Budesonid/Formoterol Teva 160 Mikrogramm/4,5 Mikrogramm Pulver zur Inhalation

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

Jede abgegebene Dosis (die Dosis, die das Mundstück des Spiromax verlässt) enthält 160 Mikrogramm Budesonid und 4,5 Mikrogramm Formoterolfumarat-Dihydrat (Ph.Eur.).
Dies entspricht einer abgemessenen Dosis von 200 Mikrogramm Budesonid und 6 Mikrogramm Formoterolfumarat-Dihydrat (Ph.Eur.).

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:

Jede Dosis enthält ungefähr 5 Milligramm Lactose (als Monohydrat).
Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. Darreichungsform

Pulver zur Inhalation.
Weißes Pulver.
Weißer Inhalator mit einer halbtransparenten, weinroten Mundstückkappe.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Budesonid/Formoterol Teva wird nur bei Erwachsenen ab 18 Jahren angewendet.

Asthma

Budesonid/Formoterol Teva ist angezeigt für die regelmäßige Behandlung von Asthma, wenn die Anwendung eines inhalativen Kortikosteroids und eines lang wirksamen β_2-Adrenozeptor-Agonisten in Kombination angezeigt ist:

– bei Patienten, die mit inhalativen Kortikosteroiden und kurz wirksamen β_2-Adrenozeptor-Agonisten zur bedarfsweisen Inhalation nicht ausreichend eingestellt sind

oder

– bei Patienten, die bereits mit inhalativen Kortikosteroiden und lang wirksamen β_2-Adrenozeptor-Agonisten in Kombination ausreichend eingestellt sind.

COPD

Symptomatische Behandlung von Patienten mit schwerer COPD (FEV_1 < 50 % des vorhergesagten Normwertes) und wiederholten Exazerbationen in der Vorgeschichte, die trotz einer regelmäßigen Therapie mit lang wirksamen Bronchodilatatoren erhebliche Symptome aufweisen.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Budesonid/Formoterol Teva ist ausschließlich für Erwachsene ab 18 Jahren indiziert. Budesonid/Formoterol Teva ist nicht für die Anwendung bei Kindern im Alter von 12 Jahren oder jünger oder bei Jugendlichen im Alter von 13 bis 17 Jahren indiziert.

Dosierung

Asthma

Budesonid/Formoterol Teva ist nicht für die initiale Behandlung von Asthma bestimmt.
Budesonid/Formoterol Teva ist keine angemessene Behandlung bei erwachsenen Patienten, die nur an leichtem Asthma leiden, das nicht ausreichend mit einem inhalativen Kortikosteroid und kurz wirksamen β_2- Adrenozeptor-Agonisten zur bedarfsweisen Inhalation unter Kontrolle gebracht werden kann.
Die Dosierung von Budesonid/Formoterol Teva erfolgt individuell und sollte dem Schweregrad der Erkrankung angepasst werden. Dies sollte nicht nur zu Beginn der Behandlung mit Kombinationsarzneimitteln beachtet werden, sondern auch bei Anpassungen der Erhaltungsdosis. Wenn ein Patient Dosiskombinationen benötigt, die nicht mit dem Kombinationspräparat zur Verfügung stehen, sollten geeignete Dosierungen eines β_2-Adrenozeptor-Agonisten und/oder eines Kortikosteroids in separaten Inhalatoren verordnet werden.
Wenn die Asthma-Symptome unter Kontrolle gebracht wurden, kann versucht werden, die Dosis von Budesonid/Formoterol Teva graduell zu verringern. Patienten sollten in regelmäßigen Abständen erneut ärztlich untersucht werden, damit die Dosis von Budesonid/Formoterol Teva optimal bleibt. Die Dosis muss auf die niedrigste Dosis eingestellt werden, mit der eine effektive Kontrolle der Symptome erreicht wird.
Sollte es erforderlich sein, bis zu einer geringeren Dosisstärke zu titrieren, als es mit Budesonid/Formoterol Teva möglich ist, ist der Wechsel zu einem alternativen Kombinationspräparat mit Budesonid und Formoterolfumarat, das eine geringere Dosis des inhalativen Kortikosteroids enthält, erforderlich. In Fällen, in denen eine langfristige Kontrolle der Symptome mit der niedrigsten empfohlenen Dosierung erreicht wird, könnte der nächste Schritt darin bestehen, die alleinige Anwendung eines inhalativen Kortikosteroids zu versuchen.
Wird durch die übliche zweimal tägliche Dosierung eine Kontrolle der Symptome erreicht, könnte eine Dosisreduktion auf die niedrigste wirksame Dosis auch einschließen, dass Budesonid/Formoterol Teva

