

## POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

### 1. IME ZDRAVILA

Edoflo 80 mikrogramov/4,5 mikrograma na odmerek, prašek za inhaliranje.

### 2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

En oddani odmerek (odmerek, oddan iz ustnika) vsebuje:

80 mikrogramov budezonida/inhalacijo in 4,5 mikrograma formoterolijevega fumarata dihidrata/inhalacijo

En odmerjeni odmerek vsebuje: 100 mikrogramov budezonida/ inhalacijo in 6 mikrogramov formoterolijevega fumarata dihidrata/inhalacijo.

Pomožna snov: laktoza monohidrat 810 mikrogramov na odmerek.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

### 3. FARMACEVTSKA OBLIKA

prašek za inhaliranje  
bel prašek

### 4. KLINIČNI PODATKI

#### 4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Edoflo je indicirano za redno zdravljenje astme, kadar je primerna uporaba kombinacije (vdihanega kortikosteroida in dolgodelujočega agonista adrenergičnih receptorjev  $\beta_2$ ):

- pri bolnikih, pri katerih bolezen ni v zadostni meri urejena z inhalacijskimi kortikosteroidi in inhalacijskimi kratkodelujočimi agonisti adrenergičnih receptorjev  $\beta_2$ , uporabljanimi "po potrebi".  
ali
- pri bolnikih, pri katerih je bolezen že ustrezno urejena z inhalacijskimi kortikosteroidi in dolgodelujočimi agonisti adrenergičnih receptorjev  $\beta_2$ .

**Opomba:** Zdravilo Edoflo (80 mikrogramov/4,5 mikrograma/inhalacijo) ni primerno za bolnike s hudo astmo.

#### 4.2 Odmerjanje in način uporabe

Pot uporabe: za inhaliranje

Zdravilo Edoflo ni namenjeno za začetno zdravljenje astme.

Odmerjanje učinkovin zdravila Edoflo je individualno in ga je treba prilagoditi stopnji resnosti bolezni. To ni pomembno le pri uvedbi zdravljenja s kombiniranimi zdravili, ampak tudi pri prilagajanju vzdrževalnega odmerka. Če bolnik potrebuje kombinacijo odmerkov, ki je ni na voljo v kombiniranih inhalatorjih, mu je treba predpisati ustrezne odmerke agonistov adrenergičnih receptorjev  $\beta_2$  in/ali kortikosteroidov iz ločenih inhalatorjev.

Odmerek je treba titrirati do najmanjšega odmerka, ki še učinkovito obvladuje simptome bolezni. Zdravnik mora bolnike redno spremljati, tako da ostane odmerjanje zdravila Edoflo optimalno. Če najmanjši

priporočeni odmerek dolgoročno obvladuje simptome, lahko naslednji korak obsega poskus zdravljenja z inhalacijskim kortikosteroidom samim.

Z zdravilom Edoflo sta možna dva načina zdravljenja:

**A. Vzdrževalno zdravljenje z zdravilom Edoflo:** Bolnik za redno vzdrževalno zdravljenje uporablja zdravilo Edoflo, kot reševalno zdravilo pa ločeno uporablja hitrodelujoč bronhodilatator.

**B. Vzdrževalno in olajševalno zdravljenje z zdravilom Edoflo:** Bolnik zdravilo Edoflo uporablja za vzdrževalno zdravljenje in tudi po potrebi, če se pojavijo simptomi.

#### **A. Vzdrževalno zdravljenje z zdravilom Edoflo**

Bolnikom je treba naročiti, naj imajo vedno na razpolago ločen hitrodelujoč bronhodilatator za rešilno uporabo.

*Priporočeni odmerki:*

*Odrasli (stari 18 let ali več):* 1-2 inhalaciji dvakrat na dan. Nekateri bolniki lahko potrebujejo do največ 4 inhalacije dvakrat na dan.

*Mladostniki (12 do 17 let):* 1-2 inhalaciji dvakrat na dan.

*Otroci (stari 6 let ali več):* 2 inhalaciji dvakrat na dan.

Ko je v običajni praksi dosežen nadzor simptomov z uporabo inhalatorja dvakrat na dan, lahko titracija do najmanjšega učinkovitega odmerka vključuje Edoflo enkrat na dan, če je po zdravnikovem mnenju za vzdrževanje nadzora nad boleznijo potreben dolgodelujoč bronhodilatator.

Povečana uporaba ločenega hitrodelujočega bronhodilatatorja kaže na poslabšanje osnovne bolezni in zahteva ponovno ovrednotenje zdravljenja astme.

*Otroci, mlajši od 6 let:* Ker je na voljo le malo podatkov, zdravilo Edoflo ni priporočljivo za otroke, mlajše od 6 let.

#### **B. Vzdrževalno in olajševalno zdravljenje z zdravilom Edoflo**

Bolniki uporabljajo dnevni vzdrževalni odmerek zdravila Edoflo, dodatno pa ga uporabijo po potrebi, če se pojavijo simptomi. Bolnikom je treba naročiti, naj imajo zdravilo Edoflo kot rešilno zdravilo vedno pri sebi.

Vzdrževalno in olajševalno zdravljenje z zdravilom Edoflo je primerno predvsem za bolnike:

- z astmo, ki je neustrezno urejena in pogosto potrebo po rešilnem zdravilu,
- s poslabšanji astme, ki so v preteklosti zahtevala zdravniško ukrepanje

Pri bolnikih, ki pogosto uporabljajo veliko inhalacij zdravila Edoflo po potrebi, je treba skrbno nadzorovati z odmerkom povezane neželene učinke.

