

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Airbufo Forspiro 320 micrograme/9 micrograme pulbere de inhalat unidoză

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare doză administrată (doza inhalată) conține budesonidă 320 micrograme și fumarat de formoterol dihidrat 9 micrograme.

Fiecare doză măsurată (pulbere de inhalat unidoză conținută într-un blister) conține budesonidă 346,3 micrograme și fumarat de formoterol dihidrat 10,8 micrograme.

Excipient(ți) cu efect cunoscut:

Fiecare doză administrată conține 7,9 mg lactoză (sub formă de monohidrat) și fiecare doză măsurată conține 9,1 mg lactoză (sub formă de monohidrat).

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 320 micrograme/9 micrograme pulbere de inhalat unidoză este indicat la adulți și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 12-17 ani pentru tratamentul cronic al astmului bronșic, în cazurile în care este adecvată utilizarea unei asocieri (corticosteroid și agonist β_2 -adrenergic cu durată lungă de acțiune, inhalatori):

- la pacienții care nu sunt controlați în mod adecvat cu corticosteroizi inhalatori și „dacă este cazul” cu agoniști β_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 β_2 -adrenergici inhalatori cu durată lungă de acțiune.

Boala pulmonară obstructivă cronică (BPOC)

Airbufo Forspiro 320 micrograme/9 micrograme pulbere de inhalat unidoză este indicat la adulți, cu vârsta de 18 ani și mai mult, pentru tratamentul simptomatic al pacienților cu BPOC cu volum expirator forțat în 1 secundă (VEF₁) < 70% din valoarea normală prezisă (post-bronhodilatator) și un episod de exacerbare în pofida terapiei constante cu bronhodilatatoare (vezi de asemenea pct. 4.4).

4.2 Doze și mod de administrare

Mod de administrare: administrare inhalatorie.

Doze

Astm bronșic

Airbufo Forspiro 320 micrograme/9 micrograme pulbere de inhalat unidoză nu este recomandat în tratamentul inițial al astmului bronșic. Dozajul componentelor Airbufo Forspiro 320 micrograme/9 micrograme pulbere de inhalat unidoză 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 β_2 -adrenergici și/sau corticosteroizi în medicamente inhalatorii separate.

Pacienții trebuie reevaluați periodic de către medicul care le prescrie/ medicul curant/ profesionistii din domeniul sănătății, astfel încât doza de fumarat de budesonidă / formoterol să rămână optimă. Doza trebuie ajustată până la cea mai mică doză care menține controlul eficace al simptomelor. 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 320 micrograme/9 micrograme pulbere de inhalat unidoză, 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.

În practica uzuală, în cazul realizării unui control adecvat al simptomelor cu schema de administrare de două ori pe zi, scăderea treptată a dozei până la cea mai mică doză eficientă ar putea include fumarat de budesonidă/formoterol administrat o dată pe zi, când, în opinia medicului, un bronhodilatator cu acțiune îndelungată în combinație cu un corticosteroid inhalator, este 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.

Airbufo Forspiro 320 micrograme/9 micrograme pulbere de inhalat unidoză trebuie utilizat doar ca terapie de întreținere. Pentru terapia de întreținere cu budesonidă/formoterol și de ameliorare a simptomelor sunt disponibile scheme de administrare cu concentrații mai mici (160 micrograme/4,5 micrograme/inhalație).

Doze recomandate:

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

Adolecenți (12 – 17 ani): 1 inhalație, de două ori pe zi.

Copii cu vârsta mai mică de 12 ani: deoarece nu sunt date disponibile, Airbufo Forspiro 320 micrograme/9 micrograme pulbere de inhalat unidoză, nu este recomandat copiilor cu vârsta mai mică de 12 ani.

Boala pulmonară obstructivă cronică (BPOC)

Doze recomandate:

Adulți: 1 inhalatie, de două ori pe zi.

Informații generale

Grupe speciale de pacienți:

Nu este necesară ajustarea dozelor la pacienții vârstnici. Nu există date disponibile cu privire la utilizarea Airbufo Forspiro 320 micrograme/9 micrograme pulbere de inhalat unidoză 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.

