

Es wird empfohlen, die Dosis beim Absetzen der Behandlung schrittweise zu reduzieren. Die Einnahme des Arzneimittels darf nicht plötzlich abgebrochen werden.

Wenn Patienten der Meinung sind, dass die Therapie unwirksam ist oder die maximal empfohlene Dosis von AirBuFo Forspiro überschreitet, müssen sie einen Arzt aufsuchen (siehe Abschnitt 4.2). Eine plötzliche und fortschreitende Verschlechterung der Asthma- oder COPD-Kontrolle ist potenziell lebensbedrohlich und der Patient muss sich einer sofortigen medizinischen Untersuchung unterziehen. In diesem Zustand muss die Notwendigkeit einer verstärkten Kortikosteroidtherapie, beispielsweise einer oralen Kortikosteroidtherapie, oder einer Antibiotikabehandlung, falls eine Infektion vorliegt, in Betracht gezogen werden.

Die Patienten müssen angewiesen werden, immer einen Inhalator für die symptomatische Notfalltherapie griffbereit zu haben, entweder AirBuFo Forspiro (für Patienten, die AirBuFo Forspiro als Erhaltungstherapie und Therapie bei akuten Exazerbationen von Asthma einnehmen) oder einen speziellen schnell wirkenden Bronchodilatator (für alle Patienten die AirBuFo Forspiro nur als Erhaltungstherapie einnehmen).

Die Patienten müssen daran erinnert werden, ihre Erhaltungsdosis von AirBuFo Forspiro wie vorgeschrieben einzunehmen, auch wenn sie asymptomatisch sind. Prophylaktische Anwendung von AirBuFo Forspiro, z.B. vor dem Training wurde es nicht getestet. AirBuFo Forspiro-Inhalationen zur Behandlung akuter Asthma-Exazerbationen sollten als Reaktion auf Asthmasymptome erfolgen, sind jedoch nicht zur regelmäßigen Prophylaxe, z. vor dem Training. Für diese Zwecke muss der Einsatz von speziellen schnell wirkenden Bronchodilatoren in Erwägung gezogen werden.

Sobald eine Kontrolle der Asthmasymptome erreicht ist, kann eine schrittweise Reduzierung der Dosis von AirBuFo Forspiro in Betracht gezogen werden. Wichtig ist, dass die Therapie unter ärztlicher Kontrolle schrittweise reduziert wird. Es ist notwendig, die niedrigste wirksame Dosis von AirBuFo Forspiro anzuwenden (siehe Abschnitt 4.2).

Patienten sollten während einer Exazerbation oder bei signifikanter oder akuter Verschlechterung der Asthmasymptome nicht mit der AirBuFo Forspiro-Therapie beginnen.

Während der Behandlung mit AirBuFo Forspiro können schwerwiegende Asthma-bedingte Nebenwirkungen und Exazerbationen auftreten. Den Patienten sollte geraten werden, die Behandlung fortzusetzen, aber ärztlichen Rat einzuholen, wenn keine zufriedenstellende Kontrolle der Asthmasymptome erreicht wird oder sich die Symptome nach Beginn der Behandlung mit AirBuFo Forspiro verschlechtern.

Es liegen keine klinischen Studiendaten für Formoterolfumaratfumarat-Dihydrat/Budesonid bei Patienten mit COPD vor, die FEV1 > 50 % des vorhergesagten Normalwerts (vor der Verabreichung von Bronchodilatoren) und FEV1 < 70 % des vorhergesagten Normalwerts (nach der Anwendung von Bronchodilatoren) hatten (siehe Abschnitt 5.1).

Wie bei der Therapie mit anderen inhalativen Arzneimitteln können paradoxe Bronchospasmen auftreten, wobei Keuchen und Kurzatmigkeit sich unmittelbar nach der Einnahme verstärken. Wenn bei dem Patienten ein paradoxer Bronchospasmus auftritt, sollte die Anwendung von AirBuFo Forspiro sofort beendet, der Zustand des Patienten neu beurteilt und gegebenenfalls eine andere Therapie eingeleitet werden. Paradoxe Bronchospasmus spricht auf die Inhalation eines schnell wirkenden Bronchodilatators an und muss sofort behandelt werden (siehe Abschnitt 4.8).

Bei der Anwendung von inhalativen Kortikosteroiden können systemische Wirkungen auftreten, insbesondere wenn große Dosen über einen langen Zeitraum verschrieben werden. Das Auftreten der genannten Wirkungen ist bei einer Inhalationsbehandlung viel unwahrscheinlicher als bei der Anwendung von oralen Kortikosteroiden. Mögliche systemische Wirkungen umfassen das Cushing-Syndrom, Cushingoid-Merkmale, Nebennierensuppression, Wachstumsverzögerung bei Kindern und Jugendlichen, verringerte Knochenmineraldichte, Katarakte und Glaukom und viel seltener verschiedene psychologische oder Verhaltenseffekte, einschließlich psychomotorischer Hyperaktivität, Schlafstörungen, Angstzuständen, Depressionen oder Aggression (insbesondere bei Kindern) (siehe Abschnitt 4.8).

Mögliche Auswirkungen auf die Knochendichte müssen berücksichtigt werden, insbesondere bei Patienten, die lange Zeit hohe Dosen einnehmen und gleichzeitig Risikofaktoren für die Entwicklung einer Osteoporose haben. Langzeitstudien mit inhaliertem Budesonid bei Kindern mit einer mittleren Tagesdosis von 400 Mikrogramm (gemessene Dosis) oder bei Erwachsenen mit einer Tagesdosis von 800 Mikrogramm (gemessene Dosis) zeigten keine signifikanten Auswirkungen auf die Knochenmineraldichte. Es liegen keine Daten zu den Wirkungen höherer Formoterol/Budesonid-Dosen vor.