einmal täglich gegeben werden kann, sofern nach ärztlichem Ermessen ein lang wirksamer Bronchodilatator zur Symptomkontrolle weiterhin benötigt wird.
Budesonid/Formoterol Teva wird als regelmäßige Erhaltungstherapie mit einem separaten, schnell wirksamen Bronchodilatator-Inhalator für den Notfall eingesetzt.
Patienten sollten darauf hingewiesen werden, ihren zusätzlichen schnell wirksamen Bronchodilatator für die Notfallmedikation jederzeit griffbereit zu haben.
Empfohlene Dosis:
Erwachsene (ab 18 Jahren): 1–2 Inhalation(en) zweimal täglich. Bei manchen Patienten können bis zu maximal 4 Inhalationen zweimal täglich erforderlich sein.
Der zunehmende Gebrauch eines zusätzlichen schnell wirksamen Bronchodilatators lässt auf eine Verschlechterung der Grunderkrankung schließen, was eine erneute Beurteilung der Asthmatherapie notwendig macht.
COPD
Empfohlene Dosis:
Erwachsene (ab 18 Jahren): 2 Inhalationen zweimal täglich
Besondere Patientengruppen:
Ältere Patienten (≥ 65 Jahre)
Es gibt keine speziellen Dosierungsanforderungen für ältere Patienten.
Patienten mit Nieren- oder Leberfunktionsstörung
Es liegen keine Daten für die Anwendung einer Kombination mit fester Dosis von Budesonid und Formoterolfumarat-Dihydrat bei Patienten mit Nieren- oder Leberfunktionsstörungen vor. Da Budesonid und Formoterol vorwiegend über den Leberstoffwechsel eliminiert werden, sind bei Patienten mit schwerer Leberzirrhose erhöhte Serumspiegel zu erwarten.
Kinder und Jugendliche
Die Sicherheit und Wirksamkeit von Budesonid/Formoterol Teva bei Kindern im Alter von 12 Jahren und jünger sowie bei Jugendlichen im Alter von 13 bis 17 Jahren ist bisher noch nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.
Dieses Arzneimittel wird nicht empfohlen für die Anwendung bei Kindern und Jugendlichen, die jünger als 18 Jahre sind.
Art der Anwendung
Zur Inhalation
Spiromax ist ein atemaktivierter, durch inspiratorische Strömung angetriebener Inhalator, was bedeutet, dass die Wirkstoffe in die Atemwege abgegeben werden, wenn der Patient durch das Mundstück einatmet. Für mäßig bis schwer asthmatische Patienten wurde gezeigt, dass diese eine ausreichende inspiratorische Durchflussrate entwickeln können, damit Spiromax die therapeutische Dosis abgeben kann (siehe Abschnitt 5.1).
Budesonid/Formoterol Teva muss korrekt angewendet werden, um eine wirksame Behandlung zu erzielen. Daher sollten die Patienten angewiesen werden, die Packungsbeilage aufmerksam durchzulesen und die dort genau beschriebenen Anwendungshinweise sorgfältig zu befolgen.
Die Anwendung von Budesonid/Formoterol Teva folgt drei einfachen Schritten: öffnen, einatmen und schließen, wie unten beschrieben.
Öffnen: Halten Sie den Spiromax mit der Mundstückkappe nach unten und öffnen Sie die Mundstückkappe, indem Sie sie nach unten klappen, bis sie vollständig geöffnet ist, was durch einen hörbaren Klick angezeigt wird.
Einatmen: Nehmen Sie das Mundstück zwischen die Zähne und schließen Sie die Lippen um das Mundstück. Sie dürfen nicht auf das Mundstück des Inhalators beißen. Atmen Sie dann tief und kräftig durch das Mundstück ein. Nehmen Sie den Spiromax aus dem Mund und halten Sie den Atem für 10 Sekunden oder so lange, wie es für Sie angenehm ist, an.
Schließen: Atmen Sie sanft aus und schließen Sie die Mundstückkappe.
Außerdem ist es wichtig, die Patienten darauf hinzuweisen, den Inhalator vor dem Gebrauch nicht zu schütteln, nicht durch den Spiromax auszuatmen und die Lufteinlässe nicht zu verdecken, wenn Sie sich auf den Schritt „Einatmen“ vorbereiten.
Die Patienten sollten auch darauf hingewiesen werden, nach dem Inhalieren ihren Mund mit Wasser auszuspülen (siehe Abschnitt 4.4).
Aufgrund des sonstigen Bestandteils Lactose kann den Patienten beim Gebrauch des Budesonid/Formoterol Teva ein Geschmack auffallen.

4.3 Gegenanzeigen

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

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Allgemein
Es wird empfohlen, dass die Dosis schrittweise verringert wird, wenn die Behandlung beendet wird.

Die Behandlung sollte nicht abrupt beendet werden.
Wenn den Patienten die Behandlung unwirksam erscheint oder sie die höchste empfohlene Dosis Budesonid/Formoterol Teva überschreiten, muss ärztlicher Rat eingeholt werden (siehe Abschnitt 4.2). Eine plötzliche und fortschreitende Verschlechterung der Kontrolle von Asthma oder COPD ist potentiell lebensgefährlich und der Patient muss dringend medizinisch untersucht werden. In dieser Situation muss überlegt werden, ob eine intensivierte Therapie mit Kortikosteroiden, z. B. mit oralen Kortikosteroide, oder, wenn eine Infektion vorliegt, eine antibiotische Behandlung notwendig ist.
Die Patienten müssen darauf hingewiesen werden, ihren Inhalator für den Notfall jederzeit griffbereit zu haben.
Die Patienten müssen darauf aufmerksam gemacht werden, ihre Budesonid/Formoterol Teva-Erhaltungsdosis wie verordnet anzuwenden, auch wenn sie keine Symptome haben. Es liegen keine Studien zur prophylaktischen Anwendung von Budesonid/Formoterol Teva, z. B. vor einer körperlichen Anstrengung, vor.
Dafür sollte die Anwendung eines zusätzlichen schnell wirksamen Bronchodilatators in Betracht gezogen werden.

Asthma-Symptome

Die Patienten müssen regelmäßig von ihrem verschreibenden Arzt untersucht werden, um die optimale Budesonid/Formoterol Teva-Dosis sicher zu stellen. Die Dosis sollte auf die geringste Dosis, bei der eine wirksame Kontrolle der Symptome gewährleistet ist, titriert werden. Sobald die Asthma-Symptome unter Kontrolle sind, kann erwogen werden, die Dosis des Budesonid/Formoterol Teva schrittweise zu reduzieren. Wenn es angebracht ist, die Dosis auf eine geringere Stärke zu titrieren, als mit Budesonid/Formoterol Teva verfügbar ist, ist ein Wechsel auf eine alternative Festdosiskombination Budesonid/Formoterolfumarat, welche eine geringere Dosis des inhalierten Kortikosteroids enthält, notwendig.
Bei einer Verringerung der Dosis ist eine regelmäßige Kontrolle der Patienten erforderlich.
Eine Therapie mit Budesonid/Formoterol Teva sollte bei Patienten nicht in einer Phase der Exazerbation begonnen werden oder wenn bei ihnen eine signifikante oder akute Verschlechterung des Asthmas vorliegt.
Bei der Behandlung mit Budesonid/Formoterol Teva können schwere, asthmabezogene Nebenwirkungen und Exazerbationen auftreten. Die Patienten sollten gebeten werden, die Behandlung fortzuführen, aber medizinischen Rat zu suchen, wenn die Asthma-Symptome weiterhin unkontrollierbar sind oder sich nach Beginn mit Budesonid/Formoterol Teva verschlechtern.
Nach der Anwendung kann ein paradoxer Bronchospasmus mit sofortiger Verstärkung von Keuchen und Kurzatmigkeit auftreten. Wenn beim Patienten ein paradoxer Bronchospasmus auftritt, muss Budesonid/Formoterol Teva sofort abgesetzt werden. Der Patient muss untersucht und, falls notwendig, muss eine Alternativtherapie eingeleitet werden. Ein paradoxer Bronchospasmus spricht auf die Inhalation eines schnell wirksamen Bronchodilatators an und sollte umgehend behandelt werden (siehe Abschnitt 4.8).