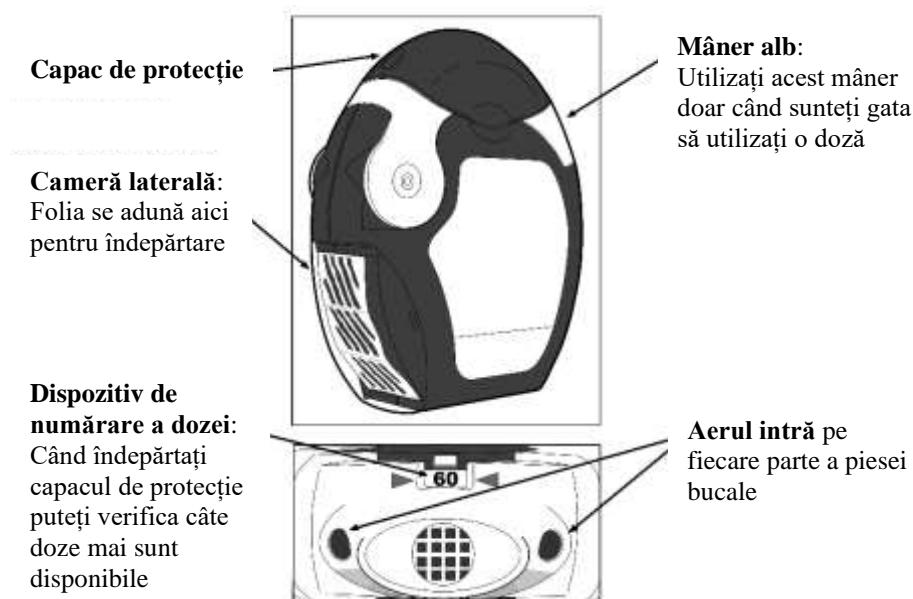
Mod de administrare

Instrucțiuni de utilizare:

Pacienții trebuie instruiți cum să utilizeze inhalatorul Forspiro iar modul adecvat de administrare trebuie verificat periodic.

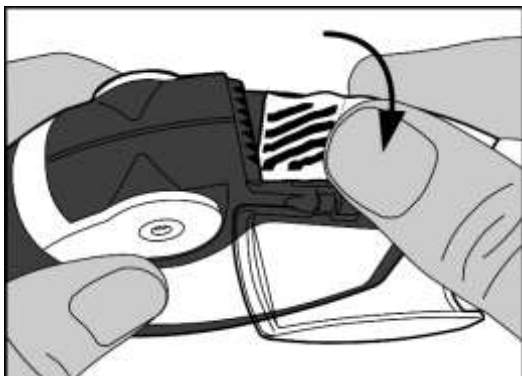
Dispozitivul pentru inhalare conține 60 de doze de medicament sub formă de pulbere, ambalat în folie dispusă în spirală. Inhalatorul are un dispozitiv de contorizare a dozei care indică numărul de doze care mai sunt disponibile și numără de la 60 la 0. Când ajungeți la ultimele 10 doze, numerele vor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

Dispozitivul pentru inhalare nu este reîncărcabil – trebuie aruncat atunci când este gol și înlocuit cu unul nou.



Înainte de a utiliza dispozitivul pentru inhalare

- Clapeta transparentă a camerei laterale trebuie să fie deschisă.
- Folia de la nivelul camerei 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.**



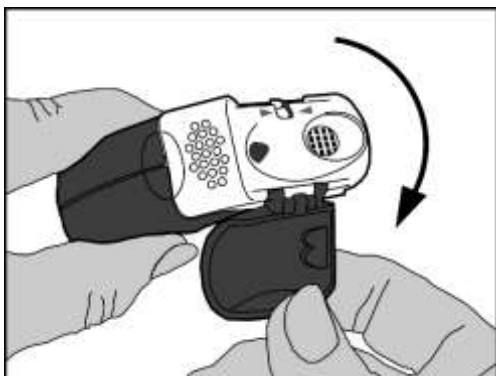
- Clapeta camerei laterale trebuie închisă și folia utilizată trebuie îndepărtată.

