

## REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

### 1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Airbufo Forspiro 160 micrograme/4,5 micrograme pulbere de inhalat unidoză

### 2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare doză administrată (doza inhalată) conține budesonidă 160 micrograme și fumarat de formoterol dihidrat 4,5 micrograme.

Fiecare doză măsurată (pulbere de inhalat unidoză conținută într-un blister) conține budesonidă 194,7 micrograme și fumarat de formoterol dihidrat 6,1 micrograme.

#### Excipient(ți) cu efect cunoscut:

Lactoză monohidrat: 5,4 mg pe doză măsurată și 4,4 mg pe doză administrată.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

### 3. FORMA FARMACEUTICĂ

Pulbere de inhalat unidoză.

Pulbere de culoare albă până la aproape albă sau slab gălbuie fără aglomerări.

### 4. DATE CLINICE

#### 4.1 Indicații terapeutice

##### **Astm bronșic**

Airbufo Forspiro este indicat la adulți și adolescenți (cu vârsta de 12 ani și mai mult) pentru tratamentul cronic al astmului bronșic, în cazurile în care este adecvată utilizarea unei asocieri (corticosteroid și agonist  $\beta_2$ -adrenergic cu durată lungă de acțiune, inhalatori):

- la pacienții care nu sunt controlați în mod adecvat cu corticosteroizi inhalatori și cu agoniști  $\beta_2$ -adrenergici inhalatori cu durată scurtă de acțiune  
sau

- la pacienții care sunt deja controlați adecvat prin utilizarea atât a corticosteroizilor inhalatori, cât și a agoniștilor  $\beta_2$ -adrenergici inhalatori cu durată lungă de acțiune.

##### **Boala pulmonară obstructivă cronică (BPOC)**

Airbufo Forspiro este indicat la adulți, cu vârsta de 18 ani și mai mult, pentru tratamentul simptomatic al pacienților care prezintă BPOC cu volum expirator forțat în 1 secundă (VEF<sub>1</sub>) < 70% din valoarea normală prezisă și antecedente de exacerbări în pofida terapiei obișnuite cu bronhodilatatoare cu durată lungă de acțiune (vezi pct. 4.4).

#### 4.2 Doze și mod de administrare

Mod de administrare: administrare inhalatorie.

## Doze

### **Astm bronșic**

Airbufo Forspiro nu este recomandat în tratamentul inițial al astmului bronșic. Dozajul fiecărui component de Airbufo Forspiro este individualizat și trebuie ajustat în funcție de severitatea afecțiunii. Acest aspect trebuie luat în considerare nu numai la inițierea tratamentului cu medicamente combinate, ci și în cazul ajustării dozelor de întreținere. Dacă un anumit pacient necesită o combinație a dozelor diferită de cea disponibilă în medicamentul combinat inhalator, trebuie prescrise dozele corespunzătoare de agoniști  $\beta$ 2-adrenergici și/sau corticosteroizi în medicamente inhalatorii separate.

Doza trebuie ajustată până la cea mai mică doză care menține un control eficace al simptomelor. Pacienții trebuie reevaluați cu regularitate de către medic, astfel încât dozajul de budesonidă/formoterol să rămână optim. Când se ajunge la menținerea de lungă durată a controlului simptomelor cu cea mai mică doză recomandată de medicament, se poate trece la pasul următor care include un test de utilizare a unui corticosteroid inhalator în monoterapie.

Atunci când este necesară reducerea dozei până la o concentrație mai mică sau este necesară prescrierea unei doze mai mari decât cea disponibilă pentru Airbufo Forspiro, este necesară trecerea la o combinație alternativă cu doză fixă de budesonidă și fumarat de formoterol care conține o doză mai mică sau mai mare de corticosteroid inhalator.

Pentru Airbufo Forspiro există două abordări terapeutice:

**A. Terapia de întreținere cu Airbufo Forspiro:** Airbufo Forspiro se administrează periodic, ca tratament de întreținere, care se poate asocia, la nevoie cu un bronhodilatator cu durată scurtă de acțiune.

**B. Terapia de întreținere cu Airbufo Forspiro și de ameliorare a simptomelor:** Airbufo Forspiro se administrează periodic, ca tratament de întreținere și, la nevoie, pentru controlul simptomatologiei.

#### **A. Terapia de întreținere cu Airbufo Forspiro**

Pacienții trebuie sfătuiți să aibă mereu la îndemână un inhalator bronhodilatator cu durată scurtă de acțiune pentru a-l utiliza în situațiile de urgență.

*Doze recomandate:*

*Adulți (cu vârsta de 18 ani și mai mult):* 1-2 inhalății, de două ori pe zi. Unii pacienți pot necesita până la maximum 4 inhalății, de două ori pe zi.

*Adolescenți (12 – 17 ani):* 1-2 inhalății, de două ori pe zi.

În practica uzuală, în cazul realizării unui control adecvat al simptomelor prin schema de administrare de două ori pe zi, scăderea treptată a dozei până la doza minimă eficace ar putea include administrarea Airbufo Forspiro, o dată pe zi, dacă în opinia medicului, un bronhodilatator cu durată lungă de acțiune în combinație cu un corticosteroid inhalator ar fi necesar pentru menținerea controlului.

O creștere a frecvenței de utilizare a unui bronhodilatator cu durată scurtă de acțiune, indică o agravare a bolii și necesită o reevaluare a terapiei astmului bronșic.

*Copii sub 12 ani:* Deoarece nu sunt date disponibile, Airbufo Forspiro nu este recomandat pentru utilizare la copiii sub 12 ani.

#### **B. Terapia de întreținere cu Airbufo Forspiro și de ameliorare a simptomelor**

Pacienții primesc o doză zilnică de întreținere de Airbufo Forspiro și în plus, pot lua Airbufo Forspiro la nevoie, în funcție de simptomatologie. Pacienții trebuie sfătuiți să aibă mereu la îndemână Airbufo

Forspiro pentru a-l utiliza în situațiile de urgență.

Terapia de întreținere cu Airbufo Forspiro și de ameliorare a simptomelor trebuie luată în considerare, în special, în cazul pacienților cu:

- astm bronșic care nu poate fi controlat în mod adecvat și care necesită frecvent un inhalator de salvare
- antecedente de exacerbări ale astmului bronșic care au necesitat intervenție medicală.

Este necesară monitorizarea atentă a reacțiilor adverse dependente de doză la pacienții care utilizează un număr mare de doze inhalatorii de Airbufo Forspiro, la nevoie.

*Doze recomandate:*

*Adulți și adolescenți (cu vârsta de 12 ani și mai mult):* Doza de întreținere recomandată este de 2 inhalatii pe zi, administrate fie una dimineața și una seara, fie ambele inhalatii dimineața sau ambele seara. Pentru unii pacienți, o doză de întreținere de 2 inhalatii, de două ori pe zi, poate fi suficientă. Pacienții trebuie să își administreze o inhalatie suplimentară, la nevoie, în funcție de simptomatologie. Dacă simptomele persistă după câteva minute, trebuie administrată încă o inhalatie. Nu trebuie administrate mai mult de 6 inhalatii pentru o criză.