Systemische Wirkungen

Systemische Wirkungen können bei jedem inhalativen Kortikosteroid auftreten, besonders wenn das Arzneimittel in hohen Dosen über einen längeren Zeitraum verschrieben wird. Das Auftreten dieser Wirkungen ist jedoch unter der Inhalationsbehandlung viel unwahrscheinlicher als unter der Behandlung mit oralen Kortikosteroiden.
Mögliche systemische Wirkungen sind Cushing-Syndrom, cushingoide Symptome, Funktionsminderung der Nebennieren, Wachstumsverzögerung bei Kindern und Jugendlichen, verringerte Knochendichte, Katarakt und Glaukom. Seltener können psychologische Effekte oder Verhaltensstörungen einschließlich psychomotorischer Hyperaktivität, Schlafstörungen, Angstzuständen, Depression oder Aggression (besonders bei Kindern) auftreten (siehe Abschnitt 4.8).
Es wird empfohlen, die Körpergröße von Kindern, die über einen längeren Zeitraum mit inhalativen Kortikosteroiden behandelt werden, regelmäßig zu kontrollieren. Bei einer Wachstumsverzögerung sollte die Therapie überdacht werden mit dem Ziel, die Dosis der inhalativen Kortikosteroide soweit möglich auf die niedrigste wirksame Dosis, mit der eine effektive Kontrolle des Asthmas aufrechterhalten wird, zu reduzieren. Die Vorteile der Kortikosteroidtherapie sind gegen das mögliche Risiko einer Wachstumshemmung sorgfältig abzuwägen. Zusätzlich sollte die Überweisung des Kindes bzw. Jugendlichen an einen Spezialisten für pädiatrische Pneumologie in Betracht gezogen werden.
Begrenzte Daten aus Langzeitstudien deuten darauf hin, dass die meisten Kinder und Jugendlichen, die inhalativ mit Budesonid behandelt wurden, letztendlich ihre Zielgröße als Erwachsene erreichen werden. Zu Behandlungsbeginn ist jedoch eine geringe, wenn auch kurzfristige Wachstumsreduktion (ca. 1 cm) beobachtet worden. Diese tritt normalerweise innerhalb des ersten Behandlungsjahres auf.

Auswirkungen auf die Knochendichte

Potenzielle Effekte auf die Knochendichte sollten vor allem bei Patienten, die mit hohen Dosen über

einen längeren Zeitraum behandelt werden und zusätzliche Risikofaktoren für Osteoporose haben, in Betracht gezogen werden.
Langzeitstudien mit Kindern, die eine mittlere Tagesdosis von 400 Mikrogramm Budesonid (im Behältnis abgemessene Dosis) inhalierten, oder Erwachsenen, die eine mittlere Tagesdosis von 800 Mikrogramm Budesonid (im Behältnis abgemessene Dosis) inhalierten, ergaben keine signifikanten Wirkungen auf die Knochendichte. Es liegen keine Informationen bezüglich der Effekte von Festdosis-Kombinationstherapie mit Budesonid/Formoterolfumarat-Dihydrat bei höheren Dosen vor.

Nebennierenfunktion

Wenn es einen Anhaltspunkt dafür gibt, dass die Nebennierenfunktion durch eine vorhergehende systemische Steroidtherapie eingeschränkt ist, sollten Patienten nur mit Vorsicht auf Festdosis-Kombinationstherapie mit Budesonid/Formoterolfumarat umgestellt werden.
Eine Inhalationstherapie mit Budesonid hat den Vorteil, dass normalerweise der Bedarf an oralen Steroiden vermindert ist. Bei Patienten, die von oralen Steroiden auf eine Inhalationstherapie umgestellt werden, kann jedoch über einen längeren Zeitraum das Risiko einer eingeschränkten adrenalen Reserve bestehen bleiben. Eine Erholung nach Beendigung der oralen Steroidtherapie kann erhebliche Zeit in Anspruch nehmen. Deshalb besteht bei Patienten, die einer Behandlung mit oralen Steroiden bedürfen und auf eine Behandlung mit inhalativem Budesonid umgestellt werden, möglicherweise weiterhin über eine beträchtliche Zeit das Risiko einer eingeschränkten Nebennierenfunktion. Unter diesen Umständen sollte die Funktion der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennieren-(HHN)-Achse regelmäßig überwacht werden.

Hoch dosierte Kortikosteroide

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

Umstellung von oraler Therapie

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

Orale Infektionen

Um das Risiko einer oropharyngealen Candida-Infektion zu minimieren, sollte der Patient angewiesen werden, nach dem Inhalieren der Dosis seinen Mund mit Wasser auszuspülen.
Wenn eine Candida-Infektion im Mund-Rachen-Raum auftritt, sollte der Patient den Mund auch nach den Inhalationen im Bedarfsfall mit Wasser ausspülen.

Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln

Eine gleichzeitige Behandlung mit Itraconazol, Ritonavir oder anderen starken CYP3A4-Hemmern sollte vermieden werden (siehe Abschnitt 4.5). Wenn dies nicht möglich ist, sollte der zeitliche Abstand zwischen den Gaben der in Wechselwirkung stehenden Arzneimittel so groß wie möglich sein. Für Patienten, die einen starken CYP3A4-Hemmer anwenden, wird eine Festdosis-Kombination mit Budesonid / Formoterolfumarat nicht empfohlen.

Vorsicht bei speziellen Erkrankungen

Eine Festdosiskombination mit Budesonid und Formoterolfumarat-Dihydrat ist bei Patienten mit Thyreotoxikose, Phäochromozytom, Diabetes mellitus, unbehandelter Hypokaliämie, hypertropher obstruktiver Kardiomyopathie, idiopathischer subvalvulärer Aortenstenose, schwerer Hypertonie, Aneurysmen oder anderen schweren kardiovaskulären Störungen wie ischämischer Herzerkrankung, Tachyarrhythmie oder schwerer Herzinsuffizienz mit Vorsicht anzuwenden.
Vorsicht ist geboten bei Patienten mit verlängertem QTc-Intervall. Formoterol kann selbst eine Verlängerung des QTc-Intervalls hervorrufen.
Bei Patienten mit offener oder geschlossener Lungentuberkulose, Mykosen und viralen Infektionen der Atemwege sollten sowohl die Notwendigkeit einer Gabe als auch die Dosierung der inhalativen

Kortikosteroide sehr sorgfältig überprüft werden.
Bei diabetischen Patienten sollte eine zusätzliche Blutzuckerkontrolle in Erwägung gezogen werden.

β_2-Adrenorezeptor-Agonisten

Hohe Dosierungen eines β_2-Adrenozeptor-Agonisten können zu einer möglicherweise schweren Hypokaliämie führen. Eine gleichzeitige Behandlung mit β_2-Adrenozeptor-Agonisten und Arzneimitteln, die zu einer Hypokaliämie führen oder eine hypokaliämische Wirkung erhöhen können, wie z. B. Xanthinderivate, Steroide und Diuretika, kann die mögliche hypokaliämische Wirkung der Beta$_2$-Adrenozeptor-Agonisten noch verstärken.
Die Behandlung mit β_2-Adrenozeptor-Agonisten kann zu einer erhöhten Konzentration von Insulin, freien Fettsäuren, Glycerol und Ketonkörpern im Blut führen.
Besondere Vorsicht ist daher bei instabilem Asthma mit variablem Gebrauch an Bronchodilatatoren für die Notfallmedikation geboten. Außerdem gilt besondere Vorsicht bei Patienten mit akutem schwerem Asthma, da das damit verbundene Risiko durch eine Hypoxie erhöht werden kann, sowie unter anderen Bedingungen, bei denen die Wahrscheinlichkeit einer Hypokaliämie zunimmt. Unter diesen Umständen wird die regelmäßige Kontrolle des Serumkaliumspiegels empfohlen.

Sonstige Bestandteile

Dieses Arzneimittel enthält Lactose. Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption, sollten dieses Arzneimittel nicht anwenden. Lactose enthält geringe Mengen Milchprotein und kann deshalb allergische Reaktionen hervorrufen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Pharmakokinetische Wechselwirkungen

Da starke CYP3A4-Hemmer (z. B. Ketoconazol, Itraconazol, Voriconazol, Posaconazol, Clarithromycin, Telithromycin, Nefazodon und HIV-Proteasehemmer) den Plasmaspiegel von Budesonid wahrscheinlich deutlich erhöhen, sollte die gleichzeitige Anwendung vermieden werden. Wenn dies nicht möglich ist, sollte der zeitliche Abstand zwischen den Gaben des Hemmstoffs und Budesonid so groß wie möglich sein (siehe Abschnitt 4.4).
Der starke CYP3A4-Hemmer Ketoconazol, 200 mg einmal täglich, erhöhte den Plasmaspiegel des begleitend oral verabreichten Budesonids (Einzeldosis 3 mg) durchschnittlich um ein Sechsfaches. Wenn Ketoconazol 12 Stunden nach Budesonid verabreicht wurde, lag die durchschnittliche Konzentrationserhöhung nur beim Dreifachen. Dadurch zeigt sich, dass unterschiedliche Verabreichungszeiten den Plasmaspiegel verringern können. Begrenzte Daten über diese Wechselwirkung von hochdosiertem inhaliertem Budesonid weisen darauf hin, dass deutliche Anstiege des Plasmaspiegels (durchschnittlich um das Vierfache) auftreten können, wenn Itraconazol, 200 mg einmal täglich, begleitend zu inhaliertem Budesonid (Einzeldosis von 1.000 Mikrogramm) verabreicht wird.

Pharmakodynamische Wechselwirkungen

β-adrenerge Blocker können die Wirkung von Formoterol schwächen oder hemmen. Eine Festdosiskombination mit Budesonid und Formoterolfumarat-Dihydrat sollte daher nicht gemeinsam mit Beta-adrenergen Blockern (inklusive Augentropfen) gegeben werden, solange keine zwingenden Gründe dafür vorliegen.
Begleittherapien mit Chinidin, Disopyramid, Procainamid, Phenothiazinen, Antihistaminika (Terfenadin), Monoaminoxidase-Hemmern und trizyklischen Antidepressiva können das QTc- Intervall verlängern und das Risiko für ventrikuläre Arrhythmien erhöhen.
Zusätzlich können L-Dopa, L-Thyroxin, Oxytocin und Alkohol die kardiale Toleranz gegenüber β_2-Sympathomimetika beeinträchtigen.
Begleittherapien mit Monoaminoxidase-Hemmern, inklusive Arzneimitteln mit ähnlichen Eigenschaften, wie Furazolidon und Procarbazin, können zu hypertensiven Reaktionen führen.
Für Patienten, die begleitend Anästhetika mit halogenierten Kohlenwasserstoffen erhalten, besteht ein erhöhtes Risiko für Arrhythmien.
Die begleitende Anwendung anderer β-adrenerger und anticholinerger Arzneimittel kann potentiell eine zusätzliche bronchienerweiternde Wirkung haben.
Eine Hypokaliämie kann bei Patienten, die mit Digitalisglykosiden behandelt werden, die Neigung zu Arrhythmien erhöhen.
Es konnte nicht beobachtet werden, dass Budesonid und Formoterol mit irgendeinem anderen Arzneimittel, das zur Behandlung von Asthma anwendet wird, Wechselwirkungen hervorrufen.