Wenn Grund zu der Annahme besteht, dass eine zuvor angewendete systemische Kortikosteroidtherapie die Nebennierenfunktion geschädigt hat, ist Vorsicht geboten, wenn Patienten auf eine Therapie mit AirBuFo Forspiro umgestellt werden.

Aufgrund der Therapie mit inhalativem Budesonid ist der Bedarf an oralen Steroiden normalerweise reduziert, aber bei Patienten, die von oralen Kortikosteroiden umgestellt werden, besteht noch für einige Zeit das Risiko einer Schädigung der Nebennierenrinde. Nach dem Absetzen von oralen Kortikosteroiden dauert es eine beträchtliche Zeit, um sich zu erholen, so dass Patienten, die von oralen Steroiden abhängig sind und auf inhalative Budesonide umgestellt werden, eine langfristige Nebennierenfunktionsstörung haben können. Unter solchen Bedingungen muss die Funktion der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennieren-Achse regelmäßig überwacht werden. Eine längere Therapie mit hohen Dosen von inhalativen Kortikosteroiden, insbesondere höheren als den empfohlenen Dosen, kann ebenfalls zu einer klinisch signifikanten Nebennierensuppression führen. Aus diesem Grund Bei erhöhter Belastung des Organismus, wie z. B. schweren Infektionen oder chirurgischen Eingriffen, muss die Gabe eines zusätzlichen systemischen Kortikosteroids erwogen werden. Eine plötzliche Reduktion der Steroiddosis kann eine akute Nebennierenkrise verursachen. Symptome und Anzeichen, die bei einer akuten Nebennierenkrise beobachtet werden, können vage sein, können aber Anorexie, Bauchschmerzen, Gewichtsverlust, Müdigkeit, Kopfschmerzen, Übelkeit, Erbrechen, vermindertes Bewusstsein, Krämpfe, Hypotonie und Hypoglykämie umfassen.

Die Behandlung mit zusätzlichen systemischen Steroiden oder inhalativem Budesonid sollte nicht abrupt beendet werden.

Beim Übergang von der oralen Therapie auf das Medikament AirBuFo Forspiro kommt es zu einer allgemein schwächeren systemischen Wirkung des Steroids, was zum Auftreten von Allergie- oder Arthritissymptomen wie Schnupfen, Ekzemen sowie Muskel- und Gelenkschmerzen führen kann.

Bei diesen Erkrankungen muss eine spezifische Therapie eingeleitet werden. Wenn in seltenen Fällen Symptome wie Müdigkeit, Kopfschmerzen, Übelkeit und Erbrechen auftreten, sollte an eine

allgemein unzureichende Glukokortikosteroidwirkung gedacht werden. In diesen Fällen ist manchmal eine vorübergehende Erhöhung der Dosis oraler Glukokortikosteroide erforderlich.

Um das Risiko einer oropharyngealen Candidose zu verringern (siehe Abschnitt 4.8), muss der Patient angewiesen werden, den Mund nach der Inhalation der Erhaltungsdosis mit Wasser zu spülen. Wenn eine oropharyngeale Candidiasis auftritt, sollten die Patienten nach der Inhalation bei Bedarf auch den Mund mit Wasser ausspülen.

Die gleichzeitige Behandlung mit Itraconazol und Ritonavir oder anderen starken CYP3A4-Inhibitoren muss vermieden werden (siehe Abschnitt 4.5). Wenn dies nicht möglich ist, muss der zeitliche Abstand zwischen der Verabreichung der interagierenden Arzneimittel so lang wie möglich sein. Bei Patienten, die starke CYP3A4-Hemmer einnehmen, wird die Anwendung von AirBuFo Forspiro in der Erhaltungstherapie und der Therapie akuter Asthma-Exazerbationen nicht empfohlen.

Es ist zu erwarten, dass die gleichzeitige Verabreichung von CYP3A-Inhibitoren, einschließlich Cobicistat-haltigen Arzneimitteln, das Risiko systemischer Nebenwirkungen erhöht. Eine kombinierte Anwendung sollte vermieden werden, es sei denn, der Nutzen überwiegt das erhöhte Risiko systemischer Nebenwirkungen von Kortikosteroiden.

AirBuFo Forspiro sollte bei Patienten mit Thyreotoxikose, Phäochromozytom, Diabetes mellitus, unbehandelter Hypokaliämie, hypertropher obstruktiver Kardiomyopathie, idiopathischer subvalvulärer Aortenstenose, schwerer Hypertonie, Aneurysma oder anderen schweren kardiovaskulären Erkrankungen wie ischämischer Herzkrankheit, Tachyarrhythmien oder schwerer Herzinsuffizienz mit Vorsicht angewendet werden .

Bei der Behandlung von Patienten mit verlängertem QTc-Intervall ist Vorsicht geboten. Formoterol selbst kann das QTc-Intervall verlängern.

Die Notwendigkeit und Dosis von inhalativen Kortikosteroiden muss bei Patienten mit aktiver oder latenter Lungentuberkulose, Pilz- oder Virusinfektionen der Atemwege neu bewertet werden.

Große Dosen von Beta-2-adrenergen Rezeptoragonisten können eine potenziell schwerwiegende Hypokaliämie verursachen. Gleichzeitige Behandlung mit Beta-2-Agonisten – adrenergen Rezeptoren und Arzneimitteln, die eine Hypokaliämie verursachen oder die hypokaliämische Wirkung verstärken können, z. Xanthinderivate, Steroide und Diuretika können zu einer möglichen hypokaliämischen Wirkung von Beta-2-adrenergen Rezeptoragonisten beitragen. Besondere Vorsicht ist geboten bei instabilem Asthma, bei dem die Anwendung von Bronchodilatoren zur symptomatischen Notfallbehandlung variiert, bei akutem schwerem Asthma, da das bestehende Risiko die Hypoxie erhöhen kann, und bei anderen Erkrankungen, bei denen eine Hypokaliämie wahrscheinlicher ist. Unter diesen Bedingungen wird empfohlen, die Kaliumkonzentration im Serum zu überwachen.

Wie bei allen Beta-2-adrenergen Rezeptoragonisten sollte bei Patienten mit Diabetes mellitus eine zusätzliche Blutzuckerkontrolle in Betracht gezogen werden.

Sehbehinderung

Während der systemischen und lokalen Anwendung von Kortikosteroiden sind Sehstörungen möglich. Wenn der Patient Symptome wie verschwommenes Sehen oder andere Sehstörungen hat, sollte eine Überweisung an einen Augenarzt erwogen werden, um mögliche Ursachen zu

untersuchen, die Katarakte, Glaukom oder seltene Erkrankungen wie zentrale schwere Chorioretinopathie (CSCR) umfassen können nach systemischer und lokaler Anwendung von Kortikosteroiden aufgezeichnet.

Pädiatrische Population

Es wird empfohlen, das Wachstum von Kindern, die über einen längeren Zeitraum inhalative Kortikosteroide erhalten, regelmäßig zu überwachen. Wenn das Wachstum verlangsamt ist, sollte die Therapie überprüft werden, um die Dosen zu reduzieren.

von inhalativen Kortikosteroiden, wenn möglich, auf die niedrigste Dosis, die eine wirksame Asthmakontrolle erreicht. Der Nutzen einer Kortikosteroidtherapie sowie die möglichen Risiken einer Wachstumsunterdrückung müssen sorgfältig abgewogen werden. Zusätzlich sollte eine Überweisung an einen Kinder-Pneumologen erwogen werden.

Begrenzte Daten aus Langzeitstudien weisen darauf hin, dass die meisten mit inhalativem Budesonid behandelten Kinder und Jugendlichen im Erwachsenenalter schließlich ihre normale Körpergröße erreichen werden. Es wurde jedoch eine anfängliche kleine, aber vorübergehende Wachstumsverzögerung (ungefähr 1 cm) festgestellt. Dies geschieht in der Regel im ersten Jahr der Behandlung.

Pneumonie bei Patienten mit COPD

Bei COPD-Patienten, die inhalative Kortikosteroide erhielten, wurde über eine erhöhte Inzidenz von Lungenentzündungen, einschließlich Lungenentzündungen, die eine Krankenhausbehandlung erforderten, berichtet. Es gibt einige Hinweise auf ein erhöhtes Lungenentzündungsrisiko bei steigenden Steroiddosen, dies wurde jedoch nicht in allen Studien schlüssig nachgewiesen.

Es gibt keine überzeugenden klinischen Beweise für Unterschiede im Grad des Lungenentzündungsrisikos zwischen einzelnen inhalativen Kortikosteroiden innerhalb der Arzneimittelklasse.

Ärzte müssen die mögliche Entwicklung einer Lungenentzündung bei Patienten mit COPD sorgfältig überwachen, da die klinischen Manifestationen dieser Infektionen mit Symptomen einer COPD-Exazerbation zusammenfallen.

Risikofaktoren für eine Lungenentzündung bei Patienten mit COPD sind aktives Rauchen, höheres Alter, niedriger Body-Mass-Index (BMI) und schwere COPD.

Hilfsstoffe

Das Arzneimittel AirBuFo Forspiro enthält Lactose-Monohydrat (4,4 mg pro Inhalation). Patienten mit der seltenen Erbkrankheit Galactose-Intoleranz, Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption dürfen dieses Arzneimittel nicht anwenden.

Der Hilfsstoff Lactose-Monohydrat enthält eine geringe Menge Milchproteine, die allergische Reaktionen hervorrufen können.

Interaktionen

Pharmakokinetische Wechselwirkungen

Starke Inhibitoren von CYP3A4 (z. B. Ketoconazol, Itraconazol, Voriconazol, Posaconazol, Clarithromycin, Telithromycin, Nefazodon und HIV-Protease-Inhibitoren) erhöhen wahrscheinlich

die Plasmakonzentration von Budesonid signifikant, daher sollte die gleichzeitige Anwendung vermieden werden. Wenn dies nicht möglich ist, muss das Zeitintervall zwischen der Gabe von Budesonid und dem Inhibitor so lange wie möglich verlängert werden (siehe Abschnitt 4.4). Bei Patienten, die starke CYP3A4-Hemmer anwenden, wird die Anwendung von AirBuFo Forspiro in der Erhaltungstherapie und der Therapie akuter Asthma-Exazerbationen nicht empfohlen.

Ein starker CYP3A4-Inhibitor, Ketoconazol, 200 mg einmal täglich, erhöht die Plasmakonzentrationen von gleichzeitig oral verabreichtem Budesonid (eine Einzeldosis von 3 mg) um das durchschnittliche Sechsfache. Wenn Ketoconazol 12 Stunden nach der Gabe von Budesonid verabreicht wurde, stieg die Konzentration im Durchschnitt nur um das Dreifache, was darauf hindeutet, dass eine Verlängerung des Intervalls zwischen der Gabe von Budesonid und Ketoconazol den Anstieg der Budesonid-Plasmakonzentration verringern kann. Anwendung durch Inhalation deutet darauf hin, dass es zu einem signifikanten Anstieg der Plasmakonzentrationen (im Durchschnitt um das Vierfache) kommen kann, wenn Itraconazol in einer Dosis von 200 mg einmal täglich gleichzeitig mit Budesonid zur Inhalation (eine Einzeldosis von 1000 Mikrogramm) verabreicht wird.

Pharmakodynamische Wechselwirkungen

Betablocker können die Wirkung von Formoterol abschwächen oder hemmen. Daher sollte AirBuFo Forspiro nicht zusammen mit beta-adrenergen Blockern (einschließlich Augentropfen) verabreicht werden, es sei denn, es gibt dafür eindeutige berechtigte Gründe.

Die gleichzeitige Anwendung mit Chinidin, Disopyramid, Procainamid, Phenothiazinen, Antihistaminika (Terfenadin) und trizyklischen Antidepressiva kann das QTc-Intervall verlängern und das Risiko ventrikulärer Arrhythmien erhöhen.

Darüber hinaus kann die Einnahme von L-Dopa, L-Thyroxin, Oxytocin und Alkohol die Toleranz des Herzens gegenüber Beta-2-Sympathomimetika schwächen.

Eine gleichzeitige Therapie mit Monoaminoxidase-Hemmern, einschließlich Arzneimitteln mit ähnlichen Eigenschaften wie Furazolidon und Procarbazin, kann hypertensive Reaktionen verstärken.

Bei Patienten, die eine gleichzeitige Anästhesie mit halogenierten Kohlenwasserstoffen erhalten, besteht ein erhöhtes Risiko für Arrhythmien. Die gleichzeitige Verabreichung anderer beta-adrenerger und anticholinerger Arzneimittel kann möglicherweise eine additive bronchodilatatorische Wirkung haben.

Hypokaliämie kann die Neigung zu Arrhythmien bei mit Digitalisglykosiden behandelten Patienten verstärken.

Hypokaliämie kann aus der Behandlung mit Beta-2-Agonisten resultieren und kann durch gleichzeitige Behandlung mit Xanthinderivaten, Kortikosteroiden und Diuretika verstärkt werden (siehe Abschnitt 4.4).

Es wurden keine Wechselwirkungen von Budesonid und Formoterol mit anderen Arzneimitteln zur Behandlung von Asthma berichtet. Pädiatrische Population

Wechselwirkungsstudien wurden nur bei Erwachsenen durchgeführt.

Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Es liegen keine klinischen Daten zu Schwangerschaften vor, die Formoterol/Budesonid oder einer gleichzeitigen Therapie mit Formoterol und Budesonid ausgesetzt waren. Daten aus Studien zur embryofetalen Entwicklung bei Ratten zeigten keine zusätzlichen Wirkungen bei Anwendung dieser Kombination.

Es liegen keine hinreichenden Daten zur Anwendung von Formoterol bei Schwangeren vor. In Tierstudien hatte Formoterol bei systemischer Exposition in sehr hohen Dosen unerwünschte Wirkungen auf die Fortpflanzung (siehe Abschnitt 5.3).

Daten von etwa 2000 exponierten Schwangeren weisen nicht auf ein erhöhtes Risiko für teratogene Wirkungen im Zusammenhang mit der Anwendung von inhalativem Budesonid hin. Tierexperimentelle Studien haben gezeigt, dass Glucocorticosteroide Fehlbildungen verursachen (siehe Abschnitt 5.3). Beim Menschen ist dieser Effekt bei den empfohlenen Dosen wahrscheinlich nicht relevant.

In Tierversuchen wurde auch die Auswirkung einer erhöhten vorgeburtlichen Gabe von Glukokortikosteroiden auf ein erhöhtes Risiko einer intrauterinen Wachstumsverzögerung, kardiovaskulären Erkrankungen bei Erwachsenen und dauerhaften Veränderungen der Glukokortikoidrezeptordichte, der Neurotransmitteraktivität und des Verhaltens bei Exposition gegenüber Dosen unterhalb des teratogenen Dosisbereichs festgestellt.

AirBuFo Forspiro wird während der Schwangerschaft nicht empfohlen, und seine Anwendung bei schwangeren Frauen sollte nur in Betracht gezogen werden, wenn der erwartete Nutzen das Risiko überwiegt. In diesem Fall sollte die niedrigste Budesonid-Dosis verabreicht werden, die zur Aufrechterhaltung einer angemessenen Asthmakontrolle erforderlich ist.

Stillen

Budesonid wird in die Muttermilch ausgeschieden. Bei therapeutischen Dosen sind jedoch keine Auswirkungen auf den Säugling zu erwarten. Es ist nicht bekannt, ob Formoterol in die Muttermilch übergeht. Bei Ratten wurden geringe Mengen Formoterol in der Milch weiblicher Tiere nachgewiesen. Die Anwendung von AirBuFo Forspiro bei stillenden Frauen sollte nur in Betracht gezogen werden, wenn der erwartete Nutzen für die Mutter größer ist als ein mögliches Risiko für das Kind.

Fruchtbarkeit

Es liegen keine Daten zur möglichen Wirkung von Budesonid auf die Fertilität vor. Reproduktionsstudien an Tieren mit Formoterol haben bei männlichen Ratten bei hoher systemischer Exposition zu einem gewissen Grad eine verringerte Fertilität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3).

Fahrzeugmanagement

Das Arzneimittel AirBuFo Forspiro hat keinen oder einen vernachlässigbaren Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

Unerwünschte Tatsachen

Da AirBuFo Forspiro sowohl Budesonid als auch Formoterol enthält, sind die gleichen Nebenwirkungen zu erwarten, die für diese einzelnen Substanzen beobachtet wurden. Nach

gleichzeitiger Gabe dieser beiden Substanzen wurde kein vermehrtes Auftreten von Nebenwirkungen beobachtet. Die häufigsten Nebenwirkungen sind pharmakologisch vorhersehbare Nebenwirkungen einer Therapie mit Beta-2-Adrenorezeptor-Agonisten, wie Zittern und Herzklopfen. Sie sind im Allgemeinen mild und verschwinden normalerweise innerhalb weniger Tage nach der Therapie.

Nebenwirkungen im Zusammenhang mit der Anwendung von Formoterol oder Budesonid sind nachstehend nach Systemorganklasse und Häufigkeit aufgelistet. Häufigkeit ist definiert als: sehr häufig ($\geq 1/10$); häufig ($\geq 1/100$ bis $< 1/10$); gelegentlich ($\geq 1/1000$ bis $< 1/100$); selten ($\geq 1/10.000$ bis $< 1/1.000$); sehr selten ($< 1/10000$); unbekannt (auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Die Häufigkeiten wurden aus Daten abgeleitet, die in klinischen Studien erhoben wurden. Die Häufigkeit von Nebenwirkungen in der Placebogruppe wurde nicht berücksichtigt.

Tabelle 1

Klasa sistema organa	Frequenz	Nebenwirkungen
Infektionen und Schädlinge	Häufig	Candidiasis des Oropharynx, Pneumonie (bei Patienten mit COPD)
Störungen des Immunsystems	Selten	Unmittelbare und verzögerte Überempfindlichkeitsreaktionen, z. B. Exanthem, Urtikaria, Pruritus, Dermatitis, Angioödem und anaphylaktische Reaktion
Endokrine Störungen	Sehr selten	Cushing-Syndrom, Nebennierensuppression, Wachstumsverzögerung, Abnahme der Knochenmineraldichte
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Selten	Hypokaliämie
	Sehr selten	Hyperglykämie
Psychische Störungen	Regelmäßig	Aggression, psychomotorische Hyperaktivität, Angst, Schlafstörungen
	Sehr selten	Depression, Verhaltensstörungen (hauptsächlich

		Codececs)
Störungen des Nervensystems	Häufig	Kopfschmerzen, Zittern
	Regelmäßig	Schwindel
	Sehr selten	Geschmacksstörungen
Augenerkrankungen	Regelmäßig	Verschwommenes Sehen (siehe auch Abschnitt 4.4)
	Sehr selten	Katarakt und Glaukom
Herzerkrankungen	Häufig	Herzklopfen
	Regelmäßig	Tachykardie
	Selten	Herzrhythmusstörungen, z. Vorhofflimmern, supraventrikuläre Tachykardie, Extrasystolen
	Sehr selten	Angina pectoris, Verlängerung des QTc-Intervalls
Gefäßerkrankungen	Sehr selten	Schwankender Blutdruck
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Häufig	Leichte Reizung des Rachens, Husten, Dysphonie einschließlich Heiserkeit
	Selten	Bronchospasmus
Gastrointestinale Störungen	Regelmäßig	Brechreiz
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	Regelmäßig	Prellungen
Erkrankungen des Bewegungsapparates und des Bindegewebes	Regelmäßig	Muskelkrämpfe

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Das Auftreten von Candidiasis im Oropharynx kann aufgrund der Ablagerung des Arzneimittels im Mund auftreten. Die Anweisung an den Patienten, seinen Mund nach jeder Dosis mit Wasser zu spülen, verringert das Risiko einer Candidose im Mund. Eine Candidose des Oropharynx spricht normalerweise auf die lokale Anwendung von Antimykotika an, ohne dass die Einnahme von inhalativen Kortikosteroiden beendet werden muss. Wenn eine Candidiasis des Oropharynx auftritt, sollten die Patienten ihren Mund nach der Inhalation nach Bedarf mit Wasser ausspülen.

Wie bei anderen Inhalationstherapien kann sehr selten, bei bis zu 1 von 10.000 Patienten, ein paradoxer Bronchospasmus mit einer sofortigen Zunahme von Keuchen in der Lunge und Kurzatmigkeit nach Einnahme einer Dosis des Arzneimittels auftreten. Paradoxe Bronchospasmus spricht auf die Inhalation eines schnell wirkenden Bronchodilatators an und muss sofort behandelt werden. Es ist notwendig, die Anwendung von AirBuFo Forspiro sofort zu beenden, der Patient sollte untersucht und, falls erforderlich, eine andere Therapie angewendet werden (siehe Abschnitt 4.4).

Systemische Wirkungen können auch bei der Anwendung von inhalativen Kortikosteroiden auftreten, insbesondere wenn große Dosen über einen langen Zeitraum verschrieben werden. Das Auftreten dieser Wirkungen ist viel weniger wahrscheinlich als bei der Anwendung von oralen Kortikosteroiden. Mögliche systemische Wirkungen umfassen das Cushing-Syndrom, Cushingoid-Merkmale, Nebennierensuppression, Wachstumsverzögerung bei Kindern und Jugendlichen, verringerte Knochenmineraldichte, Katarakte und Glaukom. Auch eine Infektanfälligkeit und eine verminderte Anpassungsfähigkeit des Körpers an Stress können auftreten.

Die Wirkungen hängen wahrscheinlich von der verabreichten Dosis, der Expositionszeit, der gleichzeitigen und früheren Steroidanwendung und der individuellen Empfindlichkeit ab.

Eine Therapie mit Beta-2-Agonisten und Adrenorezeptor-Agonisten kann zu erhöhten Konzentrationen von Insulin, freien Fettsäuren, Glycerin und Ketonkörpern im Blut führen.

Pädiatrische Population

Bei Kindern, die eine Langzeitbehandlung mit inhalativen Kortikosteroiden erhalten, wird eine regelmäßige Kontrolle der Körpergröße empfohlen (siehe Abschnitt 4.4).

Meldung von Nebenwirkungen

Es ist wichtig, vermutete Nebenwirkungen nach Erhalt einer Arzneimittelzulassung zu melden. Dies ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Verhältnisses zwischen Nutzen und Risiken des Medikaments. Mitarbeiter des Gesundheitswesens sollten jeden Verdacht auf Nebenwirkungen dieses Arzneimittels der serbischen Agentur für Arzneimittel und Medizinprodukte (ALIMS) melden:

Serbische Agentur für Arzneimittel und Medizinprodukte Nationales Zentrum für Pharmakovigilanz
Vojvode Stepe 458, 11221 Belgrad

Republik Serbien

Fax: +381 (0)11 39 51 131

Website: www.alims.gov.rs

E-Mail: nezeljene.reakcija@alims.gov.rs

Überdosis

Eine Überdosierung von Formoterol würde wahrscheinlich die für Beta-2-Adrenozeptor-Agonisten typischen Wirkungen hervorrufen: Zittern, Kopfschmerzen, Herzklopfen. In Einzelfällen wurde über Symptome von Tachykardie, Hyperglykämie, Hypokaliämie, Verlängerung des QTc-Intervalls, Arrhythmie, Übelkeit und Erbrechen berichtet. Eine symptomatische und unterstützende Therapie kann angezeigt sein. Eine über 3 Stunden verabreichte Dosis von 90 Mikrogramm bei Patienten mit akuter Bronchialobstruktion führte nicht zu Sicherheitsproblemen.

Eine akute Budesonid-Überdosierung sollte selbst bei sehr hohen Dosen kein klinisches Problem darstellen.

Bei chronischer Anwendung in sehr hohen Dosen können systemische Wirkungen von Glukokortikosteroiden wie Hyperkortizismus und Nebennierensuppression auftreten.

Wenn die Therapie mit AirBuFo Forspiro aufgrund einer Formoterol-Überdosierung abgebrochen werden muss, sollte die Verabreichung eines geeigneten inhalativen Kortikosteroids in Betracht gezogen werden.

Pharmakologische Daten

Pharmakodynamik

Pharmakotherapeutische Gruppe: Arzneimittel zur Anwendung bei obstruktiven Atemwegserkrankungen; adrenergisch, inhalativ. ATC-Code: R03AK07

Wirkmechanismus und pharmakodynamische Wirkung

Dieses Arzneimittel enthält Formoterol und Budesonid, die unterschiedliche Wirkungsweisen haben und bei der Verringerung von Asthma-Exazerbationen additive Wirkungen zeigen. Die besonderen Eigenschaften von Formoterol und Budesonid erlauben den Einsatz der Kombination beider Wirkstoffe entweder in der Erhaltungstherapie und Therapie akuter Exazerbationen von Asthma oder als Erhaltungstherapie von Asthma.

Formoterol

Formoterol ist ein selektiver Beta-2-Adrenorezeptor-Agonist, der bei Inhalation bei Patienten mit reversibler Atemwegsobstruktion eine schnelle und lang anhaltende Entspannung der glatten Muskulatur der Bronchien bewirkt.

Die bronchodilatatorische Wirkung ist dosisabhängig und tritt innerhalb von 1 bis 3 Minuten ein. Die Wirkungsdauer beträgt mindestens 12 Stunden nach Verabreichung einer Einzeldosis.

Budesonid

Budesonid ist ein Glucocorticosteroid, das bei Inhalation eine dosisabhängige entzündungshemmende Wirkung auf die Atemwege hat, was zu einer Linderung der Symptome und weniger Asthma-Exazerbationen führt. Inhaliertes Budesonid hat weniger schwerwiegende Nebenwirkungen als systemische Kortikosteroide. Der genaue Mechanismus, der für die entzündungshemmende Wirkung von Glucocorticosteroiden verantwortlich ist, ist nicht bekannt.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Asthma

Klinische Wirksamkeit der Kombination von Formoterol und Budesonid in der Erhaltungstherapie

Klinische Studien an Erwachsenen haben gezeigt, dass die Zugabe von Formoterol zu Budesonid Asthmasymptome reduziert und die Lungenfunktion verbessert sowie Exazerbationen reduziert. Während zweier 12-wöchiger klinischer Studien war die Wirkung der Kombination von Formoterol und Budesonid auf die Lungenfunktion gleich der Wirkung der freien Kombination von Formoterol und Budesonid und größer als die Wirkung von Budesonid allein. In allen

behandelten Gruppen wurden nach Bedarf kurz wirkende Beta-2-Adrenorezeptor-Agonisten eingesetzt. Es gab keine Anzeichen für eine Abnahme der antiasthmatischen Aktivität im Laufe der Zeit.

Es wurden zwei 12-wöchige pädiatrische Studien durchgeführt, in denen 265 Kinder im Alter von 6 bis 11 Jahren mit der kombinierten Anwendung von Formoterol und Budesonid in einer Erhaltungsdosis (2 Inhalationen von 4,5 Mikrogramm/80 Mikrogramm pro Inhalation zweimal täglich) und einer Kurzwirkung behandelt wurden Beta 2 -Adrenorezeptor-Agonist nach Bedarf. In beiden Studien verbesserte sich die Lungenfunktion und die Therapie wurde im Vergleich zur entsprechenden Budesonid-Dosis bei alleiniger Gabe gut vertragen.

Klinische Wirksamkeit der kombinierten Anwendung von Formoterol und Budesonid in der Erhaltungstherapie und Therapie akuter Asthma-Exazerbationen

Insgesamt 12.076 Patienten mit Asthma wurden in 5 doppelblinde Wirksamkeits- und Sicherheitsstudien eingeschlossen (von denen 4.447 randomisiert einer Behandlung mit der kombinierten Anwendung von Formoterol und Budesonid in der Erhaltungstherapie und der Therapie akuter Exazerbationen von Asthma zugeteilt wurden), die 6 oder 12 Monate dauerten .

Die Patienten mussten trotz der Verwendung von inhalativen Glukokortikosteroiden Symptome aufweisen.

Die kombinierte Anwendung von Formoterol und Budesonid in der Erhaltungstherapie und akuten Exazerbationstherapie ermöglichte eine statistisch und klinisch signifikante Reduktion schwerer Exazerbationen beim Vergleich aller 5 Studien. Dazu gehörte ein Vergleich der kombinierten Anwendung von Formoterol und Budesonid in einer höheren Erhaltungsdosis mit Terbutalin bei akuten Exazerbationen (Studie 735) und der kombinierten Anwendung von Formoterol und Budesonid in derselben Erhaltungsdosis mit entweder Formoterol oder Terbutalin bei akuten Exazerbationen (Versuch 734) (Tabelle 2). In Studie 735 waren Lungenfunktion, Symptomkontrolle und Medikamenteneinnahme bei akuten Exazerbationen in allen Behandlungsgruppen ähnlich. In Studie 734 wurden im Vergleich zur Behandlung mit beiden Vergleichspräparaten die Symptome und der Arzneimittelverbrauch bei akuten Exazerbationen reduziert und die Lungenfunktion verbessert. Insgesamt in 5 Studien, Patienten, die eine Kombination aus Formoterol und Budesonid zur Erhaltungstherapie und zur Behandlung einer akuten Exazerbation erhielten, verwendeten an durchschnittlich 57 % der Tage keine inhalativen Arzneimittel zur akuten Linderung der Symptome. Es gab keine Anzeichen einer Toleranzentwicklung im Laufe der Zeit.

Tabelle 2 Übersicht über schwere Exazerbationen in klinischen Studien

Test-Nr. Dauer	Behandlungsgruppen	N	Schwere Exazerbationen	
			Veranstaltungen	Veranstaltungen/ Patient des Jahres
Prüfung 7356 Monate	Formoterol/Budesonid 4,5/160	1103	125	0,23b
	Mikrogrammadvapur dnevno + po potrebi			
	Formoterol/Budesonid 9/320	1099	173	0,32
	Mikrogramm zweimal täglich + Terbutalin 0,4 mg nach Bedarf			
	Salmeterol/Flutikazon 2 x 25/125	1119	208	0,38

	Mikrogramm täglich + Terbutalin 0,4 mg nach Bedarf			
	Formotero/Budesonid 4,5/160 Mikrogramm täglich verfügbar + nach Bedarf	1107	194	0,19b
Prüfung 73412 Monate	Formoterol/Budesonid 4,5/160 Mikrogramm täglich verfügbar + Formoterol 4,5 Mikrogramm nach Bedarf	1137	296	0,29
	Formoterol/Budesonid 4,5/160 Mikrogramm zweimal täglich + Terbutalin 0,4 mg, falls erforderlich	1138	377	0,37

a Krankenhausaufenthalt/ambulante Notfallbehandlung oder Behandlung mit oralen Steroiden

b Die Reduktion der Exazerbationsrate ist für beide Vergleichsgruppen statistisch signifikant ($P < 0,01$).

Eine vergleichbare Wirksamkeit und Sicherheit bei Jugendlichen und Erwachsenen wurde in 6 doppelblinden Studien gezeigt, die aus den 5 zuvor erwähnten Studien und einer zusätzlichen Studie mit einer höheren Erhaltungsdosis von 4,5/160 Mikrogramm, zwei Inhalationen zweimal täglich, bestanden. Diese Bewertungen basieren auf insgesamt 14.385 Patienten mit Asthma, von denen 1.847 Jugendliche waren. Die Zahl der jugendlichen Patienten, die mehr als 8 Inhalationen an mindestens einem Tag als Teil einer Formoterol/Budesonid-Erhaltungstherapie und einer Therapie für akute Exazerbationen von Asthma erhielten, war begrenzt und eine solche Anwendung war selten.

In zwei weiteren Studien mit Patienten, die wegen akuter Asthmasymptome ärztliche Hilfe benötigten, führte die kombinierte Anwendung von Formoterol und Budesonid zu einer schnellen und wirksamen Linderung der Bronchokonstriktion, ähnlich wie Salbutamol und Formoterol.

COPD

In zwei 12-monatigen Studien wurde die Wirkung auf die Lungenfunktion und die Exazerbationsrate (definiert als Behandlung mit oralen Steroiden und/oder Antibiotikabehandlung und/oder Krankenhausaufenthalt) bei Patienten mit mittelschwerer bis schwerer COPD untersucht. Das Einschlusskriterium für beide Studien war $FEV1 < 50\%$ des vorhergesagten Normalwerts (vor Verabreichung des Bronchodilatators). Bei Studieneintritt betrug das mediane $FEV1$ 42 % des vorhergesagten Normalwerts (nach Verabreichung eines Bronchodilatators).

Die durchschnittliche Zahl der Exazerbationen pro Jahr (wie zuvor definiert) war bei der Kombinationstherapie mit Formoterol und Budesonid im Vergleich zu Formoterol allein oder Placebo signifikant reduziert (mittlere Rate 1,4 im Vergleich zu 1,8-1,9 in der Placebo-Gruppe/Formoterol). Über 12 Monate war die mediane Anzahl der Tage der oralen Kortikosteroidbehandlung/Patient in der Formoterol-Budesonid-Kombinationsgruppe leicht reduziert (7-8 Tage/Patient/Jahr, verglichen mit 11-12 und 9-12 Tagen in der Placebo- und Formoterol-Gruppe -nur Gruppen). Bei Veränderungen von

Lungenfunktionsparametern wie FEV1 war die Therapie mit der kombinierten Gabe von Formoterol und Budesonid der Therapie mit Formoterol allein nicht überlegen.

Pharmakokinetik

Resorption

Fixdosiskombinationen aus Formoterol und Budesonid und den entsprechenden Monokomponenten erwiesen sich in Bezug auf die systemische Exposition gegenüber Budesonid bzw. Formoterol als bioäquivalent. Trotzdem wurde nach Verabreichung der fixen Dosiskombination im Vergleich zu den Monokomponenten eine geringfügige Zunahme der Cortisolsuppression beobachtet. Es wird davon ausgegangen, dass der Unterschied keinen Einfluss auf die klinische Sicherheit hat.

Es gibt keine Hinweise auf pharmakokinetische Wechselwirkungen zwischen Formoterol und Budesonid.

Die pharmakokinetischen Parameter von Formoterol und Budesonid waren vergleichbar, nachdem sie als Monokomponenten oder als fixe Dosiskombination verabreicht wurden. Die Fläche unter der Kurve (AUC) von Budesonid war nach Verabreichung der Fixkombination leicht erhöht, die Resorptionsrate höher und die maximale Konzentration im Plasma höher. Die maximale Konzentration von Formoterol im Plasma war nach Verabreichung der fixen Kombination ähnlich. Durch Inhalation verabreichtes Budesonid wird schnell resorbiert und die maximale Plasmakonzentration wird innerhalb von 30 Minuten nach der Inhalation erreicht. In den Tests betrug die durchschnittliche Ablagerung von Budesonid in der Lunge nach Inhalation des Inhalationspulvers mit einem Inhalator 32 % bis 44 % der freigesetzten Dosis. Die systemische Bioverfügbarkeit betrug etwa 49 % der freigesetzten Dosis. Die Medikamentendeposition in der Lunge liegt bei Kindern im Alter von 6 bis 16 Jahren bei gleicher Dosis im gleichen Bereich wie bei Erwachsenen. Entsprechende Wirkstoffkonzentrationen im Plasma wurden nicht bestimmt.

Durch Inhalation verabreichtes Formoterol wird schnell resorbiert und die maximale Plasmakonzentration wird innerhalb von 10 Minuten nach der Inhalation erreicht. In Studien betrug die durchschnittliche Ablagerung von Formoterol in der Lunge nach Inhalation des Inhalationspulvers mit einem Inhalator 28 % bis 49 % der freigesetzten Dosis. Die systemische Bioverfügbarkeit betrug etwa 61 % der freigesetzten Dosis.

Verteilung und Biotransformation

Die Plasmaproteinbindung beträgt etwa 50 % für Formoterol und 90 % für Budesonid. Das Verteilungsvolumen von Formoterol beträgt etwa 4 l/kg für Formoterol und 3 l/kg für Budesonid. Formoterol wird durch Konjugationsreaktionen inaktiviert (aktive O-demethylierte und deformylierte Metaboliten werden gebildet, aber diese werden meist als inaktivierte Konjugate angesehen). Budesonid unterliegt einem hohen Grad an Biotransformation (ca. 90 %) während der ersten Passage durch die Leber und wird in Metaboliten mit geringer Glucocorticosteroid-Aktivität umgewandelt.

Die Glucocorticosteroid-Aktivität der Hauptmetaboliten 6-beta-Hydroxybudesonid und 16-alpha-Hydroxyprednisolon beträgt weniger als 1 % der Aktivität von Budesonid. Es gibt keinen Hinweis auf metabolische Wechselwirkungen oder Verdrängungsreaktionen zwischen Formoterol und Budesonid.

Beseitigung

Der größte Teil der Formoterol-Dosis wird in der Leber metabolisiert und über die Nieren ausgeschieden. Nach Inhalation werden 8 % bis 13 % der freigesetzten Formoterol-Dosis unverändert im Urin ausgeschieden. Formoterol hat eine hohe systemische Clearance (ca. 1,4 l/min) und die terminale Eliminationshalbwertszeit beträgt durchschnittlich 17 Stunden.

Budesonid wird durch Metabolisierung eliminiert, die hauptsächlich durch das Enzym CYP3A4 katalysiert wird. Diese Metaboliten werden in unveränderter oder konjugierter Form im Urin ausgeschieden, wobei im Urin nur eine vernachlässigbare Menge an unverändertem Budesonid nachgewiesen wird. Budesonid hat eine hohe systemische Clearance (ungefähr 1,2 l/min), und die Eliminationshalbwertszeit aus dem Plasma nach intravenöser Verabreichung beträgt durchschnittlich 4 Stunden.