*Priporočeni odmerki:*

*Odrasli (stari 18 let ali več):* Priporočeni vzdrževalni odmerek sta 2 inhalaciji na dan, bodisi kot 1 inhalacija zjutraj in 1 inhalacija zvečer bodisi kot 2 inhalaciji zjutraj ali 2 inhalaciji zvečer. Če se pojavijo simptomi, mora bolnik uporabiti še 1 dodatno inhalacijo. Če so simptomi po nekaj minutah še prisotni, mora uporabiti 1 dodatno inhalacijo. Naenkrat ne sme uporabiti več kot 6 inhalacij.

Celotni dnevni odmerek večji od 8 inhalacij v normalnih okoliščinah ni potreben, a za krajše obdobje se lahko uporablja celotni dnevni odmerek do 12 inhalacij. Bolniki, ki jemljejo več kot 8 inhalacij na dan, se morajo vsekakor posvetovati z zdravnikom. Zdravnik mora ponovno oceniti njihovo stanje in pretehtati njihovo vzdrževalno zdravljenje.

*Otroci in mladostniki do 18. leta:* Vzdrževalno in olajševalno zdravljenje z zdravilom Edoflo za otroke in mladostnike ni priporočljivo.

## Splošne informacije

### *Posebne skupine bolnikov:*

Pri starejših bolnikih ni posebnih zahtev za odmerjanje. Podatkov o uporabi zdravila Edoflo pri bolnikih z okvaro jeter ali ledvic ni. Ker poteka izločanje budezonida in formoterola predvsem s presnovo v jetrih, je pri bolnikih s hudo cirozo jeter mogoče pričakovati večjo izpostavljenost zdravilu.

### *Navodila za pravilno uporabo inhalatorja :*

Edoflo se aktivira pri vdihu, kar pomeni, da ob bolnikovem vdihu skozi ustnik vdihani zrak odnese učinkovini v dihalne poti.

**Opomba:** Bolnika je treba opozoriti, da:

- mora natančno prebrati navodilo za uporabo, ki so natisnjena na vložnem lističu, priloženem vsakemu inhalatorju Edoflo.
- mora močno in globoko vdihniti skozi ustnik, da bo v pljuča zagotovo prišel optimalni odmerek zdravila,
- ne sme nikoli izdihniti skozi ustnik,
- mora po uporabi inhalatorja Edoflo nanj vedno namestiti pokrovček,
- si mora po inhaliranju vzdrževalnega odmerka usta sprati z vodo, da bo čim bolj zmanjšal tveganje orofaringealne kandidoze. Če se pojavi orofaringealna kandidoza, si mora bolnik usta sprati tudi po vsaki inhalaciji po potrebi.

Iz inhalatorja se sprosti zelo malo zdravila, zato lahko bolnik med uporabo inhalatorja Edoflo zdravila niti ne okusi niti ne občuti.

## 4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost (alergija) na budezonid, formoterol ali laktozo (ki vsebuje majhno količino mlečnih beljakovin).

## 4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

V primeru prenehanja zdravljenja se z uporabo zdravila ne sme prekiniti nenadoma, ampak je treba odmerke zmanjševati postopoma.

Če bolnik ugotovi, da je zdravljenje neučinkovito, ali če preseže največji priporočeni odmerek zdravila Edoflo, mora poiskati zdravniško pomoč (glejte poglavje 4.2). Nenadno in napredujoče slabšanje urejenosti astme je lahko smrtno nevarno in bolnik mora poiskati nujno zdravniško pomoč. V takšnih primerih pride v poštev stopnjevanje zdravljenja s kortikosteroidi, npr. ciklus peroralnih kortikosteroidov, ali antibiotično zdravljenje v primeru okužbe.

Bolnikom je treba naročiti, naj imajo rešilni inhalator vedno pri sebi, in sicer bodisi inhalator Edoflo (za tiste, ki uporabljajo vzdrževalno in olajševalno zdravljenje z zdravilom Edoflo) bodisi ločen hitrodelujoč bronhodilatator (za tiste, ki uporabljajo zdravilo Edoflo le za vzdrževalno zdravljenje).

Bolnike je treba opozoriti, naj uporabljajo vzdrževalne odmerke zdravila Edoflo, kot jih je predpisal zdravnik, tudi če nimajo simptomov. Profilaktična uporaba zdravila Edoflo, na primer pred telesno obremenitvijo, ni bila raziskana. Inhalacije zdravila Edoflo za olajšanje je treba uporabiti, če se pojavijo simptomi, niso pa namenjene za redno profilaktično uporabo, npr. pred telesno obremenitvijo. Za takšno uporabo pride v poštev ločen hitrodelujoč bronhodilatator.

Ko so simptomi astme pod nadzorom, pride v poštev postopno zmanjšanje odmerka zdravila Edoflo. Med zmanjševanjem odmerka je treba bolnike redno spremljati. Uporabljati je treba najmanjši učinkoviti odmerek zdravila Edoflo (glejte poglavje 4.2).

Bolnikom zdravila Edoflo ne smemo uvesti med poslabšanjem astme ali kadar se jim simptomi astme bistveno ali akutno poslabšajo.