Kinder und Jugendliche

Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen wurden nur bei Erwachsenen durchgeführt.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Es liegen keine Daten über exponierte Schwangerschaften für eine Festdosiskombination mit Budesonid und Formoterolfumarat-Dihydrat oder die gleichzeitige Behandlung mit Formoterol und

Budesonid vor. Daten einer embryo-fetalen Entwicklungsstudie an Ratten ergaben keine Hinweise auf zusätzliche Effekte durch die Kombination.
Zur Anwendung von Formoterol bei Schwangeren liegen keine ausreichenden Daten vor. In Tierstudien zur Reproduktionstoxizität löste Formoterol bei sehr hohen systemischen Expositions-Spiegeln Nebenwirkungen aus (siehe Abschnitt 5.3).
Daten von ca. 2.000 exponierten Schwangerschaften deuten nicht auf ein erhöhtes teratogenes Risiko im Zusammenhang mit inhaliertem Budesonid hin. Es wurde gezeigt, dass Glukokortikosteroide in Tierstudien Missbildungen verursachen (siehe Abschnitt 5.3). Dies ist aber wahrscheinlich für den Menschen in den empfohlenen Dosierungen nicht von Bedeutung.
Tierstudien haben ebenfalls gezeigt, dass ein Übermaß an pränatalen Glukokortikosteroiden bei einer Exposition unterhalb des teratogenen Dosisbereichs zu einem erhöhten Risiko für eine intrauterine Wachstumsverzögerung, Herz-Kreislauf-Erkrankungen im Erwachsenenalter und zu einer bleibenden Veränderung der Glukokortikoidrezeptordichte, des Neurotransmitterumsatzes und des Verhaltens beiträgt.
Während der Schwangerschaft sollte eine Festdosiskombination mit Budesonid und Formoterolfumarat-Dihydrat nur dann angewendet werden, wenn der Nutzen die möglichen Risiken überwiegt. Es sollte die niedrigste wirksame Dosis an Budesonid eingesetzt werden, die nötig ist, um eine adäquate Kontrolle der Asthmasymptome zu gewährleisten.

Stillzeit

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

Fertilität

Zur Fertilität liegen keine Daten vor.

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

Budesonid/Formoterol Teva hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Da Budesonid/Formoterol Teva sowohl Budesonid als auch Formoterol enthält, können die für diese Substanzen bekannten Nebenwirkungen in gleicher Art und Weise auftreten. Bei gleichzeitiger Anwendung der beiden Substanzen war die Nebenwirkungsrate nicht erhöht. Die häufigsten Nebenwirkungen sind die pharmakologisch vorhersehbaren Nebenwirkungen einer Therapie mit β_2-Adrenozeptor-Agonisten, wie z. B. Tremor und Palpitationen. Diese sind meistens leicht und verschwinden in der Regel nach einigen Behandlungstagen.
In einer klinischen Studie über 3 Jahre, in der COPD-Patienten Budesonid inhalierten, traten Blutergüsse der Haut mit einer Häufigkeit von 10 % im Vergleich zu 4 % unter Placebo ($p < 0,001$) und Lungenentzündungen mit einer Häufigkeit von 6 % im Vergleich zu 3 % unter Placebo ($p < 0,01$) auf.
Dieses Arzneimittel ist nicht für die Anwendung bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren empfohlen (siehe Abschnitt 4.2).

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Im Folgenden sind die Nebenwirkungen nach Systemorganklasse und Häufigkeit aufgeführt, die mit Budesonid oder Formoterol zusammenhängen. Die Häufigkeit wird wie folgt definiert: Sehr häufig (≥ 1/10), Häufig (≥ 1/100, < 1/10), Gelegentlich (≥ 1/1.000, < 1/100), Selten (≥ 1/10.000, < 1/1.000), Sehr selten (< 1/10.000) und Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Systemorganklasse	***Häufigkeit***	***Unerwünschte Reaktion***
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Häufig	Candida-Infektionen des Oropharynx
Erkrankungen des Immunsystems	Selten	Sofortige und verzögerte Überempfindlichkeitsreaktionen, z. B. Exanthem, Urtikaria, Pruritus, Dermatitis, Angioödem und anaphylaktische Reaktion
Endokrine Erkrankungen	Sehr selten	Cushing-Syndrom, Nebennierensuppression, Wachstumsverzögerung, Verringerung der Knochendichte
Stoffwechsel- und	Selten	Hypokaliämie

Ernährungsstörungen	Sehr selten	Hyperglykämie
Psychiatrische Erkrankungen	Gelegentlich	Aggression, psychomotorische Hyperaktivität, Angst, Schlafstörungen
	Sehr selten	Depression, Verhaltensänderungen (vorrangig bei Kindern)
Erkrankungen des Nervensystems	Häufig	Kopfschmerzen, Tremor
	Gelegentlich	Schwindel
	Sehr selten	Geschmacksstörungen
Augenerkrankungen	Sehr selten	Katarakt und Glaukom
Herzerkrankungen	Häufig	Palpitationen
	Gelegentlich	Tachykardie
	Selten	Herzrhythmusstörungen, z. B. Vorhofflimmern, supraventrikuläre Tachykardie, Extrasystolen
	Sehr selten	Angina pectoris, QTc-Intervall-Verlängerung
Gefäßerkrankungen	Sehr selten	Blutdruckschwankungen
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Häufig	Leichte Reizungen im Rachen, Husten, Heiserkeit
	Selten	Bronchospasmus
	Sehr selten	Paradoxer Bronchospasmus
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Gelegentlich	Übelkeit
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Gelegentlich	Blutergüsse
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	Gelegentlich	Muskelkrämpfe

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Eine Candida-Infektion des Oropharynx wird durch Wirkstoffablagerungen hervorgerufen. Der Rat an den Patienten, sich nach jeder Dosis den Mund mit Wasser auszuspülen, minimiert das Risiko.

