SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

1. IME LEKA

AirBuFo® Forspiro®; 160 mikrograma/doza+4,5 mikrograma/doza; prašak za inhalaciju, podeljen

INN: budesonid, formoterol

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna oslobođena doza (doza koja se inhalira) sadrži 160 mikrograma budesonida i 4,5 mikrograma formoterol-fumarat, dihidrata.

Jedna odmerena doza (doza sadržana u blisteru) sadrži 194,7 mikrograma budesonida i 6,1 mikrogram formoterol-fumarat, dihidrata.

Pomoćna supstanca sa potvrđenim dejstvom: laktoza, monohidrat.
Laktoza, monohidrat: 5,4 mg po odmerenoj dozi i 4 mg po oslobođenoj dozi.

Za listu svih pomoćnih supstanci, videti odeljak 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Prašak za inhalaciju, podeljen.

Beli do skoro beli ili svetložut prašak, bez aglomerata.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Astma
Lek AirBuFo Forspiro je indikovan kod odraslih i adolescenata (12 godina i starijih) za redovnu terapiju astme kada je opravdana primena kombinovanog leka (sa dugodelujućim beta-2 agonistom adrenergičkih receptora i kortikosteroidom za inhalacionu primenu) i to:

- kod pacijenata kod kojih nije postignuta zadovoljavajuća kontrola astme sa kortikosteroidima za inhalacionu primenu i „po potrebi" kratkodelujućim beta-2 agonistom adrenergičkih receptora za inhalacionu primenu

ili

- kod pacijenata kod kojih je već postignuta zadovoljavajuća kontrola bolesti sa kortikosteroidom za inhalacionu primenu i dugodelujućim beta-2 agonistom adrenergičkih receptora.

Hronična opstruktivna bolest pluća (HOBP)

Lek AirBuFo Forspiro je indikovan kod odraslih, uzrasta od 18 godina ili starijih, za simptomatsku terapiju kod pacijenata sa HOBP-om koji imaju forsirani ekspiratorni volumen u prvoj sekundi (FEV_1) < 70% od

predviđene normale (nakon primene bronhodilatatora) i sa anamnezom egzacerbacija uprkos redovnoj terapiji bronhodilatatorima (takođe videti odeljak 4.4).

4.2. Doziranje i način primene

Put primene: Za inhalacionu primenu.

Doziranje

Astma
Lek AirBuFo Forspiro nije namenjen za početnu terapiju astme. Doziranje supstancama leka AirBuFo Forspiro je individualno i treba da bude prilagođeno težini bolesti. Ovo treba uzeti u obzir ne samo kada se započinje terapija kombinovanim lekovima, već i kada se određuje doza održavanja. Ukoliko je nekom pacijentu potrebna drugačija doza od one kombinovane doze koju sadrži inhalator, moraju da mu se propišu odgovarajuće doze kortikosteroida i/ili beta-2 agonista adrenergičkih receptora u posebnim inhalatorima.

Dozu treba titrirati do najmanje doze kojom se postiže efektivna kontrola simptoma. Lekar treba redovno da prati stanje pacijenta kako bi doza leka AirBuFo Forspiro koju pacijent prima bila optimalna. Nakon što se postigne dugotrajna kontrola simptoma najmanjom preporučenom dozom, tada se u sledećem koraku može pokušati samo sa kortikosteroidom za inhalacionu primenu.

Kad je primereno titriranje doze na manju ili veću jačinu od one koja je dostupna u leku AirBuFo Forspiro, potrebna je promena na drugi kombinovani lek sa fiksnom dozom budesonida i formoterol-fumarata, koji sadrži manju ili veću dozu kortikosteroida za inhalacionu primenu.

Lek AirBuFo Forspiro može da se koristi u dva terapijska pristupa:

A. Terapija održavanja: Lek AirBuFo Forspiro se uzima kao redovna terapija održavanja, uz posebnu primenu brzodelujućih bronhodilatatora za hitnu simptomatsku terapiju.
B. Terapija održavanja i terapija akutnih pogoršanja astme: Lek AirBuFo Forspiro se uzima kao redovna terapija održavanja i po potrebi za odgovor na simptome.

A. Terapija održavanja lekom AirBuFo Forspiro
Pacijente treba savetovati da uvek imaju kod sebe poseban bronhodilatator brzog dejstva dostupan za hitnu simptomatsku terapiju u svakom trenutku.

Preporučene doze:

Odrasli (18 godina i stariji): 1-2 inhalacije dva puta dnevno. Nekim pacijentima može biti potrebno do najviše 4 inhalacije dva puta dnevno.

Adolescenti (12-17 godina): 1-2 inhalacije dva puta dnevno.

Obično u praksi, nakon što se postigne kontrola simptoma režimom od dva puta dnevno, titriranje do najmanje efektivne doze može uključiti uzimanje leka AirBuFo Forspiro jednom dnevno, kada je prema mišljenju lekara potreban dugodelujući bronhodilatator kombinovan sa kortikosteroidom za inhalacionu primenu za održavanje kontrole.

Povećana primena bronhodilatatora brzog dejstva ukazuje na pogoršanje postojećeg stanja i zahteva ponovnu posebnu procenu lečenja astme.

Deca mlađa od 12 godina: Zbog nedovoljnih podataka, lek AirBuFo Forspiro se ne preporučuje kod dece mlađe od 12 godina.

B. Terapija održavanja i terapija akutnih pogoršanja astme lekom AirBuFo Forspiro:

Pacijenti uzimaju dnevnu dozu održavanja leka AirBuFo Forspiro, i dodatno uzimaju lek AirBuFo Forspiro po potrebi u odnosu na simptome. Pacijente treba savetovati da uvek imaju lek AirBuFo Forspiro dostupan za hitnu simptomatsku terapiju.

Terapiju održavanja i akutnih pogoršanja astme lekom AirBuFo Forspiro naročito je potrebno razmotriti kod pacijenata sa:

- neodgovarajućom kontrolom astme i učestalom potrebom za simptomatsku terapiju u akutnim pogoršanjima
- egzacerbacijama astme u prošlosti koje su zahtevale medicinsku intervenciju.

Potrebno je pažljivo praćenje dozno-zavisnih neželjenih reakcija kod pacijenata koji učestalo uzimaju veliki broj inhalacija leka AirBuFo Forspiro po potrebi.

Preporučene doze:

Odrasli i adolescenti (12 godina i stariji): Preporučena doza za održavanje je 2 inhalacije dnevno, primenjene ili kao jedna inhalacija ujutro i jedna inhalacija uveče ili kao dve inhalacije bilo ujutro ili uveče. Za neke pacijente može biti prikladna doza održavanja od 2 inhalacije dva puta dnevno. Pacijenti bi trebalo da primene 1 dodatnu inhalaciju po potrebi zavisno od simptoma. Ako simptomi traju i nakon nekoliko minuta, treba primeniti dodatnu inhalaciju. Odjednom se ne sme uzeti više od 6 inhalacija.

Ukupna dnevna doza od više od 8 inhalacija obično nije potrebna; ipak, ukupna dnevna doza do najviše 12 inhalacija može se primenjivati tokom ograničenog perioda. Pacijentima koji primenjuju više od 8 inhalacija dnevno mora se jasno preporučiti da potraže medicinski savet. Njih je potrebno ponovo pregledati i ponovo razmotriti njihovu terapiju održavanja.

Deca mlađa od 12 godina: Terapija održavanja i terapija akutnih pogoršanja astme lekom AirBuFo Forspiro se ne preporučuje kod dece.