Med zdravljenjem z zdravilom Edoflo se lahko pojavijo resni, z astmo povezani neželeni učinki in poslabšanja bolezni. Bolnikom je treba naročiti, naj v primeru, da uvedba zdravila Edoflo ne ohrani pod nadzorom simptomov astme, zdravilo uporabljajo še naprej, vendar naj poiščejo zdravniško pomoč.

Tako kot pri drugih inhalacijskih zdravilih se lahko pojavi paradokсни bronhospazem s takojšnjim poslabšanjem piskajočega dihanja in težkega dihanja po uporabi zdravila. Če se bolniku pojavi paradokсни bronhospazem, je treba uporabo zdravila Edoflo takoj prekiniti; bolnika je treba pregledati in uvesti drugo zdravljenje, če je treba. Paradokсни bronhospazem se odzove na hitro delujoč inhalacijski bronhodilatator in ga je treba zdraviti nemudoma (glejte poglavje 4.8).

Pri uporabi vseh inhalacijskih kortikosteroidov se lahko pojavijo sistemski učinki, zlasti med dolgotrajno uporabo velikih odmerkov, vendar so med inhalacijskim zdravljenjem veliko manj verjetni kot pri uporabi peroralnih kortikosteroidov. Med možnimi sistemskimi učinki so Cushingov sindrom, Cushingoidne značilnosti, supresija nadledvične žleze, zastoj rasti pri otrocih in mladostnikih, zmanjšanje mineralne gostote kosti, katarakta in glavkom.

Priporočljivo je redno spremljanje telesne višine otrok, ki se dolgotrajno zdravijo z inhalacijskimi kortikosteroidi. Če se rast upočasni, je treba zdravljenje znova oceniti; cilj mora biti zmanjšanje odmerka inhalacijskega kortikosteroida na najmanjši odmerek, s katerim je mogoče astmo učinkovito obvladovati. Koristi zdravljenja s kortikosteroidom je treba skrbno pretehtati v primerjavi z možnimi tveganji zavrtja rasti. V poštev pride tudi napotitev otroka k zdravniku specialistu za pediatrično pulmologijo.

Omejeni podatki iz dolgotrajnih študij kažejo, da večina otrok in mladostnikov, zdravljenih z inhalacijskim budezonidom, navsezadnje doseže svojo predvideno višino v odrasli dobi. Vendar so uvideli opazili majhen, a prehodni zaostanek v rasti (približno 1 cm), ki se praviloma pojavi v prvem letu zdravljenja.

Dolgotrajne študije z inhalacijskim budezonidom pri otrocih v povprečnih dnevni odmerkih 400 mikrogramov (odmerjen odmerek) ali pri odraslih v povprečnih dnevni odmerkih 800 mikrogramov (odmerjen odmerek) niso pokazale značilnega vpliva na mineralno gostoto kosti. Informacij o učinkih večjih odmerkov zdravila Edoflo ni.

Če obstaja razlog za sum o motenem delovanju nadledvičnih žlez zaradi predhodnega sistemkega zdravljenja s steroidi, je pri prehodu na zdravljenje z zdravilom Edoflo potrebna previdnost.

Koristni učinki inhalacijskega budezonida običajno minimizirajo potrebo po peroralnih steroidih, toda pri bolnikih, ki prehajajo s peroralnih steroidov, lahko še nekaj časa obstaja tveganje zmanjšane adrenalne rezerve. Okrevanje lahko traja še precej dolgo po prenehanju zdravljenja s peroralnim steroidom, zato lahko pri bolnikih, ki so odvisni od peroralnih steroidov in ki preidejo na inhalacijski budezonid, še precej časa obstaja tveganje okvarjenega delovanja nadledvičnih žlez. V takšnih okoliščinah je treba redno nadzirati delovanje osi HHA (hipotalamus-hipofiza-nadledvični žlezi).

Tudi dolgotrajno zdravljenje z velikimi odmerki inhalacijskih kortikosteroidov, zlasti v odmerkih, večjih od priporočenih, lahko klinično pomembno zavre delovanje nadledvičnih žlez. Zato pride med obdobji stresa, npr. v primeru hudih okužb ali elektivne operacije, v poštev dodatna zaščita s sistemskimi kortikosteroidi. Hitro zmanjšanje odmerka steroidov lahko povzroči akutno adrenalno krizo. Simptomi in znaki akutne adrenalne krize so lahko nekoliko nejasni; med njimi so lahko anoreksija, bolečine v trebuhu, hujšanje, utrujenost, glavobol, navzea, bruhanje, motnje zavesti, epileptični napadi, hipotenzija in hipoglikemija.

Zdravljenja z dodatnimi sistemskimi steroidi ali inhalacijskim budezonidom se ne sme končati nenadoma.

Med prehodom s peroralnega zdravljenja na zdravilo Edoflo se na splošno lahko zmanjša sistemsko delovanje steroidov; to lahko povzroči pojav alergijskih ali artritičnih simptomov, npr. rinitisa, ekcema ali bolečin v mišicah in sklepih. Uvesti je treba specifično zdravljenje teh težav. Da je glukokortikoidni učinek v celoti nezadosten, je treba posumiti, če se -v redkih primerih- pojavijo simptomi, kot so npr. utrujenost, glavobol, navzea in bruhanje. V takšnih primerih je treba odmerek peroralnih glukokortikoidov včasih prehodno povečati.