Candida-Infektionen des Oropharynx sprechen normalerweise auf Antimykotika an, ohne dass das inhalative Kortikosteroid abgesetzt werden muss.

Sehr selten, bei weniger als 1 von 10.000 Personen, kann ein paradoxer Bronchospasmus mit sofortiger Verstärkung von Keuchen und Kurzatmigkeit nach der Dosisanwendung auftreten. Der paradoxe Bronchospasmus spricht auf einen schnell wirksamen, inhalativen Bronchodilatator an und sollte umgehend behandelt werden. Wenn beim Patienten ein paradoxer Bronchospasmus auftritt, muss Budesonid/Formoterol Teva sofort abgesetzt werden. Der Patient muss untersucht und, falls notwendig, muss eine Alternativtherapie eingeleitet werden (siehe Abschnitt 4.4).

Es können systemische Auswirkungen von inhalativen Kortikosteroiden auftreten, besonders wenn hohe Dosen über längere Zeiträume verschrieben werden. Die Wahrscheinlichkeit, dass diese Auswirkungen auftreten, ist geringer als bei der Einnahme oraler Kortikosteroide. Zu den möglichen systemischen Auswirkungen gehören: Cushing-Syndrom, cushingoide Symptome, Nebennierensuppression, Wachstumsverzögerung bei Kindern und Jugendlichen, Verringerung der Knochenmineraldichte, Katarakt und Glaukom. Erhöhte Anfälligkeit für Infektionen und Beeinträchtigung der Anpassung an Stresssituationen können auch auftreten. Die Wirkungen sind wahrscheinlich von der Dosis, Expositionszeit, begleitenden und vorhergehenden Exposition mit Steroiden sowie der individuellen Empfindlichkeit abhängig.

Die Behandlung mit β_2-Adrenozeptor-Agonisten kann zu einer erhöhten Konzentration von Insulin, freien Fettsäuren, Glycerol und Ketonkörpern im Blut führen.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels.

Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Eine Überdosis Formoterol würde wahrscheinlich Auswirkungen nach sich ziehen, die für β_2-Adrenozeptor-Agonisten typisch sind: Tremor, Kopfschmerzen, Palpitationen. Die berichteten Symptome einzelner Fälle sind Tachykardie, Hyperglykämie, Hypokaliämie, verlängertes QTc-Intervall, Arrhythmie, Übelkeit und Erbrechen. Unter Umständen ist eine unterstützende und symptomatische Behandlung angezeigt. Bei Patienten mit akuter bronchialer Obstruktion ergab eine innerhalb von 3 Stunden verabreichte Dosis von 90 Mikrogramm keinen Grund für Sicherheitsbedenken.

Bei einer akuten Überdosis mit Budesonid und selbst bei übermäßigen Dosen wird kein klinisches Problem erwartet. Bei einer chronischen Einnahme von übermäßigen Dosen können systemische Glukokortikosteroid-Wirkungen auftreten, wie z. B. Hyperkortizismus und Nebennierensuppression.
Wenn eine Therapie mit Budesonid/Formoterol Teva aufgrund einer Überdosis mit der Formoterol-Komponente des Arzneimittels abgesetzt werden muss, muss eine angemessene Therapie mit inhalativen Kortikosteroiden in Betracht gezogen werden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Mittel bei obstruktiven Atemwegserkrankungen; Sympathomimetika in Kombination mit anderen Mitteln bei obstruktiven Atemwegserkrankungen.
ATC-Code: R03AK07

Wirkmechanismus und pharmakodynamische Wirkungen

Budesonid/Formoterol Teva enthält Formoterol und Budesonid, die über unterschiedliche Wirkmechanismen verfügen und zuträgliche Wirkungen hinsichtlich einer Verringerung von Asthmaexazerbationen aufweisen. Die speziellen Eigenschaften von Budesonid und Formoterol ermöglichen die Verwendung einer Kombination als Erhaltungstherapie bei Asthma. Die Wirkmechanismen dieser beiden Substanzen werden nachfolgend beschrieben.

Budesonid

Budesonid ist ein Glukokortikosteroid, das bei Inhalation eine dosisabhängige, entzündungshemmende Wirkung in den Luftwegen hat, was zu geringeren Symptomen und selteneren Asthmaexazerbationen führt. Inhalatives Budesonid ruft weniger schwere Nebenwirkungen hervor als systemische Kortikosteroide. Der genaue Mechanismus, der für die entzündungshemmende Wirkung von Glukokortikosteroiden verantwortlich ist, ist unbekannt.

