

DuoResp Spiromax 160 Mikrogramm/4,5 Mikrogramm Pulver zur Inhalation

teva

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

DuoResp Spiromax 160 Mikrogramm/4,5 Mikrogramm Pulver zur Inhalation

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede abgegebene Dosis (die Dosis, die das Mundstück 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

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Asthma

DuoResp Spiromax ist angezeigt bei Erwachsenen und Jugendlichen (ab 12 Jahren) 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

DuoResp Spiromax ist angezeigt bei Erwachsenen ab 18 Jahren für die symptomatische Behandlung von Patienten mit COPD mit einer forcierten Einsekundenkapazität (FEV₁) < 70 % des vorhergesagten Normwertes (nach Bronchodilatation) und wiederholten Exazerbationen in der Vorgeschichte, die trotz einer regelmäßigen Therapie mit lang wirksamen Bronchodilatoren erhebliche Symptome aufweisen.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Asthma

DuoResp Spiromax ist nicht für die initiale Behandlung von Asthma bestimmt.

DuoResp Spiromax ist keine angemessene Behandlung bei erwachsenen oder jugendlichen Patienten, die nur an leichtem Asthma leiden.

Die Dosierung von *DuoResp Spiromax* 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.

DuoResp Spiromax 160 Mikrogramm/4,5 Mikrogramm Pulver zur Inhalation

teva

Wenn die Asthma-Symptome unter Kontrolle gebracht wurden, kann versucht werden, die Dosis von *DuoResp Spiromax* graduell zu verringern. Patienten sollten in regelmäßigen Abständen erneut ärztlich untersucht werden, damit die Dosis von *DuoResp Spiromax* 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 *DuoResp Spiromax* 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.

Für *DuoResp Spiromax* gibt es zwei Therapieansätze:

***DuoResp Spiromax*-Erhaltungstherapie:** *DuoResp Spiromax* wird als regelmäßige Erhaltungstherapie mit einem separaten, schnell wirksamen Bronchodilatator-Inhalator für den Notfall eingesetzt.

***DuoResp Spiromax*-Erhaltungs- und Bedarfstherapie:** *DuoResp Spiromax* wird als regelmäßige Erhaltungstherapie und nach Bedarf zur Symptomkontrolle eingesetzt.

DuoResp Spiromax-Erhaltungstherapie

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.

Jugendliche (ab 12 Jahren): 1-2 Inhalation(en) zweimal täglich.

Wird durch die übliche zweimal tägliche Dosierung eine Kontrolle der Symptome erreicht, könnte eine Dosisreduktion auf die niedrigste wirksame Dosis auch einschließen, dass *DuoResp Spiromax* einmal täglich gegeben werden kann, sofern nach ärztlichem Ermessen ein lang wirksamer Bronchodilatator in Kombination mit einem inhalativen Kortikosteroid zur Symptomkontrolle weiterhin benötigt wird.

Der zunehmende Gebrauch eines zusätzlichen schnell wirksamen Bronchodilatators lässt auf eine Verschlechterung der Grunderkrankung schließen, was eine erneute Beurteilung der Asthmatherapie notwendig macht.

DuoResp Spiromax-Erhaltungs- und Bedarfstherapie

Die Patienten wenden eine tägliche Erhaltungsdosis *DuoResp Spiromax* an und zusätzlich *DuoResp Spiromax* nach Bedarf, zur Kontrolle ihrer Symptome. Die Patienten müssen darauf hingewiesen werden, für den Notfall *DuoResp Spiromax* immer bei sich zu haben.

Bei Patienten, die *DuoResp Spiromax* als Bedarfstherapie anwenden, sollte der Arzt die präventive Anwendung von *DuoResp Spiromax* bei einer Bronchokonstriktion, die durch ein Allergen oder körperliche Anstrengung ausgelöst wurde, mit dem Patienten besprechen; bei den Anwendungsempfehlungen sollte die Häufigkeit eines solchen Bedarfsfalls berücksichtigt werden. Wird häufig ein Bronchodilatator benötigt, ohne dass eine entsprechende Notwendigkeit zur Anwendung höherer Dosen von inhalativen Kortikosteroiden besteht, sollte eine andere Bedarfstherapie angewendet werden.