Da bi čim bolj zmanjšali tveganje orofaringealne kandidoze, je treba bolniku naročiti, da si mora po inhaliranju vzdrževalnega odmerka usta sprati z vodo. Če se pojavi orofaringealna kandidoza, si mora bolnik usta sprati tudi po vsaki inhalaciji po potrebi.

Sočasnemu zdravljenju z itrakonazolom, ritonavirjem ali kakšnim drugim močnim zaviralcem CYP3A4 se je treba izogniti (glejte poglavje 4.5). Če to ni mogoče, mora biti presledek med uporabo budezonida in takšnih zdravil čim daljši. Vzdrževalno in olajševalno zdravljenje z zdravilom Edoflo ni priporočljivo pri bolnikih, ki prejemajo močne zaviralce CYP3A4.

Zdravilo Edoflo je treba previdno uporabljati pri bolnikih s tirotoksikozo, feokromocitomom, sladkorno boleznijo, nezdravljeno hipokaliemijo, hipertrofično obstruktivno kardiomiopatijo, idiopatsko subvalvularno aortno stenozo, hudo hipertenzijo, anevrizmo ali drugimi hudimi srčno-žilnimi boleznimi, npr. z ishemično boleznijo srca, tahikardnimi motnjami srčnega ritma ali hudim srčnim popuščanjem.

Previdnost je potrebna pri zdravljenju bolnikov s podaljšanim intervalom QTc. Tudi formoterol sam lahko povzroči podaljšanje intervala QTc.

Potrebo po zdravljenju z inhalacijskimi kortikosteroidi in njihov odmerek je treba ponovno oceniti pri bolnikih z aktivno ali mirujočo pljučno tuberkulozo, glivičnimi ali virusnimi okužbami dihal.

Med uporabo velikih odmerkov agonistov adrenergičnih receptorjev  $\beta_2$  se lahko pojavi potencialno resna hipokaliemija. Sočasno zdravljenje z agonisti adrenergičnih receptorjev  $\beta_2$  in zdravili, ki lahko izzovejo hipokaliemijo ali povečajo hipokaliemični učinek, npr. derivati ksantina, steroidi in diuretiki, lahko pripomore k hipokaliemičnemu delovanju agonistov adrenergičnih receptorjev  $\beta_2$ . Posebna previdnost je potrebna pri nestabilni astmi z različno uporabo rešilnih bronhodilatatorjev, pri akutni hudi astmi (ker lahko hipoksija poveča spremljajoče tveganje) in drugih stanjih, ki jih spremlja povečana verjetnost za pojav hipokaliemije kot neželenega učinka. V takšnih primerih je priporočljivo kontrolirati koncentracijo kalija v serumu.

Tako kot velja za vse agoniste adrenergičnih receptorjev  $\beta_2$ , pridejo pri sladkornih bolnikih v poštev dodatne kontrole glukoze v krvi.

Edoflo vsebuje laktozo monohidrat (< 1 mg/inhalacijo). Ta količina po navadi ne povzroči težav osebam z intoleranco za laktozo. Pomožna snov laktoza vsebuje majhno količino mlečnih beljakovin, ki lahko povzročijo alergijske reakcije.

#### **4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij**

##### *Farmakokinetično medsebojno delovanje*

Z močnimi zaviralci CYP3A4 (npr. ketokonazol, itrakonazol, vorikonazol, posakonazol, klaritromicin, telitromicin, nefazodon in zaviralci proteaz HIV) je verjetno izrazito povečanje koncentracije budezonida v plazmi, zato se je sočasni uporabi treba izogniti. Če to ni mogoče, mora biti presledek med uporabo zaviralca in budezonida čim daljši (glejte poglavje 4.4). Vzdrževalno in olajševalno zdravljenje z zdravilom Edoflo ni priporočljivo za bolnike, ki prejemajo močne zaviralce CYP3A4.

Močan zaviralec CYP3A4 ketokonazol v odmerku 200 mg enkrat na dan je v povprečju šestkratno povečal koncentracijo sočasno peroralno uporabljenega budezonida (posamičen 3-mg odmerek) v plazmi. Če je bil ketokonazol uporabljen 12 ur po budezonidu, se je koncentracija v povprečju povečala samo trikratno; to kaže, da lahko ločen čas uporabe zniža zmanjšanje koncentracije v plazmi. Maloštevilni podatki o tem medsebojnem delovanju za visokoodmerni inhalirani budezonid kažejo, da se lahko koncentracija v plazmi izrazito (v povprečju štirikrat) poveča, če je itrakonazol v odmerku 200 mg enkrat na dan uporabljen sočasno z inhaliranim budezonidom (posamičen odmerek 1000  $\mu$ g).

#### *Farmakodinamično medsebojno delovanje*

Blokatorji adrenergičnih receptorjev beta lahko oslabijo ali zavrejo delovanje formoterola. Zdravila Edoflo se zato ne sme dajati skupaj z blokatorji adrenergičnih receptorjev beta (vključno s kapljicami za oko), če za to ne obstajajo tehtni razlogi.

Sočasno zdravljenje s kinidinom, dizopiramidom, prokainamidom, fenotiazini, antihistaminiki (terfenadin), zaviralci monoaminooksidaze in tricikličnimi antidepresivi lahko podaljša interval QTc in poveča tveganje za pojav ventrikularnih aritmij.