Formoterol

Formoterol ist ein selektiver β_2-Adrenozeptor-Agonist, der bei Inhalation zu einer schnellen und lange wirksamen Entspannung der bronchialen glatten Muskulatur bei Patienten mit reversibler Atemwegsobstruktion führt. Die bronchienerweiternde Wirkung ist dosisabhängig und setzt innerhalb von 1–3 Minuten ein. Die Wirkungsdauer beträgt mindestens 12 Stunden nach einer einzelnen Dosis.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Asthma

Erhaltungstherapie mit Budesonid und Formoterol

Klinische Studien mit Erwachsenen haben gezeigt, dass die Zugabe von Formoterol zu Budesonid zu einer Verbesserung der Asthma-Symptome und Lungenfunktion sowie zu verringerten Exazerbationen führte.
In zwei 12-wöchigen Studien war die Wirkung von Budesonid/Formoterol auf die Lungenfunktion vergleichbar mit der Wirkung einer freien Kombination aus Budesonid und Formoterol und übertraf die Wirkung von Budesonid allein. Alle Behandlungsarme wendeten einen kurz wirkenden β_2-Adrenozeptor-Agonisten nach Bedarf an. Über den Zeitraum gab es kein Anzeichen einer Abschwächung der anti-asthmatischen Wirkung.
Es wurden zwei 12-wöchige Studien durchgeführt, in denen 265 Kinder im Alter zwischen 6 und 11 Jahren mit einer Erhaltungsdosis Budesonid/Formoterol (2 Inhalationen von 80 Mikrogramm, 4,5 Mikrogramm / Inhalation zweimal täglich) und je nach Bedarf einem kurzfristig wirkenden β_2-Adrenozeptor-Agonisten behandelt wurden. In beiden Studien verbesserte sich die Lungenfunktion und die Behandlung wurde im Vergleich zur entsprechenden Dosis Budesonid allein gut vertragen.

COPD

In zwei 12-monatigen Studien wurde die Wirkung auf die Lungenfunktion und die Exazerbationsrate (definiert als Behandlungen mit oralen Steroiden und/oder eine Behandlung mit Antibiotika und/oder stationärer Krankenhausaufenthalt) bei Patienten mit schwerer COPD untersucht. Der mediane FEV_1-Wert lag bei Studieneinschluss bei 36 % vom vorhergesagten Normwert. Die durchschnittliche Anzahl an Exazerbationen pro Jahr (wie oben definiert) wurde mit Budesonid/Formoterol im Vergleich zur Behandlung mit Formoterol allein oder Placebo signifikant verringert (durchschnittliche Rate von 1,4 im Vergleich zu 1,8–1,9 in der Placebo/Formoterol-Gruppe). Die durchschnittliche Anzahl an Tagen, die ein Patient orale Kortikosteroide in den 12 Monaten einnahm, verringerte sich in der Budesonid/Formoterol-Gruppe leicht (7–8 Tage/Patient/Jahr im Vergleich zu 11–12 und 9–12 Tagen in den Placebo- bzw. Formoterol-Gruppen). Hinsichtlich der Änderungen bei Lungenfunktionsparametern, z. B. FEV_1, war Budesonid/Formoterol der Behandlung mit Formoterol allein nicht überlegen.

Höchste inspiratorische Durchflussrate durch die Spiromax-Vorrichtung

Es wurde eine randomisierte und offene Placebo-Studie mit Kindern und Jugendlichen mit Asthma (6–17 Jahre alt), Erwachsenen mit Asthma (18–45 Jahre alt), Erwachsenen mit chronisch-obstruktiver Lungenerkrankung (COPD) (> 50 Jahre alt) und mit gesunden Freiwilligen (18–45 Jahre alt)

durchgeführt, um die höchste inspiratorische Durchflussrate (Peak Inspiratory Flow Rate, PIFR) und andere damit verbundene Parameter im Anschluss an die Inhalation aus einer Spiromax-Vorrichtung (mit einem Placebo) im Vergleich zur Inhalation aus einem bereits auf dem Markt erhältlichen Pulverinhalator mit Mehrfachdosierung (mit Placebo) zu ermitteln. Bei diesen Studienteilnehmern wurden außerdem die Auswirkungen der verstärkten Schulung über den Gebrauch der Inhalationstechnik mit dem Trockenpulver auf die Inhalationsgeschwindigkeit und das Volumen bewertet. Die Daten der Studie legen nahe, dass, unabhängig vom Alter und der zugrundeliegenden Schwere der Krankheit, Kinder, Jugendliche und Erwachsene mit Asthma sowie Studienteilnehmer mit COPD in der Lage waren, inspiratorische Durchflussraten mit dem Spiromax-Inhalator zu entwickeln, die mit denen des auf dem Markt erhältlichen Pulverinhalators mit Mehrfachdosierung vergleichbar waren. Der durchschnittliche PIFR, den die Studienteilnehmer mit Asthma oder COPD erreichten, lag bei über 60 l/min. Es ist bekannt, dass bei solchen Flussraten beide fraglichen Geräte vergleichbare Lungendosen des Arzneimittels abgaben. Bei sehr wenigen Patienten lag der PIFR unter 40 l/min und es gab keine Anzeichen von Häufungen entsprechend des Alters oder der Schwere der Krankheit.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Die Festdosis-Kombination von Budesonid und Formoterol sowie die entsprechenden Monopräparate waren hinsichtlich der systemischen Exposition von Budesonid bzw. Formoterol bioäquivalent.

Ungeachtet dessen war nach Anwendung der Festdosis-Kombination, eine kleine Steigerung der Kortisolsuppression im Vergleich zu den Monopräparaten bemerkbar. Es wird davon ausgegangen, dass der Unterschied keinen Einfluss auf die klinische Sicherheit hat.

Es gab keinen Nachweis einer pharmakokinetischen Wechselwirkung zwischen Budesonid und Formoterol.

Die pharmakokinetischen Parameter für die entsprechenden Wirkstoffe waren nach Anwendung von Budesonid und Formoterol als Monopräparate oder als Festdosis-Kombination vergleichbar. Für Budesonid war die AUC etwas höher, die Resorptionsrate rascher und die maximale Plasmakonzentration nach Anwendung der Festdosis-Kombination höher. Für Formoterol war die maximale Plasmakonzentration nach Anwendung der Festdosis-Kombination ähnlich.

Inhaliertes Budesonid wird schnell resorbiert und die maximale Plasmakonzentration wird innerhalb von 30 Minuten nach der Inhalation erreicht. In Studien lag die durchschnittliche Ablagerung von Budesonid in der Lunge, nach der Inhalation mithilfe des Pulverinhalators, in einem Bereich von 32 % bis 44 % der abgegebenen Dosis. Die systemische Bioverfügbarkeit liegt bei ca. 49 % der abgegebenen Dosis. Bei Kindern im Alter von 6–16 Jahren liegt die Ablagerung in der Lunge im gleichen Bereich wie bei den Erwachsenen mit der gleichen angewendeten Dosis. Die sich daraus ergebenden Plasmakonzentrationen wurden nicht bestimmt.

