

FACHINFORMATION

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Airbufo ForSpiro 160 Mikrogramm/4,5 Mikrogramm einzeldosiertes Pulver zur Inhalation

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede abgegebene (inhalierte) Dosis enthält:

160 Mikrogramm Budesonid und 4,5 Mikrogramm Formoterolfumarat-Dihydrat (Ph.Eur.).

Jede abgemessene Menge, die abgeteilt im Blister vorliegt, enthält:

194,7 Mikrogramm Budesonid und 6,1 Mikrogramm Formoterolfumarat-Dihydrat (Ph.Eur.).

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung

Lactose-Monohydrat: 5,4 mg pro abgemessene Dosis (entsprechend 5,1 mg Lactose) und 4,4 mg pro abgegebene Dosis (entsprechend 4,2 mg Lactose).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Einzeldosiertes Pulver zur Inhalation

Weißes bis gebrochen-weißes oder schwach-gelbliches Pulver ohne Agglomerate.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Asthma

Airbufo ForSpiro ist angezeigt bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahre für die regelmäßige Behandlung von Asthma, bei der die Anwendung eines inhalativen Kortikosteroids und eines langwirksamen Beta₂-Adrenozeptor-Agonisten in Kombination angezeigt ist:

- Patienten, die mit inhalativen Kortikosteroiden und kurzwirksamen Beta₂-Adrenozeptor-Agonisten zur bedarfsweisen Inhalation nicht ausreichend eingestellt sind
oder
- Patienten, die mit inhalativen Kortikosteroiden und langwirksamen Beta₂-Adrenozeptor-Agonisten in Kombination bereits ausreichend eingestellt sind.

Chronisch obstruktive Atemwegserkrankung (COPD)

Airbufo ForSpiro ist angezeigt zur symptomatischen Behandlung von Erwachsenen ab 18 Jahre mit COPD, die trotz einer regelmäßigen Behandlung mit Bronchodilatatoren ein forcierter exspiratorisches Ein-Sekunden-Volumen (FEV₁) < 70 % des Normwertes (nach Bronchodilatation) und Exazerbationen in der Vorgesichte aufweisen (siehe auch Abschnitt 4.4).

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Art der Anwendung: Zur Inhalation.

Dosierung

Asthma

Airbufo ForSpiro ist nicht zur einleitenden Behandlung des Asthmas bestimmt. Die Dosierung der Einzelkomponenten von Airbufo ForSpiro erfolgt individuell und sollte dem Schweregrad der Erkrankung angepasst werden. Dies sollte nicht nur zu Beginn der Behandlung mit Kombinationspräparaten beachtet werden, sondern auch bei Anpassungen der Erhaltungsdosis. Wenn ein Patient individuelle Dosiskombinationen benötigt, die nicht mit einem Kombinationspräparat zur Verfügung stehen, sollten geeignete Dosierungen eines Beta₂-Adrenozeptor-Agonisten und/oder eines Kortikosteroids in separaten Inhalatoren verordnet werden.

Die Dosis sollte so eingestellt werden, dass eine effektive Kontrolle der Symptome mit der niedrigsten Dosis erreicht wird. Patienten sollten regelmäßig ärztlich untersucht werden, so dass eine optimale Dosierung von Budesonid/Formoterol gewährleistet bleibt. In Fällen, in denen eine langfristige Kontrolle der Symptome mit der niedrigsten empfohlenen Dosierung erreicht wird, könnte der nächste Schritt darin bestehen, die alleinige Anwendung eines inhalativen Kortikosteroids zu versuchen.

Wenn es angezeigt ist, den Patienten auf eine niedrigere oder höhere Dosierung einzustellen, als sie mit Airbufo Forspiro zur Verfügung steht, so ist ein Wechsel auf alternative Kombinationspräparate mit Budesonid/Formoterol notwendig, die eine niedrigere oder höhere Dosis an inhaliertem Kortikosteroid enthalten.

Für eine Behandlung mit Airbufo Forspiro gibt es zwei Therapie-Regime:

A. Airbufo Forspiro für die Erhaltungstherapie: Airbufo Forspiro wird zur regelmäßigen Erhaltungstherapie zusammen mit einem zusätzlichen, schnellwirksamen Bronchodilatator für die Notfallmedikation angewendet.

B. Airbufo Forspiro für die Erhaltungs- und Bedarfstherapie: Airbufo Forspiro wird zur regelmäßigen Erhaltungstherapie und zur Bedarfstherapie bei Auftreten von Symptomen angewendet.

A. Airbufo Forspiro für die Erhaltungstherapie

Patienten sollten darauf hingewiesen werden, ihren zusätzlichen schnellwirksamen Bronchodilatator für die Notfallmedikation jederzeit griffbereit zu haben.

Empfohlene Dosierung

Erwachsene (ab 18 Jahre)

2-mal täglich 1-2 Inhalationen. Einige Patienten können bis zu maximal 4 Inhalationen 2-mal täglich benötigen.

Jugendliche (12-17 Jahre)

2-mal täglich 1-2 Inhalationen.

Wird durch die übliche 2-mal tägliche Dosierung eine Kontrolle der Symptome erreicht, könnte eine Dosisreduktion auf die niedrigste wirksame Dosis auch eine einmal tägliche Anwendung von Airbufo Forspiro einschließen, sofern nach ärztlichem Ermessen ein langwirksamer Bronchodilatator in Kombination mit einem inhalativen Kortikosteroid zur Symptomkontrolle weiterhin benötigt wird. Der zunehmende Gebrauch eines zusätzlichen, schnellwirksamen Bronchodilatators lässt auf eine Verschlechterung der Grunderkrankung schließen und eine erneute Beurteilung der Asthmatherapie sollte in Erwägung gezogen werden.

Kinder unter 12 Jahren

Da nur begrenzt Daten zur Verfügung stehen, wird Airbufo Forspiro für Kinder unter 12 Jahren nicht empfohlen.

B. Airbufo Forspiro für die Erhaltungs- und Bedarfstherapie

Patienten wenden Airbufo Forspiro zur täglichen Erhaltungstherapie und zusätzlich zur Bedarfstherapie bei Symptomen an. Patienten sollten darauf hingewiesen werden, Airbufo Forspiro für den Bedarfsfall jederzeit griffbereit zu haben.

Airbufo Forspiro für die Erhaltungs- und Bedarfstherapie sollte besonders für Patienten in Betracht gezogen werden mit

- unzureichender Asthmakontrolle und einem häufigen Bedarf an Bronchodilatatoren.
- Asthma-Exazerbationen in der Vergangenheit, die einer medizinischen Intervention bedurften.

Eine engmaschige Überwachung in Hinblick auf dosisabhängige Nebenwirkungen ist bei Patienten erforderlich, die häufig eine hohe Anzahl an Inhalationen von Airbufo Forspiro im Bedarfsfall anwenden.

Empfohlene Dosierung

Erwachsene und Jugendliche (ab 12 Jahre)

Die empfohlene Erhaltungsdosis ist 2 Inhalationen pro Tag. Die Anwendung kann entweder als je 1 Inhalation morgens und abends oder als 2 Inhalationen morgens oder abends erfolgen. Für einige Patienten kann eine Erhaltungsdosis von 2 Inhalationen 2-mal täglich geeignet sein. Die Patienten sollten zur Behandlung auftretender Symptomen einmal zusätzlich inhalieren. Wenn die Symptome nach einigen Minuten weiterhin bestehen, sollte eine weitere Inhalation erfolgen. Es sollten nicht mehr als 6 Inhalationen pro Anlass angewendet werden.

Eine Tagesgesamtdosis von mehr als 8 Inhalationen wird normalerweise nicht benötigt; eine Tagesgesamtdosis von bis zu 12 Inhalationen kann jedoch für einen begrenzten Zeitraum angewendet werden. Patienten, die mehr als 8 Inhalationen täglich anwenden, sollte dringend empfohlen werden, ärztlichen Rat einzuholen. Diese Patienten sollten neu beurteilt und ihre Erhaltungstherapie überdacht werden.