Poleg tega lahko L-dopa, L-tiroksin, oksitocin in alkohol poslabšajo toleranco srca za simpatikomimetike $\beta_2$

Sočasno zdravljenje z zaviralci monoaminooksidaze, vključno z zdravili, ki imajo podobne lastnosti kot furazolidon in prokarbazin, lahko sproži hipertenzivne reakcije.

Bolniki, ki sočasno dobijo anestezijo s halogeniranimi ogljikovodiki, imajo večje tveganje za pojav aritmij.

Sočasna uporaba drugih beta-adrenergičnih ali antiholinergičnih zdravil ima lahko aditiven bronhodilatatorni učinek.

Pri bolnikih, ki prejemajo glikozide digitalisa, lahko hipokaliemija poveča nagnjenost k aritmijam.

Medsebojnega delovanja budezonida in formoterola-z drugimi zdravili za zdravljenje astme niso opazili.

#### **4.6 Nosečnost in dojenje**

Za zdravilo Edoflo oziroma za sočasno zdravljenje s formoterolom in budezonidom ni na voljo kliničnih podatkov nosečnic, ki so bile izpostavljene zdravilu. Podatki študije embrio-fetalnega razvoja pri podganah niso pokazali znakov kakšnih dodatnih učinkov te kombinacije.

O uporabi formoterola pri nosečnicah ni dovolj podatkov. V študijah na živalih je formoterol povzročil neželene učinke v študijah vpliva na sposobnost razmnoževanja pri zelo veliki sistemski izpostavljenosti (glejte poglavje 5.3).

Podatki o približno 2000 izpostavljenih nosečnostih ne kažejo, da bi bila uporaba inhalacijskega budezonida povezana s povečanim tveganjem za pojav teratogenih učinkov. Študije na živalih so pokazale, da glukokortikoidi povzročajo malformacije (glejte poglavje 5.3). Ni verjetno, da bi bilo to pomembno pri ljudeh, ki dobivajo priporočene odmerke.

V študijah na živalih so tudi ugotovili, da presežek glukokortikoidov pred rojstvom povečuje tveganje intrauterinega zaostanka v rasti, srčno-žilnih bolezni v odrasli dobi ter trajnih sprememb gostote glukokortikoidnih receptorjev, nevrottransmitterskega obrata in vedenja v odmerkih, nižjih od območja teratogenih odmerkov.

Med nosečnostjo je treba zdravilo Edoflo uporabiti le, če koristi odtehtajo morebitna tveganja. Uporabljati je treba najmanjši učinkoviti odmerek budezonida, potreben za vzdrževanje ustreznega obvladanja astme.

Budezonid se izloča v materino mleko, toda pri uporabi terapevtskih odmerkov ni pričakovati učinkov na dojenega otroka. Ni znano, ali formoterol pri človeku prehaja v materino mleko. Pri podganah so v mleku zaznali majhne količine formoterola. Uporaba zdravila Edoflo pri doječi ženski pride v poštev le, če je pričakovana korist za mater večja od morebitnega tveganja za otroka.

#### **4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji**

Edoflo nima ali ima zanemarljiv vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji.

## 4.8 Neželeni učinki

Ker zdravilo Edoflo vsebuje budezonid in formoterol, se lahko pojavijo enaki neželeni učinki kot z vsako od obeh učinkovin posamezno. Pri sočasni uporabi obeh učinkovin niso ugotovili večje pojavnosti neželenih učinkov. Najpogostejši neželeni učinki, povezani z zdravilom, so farmakološko predvidljivi neželeni učinki zdravljenja z agonisti adrenergičnih receptorjev  $\beta_2$ , kot so tremor in palpitacije. Ti so večinoma blagi in po navadi izginejo po nekaj dneh zdravljenja.

Z budezonidom ali formoterolom povezani neželeni učinki so navedeni spodaj po organskih sistemih in pogostnosti. Pogostnosti so opredeljene kot: zelo pogosti ( $\geq 1/10$ ), pogosti ( $\geq 1/100$ ) in  $<1/10$ ), občasni ( $\geq 1/1.000$  in  $< 1/100$ ), redki ( $\geq 1/10.000$  in  $< 1/1.000$ ) in zelo redki ( $< 1/10.000$ ).

Preglednica 1

Organski sistem	Pogostost	Neželeni učinek zdravila
Infekcijske in parazitske bolezni	Pogosti	okužbe orofarinksa s <i>Candido</i>
Bolezni imunskega sistema	Redki	takojšnje in kasne preobčutljivostne reakcije, npr. eksantem, urtikarija, pruritus, dermatitis, angioedem in anafilaktična reakcija
Bolezni endokrinega sistema	Zelo redki	Cushingov sindrom, zavrto delovanje nadledvičnih žlez, zastoj rasti, zmanjšanje mineralne gostote kosti
Presnovne in prehranske motnje	Redki	hipokaliemija
	Zelo redki	hiperglikemija
Psihiatrične motnje	Občasni	agitacija, nemir, živčnost, motnje spanja
	Zelo redki	depresija, vedenjske motnje (predvsem pri otrocih)
Bolezni živčevja	Pogosti	glavobol, tremor
	Občasni	omotica
	Zelo redki	motnje okušanja
Očesne bolezni	Zelo redki	katarakta in glavkom
Srčne bolezni	Pogosti	palpitacije
	Občasni	tahikardija
	Redki	motnje srčnega ritma, npr. atrijska fibrilacija, supraventrikularna tahikardija, ekstrasistole
	Zelo redki	angina pectoris, podaljšanje intervala QTc

Žilne bolezni	Zelo redki	spremembe krvnega tlaka
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	Pogosti	blago draženje žrela, kašelj, hripavost
	Redki	bronhospazem
Bolezni prebavil	Občasni	navzea
Bolezni kože in podkožja	Občasni	podplutbe
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	Občasni	mišični krči

Okužba orofarinksa s *Candido* je posledica odlaganja zdravila. Da bi čim bolj zmanjšali takšno tveganje, bolniku naročite, naj si po vsakem odmerku usta splakne z vodo. Orofaringealne okužbe se ponavadi dobro odzovejo na zdravljenje z lokalnimi antimikotiki, ne da bi bilo potrebno prekiniti zdravljenje z inhalacijskimi kortikosteroidi.