Die *DuoResp Spiromax*-Erhaltungs- und Bedarfstherapie sollte besonders bei folgenden Patienten in Erwägung gezogen werden:

- Patienten mit unzureichender Asthmakontrolle und häufigem Bedarf eines Arzneimittels zur Entlastung
- Patienten mit Asthmaexazerbationen in der Vergangenheit, bei denen eine medizinische Intervention erforderlich war

Bei Patienten, die häufig eine hohe Anzahl von *DuoResp Spiromax*-Inhalationen nach Bedarf anwenden, ist eine engmaschige Überwachung hinsichtlich dosisbezogener Nebenwirkungen erforderlich.

Empfohlene Dosis:

Erwachsene und Jugendliche (ab 12 Jahren): Die empfohlene Erhaltungsdosis liegt bei 2 Inhalationen pro Tag, angewendet entweder als eine Inhalation morgens und eine abends oder als 2 Inhalationen entweder morgens oder abends. Bei manchen Patienten kann eine Erhaltungsdosis von 2 Inhalationen zweimal täglich angebracht sein. Die Patienten sollten entsprechend den Symptomen 1 zusätzliche Inhalation nach Bedarf anwenden. Wenn die Symptome nach einigen Minuten weiterhin vorhanden sind, sollte eine zusätzliche Inhalation angewendet werden. Zu einem Anwendungszeitpunkt dürfen nicht mehr als 6 Inhalationen angewendet werden.

DuoResp Spiromax 160 Mikrogramm/4,5 Mikrogramm Pulver zur Inhalation

teva

Normalerweise ist eine tägliche Gesamtdosis von mehr als 8 Inhalationen nicht notwendig. Für einen begrenzten Zeitraum können jedoch auch bis zu 12 Inhalationen täglich angewendet werden. Patienten, die mehr als 8 Inhalationen täglich anwenden, sollte dringend geraten werden, ärztliche Beratung einzuholen. Sie sollten erneut untersucht und ihre Erhaltungstherapie sollte neu überdacht werden.

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 *DuoResp Spiromax* bei Kindern im Alter unter 12 Jahren sind nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Dieses Arzneimittel wird nicht empfohlen für die Anwendung bei Kindern, die jünger als 12 Jahre sind.

Art der Anwendung

Nur 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).

DuoResp Spiromax 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 *DuoResp Spiromax* erfolgt in drei 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 *DuoResp Spiromax* ein Geschmack auffallen.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

DuoResp Spiromax 160 Mikrogramm/4,5 Mikrogramm Pulver zur Inhalation

teva

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Dosierungshinweise

Die Patienten müssen regelmäßig von ihrem verschreibenden Arzt untersucht werden, um die optimale *DuoResp-Spiromax*-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 *DuoResp Spiromax* schrittweise zu reduzieren. Wenn es angebracht ist, die Dosis auf eine geringere Stärke zu titrieren, als mit *DuoResp Spiromax* 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.

Die Patienten müssen darauf hingewiesen werden, ihren Inhalator für den Notfall jederzeit griffbereit zu haben: Entweder *DuoResp Spiromax* (bei Asthma-Patienten, die *DuoResp Spiromax* für die Erhaltungs- und Bedarfstherapie anwenden) oder einen zusätzlichen schnell wirksamen Bronchodilatator (bei allen Patienten, die *DuoResp Spiromax* nur für die Erhaltungstherapie anwenden).

Es wird empfohlen, dass die Dosis schrittweise verringert wird, wenn die Behandlung beendet wird. Die Behandlung sollte nicht abrupt beendet werden. Ein vollständiges Absetzen der inhalativen Kortikosteroide sollte nicht in Betracht gezogen werden, es sei denn, dies ist vorübergehend zur Bestätigung einer Asthmdiagnose erforderlich.

Die Patienten müssen darauf aufmerksam gemacht werden, ihre *DuoResp Spiromax*-Erhaltungsdosis wie verordnet anzuwenden, auch wenn sie keine Symptome haben. Es liegen keine Studien zur prophylaktischen Anwendung von *DuoResp Spiromax*, z. B. vor einer körperlichen Anstrengung, vor. Die Bedarfstherapie mit *DuoResp Spiromax* sollte bei Symptomen erfolgen. Eine regelmäßige vorbeugende Anwendung, z. B. vor körperlichen Anstrengungen, ist jedoch nicht vorgesehen. Wird häufig ein Bronchodilatator benötigt, ohne dass eine entsprechende Notwendigkeit zur Anwendung höherer Dosen von inhalativen Kortikosteroiden besteht, sollte eine andere Bedarfstherapie angewendet werden.

Verschlechterung der Erkrankung

Bei der Behandlung mit *DuoResp Spiromax* 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 *DuoResp Spiromax* verschlechtern.

Wenn den Patienten die Behandlung unwirksam erscheint oder sie die höchste empfohlene Dosis *DuoResp Spiromax* 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 intensiviertere Therapie mit Kortikosteroiden, z. B. mit oralen Kortikosteroiden, oder, wenn eine Infektion vorliegt, eine antibiotische Behandlung notwendig ist.

Eine Therapie mit *DuoResp Spiromax* sollte bei Patienten nicht in einer Phase der Exazerbation begonnen werden oder wenn bei ihnen eine signifikante oder akute Verschlechterung des Asthmas vorliegt.

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).

Sehstörung

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

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.

DuoResp Spiromax 160 Mikrogramm/4,5 Mikrogramm Pulver zur Inhalation

teva

Langzeitstudien mit 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

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

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

Paradoxe Bronchospasmus

Nach der Anwendung kann ein paradoxer Bronchospasmus mit sofortiger Verstärkung von Keuchen und Kurzatmigkeit auftreten. Wenn beim Patienten ein paradoxer Bronchospasmus auftritt, muss *DuoResp Spiromax* 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).

Umstellung von oraler Therapie

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.

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 (siehe Abschnitt 4.2).

Kinder und Jugendliche

Es wird empfohlen, die Körpergröße von Kindern, die über einen längeren Zeitraum mit inhalativen Kortikoiden 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 Kortikoidtherapie sind gegen das mögliche Risiko einer Wachstumsstörung 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.

DuoResp Spiromax 160 Mikrogramm/4,5 Mikrogramm Pulver zur Inhalation

teva

COPD-Patienten

Es sind keine klinischen Studiendaten vorhanden zur Anwendung von *DuoResp Spiromax* bei COPD-Patienten mit einem $FEV_1 > 50$ % des vorhergesagten Normwertes (vor Bronchodilatation) und einem $FEV_1 < 70$ % des vorhergesagten Normwertes (nach Bronchodilatation) (siehe Abschnitt 5.1).

Pneumonie

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

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

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

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

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 -Adrenozeptor-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 β_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 Bronchodilatoren 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, völligem Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten dieses Arzneimittel nicht anwenden.

DuoResp Spiromax 160 Mikrogramm/4,5 Mikrogramm Pulver zur Inhalation

teva

4.5 Wechselwirkung 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). Für Patienten, die einen starken CYP3A4-Hemmer anwenden, wird eine Erhaltungs- und Bedarfstherapie mit einer Festdosiskombination mit Budesonid und Formoterolfumarat-Dihydrat nicht empfohlen.

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.

Bei einer gleichzeitigen Behandlung mit CYP3A-Inhibitoren einschließlich cobicistathaltiger Produkte ist mit einem erhöhten Risiko systemischer Nebenwirkungen zu rechnen. Die Kombination sollte vermieden werden, es sei denn, der Nutzen überwiegt das erhöhte Risiko systemischer Nebenwirkungen der Kortikosteroide; in diesem Fall sollten die Patienten im Hinblick auf systemische Kortikosteroidnebenwirkungen überwacht werden.

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) 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 anticholinergischer 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 angewendet 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 Expositionen 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.

DuoResp Spiromax 160 Mikrogramm/4,5 Mikrogramm Pulver zur Inhalation



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

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

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

DuoResp Spiromax hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Da *DuoResp Spiromax* 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.

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 ($\geq 1/10$), Häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$), Gelegentlich ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), Selten ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), 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, Pneumonie (bei COPD-Patienten)
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 Ernährungsstörungen	Selten	Hypokaliämie
	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
	Gelegentlich	Verschwommenes Sehen (siehe auch Abschnitt 4.4)

DuoResp Spiromax 160 Mikrogramm/4,5 Mikrogramm Pulver zur Inhalation



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, Dysphonie einschließlich Heiserkeit
	Selten	Bronchospasmus
	Sehr selten	Paradoxe Bronchospasmus
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Gelegentlich	Übelkeit
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Gelegentlich	Blutergüsse
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	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. Wenn eine Candida-Infektion im Mund-Rachen-Raum auftritt, sollte der Patient den Mund auch nach den Inhalationen im Bedarfsfall mit Wasser ausspülen.

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 *DuoResp Spiromax* 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 Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: www.bfarm.de 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 *DuoResp Spiromax* aufgrund einer Überdosis mit der Formoterol-Komponente des Arzneimittels abgesetzt werden muss, muss eine angemessene Therapie mit inhalativen Kortikosteroiden in Betracht gezogen werden.

DuoResp Spiromax 160 Mikrogramm/4,5 Mikrogramm Pulver zur Inhalation



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

DuoResp Spiromax 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 entweder als Erhaltungs- und Bedarfstherapie oder als Erhaltungstherapie bei Asthma.

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.

Asthma Erhaltungs- und Bedarfstherapie mit Budesonid und Formoterol

Insgesamt nahmen 12.076 Asthmapatienten an 5 doppelblinden, klinischen Studien für 6 bis 12 Monate teil (4.447 wurden durch Randomisierung einer Erhaltungs- und Bedarfstherapie mit Budesonid/Formoterol zugewiesen). Die Patienten mussten symptomatisch sein, trotz der Verwendung von inhalierten Glukokortikosteroiden.

Die Budesonid/Formoterol Erhaltungs- und Bedarfstherapie sorgte für statistisch signifikante und klinisch bedeutsame Verringerungen bei schweren Exazerbationen in allen Vergleichen in allen 5 Studien. Dazu gehörte ein Vergleich mit Budesonid/Formoterol bei höheren Erhaltungsdosen mit Terbutalin als Bedarfstherapie (Studie 735) und Budesonid/Formoterol bei gleicher Erhaltungsdosis mit entweder Formoterol oder Terbutalin als Bedarfstherapie (Studie 734) (siehe unten angegebene Tabelle). In Studie 735 waren Lungenfunktion, Symptomkontrolle und Anwendung der Bedarfstherapie in allen Behandlungsgruppen ähnlich. In Studie 734 waren Symptome und Bedarfstherapie reduziert und Lungenfunktion verbessert, verglichen mit beiden Vergleichsbehandlungen. In den kombinierten 5 Studien wendeten die Patienten, die eine Budesonid/Formoterol Erhaltungs- und Bedarfstherapie erhielten, im Durchschnitt an 57 % der Behandlungstage keine Bedarfsinhalationen an. Es gab über den Zeitraum keine Anzeichen der Entwicklung einer Toleranz.

DuoResp Spiromax 160 Mikrogramm/4,5 Mikrogramm Pulver zur Inhalation



Übersicht von schweren Exazerbationen in klinischen Studien

Studien-Nr. Dauer	Behandlungsgruppen	N	Schwere Exazerbationen ^a	
			Ereignisse	Ereignisse/ Patientenjahr
Studie 735 6 Monate	Budesonid/Formoterolfumarat-Dihydrat 160/4,5 µg zweimal täglich + nach Bedarf	1103	125	0,23 ^b
	Budesonid/Formoterolfumarat-Dihydrat 320/9 µg zweimal täglich + Terbutalin 0,4 mg nach Bedarf	1099	173	0,32
	Salmeterol/Fluticason 2 x 25/125 µg zweimal täglich + Terbutalin 0,4 mg nach Bedarf	1119	208	0,38
Studie 734 12 Monate	Budesonid/Formoterolfumarat-Dihydrat 160/4,5 µg zweimal täglich + nach Bedarf	1107	194	0,19 ^b
	Budesonid/Formoterolfumarat-Dihydrat 160/4,5 µg zweimal täglich + Formoterol 4,5 µg nach Bedarf	1137	296	0,29
	Budesonid/Formoterolfumarat-Dihydrat 160/4,5 µg zweimal täglich + Terbutalin 0,4 mg nach Bedarf	1138	377	0,37

^a Stationäre/Notfallbehandlung oder Behandlung mit oralen Steroiden

^b Verringerung der Exazerbationsrate ist statistisch signifikant (p-Wert < 0,01) bei beiden Vergleichen

Die vergleichbare Wirksamkeit und Sicherheit bei Jugendlichen und Erwachsenen wurden in 6 doppelblinden Studien belegt, darunter die 5 oben erwähnten Studien sowie eine zusätzliche Studie, bei der eine höhere Erhaltungsdosis von 160/4,5 Mikrogramm zweimal täglich zur Inhalation verwendet wurde. Diese Beurteilungen stützten sich auf insgesamt 14385 Asthmapatienten einschließlich 1847 Jugendlichen. Die Anzahl der jugendlichen Patienten, die im Rahmen der Erhaltens- und Bedarfstherapie mit Budesonid/Formoterol an mindestens einem Tag mehr als 8 Inhalationen anwendeten, war begrenzt und diese Anwendung kam selten vor.

In 2 anderen Studien mit Patienten, die medizinische Versorgung aufgrund akuter Asthma-Symptome aufsuchten, sorgte Budesonid/Formoterol für schnelle und wirksame Linderung der Bronchokonstriktion, ähnlich wie Salbutamol und Formoterol.

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 FEV₁-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. FEV₁, 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.

DuoResp Spiromax 160 Mikrogramm/4,5 Mikrogramm Pulver zur Inhalation

teva

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 Kortisol-suppression 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 Halbwertszeit 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 Halbwertszeit 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.

DuoResp Spiromax – pharmakokinetisches Profil

In pharmakokinetischen Studien mit und ohne Aktivkohleblockade wurde *DuoResp Spiromax* 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).

Linearität/Nicht-Linearität

Die systemische Exposition sowohl von Budesonid als auch von Formoterol korreliert linear mit der angewendeten Dosis.

DuoResp Spiromax 160 Mikrogramm/4,5 Mikrogramm Pulver zur Inhalation

teva

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 übersteigter pharmakologischer Aktivität zusammenhängen.

In Fortpflanzungsstudien an Tieren zeigte sich, dass Kortikosteroide, wie z. B. Budesonid, Missbildungen (Gaumenspalte, Missbildungen des Skelettsystems) 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 (enthält Milchproteine)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

Nach Öffnen der Folienverpackung: 1 Jahr

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. Die Teile des Inhalators, die sowohl mit dem Arzneimittel als auch der Schleimhaut in Kontakt kommen, bestehen aus Poly(acrylnitril-co-butadien-co-styrol) (ABS), Polyethylen (PE) und Polypropylen (PP).

Jeder Inhalator enthält 120 Einzeldosen und ist in Folie verpackt.

Packungen mit 1, 2 oder 3 Inhalatoren.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

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

7. INHABER DER ZULASSUNG

Teva Pharma B.V.

Swensweg 5, 2031GA Haarlem

Niederlande

DuoResp Spiromax 160 Mikrogramm/4,5 Mikrogramm Pulver zur Inhalation

teva

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/14/920/001

EU/1/14/920/002

EU/1/14/920/003

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 28. April 2014

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 8. April 2019

10. STAND DER INFORMATION

Januar 2025

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu/> verfügbar.