Kinder unter 12 Jahren

Die Anwendung von Airbufo Forspiro für die Erhaltungs- und Bedarfstherapie wird bei Kindern unter 12 Jahren nicht empfohlen.

COPD

Empfohlene Dosierung

Erwachsene: 2-mal täglich 2 Inhalationen.

Allgemeine Informationen

Spezielle Patientengruppen

Für ältere Patienten gibt es keine besonderen Dosierungsanforderungen. Für die Anwendung von Airbufo Forspiro bei Patienten mit Leber- oder Nierenfunktionsstörungen liegen keine Daten vor. Da Budesonid und Formoterol vorwiegend über den Leberstoffwechsel eliminiert werden, sind bei Patienten mit schwerer Leberzirrhose erhöhte Serumspiegel zu erwarten.

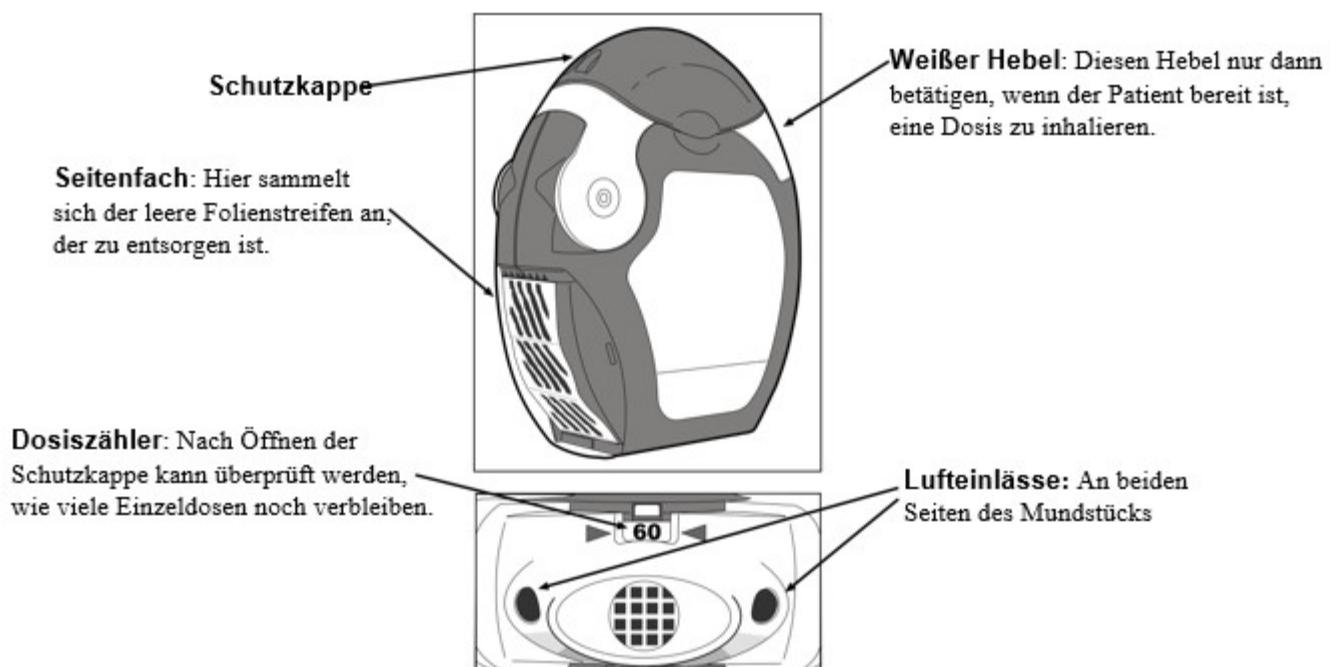
Art der Anwendung

Gebrauchsanleitung

Den Patienten sollte gezeigt werden, wie der Forspiro-Inhalator anzuwenden ist. Die korrekte Anwendung sollte regelmäßig überprüft werden.

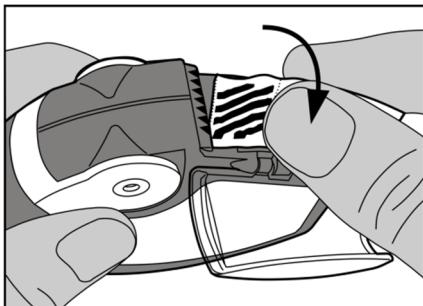
Der Inhalator enthält 60 Einzeldosen des pulverförmigen Arzneimittels in einem aufgewickelten Folienstreifen. Das Gerät ist mit einem Dosiszähler ausgestattet, der anzeigt, wie viele Dosen noch zur Verfügung stehen, und dabei von 60 auf 0 zurückzählt. Wenn die letzten 10 Dosen erreicht sind, werden die Zahlen auf rotem Hintergrund angezeigt.

Der Inhalator ist nicht nachfüllbar. Nachdem die letzte Dosis aufgebraucht ist, sollte er entsorgt und durch einen neuen Inhalator ersetzt werden.



Vor der Anwendung

- Die durchsichtige Abdeckung des Seitenfachs sollte geöffnet werden.
- Der im Seitenfach befindliche Folienstreifen sollte, wie unten gezeigt, an der Perforation durch vorsichtiges Trennen entlang der Abtrennkante abgelöst werden. An dem Folienstreifen darf **nicht gezogen oder gerissen** werden.



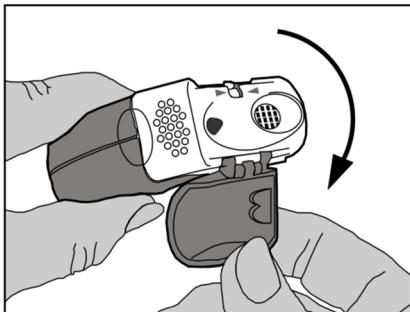
- Die Abdeckung des Seitenfachs sollte danach wieder verschlossen und der gebrauchte Folienstreifen entsorgt werden.

Wichtig: Während der Anwendung des Inhalators werden sich allmählich leere Folienstreifen in dem Seitenfach ansammeln. Folienstreifen **mit schwarzen Strichen enthalten kein Arzneimittel**. Diese nummerierten Folienstreifen werden im Seitenfach sichtbar. Das Seitenfach **darf nie mehr als 2 Folienstreifen enthalten**, da diese zu einer Verstopfung des Inhalators führen können. Der Folienstreifen sollte vorsichtig, wie oben gezeigt, aus dem Seitenfach entfernt und entsorgt werden.

Anwendung des Inhalators

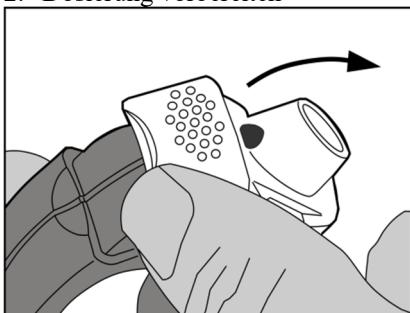
Der Inhalator sollte, wie auf den folgenden Abbildungen gezeigt, in den Händen gehalten werden.

1. Öffnen



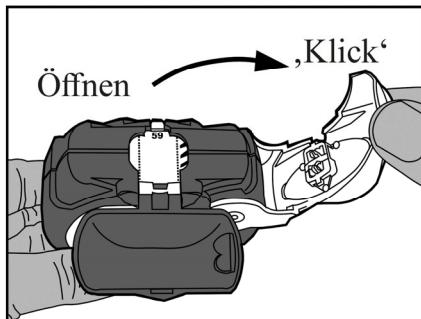
- Die **Schutzkappe sollte durch Umklappen nach unten geöffnet** werden, um das Mundstück freizulegen.
- Der Dosiszähler sollte überprüft werden, um zu kontrollieren, wie viele Dosen noch zur Verfügung stehen.