Tako kot pri drugih inhalacijskih zdravilih se lahko v zelo redkih primerih (pri manj kot 1 od 10.000 oseb) pojavi paradoksn bronhospazem s takojšnjim poslabšanjem piskajočega dihanja in pojavom težkega dihanja po uporabi zdravila. Paradoksn bronhospazem se odzove na hitro delujoč inhalacijski bronhodilatator in ga je treba zdraviti nemudoma. Uporabo zdravila Edoflo je treba takoj prekiniti, bolnika pregledati in uvesti drugo zdravljenje, če je treba (glejte poglavje 4.4).

Pojavijo se lahko sistemski učinki inhalacijskih kortikosteroidov, zlasti če so ti uporabljeni dolgo časa in v velikih odmerkih. Ti učinki so veliko manj verjetni kot pri uporabi peroralnih kortikosteroidov. Možni sistemski učinki vključujejo Cushingov sindrom, Cushingoidne značilnosti, zavrtje delovanja nadledvičnih žlez, zastoj rasti pri otrocih in mladostnikih, zmanjšanje mineralne gostote kosti, katarakto in glavkom. Pojavita se lahko tudi večja dovzetnost za okužbe in okvara zmožnosti prilagoditve na stres. Učinki so verjetno odvisni od odmerka, časa izpostavljenosti, sočasne in predhodne izpostavljenosti steroidom in individualne občutljivosti.

Zdravljenje z agonisti adrenergičnih receptorjev  $\beta_2$  lahko poveča koncentracijo insulina, prostih maščobnih kislin, glicerola in ketonskih teles v krvi.

#### 4.9 Preveliko odmerjanje

Preveliko odmerjanje formoterola bi verjetno povzročilo učinke, ki so tudi sicer značilni za agoniste adrenergičnih receptorjev  $\beta_2$ : tremor, glavobol, palpitacije. Simptomi, opisani v posameznih primerih prevelikega odmerjanja, so tahikardija, hiperglikemija, hipokaliemija, podaljšanje intervala QTc, motnje srčnega ritma, navzea in bruhanje. Indicirano je lahko podporno in simptomatsko zdravljenje. Pri odmerku 90 mikrogramov, ki so ga dajali bolnikom z akutno bronhialno obstrukcijo v času treh ur, niso ugotovili nobenih zadržkov glede varnosti.

V primeru akutnega prevelikega odmerjanja budezonida ni pričakovati kliničnih težav, tudi v zelo prevelikih odmerkih ne. Med kronično uporabo čezmernih odmerkov se lahko pojavijo sistemski glukokortikoidni učinki, npr. hiperkorticizem ali adrenalna supresija.

Če je treba zdravljenje z zdravilom Edoflo prekiniti zaradi prevelikega odmerjanja formoterola, je treba poskrbeti za ustrezno zdravljenje z inhalacijskim glukokortikoidom.



## 5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

### 5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: adrenergiki in druge učinkovine za obstruktivne pljučne bolezni.

Oznaka ATC: R03AK07

#### *Mehanizmi delovanja in farmakodinamični učinki*

Zdravilo Edoflo vsebuje učinkovini formoterol in budezonid. Učinkovini imata različna mehanizma delovanja in aditivne učinke na zmanjšanje poslabšanj astme. Posebne lastnosti budezonida in formoterola omogočajo uporabo te kombinacije bodisi za vzdrževalno in olajševalno zdravljenje bodisi samo za vzdrževalno zdravljenje astme.

#### *Budezonid*

Budezonid je glukokortikoid, ki po inhalaciji v dihalih deluje protivnetno in tako zmanjša simptome astme in njena poslabšanja. Inhalacijski budezonid ima manj hudih neželenih učinkov kot sistemski kortikosteroidi. Natančen mehanizem protivnetnega delovanja glukokortikoidov ni znan.

#### *Formoterol*

Formoterol je selektivni agonist adrenergičnih receptorjev  $\beta_2$ , ki pri bolnikih z reverzibilno obstrukcijo dihalnih poti po inhalaciji hitro in dolgotrajno sprosti bronhialno gladko mišičje bronhijev. Bronhodilatacijski učinek je odvisen od odmerka in se pojavi v 1 do 3 minutah, traja pa vsaj 12 ur po vdihu enega odmerka.