Inhaliertes Formoterol wird schnell resorbiert und die maximale Plasmakonzentration wird innerhalb von 10 Minuten nach der Inhalation erreicht. In Studien lag die durchschnittliche Ablagerung von Formoterol in der Lunge, nach der Inhalation mithilfe des Pulverinhalators, in einem Bereich von 28 % bis 49 % der abgegebenen Dosis. Die systemische Bioverfügbarkeit liegt bei ca. 61 % der abgegebenen Dosis.

Verteilung

Die Plasmaproteinbindung liegt für Formoterol bei ca. 50 % und für Budesonid bei ca. 90 %. Das Volumen der Verteilung liegt für Formoterol bei ca. 4 l/kg und für Budesonid bei ca. 3 l/kg.

Formoterol wird über eine Konjugationsreaktion inaktiviert (aktive O-demethylierte und deformylierte Stoffwechselprodukte werden gebildet, werden aber hauptsächlich als inaktivierte Konjugate gesehen). Budesonid erfährt eine hochgradige Biotransformation (ca. 90 %) bei der ersten Passage durch die Leber zu Stoffwechselprodukten von geringer glukokortikosteroider Aktivität. Die Glukokortikosteroid-Aktivität der Haupt-Stoffwechselprodukte, 6-Beta-Hydroxy-Budesonid und 16-Alfa-Hydroxy-Prednisolon, beträgt weniger als 1 % von der von Budesonid. Es gibt keine Anzeichen irgendeiner metabolischen Wechselwirkung oder irgendeiner Austauschreaktion zwischen Formoterol und Budesonid.

Elimination

Der wesentliche Anteil einer Formoterol-Dosis wird vom Leberstoffwechsel umgewandelt und danach von der Niere abgebaut. Nach der Inhalation werden 8 % bis 13 % der abgegebenen Formoterol-Dosis unverstoffwechselt über den Urin ausgeschieden. Formoterol besitzt eine hohe systemische Clearance (ca. 1,4 l/min) und die Halbwertzeit für den vollständigen Abbau beträgt 17 Stunden.

Budesonid wird im Stoffwechsel hauptsächlich über Katalyse durch das Enzym CYP3A4 abgebaut. Die Stoffwechselprodukte von Budesonid werden mit dem Urin ausgeschieden, und zwar entweder in ihrer vorliegenden oder in konjugierter Form. Es wurden nur zu vernachlässigende Mengen unveränderten Budesonids im Urin gefunden. Budesonid besitzt eine hohe systemische Clearance

(ca. 1,2 l/min) und die Halbwertzeit für den Abbau im Plasma nach einer i.v.-Dosisgabe beträgt 4 Stunden.

Pharmakokinetische/pharmakodynamische Zusammenhänge

Die Pharmakokinetik von Budesonid oder Formoterol bei Kindern und Patienten mit Nierenversagen ist nicht bekannt. Die Exposition von Budesonid und Formoterol kann bei Patienten mit Lebererkrankungen höher liegen.

Budesonid/Formoterol Teva – pharmakokinetisches Profil

In pharmakokinetischen Studien mit und ohne Aktivkohleblockade wurde Budesonid/Formoterol Teva in einem Vergleich mit einer alternativen zugelassenen Festdosis-Kombination als Inhalationspräparat, das die gleichen Wirkstoffe Budesonid und Formoterol enthielt, beurteilt und zeigte sich gleichwertig sowohl in Bezug auf systemische Exposition (Sicherheit) als auch auf pulmonale Ablagerung (Wirksamkeit).

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Die Toxizität, die in Tierstudien mit Budesonid und Formoterol beobachtet wurde, wenn diese in Kombination oder einzeln verabreicht wurden, entsprach Wirkungen, die mit übersteigerter pharmakologischer Aktivität zusammenhingen.

In Fortpflanzungsstudien an Tieren zeigte sich, dass Kortikosteroide, wie z. B. Budesonid, Missbildungen (Gaumenspalte, Missbildungen des Skelettapparats) hervorrufen. Allerdings scheinen die Ergebnisse dieser Tierexperimente für den Menschen bei Anwendung der empfohlenen Dosen nicht relevant zu sein. Fortpflanzungsstudien an Tieren mit Formoterol zeigten bei hoher systemischer Exposition eine etwas verringerte Zeugungsfähigkeit bei männlichen Ratten und Implantationsverluste sowie verringertes frühes postnatales Überleben und Geburtsgewicht bei deutlich höheren systemischen Expositionen als solche, die beim klinischen Gebrauch erreicht werden. Allerdings scheinen die Ergebnisse dieser Tierexperimente für die Anwendung am Menschen nicht relevant zu sein.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Lactose-Monohydrat.

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre

Nach Öffnen der Folienverpackung: 6 Monate

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25 °C lagern.

Halten Sie die Mundstückabdeckung nach Entnahme aus der Folienverpackung geschlossen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Der Inhalator ist weiß mit einer halbtransparenten, weinroten Mundstückabdeckung. Der Inhalator besteht aus Poly(acrylnitril-co-butadien-co-styrol) (ABS), Poly(ethylenterephthalat) (PT) und Polypropylen (PP).

Jeder Inhalator enthält 120 Einzeldosen und ist in Folie verpackt.

Jede Packung enthält 1 Inhalator.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Keine besonderen Anforderungen.

7. Inhaber der Zulassung

Teva Pharma B.V.
Computerweg 10
3542DR Utrecht
Niederlande

8. Zulassungsnummer

EU/1/14/948/001

9. Datum der Erteilung der Zulassung/Verlängerung der Zulassung

19. November 2014

Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht

Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten.