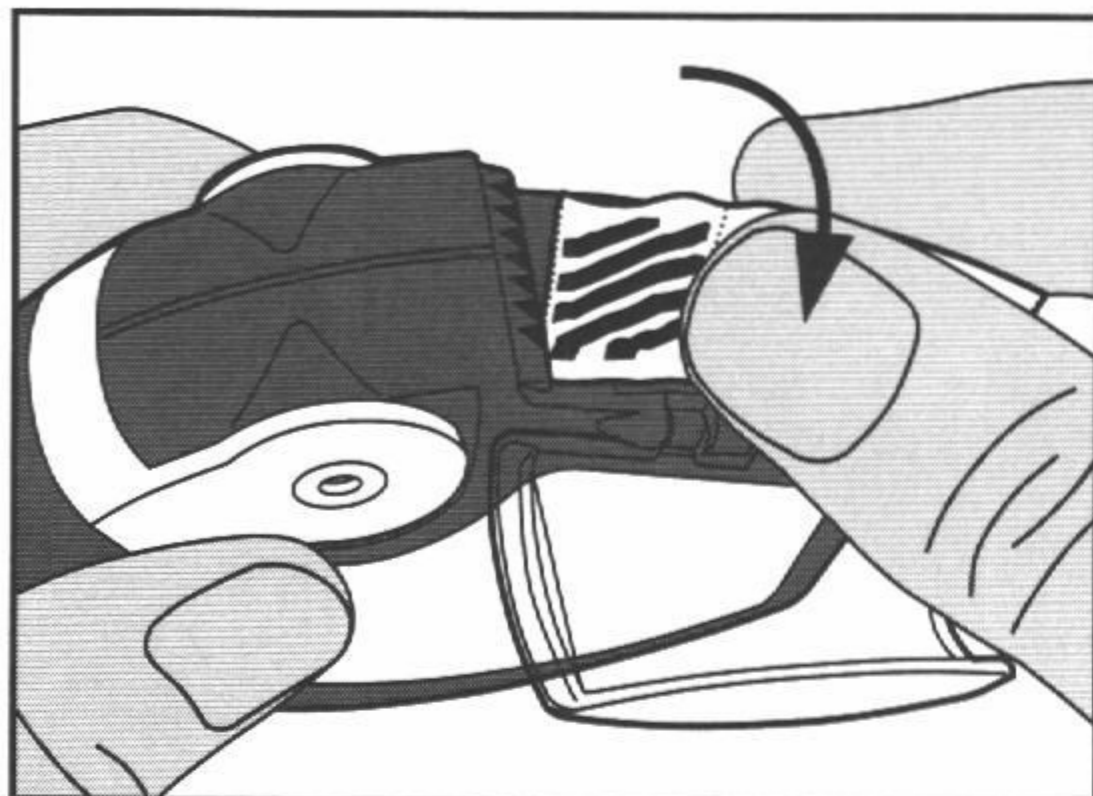
### Преди употребата на инхалатора

- Трябва да се отвори прозрачната вратичка на странична камера.





- Трябва да се отстрани лентата от фолио от страничната камера с леко откъсване на цялата дължина от лентата срещу „зъбите“ на страничната камера, както е показано по-долу. Лентата не трябва да се дърпа или изтегля.



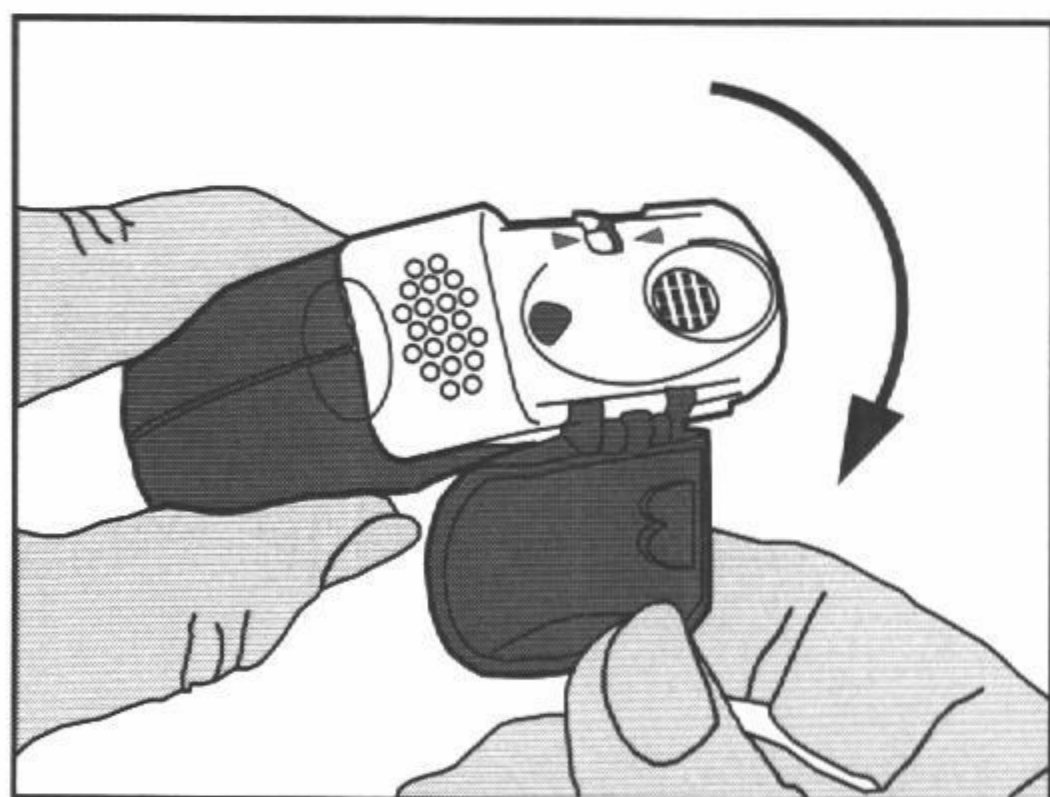
- Трябва да се затвори вратичката на страничната камера и да се изхвърли използваната лента.

**Забележка:** Когато инхалаторът се използва, в страничната камера постепенно се натрупва използвана лента. Лентата от фолио с **черни черти не съдържа лекарствен продукт**. Накрая в страничната камера се появяват номерираните части от лентата. В страничната камера **никога не трябва да има повече от 2 части от лентата от фолио**, тъй като може да задръстят инхалатора. Лентата трябва да се откъсва внимателно, както е показано по-горе, и да се изхвърли безопасно.

### Употреба на инхалатора

Инхалаторът трябва да се държи в ръце, както е показано на изображенията.

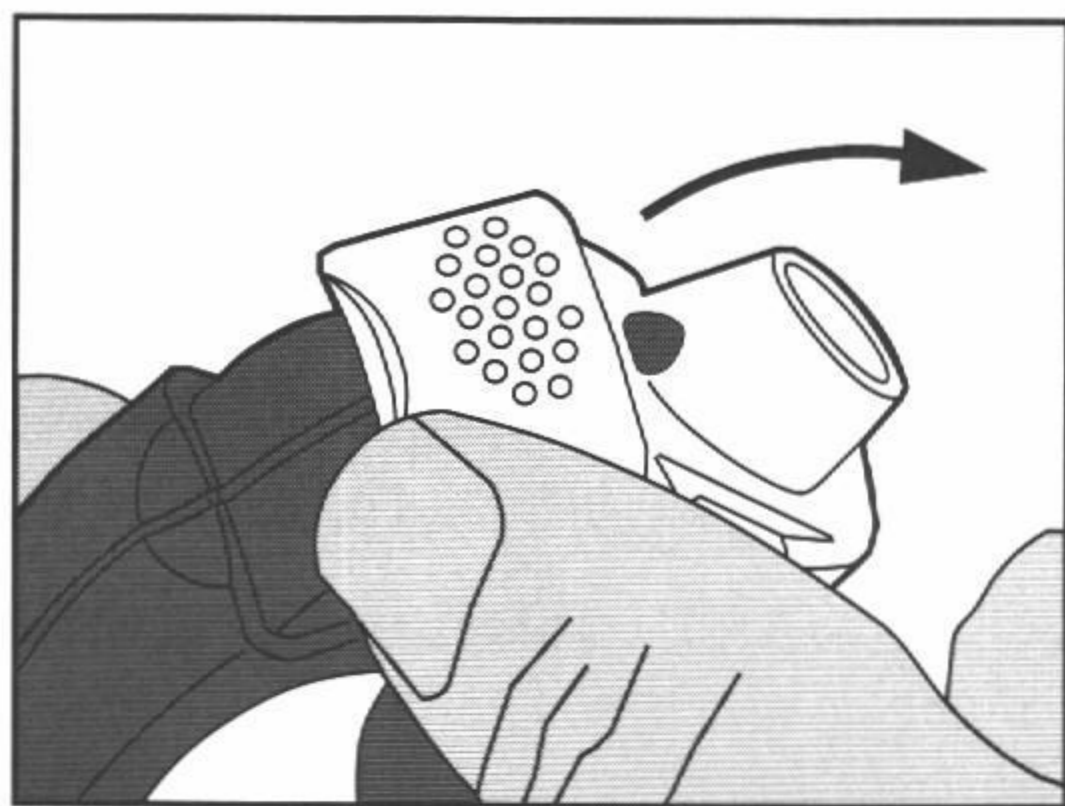
#### 1. Отваряне



- Предпазният **капак трябва да се отвори надолу**, за да се покаже накрайникът за уста.
- Трябва да се провери оставащият брой дози на брояча за дозите.

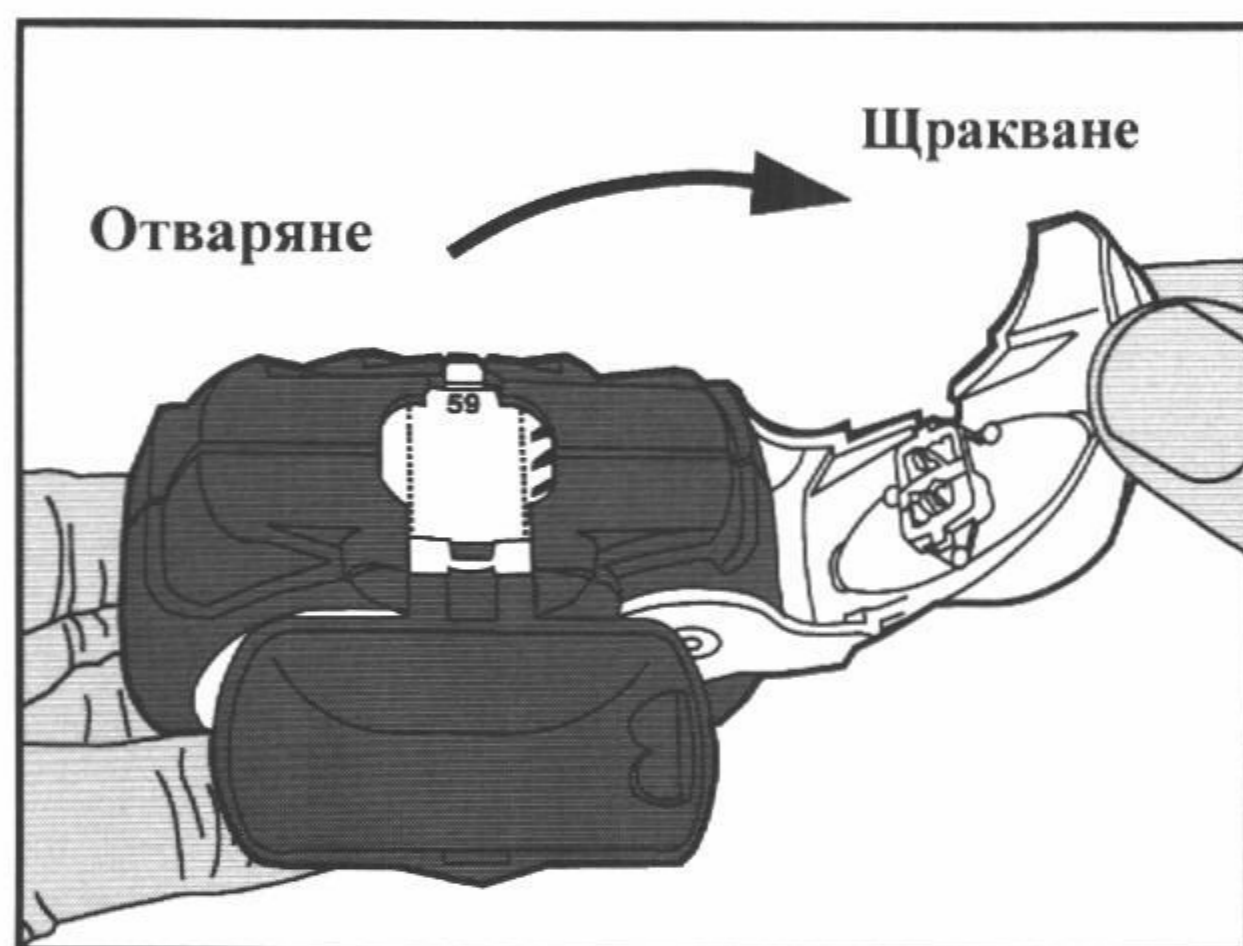
#### 2. Подготовка за прилагане на доза





- Краят на бялото лостче трябва да се повдигне. Трябва да се затвори страничната камера.

**Забележка:** Бялото лостче трябва да се задейства само когато пациентът е готов да инхалира доза от лекарствения продукт. Ако пациентът натиска лостчето без нужда, може да изхаби дози.



- **Отваряне:** Бялото лостче трябва да бъде придвижено до края и докато щракне. С това движение се подготвя нова доза със съответния номер, показан най-горе.





- **Затваряне:** След това бялото лостче трябва да бъде плътно затворено, докато щракне, в първоначалното си положение. Сега инхалаторът е готов за незабавна употреба.

### 3. Инхалиране на доза

- Докато държи инхалатора далече от устата си, пациентът трябва да издиша колкото е възможно. **Никога не трябва да се издишва директно в инхалатора**, тъй като това може да повлияе на дозата.
- Инхалаторът трябва да се държи в равно положение, **с предпазния капак надолу**.
- Устните трябва да бъдат поставени плътно около накрайника за уста.
- Пациентът трябва да вдиша възможно най-дълбоко и най-силно през инхалатора, без да използва носа си.



- Инхалаторът трябва да бъде отстранен от устата и дъхът да се задържи **5-10 секунди** или колкото е възможно, без това да причинява неразположение.
- След това пациентът трябва да издиша бавно, **но не в инхалатора**.
- Предпазният капак трябва да се затвори над накрайника за уста.
- Устата трябва да се изплакне с вода, която трябва да се изплюе след това. Това може да спомогне за предотвратяване на гъбични инфекции в устата и пресипване на гласа.

### Почистване

- Ако е необходимо, външната част на накрайника за уста трябва да се избърсва с чиста и суха кърпа.
- Инхалаторът не трябва да се разглобява за почистване или за други цели!
- Частите на инхалатора не трябва да се мият с вода или мокри кърпи, защото влагата може да повлияе на дозата!
- В накрайника за уста или в други части не трябва да се пъкат игли или други остри предмети, тъй като това може да повреди инхалатора!

### 4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активните вещества или към някои от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

### 4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

При прекратяване на лечението се препоръчва постепенно понижаване на дозата, като приложението не трябва да се спира изведнъж.



Ако пациентите смятат, че лечението е неефективно или е надвишена най-високата препоръчителна доза ЕрБуФо Форспиро, трябва да се потърси медицинска помощ (вж. точка 4.2). Увеличаването на употребата на бързодействащи бронходилататори показва влошаване на основното състояние и налага преоценка на терапията за астма. Внезапното и прогресивно влошаване на контрола на астма или ХОББ е потенциално животозастрашаващо, и на пациента трябва да се направи спешен медицински преглед. При такава ситуация трябва да се помисли за необходимостта от засилена терапия с кортикостероиди, напр. курс с перорални кортикостероиди или антибиотично лечение, ако има инфекция.

Пациентите трябва да бъдат посъветвани по всяко време да разполагат с бързодействащ инхалатор.

На пациентите трябва да се напомни да прилагат своята поддържаща доза ЕрБуФо Форспиро, както е предписано, дори и да нямат симптоми.

След като астматичните симптоми се овладеят, може да се обмисли постепенното намаляване на дозата ЕрБуФо Форспиро. Редовният преглед на пациентите, докато дозата се намалява, е важен. Трябва да се използва най-ниската ефективна доза ЕрБуФо Форспиро (вж. точка 4.2).

Пациентите не трябва да започват ЕрБуФо Форспиро по време на екзацербация или ако имат значимо влошаване, или остро влошаваща се астма.

По време на лечението с ЕрБуФо Форспиро могат да се появят свързани с астмата сериозни нежелани реакции и екзацербации. Пациентите трябва да бъдат посъветвани да продължат лечението, но да се посъветват с лекар, ако симптомите не се овладеят или се влошат след започване лечение с ЕрБуФо Форспиро.

Няма данни от клинични проучвания с будезонид/формотерол при пациенти с ХОББ с  $\text{FEV}_1 > 50\%$  от прогностичната нормална стойност преди бронходилататор и с  $\text{FEV}_1 < 70\%$  от прогностичната нормална стойност след бронходилататор (вж. точка 5.1).

Както при други инхалаторни терапии, след прилагане на дозата, може да се появи парадоксален бронхоспазъм с внезапно увеличение на хриповете и задуха. Ако при пациента се появи парадоксален бронхоспазъм, лечението с ЕрБуФо Форспиро трябва да се прекрати веднага, пациентът трябва да се прегледа и да се назначи алтернативна терапия, ако е необходимо. Парадоксалният бронхоспазъм се повлиява от бързодействащ инхалаторен бронходилататор и трябва да се лекува незабавно (вж. точка 4.8).

Системни ефекти е възможно да възникнат при всеки инхалаторен кортикостероид, особено при високи дози, предписани за дълъг период. Тези ефекти е по-малко вероятно да възникнат при инхалаторно лечение, отколкото при перорален прием на кортикостероиди. Възможните системни ефекти включват синдром на Cushing, кушингоиден хабитус, адренална супресия, забавяне на растежа при деца и юноши, намаление на костната минерална плътност, катаракта и глаукома, и по-рядко редица психични или поведенчески ефекти, включително психомоторна хиперактивност, нарушения на съня, тревожност, депресия или агресия (особено при деца) (вж. точка 4.8).

Трябва да се имат предвид потенциалните ефекти върху костната плътност, особено при пациенти на високи дози за продължителен период, които имат съпътстващи рискови фактори за остеопороза. Дългосрочни проучвания с инхалаторен будезонид при деца на средни дневни дози от 400 микрограма (измерена доза) или при възрастни на дневни дози от 800 микрограма



(измерена доза) не са показали никакви значими ефекти върху костната минерална плътност. Липсва информация относно ефекта на будезонид/формотерол при по-високи дози.

Ако има причина да се предполага, че надбъбречната функция е нарушена от предходна системна стероидна терапия, трябва да се внимава, когато пациентите преминават на терапия с ЕрБуФо Форспиро.

Ползите от терапията с инхалаторен будезонид обикновено намаляват до минимум необходимостта от перорални стероиди, но пациентите, преминаващи от перорални стероиди, могат да останат с риск от нарушен адренален резерв за доста дълго време. Възстановяването може да отнеме доста дълго време след прекратяване на терапията с перорални стероиди и затова пациентите, зависими от перорални стероиди, преминали на инхалаторен будезонид, могат да останат с риск от нарушена адренална функция за значителен период от време. При тези обстоятелства функцията на хипоталамо-хипофизо-адренокортикална (ХХА) ос трябва редовно да се наблюдава.

Продължителното лечение с високи дози инхалаторни кортикостероиди, особено ако са по-високи от препоръчителните дози, също може да доведе до клинично значима адренална супресия. Затова в периоди на стрес, като тежки инфекции или планова операция, трябва да се обмисли допълнително системно кортикостероидно покритие. Бързо намаляване на дозата стероиди може да индуцира остра адренална криза. Симптомите и признаците, които могат да се наблюдават при остра адренална криза, могат да са донякъде неопределени, но могат да включват анорексия, абдоминална болка, загуба на тегло, умора, главоболие, гадене, повръщане, намалено ниво на съзнание, припадъци, хипотония и хипогликемия.

Лечението с допълнителни системни стероиди или инхалаторен будезонид не трябва да се спира рязко.

По време на преминаването от перорална терапия към терапия с ЕрБуФо Форспиро, като цяло ще има по-слабо системно стероидно действие, което може да доведе до появата на алергични или артритни симптоми като ринит, екзема, мускулни и ставни болки. За тези състояния трябва да се започне специфично лечение. Трябва да се предполага общ недостатъчен глюкокортикостероиден ефект, ако в редки случаи се появят симптоми като умора, главоболие, гадене и повръщане. В тези случаи понякога е необходимо временно увеличение на дозата пероралните глюкокортикостероиди.

За да се сведе до минимум рискът от орофарингеална кандидозна инфекция (вж. точка 4.8), пациентът трябва да е инструктиран да изплаква устата си с вода след инхалиране на поддържащата доза.

Трябва да се избягва едновременно лечение с итраконазол, ритонавир или други мощни СУРЗА4 инхибитори (вж. точка 4.5). Ако това е невъзможно, времевият интервал между приложението на взаимодействащите лекарствени продукти трябва да бъде колкото се може по-дълъг.

Очаква се едновременното лечение с инхибитори на СУРЗА, включително продукти, съдържащи кобицистат, да увеличи риска от системни нежелани ефекти. Комбинирането трябва да се избягва, освен ако ползата превишава увеличения риск от системни кортикостероидни ефекти.

ЕрБуФо Форспиро трябва да се прилага внимателно при пациенти с тиреотоксикоза, феохромоцитом, захарен диабет, нелекувана хипокалиемия, хипертрофична обструктивна





кардиомиопатия, идиопатична субклапна аортна стеноза, тежка хипертония, аневризма или други тежки сърдечно-съдови нарушения, като исхемична болест на сърцето, тахиаритмии или тежка сърдечна недостатъчност.

Трябва да се внимава, когато се лекуват пациенти с удължен QTc интервал. Самият формотерол може да доведе до удължаване на QTc интервала.

Необходимостта от и дозата инхалаторни кортикостероиди трябва да се оцени отново при пациенти с активна или латентна белодробна туберкулоза, гъбични или вирусни инфекции на дихателните пътища.

Високите дози бета 2-адреноцепторни агонисти могат да доведат до потенциално сериозна хипокалиемия. Едновременното лечение с бета 2-адреноцепторни агонисти и лекарствени продукти, които могат да индуцират хипокалиемия или да потенцират хипокалиемичен ефект, напр. ксантинови производни, стероиди и диуретици, може да допринесе към евентуалния хипокалиемичен ефект на бета 2-адреноцепторния агонист. Препоръчва се особено внимание при нестабилна астма с различно приложение на животоспасяващи бронходилататори, при остра тежка астма, тъй като свързаният риск може да нарасне при хипоксия и при други състояния, при които вероятността за хипокалиемия е засилена. Препоръчва се при тези обстоятелства да се наблюдават серумните нива на калия.

Както при всички бета 2-адреноцепторни агонисти, трябва да се има предвид допълнителен контрол на кръвната захар при пациенти с диабет.

При системно и локално приложение на кортикостероиди са възможни съобщения за зрителни смущения. Ако при пациенти са налице симптоми като замъглено зрение или други зрителни смущения, пациентът трябва да бъде насочен за консултация с офталмолог за оценка на възможните причини, които могат да включват катаракта, глаукома или редки заболявания като централна серозна хориоретинопатия (ЦСХ), за които се съобщава след системно и локално използване на кортикостероиди.

#### Педиатрична популация

Препоръчва се редовно да се следи ръста на деца, които получават продължително лечение с инхалаторни кортикостероиди. Ако растежът е забавен, терапията трябва да се преоцени с цел да се намали дозата на инхалаторния кортикостероид до най-ниската доза, при която се поддържа ефективен контрол на астмата, ако е възможно. Трябва внимателно да се преценят ползите от кортикостероидната терапия и възможните рискове за потискане на растежа. Освен това трябва да се обмисли пациентът да се насочи към детски пулмолог.

Ограничени данни от дългосрочни проучвания предполагат, че повечето деца и юноши, лекувани с инхалаторен будезонид, в края на краищата ще достигнат целевия си ръст на възрастни. И все пак е наблюдавано начално малко, но преходно намаляване на растежа (около 1 cm). Това обикновено се появява в първата година на лечението.

#### Пневмония при пациенти с ХОББ

Наблюдава се повишена честота на пневмония, включително пневмония налагаща хоспитализация, при пациенти с ХОББ, които приемат инхалаторни кортикостероиди. Има някои данни за повишен риск от пневмония при повишаване на стероидната доза, но това не се демонстрира убедително в рамките на всички проучвания.

Няма убедително клинично доказателство за разлики в рамките на класа между инхалаторни кортикостероидни продукти, относно големината на риска от пневмония.



Лекарите трябва да проследяват за възможно развитие на пневмония при пациенти с ХОББ, тъй като клиничната картина на тези инфекции се препокрива със симптомите на екзацербации на ХОББ.

Рисковите фактори за пневмония при пациенти с ХОББ включват настоящо тютюнопушене, по-напреднала възраст, нисък индекс на телесна маса (ИТМ) и тежка ХОББ.

ЕрБуФо Форспиро съдържа лактоза (7,9 mg/инхалация).

Това количество обикновено не предизвиква проблеми при лица с лактозна непоносимост. Помощното вещество лактоза съдържа малки количества млечни протеини, които могат да предизвикат алергични реакции.

#### **4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие**

##### Фармакокинетични взаимодействия

Мощните инхибитори на СYP3A4 (напр. кетоконазол, итраконазол, вориконазол, позаконазол, кларитромицин, телитромицин, нефазодон, кобицистат и HIV протеазни инхибитори) вероятно ще увеличат подчертано плазмените нива на будезонид и едновременното приложение трябва да се избягва. Ако това е невъзможно, времевият интервал между приложението на инхибитора и будезонид трябва да бъде колкото може по-дълъг (вж. точка 4.4).

Мощният инхибитор на СYP3A4 кетоконазол, прилаган веднъж дневно по 200 mg, увеличава средно шест пъти плазмените нива на едновременно приложения перорално будезонид (единична доза 3 mg). Когато кетоконазол е приложен 12 часа след будезонид, концентрацията е увеличена средно само три пъти и това показва, че приложението по различно време може да намали увеличението на плазмените нива. Ограничените данни за това взаимодействие при висока доза инхалаторен будезонид показват, че подчертани увеличения на плазмените нива (средно четири пъти) могат да се появят, ако итраконазол 200 mg веднъж дневно се приложи едновременно с инхалаторен будезонид (единична доза от 1000 µg).

##### Фармакодинамични взаимодействия

Бета-адренергичните блокери могат да отслабят или инхибират ефекта на формотерол. Следователно терапия с ЕрБуФо Форспиро не трябва да се прилага заедно с бета-адренергични блокери (включително капки за очи), освен ако няма наложителни причини.

Едновременното лечение с хиндин, дизопирамид, прокаинамид, фенотиазини, антихистамини (терфенадин) и трициклични антидепресанти може да удължи QTc интервала и да увеличи риска от камерни аритмии.

Освен това леводопа, левотироксин, окситоцин и алкохол могат да нарушат сърдечната поносимост към бета 2-симпатомиметиците.

Едновременното лечение с инхибитори на моноамино оксидазата, включително лекарствени продукти с подобни свойства, като фуразолидон и прокарбазин, може да предизвика хипертонични реакции.

При пациентите, получаващи едновременно анестезия с халогенирани въглеводороди, съществува повишен риск от аритмии.



Едновременното приложение на други бета-адренергични лекарствени продукти и антихолинергични лекарствени продукти може да има потенциално адитивен бронходилатиращ ефект.

Хипокалиемията може да увеличи предразположението към аритмии при пациенти, които се лекуват с дигиталисови гликозиди.

Не е наблюдавано взаимодействие на будезонид и формотерол с други лекарствени продукти, използвани за лечението на астма.

#### Педиатрична популация

Проучвания на взаимодействията са провеждани само при възрастни.

### **4.6 Фертилитет, бременност и кърмене**

#### Бременност

Липсват клинични данни за бременности с експозиция на терапия с будезонид и формотеролов фумарат или на едновременно лечение с формотерол и будезонид. Данните от проучване на ембрио-феталното развитие при плъхове не дават доказателство за някакъв допълнителен ефект от комбинацията.

Няма достатъчно данни от употребата на формотерол при бременни жени. В проучвания при животни, формотерол причинява нежелани реакции в репродуктивни проучвания при много високи нива на системна експозиция (вж. точка 5.3).

Данните от приблизително 2 000 експонирани бременности не показват увеличен тератогенен риск, свързан с употребата на инхалаторен будезонид. В проучвания при животни е доказано, че глюкокортикостероидите индуцират малформации (вж. точка 5.3). Няма вероятност това да е приложимо при хора, получаващи препоръчителните дози.

При проучвания при животни е установено и влияние на прекомерното количество пренатални кортикостероиди върху повишения риск от забавяне на вътрематочния растеж, сърдечно-съдово заболяване при възрастните и постоянни промени в плътността на глюкокортикоидните рецептори, невротрансмитерния обмен и поведение при експозиции под тератогенния дозов диапазон.

По време на бременност терапия с будезонид/формотеролов фумарат трябва да се използва, само когато ползите надвишават потенциалните рискове. Трябва да се използва най-ниската ефективна доза будезонид, необходима за поддържането на адекватен контрол на астмата.

#### Кърмене

Будезонид се екскретира в кърмата. Не се очакват обаче ефекти върху кърмачето при терапевтични дози. Не е известно дали формотерол преминава в кърмата при хора. При плъхове малки количества формотерол са открити в майчиното мляко. Приложението на будезонид/формотеролов фумарат при жени, които кърмят, трябва да се обмисли, само ако очакваната полза за майката е по-голяма от някакъв възможен риск за детето.

#### Фертилитет

Липсват данни за потенциалния ефект на будезонид върху фертилитета. В проучвания при животни с формотерол е наблюдавано известно понижаване на фертилитета при мъжки плъхове след системна експозиция на високи дози (вж. точка 5.3).





#### 4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Будезонид/формотеролов фумарат не повлиява или повлиява пренебрежимо способността за шофиране и работа с машини.

#### 4.8 Нежелани лекарствени реакции

Тъй като ЕрБуФо Форспиро съдържа и будезонид, и формотерол, може да се получи същия профил на нежелани реакции като съобщения за тези вещества. Не е наблюдавана повишена честота на нежеланите реакции след едновременното приложение на двете съединения. Най-честите нежелани реакции са фармакологично предвидими нежелани реакции от терапията с бета 2-адреноцепторен агонист, като тремор и сърцебиене. Обикновено те са леки и изчезват след няколко дни лечение.

Нежеланите реакции, свързани с будезонид или формотерол, са дадени по-долу и изброени по системо-органен клас и честота. Честотите се определят като: много чести ( $\geq 1/10$ ); чести ( $\geq 1/100$  до  $< 1/10$ ); нечести ( $\geq 1/1000$  до  $< 1/100$ ); редки ( $\geq 1/10\ 000$  до  $< 1/1000$ ); много редки ( $< 1/10\ 000$ ).

Таблица 1

Системо-органен клас	Честота	Нежелана реакция
Инфекции и инфестации	Чести	Кандидозни инфекции на орофаринкса Пневмония (при пациенти с ХОББ)
Нарушения на имунната система	Редки	Реакции на свръхчувствителност от бърз и забавен тип, напр. екзантем, уртикария, сърбеж, дерматит, ангиоедем и анафилактична реакция
Нарушения на ендокринната система	Много редки	Синдром на Cushing, надбъбречна супресия, забавен растеж, намалена костната минерална плътност
Нарушения на метаболизма и храненето	Редки	Хипокалиемия
	Много редки	Хипергликемия
Психични нарушения	Нечести	Агресия, психомоторна хиперактивност, тревожност, нарушения на съня
	Много редки	Депресия, поведенчески промени (предимно при деца)
Нарушения на нервната система	Чести	Главоболие, тремор
	Нечести	Замаяност
	Много редки	Нарушения на вкуса
Нарушения на очите	Нечести	Замъглено зрение (вж. също точка 4.4)
	Много редки	Катаракта и глаукома
Сърдечни нарушения	Чести	Сърцебиене
	Нечести	Тахикардия
	Редки	Сърдечни аритмии, напр. предсърдно мъждене, надкамерна тахикардия, екстрасистоли
	Много редки	Стенокардия, удължаване на QTc интервала
Съдови нарушения	Много редки	Промени в кръвното налягане
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	Чести	Леко раздразнено гърло, кашлица, дисфония, включваща дрезгавост
	Редки	Бронхоспазъм



Стомашно-чревни нарушения	Нечести	Гадене
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Нечести	Синини
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	Нечести	Мускулни крампи

Кандидозната инфекция на орофаринкса се дължи на отлагане на активното вещество. Съветът към пациента да изплаква устата си с вода след всяка поддържаща доза ще намали до минимум риска. Орофарингеалната кандидозна инфекция обикновено реагира на локално противогъбично лечение, без да се налага прекъсване на инхалаторния кортикостероид. Ако се появи орофарингеална кандидоза (млечница), пациентите трябва да си изплакват устата с вода и след инхалациите „при нужда“.

Както при други инхалаторни терапии, парадоксален бронхоспазъм може да се появи много рядко, като засяга по-малко от 1 на 10 000 души, с внезапно увеличение на хриповете и задуха след прилагане. Парадоксалният бронхоспазъм се повлиява от бързодействащ инхалаторен бронходилататор и трябва да се лекува незабавно. Приложението на ЕрБуФо Форспиро трябва да се прекрати веднага, пациентът трябва да бъде оценен и да се назначи алтернативна терапия, ако е необходимо (вж. точка 4.4).

Могат да се появят системни ефекти на инхалаторните кортикостероиди, особено при високи дози, предписани за дълъг период. Вероятността тези ефекти да се появят е много по-малка отколкото при пероралните кортикостероиди. Възможните системни ефекти включват синдром на Cushing, кушингоиден хабитус, адренална супресия, забавен растеж при деца и юноши, намаление на костната минерална плътност, катаракта и глаукома. Могат също да се появят повишена податливост към инфекции и намалена способност за адаптиране към стрес. Ефектите вероятно зависят от дозата, времето на експозиция, едновременната и предишната експозиция на стероиди, и индивидуалната чувствителност.

Лечението с бета 2-адреноцепторни агонисти може да доведе до увеличение на кръвните нива на инсулина, свободните мастни киселини, глицерола и кетонните тела.

#### Педиатрична популация

Препоръчва се редовно да се следи ръста на деца, които получават продължително лечение с инхалаторни кортикостероиди (вж. точка 4.4).

#### Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез национална система за съобщаване към Изпълнителната агенция по лекарствата, ул. „Дамян Груев“ № 8, 1303 София, тел.: +35928903417, уебсайт: [www.bda.bg](http://www.bda.bg).

#### **4.9 Предозиране**

Предозирането на формотерол вероятно би довело до ефекти, които са типични за бета 2-адреноцепторните агонисти: тремор, главоболие, сърцебиене. Симптомите, съобщени при



изолирани случаи са тахикардия, хипергликемия, хипокалиемия, удължен QTc интервал, аритмия, гадене и повръщане. Може да е показано поддържащо и симптоматично лечение. Доза от 90 микрограма, приложена за три часа на пациенти с остра бронхиална обструкция, не води до проблеми с безопасността.

Не се очаква остро предозирание с будезонид, дори и при прекомерно високи дози, да е клиничен проблем. Когато хронично се прилагат прекомерно високи дози, може да се появят системни глюкокортикостероидни ефекти, като хиперкортицизъм и адренална супресия.

Ако терапията с будезонид/формотерол трябва да се прекрати поради предозирание с компонента формотерол на лекарствения продукт, трябва да се има предвид осигуряването на подходяща терапия с инхалаторен кортикостероид.

## 5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

### 5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Лекарства за обструктивни заболявания на дихателните пътища: адренергични средства за инхалаторно приложение  
АТС код: R03AK07

#### Механизъм на действие и фармакодинамични ефекти

Този лекарствен продукт съдържа формотерол и будезонид, които имат различен начин на действие и показват адитивни ефекти по отношение на намаляването на астматичните екзацербации.

#### *Будезонид*

Будезонид е глюкокортикостероид, който при инхалаторно приложение има дозозависимо противовъзпалително действие в дихателните пътища, което води до намалени симптоми и по-малко астматични екзацербации. Инхалаторният будезонид има по-леки нежелани реакции от системните кортикостероиди. Точният механизъм, отговорен за противовъзпалителния ефект на глюкокортикостероидите е неизвестен.

#### *Формотерол*

Формотерол е селективен бета 2-адреноцепторен агонист, който при инхалиране води до бързо и продължително отпускане на бронхиалната гладка мускулатура при пациенти с обратима обструкция на дихателните пътища. Бронходилатиращият ефект зависи от дозата и началото на действието е след 1-3 минути. Продължителността на ефекта е поне 12 часа след единична доза.

#### Клинична ефикасност и безопасност

##### **Астма**

Клиничните проучвания при възрастни са показали, че добавянето на формотерол към будезонид подобрява астматичните симптоми и белодробната функция и намалява екзацербациите. В две 12-седмични проучвания ефектът на будезонид/формотерол върху белодробната функция е бил равен на този от самостоятелното комбиниране на будезонид и формотерол и е надвишавал този от приложението само на будезонид. Всички лечебни групи са използвали краткодействащ бета 2-адренорецепторен агонист „при нужда“. Не е имало признак за отслабване на противоастматичния ефект във времето.





Проведени са две 12-седмични педиатрични проучвания, в които 265 деца на възраст 6-11 години са били лекувани с поддържаща доза будезонид/формотерол (2 инхалации от 80 микрограма/4,5 микрограма/инхалация два пъти дневно) и краткодействащ бета 2-адренорецепторен агонист, ако е необходимо. В двете проучвания белодробната функция е била подобрена и лечението е било добре понесено в сравнение със съответстващата доза самостоятелно приложен будезонид.

## **ХОББ**

В две 12-месечни проучвания е бил оценяван ефекта върху белодробната функция и честотата на екзацербации (определен като курсове перорални стероиди и/или курс антибиотици, и/или хоспитализации) при пациенти с умерена до тежка ХОББ. Включващите критерии в двете проучвания е стойност на пребронходилататорния  $FEO_1 < 50\%$  от очакваната нормална стойност. Медианата на постбронходилататорния  $FEO_1$  при включването в проучванията е била 42% от очакваната нормална стойност.

Средният брой екзацербации за година (както е определено по-горе) е бил значително намален с будезонид/формотерол в сравнение със самостоятелното лечение с формотерол или плацебо (средна честота 1,4 в сравнение с 1,8-1,9 при групата на плацебо/формотерол). Средният брой дни на перорални кортикостероиди/пациент през 12-те месеца е бил леко намален в групата на будезонид/формотерол (7-8 дни/пациент/година в сравнение с 11-12 и 9-12 дни съответно при групите на плацебо и формотерол). По отношение на промените в параметрите на белодробната функция, като  $FEO_1$ , будезонид/формотерол не са превъзхождали самостоятелното лечение с формотерол.

## **5.2 Фармакокинетични свойства**

### Абсорбция

Фиксираната дозова комбинация на будезонид и формотерол и съответстващите монопродукти са показали, че са биоеквивалентни по отношение на системната експозиция съответно на будезонид и формотерол. Въпреки това, след приложение на комбинацията с фиксирана доза е наблюдавано малко увеличение на кортизоловата супресия в сравнение с монопродуктите. Приема се, че разликата не оказва влияние върху клиничната безопасност.

Няма доказателства за фармакокинетични взаимодействия между будезонид и формотерол.

Фармакокинетичните параметри на съответните вещества са били сравними след приложение на будезонид и формотерол като монопродукти или като комбинация с фиксирана доза. За будезонид площта под кривата (AUC) е била малко по-голяма, скоростта на абсорбция по-висока и максималната плазмена концентрация – по-висока след приложение на фиксираната комбинация. За формотерол максималната плазмена концентрация е била подобна след приложение на фиксираната комбинация. Инхалираният будезонид се абсорбира бързо и максимална плазмена концентрация се достига в рамките на 30 минути след инхалацията. В проучвания, средното белодробно отлагане на будезонид след инхалация чрез прахов инхалатор варира от 32% до 44% от доставената доза. Системната бионаличност е приблизително 49% от доставената доза. При деца на възраст 6-16 години белодробното отлагане попада в същия диапазон както при възрастните при същата приложена доза. Получените плазмени концентрации не са определяни.

Инхалираният формотерол се абсорбира бързо и максимална плазмена концентрация се достига в рамките на 10 минути след инхалацията. В проучвания, средното белодробно отлагане на



формотерол след инхалация чрез прахов инхалатор варира от 28% до 49% от доставената доза. Системната бионаличност е приблизително 61% от доставената доза.

#### Разпределение и биотрансформация

Свързването с плазмените протеини е приблизително 50% за формотерол и 90% за будезонид. Обемът на разпределение е около 4 l/kg за формотерол и 3 l/kg за будезонид. Формотерол се инактивира чрез реакции на конюгация (образуват се активни О-деметирирани и деформирирани метаболити, но те се наблюдават главно като инактивирани конюгати). При първото преминаване през черния дроб, будезонид претърпява биотрансформация във висока степен (приблизително 90%) до метаболити с ниска глюкокортикостероидна активност. Глюкокортикостероидната активност на основните метаболити, 6-бета-хидроксибудезонид и 16-алфа-хидроксипреднизолон, е по-малко от 1% от тази на будезонид. Няма индикации за метаболитни взаимодействия или реакции на заместване между формотерол и будезонид.

#### Елиминиране

По-голямата част от дозата формотерол се преобразува чрез чернодробен метаболизъм, последван от бъбречно елиминиране. След инхалация, 8% до 13% от доставената доза формотерол се екскретира неметаболизирана в урината. Формотерол има висок системен клирънс (приблизително 1,4 l/min) и терминалният полуживот на елиминиране е средно 17 часа.

Будезонид се елиминира чрез метаболизъм, катализиран предимно от ензима CYP3A4. Метаболитите на будезонид се елиминират в урината в непроменен вид или в конюгирана форма. В урината се откриват само незначителни количества непроменен будезонид. Будезонид има висок системен клирънс (приблизително 1,2 l/min) и плазменият елиминационен полуживот след i.v. приложение е средно 4 часа.

Фармакокинетиката на будезонид или формотерол при пациенти с бъбречна недостатъчност не е известна. Експозицията на будезонид и формотерол може да се увеличи при пациенти с чернодробно заболяване.

#### Линейност/нелинейност

Системната експозиция на будезонид и формотерол е в линейна корелация с приложената доза.

### **5.3 Предклинични данни за безопасност**

Наблюдаваната при проучванията при животни токсичност на будезонид и формотерол, приложени в комбинация или самостоятелно, се изразява в ефекти, свързани с прекомерна фармакологична активност.

В репродуктивни проучвания при животни, кортикостероиди като будезонид са показали, че индуцират малформации (palatum fissum), скелетни малформации). Въпреки това, тези експериментални резултати при животни обаче не изглежда да са приложими при хора при препоръчителните дози. Репродуктивните проучвания с формотерол при животни са показали донякъде намален фертилитет при мъжки плъхове при висока системна експозиция и имплантационни загуби, както и намаляване на постнаталната преживяемост и теглото при раждане при значително по-високи системни експозиции от тези, достигани при клинична употреба. Въпреки това, тези експериментални резултати при животни обаче не изглежда да са приложими при хора.

## **6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ**



#### **6.1 Списък на помощните вещества**

Лактоза монохидрат (съдържа млечни протеини)

#### **6.2 Несъвместимости**

Неприложимо.

#### **6.3 Срок на годност**

2 години.

#### **6.4 Специални условия на съхранение**

Да се съхранява под 30°C.

#### **6.5 Вид и съдържание на опаковката**

Червено-бял пластмасов инхалатор, съдържащ блистер от OPA/Al/PVC-Al с 60 предварително измерени дози от прах за инхалация.

Видове опаковки: 1, 2, 3 или 6 инхалатор(а), всеки с 60 дози.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

#### **6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа**

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

### **7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Sandoz d.d.  
Verovškova 57  
1000 Ljubljana  
Словения

### **8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Reg. №: 20210131

### **9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Дата на първо разрешаване: 25.05.2021





**10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА**

11/2020