O doză zilnică totală mai mare de 8 inhalatii nu este necesară în mod normal; cu toate acestea, se pot administra doze zilnice totale de până la 12 inhalatii, dar pentru o perioadă scurtă de timp. Pacienții care își administrează mai mult de 8 inhalatii pe zi sunt sfătuiți să se adreseze neapărat medicului. Ei trebuie reevaluați și terapia lor de întreținere trebuie reconsiderată.

*Copii sub 12 ani:* Airbufo Forspiro nu este recomandat la copii pentru terapia de întreținere și de ameliorare a simptomelor.

## **Boala pulmonară obstructivă cronică (BPOC)**

*Doze recomandate:*

Adulți: 2 inhalatii, de două ori pe zi.

## **Informații generale**

*Grupe speciale de pacienți:*

Nu există cerințe speciale de dozaj pentru pacienții vârstnici. Nu există date disponibile cu privire la utilizarea Airbufo Forspiro la pacienții cu insuficiență hepatică sau renală. Întrucât mecanismul principal de eliminare al budesonidei și formoterolului este metabolizarea hepatică, o expunere crescută poate fi de așteptat în cazul pacienților cu ciroză hepatică severă.

Mod de administrare

## **Instrucțiuni de utilizare:**

Pacienților trebuie să li se arate cum să utilizeze inhalatorul Forspiro iar utilizarea corectă trebuie verificată periodic.

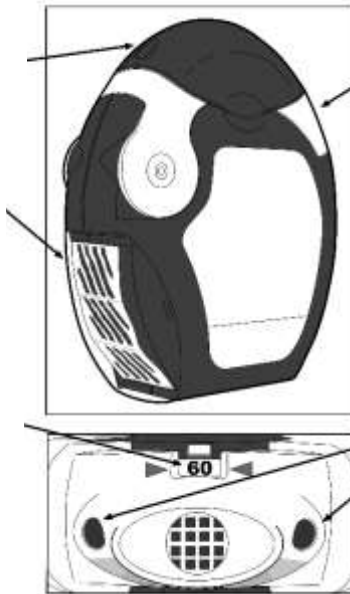
Dispozitivul pentru inhalare conține 60 de doze de medicament sub formă de pulbere, ambalat în folie dispusă în spirală. Acesta are un dispozitiv de măsurare a dozei care arată câte doze mai sunt disponibile și numără de la 60 la 0. Când ajungeți la ultimele 10 doze, numerele vor apărea pe un fond roșu.

Dispozitivul pentru inhalare nu este reîncărcabil – vă rugăm să aruncați dispozitivul pentru inhalare când este gol și să îl înlocuiți cu unul nou.

**Capac de protecție**

**Cameră laterală:**  
Folia se adună aici  
pentru îndepărtare

**Dispozitiv de  
numărare a dozei:**  
Când îndepărtați  
capacul de protecție  
puteți verifica câte  
doze mai sunt  
disponibile



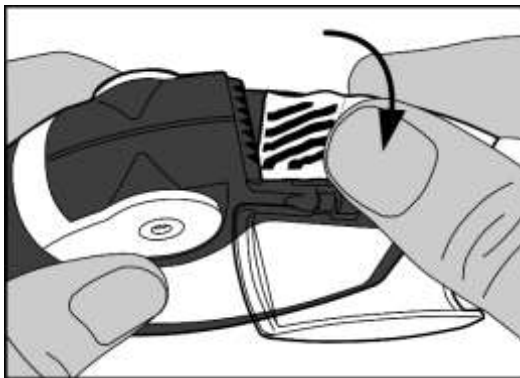
**Mâner alb:**

Utilizați acest mâner  
doar când sunteți gata  
să utilizați o doză

**Aerul intră pe  
fiecare parte a piesei  
bucale**

### Înainte de a utiliza dispozitivul pentru inhalare

- Clapeta transparentă a cămăruței laterale trebuie să fie deschisă.
- Folia de la nivelul cămăruței laterale trebuie îndepărtată prin tragerea completă a acesteia în sens invers zimților de la acest nivel, așa cum este prezentat mai jos. **Folia nu trebuie împinsă sau forțată.**



- Clapeta cămăruței laterale trebuie închisă și folia folosită trebuie îndepărtată.

### Important

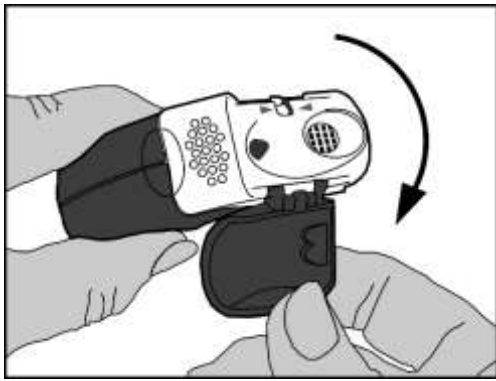
În timp ce dispozitivul pentru inhalare este utilizat, cămăruța laterală se va umple treptat cu folia folosită. **Folia cu dungi negre nu conține medicament.** Eventual secțiunile numerotate ale foliei se vor vedea la nivelul cămăruței laterale.

**Nu trebuie să fie mai mult de 2 sectoare de folie la nivelul cămăruței laterale** deoarece acest lucru poate bloca dispozitivul pentru inhalare. Folia trebuie îndepărtată cu grijă așa cum este prezentat mai sus și aruncată conform reglementărilor locale.

### Utilizarea dispozitivului de inhalare

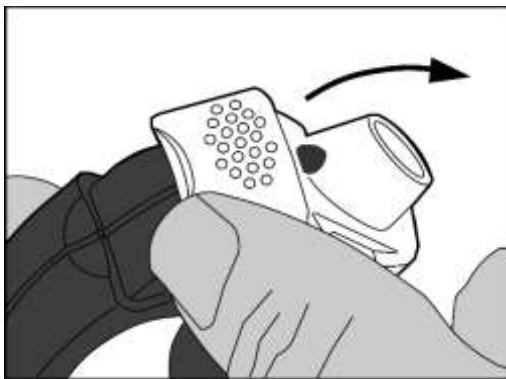
Dispozitivul pentru inhalare trebuie ținut în mână așa cum se observă în imagine.

#### 1. Deschiderea



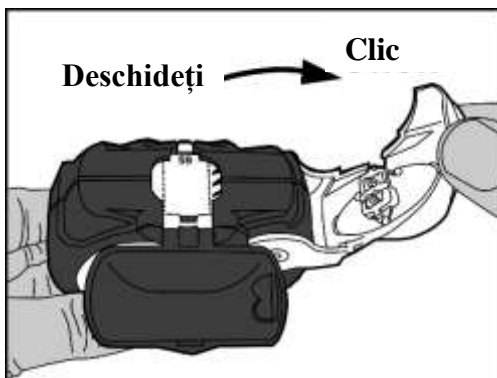
- **Capacul de protecție trebuie deschis orientat în jos** pentru a expune piesa bucală.
- Indicatorul pentru doze trebuie verificat pentru a vedea câte doze mai sunt disponibile.

## 2. Pregătirea dozei

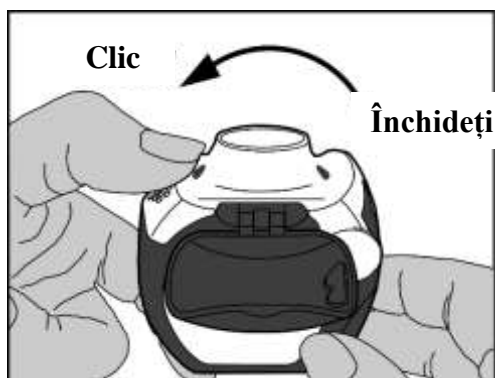


- Capătul **manetei albe trebuie ridicat**. Camera laterală trebuie închisă.

**Atenție:** Maneta albă trebuie manevrată numai când pacientul este gata să inhaleze o doză de medicament. Dacă pacientul se joacă cu maneta albă, va pierde doze.



- **Deschidere:** Maneta albă trebuie mișcată complet până se aude un **clic**. Această acțiune deplasează o doză nouă în poziție, cu numărul expus la capăt.



- **Închidere:** Maneta albă trebuie închisă complet, aceasta fiind introdusă cu un clic în poziția sa originală. Acum inhalatorul este pregătit pentru utilizare imediată.

### 3. Inhalarea dozei

- La depărtare de piesa bucală pentru inhalat, pacientul trebuie să expire cât de mult este posibil. Nu trebuie **niciodată să expire direct** în inhalator deoarece acest lucru poate afecta doza.
- Inhalatorul trebuie ținut cu **capacul de protecție în jos**.
- Buzele trebuie strânse ferm în jurul piesei bucale.
- Pacientul trebuie să inspire cât de adânc și puternic posibil prin inhalator, nu pe nas.



- Inhalatorul trebuie îndepărtat din gură și țineți-vă **respirația pentru 5-10 secunde** sau cât timp este posibil fără a determina disconfort.
- Pacientul trebuie apoi să expire încet, **dar nu în inhalator**.
- Capacul protector trebuie închis peste piesa bucală.
- Gura trebuie clătită cu apă, care trebuie scuipată. Aceasta poate ajuta la prevenirea apariției infecțiilor fungice la nivelul gurii și a apariției răgușelii.

### Curățare

- Partea exterioară a piesei bucale se șterge cu un șervețel curat, uscat dacă este nevoie.
- Inhalatorul nu trebuie demontat pentru curățare sau pentru alte motive!
- Părțile inhalatorului nu trebuie curățate cu apă sau cu șervețele umede deoarece pot fi afectate dozele!
- Nu trebuie introduse niciodată un ac sau alte obiecte ascuțite în piesa bucală sau în alte părți, deoarece aceasta poate distruge inhalatorul!

### 4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanțele active sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

### 4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Se recomandă ca dozele să fie scăzute progresiv în cazul întreruperii tratamentului și nu trebuie oprit

brusc.

Dacă tratamentul este considerat ineficace de către pacienți sau implică depășirea dozei maxime de Airbufo Forspiro, trebuie informat medicul (vezi pct. 4.2). Deteriorarea bruscă și progresivă a controlului astmului bronșic sau al BPOC poate pune viața în pericol și pacientul trebuie supus de urgență unei evaluări medicale. În această situație, trebuie luată în considerare necesitatea unei terapii mai agresive cu corticosteroizi, de exemplu o cură cu corticosteroizi pe cale orală sau tratament cu antibiotice în cazul prezenței unei infecții.

Pacienții trebuie sfătuiți să aibă la dispoziție în orice moment inhalatorul de salvare, fie Airbufo Forspiro (pentru pacienții care utilizează Airbufo Forspiro ca tratament de întreținere și de ameliorare a simptomelor), fie un bronhodilatator cu acțiune rapidă (pentru pacienții care utilizează Airbufo Forspiro doar ca tratament de întreținere).

Pacienților trebuie să le fie reamintită recomandarea administrării zilnice a Airbufo Forspiro, conform prescripției, chiar și în perioadele asimptomatice. Nu a fost studiat efectul utilizării profilactice a Airbufo Forspiro, de exemplu înainte de un efort fizic. Terapia de ameliorare cu Airbufo Forspiro trebuie inițiată ca răspuns la simptomatologia astmului bronșic, dar nu în scopul utilizării profilactice, de exemplu înainte de un efort fizic. Pentru aceasta se recomandă utilizarea separată a unui bronhodilatator cu acțiune rapidă.

Odată ce simptomele de astm bronșic sunt controlate, se poate lua în considerare reducerea treptată a dozei de Airbufo Forspiro. Este importantă evaluarea periodică a pacienților pe măsură ce se reduce doza.

Trebuie utilizată cea mai mică doză eficientă de Airbufo Forspiro (vezi pct. 4.2).

Tratamentul cu Airbufo Forspiro nu trebuie inițiat în timpul unei exacerbări sau în timpul agravării semnificative a simptomelor sau deteriorării acute a astmului bronșic.

Evenimentele adverse grave legate de astmul bronșic și exacerbarile pot apărea în timpul tratamentului cu Airbufo Forspiro. Pacienții trebuie rugați să continue tratamentul, dar să solicite consult medical dacă simptomele de astm bronșic rămân necontrolate sau se agravează după inițierea tratamentului cu Airbufo Forspiro.

Nu sunt disponibile date provenite din studii clinice privind budesonidă/formoterol la pacienți cu BPOC cu o valoare a  $VEF_1 > 50\%$  din valoarea normală prezisă, înainte de utilizarea bronhodilatatorului și cu o valoare a  $VEF_1 < 70\%$  din valoarea normală prezisă, după utilizarea bronhodilatatorului (vezi pct. 5.1).

Ca și în cazul altor terapii prin inhalare, este posibilă apariția bronhospasmului paradoxal, cu intensificarea imediată a wheezing-ului și scurtării respirației, după administrarea dozei. Dacă pacientul prezintă bronhospasm paradoxal, administrarea Airbufo Forspiro trebuie întreruptă imediat, pacientul trebuie reevaluat și, dacă este necesar, se instituie o terapie alternativă. Bronhospasmul paradoxal răspunde la bronhodilatatoare cu acțiune rapidă și trebuie tratat imediat (vezi pct. 4.8).

Pot apărea reacții adverse sistemice la corticosteroizii inhalatori, în special la doze mari, prescrise pe perioade lungi de timp. Aceste reacții adverse apar mai puțin decât în cazul corticosteroizilor administrați pe cale orală. Reacțiile adverse sistemice posibile includ sindrom Cushing, caracteristic cushingoide, supresia glandei suprarenale, retard de creștere la copii și adolescenți, scăderea densității minerale osoase, cataractă și glaucom și, mai rar, un palier de efecte psihologice sau de comportament, inclusiv hiperactivitate psihomotorie, tulburări de somn, anxietate, depresie sau agresivitate (în special la copii și adolescenți) (vezi pct. 4.8).

Posibilele efecte asupra densității minerale osoase trebuie luate în considerare, în special la pacienții aflați în tratament de lungă durată cu doze mari care prezintă factori de risc coexistenți pentru osteoporoză. Studiile pe termen lung cu budesonidă administrată pe cale inhalatorie la copii în doze medii zilnice de 400 micrograme (doza măsurată) sau la adulți în doze zilnice de 800 micrograme

(doza măsurată) nu au demonstrat efecte semnificative asupra densității minerale osoase. Nu sunt disponibile informații cu privire la efectul unei combinații de doză fixă de budesonidă/formoterol în doze mari.

Dacă există vreun motiv de a presupune că funcția glandei suprarenale este afectată datorită unei terapii sistemice anterioare cu corticosteroizi, trecerea pacienților la terapia combinată cu doză fixă de Airbufo Forspiro trebuie făcută cu prudență.

Beneficiile terapiei inhalatorii cu budesonidă se reflectă în mod normal în reducerea necesității corticosteroizilor orali, dar pacienții care sunt transferați de la tratament cu corticosteroizi orali pot rămâne cu riscul afectării funcției glandei suprarenale pentru o perioadă considerabilă de timp. După întreruperea tratamentului cu corticosteroizi sistemici, recuperarea poate necesita o perioadă lungă de timp și, de aceea, pacienți corticodependenți la care se înlocuiește această terapie cu budesonidă administrată inhalator pot fi considerați pacienți cu risc de afectare a funcției glandei suprarenale pentru o perioadă lungă de timp. În aceste circumstanțe, trebuie monitorizată regulat funcția axului hipotalamo-hipofizo-corticosuprarenalian.

Tratamentul de lungă durată cu doze mari de corticosteroizi inhalatori, în special cu doze mai mari decât cele recomandate, poate duce, de asemenea, la o supresie a funcției glandei suprarenale semnificativă clinic. Prin urmare, o terapie adițională cu corticosteroizi sistemici trebuie luată în considerare în timpul perioadelor de stres, cum sunt infecțiile severe sau intervențiile chirurgicale programate. Reducerea rapidă a dozei de corticosteroizi poate induce o criză suprarenală acută. Simptomele și semnele care pot fi observate în criza suprarenală acută pot fi oarecum vagi, dar pot include anorexie, durere abdominală, scădere în greutate, oboseală, cefalee, greață, vărsături, scăderea nivelului de conștiență, convulsii, hipotensiune arterială și hipoglicemie.

Nu se recomandă întreruperea bruscă a tratamentului cu corticosteroizi sistemici adiționali sau budesonidă inhalatorie.

În timpul trecerii de la terapia orală la Airbufo Forspiro, poate fi observată o scădere a acțiunii corticosteroizilor sistemici care poate duce la apariția de simptome alergice sau artritice, cum sunt rinita, eczema și durerea musculară și articulară.

În aceste cazuri trebuie inițiat un tratament specific. În cazuri rare, la apariția unor simptome, cum sunt oboseala, cefaleea, greața și vărsăturile, se poate suspecta un efect insuficient al glucocorticosteroizilor sistemici. În aceste cazuri, este necesară uneori o creștere temporară a dozei de glucocorticosteroizi sistemici.

Pentru a reduce la minimum riscul apariției unei infecții candidozice orofaringiene (vezi pct. 4.8), pacientul trebuie instruit să își clătească gura cu apă după inhalarea dozei de întreținere. Dacă apare candidoza orofaringiană, pacienții trebuie să își clătească gura cu apă și după inhalarea dozelor „la nevoie”.

Trebuie evitat tratamentul concomitent cu itraconazol și ritonavir sau alți inhibitori puternici ai enzimei CYP3A4 (vezi pct. 4.5). Dacă acest lucru nu este posibil, intervalul de timp dintre administrările medicamentelor care interacționează trebuie prelungit pe cât posibil. Terapia de întreținere și de ameliorare a simptomelor cu Airbufo Forspiro nu este recomandată la pacienții care utilizează inhibitori puternici ai enzimei CYP3A4.

Este de așteptat ca tratamentul concomitent cu inhibitori ai CYP3A, inclusiv cu medicamente care conțin cobicistat, să mărească riscul de reacții adverse sistemice. Administrarea concomitentă trebuie evitată, cu excepția cazurilor în care beneficiul obținut depășește riscul crescut de reacții adverse sistemice induse de corticosteroizi.

Airbufo Forspiro trebuie administrat cu precauție la pacienții cu tireotoxicoză, feocromocitom, diabet zaharat, hipokaliemie netratată, cardiomiopatie hipertrofică obstructivă, stenoză aortică subvalvulară idiopatică, hipertensiune arterială severă, anevrism sau alte afecțiuni cardiovasculare severe, cum sunt boala cardiacă ischemică, tahiaritmiile sau insuficiența cardiacă severă.



Tratamentul pacienților cu interval QTc prelungit trebuie făcut cu precauție. Formoterolul în sine poate induce prelungirea intervalului QTc.

Necesitatea administrării, precum și doza de corticosteroizi inhalatori trebuie reevaluate la pacienții cu tuberculoză pulmonară activă sau latentă, precum și la cei cu infecții fungice sau virale ale căilor respiratorii.

Hipokaliemia potențial gravă poate să apară ca urmare a administrării de doze mari de agoniști  $\beta_2$ -adrenergici. Tratamentul concomitent cu agoniști  $\beta_2$ -adrenergici și medicamente care pot induce hipokaliemie sau pot potența un efect hipokaliemiant, de exemplu derivați xantiniци, steroizi și diuretice, poate contribui la un posibil efect hipokaliemiant al agonistului  $\beta_2$ -adrenergic.

Sunt recomandate precauții speciale în cazul astmului bronșic instabil, cu utilizarea în diverse grade a bronhodilatatoarelor de urgență, precum și în cazul astmului bronșic sever acut, deoarece riscul asociat poate fi amplificat de către hipoxie și alte condiții în care probabilitatea dezvoltării reacțiilor adverse hipokaliemice este crescută. În aceste cazuri, se recomandă monitorizarea concentrațiilor plasmaticice ale potasiului.

Ca pentru toți agoniștii  $\beta_2$ -adrenergici, trebuie luate în considerare determinări suplimentare ale glicemiei la pacienții cu diabet zaharat.

#### Tulburări de vedere

Tulburările de vedere pot apărea în cazul utilizării sistemice și topice de corticosteroizi. Dacă pacientul se prezintă cu simptome cum sunt vedere încețoșată sau alte tulburări de vedere, trebuie luată în considerare trimiterea sa la un oftalmolog pentru evaluarea cauzelor posibile care pot include cataractă, glaucom sau boli rare, precum corioretinopatia centrală seroasă (CRSC), care au fost raportate după utilizarea sistemică și topică de corticosteroizi.

Airbufo Forspiro conține lactoză monohidrat (4,4 mg/inhalăție). În mod normal această cantitate nu cauzează probleme la pacienții cu intoleranță la lactoză. Excipientul lactoză conține cantități mici de proteine din lapte care pot cauza reacții alergice.

#### Copii și adolescenți

Este recomandat ca înălțimea copiilor cărora li se administrează tratament de lungă durată cu corticosteroizi pe cale inhalatorie să fie monitorizată în mod regulat. În cazul întârzierii creșterii, terapia trebuie reevaluată în scopul reducerii dozei de corticosteroid inhalator, la cea mai mică doză la care este menținut controlul eficient al astmului bronșic, dacă este posibil. Beneficiile terapiei cu corticosteroizi, precum și riscurile posibile ale întârzierii creșterii trebuie evaluate atent. În plus, trebuie luată în considerare și recomandarea unui consult efectuat de un pediatru specializat în boli respiratorii.

Datele limitate din studii realizate pe termen lung sugerează faptul că majoritatea copiilor și adolescenților tratați cu budesonidă pe cale inhalatorie vor atinge în cele din urmă înălțimea corespunzătoare vârstei adulte. Cu toate acestea, a fost observată o reducere inițială de mică amploare, dar tranzitorie, a creșterii (de aproximativ 1 cm). Acest fenomen apare în mod obișnuit în decursul primului an de tratament.

#### Pneumonia la pacienții cu BPOC

S-a observat o creștere a incidenței pneumoniei, inclusiv a pneumoniei care necesită spitalizare, la pacienții cu BPOC care urmează tratament cu corticosteroizi administrați prin inhalare. Există unele dovezi de creștere a riscului de pneumonie odată cu creșterea dozei de steroizi, dar această ipoteză nu a fost demonstrată în mod clar în studiile efectuate.

Nu există dovezi clinice concludente de diferențe intra-categorie în ceea ce privește anvergura riscului de pneumonie în rândul produselor administrate prin inhalare care conțin corticosteroizi.

Medicii trebuie să își păstreze vigilența pentru depistarea posibilei apariții a pneumoniei la pacienții cu

BPOC, deoarece caracteristicile clinice ale acestor infecții și simptomele de exacerbare a BPOC se suprapun.

Factorii de risc pentru pneumonie la pacienții cu BPOC includ fumatul în prezent, vârsta înaintată, indice de masă corporală (IMC) scăzut și BPOC severă.

#### **4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune**

##### Interacțiuni farmacocinetice

Inhibitorii puternici ai enzimei CYP3A4 (de exemplu, ketoconazol, itraconazol, voriconazol, posaconazol, claritromicină, telitromicină, nefazodon, cobicistat și inhibitori ai proteazei HIV) pot crește semnificativ concentrația plasmatică a budesonidei, iar utilizarea concomitentă trebuie evitată. Dacă acest lucru nu este posibil, intervalul de timp dintre administrarea inhibitorului și budesonidei trebuie să fie cât mai mare posibil (vezi pct. 4.4). Terapia de întreținere și de ameliorare a simptomelor cu Airbufo Forspiro nu este recomandată la pacienții care folosesc inhibitori puternici ai enzimei CYP3A4.

Ketoconazolul, un inhibitor CYP3A4 puternic, administrat o dată pe zi în doză de 200 mg a crescut concentrațiile plasmatică ale budesonidei administrată oral concomitent (în doză unică de 3 mg) în medie de aproximativ șase ori. Când ketoconazol s-a administrat la 12 ore după administrarea budesonidei, concentrația a crescut în medie doar de trei ori, demonstrând că îndepărtarea timpilor de administrare poate reduce creșterea concentrațiilor plasmatică. Datele limitate despre această interacțiune pentru doze mari de budesonidă administrată inhalator arată că o creștere importantă a concentrațiilor plasmatică (în medie, de patru ori) poate apărea dacă itraconazol 200 mg, administrat o dată pe zi este administrat concomitent cu budesonidă inhalatorie (în doză unică de 1000 micrograme).

##### Interacțiuni farmacodinamice

Blocantele  $\beta$ -adrenergice pot reduce sau inhiba efectul formoterolului. Ca urmare, tratamentul cu Airbufo Forspiro nu trebuie administrat în asociere cu blocantele beta-adrenergice (inclusiv cele din picăturile oftalmice), cu excepția cazurilor riguros motivate.

Tratamentul concomitent cu chinidină, disopiramidă, procainamidă, fenotiazine, antihistaminice (terfenadină) și antidepressiv triciclice poate duce la prelungirea intervalului QTc și la creșterea riscului de apariție a aritmiilor ventriculare.

În plus, L-Dopa, L-tiroxina, oxitocina și alcoolul etilic pot afecta tolerabilitatea cardiacă față de  $\beta$ 2-simpatomimetice.

Tratamentul concomitent cu inhibitori ai monoaminoxidazei, inclusiv cu medicamente cu proprietăți similare, cum sunt furazolidona și procarbazona, poate precipita reacțiile hipertensive.

Există un risc crescut de apariție a aritmiilor la pacienții aflați concomitent sub anestezie cu hidrocarburi halogenate.

Utilizarea concomitentă a altor medicamente  $\beta$ -adrenergice sau anticolinergice poate avea un efect bronhodilatator aditiv.

Hipokaliemia poate crește predispoziția la aritmii la pacienții tratați cu glicozide digitalice.

Hipokaliemia poate rezulta din tratamentul cu agonisti  $\beta$ 2-adrenergici și poate fi potențată prin tratamentul concomitent cu derivați xantini, corticosteroizi și diuretice (vezi pct. 4.4)

Nu au fost observate interacțiuni ale budesonidei și formoterolului cu alte medicamente utilizate în tratamentul astmului.

##### Copii și adolescenți

Au fost efectuate studii privind interacțiunile numai la adulți.

## **4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea**

### Sarcina

Nu sunt disponibile date clinice privind expunerea în timpul sarcinii la administrarea tratamentului cu budesonidă / formoterol sau la terapia concomitentă cu formoterol și budesonidă. Datele dintr-un studiu de dezvoltare embrio-fetală la șobolan nu au arătat niciun efect suplimentar al utilizării combinației.

Nu există date adecvate privind utilizarea formoterolului la femeile gravide. În studii privind efectele asupra funcției de reproducere la animale, formoterolul a provocat reacții adverse, la valori foarte mari ale expunerii sistemice (vezi pct. 5.3).

Date cu privire la aproximativ 2000 de sarcini expuse nu au indicat niciun risc teratogen crescut asociat utilizării budesonidei pe cale inhalatorie. În studiile la animale, glucocorticosteroizii s-au dovedit a induce malformații congenitale (vezi pct. 5.3). Acest fapt nu pare a avea relevanță în cazul dozelor recomandate la om.

De asemenea, studiile la animale au identificat o implicare a excesului prenatal de glucocorticoizi în creșterea riscurilor de întârziere a creșterii intrauterine, de boli cardiovasculare la vârsta adultă și de modificări permanente ale densității receptorilor pentru glucocorticoizi, ale turnover-ului neurotransmițătorilor și ale comportamentului, la expuneri inferioare intervalului de doze teratogene.

În timpul sarcinii, Airbufo Forspiro trebuie utilizat numai în cazul în care beneficiile terapeutice depășesc riscurile potențiale fetale. Trebuie utilizată doza minimă eficientă de budesonidă necesară menținerii unui control adecvat al astmului bronșic.

### Alăptarea

Budesonida este excretată în laptele uman. Cu toate acestea, la doze terapeutice, nu se anticipează niciun efect asupra copiilor alăptați la sân. Nu se știe dacă formoterolul trece în laptele matern la om. La șobolan, au fost detectate cantități mici de formoterol în laptele matern.

Administrarea de Airbufo Forspiro femeilor care alăptează trebuie luată în considerare numai dacă beneficiul potențial matern este mai mare decât oricare dintre riscurile posibile pentru sugar.

### Fertilitatea

Nu sunt disponibile date privind efectul potențial al budesonidei asupra fertilității. Studiile privind toxicitatea asupra funcției de reproducere, efectuate cu formoterol la animale, au indicat o oarecare diminuare a fertilității la masculii de șobolan, la o valoare crescută a expunerii sistemice (vezi pct. 5.3).

## **4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje**

Airbufo Forspiro nu are influență sau are influență neglijabilă asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje.

## **4.8 Reacții adverse**

### Rezumatul profilului de siguranță

Deoarece Airbufo Forspiro conține atât budesonidă, cât și formoterol, poate să apară același tip de reacții adverse ca și cel raportat în cazul acestor medicamente administrate în monoterapie. Nu a fost observată o incidență crescută a reacțiilor adverse consecutiv administrării concomitente a celor doi compuși. Cele mai frecvente reacții adverse sunt reprezentate de efectele secundare farmacologice previzibile ale terapiei  $\beta$ 2-agoniste, cum sunt tremorul și palpitațiile. Acestea tind să fie ușoare și dispar în mod obișnuit în decurs de câteva zile de tratament.

Reacțiile adverse, care au fost asociate cu budesonida sau formoterolul, sunt prezentate mai jos,

clasificate pe aparate, sisteme și organe și în funcție de frecvență. Frecvențele sunt definite astfel: foarte frecvente ( $\geq 1/10$ ), frecvente ( $\geq 1/100$  până la  $< 1/10$ ), mai puțin frecvente ( $\geq 1/1000$  până la  $< 1/100$ ), rare ( $\geq 1/10000$  până la  $< 1/1000$ ), foarte rare ( $< 1/10000$ ) și cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile).

Frecvențele au fost stabilite pe baza datelor din studii clinice. Incidența în loturile placebo nu a fost luată în considerare.

Clasificarea pe aparate, sisteme și organe	Frecvența	Reacția adversă
Infecții și infestări	Frecvente	Infecții candidozice orofaringiene, pneumonie (la pacienții cu BPOC)
Tulburări ale sistemului imunitar	Rare	Reacții de hipersensibilitate imediată și întârziată, de exemplu exantem, urticarie, prurit, dermatită, angioedem și reacție anafilactică
Tulburări endocrine	Foarte rare	Sindromul Cushing, supresie a glandelor suprarenale, întârziere a creșterii, scădere a densității minerale osoase
Tulburări metabolice și de nutriție	Rare	Hipokaliemie
	Foarte rare	Hiperglicemie
Tulburări psihice	Mai puțin frecvente	Agresivitate, hiperactivitate psihomotorie, anxietate, tulburări de somn
	Foarte rare	Depresie, modificări de comportament (în special la copii)
Tulburări ale sistemului nervos	Frecvente	Cefalee, tremor
	Mai puțin frecvente	Amețeli
	Foarte rare	Tulburări ale gustului
Tulburări oculare	Mai puțin frecvente	Vedere încețoșată (vezi, de asemenea, pct. 4.4)
	Foarte rare	Cataractă și glaucom
Tulburări cardiace	Frecvente	Palpitații
	Mai puțin frecvente	Tahicardie
	Rare	Aritmii cardiace, de exemplu fibrilație atrială, tahicardie supraventriculară, extrasistole
	Foarte rare	Angină pectorală, prelungirea intervalului QTc
Tulburări vasculare	Foarte rare	Variații ale tensiunii arteriale
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale	Frecvente	Iritație ușoară la nivelul faringelui, tuse, Disfonie, incluzând răgușeală
	Rare	Bronhospasm
Tulburări gastro-intestinale	Mai puțin frecvente	Greață
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Mai puțin frecvente	Echimoze
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv	Mai puțin frecvente	Crampe musculare

Infecțiile candidozice orofaringiene sunt datorate depunerii substanței active la acest nivel. Sfătuirea pacientului să-și clătească gura cu apă după fiecare doză va minimiza riscul. Infecțiile candidozice orofaringiene răspund, de obicei, la tratamentul topic antifungic fără a necesita întreruperea corticosteroidului administrat pe cale inhalatorie. Dacă apare candidoza orofaringiană, pacienții trebuie să își clătească gura cu apă și după inhalarea dozelor „la nevoie”.

Similar celorlalte terapii administrate inhalator, poate apărea, în cazuri foarte rare, care afectează mai puțin de 1 din 10000 pacienți bronhospasmul paradoxal, cu intensificarea imediată a wheezing-ului și scurtării respirației după administrarea dozei. Bronhospasmul paradoxal răspunde la bronhodilatatoare cu acțiune rapidă administrate inhalator și trebuie tratat imediat. Administrarea Airbufo Forspiro trebuie întreruptă imediat, tratamentul trebuie reevaluat și, dacă este necesar, se instituie o terapie alternativă (vezi pct. 4.4).

Reacțiile adverse sistemice ale corticosteroizilor administrați pe cale inhalatorie pot apărea, în special, la doze mari prescrise pe perioade lungi de timp. Probabilitatea apariției acestor reacții este mult mai mică în cazul terapiei inhalatorii decât în cazul corticosteroizilor administrați oral. Posibilele reacții sistemice includ sindromul Cushing, caracteristici cushingoide, supresia suprarenală, întârzierea creșterii la copii și adolescenți, scăderea densității minerale osoase, cataracta și glaucomul. Mai pot apărea sensibilitatea crescută la infecții și afectarea capacității de adaptare la stres. Aceste reacții sunt probabil dependente de doză, timpul de expunere, expunerea concomitentă sau anterioară la corticosteroizi și sensibilitatea individuală.

Tratamentul cu  $\beta$ 2-agoniști poate avea ca rezultat creșterea valorilor plasmaticice ale insulinei, acizilor grași liberi, glicerolului și corpilor cetonici.

#### Copii și adolescenți

Este recomandat ca înălțimea copiilor cărora li se administrează tratament de lungă durată cu corticosteroizi pe cale inhalatorie să fie monitorizată în mod regulat (vezi pct 4.4).

#### Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată la

Agencia Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România

Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1

București 011478- RO

e-mail: [adr@anm.ro](mailto:adr@anm.ro)

Website: [www.anm.ro](http://www.anm.ro)

## **4.9 Supradozaj**

Supradozajul formoterolului conduce foarte probabil la dezvoltarea unor reacții adverse tipice agoniștilor  $\beta$ 2-adrenergici: tremor, cefalee, palpitații. Simptomele raportate în cazuri izolate sunt tahicardia, hiperglicemia, hipokaliemia, prelungirea intervalului QTc, aritmia, greața și vărsăturile. Poate fi indicat tratament simptomatic și de susținere a funcțiilor vitale. Doza de 90 micrograme administrată în decurs de trei ore pacienților cu obstrucție bronșică acută nu a ridicat probleme legate de siguranța terapeutică.

Supradozajul acut al budesonidei, chiar și în doze excesive, nu pare a reprezenta o problemă clinică. În cazul utilizării cronice în doze excesive, pot să apară reacții adverse sistemice ale glucocorticosteroizilor, cum sunt hipercorticismul și supresia glandelor suprarenale.

Dacă terapia cu Airbufo Forspiro trebuie întreruptă din cauza supradozajului formoterolului, trebuie luată în considerare asigurarea unei terapii adecvate cu corticosteroizi pe cale inhalatorie.

## **5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE**

### **5.1 Proprietăți farmacodinamice**

Grupa farmacoterapeutică: adrenergice și alte medicamente pentru tratamentul bolilor respiratorii obstructive, codul ATC: R03AK07

#### Mecanism de acțiune și efecte farmacodinamice

Acest medicament conține formoterol și budesonidă, componente cu mecanisme diferite de acțiune și care prezintă efecte aditive în ceea ce privește reducerea exacerbărilor astmatice. Proprietățile specifice ale budesonidei și formoterolului permit ca această asociere să fie utilizată și ca tratament de întreținere și ca tratament de ameliorare a simptomatologiei în astmul bronșic.

### *Budesonidă*

Budesonida este un glucocorticosteroid care administrată pe cale inhalatorie are o acțiune antiinflamatorie la nivelul căilor respiratorii dependentă de doză, având drept rezultat reducerea simptomatologiei și exacerbărilor astmatice. Budesonida administrată pe cale inhalatorie provoacă mai puține reacții adverse severe decât corticosteroizii administrați pe cale sistemică. Mecanismul exact răspunzător pentru acest efect antiinflamator al glucocorticosteroizilor nu este cunoscut.

### *Formoterol*

Formoterolul este un agonist  $\beta_2$ -adrenergic selectiv care administrat pe cale inhalatorie determină relaxarea rapidă și de lungă durată a musculaturii netede bronșice la pacienții cu obstrucție reversibilă a căilor respiratorii. Efectul bronhodilatator dependent de doză, se dezvoltă rapid, la aproximativ 1-3 minute de la inhalare. Durata efectului este de cel puțin 12 ore după administrarea unei singure doze.

### Eficacitate și siguranță clinică

#### **Astm bronșic**

##### *Terapia de întreținere cu budesonidă/formoterol pentru astm bronșic*

În studiile clinice la adulți, asocierea formoterolului cu budesonida a ameliorat simptomele astmatice și funcția pulmonară și a redus exacerbările.

În două studii realizate pe o perioadă de 12 săptămâni fiecare, efectul budesonidă/formoterol asupra funcției pulmonare a fost egal cu cel al asocierii libere de budesonidă și formoterol și l-a depășit pe cel al budesonidei administrată în monoterapie. În toate brațele de tratament s-a utilizat un agonist  $\beta_2$ -adrenergic cu durată scurtă de acțiune, la nevoie. Nu a fost observat niciun semn de reducere în timp a efectului antiastmatic.

În două studii clinice la copii cu durata de 12 săptămâni, 265 de copii cu vârsta cuprinsă între 6 și 11 ani au primit tratament de întreținere cu budesonidă/formoterol (2 inhalatii de 80 micrograme/4,5 micrograme/inhalatie, de două ori pe zi) și un agonist  $\beta_2$ -adrenergic cu durată scurtă de acțiune, la nevoie. În ambele studii, funcția pulmonară s-a îmbunătățit și tratamentul a fost bine tolerat în comparație cu doza corespunzătoare de budesonidă, administrată în monoterapie.

##### *Terapia de întreținere și de ameliorare a simptomelor astmului bronșic cu budesonidă/formoterol*

Un total de 12076 de pacienții astmatici au fost incluși în 5 studii de tip dublu-orb privind eficacitatea și siguranța (4447 au fost randomizați pentru terapia de întreținere și de urgență cu budesonidă/formoterol) pe o perioadă de 6 sau 12 luni. O condiție de bază era ca pacienții să fie simptomatici în ciuda administrării glucocorticosteroizilor inhalatori.

Terapia de întreținere și de ameliorare a simptomelor cu budesonidă/formoterol a determinat reduceri ale exacerbărilor astmatice severe, semnificative statistic și importante din punct de vedere clinic, în toate cele 5 studii. Aceasta a inclus o comparație între administrarea budesonidă/formoterol ca terapie de întreținere în doze mari asociat cu terbutalină ca medicație de urgență (studiul 735) și administrarea budesonidă/formoterol tot ca terapie de întreținere în doze mari, asociat, fie cu formoterol, fie cu terbutalină, ca medicație de urgență (studiul 734) (vezi tabelul de mai jos). În studiul 735, funcția pulmonară, controlul simptomelor și utilizarea medicației de urgență au fost similare la toate grupele terapeutice. În Studiul 734, simptomele și utilizarea medicației de urgență au fost reduse și funcția pulmonară s-a îmbunătățit, comparativ cu ambele tratamente. În cele 5 studii combinate, pacienții

tratați cu budesonidă/formoterol ca terapie de întreținere și de ameliorare, nu au utilizat inhalatii de urgență, în medie, în 57% din durata tratamentului. Nu s-a observat dezvoltarea unei toleranțe la medicament în timp.

### Rezumatul exacerbărilor astmatice severe în studiile clinice

Studiul Nr. Durata	Grupe de tratament	N	Exacerbări severe <sup>a</sup>	
			Evenimente	Evenimente /pacient-an
<b>Studiul 735</b> 6 luni	<b>Budesonidă/Fumarat de formoterol dihidrat 160/4,5 μg de două ori pe zi + la nevoie</b>	<b>1103</b>	<b>125</b>	<b>0,23<sup>b</sup></b>
	Budesonidă/Fumarat de formoterol dihidrat 320/9 μg de două ori pe zi + terbutalină 0,4 mg la nevoie	1099	173	0,32
	Salmeterol/fluticazon 2 x 25/125 μg de două ori pe zi + terbutalină 0,4 mg la nevoie	1119	208	0,38
<b>Studiul 734</b> 12 luni	<b>Budesonidă/Fumarat de formoterol dihidrat 160/4,5 μg de două ori pe zi + la nevoie</b>	<b>1107</b>	<b>194</b>	<b>0,19<sup>b</sup></b>
	Budesonidă/Fumarat de formoterol dihidrat 160/4,5 μg de două ori pe zi + formoterol 4,5 μg la nevoie	1137	296	0,29
	Budesonidă/Fumarat de formoterol dihidrat 160/4,5 μg de două ori pe zi + terbutalină 0,4 mg la nevoie	1138	377	0,37

<sup>a</sup> Spitalizare/tratament la camera de gardă sau tratament cu corticosteroizi administrați oral

<sup>b</sup> Scăderea ratei exacerbărilor este semnificativă statistic (valoare P <0,01) pentru ambele comparații.

Eficacitatea și siguranța comparabilă la adolescenți și adulți au fost demonstrate în 6 studii dublu-orb, cuprinzând cele 5 studii menționate mai sus și un studiu suplimentar care utilizează o doză mai mare de întreținere de 160 / 4,5 micrograme, două inhalări de două ori pe zi. Aceste evaluări s-au bazat pe un număr total de 14385 pacienți cu astm bronșic, dintre care 1847 au fost adolescenți. Numărul pacienților adolescenți care au luat mai mult de 8 inhalări în cel puțin o zi ca parte a terapiei de întreținere și de ameliorare a budesonidei/formoterolului a fost limitat și o astfel de utilizare a fost redusă.

În alte 2 studii în care pacienții necesitau intervenție medicală datorită simptomelor astmatice acute, budesonida/formoterolul a eliminat bronhoconstricția rapid și eficace, similar cu salbutamolul și formoterolul.

### Boala pulmonară obstructivă cronică (BPOC)

În două studii realizate pe o perioadă de 12 luni fiecare, a fost evaluat efectul budesonidă/formoterol asupra funcției pulmonare și asupra ratei exacerbărilor (definită ca numărul de cure de corticosteroizi orali și/sau cure de antibiotice și/sau spitalizări) la pacienții cu BPOC severă. Valoarea mediană a VEF<sub>1</sub> înainte de utilizarea bronhodilatatorului, în momentul includerii în studii a fost < 50% din valoarea normală prezisă. Valoarea mediană a VEF<sub>1</sub> după utilizarea bronhodilatatorului, în momentul includerii în studii a fost 42% din valoarea normală prezisă.

Numărul mediu de exacerbări pe an (conform definiției de mai sus) s-a redus semnificativ prin utilizarea budesonidă/formoterol comparativ cu formoterol în monoterapie sau cu placebo (rata medie 1,4 comparativ cu 1,8-1,9 în grupul tratat cu placebo/formoterol). Numărul mediu de zile de tratament oral de corticosteroizi/pacient pe parcursul celor 12 luni a fost puțin mai mic în cazul grupului tratat cu budesonidă/formoterol (7-8 zile/pacient/an, în comparație cu 11-12 și 9-12 zile în cazul grupurilor tratate cu placebo, respectiv formoterol). Din punct de vedere al modificării parametrilor funcției pulmonare, cum este VEF<sub>1</sub>, budesonida/formoterolul nu s-a dovedit superior monoterapiei cu formoterol.

## 5.2 Proprietăți farmacocinetice

### Absorbție

Combinăția cu doză fixă budesonidă/formoterol și componentele separate corespunzătoare s-au demonstrat a fi bioechivalente în ceea ce privește expunerea sistemică la budesonidă, respectiv formoterol. În pofida acestui fapt, a fost observată o creștere mică a supresiei corticosuprarenaliene după administrarea combinației cu doză fixă, în comparație cu componentele neasociate. Diferența nu este considerată a avea vreun impact asupra siguranței terapeutice.

Nu au existat dovezi ale unor interacțiuni farmacocinetice între budesonidă și formoterol.

Parametrii farmacocinetici ai substanțelor respective au fost comparabili în urma administrării budesonidei și formoterolului ca medicamente neasociate sau sub forma combinației cu doză fixă.

Pentru budesonidă, ASC (aria de sub curba concentrației plasmatice în funcție de timp) a avut valori ușor mai mari, viteza absorbției a fost mai rapidă, iar concentrația plasmatică maximă mai mare în cazul administrării asocierii fixe. Pentru formoterol, concentrația plasmatică maximă a fost similară celei din cauza administrării asocierii fixe. Budesonida administrată pe cale inhalatorie este absorbită rapid și concentrația plasmatică maximă este atinsă în decurs de 30 minute de la inhalare. În studii, depunerile pulmonare medii ale budesonidei după inhalare prin inhalator au variat între 32% și 44% din doza eliberată. Biodisponibilitatea sistemică reprezintă aproximativ 49% din doza eliberată. La copiii cu vârsta cuprinsă între 6 și 16 ani, depunerea pulmonară este cuprinsă în același interval ca la adulți, la aceleași doze. Concentrațiile plasmatice nu au fost determinate.

Formoterolul inhalat este absorbit rapid și concentrația plasmatică maximă este atinsă în decurs de 10 minute de la inhalare. În studii, depunerea pulmonară medie a formoterolului după inhalarea prin inhalator a variat între 28% și 49% din doza eliberată. Biodisponibilitatea sistemică reprezintă aproximativ 61% din doza eliberată.

### Distribuție și metabolizare

Legarea de proteinele plasmatice se face în proporție de aproximativ 50% pentru formoterol și 90% pentru budesonidă. Volumul de distribuție este de aproximativ 4 l/kg în cazul formoterolului și 3 l/kg în cazul budesonidei. Formoterolul este inactivat prin intermediul unor reacții de conjugare (are loc formarea metaboliților activi O-demetilați și deformilați, însă aceștia sunt observați în principal sub forma conjugatilor inactivi). Budesonida suferă un amplu proces (în proporție de aproximativ 90%) de metabolizare în cursul primului pasaj hepatic în metaboliți cu activitate glucocorticoidă mică. Activitatea glucocorticoidă a metaboliților principali, 6-beta-hidroxi-budesonida și 16-alfa-hidroxi-prednisolonul, reprezintă mai puțin de 1% din cea a budesonidei. Nu există dovezi ale unor interacțiuni metabolice sau ale unor reacții de deplasare de pe proteinele plasmatice între formoterol și budesonidă.

### Eliminare

Cea mai mare parte din doza de formoterol este transformată prin metabolizare hepatică, apoi este eliminată pe cale renală. După inhalare, 8-13% din doza eliberată de formoterol este excretată prin urină sub formă nemetabolizată. Formoterolul prezintă un clearance sistemic mare (aproximativ 1,4 l/min) și timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare este în medie de 17 ore.

Budesonida este eliminată prin metabolizare, catalizată în principal de către enzima CYP3A4. Metaboliții budesonidei sunt eliminați prin urină ca atare sau sub formă conjugată. În urină au fost detectate cantități neglijabile de budesonidă nemodificată. Budesonida prezintă o valoare mare a clearance-ului sistemic (aproximativ 1,2 l/minut) și timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare după administrare intravenoasă este în medie de 4 ore.

Farmacocinetica budesonidei sau a formoterolului la pacienții cu insuficiență renală este necunoscută. Expunerea la budesonidă și formoterol poate fi crescută la pacienții cu afecțiuni hepatice.

### Liniaritate/Non-liniaritate



Expunerea sistemică la budesonidă și formoterol este corelată în mod liniar cu doza administrată.

### **5.3 Date preclinice de siguranță**

Toxicitatea observată în cadrul studiilor la animale cu budesonidă și formoterol, administrate separat sau în combinație, a constat în efecte asociate acțiunii farmacologice exagerate.

În studiile privind efectele asupra funcției de reproducere la animale, corticosteroizii, cum este budesonida, au dovedit că induc malformații congenitale (palatoschizis, malformații scheletice). Cu toate acestea, aceste rezultate din studii experimentale la animale nu par a avea relevanță la om în cazul administrării în dozele recomandate. Studiile privind efectele formoterolului asupra funcției de reproducere la animale au evidențiat o fertilitate redusă într-un oarecare grad a șobolanilor masculi în cazul expunerii sistemice mari, pierderi ale produsului de implantare, precum și o rată redusă a supraviețuirii precoce postnatale și scăderea greutateii la naștere, în cazul unor expuneri considerabil mai mari decât cele realizate în practica clinică. Cu toate acestea, aceste rezultate experimentale la animale nu par a avea relevanță la om.

## **6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE**

### **6.1 Lista excipienților**

Lactoză monohidrat (conține proteine din lapte).

### **6.2 Incompatibilități**

Nu este cazul.

### **6.3 Perioada de valabilitate**

2 ani.

### **6.4 Precauții speciale pentru păstrare**

A nu se păstra la temperaturi peste 30°C.

### **6.5 Natura și conținutul ambalajului**

Inhalator din plastic de culoare roșie/albă ce conține un blister din OPA-Al-PVC/Al cu 60 de doze cu pulbere de inhalat, unidoză.

Mărimi de ambalaj: cutii cu 1, 2, 3, 4 sau 6 dispozitive de inhalare, fiecare cu 60 doze.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

### **6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare**

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

## **7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Sandoz Pharmaceuticals S.R.L.  
Calea Floreasca, nr. 169A  
Clădirea A, etaj 1, sector 1, 014459,  
București  
România

**8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

15093/2023/01-05

**9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI**

Data primei autorizări: August 2018

Data ultimei reînnoiri a autorizației: Iulie 2023

**10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI**

Iulie 2023