2. Dosierung vorbereiten

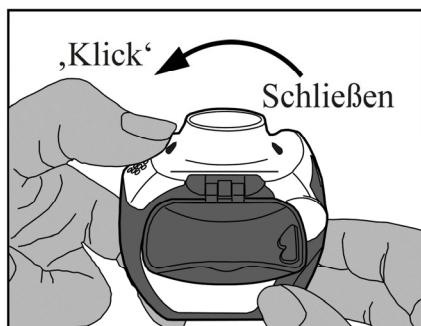


- Das Randstück des **weißen Hebels sollte nach oben geklappt werden**. Das Seitenfach sollte geschlossen sein.

Hinweis: Der weiße Hebel sollte nur dann betätigt werden, wenn der Patient bereit ist, eine Dosis des Arzneimittels zu inhalieren. Bei unnötigem Betätigen des weißen Hebels werden Dosen verschwendet.



- **Öffnen:** Der weiße Hebel sollte bis zum Anschlag umgelegt werden, bis dieser mit einem **klickenden Geräusch** einrastet. Hierdurch gelangt eine neue Dosis mit der an der Oberseite ersichtlichen Nummerierung in Position.



- **Schließen:** Anschließend sollte der **weiße Hebel wieder vollständig zurück** in seine ursprüngliche Position gebracht werden, bis er mit einem **klickenden Geräusch** einrastet. Der Inhalator ist nun für die sofortige Anwendung bereit.

3. Dosis inhalieren

- Der Patient sollte soweit wie möglich ausatmen, ohne dass es unangenehm wird; dabei sollte das Mundstück vom Mund entfernt sein. Es darf **unter keinen Umständen direkt in den Inhalator ausgeatmet werden**, da dies die Dosis beeinflussen kann.
- Der Inhalator sollte gerade und **mit der Schutzkappe nach unten** gehalten werden.
- Die Lippen sollten das Mundstück fest umschließen.
- Der Patient sollte so tief und kräftig wie möglich durch den Inhalator einatmen, nicht durch die Nase.



- Der Inhalator sollte vom Mund weggehalten und der **Atem etwa 5-10 Sekunden lang angehalten** werden oder so lange, wie es problemlos möglich ist.
- Danach sollte der Patient langsam ausatmen, **jedoch nicht in den Inhalator**.
- Die Schutzkappe sollte wieder auf das Mundstück gesetzt werden.

- Der Mund sollte mit Wasser ausgespült und dieses im Anschluss ausgespuckt werden. Dies kann helfen, das Auftreten von Pilzinfektionen im Mund und Heiserkeit zu verhindern.

Reinigung

- Das Mundstück sollte bei Bedarf von außen mit einem sauberen, trockenen Tuch abgewischt werden.
- Der Inhalator darf zum Reinigen oder für andere Zwecke nicht zerlegt werden.
- Der Inhalator und dessen Teile dürfen nicht mit Wasser oder angefeuchteten Tüchern gereinigt werden, da Feuchtigkeit die Dosis beeinflussen kann.
- Nadeln oder andere spitze Gegenstände dürfen niemals in das Mundstück oder in andere Geräteteile gesteckt werden, da dies den Inhalator beschädigen kann.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe, Milchprotein oder den in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteil.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Es wird empfohlen, die Dosis schrittweise zu verringern, wenn die Behandlung beendet werden soll. Die Anwendung von Airbufo Forspiro darf nicht abrupt beendet werden.

Wenn Patienten die Behandlung als wirkungslos empfinden oder die empfohlene Höchstdosis von Airbufo Forspiro überschreiten, ist eine Rücksprache mit dem behandelnden Arzt notwendig (siehe Abschnitt 4.2). Eine plötzliche und zunehmende Verschlechterung der Asthmakontrolle oder der COPD ist potenziell lebensbedrohlich, und der Patient sollte dringend von einem Arzt untersucht werden. Unter diesen Bedingungen sollte überlegt werden, ob eine intensivierte Therapie mit Kortikosteroïden, wie z. B. eine Behandlungsphase mit oralen Kortikosteroïden, oder im Falle einer Infektion eine Behandlung mit Antibiotika notwendig ist.

Die Patienten sollten darauf hingewiesen werden, ihren Inhalator für den Notfall jederzeit griffbereit zu haben: Entweder Airbufo Forspiro (bei Asthma-Patienten, die Airbufo Forspiro für die Erhaltungs- und Bedarfstherapie anwenden) oder einen zusätzlichen, schnellwirksamen Bronchodilatator (bei allen Patienten, die Airbufo Forspiro nur für die Erhaltungstherapie anwenden).

Die Patienten sollten darauf aufmerksam gemacht werden, ihre Erhaltungsdosis Airbufo Forspiro wie verordnet anzuwenden, auch wenn sie keine Symptome haben. Es liegen keine Studien zur prophylaktischen Anwendung von Airbufo Forspiro, z. B. vor körperlicher Anstrengung, vor. Die Bedarfstherapie mit Airbufo Forspiro sollte bei Behandlung auftretender Symptome erfolgen und ist nicht für die regelmäßige vorbeugende Anwendung, z. B. vor körperlichen Anstrengungen, vorgesehen. Für diesen Zweck sollte die Anwendung eines zusätzlichen, schnellwirksamen Bronchodilatators in Betracht gezogen werden.

Sobald eine Kontrolle der Asthmasymptome erreicht ist, kann eine schrittweise Reduzierung der Dosis von Airbufo Forspiro in Betracht gezogen werden. In diesem Fall ist eine regelmäßige Kontrolle der Patienten wichtig. Es sollte die niedrigste wirksame Dosis von Airbufo Forspiro eingesetzt werden (siehe Abschnitt 4.2).

Der Therapiebeginn mit Airbufo Forspiro sollte nicht während einer Exazerbation erfolgen oder wenn sich das Asthma signifikant verschlechtert oder akut verschlimmert.

Während der Behandlung mit Airbufo Forspiro können schwere Asthma-assoziierte unerwünschte Ereignisse und Exazerbationen auftreten. Patienten sollten aufgefordert werden, die Behandlung fortzusetzen, aber ärztlichen Rat einzuholen, wenn keine Kontrolle der Asthmasymptome zu erreichen ist oder sich diese nach Therapiebeginn mit Airbufo Forspiro verschlimmern.

Es liegen keine klinischen Studiendaten zur kombinierten Anwendung von Budesonid und Formoterol bei COPD-Patienten mit einem $FEV_1 > 50\%$ des Normwertes (vor Bronchodilatation) und einem $FEV_1 < 70\%$ des Normwertes (nach Bronchodilatation) vor (siehe Abschnitt 5.1).

Wie bei anderen Inhalationstherapien kann nach der Dosierung ein paradoxischer Bronchospasmus mit sofortiger Zunahme von pfeifenden Atemgeräuschen und Kurzatmigkeit auftreten. Wenn bei einem Patienten ein paradoxischer Bronchospasmus auftritt, sollte Airbufo Forspiro umgehend abgesetzt, der Patient ärztlich untersucht und gegebenenfalls eine alternative Therapie eingeleitet werden. Ein paradoxischer Bronchospasmus spricht auf die Inhalation eines schnellwirksamen Bronchodilatators an und sollte sofort behandelt werden (siehe Abschnitt 4.8).

Systemische Wirkungen können bei jedem inhalativen Kortikosteroid auftreten, besonders wenn dieses in hohen Dosen über einen längeren Zeitraum verschrieben wird. Das Auftreten dieser Wirkungen ist jedoch unter der Inhalationsbehandlung viel unwahrscheinlicher als unter der Behandlung mit oralen Kortikosteroiden. Mögliche systemische Wirkungen sind Cushing-Syndrom, cushingoide Symptome, Funktionsminderung der Nebennieren, Wachstumsverzögerung bei Kindern und Jugendlichen, verringerte Knochendichte, Katarakt und Glaukom. Seltener können psychologische Effekte oder Verhaltensstörungen einschließlich psychomotorischer Hyperaktivität, Schlafstörungen, Angstzuständen, Depression oder Aggression (besonders bei Kindern) auftreten (siehe Abschnitt 4.8).

