

# RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

## 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Airbufo Forspiro, 160 mikrogrammi/4,5 mikrogrammi annuses, annustatud inhalatsioonipulber

## 2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Iga pihustist väljutatud annus (inhaleeritav annus) sisaldab 160 mikrogrammi budesoniidi ja 4,5 mikrogrammi formoteroolfumaraatdihüdraati.

Iga mõõdetud annus (blistris sisalduv annus) sisaldab 194,7 mikrogrammi budesoniidi ja 6,1 mikrogrammi formoteroolfumaraatdihüdraati.

INN. *Budesonidum, formoterolum*

Teadaolevat toimet omav abiaine:

laktoosmonohüdraat: 5,4 mg mõõdetud annuses ja 4,4 mg pihustist väljutatud annuses.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

## 3. RAVIMVORM

Annustatud inhalatsioonipulber.

Valge kuni valkjask või kergelt kollane pulber ilma aglomeraatideta.

## 4. KLIINILISED ANDMED

### 4.1 Näidustused

#### **Astma**

Astma regulaarne ravi täiskasvanutel ja noorukitel (alates 12 aasta vanusest), kui inhaleeritava kortikosteroidi ja pikatoimelise beeta2-adrenoretseptori agonisti kombinatsiooni kasutamine on sobiv:

- patsientidel, kellel inhaleeritavad kortikosteroidid ja „vastavalt vajadusele“ inhaleeritavad lühitoimelised beeta2-adrenoretseptori agonistid ei taga piisavat kontrolli;

või

- patsientidel, kellel on juba saavutatud piisav kontroll inhaleeritavate kortikosteroidide ja pikatoimeliste beeta2-adrenoretseptori agonistidega.

#### **Krooniline obstruktiivne kopsuhaigus**

Kroonilise obstruktiivse kopsuhaiguse sümptomaatiline ravi täiskasvanutel alates 18 aasta vanusest, kellel pärast bronhilõõgasti kasutamist on FEV<sub>1</sub> <70% eeldatavast normist ning vaatamata regulaarsele ravile bronhodilataatoritega on esinenud haiguse ägenemisi (vt ka lõiku 4.4).

### 4.2 Annustamine ja manustamisviis

Manustamistee: inhalatsioon

Annustamine

## **Astma**

Airbufo Forspiro ei ole ette nähtud astma ravi alustamiseks. Airbufo Forspiro toimeainete annustamine on individuaalne ja vajab kohandamist vastavalt astma raskusastmele. Seda tuleb arvestada mitte ainult kombineeritud ravimitega ravi alustamisel, vaid ka säilitusannuse kohandamisel. Kui patsient vajab ravimite annuseid, mida ei ole võimalik manustada nende kombinatsiooni sisaldava inhalaatoriga, siis tuleb asjakohased beeta<sub>2</sub>-agonistide ja/või kortikosteroidide annused määrata eraldi inhalaatoritena.

Annus tuleb tiitrida väikseima annuseni, mis tagab efektiivse sümptomite kontrolli. Ravimi määranud arst või patsiendi raviarst peab patsiendi seisundit regulaarselt hindama selleks, et Airbufo Forspiro annustus oleks optimaalne. Kui pikaajaline sümptomite kontroll saavutatakse väikseima soovitud annuse kasutamisel, siis võib järgmisena proovida ravi ainult kortikosteroidiga.

Kui on vaja tiitrida väiksemale tugevusele või määrata suurem tugevus kui see, millega Airbufo Forspiro saadaval on, tuleb üle minna alternatiivsele fikseeritud annustega budesoniidi ja formoteroolfumaraadi kombinatsioonile, mis sisaldab vastavalt inhaleeritava kortikosteroidi väiksemat või suuremat annust.

Airbufo Forspiro kasutamisel rakendatakse kahte eri raviviisi:

**A. Airbufo Forspiro säilitusravi:** Airbufo Forspiro't manustatakse regulaarselt säilitusraviks ning vajaduspõhiseks kasutamiseks manustatakse eraldi kiiretoimelist bronhilõõgastit.

**B. Airbufo Forspiro säilitus- ja hooravi:** Airbufo Forspiro't manustatakse regulaarselt säilitusraviks ning vajadusel ka tekkinud sümptomite leevendamiseks.

### **A. Airbufo Forspiro säilitusravi**

Patsientidele tuleb selgitada, et neil peab olema kiiretoimeline bronhilõõgasti alati käepärast, et seda vajadusel kasutada.

#### *Soovitav annused*

*Täiskasvanud (18-aastased ja vanemad):* 1...2 inhalatsiooni kaks korda ööpäevas. Mõned patsiendid võivad vajada maksimaalselt kuni 4 inhalatsiooni kaks korda ööpäevas.

*Noorukid (12...17-aastased):* 1...2 inhalatsiooni kaks korda ööpäevas.

Tavapraktikas on juhul, kui kaks korda ööpäevas inhaleeritava ravimiga on saavutatud piisav kontroll sümptomite üle, võimalik kasutada vähima efektiivse annuse määramisel Airbufo Forspiro manustamist üks kord ööpäevas eeldusel, et ravimi määranud arsti arvates on pikatoimeline bronhilõõgasti kombinatsioonis inhaleeritava kortikosteroidiga vajalik sümptomite üle kontrolli säilitamiseks.

Kiiretoimelise bronhilõõgasti suurenev kasutamine viitab seisundi halvenemisele ning vajadusel tuleb astma ravi optimaalsust uuesti hinnata.

*Alla 12-aastased lapsed:* kuna andmed puuduvad, ei soovitata Airbufo Forspiro't kasutada alla 12-aastastel lastel.

### **B. Airbufo Forspiro säilitus- ja hooravi**

Patsiendid manustavad päevase säilitusannuse ja lisaks manustavad nad Airbufo Forspiro't ka sümptomite tekkimisel vastavalt vajadusele. Patsientidele tuleb selgitada, et neil peab Airbufo Forspiro vajadusel kasutamiseks alati käepärast olema.

Säilitus- ja hooravi Airbufo Forspiro'ga tuleb eriti kaaluda patsientide puhul, kelle:

- astmaravi on olnud ebaefektiivne ja kes vajavad sageli ravimit haigushoogude pärssimiseks;
- astma ägenemine on varem nõudnud meditsiinilist sekkumist.

Hoolikalt tuleb jälgida võimalikke annusest sõltuvaid kõrvaltoimeid patsientidel, kes sageli inhaleerivad Airbufo Forspiro suuri annuseid vajadusel.

#### *Soovitavad annused*

##### *Täiskasvanud ja noorukid (12-aastased ja vanemad)*

Soovitav säilitusannus on 2 inhalatsiooni ööpäevas, mida inhaleeritakse üks kord hommikul ja üks kord õhtul või 2 annust korraga kas hommikul või õhtul. Mõned patsiendid võivad säilitusraviks vajada 2 inhalatsioonist koosnevat annust kaks korda ööpäevas. Vajadusel peavad patsiendid sümptomite tekkimisel inhaleerima 1 täiendava annuse nende pärssimiseks. Kui sümptomid ei taandu mõne minutiga, tuleb manustada lisaannus. Üle 6 annuse ei tohi ühelgi juhul manustada.

Tavaliselt ei ületa ööpäevane koguanus 8 inhaleeritud annust; vaatamata sellele võib piiratud aja vältel ööpäevase koguanusena inhaleerida kuni 12 annust. Patsientidele, kes inhaleerivad ööpäevas üle 8 annuse, tuleb tungivalt soovitada arsti poole pöördumist. Nende seisundit tuleb uuesti hinnata ja säilitusravi korrigeerida.

*Alla 12-aastased lapsed:* säilitus- ja hooravi Airbufo Forspiro'ga ei soovitata lastel kasutada.

#### **Krooniline obstruktiivne kopsuhaigus (KOK)**

##### *Soovitavad annused*

*Täiskasvanud:* 2 inhalatsiooni kaks korda ööpäevas.

#### **Üldine teave**

##### *Patsientide erirühmad*

Eakatele ei ole erilisi annustamisnõudeid kehtestatud. Puuduvad andmed Airbufo Forspiro kasutamise kohta maksa- või neerukahjustusega patsientidel. Kuna budsoniidi ja formoterooli eemaldatakse põhiliselt maksa ainevahetuse kaudu, võib raske maksatsirroosiga patsientidel eeldada suuremat toimeainega kokkupuudet.

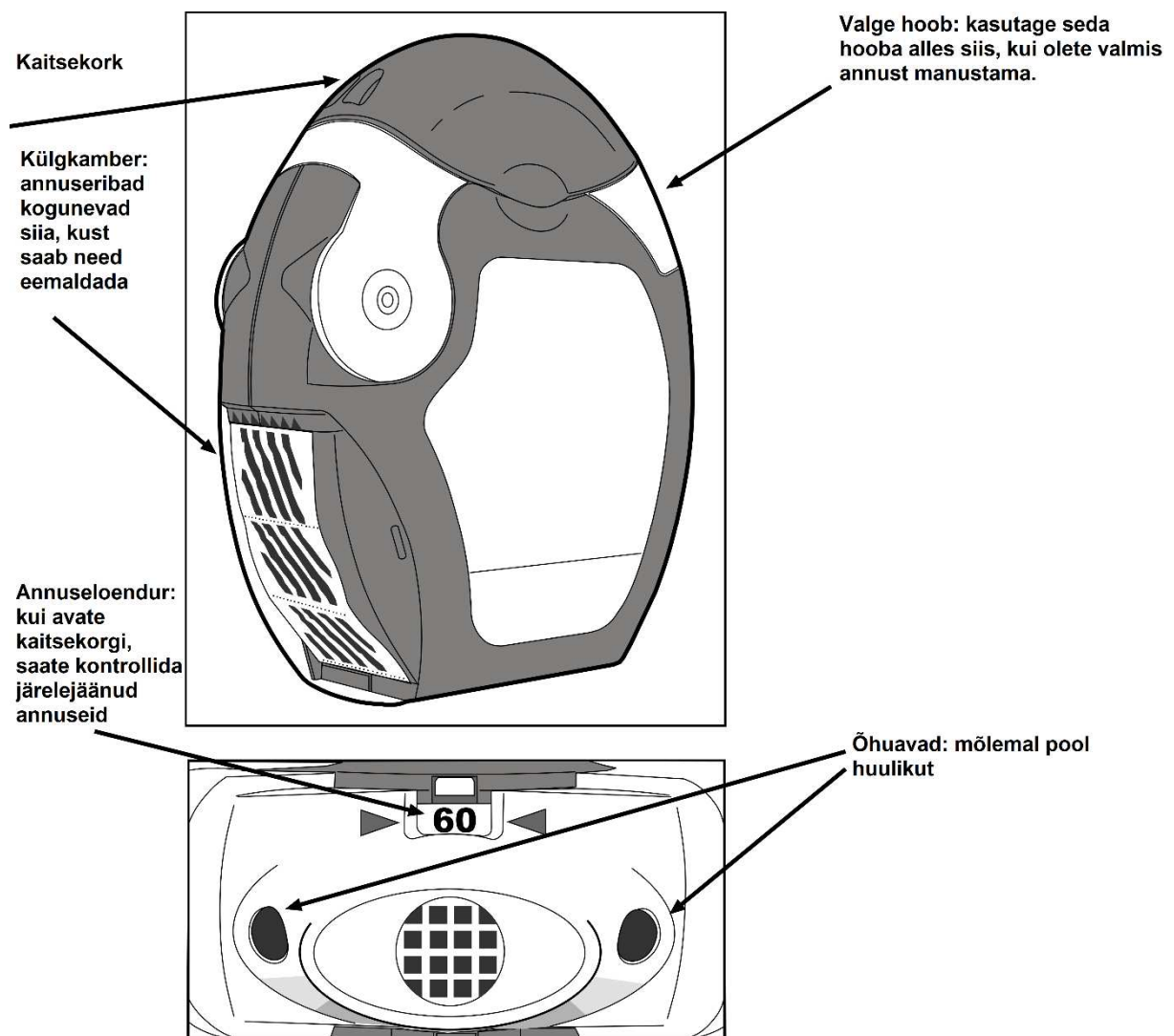
##### Manustamisviis

#### **Kasutusjuhised**

Patsientidele tuleb näidata, kuidas Forspiro inhalaatorit kasutatakse, ning selle korrektset kasutamist tuleb regulaarselt kontrollida.

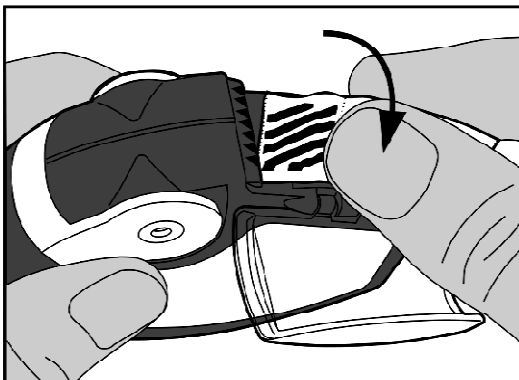
Inhalaator sisaldab 60 annust pulbrilist ravimit rullitud fooliumribas. Inhalaatoril on annuseloendur, mis näitab allesjäänud annuste arvu 60st kuni 0ni. Viimase 10 annuseni jõudes ilmuvad arvud punasel taustal.

Inhalaator ei ole taastäidetav. Tühi inhalaator tuleb ära visata ja uuega asendada.



### Enne inhalaatori kasutamist

- Läbipaistev külgkambriga tuleb avada.
- Fooliumriba külgkambrist eemaldamiseks tuleb riba täispikkuses ära rebida, kasutades selleks külgkambri "hambaid", nagu on näidatud alltoodud pildil. Riba **ei tohi tõmmata ega sikutada**.



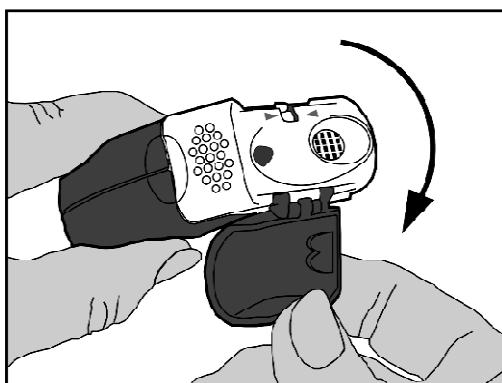
- Külgkambriga tuleb sulgeda ja kasutatud riba ära visata.

**Märkus:** inhalaatori kasutamise ajal täitub külgekamber järk-järgult kasutatud ribadega. Fooliumribad, millel on **mustad vöödid, ei sisalda ravimit**. Lõpuks ilmuvad külgekambrisse riba nummerdatud osad. Külgekambris **ei tohi mitte kunagi olla rohkem kui 2 fooliumriba osa**, kuna need võivad inhalaatori ummistada. Riba tuleb ettevaatlikult ära rebida, nagu ülevalpool näidatud, ning ohutult kõrvaldada.

### **Inhalaatori kasutamine**

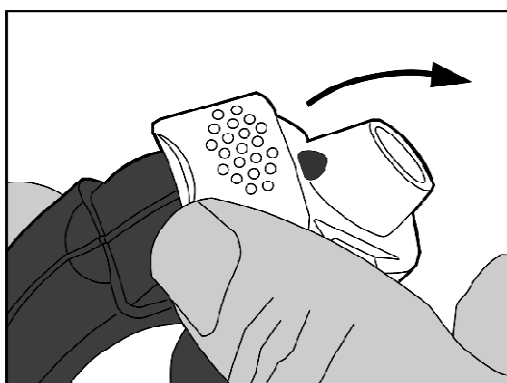
Inhalaatorit tuleb hoida käes nii, nagu piltidel näidatud.

#### **1. Avamine**



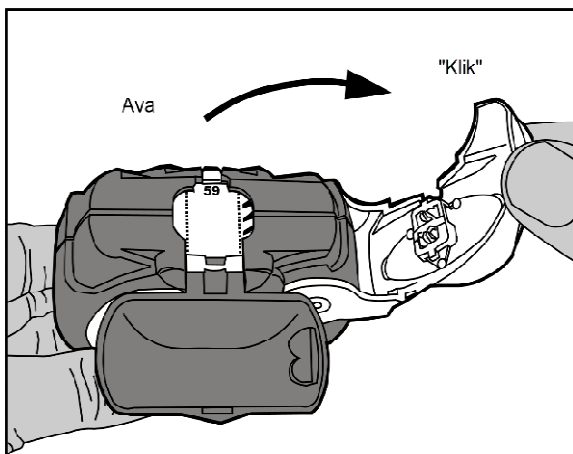
- Huuliku paljastamiseks tuleb **avada kaitsekork allasuunas**.
- Tuleb kontrollida annuseloendurit, et näha, mitu annust on veel alles.

#### **2. Annuse ettevalmistamine**

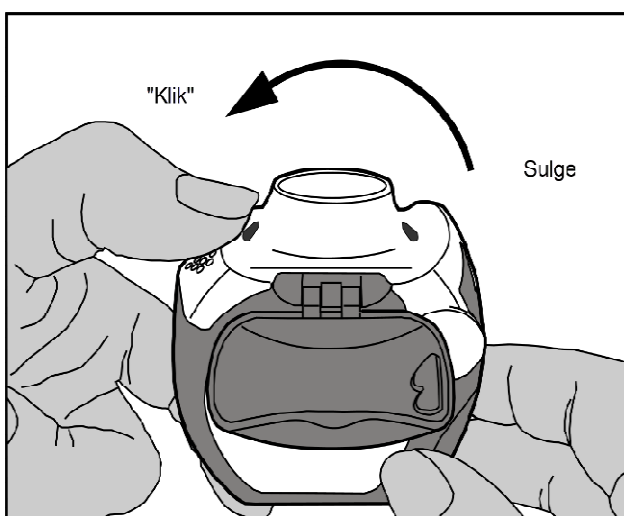


- **Valge hoova serv tuleb üles lükata**. Külgekamber peab olema suletud.

**Märkus:** valget hooba tohib liigutada alles siis, kui patsient on valmis ravimiannuse sisse hingama. Kui patsient mängib niisama valge hoovaga, siis läheb annus raisku.



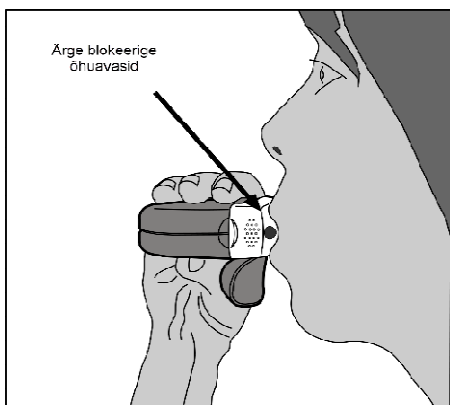
- **Avamine:** valge hoob tuleb täielikult lõpuni lükata, kuni kostab **klõpsatus**. See liigutus viib uue annuse ettenähtud kohta ja ülasaos on näha number.



- **Sulgumine:** pärast tuleb **valge hoob täielikult sulgeda**, kuni see **klõpsatusega** oma algasendisse tagasi läheb. Inhalaator on nüüd koheseks kasutuseks valmis.

### 3. Annuse inhaleerimine

- Patsient peab võimalikult sügavalt välja hingama, inhalaatori huulikust eemale. **Mitte kunagi ei tohi hingata otse inhalaatorisse**, kuna see võib annuse kogust mõjutada.
- Inhalaatorit tuleb hoida horisontaalselt, nii et **kaitsekork on suunatud allapoole**.
- Huuled tuleb tugevasti huuliku ümber vastu inhalaatorit suruda.
- Patsient peab hingama ühtlaselt ja sügavalt sisse läbi inhalaatori ja mitte läbi nina.



- Inhalaator tuleb suult eemaldada ja patsient **peab hinge kinni hoidma 5...10 sekundit** või nii kaua, kuni see ei põhjusta ebamugavustunnet.
- Seejärel peab patsient aeglaselt välja hingama, **kuid mitte inhalaatorisse.**
- Kaitsekork tuleb üle huuliku sulgeda.
- Suud tuleb veega loputada ja vesi välja sülitada. Suu loputamine pärast ravimi manustamist aitab ära hoida seennakkuse ja häälekäheduse teket.

### Puhastamine

- Huuliku välimist osa tuleb vajadusel puhastada puhta kuiva salvrätikuga.
- Inhalaatorit ei tohi puhastamiseks ega mis tahes muul eesmärgil lahti võtta!
- Inhalaatori osi ei tohi puhastada veega ega niiskete salvrätikutega, kuna niiskus võib mõjutada ravimiannust!
- Huulikusse ega teistesse osadesse ei tohi mitte kunagi pista nõelu ega teravaid asju, kuna see võib inhalaatorit kahjustada!

### 4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeainete või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainetes suhtes.

### 4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Ravi lõpetamisel on soovitatav vähendada annust järk-järgult, ravi ei tohi järsult lõpetada.

Kui patsiendi arvates on ravi ebaefektiivne või kui ta ületab suurimat lubatud Airbufo Forspiro annust, tuleb pöörduda arsti poole (vt lõik 4.2). Äkiline ja progresseeruv seisundi halvenemine kontrolli all oleva astma või KOK-i korral on potentsiaalselt eluohtlik ning patsient vajab erakorralist meditsiinilist abi. Sellises olukorras tuleb arvestada vajadusega suurendada kortikosteroidravi (nt alustada ravikuuri suukaudsete kortikosteroididega) või antibiootikumravi vajadusega (infektsiooni korral).

Patsientidele tuleb selgitada, et neil peab olema alati vajadusel kasutamiseks käepärast kas Airbufo Forspiro (patsientidel, kes kasutavad Airbufo Forspiro't nii säilitus- kui ka haigushoo ravimina) või säilitusravimist eraldi kasutatav kiiretoimeline bronhilõõgasti (patsientidel, kes kasutavad Airbufo Forspiro't ainult säilitusraviks).

Patsientidele tuleb korduvalt selgitada, et nad manustaksid Airbufo Forspiro't määratud annuses, ka siis kui sümptomeid ei esine. Airbufo Forspiro kasutamist sümptomite ennetamiseks, nt enne füüsilist koormust, ei ole uuritud. Vajadusel Airbufo Forspiro inhaleerimine on mõeldud äkki tekkinud astma sümptomite pärssimiseks, mitte regulaarseks sümptomite tekkimise ennetuseks, nt kasutamiseks enne füüsilist koormust. Sellisel juhul tuleb kaaluda eraldi kiiretoimelise bronhilõõgasti kasutamist.

Kui astma sümptomid on saadud kontrolli alla, võib kaaluda Airbufo Forspiro annuse järkjärgulist vähendamist. Patsientide regulaarne jälgimine raviannuse vähendamise ajal on tähtis. Tuleb kasutada väikseimat efektiivset Airbufo Forspiro annust (vt lõik 4.2).

Patsiendid ei tohi alustada Airbufo Forspiro kasutamist astma ägenemise ajal või kui neil on oluliselt süvenev või ägenev astma.

Airbufo Forspiro ravi ajal võivad tekkida astmaga seotud tõsised kõrvaltoimed ja ägenemised. Patsientidel tuleb paluda ravi jätkata, kuid pöörduda arsti poole, kui pärast Airbufo Forspiro'ga ravi alustamist ei saavutata kontrolli astma sümptomite üle või need süvenevad.

Puuduvad kliiniliste uuringute andmed budesoniidi/formoterooli kasutamise kohta KOK-i patsientidel, kelle bronhilõõgasti kasutamise eelne  $FEV_1 > 50\%$  eeldatavast normist ja kelle bronhilõõgasti kasutamise järgne  $FEV_1 < 70\%$  eeldatavast normist (vt lõik 5.1).

Nagu teistegi inhaleeritavate ravimite korral, võib tekkida paradoksaalne bronhospasm, millega kaasneb vilistava hingamise suurenemine ning õhupuudus kohe pärast ravimi inhaleerimist. Sellisel juhul tuleb ravi Airbufo Forspiro'ga kohe lõpetada, hinnata patsiendi seisundit ja vajadusel alustada ravi teiste ravimitega. Paradoksaalne bronhospasm laheneb kiiretoimelise bronhilõõgasti toimel ning seda tuleb koheselt ravida (vt lõik 4.8).

Süsteemsed toimed võivad avalduda mistahes inhaleeritavate kortikosteroidide kasutamisel, eriti aga suures annuses ja pikaks perioodiks määratud kortikosteroidide korral. Süsteemse toime on siiski palju vähem tõenäoline inhaleeritavate kui suukaudsete kortikosteroididega. Võimalik süsteemse toime võib avalduda Cushingi sündroomi, Cushingi sündroomi laadsete nähtude, neerupealiste funktsiooni pärsituse, laste ja noorukite kasvupeetusena, luu mineraalse tiheduse vähenemise, katarakti ja glaukoomina ning harvem erinevate psühholoogiliste või käitumishäiretena, nagu psühhomotoorne hüperaktiivsus, unehäired, ärevus, depressioon või agressiivsus (eriti lastel) (vt lõik 4.8).

Võimalikku mõju luutihedusele tuleb arvestada, eriti suurtes annustes pikaajaliselt ravimit saavatel patsientidel, kel esineb kaasvalt osteoporoosi riskifaktoreid. Pikaajalistes uuringutes inhaleeritava budesoniidi kasutamisest lastel annuses 400 mikrogrammi ööpäevas (mõõdetud annus) või täiskasvanutel annuses 800 mikrogrammi ööpäevas (mõõdetud annus) ei ole tuvastatud selle olulist mõju luu mineraalsele tihedusele. Andmed budesoniidi/formoterooli suuremate annuste toime kohta puuduvad.

Kui esineb kahtlus, et neerupealiste talitlushäire on tekkinud varasema steroidravi tõttu, tuleb olla ettevaatlik patsiendi üleviimisel ravile Airbufo Forspiro'ga.

Inhaleeritava budesoniidravi kasulik toime võimaldab tavaliselt vähendada vajadust suukaudsete steroidide järele, kuid patsiendi suukaudse steroidravi lõpetamisel võib jääda pikaks ajaks risk neerupealiste talitlushäire tekkeks. Suukaudse steroidravi lõpetamise järel võib taastumine kesta pikka aega, mistõttu inhaleeritavale budesoniidravile üleviidud patsientidel võib säiluda risk neerupealiste funktsiooni häirele pika aja jooksul. Sellisel juhul tuleb hüpofüüs-hüpotaalamuse telje funktsiooni regulaarselt jälgida.

Pikaajaline ravi inhaleeritavate kortikosteroidide suurte annustega, eriti soovitatud annustest suuremates annustes, võib tulemuseks anda ka kliiniliselt olulise neerupealiste funktsiooni pärssumise. Seetõttu tuleb arvestada täiendava süsteemse kortikosteroidravi vajadusega stressi perioodidel, nagu raske infektsioon või plaaniline operatsioon. Steroidiannuse kiire vähendamine võib vallandada ägeda neerupealiste puudulikkuse. Ägeda neerupealiste puudulikkuse sümptomid ja nähud võivad olla ebaselged, kuid võivad hõlmata söögiisu puudumist, kõhuvalu, kehakaalu langust, väsimust, peavalu, iiveldust, oksendamist, teadvuse hägustumist, krampe, hüpotensiooni ja hüpoglükeemiat.

Täiendavat ravi süsteemsete steroidhormoonide või inhaleeritava budesoniidiga ei tohi järsult katkestada.



Patsiendi üleviimisel suukaudselt steroidravilt Airbufo Forsbiro'le ilmneb süsteemset steroidi toimet vähem, mistõttu võib tekkida allergia või artriidi sümptomeid, nagu nohu, ekseem ja lihase- ning liigesevalu.

Nende seisundite raviks tuleb kasutada vastavat ravi. Glükokortikoidide toime puudulikkust tuleb kahtlustada nendel harvadel juhtudel, kui tekivad sümptomid, nagu väsimus, peavalu, iiveldus ja oksendamine. Nendel juhtudel võib osutada vajalikuks suukaudse glükokortikosteroidi annuse ajutine suurendamine.

Suuõõne ja neelu kandidiaasi tekkeriski vähendamiseks (vt lõik 4.8) tuleb patsiendile selgitada, et ta loputaks suud veega pärast säilitusannuse inhaleerimist. Juhul kui esineb suuõõne ja neelu kandidiaas, peab patsient loputama suud veega ka pärast vajadusel inhaleerimist.

Samaaegset ravi itrakonasooli, ritonaviiri või teiste CYP3A4 tugevatoimeliste inhibiitoritega tuleb vältida (vt lõik 4.5). Kui see ei ole võimalik, peab koostoimet omavate ravimite manustamise vaheline aeg olema nii pikk kui võimalik. Patsientidel, kes kasutavad CYP3A4 tugevatoimelisi inhibiitoreid, ei soovitata kasutada Airbufo Forspiro't säilitus- ja hooravimina.

Samaaegne ravi koos CYP3A inhibiitoritega, sealhulgas kombitsistaati sisaldavate ravimitega, eeldatavalt suurendab süsteemsete kõrvaltoimete riski. Nende ravimite kombinatsiooni tuleb vältida, välja arvatud juhul, kui ravi kasulikkus ületab kortikosteroidide süsteemsete kõrvaltoimete suurenenud riski.

Airbufo Forspiro't tuleb ettevaatusega manustada türeotoksikoosi, feokromotsütoomi, suhkurtõve, ravimata hüpokaleemia, hüpertroofilise obstruktiivse kardiomiopaatia, idiopaatilise subvalvulaarse aordistenoosi, raske hüpertensiooni, aneurüsmi või muude raskete kardiovaskulaarsete häiretega, nagu südame isheemiatõbi, tahhüarütmia või raske südamepuudulikkus, patsientidele.

Ettevaatlik tuleb olla pikenenud QTc-intervalliga patsientide ravi korral. Formoterool ise võib põhjustada QTc-intervalli pikenedamist.

Vajadust inhaleeritavate kortikosteroidide järele ning nende annust tuleb ümber hinnata aktiivse või latentse kopsutuberkuloosi ning hingamisteede seen- või viirusinfektsiooniga patsientidel.

Potentsiaalselt tõsine hüpokaleemia võib tekkida suurtes annustes beeta<sub>2</sub>-agonistide manustamisel. Samaaegne ravi beeta<sub>2</sub>-agonistide ja hüpokaleemiat tekitavate või hüpokaleemilist toimet tugevdavate ravimitega (nt ksantiini derivaadid, steroidid ja diureetikumid), võib beeta<sub>2</sub>-agonistide võimalikku hüpokaleemilist toimet süvendada. Eriline ettevaatus on soovitatav ebastabiilse astma korral, kui vajadusel manustatavate bronhilõõgastite kasutus on muutlik; ägeda raske astmahoo korral, kui hüpokaleemiaga seotud riski võib suurendada hüpoksia; ning muude seisundite korral, kui on suurenenud hüpokaleemia tekkimise tõenäosus. Sellistel seisundite ajal on soovitatav jälgida kaaliumi sisaldust seerumis.

Nagu kõigi beeta<sub>2</sub>-agonistide korral, tuleb diabeediga patsientidel glükoosisisaldust veres täiendavalt kontrollida.

### Nägemishäired

Kortikosteroidide süsteemsel ja paiksel kasutamisel võib esineda nägemishäireid. Kui patsiendil tekib nägemise ähmastumine või teised nägemishäired, tuleb kaaluda patsiendi suunamist silmaarsti juurde, et uurida võimalikke põhjusi, milleks võivad olla näiteks kae, glaukoom või harvikaigused (nt tsentraalne seroosne korioretinopaatia (CSCR), mida on täheldatud kortikosteroidide süsteemsel ja paiksel kasutamisel).

Airbufo Forspiro sisaldab laktoosmonohüdraati (< 1 mg/inhaleeritavas annuses). Selline annus ei tekita laktoositalumatusega patsientidel tavaliselt probleeme. Abiaine laktoos sisaldab väikest kogust piimavalke, mis võivad põhjustada allergilisi reaktsioone.

### Lapsed

Inhaleeritavate kortikosteroididega pikaajalist ravi saavate laste pikkust on soovitatav regulaarselt mõõta. Kui kasv on aeglustunud, tuleb raviskeem ümber hinnata eesmärgiga vähendada inhaleeritava kortikosteroidi annust võimalusel väikseima efektiivse annuseni kontrolli säilitamiseks astma sümptomite üle. Tuleb hoolikalt kaaluda kortikosteroidravi kasulikkust ning kasvu pärssimise võimalikke riske. Lisaks tuleb kaaluda vajadust suunata patsient laste pulmonoloogi vastuvõtule.

Piiratud hulk pikaajaliste uuringute andmeid viitab sellele, et enamik inhaleeritava budesoniidiga ravitud lastest ja noorukitest saavutab lõpuks neile omase täiskasvanuea pikkuse. Ravi alguses on siiski täheldatud väikest, ent mööduvat kasvu pidurdumist (ligikaudu 1 cm). Tavaliselt avaldub see ravi esimesel aastal.

### KOK-iga pneumooniapatsiendid

KOK-iga patsientidel, kes said inhaleeritavaid kortikosteroide, täheldati pneumoonia, sh haiglaravi vajava pneumoonia esinemissageduse suurenemist. Pneumoonia tekkeriski suurenemise kohta steroidide annuse suurendamisel on mõningaid tõendeid, kuid see ei ole leidnud lõplikku kinnitust kõigi uuringute lõikes.

Puuduvad lõplikud kliinilised tõendid inhaleeritavate kortikosteroidide klassisiseste erinevuste kohta pneumoonia tekkeriski suuruse osas.

Arstid peavad olema jätkuvalt valvsad pneumoonia tekke osas KOK-iga patsientidel, kuna selliste infektsioonide kliinilised nähud kattuvad KOK-i ägenemise sümptomitega.

KOK-iga patsientide pneumoonia riskiteguriteks on jätkuv suitsetamine, kõrgem vanus, madal KMI ja raske KOK.

## **4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed**

### Farmakokineetilised koostoimed

CYP3A4 tugevatoimelised inhibiitorid (nt ketokonasool, itrakonasool, vorikonasool, posakonasool, klaritromütsiin, telitromütsiin, nefasodoon ja HIV-proteaasi inhibiitorid) võivad tõenäoliselt suurendada budesoniidi sisaldust plasmas, mistõttu tuleb vältida nende ravimite samaaegset kasutamist. Kui see ei ole võimalik, peab inhibiitori ja budesoniidi manustamise vahele jääv aeg olema nii pikk kui võimalik (vt lõik 4.4). Patsientidel, kes kasutavad CYP3A4 tugevatoimelisi inhibiitoreid, ei soovitata kasutada Airbufo Forspiro't säilitus- ja hooravimina.

CYP3A4 tugevatoimelise inhibiitori ketokonasooli manustamisel annuses 200 mg üks kord ööpäevas tõusis samaaegselt oraalset manustatud budesoniidi (3 mg üksikannuses) plasmatase keskmiselt kuuekordselt. Kui ketokonasooli manustati 12 tundi pärast budesoniidi, tõusis kontsentratsioon keskmiselt kolmekordselt, viidates sellele, et manustamisaegade eraldamine vähendab plasmataseme tõusu. Piiratud andmed suures annuses inhaleeritava budesoniidi koostoime kohta näitavad, et plasmatase võib tõusta oluliselt (keskmiselt neljakordselt), kui itrakonasooli annuses 200 mg üks kord ööpäevas manustatakse samaaegselt inhaleeritava budesoniidiga (1000 mikrogrammi üksikannuses).

### Farmakodünaamilised toimed

Beetaadrenoblokaatorid võivad nõrgendada või pärssida formoterooli toimet. Sellepärast ei tohi Airbufo Forspiro't manustada koos teiste beetaadrenoblokaatoritega (sh silmatilgad), kui selleks ei ole vältimatuid põhjusi.

Samaaegne ravi kinidiini, disopüramiidi, prokainamiidi, fenotiasiini, antihistamiinide (terfenadiin) ja tritsükililiste antidepressantidega võib pikendada QTc-intervalli ning suurendada ventrikulaarsete rütmihäirete riski.

Peale selle võivad veel levodopa, levotüroksiin, oksütotsiin ja alkohol halvendada südame taluvust beeta<sub>2</sub>-sümpatomimeetikumide suhtes.

Samaaegne ravi monoamiini oksüdaasi inhibiitoritega, sh ainetega, millel on sarnased omadused, nagu furasolidoon ja prokarbasiin, võib põhjustada vererõhu äkilist tõusu.

Samaaegne anesteesia halogeenitud süsivesinikega suurendab patsientidel rütmihäirete riski.

Samaaegne teiste beetaadrenergiliste või antikolinergiliste ravimite kasutamine võib potentsiaalselt bronhodilateerivat toimet tugevdada.

Hüpokaleemia võib suurendada digitaalsete glükosiididega ravitud patsientidel rütmihäirete tekkeriski.

Hüpokaleemia võib tekkida beeta<sub>2</sub>-agonistidega ravi tagajärjel ning samaaegne ravi ksantiini derivaatide, steroidide ja diureetikumidega võib hüpokaleemiat süvendada (vt lõik 4.4).

Budesoniidil ja formoteroolil ei ole täheldatud koostoimeid teiste astmaravimitega.

#### Lapsed

Koostoimete uuringud on läbi viidud ainult täiskasvanutel.

### **4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine**

#### Rasedus

Kliinilised andmed budesoniidi/formoterooli või formoterooli ja budesoniidi samaaegse kasutamise kohta raseduse ajal puuduvad. Rottidel tehtud embrüofetaalse arengu uuringutes ei tuvastatud kombineeritud ravi kasutamisel mingeid täiendavaid toimeid.

Formoterooli kasutamise kohta rasedatel ei ole piisavalt andmeid. Loomkatsetes põhjustas väga suurtes annustes süsteemselt manustatud formoterool kõrvaltoimeid reproduktsioonile (vt lõik 5.3).

Ligikaudu 2000 ravi saanud raseda andmed osutavad, et suurenenud teratogeenset riski inhaleeritava budesoniidi kasutamisega ei kaasnenud. Loomkatsetes on tõendatud, et glükokortikosteroidid tekitavad väärtuseid (vt lõik 5.3). See ei ole tõenäoliselt oluline inimestele soovitatud annuste puhul.

Samuti on loomkatsetes tõendatud, et glükokortikosteroidide liiasus sünnieelses perioodis võib suurendada emakasisese kasvupeetuse, täiskasvanueas avalduva südameveresoonehaiguse, glükokortikoidide retseptorite tiheduse ja närvikoe virgatsainete ringluse püsivate muutuste ning käitumishäirete riski ka teratogeensetest annustest väiksemate annuste korral.

Raseduse ajal võib Airbufo Forspiro't kasutada ainult siis, kui selle potentsiaalne kasu ületab võimaliku riski. Piisava kontrolli säilitamiseks astma üle tuleb kasutada budesoniidi väikseimat efektiivset annust.

#### Imetamine

Budesoniid eritub rinnapiima. Terapeutilistes annustes ei ole siiski ette näha mingit mõju rinnapiima saavatele imikutele. Ei ole teada, kas formoterool eritub rinnapiima. Rottidel tehtud katsetes on kindlaks tehtud väikese koguse formoterooli eritumine emapiima. Airbufo Forspiro määramist imetavatele emadele võib kaaluda ainult siis, kui ravi eeldatav kasu emale on suurem mistahes võimalikust ohust lapsele.

## Fertiilsus

Puuduvad andmed budsoniidi võimaliku toime kohta fertiilsusele. Loomade reproduktsiooniuringutes on täheldatud süsteemselt suures annuses formoterooli manustamisel mõningast fertiilsuse langust isastel rottidel (vt lõik 5.3).

### 4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Airbufo Forspiro ei mõjuta või mõjutab ebaoluliselt autojuhtimise ja masinate käsitsemise võimet.

### 4.8 Kõrvaltoimed

Kuna Airbufo Forspiro sisaldab nii budsoniidi kui ka formoterooli, võivad tekkida mõlemale toimeainele iseloomulikud teadaolevad kõrvaltoimed. Mõlema toimeaine koosmanustamisel ei ole täheldatud kõrvaltoimete esinemissageduse suurenemist. Kõige tavalisemad ravimiga seotud kõrvaltoimed on farmakoloogiliselt prognoositavad beeta<sub>2</sub>-agonistraviga seotud kõrvaltoimed, nagu treemor ja südamepekslemine. Need on enamasti kerged ja kaovad tavaliselt mõne päeva jooksul pärast ravi algust.

Kõrvaltoimed, mida seostatakse budsoniidi või formoterooliga, on toodud allolevas tabelis vastavalt organsüsteemide klassidele ja esinemissagedustele. Esinemissagedus on määratletud kui väga sage ( $\geq 1/10$ ), sage ( $\geq 1/100$  kuni  $< 1/10$ ), aeg-ajalt ( $\geq 1/1000$  kuni  $< 1/100$ ), harv ( $\geq 1/10\ 000$  kuni  $< 1/1000$ ), väga harv ( $< 1/10\ 000$ ), teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel).

Esinemissagedused on saadud kliiniliste uuringute andmetest. Platseebo puhul täheldatud esinemissagedust arvesse ei võetud.

**Tabel 1.**

Organsüsteemi klass	Sagedus	Kõrvaltoime
Infektsioonid ja infestatsioonid	Sage	Suuõõne ja neelu kandidiaas Kopsupõletik (KOK-iga patsientidel)
Immuunsüsteemi häired	Harv	Kiiret ja aeglast tüüpi ülitundlikkusreaktsioonid, nt eksanteem, urtikaaria, sügelus, dermatiit, angioödeem ja anafülaktiline reaktsioon
Endokriinsüsteemi häired	Väga harv	Cushingi sündroom Neerupealiste funktsiooni pärssimine Kasvupeetus Luu mineraalse tiheduse vähenemine
Ainevahetus- ja toitumishäired	Harv	Hüpokaleemia
	Väga harv	Hüperglükeemia
Psühhiaatrilised häired	Aeg-ajalt	Agressiivsus Psühhomotoorne hüperaktiivsus Ärevus Unehäired
	Väga harv	Depressioon Muutused käitumises (peamiselt lastel)
Närvisüsteemi häired	Sage	Peavalu Treemor
	Aeg-ajalt	Pearinglus
	Väga harv	Maitsetundlikkuse häired
Silma kahjustused	Aeg-ajalt	Nägemise hägustumine (vt ka lõik 4.4)
	Väga harv	Katarakt ja glaukoom
Südame häired	Sage	Südame pekslemine
	Aeg-ajalt	Tahhükardia

	Harv	Südame rütmihäired, nt kodade virvendus, supraventrikulaarne tahhükardia, ekstrasüstolid
	Väga harv	Stenokardia QTc-intervalli pikenemine
Vaskulaarsed häired	Väga harv	Vererõhu muutused
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired	Sage	Kerge kõriärritus Kõha Hääle kähedus
	Harv	Bronhospasm
Seedetrakti häired	Aeg-ajalt	Iiveldus
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	Aeg-ajalt	Verevalumid
Lihaskoe ja sidekoe kahjustused	Aeg-ajalt	Lihaskrambid

Suuõõne ja neelu kandidiaas võib tekkida ravimi sadestumisest. Riski vähendamiseks tuleb patsiendile soovitada loputada suud iga säilitusannuse manustamise järel. Suuõõne ja neelu kandidiaas allub tavaliselt paiksele seenevastasele ravile, ilma et tekiks vajadust katkestada inhaleeritav steroidravi. Suuõõne ja neelu kandidiaasi tekkimisel peavad patsiendid suud loputama ka iga vajadusel võetud annuse manustamise järel.

Nagu ka muu inhalatsioonravi korral, võib väga harvadel juhtudel, vähem kui ühel juhul 10 000 inimese kohta, tekkida paradoksaalne bronhospasm, millega kaasneb vilistava hingamise suurenemine ja õhupuudus kohe pärast ravimi inhaleerimist. Paradoksaalne bronhospasm laheneb kiiretoimelise bronhilõõgasti toimele ning seda tuleb koheselt ravida. Ravi Airbufo Forspiro'ga tuleb koheselt katkestada, patsienti tuleb hinnata ning vajadusel alustada alternatiivse raviga (vt lõik 4.4).

Võivad avalduda inhaleeritavate kortikosteroidide süsteemsed toimed, eriti suurte annuste pikaajalise kasutamise korral. Süsteemsed toimed on siiski palju vähem tõenäolised inhaleeritavate kui suukaudsete kortikosteroididega. Võimalik süsteemne toime võib avalduda Cushingi sündroomi, Cushingi sündroomi laadsete nähtude, neeruapiliste funktsiooni pärsituse, lastel ja noorukitel kasvupeetuse, luu mineraalse tiheduse vähenemise, katarakti ja glaukoomina. Lisaks võib esineda suurenenud vastuvõtlikkus infektsioonidele ja võimetus kohaneda stressiga. Toimed sõltuvad tõenäoliselt annusest, ekspositsioonist, käesolevast ja varasemast steroidi annusest ning individuaalsest tundlikkusest.

Ravi beeta<sub>2</sub>-agonistidega võib põhjustada veres insuliini, vabade rasvhapete, glütserooli ja ketokehade sisalduse suurenemist.

#### Lapsed

Soovitatav on regulaarselt jälgida pikaajaliselt inhaleeritavaid glükokortikosteroidide saavate laste pikkuskasvu (vt lõik 4.4).

#### Võimalikest kõrvaltoimetest teavitamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teavitada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse teavitada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest [www.ravimiamet.ee](http://www.ravimiamet.ee) kaudu.

## **4.9 Üleannustamine**

Formoterooli üleannustamisel tekivad tõenäoliselt beeta<sub>2</sub>-agonistidele omased toimed: treemor, peavalu, südamepekslemine. Üksikjuhtudel on teatatud tahhükardia, hüperglükeemia, hüpokaleemia, QTc-intervalli pikenemise, südame rütmihäirete, iivelduse ja oksendamise esinemisest. Vajadusel võib määrata toetava ja sümptomaatilise ravi. Kolme tunni jooksul 90 mikrogrammi annuse manustamine ägeda bronhiaalse obstruktsiooniga patsientidele ei põhjastanud terviseohtu.

Budesoniidi ägeda, isegi ülisuurtes annustes, üleannustamise korral ei teki teadaolevalt kliinilisi probleeme. Kui ravimit üleannustatakse pikaajaliselt, võivad avalduda glükokortikoidide süsteemsed toimed, nagu hüperkortitsism ja neerupealiste funktsiooni pärssimine.

Kui ravi Airbufo Forspiro'ga tuleb lõpetada formoterooli üleannustamise tõttu, võib kaaluda ravi jätkamist asjakohase inhaleeritava kortikosteroidiga.

## **5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED**

### **5.1 Farmakodünaamilised omadused**

Farmakoterapeutiline rühm: hingamisteede obstruktiivsete haiguste raviks kasutatavad ained, inhaleeritavad adrenergilised ained

ATC-kood: R03AK07

#### Toimemehhanism ja farmakodünaamilised toimed

See ravim sisaldab formoterooli ja budesoniidi, millel on erinevad toimemehhanismid ning aditiivne toime astma ägenemiste vähendamisel. Budesoniidi ja formoterooli teatavad omadused võimaldavad seda kombinatsiooni kasutada kas astma säilitus- ja hooravina või ainult astma säilitusravina.

#### *Budesoniid*

Budesoniid on glükokortikosteroid, millel on inhaleerimisel annusest sõltuv põletikuvastane toime hingamisteedele, mille tagajärjel sümptomid taanduvad ja astma ägenemiste sagedus väheneb. Inhaleeritaval budesoniidil on vähem raskeid kõrvaltoimeid kui süsteemsetel kortikosteroididel. Glükokortikosteroidide põletikuvastase toime täpne mehhanism on teadmata.

#### *Formoterool*

Formoterool on beeta<sub>2</sub>-adrenotseptori selektiivne agonist, mis põhjustab hingamisteede pöörduva obstruktsiooniga patsientidel inhaleerimise korral kiire algusega ja kauakestvat bronhide silelihaste lõõgastust. Bronhodilateeriv toime sõltub annusest, toime algab 1...3 minuti möödudes. Ühekordse annustamise järgselt kestab toime vähemalt 12 tundi.

#### Kliiniline efektiivsus ja ohutus

### **Astma**

#### *Budesoniidi/formoterooliga säilitusravi kliiniline efektiivsus*

Täiskasvanute kliinilised uuringud on näidanud, et formoterooli lisamine budesoniidile leevendas astma sümptomeid ja parandas kopsufunktsiooni ning vähendas ägenemisi. Kahes 12-nädalases uuringus oli budesoniidi/formoterooli toime kopsufunktsioonile võrdne budesoniidi ja formoterooli vabal kombineerimisel saavutatuga ning ületas budesoniidi monoterapia toimet. Kõigis ravirühmades kasutati vajadusel lühitoimelist beeta<sub>2</sub>-adrenotseptori agonisti. Ei ilmnenud märke astmavastase toime nõrgenemisest ajas.

Kahes laste 12-nädalases uuringus raviti 265 last vanuses 6 kuni 11 aastat budesoniidi/formoterooli säilitusannusega (2 inhalatsiooni 80 mikrogrammi/4,5 mikrogrammi annuses kaks korda ööpäevas) ja vajadusel lühitoimelise beeta<sub>2</sub>-adrenotseptori agonistiga. Mõlemas uuringus paranes kopsufunktsioon ja ravi oli hästi talutav võrreldes vastavas annuses budesoniidi monoterapiaga.

#### *Budesoniidi/formoterooliga säilitus- ja hooravi kliiniline efektiivsus*

Kokku kaasati viide topeltpimedasse kliinilisse uuringusse 12 076 astmapatsienti, keda raviti 6 või 12 kuu jooksul (neist 4447 randomiseeriti budesoniidi/formoterooli säilitus- ja hooravi rühma).

Tingimuseks oli, et vaatamata inhaleeritavate glükokortikosteroidide kasutamisele esines patsientidel astma sümptomeid.

Säilitus- ja hooravi budesoniidi/formoterooliga võimaldas saavutada raskete ägenemiste statistiliselt ja kliiniliselt olulisi vähenemisi kõigi viie uuringu kõigis võrdlusrühmades. See hõlmas budesoniidi/formoterooli suuremas säilitusannuses ja vajadusel võetava terbutaliini (uuring 735) ning budesoniidi/formoterooli samas säilitusannuses ja vajadusel võetava formoterooli või terbutaliini (uuring 734) võrdlust (vt tabel 2). Uuringus 735 olid kopsufunktsioon, sümptomite ravile allumine ja hooravi kasutamine kõigis ravirühmades sarnased. Uuringus 734 vähenesid võrreldes mõlema võrdlusraviga nii haigusnähud kui ka hooravi kasutamine ning paranes kopsufunktsioon. Viie uuringu koondulemuste alusel ei kasutanud budesoniidi/formoterooli säilitus- ja hooravi saavad patsiendid hooinalatsioone keskmiselt 57%-l ravipäevadest. Ei leitud märke tolerantsuse kujunemisest aja jooksul.

**Tabel 2. Ülevaade rasketest ägenemistest kliinilistes uuringutes**

Uuringu number Kestus	Ravirühmad	n	Rasked ägenemised <sup>a</sup>	
			Juhud	Juhud patsientaasta kohta
Uuring 735 6 kuud	<b>Budesoniid/formoterool 160/4,5 mikrogrammi kaks korda ööpäevas + vastavalt vajadusele</b>	<b>1103</b>	<b>125</b>	<b>0,23<sup>b</sup></b>
	Budesoniid/formoterool 320/9 mikrogrammi kaks korda ööpäevas + terbutaliin 0,4 mg vastavalt vajadusele	1099	173	0,32
	Salmeterool/flutikasoon 2 x 25/125 mikrogrammi kaks korda ööpäevas + terbutaliin 0,4 mg vastavalt vajadusele	1119	208	0,38
Uuring 734 12 kuud	<b>Budesoniid/formoterool 160/4,5 mikrogrammi kaks korda ööpäevas + vastavalt vajadusele</b>	<b>1107</b>	<b>194</b>	<b>0,19<sup>b</sup></b>
	Budesoniid/formoterool 160/4,5 mikrogrammi kaks korda ööpäevas + formoterool 4,5 mikrogrammi vastavalt vajadusele	1137	296	0,29
	Budesoniid/formoterool 160/4,5 mikrogrammi kaks korda ööpäevas + terbutaliin 0,4 mg vastavalt vajadusele	1138	377	0,37

<sup>a</sup> Haiglaravi/ravi erakorralise meditsiini osakonnas või ravi suukaudsete steroididega.

<sup>b</sup> Ägenemiste sageduse vähenemine on mõlemas võrdluses statistiliselt oluline (P-väärtus < 0,01).

Noorukitel ja täiskasvanutel oli võrreldav efektiivsus ja ohutus 6 topeltpimedas uuringus, mis hõlmasid ülalmainitud 5 uuringut ja täiendavat uuringut, milles kasutati kõrgemat säilitusannust 160/4,5 mikrogrammi, kaks inhalatsiooni kaks korda ööpäevas. Need hinnangud põhinesid kokku 14 385 astma patsiendil, kellest 1847 olid noorukid. Budesoniidi/formoterooli säilitus- ja hooravis osalenud noorukite arv, kes võtsid vähemalt ühe päeva jooksul rohkem kui 8 inhalatsiooni, oli piiratud ja selline kasutamine oli haruldane.

Veel kahes uuringus, milles käsitleti ägedate astmanähtude tõttu arsti poole pöörduvaid patsiente, võimaldas budesoniid/formoterool-ravi kiiret ja tõhusat bronhilõõgastust, sarnaselt salbutamoolile ning formoteroolile.

### **Krooniline obstruktiivne kopsuhaigus (KOK)**

Mõõduka või raske KOK-iga patsientidel hinnati kahes 12 kuu pikkuses uuringus toimet kopsufunktsioonile ja ägenemiste esinemissagedust (määratletud suukaudsete steroidide kuuridena ja/või antibiootikumikuuridena ja/või haiglaravina). Mõlema uuringu puhul oli uuringusse kaasamise

kriteeriumiks bronhilõõgasti-eelne  $FEV_1 < 50\%$  eeldatavast normväärtusest. Bronhilõõgasti-järgse  $FEV_1$  mediaan uuringusse kaasamisel oli 42% eeldatud normväärtusest.

Budesoniid/formoterool vähendas oluliselt ägenemiste keskmist arvu aastas (nagu defineeritud eespool) võrreldes ainult formoteroolraviga või platseeboraviga (keskmine määr 1,4 võrreldes 1,8...1,9-ga platseebo/formoterooli rühmas). Suukaudsete kortikosteroidide kasutamise päevade keskmine arv patsiendi kohta 12-kuulise perioodi jooksul vähenes veidi budesoniidi/formoterooli rühmas (7...8 päeva patsiendi kohta aastas võrreldes 11...12 päevaga platseebo ja 9...12 päevaga formoterooli rühmas). Kopsufunktsiooni parameetrite, näiteks  $FEV_1$  muutumisel ei leitud budesoniidil/formoteroolil mingeid eeliseid võrreldes formoterooli monoteraapiaga.

## 5.2 Farmakokineetilised omadused

### Imendumine

Budesoniidi ja formoterooli fikseeritud annuste kombinatsioon ning vastavad üksikravimid on budesoniidi ja formoterooli süsteemse kontsentratsiooni poolest bioloogiliselt võrdväärsed. Sellele vaatamata on fikseeritud annuste kombinatsiooni manustamise järgselt kirjeldatud kortisooli supressiooni mõningast suurenemist võrreldes üksikravimitega. See erinevus ei mõjuta ravimi kliinilist ohutust.

Budesoniidi ja formoterooli farmakokineetilisi koostoimeid tõendavad andmed puuduvad.

Budesoniidi ja formoterooli farmakokineetilised omadused olid võrreldavad pärast ainete manustamist üksikravimina või fikseeritud annuste kombinatsioonis. Budesoniidi puhul oli AUC veidi suurem, imendumiskiirus suurem ja maksimaalne plasmakontsentratsioon suurem pärast fikseeritud kombinatsiooni manustamist. Formoterooli puhul oli maksimaalne plasmakontsentratsioon sarnane fikseeritud kombinatsiooni manustamise järgse väärtusega. Inhaleeritav budesoniid imendub kiiresti ja maksimaalne plasmakontsentratsioon saabub 30 minuti vältel pärast inhalatsiooni. Uuringutes jäi budesoniidi keskmine ladestumine kopsus pärast inhaleerimist pulberinhalaatori kaudu vahemikku 32...44% manustatud annusest. Süsteemne bioaadavus on ligikaudu 49% manustatud annusest. Lastel vanuses 6 kuni 16 aastat jäi sarnase annuse korral ravimi ladestumine kopsus samadesse piiridesse kui täiskasvanutel. Plasmakontsentratsioone ei määratud.

Inhaleeritav formoterool imendub kiiresti ja maksimaalne plasmakontsentratsioon saabub 10 minuti vältel pärast inhalatsiooni. Uuringutes jäi formoterooli keskmine ladestumine kopsus pärast inhaleerimist pulberinhalaatori kaudu vahemikku 28...49% manustatud annusest. Süsteemne bioaadavus on ligikaudu 61% manustatud annusest.

### Imendumine ja jaotumine

Plasmavalguga seondumine on formoterooli puhul ligikaudu 50% ja budesoniidil 90%. Jaotusruumala on formoteroolil ligikaudu 4 l/kg, budesoniidil 3 l/kg. Formoterool inaktiveeritakse konjugatsioonireaktsioonide kaudu (tekivad aktiivsed O-demetüülitud ja deformüleeritud metaboliidid, mis on enamasti inaktiveeritud konjugaadid). Budesoniid allub esmakordsel maksa läbimisel ulatuslikule (umbes 90%) biotransformatsioonile, mille tulemusena tekivad madala glükokortikosteroidse aktiivsusega metaboliidid. Peamiste metaboliitide (6-beetahüdroksübudesoniid ja 16-alfahüdroksüprednisoloon) glükokortikosteroidne aktiivsus on vähem kui 1% budesoniidi aktiivsusest. Formoterooli ja budesoniidi metaboolsete koostoimete või asendusreaktsioonide kohta andmed puuduvad.

### Eritumine

Formoterooli annuse põhiosa metaboliseeritakse maksas, millele järgneb eritumine neerude kaudu. Pärast inhalatsiooni eritub formoterooli manustatud annusest 8...13% metaboliseerimata kujul uriiniga. Formoteroolil on suur süsteemne kliirens (ligikaudu 1,4 l/min) ja lõpliku eritumise poolväärtusaeg on keskmiselt 17 tundi.



Budesoniid eritub peamiselt CYP3A4 ensüümi poolt katalüüsitud metabolismi käigus. Budesoniidi metaboliidid erituvad uriiniga algsel või konjugeeritud kujul. Uriinis leiduvad muutmata budesoniidi kogused on ebaolulised. Budesoniidil on suur süsteemne kliirens (ligikaudu 1,2 l/min) ja plasma eliminatsiooni poolväärtusaeg pärast intravenooset annustamist on keskmiselt 4 tundi. Budesoniidi ja formoterooli farmakokineetika neerupuudulikkusega patsientidel on teadmata. Maksahaigusega patsientidel võib budesoniidi ja formoterooli kontsentratsioon olla suurenenud.

#### Lineaarsus/mittelineaarsus

Nii budesoniidi kui ka formoterooli süsteemne saadavus on lineaarses seoses manustatud annusega.

### **5.3 Prekliinilised ohutusandmed**

Budesoniidi ja formoterooliga (kombinatsioonis või eraldi manustatult) läbi viidud loomkatsetes esines liigtugevast farmakoloogilisest toimest tingitud toksilisus.

Reproduktsooniuringud loomadel on näidanud, et kortikosteroididel, näiteks budesoniidil, on väärearenguid tekitav toime (suulaelõhe, skeleti väärearengud). Sellised loomkatsete tulemused ei näi olevat siiski asjakohased inimeste soovitatava annuse korral. Reproduktsooniuringud loomadel on formoterooli suure süsteemse kontsentratsiooni korral näidanud isaste rottide viljakuse mõningast vähenemist ning kliinilisest kasutamisest märksa kõrgemate formoterooli süsteemsete kontsentratsioonide korral ka implantatsiooni häireid ning varase sünnijärgse elulemuse ja sünnikaalu vähenemist. Need loomkatsete tulemused ei ole aga ilmselt inimestele ülekantavad.

## **6. FARMATSEUTILISED ANDMED**

### **6.1 Abiainete loetelu**

Laktoosmonohüdraat (sisaldab piimavalke).

### **6.2. Sobimatus**

Ei kohaldata.

### **6.3 Kõlblikkusaeg**

2 aastat.

### **6.4 Säilitamise eritingimused**

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

### **6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu**

Punase/valge värvusega plastinhalaator, mis sisaldab OPA/Al/ PVC-Al blisterit, milles on 60 annust inhaleeritavat pulbrit.

Pakendi suurused: 1, 2, 3, 4 või 6 inhalaatorit, millest iga sisaldab 60 annust.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

### **6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks**

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

**7. MÜÜGILOA HOIDJA**

Sandoz d.d.  
Verovškova 57  
SI-1000 Ljubljana  
Slovenia

**8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)**

966218

**9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV**

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 04.06.2018

**10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV**

juuni 2018