#### *Budezonid/formoterol*

##### *Klinična učinkovitost vzdrževalnega zdravljenja z budezonidom/formoterolom*

Klinične študije pri odraslih so pokazale, da dodatek formoterola budezonidu izboljša simptome astme in delovanje pljuč ter zmanjša pogostnost poslabšanj. V dveh 12-tedenskih študijah je bil vpliv budezonida/formoterola na izboljšanje delovanja pljuč enak kot med uporabo kombinacije budezonida in formoterola v ločenih inhalatorjih in je presegal učinek budezonida samega. V vseh krakih študije so bolniki uporabljali kratkodelujoč agonist adrenergičnih receptorjev  $\beta_2$  po potrebi. Ugotovili niso nobenih znakov upadanja antiastmatičnega učinka s časom.

V 12-tedenski pediatrični študiji je 85 otrok, starih od 6 do 11 let, prejelo vzdrževalni odmerek budezonida/formoterola (2 inhalaciji po 80 mikrogramov/4,5 mikrograma na odmerek dvakrat na dan) in kratkodelujoč agonist adrenergičnih receptorjev  $\beta_2$  po potrebi. Delovanje pljuč se je izboljšalo, otroci pa so zdravljenje dobro prenašali v primerjavi z ustreznim odmerkombudezonida samega .

##### *Klinična učinkovitost vzdrževalnega in olajševalnega zdravljenja z budezonidom/formoterolom*

Pet dvojno slepih študij učinkovitost in varnosti je zajelo skupaj 12.076 bolnikov z astmo (4.447 jih je bilo randomiziranih na vzdrževalno in olajševalno zdravljenje z budezonidom/formoterolom) v obdobju za 6 ali 12 mesecev. Vključeni so bili samo bolniki, ki so imeli simptome kljub uporabi inhalacijskih glukokortikoidov.

Vzdrževalno in olajševalno zdravljenje z budezonidom/formoterolom je v vseh 5 študijah doseglo statistično značilno in klinično pomembno zmanjšanje hudih poslabšanj v vseh primerjavah. To je obsegalo primerjavo z budezonidom/formoterolom v večjem vzdrževalnem odmerku skupaj s terbutalinom kot olajševalnim zdravilom (študija 735) in primerjavo z budezonidom/formoterolom z enakim vzdrževalnim odmerkom ter s formoterolom ali terbutalinom kot olajševalnim zdravilom (študija 734) (preglednica 2). V študiji 735 so bili delovanje pljuč, nadzor simptomov in uporaba olajševalnega zdravila podobni v vseh terapevtskih skupinah. V študiji 734 so se simptomi in uporaba olajševalnega zdravila v primerjavi s primerjalnima zdravljenjema zmanjšali, delovanje pljuč pa se je izboljšalo. Bolniki, ki so prejeli vzdrževalno in olajševalno zdravljenje z budezonidom/formoterolom, v vseh 5 študijah skupaj v povprečju niso potrebovali olajševalnih inhalacij 57 % dni zdravljenja. Med zdravljenjem niso opazili pojava tolerance.

Preglednica 2 Pregled hudih poslabšanj v kliničnih študijah

Št. študije Trajanje	Terapevtske skupine	n	Huda poslabšanja <sup>a</sup>	
			Dogodki	Dogodki/ bolnik-let
Študija 735 6 mesecev	budezonid/formoterol 160/4,5 µg 2x/dan + po potrebi	1103	125	0,23 <sup>b</sup>
	budezonid/formoterol 320/9 µg 2x/dan + terbutalin 0,4 mg, po potrebi	1099	173	0,32
	Salmeterol/flutikazon 2 x 25/125 µg 2x/dan + terbutalin 0,4 mg po potrebi	1119	208	0,38
Študija 734 12 mesecev	budezonid/formoterol 160/4,5 µg 2x/dan + po potrebi	1107	194	0,19 <sup>b</sup>
	budezonid/formoterol 160/4,5 µg 2x/dan + formoterol 4,5 µg po potrebi	1137	296	0,29
	budezonid/formoterol 160/4,5 µg 2x/dan + terbutalin 0,4 mg po potrebi	1138	377	0,37

<sup>a</sup> Hospitalizacija ali oskrba v ambulanti za nujno pomoč ali zdravljenje s peroralnimi steroidi.

<sup>b</sup> Zmanjšanje deleža poslabšanj je statistično značilno (vrednost  $p < 0,01$ ) za obe primerjavi.

V dveh drugih študijah bolnikov, ki so iskali zdravniško pomoč zaradi akutnih simptomov astme, je budezonid/formoterol hitro in učinkovito olajšal bronhokonstrikcijo, podobno kot salbutamol in formoterol.

## 5.2 Farmakokinetične lastnosti

### Absorpcija

Fiksna kombinacija budezonida in formoterola in obe sestavini zdravila v posamezni obliki so biološko ekvivalentni, kar zadeva sistemsko izpostavljenost budezonidu in formoterolu. Kljub temu so po uporabi fiksne kombinacije budezonida in formoterola v primerjavi s posameznima oblikama opažali nekoliko večjo supresijo izločanja kortizola. Ocenjujejo, da ta razlika ne vpliva na klinično varnost zdravila.

Znakov farmakokinetičnega medsebojnega delovanja budezonida in formoterola niso ugotovili.

Farmakokinetični parametri obeh učinkovin so po uporabi posameznih oblik budezonida in formoterola ter po uporabi fiksne kombinacije budezonida in formoterola primerljivi. Za budezonid je bila po uporabi fiksne kombinacije AUC budezonida nekoliko večja, hitrost absorpcije večja in največja koncentracija v plazmi prav tako večja. Za formoterol je bila največja koncentracija po uporabi fiksne kombinacije v plazmi podobna. Inhalirani budezonid se hitro absorbira in doseže največjo koncentracijo v plazmi v 30 minutah po inhaliranju. V študijah je bil povprečni delež budezonida, odloženega v pljučih, po vdihanju praška iz inhalatorja od 32 % do 44 % oddanega odmerka. Sistemska biološka uporabnost je približno 49 % oddanega odmerka. Pri otrocih, starih od 6 do 16 let, je delež v pljučih odloženega zdravila v enakem območju kot pri odraslih, ki dobijo enak odmerek, dosežena koncentracija v plazmi pa ni bila določena.

Inhalirani formoterol se hitro absorbira in doseže največjo koncentracijo v plazmi v 10 minutah po inhalaciji. V študijah je bil povprečni odloženi delež formoterola po inhalaciji praška z inhalatorjem od 28 % do 49 % oddanega odmerka. Sistemska biološka uporabnost je približno 61 % prejetega odmerka.

### Porazdelitev in presnova

Vezava formoterola na beljakovine v plazmi je približno 50 % in vezava budezonida približno 90 %. Volumen porazdelitve formoterola je približno 4 l/kg in budezonida približno 3 l/kg. Formoterol se inaktivira s konjugacijo (nastajajo aktivni O-demetilirani in deformilirani presnovki, ki pa se pojavijo predvsem kot inaktivirani konjugati). Budezonid se v veliki meri (približno 90 %) presnovi že pri prvem prehodu skozi jetra; pri tem nastanejo presnovki z majhno glukokortikoidno aktivnostjo. Glukokortikoidna aktivnost glavnih presnovkov, tj. 6-beta-hidroksi-budezonida in 16-alfa-hidroksi-prednizolona, je manjša od

1 % glukokortikoidne aktivnosti budezonida. Ni znakov, da bi imela formoterol in budezonid kakšna presnovna medsebojna delovanja ali da bi se izrivala.

### *Izločanje*

Glavni del odmerka formoterola se presnovi v jetrih in temu sledi izločanje skozi ledvice. Po inhalaciji se od 8 % do 13 % prejetega odmerka formoterola nepresnovljenega izloči v urinu. Formoterol ima velik sistemski očistek (približno 1,4 l/min) in povprečen končni razpolovni čas izločanja 17 ur.

Budezonid se izloča s presnovo, ki jo katalizira predvsem encim CYP3A4. Presnovki budezonida se izločajo v urinu v nespremenjeni ali v konjugirani obliki. V urinu so odkrili samo zanemarljivo količino nespremenjenega budezonida. Budezonid ima velik sistemski očistek (približno 1,2 l/min) in plazemski razpolovni čas izločanja po intravenskem dajanju je 4 ure.

Farmakokinetika formoterola pri otrocih ni raziskana. Farmakokinetiki budezonida in formoterola pri bolnikih z odpovedjo ledvic nista znani. Pri bolnikih z boleznijo jeter se izpostavljenost budezonidu in formoterolu lahko poveča.

## **5.3 Predklinični podatki o varnosti**

Toksični učinki budezonida in formoterola, uporabljenih v kombinaciji ali ločeno, so bili v študijah na živalih povezani s čezmernim farmakološkim delovanjem.

Študije vpliva na sposobnostrazmnoževanja na živalih so pokazale, da kortikosteroidi, kakršen je budezonid, povzročajo malformacije (palatoshizo, malformacije okostja). Vendar ne kaže, da bi bili ti eksperimentalni izsledki na živalih pomembni za uporabo priporočenih odmerkov zdravila pri človeku. Študije vpliva na sposobnost razmnoževanja formoterola na živalih so pokazale nekoliko zmanjšano plodnost podganjih samcev pri veliki sistemski izpostavljenosti ter implantacijske izgube, zmanjšano zgodnje postnatalno preživetje in manjšo maso ob skotitvi pri bistveno večjih sistemskih izpostavljenostih, kot je dosežena med klinično uporabo zdravila. Vendar ne kaže, da bi bili ti eksperimentalni izsledki na živalih pomembni za uporabo zdravila pri človeku.

## **6. FARMACEVTSKI PODATKI**

### **6.1 Seznam pomožnih snovi**

laktoza monohidrat (ki vsebuje mlečne beljakovine).

### **6.2 Inkompatibilnosti**

Navedba smiselno ni potrebna.

### **6.3 Rok uporabnosti**

2 leti

### **6.4 Posebna navodila za shranjevanje**

Shranjujte pri temperaturi do 30 °C. Vsebnik shranjujte tesno zaprt za zagotovitev zaščite pred vlago.

### **6.5 Vrsta ovojnine in vsebina**

Edoflo je večodmerni inhalator s praškom, ki se aktivira pri vdihu. Inhalator je bele barve in ima rdeč vrtljni ročaj. Inhalator je izdelan iz različnih plastičnih materialov (PP, PC, HDPE, LDPE, LLDPE, PBT). V

vsakem sekundarnem pakiranju je 1, 2, 3, 10 ali 18 inhalatorjev, ki vsebujejo 60 (ali 120) odmerkov. Na trgu ni vseh navedenih pakiranj.

#### **6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje <in ravnanje z zdravilom>**

Ni posebnih zahtev.

#### **7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET**

AstraZeneca AB  
151 85 Södertälje  
Švedska

#### **8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET**

5363-I-882/11

#### **9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET**

20.7.2011

#### **10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA**

14.09.2011