Potenzielle Auswirkungen auf die Knochendichte sollten vor allem bei Patienten, die mit hohen Dosen über einen längeren Zeitraum behandelt werden und zusätzliche Risikofaktoren für Osteoporose aufweisen, in Betracht gezogen werden. Langzeitstudien an Kindern, die eine mittlere Tagesdosis von 400 Mikrogramm Budesonid (abgemessene Dosis) inhalierten, oder Erwachsenen, die eine mittlere Tagesdosis von 800 Mikrogramm Budesonid (abgemessene Dosis) inhalierten, haben keine signifikanten Wirkungen auf die Knochendichte gezeigt. Es liegen keine Informationen bezüglich der Effekte von Budesonid/Formoterol bei höheren Dosen vor.

Wenn es einen Anhaltspunkt dafür gibt, dass die Nebennierenfunktion durch eine vorhergehende systemische Steroidtherapie eingeschränkt ist, sollten Patienten nur mit Vorsicht auf eine Therapie mit Airbufo Forospiro umgestellt werden.

Eine Inhalationstherapie mit Budesonid hat den Vorteil, dass normalerweise der Bedarf an oralen Steroiden vermindert ist; jedoch kann bei Patienten, die von oralen Steroiden auf eine Inhalationstherapie umgestellt werden, das Risiko einer eingeschränkten Funktion der Nebennieren über einen längeren Zeitraum bestehen bleiben. Eine Erholung nach Beendigung der oralen Steroidtherapie kann erhebliche Zeit in Anspruch nehmen. Deshalb besteht bei Patienten, die einer Behandlung mit oralen Steroiden bedürfen und auf eine Behandlung mit inhalativem Budesonid umgestellt werden, möglicherweise über einen beträchtlichen Zeitraum weiterhin das Risiko einer eingeschränkten Nebennierenfunktion. Unter diesen Umständen sollte die Funktion der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennieren-(HHN)-Achse regelmäßig überwacht werden.

Eine länger andauernde Behandlung mit hohen Dosen inhalativer Kortikosteroide, insbesondere mit Dosen, die über die empfohlene Dosierung hinausgehen, führt möglicherweise auch zu einer klinisch relevanten Funktionsminderung der Nebennieren. Daher sollte die zusätzliche Gabe von systemischen Kortikoiden während Stresssituationen, wie bei schwerwiegenden Infektionen oder vor einer anstehenden Operation, in Erwägung gezogen werden. Eine rasche Reduktion der Steroiddosis kann eine akute Nebenniereninsuffizienz verursachen. Die Symptome und Anzeichen, die bei einer akuten Nebenniereninsuffizienz auftreten können, sind etwas unspezifisch, können aber Anorexie, Bauchschmerzen, Gewichtsverlust, Müdigkeit, Kopfschmerzen, Übelkeit, Erbrechen, Bewusstseinstrübung, Krämpfe, Hypotonie und Hypoglykämie umfassen.

Eine Behandlung mit zusätzlichen systemischen Steroiden oder Budesonid zur Inhalation sollte nicht abrupt abgebrochen werden.

Während der Umstellung von einer oralen Therapie auf Airbufo Forospiro ist generell eine geringere systemische Steroidwirkung zu erwarten; dies führt möglicherweise zum Auftreten von allergischen oder arthritischen Symptomen wie Rhinitis, Ekzemen sowie Muskel- und Gelenkschmerzen. Gegen diese Beschwerden sollte eine spezifische Therapie eingeleitet werden. Sollten in seltenen Fällen Symptome wie Müdigkeit, Kopfschmerzen, Übelkeit und Erbrechen auftreten, sollte eine allgemein unzureichende Glukokortikosteroid-Wirkung in Betracht gezogen werden. In diesen Fällen ist mitunter eine zeitweilige Erhöhung der Dosis von oral verabreichten Glukokortikosteroiden notwendig.

Um das Risiko einer Candida-Infektion der Mund- und Rachenschleimhaut zu verringern (siehe Abschnitt 4.8), sollte der Patient darauf hingewiesen werden, nach Inhalation der Erhaltungsdosis den Mund mit Wasser auszuspülen. Wenn eine Candida-Infektion im Mund-Rachen-Raum auftritt, sollte der Patient den Mund auch nach Inhalationen im Bedarfsfall mit Wasser ausspülen.

Eine gleichzeitige Behandlung mit Itraconazol, Ritonavir oder anderen potenteren CYP3A4-Inhibitoren sollte vermieden werden (siehe Abschnitt 4.5). Wenn dies nicht möglich ist, sollte der zeitliche Abstand zwischen der Gabe der in Wechselwirkung stehenden Arzneimittel möglichst groß sein. Bei Patienten, die potente CYP3A4-Inhibitoren anwenden, wird Airbufo Forospiro für die Erhaltungs- und Bedarfstherapie nicht empfohlen.

Bei einer gleichzeitigen Behandlung mit CYP3A-Inhibitoren, einschließlich Cobicistat-haltiger Produkte, ist mit einem erhöhten Risiko systemischer Nebenwirkungen zu rechnen. Die Kombination sollte vermieden werden, es sei denn, der Nutzen überwiegt das erhöhte Risiko systemischer Nebenwirkungen der Kortikosteroide.

Airbufo Forospiro ist bei Patienten mit Thyreotoxikose, Phäochromozytom, Diabetes mellitus, unbehandelter Hypokaliämie, hypertropher obstruktiver Kardiomyopathie, idiopathischer subvalvulärer Aortenstenose, schwerer Hypertonie, Aneurysmen oder anderen schweren kardiovaskulären Störungen wie ischämischer Herzkrankung, Tachyarrhythmie oder schwerer Herzinsuffizienz mit Vorsicht anzuwenden.

Vorsicht ist bei Patienten mit verlängertem QTc-Intervall geboten. Formoterol kann selbst eine Verlängerung des QTc-Intervalls hervorrufen.

Bei Patienten mit aktiver oder ruhender Lungentuberkulose sowie Mykosen oder viralen Infektionen der Atemwege sollten sowohl die Notwendigkeit einer Gabe als auch die Dosierung der inhalativen Kortikosteroide sehr sorgfältig überprüft werden.

Hohe Dosierungen eines Beta₂-Adrenozeptor-Agonisten können zu einer möglicherweise schweren Hypokaliämie führen. Eine gleichzeitige Behandlung mit Beta₂-Adrenozeptor-Agonisten und Arzneimitteln, die zu einer Hypokaliämie führen oder eine hypokaliämische Wirkung erhöhen können, wie z. B. Xanthinderivate, Steroide und Diuretika, kann die mögliche hypokaliämische Wirkung der Beta₂-Adrenozeptor-Agonisten noch verstärken. Besondere Vorsicht ist daher bei instabilem Asthma mit variablem Gebrauch an Bronchodilatatoren für die Notfallmedikation geboten. Außerdem gilt besondere Vorsicht bei Patienten mit akutem schweren Asthma, da das damit verbundene Risiko durch eine Hypoxie und unter anderen Bedingungen, bei denen die Wahrscheinlichkeit einer Hypokaliämie zunimmt, erhöht werden kann. Unter diesen Umständen wird die regelmäßige Kontrolle des Serumkaliumspiegels empfohlen.

Wie bei allen Beta₂-Adrenozeptor-Agonisten sollten bei Diabetikern zusätzliche Kontrollen des Blutzuckerspiegels erwogen werden.

Sehstörung

Bei der systemischen und topischen Anwendung von Kortikosteroiden können Sehstörungen auftreten. Wenn ein Patient mit Symptomen wie verschwommenem Sehen oder anderen Sehstörungen vorstellig wird, sollte eine Überweisung des Patienten an einen Augenarzt zur Bewertung möglicher Ursachen in Erwägung gezogen werden; diese umfassen unter anderem Katarakt, Glaukom oder seltene Erkrankungen, wie z. B. zentrale seröse Chorioretinopathie (CSC), die nach der Anwendung systemischer oder topischer Kortikosteroide gemeldet wurden.

Airbufo Forospiro enthält Lactose-Monohydrat (4,4 mg/Inhalation). Diese Menge verursacht gewöhnlich bei Patienten mit Lactoseüberempfindlichkeit keine Probleme.

Kinder und Jugendliche

Es wird empfohlen, die Körpergröße von Kindern, die über einen längeren Zeitraum mit inhalativen Kortikosteroiden behandelt werden, regelmäßig zu kontrollieren. Bei einer Wachstumsverzögerung sollte die Therapie überdacht werden mit dem Ziel, die Dosis der inhalativen Kortikosteroide soweit möglich auf die niedrigste wirksame Dosis, mit der eine effektive Kontrolle des Asthmas aufrechterhalten wird, zu reduzieren. Die Vorteile der Kortikosteroïdtherapie sind sorgfältig gegen das mögliche Risiko einer Wachstumshemmung abzuwegen. Zusätzlich sollte die Überweisung des Kindes oder Jugendlichen an einen Spezialisten für pädiatrische Pneumologie in Betracht gezogen werden.

Begrenzte Daten aus Langzeitstudien deuten darauf hin, dass die meisten Kinder und Jugendlichen, die inhalativ mit Budesonid behandelt wurden, letztendlich ihre Zielgröße als Erwachsene erreichen werden. Zu Behandlungsbeginn ist jedoch eine geringe, wenn auch kurzfristige, Wachstumsreduktion (ca. 1 cm) beobachtet worden. Diese tritt normalerweise innerhalb des ersten Behandlungsjahres auf.

Pneumonie bei COPD-Patienten

Eine Zunahme der Inzidenz von Pneumonien, einschließlich Pneumonien, die eine Krankenhouseinweisung erfordern, wurde bei COPD-Patienten beobachtet, die inhalative Kortikosteroide erhalten. Es gibt einige Hinweise darauf, dass ein erhöhtes Risiko für Pneumonien mit einer erhöhten Steroid-Dosierung einhergeht. Dies konnte jedoch nicht eindeutig in allen Studien gezeigt werden.

Es gibt keinen eindeutigen klinischen Nachweis für Unterschiede im Ausmaß des Pneumonierisikos innerhalb der Klasse der inhalativen Kortikosteroide.

Ärzte sollten bei COPD-Patienten auf eine mögliche Entwicklung einer Pneumonie achten, da sich die klinischen Merkmale einer solchen Entzündung mit den Symptomen von COPD-Exazerbationen überschneiden.

Risikofaktoren für eine Pneumonie bei COPD-Patienten umfassen derzeitiges Rauchen, höheres Alter, niedrigen Body Mass Index (BMI) und schwere COPD-Ausprägungen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Pharmakokinetische Interaktionen

Starkwirksame CYP3A4-Inhibitoren (z. B. Ketoconazol, Itraconazol, Voriconazol, Posaconazol, Clarithromycin, Telithromycin, Nefazodon, Cobicistat und HIV-Proteasehemmer) erhöhen wahrscheinlich deutlich die Plasmaspiegel von Budesonid, und die gleichzeitige Anwendung sollte vermieden werden. Wenn dies nicht möglich ist, sollte das Zeitintervall zwischen der Anwendung des Inhibitors und Budesonid so lang wie möglich sein (siehe Abschnitt 4.4). Bei Patienten, die potente CYP3A4-Inhibitoren anwenden, wird Airbufo ForSpiro für die Erhaltungs- und Bedarfstherapie nicht empfohlen.

Der starkwirksame CYP3A4-Inhibitor Ketoconazol (200 mg einmal täglich), erhöhte die Plasmaspiegel von gleichzeitig oral appliziertem Budesonid (Einздosis von 3 mg) im Durchschnitt um das 6-Fache. Wenn Ketoconazol 12 Stunden nach Budesonid appliziert wurde, war die Konzentration im Durchschnitt nur um das 3-Fache erhöht. Dies zeigt, dass durch Trennung der Einnahmezeitpunkte die Erhöhung der Plasmaspiegel reduziert werden kann. Begrenzte Daten bezüglich dieser Wechselwirkung für hochdosiertes Budesonid zur Inhalation weisen darauf hin, dass ein deutlicher Anstieg der Plasmaspiegel (im Durchschnitt um das 4-Fache) auftreten kann, wenn Itraconazol (200 mg einmal täglich) gleichzeitig mit Budesonid zur Inhalation (Einzdosis von 1 000 Mikrogramm) appliziert wird.

Pharmakodynamische Interaktionen

Betarezeptorenblocker können die Wirkung von Formoterol abschwächen oder hemmen. Airbufo ForSpiro darf daher nicht zusammen mit Betarezeptorenblockern (einschließlich Augentropfen) angewendet werden, wenn nicht zwingende Gründe vorliegen.

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

Zusätzlich können Levodopa, L-Thyroxin, Oxytocin und Alkohol die kardiale Toleranz gegenüber Beta₂-Sympathomimetika beeinträchtigen.

Die gleichzeitige Behandlung mit Monoaminoxidasesemmern, einschließlich Wirkstoffen mit ähnlichen Eigenschaften wie Furazolidon und Procarbazin, kann die hypertensiven Reaktionen verstärken.

Ein erhöhtes Arrhythmierisiko besteht bei Patienten, die gleichzeitig eine Anästhesie mit halogenierten Kohlenwasserstoffen erhalten.

Die gleichzeitige Anwendung anderer beta-adrenerger Arzneimittel oder Anticholinergika kann eine potenziell additive bronchodilatatorische Wirkung haben.

Bei Patienten, die mit Digitalisglykosiden behandelt werden, kann eine Hypokaliämie die Anfälligkeit für Arrhythmien erhöhen.

Eine Hypokaliämie kann aus der Therapie mit Beta₂-Adrenozeptor-Agonisten resultieren und kann durch eine gleichzeitige Therapie mit Xanthin-Derivaten, Kortikosteroiden und Diuretika verstärkt werden (siehe Abschnitt 4.4).

Es sind keine Wechselwirkungen zwischen Budesonid oder Formoterol und anderen bei der Behandlung von Asthma angewendeten Arzneimitteln beobachtet worden.

Kinder und Jugendliche

Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen wurden nur bei Erwachsenen durchgeführt.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Für Budesonid/Formoterol oder die gleichzeitige Behandlung mit Formoterol und Budesonid liegen keine klinischen Daten über exponierte Schwangerschaften vor. Daten aus einer embryofetalen Entwicklungsstudie an Ratten ergaben keine Hinweise auf zusätzliche Effekte durch die Kombination.

Zur Anwendung von Formoterol bei Schwangeren liegen keine ausreichenden Daten vor. In tierexperimentellen Studien zur Reproduktion löste Formoterol bei sehr hohen systemischen Expositionsspiegeln Nebenwirkungen aus (siehe Abschnitt 5.3).

Daten von ca. 2.000 exponierten Schwangerschaften deuten nicht auf ein erhöhtes teratogenes Risiko im Zusammenhang mit inhaliertem Budesonid hin. Es wurde gezeigt, dass Glukokortikosteroide in tierexperimentellen Studien Missbildungen verursachen (siehe Abschnitt 5.3). Dies ist wahrscheinlich für den Menschen in den empfohlenen Dosierungen nicht von Bedeutung.

Tierexperimentelle Studien haben ebenfalls gezeigt, dass ein Übermaß an pränatalen Glukokortikoiden bei einer Exposition unterhalb des teratogenen Dosisbereichs zu einem erhöhten Risiko für intrauterine Wachstumsverzögerung, Herz-Kreislauf-Erkrankungen im Erwachsenenalter sowie bleibende Veränderungen der Glukokortikoid-Rezeptordichte, der Neurotransmitteraktivität und des Verhaltens beiträgt.

Während der Schwangerschaft sollte Airbufo Forspiro nur dann angewendet werden, wenn der Nutzen die möglichen Risiken überwiegt. Es sollte die niedrigste wirksame Dosis an Budesonid eingesetzt werden, die nötig ist, um eine adäquate Kontrolle der Asthmasymptome aufrechtzuerhalten.