HOBP (hronična opstruktivna bolest pluća)

Preporučene doze:

Odrasli: 2 inhalacije dva puta dnevno.

Opšte informacije

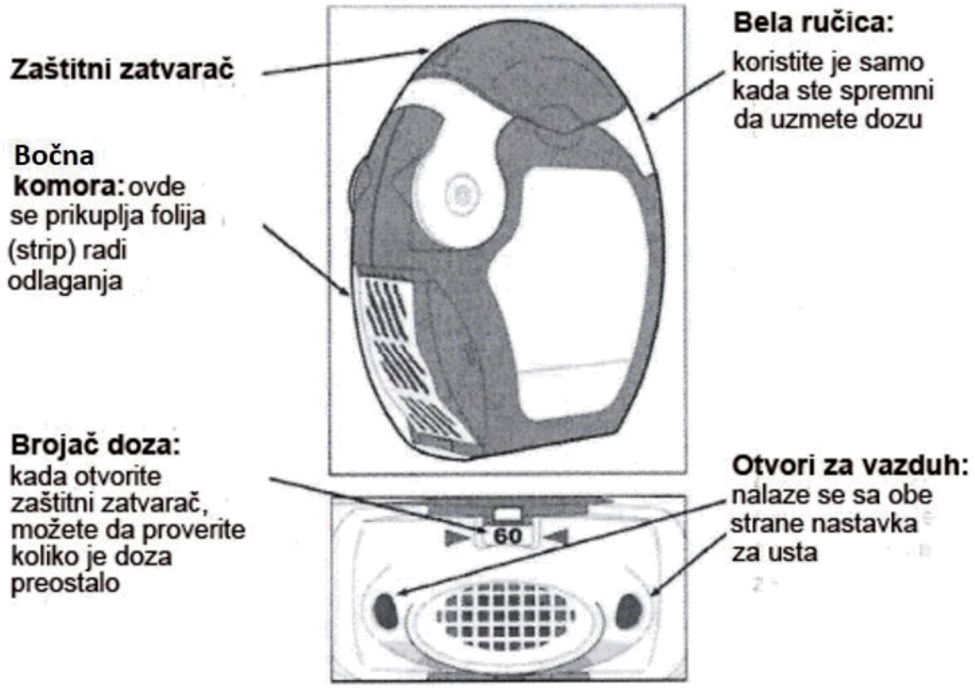
Posebne grupe pacijenata:
Nema posebnih zahteva za doziranje kod starijih pacijenata. Nema dostupnih podataka o primeni leka AirBuFo Forspiro kod pacijenata sa oštećenom funkcijom jetre ili bubrega. S obzirom na to da se budesonid i formoterol prvenstveno eliminišu metabolizmom u jetri, povećana izloženost može se očekivati kod pacijenata sa teškom cirozom jetre.

Način primene

Uputstvo za upotrebu:
Pacijentima treba pokazati kako da koriste inhalator leka AirBuFo Forspiro, a ispravnost upotrebe treba redovno proveravati.

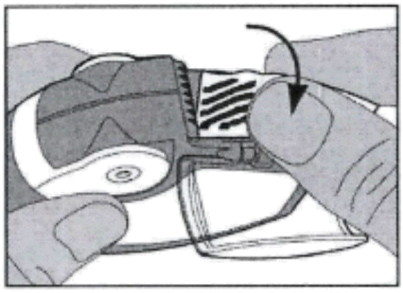
Inhalator sadrži 60 doza leka u obliku praška koji se nalazi u namotanoj foliji (stripu). Na foliji je označen broj doza koji pokazuje koliko je doza preostalo, a odbrojava se od 60 do 0. Dolaskom na poslednjih 10 doza, brojevi će se nalaziti na crvenoj pozadini.

Inhalator nije moguće ponovno napuniti – kada se isprazni, treba ga odbaciti i zameniti novim.



Pre korišćenja inhalatora

- Otvorite providna vratanca bočne komore.
- Foliju (strip) treba odstraniti iz bočne komore tako što se pažljivo otcepi cela širina stripa pomoću „rezača" na bočnoj komori kako je u nastavku prikazana. Strip se **ne sme povlačiti.**



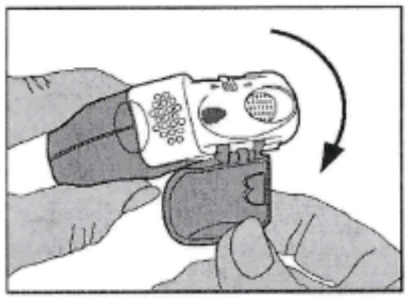
- Vratanca bočne komore treba zatvoriti, a iskorišćeni strip odbaciti.

Napomena: kako se inhalator bude koristio, bočna komora će se postepeno puniti iskorišćenom folijom (stripom). Folija (strip) sa **crnim prugama ne sadrži lek.** Nakon nekog vremena, u bočnoj komori će se pojaviti i delovi folije (stripa) koji su označeni brojevima. U bočnoj komori **ne sme biti više od 2 odsečka folije (stripa),** jer to može da zaglavi inhalator. Strip se mora pažljivo otkinuti kao što je prethodno prikazano, i odložiti na siguran način.

Korišćenje inhalatora

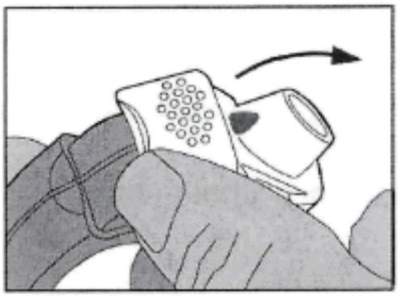
Inhalator treba držati u rukama, kao što je prikazano na slikama.

1. Otvoriti inhalator



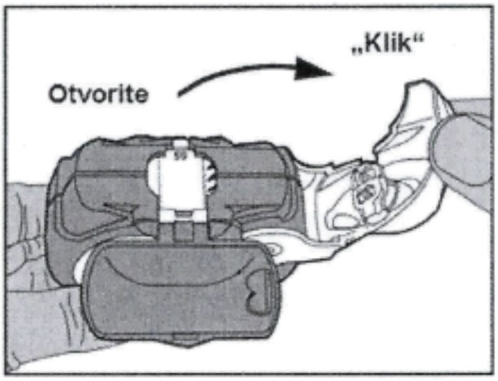
- Zaštitni **zatvarač treba otvoriti prema dole** kako bi se prikazao nastavak za usta.
- Neophodno je proveriti brojač doza kako bi se videlo koliko je doza preostalo.

2. Priprema doze

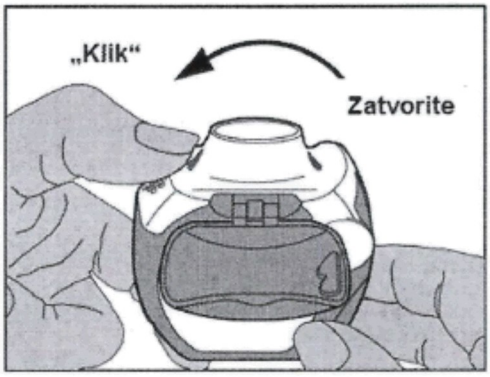


Podignuti ivicu bele ručice. Bočna komora mora biti zatvorena.

Napomena: belom ručicom se sme rukovati samo kada je pacijent spreman da inhalira dozu leka. Ako pacijent nepotrebno podigne belu ručicu, uzaludno će potrošiti dozu leka.



- **Otvoriti: belu ručicu treba podignuti do kraja**, sve **dok se ne čuje „klik“.** Time se nova doza postavlja u položaj za primenu, a njen broj je vidljiv na vrhu.



- **Zatvoriti:** nakon toga **treba u potpunosti zatvoriti belu ručicu** tako da se čuje „**klik“** i time se ona vraća u svoj početni položaj. Inhalator je sada spreman za primenu.

3. Inhalacija doze

- Bez dodirivanja nastavka za usta inhalatora, pacijent treba da izdahne koliko god može. **Nikada se ne sme izdahnuti direktno u** inhalator, jer to može da utiče na veličinu doze.
- Inhalator mora da se drži vodoravno sa **zaštitnim zatvaračem usmerenim prema dole**.
- Usnama treba čvrsto obuhvatiti nastavak za usta.
- Pacijent mora da ravnomerno i duboko udahne kroz inhalator, a ne kroz nos.



- Inhalator treba odmaknuti od usta, a **dah treba zadržati 5-10 sekundi** ili koliko god je moguće, bez izazivanja nelagodnosti.
- Nakon toga pacijent treba polako da izdahne, **ali ne u inhalator.**
- Zaštitni zatvarač treba zatvoriti preko nastavka za usta.
- Usta se moraju isprati vodom, koju nakon toga treba ispljunuti. To može da pomogne u sprečavanju razvoja gljivične infekcije u ustima, kao i promuklosti.

Čišćenje

- Spoljašnji deo nastavka za usta treba obrisati čistom i suvom maramicom, ako je potrebno.
- Inhalator se ne sme rastavljati radi čišćenja ili zbog nekog drugog razloga!
- Delovi inhalatora se ne smeju čistiti vodom ili vlažnim maramicama, jer vlaga može uticati na dozu leka!

- Igle ili drugi oštri predmeti se nikada ne smeju uvoditi u nastavak za usta, ili bilo koji drugi deo, jer to može oštetiti inhalator!

4.3. Kontraindikacije

Preosetljivost na aktivne supstance ili na bilo koju od pomoćnih supstanci navedenih u odeljku 6.1.

4.4. Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka

Preporučuje se postepeno smanjivanje doze pri prekidu lečenja. Uzimanje leka se ne sme naglo prekinuti.

Ukoliko pacijenti smatraju da je terapija neefikasna ili prekorače najveću preporučenu dozu leka AirBuFo Forspiro, moraju se obratiti lekaru (videti odeljak 4.2). Iznenadno i progresivno pogoršanje kontrole astme ili HOBP-a potencijalno je opasno po život, pa pacijent mora biti podvrgnut hitnoj medicinskoj proceni. U tom stanju se mora razmotriti potreba za pojačanom terapijom kortikosteroidima, na primer terapijom oralnim kortikosteroidima, ili lečenjem antibioticima ako je prisutna infekcija.

Pacijentima se mora savetovati da uvek imaju kod sebe inhalator za hitnu simptomatsku terapiju dostupan u svako doba, bilo lek AirBuFo Forspiro (za pacijente koji uzimaju lek AirBuFo Forspiro kao terapiju održavanja i terapiju akutnih pogoršanja astme), ili poseban bronhodilatator brzog dejstva (za sve pacijente koji uzimaju lek AirBuFo Forspiro samo kao terapiju održavanja).

Pacijenti se moraju podsetiti da svoju dozu održavanja lekom AirBuFo Forspiro uzimaju kao što im je propisano, čak i kada nemaju simptome. Profilaktička upotreba leka AirBuFo Forspiro, npr. pre vežbanja, nije ispitana. Inhalacije leka AirBuFo Forspiro za terapiju akutnih pogoršanja astme potrebno je uzeti kao odgovor na simptome astme, ali one nisu namenjene za redovnu profilaksu, npr. pre vežbanja. Za te svrhe mora se razmotriti korišćenje posebnih bronhodilatatora brzog dejstva.

Kada je jednom postignuta kontrola simptoma astme, može se razmotriti postupno smanjivanje doze leka AirBuFo Forspiro. Važno je redovno pregledati pacijente za vreme skidanja sa terapije. Potrebno je koristiti najmanju efektivnu dozu leka AirBuFo Forspiro (videti odeljak 4.2).

Pacijenti ne smeju da započinju terapiju lekom AirBuFo Forspiro tokom egzacerbacije ili ako imaju značajno ili akutno pogoršanje simptoma astme.

Ozbiljna neželjena dejstva povezana sa astmom i egzacerbacije mogu se pojaviti tokom terapije lekom AirBuFo Forspiro. Pacijente treba savetovati da nastave lečenje, ali da zatraže savet lekara ako nije postignuta zadovoljavajuća kontrola simptoma astme ili se simptomi pogoršaju nakon početka primene leka AirBuFo Forspiro.

Nema dostupnih podataka iz kliničkih ispitivanja za kombinaciju budesonid/ formoterol-fumarat, dihidrat kod pacijenata sa HOBP-om koji imaju FEV_1 >50% od predviđene normalne vrednosti (pre primene bronhodilatatora) i FEV_1 <70% od predviđene normalne vrednosti (nakon primene bronhodilatatora) (videti odeljak 5.1).

Kao i pri terapiji drugim lekovima za inhalaciju, može doći do paradoksalnog bronhospazma, pri čemu se odmah nakon doziranja pojačavaju zviždanje u plućima i nedostatak daha. Ukoliko pacijent oseti paradoksalni bronhospazam, upotreba leka AirBuFo Forspiro se mora odmah prekinuti, te ponovo proceniti stanje pacijenta, i po potrebi treba uvesti drugu terapiju. Paradoksalni bronhospazam reaguje na inhalacionu primenu bronhodilatatora brzog dejstva i mora se odmah lečiti (videti odeljak 4.8).

Sistemska dejstva mogu se javiti prilikom inhalacione primene bilo kog kortikosteroida, posebno prilikom primene velikih doza propisanih tokom dužeg vremenskog perioda. Mnogo je manja verovatnoća pojave navedenih dejstava kod inhalacione primene nego pri oralnoj upotrebi kortikosteroida. Moguća sistemska dejstva uključuju Kušingov sindrom, Kušingoidne karakteristike, supresiju nadbubrežne žlezde, zastoj u rastu kod dece i adolescenata, smanjenje mineralne gustine kostiju, kataraktu i glaukom i ređe različita psihološka ili bihejvioralna dejstva, uključujući psihomotornu hiperaktivnost, poremećaje spavanja, anksioznost, depresiju ili agresivnost (pogotovo kod dece) (videti odeljak 4.8).

O mogućim uticajima na gustinu kostiju mora se voditi računa posebno kod pacijenata koji duže vreme uzimaju velike doze, a istovremeno imaju faktore rizika za razvoj osteoporoze. Dugotrajna klinička ispitivanja sa budesonidom za inhalacionu primenu kod dece sa primenjenom prosečnom dnevnom dozom od 400 mikrograma (odmerena doza) ili kod odraslih sa primenjenom dnevnom dozom od 800 mikrograma (odmerena doza) nisu pokazala bilo kakve značajne uticaje na mineralnu gustinu kostiju. Nema podataka koje se odnose na uticaje većih doza budesonida/ formoterola.

Ukoliko postoji bilo koji razlog za pretpostavku da je prethodno korišćena terapija sistemskim kortikosteroidima oštetila funkciju nadbubrežne žlezde, potreban je oprez pri prelasku pacijenata na terapiju lekom AirBuFo Forspiro.

Usled koristi terapije inhalacionim budesonidom obično se smanjuje potreba za oralnim steroidima na najmanju moguću meru, ali pacijentima koji se prevode sa oralnih kortikosteroida još izvesno vreme preti opasnost od narušene adrenalne rezerve. Posle prestanka uzimanja oralnih kortikosteroida potrebno je značajno vreme da dođe do oporavka, tako da pacijenti zavisni od oralnih steroida koji prelaze na budesonide za inhalacionu primenu mogu imati oštećenje funkcije nadbubrežne žlezde u dužem vremenskom periodu. U takvim uslovima funkcija osovine hipotalamus-hipofiza-nadbubrežna žlezda se mora redovno pratiti.

Produžena terapija velikim dozama kortikosteroida za inhalacionu primenu, posebno dozama većim od preporučenih, takođe može da dovede do klinički značajne supresije nadbubrežne žlezde. Iz tog razloga, neophodno je razmotriti uvođenje dodatnog sistemskog kortikosteroida tokom perioda povećanog stresa za organizam kao što su teške infekcije ili hirurške intervencije. Naglo smanjenje doze steroida može izazvati akutnu krizu nadbubrežnih žlezda. Simptomi i znaci koji se mogu videti u akutnoj krizi nadbubrežnih žlezda mogu biti nejasni, ali mogu uključivati anoreksiju, bol u abdomenu, gubitak telesne mase, umor, glavobolju, mučninu, povraćanje, smanjen stepen svesti, konvulzije, hipotenziju i hipoglikemiju.

Lečenje dodatnim sistemskim steroidima ili budesonidom za inhalacionu primenu ne treba da se naglo prekida.

Za vreme prelaza sa oralne terapije na lek AirBuFo Forspiro, doći će do uopšteno slabijeg sistemskog delovanja steroida, što može da dovede do pojave simptoma alergije ili artiritsa poput rinitisa, ekcema i bolova u mišićima i zglobovima.

Za ta stanja mora se započeti specifična terapija. Treba posumnjati na opšte nedovoljno glukokortikosteroidno dejstvo ukoliko se, u retkim slučajevima, pojave simptomi poput umora, glavobolje, mučnine i povraćanja. U tim slučajevima ponekad je potrebno privremeno povećanje doze oralnih glukokortikosteroida.

Kako bi se smanjio rizik nastanka orofaringalne kandidijaze (videti odeljak 4.8), pacijent se mora posavetovati da ispira usta vodom nakon inhaliranja doze održavanja. Ako se pojavi orofaringealna kandidijaza, pacijenti takođe treba da ispiraju usta vodom nakon inhaliranja po potrebi.

Istovremeno lečenje sa itrakonazolom i ritonavirom ili nekim drugim snažnim inhibitorima CYP3A4 mora se izbegavati (videti odeljak 4.5). Ako to nije moguće, vremenski razmak između primene lekova koji stupaju u interakciju mora biti što je moguće duži. Kod pacijenata koji uzimaju jake inhibitore CYP3A4, ne preporučuje se primena leka AirBuFo Forspiro u terapiji održavanja i terapiji akutnih pogoršanja astme.

Očekuje se da će istovremena primena inhibitora CYP3A, uključujući lekove koji sadrže kobicistat, povećati rizik od sistemskih neželjenih dejstava. Kombinovanu primenu treba izbegavati, osim kada korist prevazilazi povećani rizik od sistemskih neželjenih dejstava kortikosteroida.

Lek AirBuFo Forspiro se mora primenjivati sa oprezom kod pacijenata sa tireotoksikozom, feohromocitomom, dijabetes melitusom, nelečenom hipokalemijom, hipertrofičnom opstruktivnom kardiomiopatijom, idiopatskom subvalvularnom stenozom aorte, teškom hipertenzijom, aneurizmom ili drugim teškim kardiovaskularnim poremećajima, kao što su ishemijska bolest srca, tahiaritmije ili teška srčana insuficijencija.

Potreban je oprez u lečenju pacijenata sa produženim QTc-intervalom. Formoterol sam po sebi može da produži QTc-interval.

Potrebu i dozu kortikosteroida za inhalacionu primenu mora se ponovo proceniti kod pacijenata sa aktivnom ili latentnom tuberkulozom pluća, gljivičnim ili virusnim infekcijama disajnih puteva.

Velike doze beta-2 agonista adrenergičkih receptora mogu izazvati potencijalno ozbiljnu hipokalemiju. Istovremeno lečenje beta-2 agonistima adrenergičkih receptora i lekovima koji mogu da uzrokuju hipokalemiju ili pojačaju hipokalemijsko dejstvo, npr. derivatima ksantina, steroidima i diureticima, može doprineti mogućem hipokalemijskom dejstvu beta-2 agonista adrenergičkih receptora. Poseban oprez se preporučuje kod nestabilne astme gde varira upotreba bronhodilatatora za hitno simptomatsko lečenje, u akutnoj teškoj astmi jer postojeći rizik može povećati hipoksiju, i u drugim stanjima kada je veća verovatnoća nastanka hipokalemije. U tim stanjima preporučuje se praćenje koncentracije kalijuma u serumu.

Kao i u slučaju svih beta-2 agonista adrenergičkih receptora, kod pacijenata sa dijabetes melitusom potrebno je razmotriti dodatnu kontrolu koncentracije glukoze u krvi.

Poremećaj vida
Prilikom sistemske i lokalne upotrebe kortikosteroida moguća je pojava poremećaja vida. Ako pacijent ima simptome kao što su zamućen vid ili neke druge poremećaje vida, treba razmotriti potrebu da se uputi oftalmologu radi procene mogućih uzroka, koji mogu uključivati kataraktu, glaukom ili retke bolesti kao što je centralna serozna horioretinopatija (engl. *central serious chorioretinopathy* - CSCR) koja je zabeležena nakon sistemske i lokalne upotrebe kortikosteroida.

Lek AirBuFo Forspiro sadrži laktozu, monohidrat (4,4 mg po inhalaciji). Ta količina obično ne izaziva probleme kod osoba koje ne podnose laktozu.

Pomoćna supstanca laktoza, monohidrat sadrži malu količinu mlečnih proteina, koji mogu izazvati alergijske reakcije.

Pedijatrijska populacija
Preporučije se redovno praćenje visine dece koja primaju kortikosteroide za inhalacionu primenu tokom dužeg vremenskog perioda. Ukoliko je rast usporen, treba preispitati terapiju u cilju smanjenja doza kortikosteroida za inhalacionu primenu ukoliko je to moguće, na najmanju dozu kojom se postiže efektivna kontrola astme. Korist od kortikosteroidne terapije, kao i mogući rizici od supresije rasta moraju se pažljivo proceniti. Pored toga, potrebno je razmotriti upućivanje pacijenta dečijem pulmologu.

Ograničeni podaci iz dugotrajnih kliničkih studija ukazuju da će većina dece i adolescenata lečenih budesonidom za inhalacionu primenu na kraju dostići normalnu visinu u odraslom dobu. Međutim, zabeleženo je početno malo, ali prolazno usporavanje rasta (približno 1 cm). To se obično događa u prvoj godini lečenja.

Pneumonija kod pacijenata sa HOBP
Kod pacijenata sa HOBP-om koji su primali kortikosteroide za inhalacionu primenu zabeleženo je povećanje incidence pneumonije, uključujući pneumoniju koja je zahtevala bolničko lečenje. Postoje neki pokazatelji povećanog rizika od pneumonije sa povećanjem doze steroida, ali to se nije uverljivo dokazalo u svim ispitivanjima.

Ne postoje uverljivi klinički dokazi o razlikama u stepenu rizika za pneumoniju između pojedinih kortikosteroida za inhalacionu primenu unutar klase tih lekova.

Lekari moraju da pažljivo prate mogući razvoj pneumonije kod pacijenata sa HOBP-om, s obzirom na to da se kliničke manifestacije tih infekcija podudaraju sa simptomima egzacerbacije HOBP-a.

Faktori rizika za pneumoniju kod pacijenata sa s HOBP-om uključuju aktivne pušače, starije životno doba, mali indeks telesne mase (BMI) i težak oblik HOBP-a.

4.5. Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija

Farmakokinetičke interakcije

Snažni inhibitori CYP3A4 (npr. ketokonazol, itrakonazol, vorikonazol, posakonazol, klaritromicin, telitromicin, nefazodon i inhibitori HIV proteaze) verovatno će značajno povećati koncentraciju budesonida u plazmi, pa istovremenu primenu treba izbegavati. Ukoliko to nije moguće, neophodno je produžiti vremenski interval između primene inhibitora i budesonida što je duže moguće (videti odeljak 4.4). Kod pacijenata koji koriste snažne inhibitore CYP3A4 ne preporučuje se primena leka AirBuFo Forspiro u terapiji održavanja i terapiji akutnih pogoršanja astme.

Snažan inhibitor CYP3A4, ketokonazol, 200 mg jednom dnevno, povećava koncentraciju istovremeno oralno primenjenog budesonida u plazmi (jednokratna doza od 3 mg) u proseku šest puta. Kada je ketokonazol bio primenjen 12 sati nakon primene budesonida, koncentracija se povećala u proseku za samo tri puta, što ukazuje da produženje intervala između primene budesonida i ketokonazola može da redukuje povećanje koncentracije budesonida u plazmi. Ograničeni podaci o ovoj interakciji velikih doza budesonida za inhalacionu primenu upućuju da može doći do značajnog povećanja koncentracija u plazmi (u proseku četiri puta) ako se itrakonazol u dozi od 200 mg jednom dnevno, istovremeno primenjuje sa budesonidom za inhalacionu primenu (pojedinačna doza od 1000 mikrograma).

Farmakodinamske interakcije
Beta-adrenergički blokatori mogu oslabiti ili inhibirati dejstvo formoterola. Lek AirBuFo Forspiro se zato ne sme davati zajedno sa beta-adrenergičkim blokatorima (uključujući i kapi za oči), ako za to ne postoje jasni opravdani razlozi.

Istovremena primena sa hinidinom, dizopiramidom, prokainamidom, fenotiazinima, antihistaminicima (terfenadin) i tricikličkim antidepresivima može produžiti QTc-interval i povećati rizik od ventrikularnih aritmija.

Osim toga, L-Dopa, L-tiroksin, oksitocin i alkohol mogu da oslabe toleranciju srca na beta-2 simpatomimetike.

Istovremena terapija inhibitorima monoaminooksidaze, uključujući lekove sličnih osobina poput furazolidona i prokarbazina mogu pojačati hipertenzivne reakcije.

Postoji povećani rizik od aritmija kod pacijenata koji primaju istovremeno anesteziju halogenovanim ugljovodonicima.

Istovremena primena drugih beta-adrenergičkih i antiholinergičkih lekova potencijalno može imati aditivno bronhodilatatorno dejstvo.

Hipokalemija može povećati sklonost ka aritmijama kod pacijenata koji se leče glikozidima digitalisa.

Hipokalemija može biti rezultat lečenja beta-2 agonistima i može biti potencirana istovremenim lečenjem sa derivatima ksantina, kortikosteroidima i diureticima (videti odeljak 4.4).

Nije zabeležena interakcija budesonida i formoterola sa drugim lekovima koji se koriste u lečenju astme.

Pedijatrijska populacija
Ispitivanja interakcija sprovedena su samo kod odraslih.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća
Nema dostupnih kliničkih podataka o trudnoćama izloženim kombinaciji budesonid/formoterol ili istovremenoj terapiji formoterolom i budesonidom. Podaci iz studija embriofetalnog razvoja na pacovima nisu ukazali na dodatna dejstva pri primeni ove kombinacije.
Nema odgovarajućih podataka o upotrebi formoterola kod trudnica. Prema rezultatima ispitivanja na životinjama formoterol je pri veoma velikoj sistemskoj izloženosti imao štetnih uticaja na reprodukciju (videti odeljak 5.3).

Podaci dobijeni iz približno 2000 izloženih trudnoća ne ukazuju na povećani rizik od teratogenog dejstva povezan sa primenom budesonida za inhalacionu primenu. Rezultati ispitivanja na životinjama su pokazali da glukokortikosteroidi izazivaju malformacije (videti odeljak 5.3). Kod čoveka pri preporučenim dozama to dejstvo verovatno nije relevantno.
U ispitivanjima na životinjama takođe je utvrđen uticaj povećanog prenatalnog davanja glukokortikosteroida na povećane rizike od intrauterinog zastojanja u rastu, kardiovaskularnih bolesti kod odraslih i trajnih promena gustine glukokortikoidnih receptora, aktivnosti neurotransmitera i ponašanja pri izloženosti dozama manjih od teratogenog raspona doza.

Lek AirBuFo Forspiro se sme koristiti tokom trudnoće samo onda kada očekivana korist veća od mogućih rizika. U tom slučaju treba primeniti najmanju dozu budesonida koja je potrebna za održavanje odgovarajuće kontrole astme.

Dojenje
Budesonid se izlučuje u majčino mleko. Međutim, pri terapijskim dozama ne očekuju se uticaj na odojče. Nije poznato da li se formoterol izlučuje u majčino mleko kod ljudi. Kod pacova, mala količina formoterola otkrivene su u mleku ženki. Primena leka AirBuFo Forspiro kod žena koje doje se sme razmotriti samo ako je očekivana korist za majku veća nego bilo kakav mogući rizik za dete.

Plodnost
Nema dostupnih podataka o mogućem uticaju budesonida na plodnost. Reproduktivne studije na životinjama sa formoterolom su pokazale u izvesnoj meri smanjenu plodnost kod mužjaka pacova pri velikoj sistemskoj izloženosti (videti odeljak 5.3).

4.7. Uticaj leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama

Lek AirBuFo Forspiro nema ili ima zanemarljiv uticaj na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama.

4.8. Neželjena dejstva

Budući da lek AirBuFo Forspiro sadrži i budesonid i formoterol, mogu se očekivati ista neželjena dejstva koja su primećena za ove pojedinačne supstance. Nije primećeno povećanje incidence neželjenih dejstava nakon istovremene primene ove dve supstance. Najčešća neželjena dejstva su farmakološki predvidive neželjene reakcije terapije beta-2 agonistima adrenoreceptora, kao što su tremor i palpitacije. One su uglavnom blage i obično nestaju unutar nekoliko dana terapije.

Neželjene reakcije koje su povezane sa upotrebom formoterola ili budesonida, navedene su u nastavku i to po klasama sistema organa i učestalosti. Učestalost je definisana kao: veoma često (≥ 1/10); često (≥ 1/100 do < 1/10); povremeno (≥ 1/1000 do < 1/100); retko (≥1/10000 do < 1/1000); veoma retko (<1/10000); nepoznato (ne može se proceniti na osnovu dostupnih podataka).
Učestalosti su izvedene iz podataka prikupljenih u kliničkim ispitivanjima. Učestalost neželjenih dejstava u grupi koja je koristila placebo nije uzeta u obzir.

Tabela 1

Klasa sistema organa	**Učestalost**	**Neželjene reakcije**
Infekcije i infestacije	Često	Kandidijaza orofarinksa, pneumonija (kod pacijenata sa HOBP-om)
Poremećaji imunskog sistema	Retko	Trenutne i odložene reakcije preosetljivosti, npr. egzantem, urtikarija, svrab, dermatitis, angioedem i anafilaktička reakcija
Endokrini poremećaji	Veoma retko	Kušingov sindrom, supresija nadbubrežne žlezde, usporenje rasta, smanjenje mineralne gustine kostiju
Poremećaji metabolizma i ishrane	Retko	Hipokalemija
	Veoma retko	Hiperglikemija
Psihijatrijski poremećaji	Povremeno	Agresivnost, psihomotorna hiperaktivnost, anksioznost, poremećaji spavanja
	Veoma retko	Depresija, poremećaji ponašanja (uglavnom kod dece)
Poremećaji nervnog sistema	Često	Glavobolja, tremor
	Povremeno	Vrtoglavica
	Veoma retko	Poremećaji ukusa
Poremećaji oka	Povremeno	Zamućen vid (takođe videti odeljak 4.4)
	Veoma retko	Katarakta i glaukom
Kardiološki poremećaji	Često	Palpitacije
	Povremeno	Tahikardija
	Retko	Srčane aritmije, npr. atrijalna fibrilacija, supraventrikularna tahikardija, ekstrasistole
	Veoma retko	Angina pektoris, produženje QTc-intervala
Vaskularni poremećaji	Veoma retko	Promenjivi krvni pritisak
Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji	Često	Blaga iritacija grla, kašalj, disfonija uključujući promuklost

	Retko	Bronhospazam
Gastrointestinalni poremećaji	Povremeno	Mučnina
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	Povremeno	Modrice
Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva	Povremeno	Grčevi mišića

Opis odabranih neželjenih reakcija

Do nastanka kandidijaze u orofarinksu može doći usled nakupljanja leka u ustima. Treba savetovati pacijentima da isperu usta vodom nakon svake doze u terapiji održavanja kako bi smanjili rizik. Kandidijaza orofarinksa obično reaguje na lokalnu upotrebu antimikotika bez potrebe za prekidom inhalacione primene kortikosteroida. Ukoliko se pojavi kandidijaza orofarinksa, pacijenti treba da isperu usta vodom i nakon inhalacija po potrebi.

Kao i sa drugom inhalacionom terapijom, paradoksalni bronhospazam može da nastupi veoma retko, kod najviše 1 na 10000 pacijenata, sa trenutnim pojačanjem zviždanja u plućima i nedostatkom vazduha nakon primene doze leka. Paradoksalni bronhospazam reaguje na inhalacionu primenu bronhodilatatora brzog dejstva, i mora se odmah lečiti. Neophodno je odmah prekinuti primenu leka AirBuFo Forspiro, pacijenta je potrebno pregledati i po potrebi primeniti i neka druga terapija (videti odeljak 4.4).

Pri primeni kortikosteroida za inhalacionu primenu može takođe doći do pojave sistemskih dejstava, posebno ako se propisuju velike doze tokom dugog vremenskog perioda. Mnogo je manja verovatnoća pojave tih dejstava nego kod primene oralnih kortikosteroida. Moguća sistemska dejstva uključuju pojavu Kušingovog sindroma, Kušingoidne karakteristike, supresiju nadbubrežne žlezde, zaostajanja u rastu kod dece i adolescenata, smanjenje mineralne gustine kostiju, kataraktu i glaukom. Takođe se mogu pojaviti povećana podložnost infekcijama i smanjenje sposobnosti organizma da se prilagodi stresu koji se javi.

Dejstva verovatno zavise od primenjene doze, vremena izloženosti, istovremene i prethodne upotrebe steroidima i individualne osetljivosti.

Terapija beta-2 agonistima adrenoreceptora može da dovede do povećane koncentracije insulina, slobodnih masnih kiselina, glicerola i ketonskih tela u krvi.

Pedijatrijska populacija

Preporučuje se redovno praćenje visine dece koja se dugotrajno leče kortikosteroidima za inhalacionu primenu (videti odeljak 4.4).

Prijavljivanje neželjenih reakcija

Prijavljivanje sumnji na neželjene reakcije posle dobijanja dozvole za lek je važno. Time se omogućava kontinuirano praćenje odnosa koristi i rizika leka. Zdravstveni radnici treba da prijave svaku sumnju na neželjene reakcije na ovaj lek Agenciji za lekove i medicinska sredstva Srbije (ALIMS):

Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije
Nacionalni centar za farmakovigilancu
Vojvode Stepe 458, 11221 Beograd
Republika Srbija fax: +381 (0)11 39 51
131 website: www.alims.gov.rs e-mail:
nezeljene.reakcije@alims.gov.rs

4.9. Predoziranje

Predoziranje formoterolom verovatno bi izazvalo dejstva tipična za beta-2 agoniste adrenoreceptora: tremor, glavobolju, palpitacije. U izolovanim slučajevima prijavljeni su simptomi tahikardije, hiperglikemije, hipokalemije, produženog QTc-intervala, aritmije, mučnine i povraćanja. Može biti indikovana simptomatska i suportivna terapija. Doza od 90 mikrograma primenjena tokom 3 sata kod pacijenata sa akutnom bronhijalnom opstrukcijom nije dovela do bezbednosnih problema.
Akutno predoziranje budesonidom, čak i veoma velikim dozama, ne treba očekivati kao klinički problem.

Kada se hronično koristi u veoma velikim dozama, mogu se pojaviti sistemska dejstva glukokortikosteroida poput hiperkorticizma i supresije nadbubrežne žlezde.

Ako terapija lekom AirBuFo Forspiro mora da se obustavi zbog predoziranja formoterolom, mora se razmotriti primena odgovarajućeg kortikosteroida za inhalacionu primenu.

5. FARMAKOLOŠKI PODACI

5.1. Farmakodinamski podaci

Farmakoterapijska grupa: Lekovi koji se primenjuju u opstruktivnim bolestima disajnih puteva; Adrenergici, inhalacioni.

ATC šifra: R03AK07

Mehanizam dejstva i farmakodinamska dejstva
Ovaj lek sadrži formoterol i budesonid, koji imaju različite načine delovanja i koji pokazuju aditivne efekte u pogledu smanjenja egzacerbacije astme. Posebna svojstva formoterola i budesonida omogućavaju da se kombinacija oba leka upotrebljava ili u terapiji održavanja i terapiji akutnih pogoršanja astme, ili kao terapija održavanja astme.

Budesonid
Budesonid je glukokortikosteroid koji pri inhalaciji ima dozno-zavisno antiinflamatorno delovanje na disajne puteve, što dovodi do ublažavanja simptoma i manjeg broja egzacerbacija astme. Budesonid primenjen inhalacijom ima manje teških neželjenih dejstava od sistemskih kortikosteroida. Tačan mehanizam odgovoran za antiinflamatorno dejstvo glukokortikosteroida nije poznat.

Formoterol
Formoterol je selektivni beta-2 agonista adrenoreceptora koji pri inhalaciji izaziva brzu i dugotrajnu relaksaciju glatkih mišića bronhija kod pacijenata sa reverzibilnom opstrukcijom disajnih puteva. Bronhodilatatorno dejstvo je dozno-zavisno, a dejstvo nastupa u okviru 1 do 3 minuta. Trajanje dejstva je najmanje 12 sati nakon primene pojedinačne doze.

Klinička efikasnost i bezbednost

Astma

Klinička efikasnost kombinovanja formoterola i budesonida u terapiji održavanja
Klinička ispitivanja kod odraslih su pokazala da dodavanje formoterola budesonidu smanjuje simptome astme i poboljšava funkciju pluća, kao i da smanjuje egzacerbacije. Tokom kliničkih ispitivanja u trajanju od 12 nedelja efekat kombinacije budesonida i formoterola na funkciju pluća bio je jednak efektu slobodnog kombinovanja formoterola i budesonida i bio je veći od uticaja samog budesonida. U svim lečenim grupama su po potrebi korišćeni kratkodelujući beta-2 agonisti adrenoreceptora. Nije bilo znakova smanjenja antiastmatičnog dejstva tokom vremena.

Sprovedene su dve studije kod pedijatrijske populacije u trajanju od 12 nedelja u kojima je 265 dece uzrasta od 6 do 11 godina bilo na terapiji kombinacijom budesonida i formoterola u dozi održavanja (2 inhalacije od 80 mikrograma/4,5 mikrograma po inhalaciji dva puta dnevno) i kratkodelujućim agonistom beta-2 adrenoreceptora po potrebi. U obe studije, funkcija pluća bila je poboljšana, a terapija je dobro podnošena u poređenju sa odgovarajućom dozom budesonida kada je primenjen samostalno.

Klinička efikasnost kombinacije budesonida i formoterola u terapiji održavanja i terapiji akutnih pogoršanja astme
Ukupno 12076 pacijenata sa astmom je bilo uključeno u 5 dvostruko-slepih studija efikasnosti i bezbednosti (od kojih je 4447 randomizovano na lečenje kombinacijom budesonida i formoterola u terapiji održavanja i terapiji akutnih pogoršanja astme) u trajanju 6 ili 12 meseci.
Bilo je potrebno da pacijenti imaju simptome uprkos primeni inhalacionih glukokortikosteroida.

Primena kombinacije budesonida i formoterola u terapiji održavanja i terapiji akutnog pogoršanja omogućila je statistički i klinički značajno smanjenje teških egzacerbacija pri poređenju svih 5 studija. To uključuje poređenje kombinacije budesonida i formoterola u većoj dozi održavanja sa terbutalinom primenjenim u akutnom pogoršanju (ispitivanje 735) i kombinacije budesonida i formoterola u istoj dozi održavanja primenjenog bilo sa formoterolom ili terbutalinom u akutnim pogoršanjima (ispitivanje 734) (Tabela 2). U ispitivanju 735, funkcija pluća, kontrola simptoma i upotreba leka u akutnom pogoršanju je slična u svim lečenim grupama. U ispitivanju 734, simptomi i upotreba leka u akutnom pogoršanju su smanjeni, a funkcija pluća je poboljšana, u poređenju sa lečenjem sa oba komparatora. Sveukupno u 5 studija, pacijenti koji su primali kombinaciju budesonida i formoterola za održavanje i za lečenje akutnog pogoršanja, prosečno 57% dana nisu koristili lekove za inhalaciju za akutno olakšanje simptoma. Nije bilo znakova razvoja tolerancije tokom vremena.

Tabela 2 Pregled teških egzacerbacija u kliničkim ispitivanjima

Ispitivanje br. Trajanje	**Lečene grupe**	**N**	**Teške egzacerbacije[a]**	
			Događaji	**Događaji/ pacijent godine**
Ispitivanje 735 6 meseci	**Budesonid/formoterol 160/4,5 mikrograma dvaput dnevno + po potrebi**	**1103**	**125**	**0,23[b]**
	Budesonid/formoterol 320/9 mikrograma dvaput dnevno + terbutalin 0,4 mg po potrebi	1099	173	0,32
	Salmeterol/flutikazon 2 x 25/125 mikrograma dvaput dnevno + terbutalin 0,4 mg po potrebi	1119	208	0,38
Ispitivanje 734 12 meseci	**Budesonid/formoterol 160/4,5 mikrograma dvaput dnevno + po potrebi**	**1107**	**194**	**0,19[b]**
	Budesonid/formoterol 160 /4,5 mikrograma dvaput dnevno + formoterol 4,5 mikrograma po potrebi	1137	296	0,29
	Budesonid/formoterol 160/4,5 mikrograma dvaput dnevno + terbutalin 0,4 mg ako je potrebno	1138	377	0,37

[a] Hospitalizacija /hitno ambulantno lečenje ili lečenje sa oralnim steroidima
[b] Smanjenje stope egzacerbacije je statistički značajno ($P < 0,01$) za obe komparativne grupe.

Komparabilna efikasnost i bezbednost kod adolescenata i odraslih prikazana je u 6 dvostruko slepih studija koja su se sastojala od 5 prethodno navedenih studija i dodatne studije u kojoj se koristila veća doza održavanja koja je iznosila 160/4,5 mikrograma, dve inhalacije dvaput dnevno. Navedene ocene zasnovane

su na ukupno 14385 pacijenata sa astmom od kojih su 1847 bili adolescenti. Broj pacijenata adolescenata koji su uzimali više od 8 inhalacija bar u jednom danu kao deo budesonid/formoterol terapije održavanja i terapije akutnih pogoršanja astme bio je ograničen i takva upotreba nije bila učestala.

U druge dve studije sa pacijentima koji su zahtevali medicinsku pomoć zbog akutnih simptoma astme, kombinacija budesonida i formoterola je omogućila brzo i efikasno olakšanje bronhokonstrikcije slično salbutamolu i formoterolu.

HOBP
U dve studije u trajanju od 12 meseci, kod pacijenata sa umerenom do teškom HOBP procenjivan je uticaj na funkciju pluća i stopu egzacerbacije (definisana kao lečenje oralnim steroidima i/ili lečenje antibioticima i/ili hospitalizacije). Kriterijum uključivanja za obe studije bio je FEV_1 <50% od predviđene normalne vrednosti (pre primene bronhodilatatora). Pri uključivanju u studije, medijana FEV1 bila je 42% od predviđene normalne vrednosti (nakon primene bronhodilatatora).

Srednji broj egzacerbacija godišnje (kao što je prethodno definisano) je bio značajno smanjen terapijom kombinacijom budesonida i formoterola, u poređenju sa terapijom samo formoterolom ili placebom (srednja stopa je 1,4 u poređenju sa 1,8-1,9 u grupi placebo/formoterol). Tokom 12 meseci prosečni broj dana lečenja oralnim kortikosteroidima/pacijentu neznatno je smanjen u grupi lečenoj kombinacijom budesonida i formoterola (7-8 dana/pacijentu/godini, u poređenju sa 11-12 i 9-12 dana u grupama samo sa placebom i formoterolom). Za promene u parametrima funkcije pluća, kao što je FEV_1, terapija kombinacijom budesonida i formoterola nije bila superiornija od terapije samim formoterolom.

5.2. Farmakokinetički podaci

Resorpcija
Pokazalo se da su fiksne kombinacije doza budesonida i formoterola i odgovarajuće monokomponente bioekvivalentni s obzirom na sistematsku izloženost budesonidu, odnosno formoterolu. Uprkos tome, malo povećanje supresije kortizola je primećeno nakon primene fiksne kombinacije doza u poređenju sa monokomponentama. Smatra se da razlika nema uticaja na kliničku bezbednost.

Nema dokaza o farmakokinetičkim interakcijama između budesonida i formoterola.

Farmakokinetički parametri budesonida i formoterola bili su uporedivi nakon što su primenjeni kao monokomponente ili kao fiksna kombinacija doza. Površina ispod krive (engl. *area under the curve*, AUC) budesonida bila je blago povećana, brzina resorpcije veća, a maksimalna koncentracija u plazmi veća nakon primene fiksne kombinacije. Maksimalna koncentracija formoterola u plazmi bila je slična nakon primene fiksne kombinacije. Budesonid primenjen inhalacijom se brzo resorbuje i maksimalna koncentracija u plazmi postiže se unutar 30 minuta nakon inhalacije. U ispitivanjima je prosečno deponovanje budesonida u plućima, nakon inhalacije praška inhalata pomoću inhalatora, iznosilo od 32% do 44% oslobođene doze. Sistemska bioraspoloživost iznosila je približno 49% oslobođene doze. Taloženje leka u plućima kod dece uzrasta od 6 do 16 godina u istom je rasponu kao ono kod odraslih za istu dozu. Odgovarajuće koncentracije leka u plazmi nisu određivane.

Formoterol primenjen inhalacijom brzo se resorbuje i maksimalna koncentracija u plazmi postiže se unutar 10 minuta nakon inhalacije. U ispitivanjima je prosečno taloženje formoterola u plućima, nakon inhalacije praška inhalata pomoću inhalatora, iznosilo od 28% do 49% oslobođene doze. Sistemska bioraspoloživost iznosila je otprilike 61% oslobođene doze.

Distribucija i biotransformacija
Vezivanje za proteine plazme iznosi približno 50% za formoterol i 90% za budesonid. Volumen distribucije formoterola iznosi oko 4 l/kg za formoterol i 3 l/kg za budesonid. Formoterol se inaktivira pomoću reakcija

konjugacije (stvaraju se aktivni O-demetilirani i deformilirani metaboliti, ali oni se uglavnom vide kao inaktivirani konjugati). Budesonid prolazi visok stepen biotransformacije (približno 90%) tokom prvog prolaza kroz jetru, i prelazi u metabolite sa malom glukokortikosteroidnom aktivnošću. Glukokortikosteroidna aktivnost glavnih metabolita, 6-beta-hidroksibudesonida i 16-alfahidroksiprednizolona, manja je od 1% aktivnosti budesonida. Nema naznaka za bilo kakve metaboličke interakcije ili reakcije istiskivanja između formoterola i budesonida.

Eliminacija
Najveći deo doze formoterola metaboliše se u jetri, i eliminiše putem bubrega. Nakon inhalacije, 8% do 13% oslobođene doze formoterola izlučuje se u nepromenjenom obliku urinom. Formoterol ima visok sistemski klirens (približno 1,4 l/min), a terminalno poluvreme eliminacije prosečno iznosi 17 sati.

Budesonid se eliminiše metabolizmom, prvenstveno se katalizuje enzimom CYP3A4. Metaboliti budesonida se izlučuju urinom u neizmenjenom ili konjugovanom obliku. Samo zanemarljiva količina nepromenjenog budesonida je otkrivena u urinu. Budesonid ima veliki sistemski klirens (približno 1,2 l/min), a poluvreme eliminacije iz plazme nakon intavenske primene iznosi prosečno 4 sata.
Nije poznato kakav je farmakokinetički profil budesonida i formoterola kod pacijenata sa oslabljenom funkcijom bubrega. Izloženost budesonidu i formoterolu može da bude povećana kod pacijenata sa oboljenjem jetre.

Linearnost/nelinearnost
Sistemska izloženost kako budesonidu tako i formoterolu u linearnoj je korelaciji sa primenjenom dozom.

5.3. Pretklinički podaci o bezbednosti leka

Toksičnost primećena u ispitivanjima budesonida i formoterola na životinjama, bilo da se primenjuju odvojeno ili u kombinaciji, bila je povezana sa prevelikom farmakološkom aktivnošću.

U reproduktivnim studijama na životinjama pokazano je da kortikosteroidi poput budesonida, izazivaju malformacije (rascep nepca, skeletne malformacije). Međutim, čini se da ova ispitivanja na životinjama nisu relevantna za ljude kada se lek koristi u preporučenim dozama. Reproduktivna ispitivanja na životinjama sa formoterolom pokazala su donekle smanjenu plodnost mužjaka pacova pri velikoj sistemskoj izloženosti i gubitak zametaka pri implantaciji, kao i smanjeno rano postnatalno preživljavanje i porođajnu težinu pri značajno većoj sistemskoj izloženosti nego što je to bila izloženost tokom kliničke primene. Međutim, čini se kako ti eksperimentalni rezultati na životinjama nisu relevantni za ljude.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Lista pomoćnih supstanci

Laktoza, monohidrat (sadrži mlečne proteine).

6.2. Inkompatibilnost

Nije primenjivo.

6.3. Rok upotrebe

2 godine.

6.4. Posebne mere opreza pri čuvanju

Čuvati na temperaturi do 30 ºC.

6.5. Priroda i sadržaj pakovanja

AirBuFo Forspiro; 160 mikrograma/doza+4,5 mikrograma/doza; prašak za inhalaciju, podeljen; 1 x 60 doza
Unutrašnje pakovanje je plastični inhalator crveno/bele boje koji sadrži OPA/Alu/PVC//Alu blister sa 60 prethodno odmerenih doza praška za inhalaciju.
Spoljašnje pakovanje je složiva kartonska kutija koja sadrži 1 inhalator (ukupno 60 doza) i Uputstvo za lek.

AirBuFo Forspiro; 160 mikrograma/doza+4,5 mikrograma/doza; prašak za inhalaciju, podeljen; 2 x 60 doza
Unutrašnje pakovanje je plastični inhalator crveno/bele boje koji sadrži OPA/Alu/PVC//Alu blister sa 60 prethodno odmerenih doza praška za inhalaciju.
Intermedijerno pakovanje je unutrašnja kutija u kojoj se nalazi po 1 inhalator i Uputstvo za lek.
Spoljašnje pakovanje je složiva kartonska kutija koja sadrži 2 intermedijerna pakovanja sa 2 inhalatora (ukupno 2 x 60 doza) i Uputstvo za lek.

6.6. Posebne mere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primene leka (i druga uputstva za rukovanje lekom)

Svu neiskorišćenu količinu leka ili otpadnog materijala nakon njegove upotrebe treba ukloniti, u skladu sa važećim propisima.

7. NOSILAC DOZVOLE

PREDSTAVNIŠTVO SANDOZ PHARMACEUTICALS D.D. BEOGRAD
Kneginje Zorke 2, Beograd

8. BROJ DOZVOLE ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

AirBuFo Forspiro; 160 mikrograma/doza+4,5 mikrograma/doza; prašak za inhalaciju, podeljen; 1 x 60 doza: 004171434 2025

AirBuFo Forspiro; 160 mikrograma/doza+4,5 mikrograma/doza; prašak za inhalaciju, podeljen; 2 x 60 doza: 004169825 2025

9. DATUM PRVE DOZVOLE I DATUM OBNOVE DOZVOLE ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

AirBuFo Forspiro; 160 mikrograma/doza+4,5 mikrograma/doza; prašak za inhalaciju, podeljen; 1 x 60 doza:
Datum prve dozvole: 26.01.2021.
Datum poslednje obnove dozvole: 17.07.2026.

AirBuFo Forspiro; 160 mikrograma/doza+4,5 mikrograma/doza; prašak za inhalaciju, podeljen; 2 x 60 doza:
Datum prve dozvole: 06.06.2023.
Datum poslednje obnove dozvole: 17.07.2026.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Jul, 2026.