Notă: pe măsură ce se utilizează inhalatorul, camera laterală se va umple treptat cu folie utilizată. Benzile de folie cu **bare negre, nu conțin medicament**. În cele din urmă, secțiunile numerotate ale foliei vor apărea în camera laterală. **Nu trebuie să fie niciodată mai mult de 2 secțiuni de folie** în camera laterală, deoarece acestea pot provoca blocarea inhalatorului. Folia trebuie îndepărtată cu atenție, așa cum este arătat mai sus, și aruncată în siguranță.

Utilizarea dispozitivului de inhalare

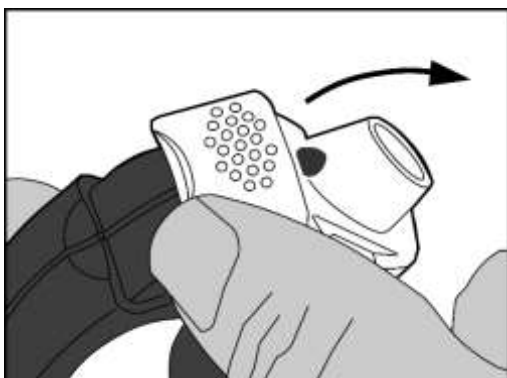
Dispozitivul pentru inhalare trebuie ținut în mână așa cum se observă în imagine.

1. Deschiderea



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

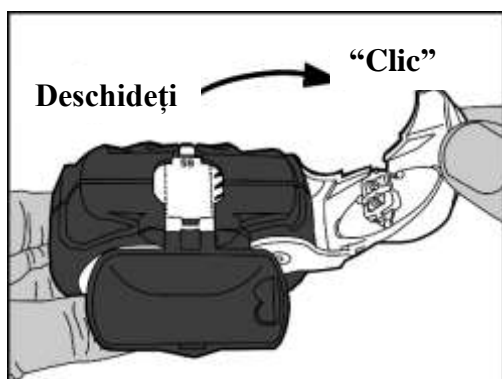
2. Pregătirea dozei



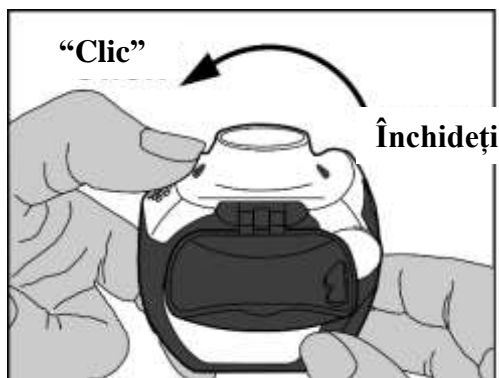
- Capătul **manetei albe trebuie ridicat**. Camera laterală trebuie închisă.

Notă: Maneta albă trebuie manevrată numai când pacientul este gata să inhaleze o doză din

medicament. Dacă pacientul manevrează în mod neadecvat maneta albă, va pierde doze din medicament.



- **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

- Pacientul trebuie să expire cât de mult este posibil, ținând piesa bucală departe de gură. Nu trebuie să expire niciodată direct în inhalator deoarece acest lucru poate afecta administrarea dozei.
- Inhalatorul trebuie ținut cu **capacul de protecție orientat în jos**.
- Pacientul trebuie să strângă ferm buzele în jurul piesei bucale.
- Pacientul trebuie să inspire cât mai profund și ferm posibil, prin inhalator, nu pe nas.



- Inhalatorul trebuie îndepărtat din gură și pacientul trebuie să își țină **respirația** timp de **5-10**

secunde sau atât cât este posibil fără a cauza disconfort.

- Pacientul trebuie să expire apoi ușor, **dar nu în inhalator.**
- Capacul protector trebuie închis peste piesa bucală.
- Pacientul trebuie să își clătească gura cu apă și să scuipe după aceea. 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 necesar.
- Inhalatorul nu trebuie demontat pentru curățare sau pentru alte motive!
- Părțile inhalatorului nu trebuie curățate cu apă sau cu șervețele umede deoarece umezeala poate afecta dozele!
- Nu trebuie introduse niciodată ace 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 320 micrograme/9 micrograme pulbere de inhalat unidoză, trebuie informat medicul (vezi pct. 4.2). Creșterea utilizării bronhodilatatoarelor de salvare indică o agravare a afecțiunii și este necesară reevaluarea terapiei pentru astm. 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.

Pacienților trebuie să li se reamintească să își administreze Airbufo Forspiro 320 micrograme/9 micrograme pulbere de inhalat unidoză, doza de întreținere conform prescripției, chiar și în perioadele asimptomatice.

Odată ce simptomele de astm bronșic sunt controlate, se poate lua în considerare reducerea treptată a dozei de Airbufo Forspiro 320 micrograme/9 micrograme pulbere de inhalat unidoză. Este importantă evaluarea periodică a pacienților pe măsură ce se reduce doza. Trebuie utilizată cea mai mică doză eficientă de Airbufo Forspiro 320 micrograme/9 micrograme pulbere de inhalat unidoză (vezi pct. 4.2).

Tratamentul cu Airbufo Forspiro 320 micrograme/9 micrograme pulbere de inhalat unidoză nu trebuie inițiat în timpul unei exacerbări sau în timpul agravării semnificative a simptomelor sau deteriorării acute a astmului bronșic.

În timpul tratamentului cu Airbufo Forspiro 320 micrograme/9 micrograme pulbere de inhalat unidoză pot apărea evenimente adverse grave și exacerbări legate de astmul bronșic. Pacienților trebuie să li se comunice să continue tratamentul, dar să solicite consult medical dacă simptomele de astm bronșic rămân necontrolate sau se agravează după inițierea tratamentului cu Airbufo Forspiro 320 micrograme/9 micrograme pulbere de inhalat unidoză.

Nu sunt disponibile date provenite din studii clinice cu budesonidă/formoterol la pacienți cu BPOC cu VEMS pre-bronhodilatator > 50% din valoarea normală prezisă și VEMS post-bronhodilatator < 70% din valoarea normală prezisă (vezi pct. 5.1).

Similar altor terapii administrate inhalator, 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 320 micrograme/9 micrograme pulbere de inhalat unidoză 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 orice corticosteroizi 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, reacții de tip cushingoid, supresia glandei suprarenale, retard de creștere la copii și adolescenți, scăderea densității minerale osoase, cataractă și glaucom și, mai rar, o serie 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 Airbufo Forspiro 320 micrograme/9 micrograme pulbere de inhalat unidoză, în doze mari.

Dacă există vreun motiv de a presupune că funcția glandei suprarenale este afectată din cauza unei terapii sistemice anterioare cu corticosteroizi, trecerea pacienților la terapia combinată cu doză fixă de Airbufo Forspiro 320 micrograme/9 micrograme pulbere de inhalat unidoză 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, pacienții 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 320 micrograme/9 micrograme pulbere de inhalat unidoză, 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.

Trebuie evitat tratamentul concomitent cu itraconazol, 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.

Este de așteptat ca tratamentul concomitent cu inhibitori ai CYP3A4, 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 320 micrograme/9 micrograme pulbere de inhalat unidoză 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 agonști β_2 -adrenergici. Tratamentul concomitent cu agonști β_2 -adrenergici cu substanțe active care pot induce hipokaliemie sau pot potența un efect hipokaliemiant, de exemplu derivați xantini, steroizi și diuretice, poate contribui la un posibil efect hipokaliemiant al agonistului β_2 -adrenergic. Se recomandă o precauție deosebită în cazul astmului bronșic instabil, cu utilizare variabilă a bronhodilatatoarelor de urgență, precum și în cazul astmului bronșic sever acut, deoarece riscul asociat poate fi amplificat de către hipoxie și în alte condiții în care probabilitatea dezvoltării reacțiilor adverse hipokaliemice este crescută. În aceste cazuri, se recomandă monitorizarea concentrațiilor plasmaticice ale potasiului.

Ca pentru toți agonștii β_2 -adrenergici, trebuie luate în considerare determinări suplimentare ale glicemiei la pacienții cu diabet zaharat.

Pot fi raportate tulburări de vedere în cazul utilizării sistemice și topice de corticosteroizi. Dacă un pacient prezintă simptome cum ar fi 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.

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.

Airbufo Forspiro 320 micrograme/9 micrograme pulbere de inhalat unidoză conține lactoză (7,9 mg/inhalatie).

Această cantitate nu cauzează în mod normal probleme la persoanele cu intoleranță la lactoză. Excipientul lactoză conține cantități mici de proteine din lapte, care pot provoca reacții alergice.

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, nefazodonă, 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).

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, fumarat de budesonidă/formoterol nu trebuie administrat în asociere cu blocantele beta-adrenergice (inclusiv 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 β_2 -simptomimetice.

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 digitale.

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, budesonidă/fumarat de formoterol trebuie utilizat numai în cazul în care beneficiile terapeutice depășesc riscurile potențiale. 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 budesonidă / fumarat de formoterol 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

Budesonidă/formoterol fumarat nu are influență sau are influență neglijabilă asupra capacității de a

conduce vehicule și de a folosi utilaje.

4.8 Reacții adverse

Deoarece Airbufo Forspiro 320 micrograme/9 micrograme pulbere de inhalat unidoză conține atât budesonidă, cât și formoterol, poate să apară același tip de reacții adverse raportate pentru fiecare substanță în parte. 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 β 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 $< 1/1000$) și foarte rare ($< 1/10000$).

Tabelul 1

Clasificarea pe aparate, sisteme și organe	Frecvența	Reacția adversă la medicament
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 gâtului, 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. Sfătuiră 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, bronhospasmul paradoxal poate să apară foarte rar, afectând mai puțin de 1 din 10000 de persoane, cu intensificarea imediată a wheezing-ului și scurtării respirației după administrarea dozei. Bronhospasmul paradoxal răspunde la un bronhodilatator cu acțiune rapidă administrat inhalator și trebuie tratat imediat. Administrarea budesonidă/fumarat de formoterol trebuie întreruptă imediat, pacientul trebuie evaluat și, dacă este necesar, se instituie o terapie alternativă (vezi pct. 4.4).

Reacțiile adverse sistemice ale corticosteroidilor 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 corticosteroidilor 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 corticosteroidi și sensibilitatea individuală.

Tratamentul cu agonști β_2 -adrenergici poate avea ca rezultat creșterea valorilor plasmaticice ale insulinei, acizilor grași liberi, glicerolului și corpiilor cetonici.

Copii și adolescenți

Este recomandat ca înălțimea copiilor cărora li se administrează tratament de lungă durată cu corticosteroidi 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

Website: www.anm.ro

4.9 Supradozaj

Supradozajul formoterolului conduce foarte probabil la dezvoltarea unor reacții adverse tipice agonștilor β_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 glucocorticosteroidilor, cum sunt hipercorticismul și supresia glandelor suprarenale.

Dacă terapia cu budesonidă/fumarat de formoterol trebuie întreruptă din cauza supradozajului

componentei formoterol a medicamentului, trebuie luată în considerare asigurarea unei terapii adecvate cu corticosteroizi pe cale inhalatorie.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: medicamente pentru tratamentul bolilor respiratorii obstructive: adrenergice, inhalatorii, 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.

Budesonidă

Budesonida este un glucocorticosteroid, care administrat 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 β_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

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 β_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 β_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.

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 VEF₁ înainte de utilizarea bronhodilatatorului, în momentul includerii în studii a fost < 50% din valoarea normală prezisă. Valoarea mediană a VEF₁ 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 VEF₁, budesonida/formoterolul nu s-a dovedit superior monoterapiei cu formoterol.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbție

Combi-nația cu doză fixă de budesonidă și 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 până la 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 și 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

15094/2023/01-04

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: Martie 2021
Data ultimei reînnoiri a autorizației: Iulie 2023

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Iulie 2023