Stillzeit

Budesonid wird in die Muttermilch ausgeschieden. Bei Anwendung therapeutischer Dosen sind jedoch keine Auswirkungen auf den Säugling zu erwarten. Es ist nicht bekannt, ob Formoterol beim Menschen in die Muttermilch übergeht. Bei Ratten sind kleine Mengen an Formoterol in der Muttermilch nachgewiesen worden. Die Anwendung von Airbufo Forspiro bei stillenden Müttern sollte nur in Betracht gezogen werden, wenn der erwartete Nutzen für die Mutter größer ist als jedes mögliche Risiko für das Kind.

Fertilität

Hinsichtlich eines potenziellen Effekts von Budesonid auf die Fertilität sind keine Daten vorhanden. Tierexperimentelle Reproduktionsstudien mit Formoterol haben bei hoher systemischer Exposition eine etwas reduzierte Fertilität bei männlichen Ratten gezeigt (siehe Abschnitt 5.3).

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Airbufo Forspiro hat keinen oder einen vernachlässigbaren Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen.

4.8 Nebenwirkungen

Da Airbufo Forspiro sowohl Budesonid als auch Formoterol enthält, können die für diese Substanzen bekannten Nebenwirkungen in gleicher Art und Weise auftreten. Bei gleichzeitiger Anwendung der beiden Substanzen war die Nebenwirkungsrate nicht erhöht. Die häufigsten Nebenwirkungen im Zusammenhang mit diesem Arzneimittel sind die pharmakologisch vorhersehbaren Nebenwirkungen einer Therapie mit Beta₂-Adrenozeptor-Agonisten, wie z. B. Tremor und Palpitationen. Diese sind meistens leicht und verschwinden in der Regel nach einigen Behandlungstagen.

Nachfolgend sind Nebenwirkungen zusammengestellt, die unter Budesonid oder Formoterol aufgetreten sind (siehe Tabelle 1). Sie sind nach Systemorganklasse und Häufigkeit gelistet.

Die Häufigkeiten sind definiert als:

Sehr häufig	(≥ 1/10)
Häufig	(≥ 1/100 bis < 1/10)
Gelegentlich	(≥ 1/1.000 bis < 1/100)
Selten	(≥ 1/10.000 bis < 1/1.000)
Sehr selten	(< 1/10.000)
Nicht bekannt	(Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

Die Häufigkeitsangaben wurden aus klinischen Studien abgeleitet. Das Auftreten unter Placebo wurde nicht berücksichtigt.

Tabelle 1

Systemorganklasse	Häufigkeit	Nebenwirkung
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	<i>Häufig</i>	Candida-Infektionen der Mund- und Rachenschleimhaut, Pneumonie (bei COPD-Patienten)
Erkrankungen des Immunsystems	<i>Selten</i>	sofortige und verzögerte Überempfindlichkeitsreaktionen, z. B. Exantheme, Urtikaria, Juckreiz, Dermatitis, Angioödem und anaphylaktische Reaktionen
Endokrine Erkrankungen	<i>Sehr selten</i>	Cushing-Syndrom, Funktionsminderung der Nebennieren, Wachstumsverzögerung, verringerte Knochendichte
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	<i>Selten</i>	Hypokaliämie
	<i>Sehr selten</i>	Hyperglykämie
Psychiatrische Erkrankungen	<i>Gelegentlich</i>	Aggression, psychomotorische Hyperaktivität, Angstzustände, Schlafstörungen
	<i>Sehr selten</i>	Depression, Verhaltensänderungen (vorwiegend bei Kindern)
Erkrankungen des Nervensystems	<i>Häufig</i>	Kopfschmerzen, Tremor
	<i>Gelegentlich</i>	Schwindel
	<i>Sehr selten</i>	Störungen des Geschmackssinns
Augenerkrankungen	<i>Gelegentlich</i>	verschwommenes Sehen (siehe Abschnitt 4.4)
	<i>Sehr selten</i>	Katarakt und Glaukom
Herzerkrankungen	<i>Häufig</i>	Palpitationen
	<i>Gelegentlich</i>	Tachykardie
	<i>Selten</i>	kardiale Arrhythmien, z. B. Vorhofflimmern, supraventrikuläre Tachykardie, Extrasystolen
	<i>Sehr selten</i>	Angina pectoris, Verlängerung des QTc-Intervalls
Gefäßerkrankungen	<i>Sehr selten</i>	Blutdruckschwankungen
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	<i>Häufig</i>	leichte Reizung des Rachens, Husten, Dysphonie einschließlich Heiserkeit
	<i>Selten</i>	Bronchospasmus
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	<i>Gelegentlich</i>	Übelkeit
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	<i>Gelegentlich</i>	Blutergüsse
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	<i>Gelegentlich</i>	Muskelkrämpfe

Eine Candida-Infektion der Mund- und Rachenschleimhaut ist auf eine Ablagerung des Medikamentes zurückzuführen. Dem Patienten ist zu empfehlen, nach jeder Erhaltungsdosis den Mund mit Wasser auszuspülen, um das Risiko zu minimieren. Candida-Infektionen der Mund- und Rachenschleimhaut sprechen üblicherweise auf eine topische fungizide Behandlung an, ohne dass die Notwendigkeit besteht, das inhalative Kortikosteroid abzusetzen. Sollte eine Candida-Infektion der Mund- und Rachenschleimhaut auftreten, sollten die Patienten den Mund auch nach Bedarfsinhalationen mit Wasser ausspülen.

Wie bei anderen Inhalationstherapien kann sehr selten, d. h. bei weniger als 1 von 10 000 Patienten, nach der Inhalation ein paradoyer Bronchospasmus mit sofortiger Zunahme pfeifender Atemgeräusche und Kurzatmigkeit auftreten. Ein paradoyer Bronchospasmus spricht auf die Inhalation eines schnellwirksamen Bronchodilatators an und sollte sofort behandelt werden. Airbufo ForSpiro sollte umgehend abgesetzt, der Patient ärztlich untersucht und gegebenenfalls eine alternative Therapie eingeleitet werden (siehe Abschnitt 4.4).

Systemische Wirkungen von inhalierten Kortikosteroiden können auftreten, insbesondere wenn das Arzneimittel in hohen Dosen über einen längeren Zeitraum verschrieben wird. Das Auftreten dieser Wirkungen ist jedoch viel unwahrscheinlicher als unter der Behandlung mit oralen Kortikosteroiden. Mögliche systemische Wirkungen schließen Cushing-Syndrom, cushingoide Symptome, Funktionsminderung der Nebennieren, Wachstumsverzögerung bei Kindern und Jugendlichen, verringerte Knochendichte, Katarakt und Glaukom ein. Eine gesteigerte Anfälligkeit für Infektionen und eine Beeinträchtigung der Anpassungsfähigkeit bei Stress können ebenso auftreten. Die Wirkungen sind vermutlich abhängig von Dosierung, Expositionszeit, gleichzeitiger und vorausgegangener Steroid-Exposition sowie individueller Empfindlichkeit.

Die Behandlung mit Beta₂-Adrenozeptor-Agonisten kann zu einer Erhöhung der Blutspiegel von Insulin, freien Fettsäuren, Glyzerin und Ketonkörpern führen.

Lactose enthält geringe Mengen Milchprotein und kann deshalb allergische Reaktionen hervorrufen.

Kinder und Jugendliche

Es wird empfohlen, die Körpergröße von Kindern, die über einen längeren Zeitraum mit inhalativen Kortikosteroiden behandelt werden, regelmäßig zu kontrollieren (siehe Abschnitt 4.4).

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem

Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
Abt. Pharmakovigilanz
Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3
D-53175 Bonn
Website: www.bfarm.de

anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Bei einer Überdosierung von Formoterol sind die für Beta₂-Adrenozeptor-Agonisten typischen Wirkungen zu erwarten: Tremor, Kopfschmerzen, Palpitationen. In Einzelfällen wurde über Symptome wie Tachykardie, Hyperglykämie, Hypokaliämie, verlängertes QTc-Intervall, Arrhythmien, Übelkeit und Erbrechen berichtet. Eine unterstützende und symptomatische Behandlung kann angezeigt sein. Eine bei Patienten mit akuter Obstruktion der Bronchien über 3 Stunden verabreichte Dosis von 90 Mikrogramm Formoterol erwies sich als unbedenklich.

Eine akute Überdosierung von Budesonid dürfte selbst in extrem hohen Dosen kein klinisches Problem darstellen. Bei chronischer Überdosierung können systemische Glukokortikoidwirkungen wie Hyperkortizismus und Hemmung der Nebennierenfunktion auftreten.

Falls die Behandlung mit Airbufo ForSpiro aufgrund einer Überdosierung der Formoterol-Komponente des Arzneimittels abgesetzt werden muss, müssen Maßnahmen für eine angemessene inhalative Behandlung mit einem Kortikosteroid in Betracht gezogen werden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Mittel bei obstruktiven Atemwegserkrankungen; inhalative Sympathomimetika, Sympathomimetika in Kombination mit Corticosteroiden oder anderen Mitteln, exkl. Anticholinergika
ATC-Code: R03AK07

Wirkmechanismus und pharmakodynamische Wirkungen

Dieses Arzneimittel enthält Formoterol und Budesonid, die unterschiedliche Wirkweisen haben und im Hinblick auf eine Reduzierung der Asthmaanfälle additiv wirken. Die spezifischen Eigenschaften von Budesonid und Formoterol

ermöglichen den Einsatz der Wirkstoffkombination entweder für die Erhaltungs- und Bedarfstherapie oder die Erhaltungstherapie des Asthmas.

Budesonid

Budesonid ist ein Glukokortikosteroid, das bei inhalativer Anwendung eine dosisabhängige entzündungshemmende Wirkung in den Atemwegen hat. Hieraus resultiert eine Abnahme der Asthmasymptome und Exazerbationen. Die inhalative Anwendung von Budesonid verursacht weniger schwere Nebenwirkungen als systemische Glukokortikosteroide. Der genaue Mechanismus der entzündungshemmenden Wirkung der Glukokortikosteroide ist unbekannt.

Formoterol

Formoterol ist ein selektiver Beta₂-Adrenozeptor-Agonist, der nach Inhalation bei Patienten mit reversibler Obstruktion der Atemwege schnell- und langwirkend eine Erschlaffung der glatten Bronchialmuskulatur bewirkt. Die bronchodilatatorische Wirkung ist dosisabhängig und setzt innerhalb von 1-3 Minuten ein. Die Wirkdauer beträgt nach Gabe einer Einzeldosis mindestens 12 Stunden.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Asthma

Klinische Wirksamkeit von Budesonid/Formoterol in der Erhaltungstherapie

Klinische Studien bei Erwachsenen haben gezeigt, dass die zusätzliche Gabe von Formoterol zu Budesonid eine Verbesserung der Asthmasymptome und der Lungenfunktion bewirkte und die Häufigkeit von Exazerbationen verminderte. In zwei 12-wöchigen Studien erwies sich die Wirkung von Budesonid/Formoterol auf die Lungenfunktion als gleichwertig mit der einer freien Kombination aus Budesonid und Formoterol und war der alleinigen Wirkung von Budesonid überlegen. In allen Behandlungsarmen wurde im Bedarfsfall ein kurzwirksamer Beta₂-Adrenozeptor-Agonist angewendet. Es gab keine Anzeichen für eine Abnahme der antiasthmatischen Wirkung im Laufe der Zeit.

In zwei 12-wöchigen pädiatrischen Studien erhielten 265 Kinder im Alter von 6-11 Jahren eine Erhaltungstherapie mit Budesonid/Formoterol (2 Inhalationen einer 80/4,5 Mikrogramm/Dosis 2-mal täglich) sowie einen kurzwirksamen Beta₂-Adrenozeptor-Agonisten für den Bedarfsfall. In beiden Studien wurde im Vergleich zu einer entsprechenden Dosierung mit Budesonid allein die Lungenfunktion verbessert und die Therapie gut vertragen.

Klinische Wirksamkeit von Budesonid/Formoterol in der Erhaltungs- und Bedarfstherapie

Insgesamt wurden 12 076 Asthmapatienten für 6 oder 12 Monate in 5 doppelblinde Wirksamkeits- und Sicherheitsstudien eingeschlossen (4 447 Patienten wurden in den Budesonid/Formoterol-Arm für die Erhaltungs- und Bedarfstherapie randomisiert). Die Patienten mussten trotz der Anwendung inhalativer Kortikosteroide Symptome aufweisen.

Alle Vergleiche in den 5 Studien ergaben eine statistisch signifikante und klinisch bedeutsame Abnahme der Häufigkeit schwerer Exazerbationen unter einer Erhaltungs- und Bedarfstherapie mit Budesonid/Formoterol. Dies schloss einen Vergleich mit Budesonid/Formoterol in einer höheren Erhaltungsdosis und Terbutalin zur Anwendung im Bedarfsfall (Studie 735) sowie mit Budesonid/Formoterol in gleicher Erhaltungsdosis und entweder Formoterol oder Terbutalin für den Bedarfsfall ein (Studie 734) (siehe Tabelle 2). In Studie 735 waren Lungenfunktion, Symptomkontrolle und Anzahl der Anwendungen im Bedarfsfall in allen Behandlungsgruppen ähnlich. Im Vergleich mit den beiden Vergleichstherapien nahmen Symptome und Bedarfsanwendungen in Studie 734 ab und die Lungenfunktion verbesserte sich. Alle 5 Studien zusammengefasst benötigten Patienten, die Budesonid/Formoterol für die Erhaltungs- und Bedarfstherapie erhielten, durchschnittlich an 57 % der Behandlungstage keine Inhalationen im Bedarfsfall. Es gab keine Anzeichen für eine Toleranzentwicklung im Laufe der Zeit.

Tabelle 2

Studie Dauer	Behandlungsarme	n	Schwere Exazerbationen ^a	
			Ereignisse	Ereignisse/ Patienten- Jahr
Studie 735 6 Monate	Budesonid/Formoterol 160/4,5 µg 2-mal täglich + bei Bedarf	1 103	125	0,23 ^b
	Budesonid/Formoterol 320/9 µg 2-mal täglich + 0,4 mg Terbutalin bei Bedarf	1 099	173	0,32
	Salmeterol/Fluticason 2-mal 25/125 µg 2-mal täglich + 0,4 mg Terbutalin bei Bedarf	1 119	208	0,38
Studie 734 12 Monate	Budesonid/Formoterol 160/4,5 µg 2-mal täglich + bei Bedarf	1 107	194	0,19 ^b
	Budesonid/Formoterol 160/4,5 µg 2-mal täglich + 4,5 µg Formoterol bei Bedarf	1 137	296	0,29
	Budesonid/Formoterol 160/4,5 µg 2-mal täglich + 0,4 mg Terbutalin bei Bedarf	1 138	377	0,37

^a Krankenhouseinweisung/Behandlung in der Notaufnahme oder Behandlung mit oralen Kortikosteroiden

^b Abnahme der Exazerbationsrate bei beiden Vergleichen statistisch signifikant ($p < 0,01$)

Bei Jugendlichen und Erwachsenen wurden vergleichbare Wirksamkeit und Sicherheit in 6 doppelblindten Studien gezeigt, einschließlich der oben genannten 5 Studien sowie einer weiteren Studie, in der eine höhere Erhaltungsdosis von 160/4,5 µg mit 2 Inhalationen 2-mal täglich angewendet wurde. Die Auswertungen basieren auf insgesamt 14 385 Asthma-Patienten, von denen 1 847 Jugendliche waren. Die Anzahl jugendlicher Patienten, die mehr als 8 Inhalationen an wenigstens einem Tag im Rahmen einer Budesonid/Formoterol Erhaltungs- und Bedarfstherapie anwendeten, war begrenzt und eine derartige Anwendung selten.

In 2 weiteren Studien mit Patienten, die aufgrund akuter Asthmasymptome einen Arzt aufsuchten, führte Budesonid/Formoterol, ähnlich wie Salbutamol oder Formoterol, zu einer schnellen und effektiven Abnahme der Bronchokonstriktion.

COPD

In zwei Studien über 12 Monate wurde der Effekt auf die Lungenfunktion und die Exazerbationsrate (definiert als die Anzahl der Behandlungsphasen mit oralen Steroiden und/oder Antibiotika und/oder Krankenhouseinweisungen) bei Patienten mit mittelschwerer bis schwerer COPD ermittelt. Für beide Studien war das Einschlusskriterium ein $\text{FEV}_1 < 50\%$ des Normwertes vor Bronchodilatation. Der mediane Wert des FEV_1 nach Bronchodilatation betrug bei Einschluss in die Studien 42 % des Normwertes.

Die mittlere Anzahl an Exazerbationen pro Jahr (wie oben definiert) wurde mit Budesonid/Formoterol signifikant reduziert, verglichen mit einer Behandlung mit Formoterol allein oder Placebo (mittlere Rate 1,4 verglichen mit 1,8-1,9 in der Placebo-/Formoterolgruppe). Die mittlere Anzahl der Tage mit einer oralen Kortikosteroidbehandlung pro Patient wurde innerhalb der 12 Monate in der Budesonid/Formoterol-Gruppe geringfügig reduziert (7-8 Tage pro Patient pro Jahr verglichen mit 11-12 bzw. 9-12 Tagen in der Placebo- und der Formoterolgruppe). Bezüglich der Veränderung von Lungenfunktionsparametern wie dem FEV_1 war Budesonid/Formoterol einer Behandlung mit Formoterol allein nicht überlegen.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Es konnte gezeigt werden, dass die fixe Kombination aus Budesonid und Formoterol und die entsprechenden Monopräparate in Bezug auf die systemische Exposition von Budesonid oder Formoterol bioäquivalent sind. Trotzdem wurde nach Anwendung der fixen Kombination eine im Vergleich zu den Monopräparaten etwas erhöhte Kortisolhemmung beobachtet. Es ist aber nicht anzunehmen, dass dieser Unterschied Auswirkungen auf die klinische Sicherheit hat.

Es gab keine Hinweise auf pharmakokinetische Interaktionen zwischen Budesonid und Formoterol.

Die pharmakokinetischen Parameter für die jeweilige Substanz waren nach der Anwendung der Monopräparate Budesonid und Formoterol mit denen nach der Anwendung der fixen Kombination vergleichbar. Bei Budesonid war nach Anwendung der fixen Kombination die AUC geringfügig erhöht, die Resorptionsgeschwindigkeit größer und die

maximale Plasmakonzentration höher. Bei Formoterol war die maximale Plasmakonzentration nach Anwendung der fixen Kombination ähnlich.

Inhaliertes Budesonid wird schnell resorbiert und die maximale Plasmakonzentration wird innerhalb von 30 Minuten nach der Inhalation erreicht. In Untersuchungen wurde die aus dem Pulverinhalator abgegebene Dosis an Budesonid nach Inhalation mit durchschnittlich 32-44 % in der Lunge bestimmt. Die systemische Bioverfügbarkeit beträgt ungefähr 49 % der über das Mundstück abgegebenen Dosis. Nach Anwendung der gleichen Dosis ist die Lungendeposition bei Kindern im Alter von 6 bis 16 Jahren und Erwachsenen etwa gleich. Die daraus resultierenden Plasmakonzentrationen wurden nicht untersucht.

Inhaliertes Formoterol wird schnell resorbiert und die maximale Plasmakonzentration wird innerhalb von 10 Minuten nach der Inhalation erreicht. In Untersuchungen betrug die durchschnittliche Deposition von Formoterol in der Lunge nach Inhalation aus dem Pulverinhalator 28-49 % der über das Mundstück abgegebenen Dosis. Die systemische Bioverfügbarkeit beträgt ungefähr 61 % der über das Mundstück abgegebenen Dosis.

Verteilung und Biotransformation

Die Plasmaproteinbindung beträgt für Formoterol ca. 50 % und für Budesonid 90 %. Das Verteilungsvolumen beträgt für Formoterol ungefähr 4 l/kg und für Budesonid 3 l/kg. Formoterol wird durch Konjugationsreaktionen inaktiviert (Bildung der aktiven O-demethylierten und deformylierten Metaboliten, jedoch treten diese hauptsächlich als inaktive Konjugate auf). Budesonid unterliegt in starkem Maße (ca. 90 %) einem First-pass-Metabolismus in der Leber zu Metaboliten mit geringer Glukokortikosteroidaktivität. Die Glukokortikosteroidaktivität der Hauptmetaboliten 6-beta-Hydroxybudesonid und 16-alpha-Hydroxyprednisolon beträgt weniger als 1 % der Aktivität von Budesonid. Es gibt keine Hinweise auf Stoffwechselinteraktionen oder Verdrängungsreaktionen zwischen Formoterol und Budesonid.

Elimination

Der Hauptanteil der Formoteroldosis wird in der Leber verstoffwechselt und anschließend über die Nieren eliminiert. Nach der Inhalation werden 8-13 % der über das Mundstück abgegebenen Formoteroldosis unverändert im Urin ausgeschieden. Formoterol hat eine hohe systemische Clearance (ungefähr 1,4 l/min) und die terminale Eliminationshalbwertszeit beträgt durchschnittlich 17 Stunden.

Budesonid wird hauptsächlich durch vom Enzym CYP3A4 katalysierte Stoffwechselreaktionen eliminiert. Die Metaboliten von Budesonid werden als solche oder in konjugierter Form über den Urin ausgeschieden. Nur unbedeutende Mengen von unverändertem Budesonid sind im Urin nachgewiesen worden. Budesonid hat eine hohe systemische Clearance (ungefähr 1,2 l/min) und die Plasmaeliminationshalbwertszeit nach i.v.-Applikation beträgt durchschnittlich 4 Stunden. Über die Pharmakokinetik von Budesonid und Formoterol bei Patienten mit Niereninsuffizienz ist nichts bekannt. Bei Patienten mit Lebererkrankungen kann die systemische Verfügbarkeit von Budesonid und Formoterol erhöht sein.

Linearität/Nicht-Linearität

Sowohl bei Budesonid als auch Formoterol korreliert die systemische Exposition linear mit der angewendeten Dosis.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Die in tierexperimentellen Studien beobachtete Toxizität von Budesonid und Formoterol, in Kombination oder einzeln verabreicht, bestand aus Effekten, die in Zusammenhang mit einer übersteigerten pharmakologischen Aktivität standen.

In tierexperimentellen Reproduktionsstudien hat sich gezeigt, dass Kortikosteroide, wie z. B. Budesonid, Missbildungen (Gaumenspalten, Missbildungen des Skelettsystems) induzieren. Allerdings scheinen die Ergebnisse dieser tierexperimentellen Studien für den Menschen bei Anwendung der empfohlenen Dosen nicht relevant zu sein. Tierexperimentelle Reproduktionsstudien zeigten für Formoterol bei hoher systemischer Exposition eine etwas verringerte Fertilität männlicher Ratten und Implantationsverluste sowie ein verringertes frühes postnatales Überleben und Geburtsgewicht bei systemischen Expositionen, die deutlich über den bei der klinischen Anwendung erreichten liegen. Allerdings scheinen die Ergebnisse dieser tierexperimentellen Studien für die Anwendung beim Menschen nicht relevant zu sein.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Lactose-Monohydrat (enthält Milchproteine)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 30 °C lagern.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Der rot-weiße Kunststoffinhalator enthält eine OPA/Al/PVC-Aluminium-Blisterpackung mit 60 abgemessenen Einzeldosen des Inhalationspulvers.

Packungsgrößen:

1, 2, 3, 4 oder 6 Pulverinhalator(en) mit jeweils 60 Einzeldosen.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Hexal AG

Industriestraße 25

83607 Holzkirchen

Telefon: (08024) 908-0

Telefax: (08024) 908-1290

E-Mail: medwiss@hexal.com

8. ZULASSUNGSNUMMER

99783.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung

15. Juni 2018

10. STAND DER INFORMATION

September 2021

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig