

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Aforbe® 200 Mikrogramm/6 Mikrogramm pro Sprühstoß Druckgasinhalation, Lösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jeder Sprühstoß (ex valve) enthält:

200 Mikrogramm Beclometasondipropionat und 6 Mikrogramm Formoterolfumarat-Dihydrat.

Dies entspricht einer über das Mundstück abgegebenen Menge von 177,7 Mikrogramm Beclometasondipropionat und 5,1 Mikrogramm Formoterolfumarat-Dihydrat.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:

Dieses Arzneimittel enthält 9 mg Alkohol (Ethanol) pro Sprühstoß (abgegeben vom Ventil).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Druckgasinhalation, Lösung.

Das Behältnis enthält eine farblose bis gelbliche Lösung.

Das Behältnis wird in einen weißen Kunststoffinhalator mit Mundstück eingesetzt und mit einer grünen Staubkappe versehen.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Aforbe ist angezeigt für die regelmäßige Behandlung von Asthma, bei der die Anwendung eines Kombinationsproduktes (aus inhalativem Kortikosteroid und langwirksamem Beta-2-Agonisten) angezeigt ist:

- Patienten, die mit inhalativen Kortikosteroiden und inhalativen schnellwirksamen Beta-2-Agonisten zur „bedarfswesen“ Inhalation nicht ausreichend eingestellt sind
- Patienten, die mit inhalativen Kortikosteroiden und langwirksamen Beta-2-Agonisten in Kombination bereits ausreichend eingestellt sind.

Aforbe wird bei Erwachsenen angewendet.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Aforbe ist nicht zur einleitenden Behandlung von Asthma bestimmt. Die Dosierung der Einzelkomponenten von Aforbe erfolgt individuell, und sie sollte dem Schweregrad der Erkrankung angepasst werden. Dies sollte nicht nur zu Beginn der Behandlung mit Kombinationspräparaten beachtet werden, sondern auch bei Dosisanpassungen. Wenn ein Patient Dosiskombinationen benötigt, die nicht mit dem Kombinationspräparat zur Verfügung stehen, sollten Beta-2-Agonisten und/oder Kortikosteroide in geeigneten Dosierungen und in separaten Inhalatoren verordnet werden.

Das in Aforbe enthaltene Beclometasondipropionat zeichnet sich durch eine extrafeine Partikelgrößenverteilung aus, die zu einer stärkeren Wirkung führt als Formulierungen von Beclometasondipropionat, die keine extrafeine Partikelgrößenverteilung aufweisen (100 Mikrogramm Beclometasondipropionat der extrafeinen Formulierung in Aforbe entsprechen 250 Mikrogramm Beclometasondipropionat einer nicht extrafeinen Formulierung). Die tägliche Dosis an Beclometasondipropionat, die mit Aforbe verabreicht wird, sollte daher niedriger sein als die tägliche Dosis an Beclometasondipropionat, die durch eine nicht-extrafeine Beclometasondipropionat-Formulierung verabreicht wird.

Dies sollte berücksichtigt werden, wenn ein Patient von einer nicht extrafeinen Beclometasondipropionat-Formulierung auf Aforbe umgestellt wird. Die Dosis an Beclometasondipropionat sollte niedriger sein und entsprechend auf die individuellen Bedürfnisse des Patienten eingestellt werden.

Empfohlene Dosierung für Erwachsene ab 18 Jahren

Zweimal täglich zwei Inhalationen.

Die maximale Tagesdosis beträgt vier Inhalationen.

Aforbe 200/6 sollte nur als Erhaltungstherapie angewendet werden. Für eine Erhaltungs- und Bedarfstherapie ist eine niedrigere Stärke.

Die Patienten sollten darauf hingewiesen werden, ihren separaten schnellwirksamen Bronchodilatator für eine Notfallanwendung jederzeit griffbereit zu haben.

Die Patienten sollten regelmäßig von einem Arzt untersucht werden, sodass die optimale Dosierung von Aforbe gewahrt bleibt und nur auf ärztlichen Rat hin geändert wird. Die Dosierung sollte auf die niedrigste Dosis eingestellt werden, mit der eine effektive Kontrolle der Symptome erreicht wird. In Fällen, in denen die Kontrolle der Symptomatik mit der niedrigsten empfohlenen Dosisstärke erreicht wird, könnte der nächste Schritt darin bestehen, ein inhalatives Kortikosteroid allein anzuwenden.

Aforbe 200/6 sollte nicht für eine *Step-down*-Behandlung angewendet werden. Dazu kann eine niedrigerdosierte Beclometasondi-propionat-Komponente im gleichen Inhalator verfügbar sein.

Die Patienten sollten angewiesen werden, Aforbe jeden Tag anzuwenden, auch wenn sie keine Symptome aufweisen.

Ältere Patienten, Patienten mit Leber- oder Nierenfunktionsstörungen

Bei älteren Patienten sind keine Dosisanpassungen erforderlich. Für die Anwendung von Aforbe bei Patienten mit Leber- oder Nierenfunktionsstörungen liegen keine Daten vor (siehe Abschnitt 5.2).

Kinder und Jugendliche

Aforbe 200/6 darf bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren nicht angewendet werden.

Art der Anwendung

Aforbe ist zur Inhalation bestimmt.

Um die korrekte Anwendung des Arzneimittels sicherzustellen, sollte ein Arzt oder eine andere medizinische Fachkraft dem Patienten zeigen, wie der Inhalator benutzt wird. Für eine erfolgreiche Behandlung ist die korrekte Anwendung des Druckgas-Dosierinhalators notwendig. Der Patient ist darauf hinzuweisen, die Gebrauchsinformation sorgfältig durchzulesen und die darin enthaltenen Anweisungen zu befolgen.

Der Aforbe-Inhalator ist mit einem Dosiszähler auf der Vorderseite (Mundstückseite) des Inhalators ausgestattet, der anzeigt, wie viele Dosen noch verfügbar sind. Jedes Mal, wenn der Patient das Behältnis nach unten drückt, wird ein Sprühstoß des Arzneimittels freigesetzt und der Dosiszähler zählt um 1 herunter. Das Dosiszählerfenster zeigt jedoch die im Inhalator verbleibenden Sprühstöße in 20-er Schritten an (z. B. 120, 100, 80, etc). Außerdem gibt der Dosiszähler bei jedem Sprühstoß ein Klickgeräusch von sich, so dass es eine akustische Rückmeldung über die korrekte Funktion des Zählers gibt. Wenn noch 20 Sprühstöße übrig sind, zeigt das Display den Wert „20“ auf einem halbroten/halbweißen Hintergrund an, was darauf hinweist, dass sich der Inhalt des Behältnisses dem Ende neigt. Wenn 120 Sprühstöße freigesetzt wurden, zeigt das Display den Wert „0“ auf rotem Hintergrund an. Die Anzeige bleibt bei „0“ stehen, und der Indikator gibt kein Klickgeräusch mehr von sich.

Überprüfung des Inhalators

Um eine einwandfreie Funktion des Inhalators sicherzustellen, sollte der Patient vor der ersten Inbetriebnahme des Inhalators drei Aerosolstöße in die Luft abgeben und nach Nichtgebrauch über 14 (oder mehr) Tage sollte der Patient einen Aerosolstoß in die Luft abgeben. Nach der ersten Überprüfung des Inhalators sollte der Dosiszähler 120 anzeigen.

Anwendung des Inhalators

Wenn der Inhalator starker Kälte ausgesetzt war, sollten die Patienten ihn vor der Anwendung für ein paar Minuten mit den Händen wärmen. Sie dürfen niemals Hilfsmittel verwenden, um ihn aufzuwärmen.

Wenn möglich, sollten die Patienten die Inhalation in aufrechter Körperhaltung – stehend oder sitzend - durchführen.

1. Die Patienten sollten die Schutzkappe vom Mundstück entfernen und überprüfen, ob das Mundstück sauber und frei von Schmutz und Staub sowie anderen Fremdkörpern ist.
2. Die Patienten sollten so langsam und tief wie möglich ausatmen.
3. Die Patienten sollten das Behältnis senkrecht mit dem Behälterboden nach oben halten und das Mundstück mit den Lippen umschließen, ohne in das Mundstück zu beißen.
4. Gleichzeitig sollten die Patienten langsam und tief durch den Mund einatmen. Nachdem mit dem Einatmen begonnen wurde, sollten sie auf den oberen Teil des Inhalators drücken, um einen Aerosolstoß freizusetzen.
5. Die Patienten sollten den Atem so lange wie möglich anhalten, anschließend den Inhalator aus dem Mund nehmen und langsam ausatmen. Sie sollten nicht in den Inhalator hinein ausatmen.

Um einen weiteren Aerosolstoß zu inhalieren, sollten die Patienten den Inhalator etwa eine halbe Minute aufrecht halten und anschließend die Schritte 2 bis 5 wiederholen.

WICHTIG: Die Patienten sollten die Schritte 2 bis 5 nicht zu schnell vornehmen.

Nach der Anwendung sollten die Patienten den Inhalator mit der Schutzkappe verschließen und den Dosiszähler überprüfen. Die Patienten sollten darauf hingewiesen werden, sich einen neuen Inhalator zu besorgen, wenn der Dosiszähler den Wert „20“ auf einem halbroten/halbweißen Hintergrund anzeigt. Dies weist den Patienten darauf hin, dass sich der Inhalt des Behältnisses dem Ende neigt. Sie sollten den Inhalator nicht mehr verwenden, wenn der Dosiszähler den Wert „0“ auf rotem Hintergrund anzeigt, da die noch im Behältnis verbleibende Menge an Sprühstößen nicht mehr ausreichend sein könnte, um eine vollständige Dosis abzugeben. Sie sollten mit der Verwendung des neuen Inhalators beginnen.

Sollte nach der Inhalation ein Nebel aus dem Inhalator oder seitlich aus dem Mund entweichen, ist die Inhalation ab Schritt 2 zu wiederholen.

Für Patienten mit schwächerem Händedruck kann es leichter sein, den Inhalator mit beiden Händen zu halten. Dazu wird der Inhalator mit beiden Zeigefingern von oben und beiden Daumen von unten gehalten.

Die Patienten sollten nach der Inhalation den Mund mit Wasser ausspülen, mit Wasser gurgeln oder die Zähne putzen (siehe Abschnitt 4.4).

Das Behältnis enthält eine unter Druck stehende Flüssigkeit. Die Patienten sind darauf hinzuweisen, das Behältnis nicht Temperaturen über 50 °C auszusetzen und diesen nicht zu durchbohren.

Reinigung

Die Patienten sind darauf hinzuweisen, die Anweisungen zur Reinigung des Inhalators in der Gebrauchsinformation sorgfältig durchzulesen. Zur regelmäßigen Reinigung des Inhalators sollten die Patienten die Schutzkappe vom Mundstück entfernen und die Außen- und Innenseite des Mundstücks mit einem trockenen Tuch abwischen. Sie sollten das Behältnis nicht aus dem Inhalator entfernen und kein Wasser oder andere Flüssigkeiten zur Reinigung des Mundstücks verwenden.

Patienten, die Schwierigkeiten haben die Aerosolstöße mit der Einatmung zu synchronisieren, können den AeroChamber Plus®-Spacer benutzen. Sie sollten durch ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal in die korrekte Anwendung und Pflege ihres Inhalators und Spacers eingewiesen werden. Ihre Technik sollte überprüft werden, um eine optimale Abgabe des inhalierten Wirkstoffes in die Lungen zu gewährleisten. Dies kann der Patient durch die Benutzung des AeroChamber Plus® erreichen, indem er einen kontinuierlichen langsamen und tiefen Atemzug durch den Spacer unmittelbar nach dem Auslösen macht.

4.3 Gegenanzeigen

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

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Aforbe sollte unter Vorsichtsmaßnahmen (ggf. Überwachung) bei Patienten mit den folgenden Erkrankungen angewendet werden: Herzrhythmusstörungen, insbesondere AV-Block III. Grades und Tachyarrhythmien, idiopathische subvalvuläre Aortenstenose, hypertrophe obstruktive Kardiomyopathie, ischämische Herzkrankheit, schwere Herzinsuffizienz, schwere arterielle Hypertonie und Aneurysma.

Vorsicht ist auch geboten bei Patienten mit bekannter oder mit Verdacht auf Verlängerung des QTc-Intervalls (QTc > 0,44 Sekunden), arzneimittelinduziert oder erblich bedingt. Formoterol selbst kann eine Verlängerung des QTc-Intervalls hervorrufen.

Aforbe ist außerdem bei Patienten mit Thyreotoxikose, Diabetes mellitus, Phäochromozytom und unbehandelter Hypokaliämie mit Vorsicht anzuwenden.

Eine Behandlung mit Beta-2-Agonisten kann eine potenziell schwere Hypokaliämie hervorrufen. Bei schwerem Asthma ist besondere Vorsicht geboten, da diese Wirkung durch Hypoxie verstärkt werden kann. Eine Hypokaliämie kann auch durch eine begleitende Behandlung mit anderen Arzneimitteln verstärkt werden, die eine Hypokaliämie auslösen können, etwa Xanthinderivate, Steroide und Diuretika (siehe Abschnitt 4.5). Vorsicht ist auch bei Patienten mit instabilem Asthma geboten, wenn verschiedene Bronchodilatoren als „Notfallmedikation“ angewendet werden. Bei betroffenen Patienten wird eine Überwachung des Serumkaliumspiegels empfohlen.

Durch die Inhalation von Formoterol kann der Blutglukosespiegel ansteigen. Daher sollte der Blutglukosespiegel bei Patienten mit Diabetes engmaschig überwacht werden.

Wenn eine Allgemeinanästhesie unter Anwendung von halogenierten Anästhetika geplant ist, sollte darauf geachtet werden, dass Aforbe aufgrund des Risikos kardialer Herzarrhythmien mindestens 12 Stunden vor Einleitung der Anästhesie nicht mehr angewendet wird.

Aforbe sollte bei Patienten mit aktiver oder nicht aktiver Lungentuberkulose, Mykosen und viralen Infektionen der Atemwege mit Vorsicht angewendet werden.

Es wird empfohlen, die Behandlung mit Aforbe nicht abrupt zu beenden.

Wenn Patienten die Behandlung als wirkungslos empfinden, ist eine Rücksprache mit dem behandelnden Arzt notwendig. Ein zunehmender Gebrauch von Bronchodilatoren als Notfallmedikation lässt auf eine Verschlechterung der Grunderkrankung schließen und erfordert ein Überdenken der Asthmathherapie. Eine plötzliche und zunehmende Verschlechterung der Krankheitskontrolle bei Asthma ist potenziell lebensbedrohlich, und der Patient sollte dringend von einem Arzt untersucht werden. Die Notwendigkeit einer Therapieintensivierung mit inhalativen oder oralen Kortikosteroiden sollte erwogen werden oder die Behandlung mit Antibiotika, falls eine Infektion vermutet wird.

Eine Therapie mit Aforbe darf nicht während einer Exazerbation begonnen werden, oder wenn sich das Asthma signifikant verschlechtert oder akut verschlimmert. Während der Behandlung mit Aforbe können schwere asthma-assoziierte unerwünschte Ereignisse und Exazerbationen auftreten. Patienten sollten dann aufgefordert werden, die Behandlung fortzusetzen, jedoch ärztlichen Rat einzuholen, wenn keine Kontrolle der Asthmasymptome zu erreichen ist oder sich diese nach Therapiebeginn mit Aforbe verschlimmern.

Es kann ein paradoxer Bronchospasmus ausgelöst werden, der sich unmittelbar nach der Inhalation durch stärkere pfeifende Atemgeräusche oder Kurzatmigkeit äußert. Diese Symptome sollten sofort mit einem schnellwirksamen inhalativen Bronchodilatator behandelt werden. Aforbe sollte umgehend abgesetzt, der Patient neu beurteilt und gegebenenfalls eine andere Therapie eingeleitet werden.

Aforbe darf nicht als Initialtherapie zur Asthmabehandlung eingesetzt werden.

Die Patienten sollten darauf hingewiesen werden, dass sie ihren schnellwirksamen Bronchodilatator zur Behandlung eines akuten Asthmaanfalls jederzeit griffbereit haben.

Die Patienten sollten darauf aufmerksam gemacht werden, Aforbe wie verordnet täglich anzuwenden, auch wenn sie keine Symptome haben.

Sobald eine Kontrolle der Asthmasymptome erreicht ist, sollte erwogen werden, die Dosierung von Aforbe schrittweise zu reduzieren. Es ist wichtig, die Patienten regelmäßig nach der Dosisreduktion zu untersuchen. Es sollte die niedrigste wirksame Dosis von Aforbe eingesetzt werden. Es kann eine geringere Stärke verfügbar sein (siehe Abschnitt 4.2).

Inhalativ anzuwendende Kortikosteroide können systemische Nebenwirkungen verursachen, insbesondere wenn hohe Dosen über längere Zeiträume gegeben werden. Solche Reaktionen treten bei inhalativen Kortikosteroiden deutlich seltener auf als bei oraler Kortikosteroidgabe. Mögliche systemische Wirkungen sind: Cushing-Syndrom, cushingoide Erscheinungen, Nebennierenrindensuppression, verringerte Knochenmineraldichte, Wachstumsverzögerungen bei Kindern und Jugendlichen, Katarakt und Glaukom und seltener, eine Reihe von Auswirkungen auf die Psyche oder das Verhalten, einschließlich psychomotorischer Hyperaktivität, Schlafstörungen, Angstzustände, Depression oder Aggressivität (vor allem bei Kindern).

Deshalb ist es wichtig, dass der Patient regelmäßig überprüft, und die Dosis des inhalativen Kortikosteroids auf die niedrigste Dosis reduziert wird, mit der eine effektive Kontrolle des Asthmas aufrechterhalten werden kann.

Die pharmakokinetischen Daten zur einmaligen Dosierung (siehe Abschnitt 5.2) haben gezeigt, dass die Anwendung von Beclometasondipropionat/Formoterolfumarat mit dem AeroChamber Plus®-Spacer im Vergleich zum Standardinhalator die systemische Gesamtverfügbarkeit von Formoterol nicht erhöht, und die systemische Verfügbarkeit von Beclometason-17-monopropionat senkt. Dabei gibt es einen Anstieg von unverändertem Beclometasondipropionat, das von den Lungen aus in den Blutkreislauf gelangt. Da jedoch die systemische Gesamtverfügbarkeit von Beclometasondipropionat und seinem aktiven Metaboliten gleichbleibt, ist das Risiko systemischer Wirkungen bei Anwendung von Beclometasondipropionat/Formoterolfumarat mit dem genannten Spacer nicht erhöht.

Die Behandlung von Patienten mit hohen Dosen inhalativer Kortikosteroide über längere Zeit kann zu einer Nebennierenrindensuppression bis zur akuten adrenalen Krise führen. Kinder und Jugendliche unter 16 Jahren, die höhere Dosen von Beclometasondipropionat einnehmen/inhalieren als empfohlen, sind dem Risiko besonders ausgesetzt. Situationen, die möglicherweise eine akute Nebennierenrindensuffizienz auslösen könnten, sind beispielsweise Traumata, Operationen, Infektionen oder eine rasche Dosisreduzierung. Die Symptome sind in der Regel unspezifisch, wie z. B. Appetitlosigkeit, Bauchschmerzen, Gewichtsverlust, Müdigkeit, Kopfschmerzen, Übelkeit, Erbrechen, Hypotonie, Bewusstseins Einschränkungen, Hypoglykämie und Krampfanfälle. Die zusätzliche Gabe von systemischen Kortikosteroiden sollte während Stresssituationen oder im Rahmen einer geplanten Operation in Erwägung gezogen werden.

Wenn es einen Anhaltspunkt dafür gibt, dass die Nebennierenrindenfunktion durch eine frühere systemische Kortikosteroidtherapie eingeschränkt ist, sollten Patienten nur mit Vorsicht auf Aforbe umgestellt werden.

Bei Patienten, die von oralen Kortikosteroiden auf eine Inhalationstherapie umgestellt werden, kann das Risiko einer eingeschränkten Funktion der Nebennierenrinde über einen längeren Zeitraum bestehen bleiben. Für Patienten, die in der Vorgeschichte eine hochdosierte Kortikosteroidgabe als Notfallmedikation benötigt haben oder eine längere Behandlung mit hohen Dosen inhalativer Kortikosteroide hatten, kann ebenfalls ein Risiko bestehen. Eine mögliche eingeschränkte Funktion der Nebennierenrinde sollte vor allem während Stresssituationen, wie bei Notfällen oder bei einer anstehenden Operation, bedacht und eine angemessene Behandlung mit Kortikosteroiden in Erwägung gezogen werden. Ein erhöhtes Risiko einer Nebennierenrindenfunktionsstörung kann die Hinzuziehung eines Spezialisten vor geplanten operativen Eingriffen erfordern.

Um das Risiko einer oropharyngealen Pilzinfektion zu minimieren, sollten Patienten dazu angehalten werden, nach Inhalation der vorgeschriebenen Dosis den Mund mit Wasser auszuspülen, mit Wasser zu gurgeln oder die Zähne zu putzen.

Aforbe enthält eine geringe Alkoholmenge (Ethanol), 9 mg pro Sprühstoß. Die Menge Ethanol pro Sprühstoß entspricht weniger als 1 ml Bier oder 1 ml Wein. Die geringe Alkoholmenge in Aforbe hat keine wahrnehmbaren Auswirkungen.

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.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Pharmakokinetische Wechselwirkungen

Beclometasondipropionat wird über Esterasen sehr rasch verstoffwechselt. Beclometason ist weniger abhängig vom CYP3A-Metabolismus als einige andere Kortikosteroide, und Wechselwirkungen sind im Allgemeinen unwahrscheinlich. Die Möglichkeit systemischer Wirkungen bei der gleichzeitigen Anwendung starker CYP3A-Inhibitoren (z. B. Ritonavir, Cobicistat) kann jedoch nicht ausgeschlossen werden, weshalb bei der Anwendung solcher Mittel Vorsicht geboten ist und eine entsprechende Überwachung empfohlen wird.

Pharmakodynamische Wechselwirkungen

Beta-Adrenorezeptorenblocker können die Wirkung von Formoterol abschwächen oder hemmen. Aforbe darf daher nicht zusammen mit Beta-Adrenorezeptorenblockern (einschließlich Augentropfen) angewendet werden, sofern dies nicht zwingend erforderlich ist.

Andererseits kann die gleichzeitige Anwendung von anderen beta-adrenergen Arzneimitteln einen potenziell additiven Effekt haben. Deswegen ist bei gleichzeitiger Verordnung von Theophyllin oder anderen beta-adrenergen Arzneimitteln zusammen mit Formoterol Vorsicht geboten. Die gleichzeitige Behandlung mit Chinidin, Disopyramid, Procainamid, Phenothiazinen, Antihistaminika, Monoaminoxidasehemmern und trizyklischen Antidepressiva kann das QTc-Intervall verlängern und das Risiko für ventrikuläre Arrhythmien erhöhen.

Zusätzlich können L-Dopa, L-Thyroxin, Oxytocin und Alkohol die kardiale Toleranz gegenüber Beta-2-Sympathomimetika beeinträchtigen.

Die gleichzeitige Behandlung mit Monoaminoxidasehemmern, einschließlich Wirkstoffen mit ähnlichen Eigenschaften, wie Fuzolidon und Procarbazin, kann hypertensive Reaktionen verstärken.

Ein erhöhtes Arrhythmierisiko besteht bei Patienten, die gleichzeitig mit Anästhetika behandelt werden, die halogenierte Kohlenwasserstoffe enthalten.

Die gleichzeitige Behandlung mit Xanthinderivaten, Steroiden oder Diuretika kann eine mögliche hypokalämische Wirkung von Beta-2-Agonisten verstärken (siehe Abschnitt 4.4). Bei Patienten, die mit Digitalisglykosiden behandelt werden, kann eine gegebenenfalls auftretende Hypokaliämie die Anfälligkeit für Arrhythmien erhöhen.

Aforbe enthält eine geringe Menge an Ethanol. Es besteht ein theoretisches Potenzial für Wechselwirkungen bei besonders empfindlichen Patienten, die Disulfiram oder Metronidazol einnehmen.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Fertilität

Es liegen keine Daten zu Menschen vor. In Tierversuchen bei Ratten ging das Vorliegen von hohen Dosen an Beclometasondipropionat in der Kombination mit verminderter weiblicher Fertilität und mit Embryotoxizität einher (siehe Abschnitt 5.3).

Schwangerschaft

Es liegen keine Erfahrungen oder Nachweise für die Sicherheit zur Anwendung des Treibgases HFA-134a während der Schwangerschaft oder Stillzeit vor. In Tierversuchsstudien mit HFA-134a hinsichtlich der reproduktiven Funktion und der embryofetalen Entwicklung konnten keine klinisch relevanten negativen Effekte festgestellt werden.

Es liegen keine relevanten klinischen Daten für die Anwendung von Aforbe bei schwangeren Frauen vor. In tierexperimentellen Studien, in denen eine Kombination von Beclometasondipropionat und Formoterol angewendet wurde, gab es Hinweise auf reproduktionstoxikologische Effekte nach hoher systemischer Exposition (siehe Abschnitt 5.3). Wegen der Wehen hemmenden Wirkung von Beta-2-Sympathomimetika ist eine Anwendung kurz vor der Entbindung besonders sorgfältig abzuwägen. Formoterol sollte für die Anwendung während der Schwangerschaft und besonders am Ende der Schwangerschaft oder während der Wehen nicht empfohlen werden, es sei denn, es gibt keine andere etablierte (sicherere) Alternative.

Aforbe sollte während der Schwangerschaft nur dann angewendet werden, wenn der erwartete Nutzen die potenziellen Risiken übersteigt.

Stillzeit

Es liegen keine relevanten klinischen Daten für die Anwendung von Aforbe während der Stillzeit beim Menschen vor. Obwohl keine tierexperimentellen Befunde vorliegen, ist es angemessen anzunehmen, dass Beclometasondipropionat wie andere Kortikosteroide in die Muttermilch sezerniert wird.

Es ist zwar nicht bekannt, ob Formoterol beim Menschen in die Muttermilch übergeht, es wurde aber in der Milch von laktierenden Tieren nachgewiesen.

Die Anwendung von Aforbe bei stillenden Frauen sollte nur in Betracht gezogen werden, wenn der erwartete Nutzen die potenziellen Risiken übersteigt.

Es muss eine Entscheidung getroffen werden, ob das Stillen unterbrochen oder die Aforbe-Therapie unterbrochen/unterlassen werden soll, wobei der Nutzen des Stillens für das Kind und der Nutzen der Therapie für die Frau zu berücksichtigen ist.

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

Es ist unwahrscheinlich, dass Aforbe die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen beeinträchtigt.

4.8 Nebenwirkungen

Da Aforbe Beclometasondipropionat und Formoterolfumarat-Dihydrat enthält, können die für diese Substanzen bekannten Nebenwirkungen in gleicher Art und Weise auftreten. Es gibt keine Hinweise auf zusätzliche Nebenwirkungen nach gleichzeitiger Verabreichung der beiden Substanzen.

Nebenwirkungen, die mit der Anwendung von Beclometasondipropionat und Formoterol als fixe Kombination (Aforbe) oder als Einzelsubstanzen in Verbindung gebracht werden, sind im Folgenden aufgeführt, geordnet nach Systemorganklassen. Die Häufigkeiten der Nebenwirkungen sind wie folgt definiert: sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$ bis $< 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1.000$ bis $< 1/100$), selten ($\geq 1/10.000$ bis $< 1/1.000$), sehr selten ($\leq 1/10.000$) und nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Die häufigen und gelegentlichen Nebenwirkungen wurden aus den Daten klinischer Studien von Patienten mit Asthma und COPD abgeleitet.

| Systemorganklasse | Nebenwirkung | Häufigkeit |
|--|--|---------------|
| Infektionen und parasitäre Erkrankungen | Pharyngitis, orale Candidose | Häufig |
| | Influenza, orale Pilzinfektionen, oropharyngeale Candidose, ösophageale Candidose, vulvovaginale Candidose, Gastroenteritis, Sinusitis, Rhinitis, Pneumonie* | Gelegentlich |
| Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems | Granulozytopenie | Gelegentlich |
| | Thrombozytopenie | Sehr selten |
| Erkrankungen des Immunsystems | Allergische Dermatitis | Gelegentlich |
| | Überempfindlichkeitsreaktionen, einschließlich Erythem, Ödem an Lippen, Gesicht, Augen und Pharynx | Sehr selten |
| Endokrine Erkrankungen | Nebennierenrindensuppression | Sehr selten |
| Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen | Hypokaliämie, Hyperglykämie | Gelegentlich |
| Psychiatrische Erkrankungen | Ruhelosigkeit | Gelegentlich |
| | Psychomotorische Hyperaktivität, Schlafstörungen, Angstzustände, Depression, Aggressivität, Verhaltensänderungen (besonders bei Kindern) | Nicht bekannt |
| Erkrankungen des Nervensystems | Kopfschmerzen | Häufig |
| | Tremor, Schwindel | Gelegentlich |
| Augenerkrankungen | Glaukom, Katarakt | Sehr selten |
| | Verschwommenes Sehen (siehe Abschnitt 4.4) | Nicht bekannt |
| Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths | Otosalpingitis | Gelegentlich |
| Herzkrankungen | Herzklopfen, Verlängerung des QTc-Intervalls, EKG-Veränderungen, Tachykardie, Tachyarrhythmie, Vorhofflimmern* | Gelegentlich |
| | Ventrikuläre Extrasystolen, Angina pectoris | Selten |
| Gefäßkrankungen | Hyperämie, Flush (Gesichtsrötung) | Gelegentlich |
| Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums | Dysphonie | Häufig |
| | Husten, produktiver Husten, Rachenreizung, Asthmaanfall, Rachenerythem | Gelegentlich |
| | Paradoxe Bronchospasmus | Selten |
| | Dyspnoe, Asthmaexazerbation | Sehr selten |
| Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts | Diarrhö, Mundtrockenheit, Dyspepsie, Dysphagie, Brennen der Lippen, Übelkeit, Geschmacksstörung | Gelegentlich |
| Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes | Pruritus, Ausschlag, Hyperhidrose, Urtikaria | Gelegentlich |
| | Angioödem | Selten |
| Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen | Muskelkrämpfe, Myalgie | Gelegentlich |
| | Wachstumsverzögerungen bei Kindern und Jugendlichen | Sehr selten |
| Erkrankungen der Nieren und Harnwege | Nephritis | Selten |
| Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort | Peripheres Ödem | Sehr selten |

| Systemorganklasse | Nebenwirkung | Häufigkeit |
|-------------------|---|--------------|
| Untersuchungen | Erhöhung von C-reaktivem Protein, Erhöhung der Thrombozytenzahl, Erhöhung von freien Fettsäuren, Insulin und Ketonkörpern im Blut, Abnahme des Kortisols im Blut*, erhöhter Blutdruck | Gelegentlich |
| | Erniedrigter Blutdruck | Selten |
| | Abnahme der Knochendichte | Sehr selten |

* Ein nicht schwerwiegender Fall einer Pneumonie mit Kausalzusammenhang wurde von einem Patienten, der mit Beclometasondipropionat/Formoterolfumarat 100/6 µg in einer Zulassungsstudie mit COPD-Patienten behandelt wurde, berichtet. Andere in klinischen COPD-Studien unter Beclometasondipropionat/Formoterolfumarat 100/6 µg beobachtete Nebenwirkungen waren: Abnahme des Kortisolspiegels im Blut und Vorhofflimmern.

Wie bei anderen Inhalationstherapien können paradoxe Bronchospasmen auftreten (siehe Abschnitt 4.4).

Nebenwirkungen im Zusammenhang mit Formoterol

Unter den beobachteten Nebenwirkungen treten typischerweise folgende im Zusammenhang mit Formoterol auf:

- Hypokaliämie, Kopfschmerzen, Tremor, Herzklopfen, Husten, Muskelspasmen und Verlängerung des QTc-Intervalls.

Nebenwirkungen im Zusammenhang mit Beclometasondipropionat

Nebenwirkungen, die typischerweise in Verbindung mit Beclometasondipropionat auftreten, sind:

- orale Pilzinfektionen, orale Candidamykose, Dysphonie, Rachenreizung.

Dysphonie und Candidamykose können durch Gurgeln oder Spülen mit Wasser oder durch Zähneputzen nach Anwendung des Produktes gemindert werden. Eine symptomatische Candidamykose kann mit topischen Antimykotika behandelt werden, während die Behandlung mit Aforbe fortgesetzt wird.

Systemische Effekte bei inhalativen Kortikosteroiden (z. B. Beclometasondipropionat) können vor allem dann auftreten, wenn sie in hohen Dosen über lange Zeit angewendet werden. Dazu können zählen: Nebennierenrindensuppression, verringerte Knochenmineraldichte, Wachstumsverzögerungen bei Kindern und Jugendlichen, Katarakt und Glaukom (siehe Abschnitt 4.4).

Überempfindlichkeitsreaktionen wie Hautausschlag, Urtikaria, Pruritus, Erythem, Ödem der Augen, des Gesichts, der Lippen und des Rachens können ebenfalls auftreten.

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 dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: www.bfarm.de anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Bei Asthmapatienten wurden bis zu zwölf kumulative Inhalationen von Beclometasondipropionat/Formoterolfumarat 100/6 µg (Gesamt: Beclometasondipropionat 1.200 Mikrogramm, Formoterol 72 Mikrogramm) untersucht. Die kumulativen Behandlungen verursachten keine abnorme Wirkung auf die Vitalparameter und es wurden weder schwerwiegende noch schwere unerwünschte Reaktionen beobachtet.

Exzessive Dosen Formoterol können die folgenden für beta-2-adrenerge Agonisten typischen Effekte hervorrufen: Übelkeit, Erbrechen, Kopfschmerzen, Tremor, Schläfrigkeit, Palpitationen, Tachykardie, ventrikuläre Arrhythmien, Verlängerung des QTc-Intervalls, metabolische Azidose, Hypokaliämie, Hyperglykämie.

Im Falle einer Überdosierung von Formoterol ist eine supportive und symptomatische Behandlung angezeigt. Bei schweren Fällen ist eine Krankenhauseinweisung anzuraten. Die Anwendung von kardioselektiven Beta-Adrenorezeptorenblockern kann in Betracht gezogen werden, jedoch nur mit extremer Vorsicht, da die Anwendung von Beta-Adrenorezeptorenblockern Bronchospasmen hervorrufen kann. Der Serumkaliumspiegel sollte überwacht werden.

Die akute Inhalation von Beclometasondipropionat in höheren als den empfohlenen Dosierungen kann zu einer vorübergehenden Nebennierenrindensuppression führen. Notfallmaßnahmen sind nicht erforderlich, da sich die Nebennierenrindenfunktion innerhalb weniger Tage normalisiert, was anhand von Plasmakortisolspiegelmessungen gezeigt werden konnte. Bei diesen Patienten ist die Behandlung mit einer Dosierung fortzusetzen, die eine ausreichende Kontrolle der Asthmasymptome gewährleistet.

Chronische Überdosierung mit inhalativem Beclometasondipropionat: Risiko der Nebennierenrindensuppression (siehe Abschnitt 4.4). Gegebenenfalls ist eine Überwachung der Nebennierenfunktionsreserve erforderlich. Die Behandlung sollte mit einer zur Asthmakontrolle ausreichenden Dosis weitergeführt werden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Mittel bei obstruktiven Atemwegserkrankungen: Inhalative Sympathomimetika. Sympathomimetika in Kombination mit Kortikosteroiden oder anderen Mitteln, exkl. Anticholinergika

ATC-Code: R03 AK08

Wirkungsmechanismus und pharmakodynamische Wirkungen

Aforbe enthält Beclometasondipropionat und Formoterol. Diese beiden Wirkstoffe haben unterschiedliche Wirkmechanismen. Wie bei anderen Kombinationen von inhalativen Kortikosteroiden und Beta-2-Agonisten kommt es zu einer additiven Wirkung hinsichtlich der Reduzierung der Asthmaanfälle.

Beclometasondipropionat

Das Kortikosteroid Beclometasondipropionat hat bei inhalativer Anwendung in den empfohlenen Dosierungen eine entzündungshemmende Wirkung in der Lunge. Hieraus resultiert eine Abnahme der Asthmasymptome und -anfälle mit weniger Nebenwirkungen als bei einer systemischen Kortikosteroidtherapie.

Formoterol

Formoterol ist ein selektiver beta-2-adrenerger Agonist, der bei Patienten mit reversibler Obstruktion der Atemwege eine Erschlaffung der glatten Bronchialmuskulatur bewirkt. Die bronchodilatatorische Wirkung setzt rasch innerhalb von 1 bis 3 Minuten nach Inhalation ein, und hat nach Gabe einer Einzeldosis eine durchschnittliche Wirkdauer von 12 Stunden.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

In klinischen Studien bei Erwachsenen führte der Zusatz von Formoterol zu Beclometasondipropionat zu einer Verbesserung der Asthmasymptome und der Lungenfunktion sowie zu einer Reduktion der Exazerbationen.

In einer 24-wöchigen Studie war die Wirkung von Beclometasondipropionat/Formoterolfumarat 100/6 HFA auf die Lungenfunktion mindestens entsprechend der Wirkung einer freien Kombination von Beclometasondipropionat und Formoterol und stärker als die von Beclometasondipropionat alleine.

Die Wirkung von Beclometasondipropionat/Formoterolfumarat 200/6 HFA, zweimal 2 Sprühstöße pro Tag, wurde im Rahmen einer 12-wöchigen Zulassungsstudie evaluiert. Dabei wurde die Wirkung auf die Lungenfunktion mit einer Beclometasondipropionat-Monotherapie bei Asthmapatienten verglichen, die mit ihrer bisherigen Behandlung nicht adäquat kontrolliert wurden (inhalative Kortikosteroide [ICS] im hohen Dosisbereich oder einer Kombination aus einem ICS im mittleren Dosisbereich und einem Beta-2-Agonisten). Die Studie demonstrierte die Überlegenheit von Beclometasondipropionat/Formoterolfumarat 200/6 HFA gegenüber BDP-HFA im Hinblick auf die Veränderung gegenüber dem Ausgangswert beim morgendlichen Prä-Dosis-PEF (bereinigte mittlere Differenz 18,53 L).

In einer 24-wöchigen Zulassungsstudie war das Sicherheitsprofil von Beclometasondipropionat/Formoterolfumarat 200/6 HFA, zweimal 2 Sprühstöße pro Tag, vergleichbar mit einer fixen Kombination (Fluticason/Salmeterol 500/50, zweimal 1 Sprühstoß pro Tag). Nach einer 6-monatigen Behandlung wurden bei Beclometasondipropionat/Formoterolfumarat 200/6 HFA auf der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden (HPA)-Achse keine klinisch relevanten Effekte beobachtet. Die Studie zeigte, dass sowohl Beclometasondipropionat/Formoterolfumarat 200/6 µg als auch die zugelassene fixe Dosiskombination der Monotherapie mit nicht extrafeinem Beclometasondipropionat (2.000 Mikrogramm/Tag) im Hinblick auf Veränderung des Prä-Dosis-FEV₁ und des prozentualen Anteils symptomfreier Tage nicht überlegen war.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Die systemische Exposition der beiden Wirkstoffe Beclometasondipropionat und Formoterol in der fixen Kombination wurde in einer klinischen Studie mit den jeweiligen Einzelkomponenten verglichen.

In einer pharmakokinetischen Studie an gesunden Probanden wurde die Behandlung mit einer Einzeldosis von Beclometasondipropionat/Formoterolfumarat als fixer Kombination (4 Aerosolstöße à 100/6 Mikrogramm) oder einer Einzeldosis von Beclometasondipropionat-FCKW (4 Aerosolstöße à 250 Mikrogramm) und Formoterol HFA (4 Aerosolstöße à 6 Mikrogramm) durchgeführt. Die Fläche unter der Kurve (AUC) und die maximale Plasmakonzentration des aktiven Hauptmetaboliten von Beclometasondipropionat, Beclometason-17-monopropionat, waren nach Gabe der fixen Kombination 35 % und 19 % geringer als mit der nicht extrafeinen Beclometasondipropionat-FCKW-Formulierung. Hingegen war die Resorptiongeschwindigkeit bei der fixen Kombination höher im Vergleich mit der nicht extrafeinen Beclometasondipropionat-FCKW-Formulierung allein (0,5 versus 2 Stunden).

Die maximale Plasmakonzentration von Formoterol war nach Verabreichung der fixen oder der freien Kombination vergleichbar. Die systemische Exposition war nach Verabreichung von Beclometasondipropionat/Formoterolfumarat etwas höher als nach Gabe der freien Kombination.

Es gab keine Hinweise auf pharmakokinetische oder (systemische) pharmakodynamische Wechselwirkungen zwischen Beclometasondipropionat und Formoterol.

In einer pharmakokinetischen Studie mit Aktivkohleblockade wurde mit gesunden Probanden nachgewiesen, dass sich die Bioverfügbarkeit von Beclometason-17-monopropionat in der Lunge in der Beclometasondipropionat/Formoterolfumarat 200/6-Formulierung bezüglich der Wirkstärke von 100/6 nur für den AUC-Bereich proportional zur Dosis verhält (mittleres Ver-

hältnis zwischen der systemischen Bioverfügbarkeit in der 200/6-Formulierung und in der 100/6-Stärke entsprach 91,63 [90 % Konfidenzintervall: 83,79; 100,20]). Für Formoterolfumarat entsprach das mittlere Verhältnis zwischen der systemischen Bioverfügbarkeit in der 200/6-Formulierung und der Stärke 100/6 einem Wert von 86,15 (90 % Konfidenzintervall: 75,94; 97,74).

In einer anderen pharmakokinetischen Studie mit gesunden Probanden ohne Aktivkohleblockade wurde nachgewiesen, dass sich die systemische Bioverfügbarkeit von Beclometason-17-monopropionat in der Beclometasondipropionat/Formoterolfumarat 200/6-Formulierung bezüglich der Stärke 100/6 proportional zur Dosis verhält (mittleres Verhältnis zwischen der systemischen Bioverfügbarkeit in der 200/6-Formulierung und in der Stärke 100/6 entsprach 89,2 [90 % Konfidenzintervall: 79,8; 99,7]). Die systemische Gesamtverfügbarkeit von Formoterolfumarat war unverändert (mittleres Verhältnis zwischen der systemischen Bioverfügbarkeit in der 200/6-Formulierung und der Stärke 100/6 entsprach 102,2 [90 % Konfidenzintervall: 90,4; 115,5]).

Die Anwendung von Beclometasondipropionat/Formoterolfumarat 200/6 mit dem AeroChamber Plus-Spacer erhöhte die Zufuhr von Beclometason-17-monopropionat, dem aktiven Metaboliten von Beclometasondipropionat und Formoterol bei gesunden Probanden in die Lunge um 25 % und 32 %, während die systemische Gesamtverfügbarkeit für Beclometason-17-monopropionat (um 17 %) und für Formoterol (um 17 %) geringfügig reduziert und für unverändertes Beclometasondipropionat (um 54 %) erhöht war.

Beclometasondipropionat

Beclometasondipropionat ist eine Arzneimittelvorstufe (Prodrug) mit schwacher Bindungsaffinität für den Glukokortikoid-Rezeptor und wird über Esterase-Enzyme zum aktiven Metaboliten Beclometason-17-monopropionat hydrolysiert. Dieser Metabolit hat im Vergleich zu der Arzneimittelvorstufe (Prodrug) Beclometasondipropionat eine stärkere topische entzündungshemmende Wirkung.

Resorption, Verteilung und Biotransformation

Inhaliertes Beclometasondipropionat wird rasch über die Lunge resorbiert. Vor der Resorption findet eine weitgehende Umwandlung zu seinem aktiven Metaboliten Beclometason-17-monopropionat statt, und zwar durch Esterase-Enzyme, die in den meisten Geweben vorkommen. Die systemische Verfügbarkeit des aktiven Metaboliten resultiert aus der Deposition in der Lunge (36 %) und aus der gastrointestinalen Resorption des verschluckten Dosisanteils. Die Bioverfügbarkeit von verschlucktem Beclometasondipropionat ist vernachlässigbar gering, allerdings resultiert präsystemische Umwandlung zu Beclometason-17-monopropionat darin, dass 41 % der Dosis als aktiver Metabolit resorbiert wird.

Die systemische Exposition zeigt einen ungefähr linearen Anstieg parallel zu steigenden inhalierten Dosierungen.

Die absolute Bioverfügbarkeit nach Inhalation beträgt etwa 2 % und 62 % der nominalen Dosis für unverändertes Beclometasondipropionat bzw. Beclometason-17-monopropionat.

Nach intravenöser Gabe ist die Verteilung von Beclometasondipropionat und seinem aktiven Metaboliten durch eine hohe Plasma-Clearance (150 und 120 L/Stunde) bei kleinem Verteilungsvolumen im Steady-State für Beclometasondipropionat (20 Liter) und größeren Gewebeverteilung für den aktiven Metaboliten (424 Liter) charakterisiert.

Die Plasmaproteinbindung liegt im moderat hohen Bereich.

Elimination

Beclometasondipropionat wird hauptsächlich mit den Fäzes in Form von polaren Metaboliten ausgeschieden. Die renale Ausscheidung von Beclometasondipropionat und seinen Metaboliten ist vernachlässigbar gering. Die terminalen Eliminationshalbwertszeiten betragen 0,5 Stunden und 2,7 Stunden für Beclometasondipropionat bzw. Beclometason-17-monopropionat.

Besondere Patientengruppen

Die Pharmakokinetik von Beclometasondipropionat bei Patienten mit Niereninsuffizienz oder Leberinsuffizienz wurde nicht untersucht. Da Beclometasondipropionat jedoch sehr rasch über Esterase-Enzyme, die sich in der Darmflüssigkeit, dem Serum, den Lungen und der Leber befinden, zu den stärker polaren Produkten Beclometason-21-monopropionat, Beclometason-17-monopropionat und Beclometason abgebaut wird, ist durch eine beeinträchtigte Leberfunktion keine Veränderung der Pharmakokinetik und des Sicherheitsprofils von Beclometasondipropionat zu erwarten.

Weder Beclometasondipropionat noch seine Stoffwechselprodukte konnten im Urin nachgewiesen werden. Daher ist bei Patienten mit Nierenfunktionsstörungen nicht mit einer erhöhten systemischen Exposition zu rechnen.

Formoterol

Resorption und Verteilung

Nach Inhalation wird Formoterol sowohl von der Lunge als auch vom Gastrointestinaltrakt rasch resorbiert. Der Anteil einer inhalierten Dosis, der nach Anwendung eines Dosieraerosols geschluckt wird, beträgt zwischen 60 % und 90 %. Mindestens 65 % einer verschluckten Formoteroldosis werden vom Gastrointestinaltrakt resorbiert. Maximale Plasmakonzentrationen des unveränderten Wirkstoffs werden innerhalb von einer halben bis einer Stunde nach oraler Gabe erreicht. Die Plasmaproteinbindung von Formoterol beträgt 61-64 %, wobei 34 % an Albumin gebunden sind. Eine Sättigung der Bindung innerhalb des Konzentrationsbereichs therapeutischer Dosen trat nicht auf. Die Eliminationshalbwertszeit nach oraler Verabreichung beträgt 2-3 Stunden. Nach Inhalation von 12 bis 96 Mikrogramm Formoterolfumarat zeigt die Resorption von Formoterol einen linearen Verlauf.

Biotransformation

Formoterol wird überwiegend durch die direkte Konjugation an der phenolischen Hydroxylgruppe metabolisiert. Das Glukuronsäurekonjugat ist nicht aktiv. Der zweite Hauptabbauweg ist die O-Demethylierung mit nachfolgender Kopplung an der phenolischen 2'-Hydroxylgruppe. Die Cytochrom-P450-Isoenzyme CYP2D6, CYP2C19 und CYP2C9 sind an der O-Demethylierung von Formoterol beteiligt. Die Leber scheint der Hauptabbauort zu sein. In therapeutisch relevanten Konzentrationen hemmt Formoterol nicht die CYP450-Enzyme.

Elimination

Die Ausscheidung von Formoterol im Urin nach einmaliger Inhalation mit einem Trockenpulverinhalator nahm linear im Dosisbereich 12-96 µg zu. Durchschnittlich wurden 8 % und 25 % der Dosis unverändert bzw. als Gesamtformoterol ausgeschieden. Berechnet aufgrund der Plasmakonzentrationen, die nach Inhalation einer Einzeldosis von 120 µg bei 12 gesunden Probanden gemessen wurden, wurde die mittlere terminale Eliminationshalbwertszeit von 10 Stunden bestimmt. Die (R,R)- und (S,S)-Enantiomere machten etwa 40 % und 60 % des unverändert im Urin ausgeschiedenen Wirkstoffs aus. Der relative Anteil der beiden Enantiomere blieb über den untersuchten Dosisbereich konstant. Nach Mehrfachgabe gab es keinen Hinweis auf eine relative Kumulation des einen Enantiomers im Verhältnis zum anderen Enantiomer.

Nach oraler Gabe (40 bis 80 µg) wurden bei gesunden Probanden 6 % bis 10 % der Dosis im Urin als unveränderte Substanz gefunden. Bis zu 8 % der Dosis wurde als Glukuronid wiedergefunden. Insgesamt 67 % einer oralen Dosis Formoterol werden im Urin (hauptsächlich als Metaboliten) ausgeschieden, der Rest in den Fäzes. Die renale Clearance von Formoterol beträgt 150 ml/min.

Besondere Patientengruppen

Leber-/Niereninsuffizienz: Die Pharmakokinetik von Formoterol bei Patienten mit Leber- oder Niereninsuffizienz wurde nicht untersucht. Da Formoterol vorrangig über die Leber verstoffwechselt wird, ist bei Patienten mit schwerer Leberzirrhose eine erhöhte Exposition zu erwarten.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

In toxikologischen Tierstudien mit einzeln oder gleichzeitig angewendetem Beclometasondipropionat und Formoterol wurden vor allem übersteigerte pharmakologische Effekte beobachtet. Sie hängen mit der immunsuppressiven Aktivität von Beclometasondipropionat und den bekannten kardiovaskulären Effekten von Formoterol zusammen, die sich hauptsächlich bei Hunden zeigen. Nach der Verabreichung der Kombination wurde weder eine erhöhte Toxizität beobachtet noch traten unerwartete Ergebnisse auf.

In Studien zur Reproduktionstoxikologie bei Ratten traten dosisabhängige Effekte auf. Die Kombinationsbehandlung war mit reduzierter Fruchtbarkeit bei weiblichen Tieren sowie embryofetaler Toxizität verbunden. Es ist bekannt, dass Kortikosteroide in hohen Dosierungen bei trächtigen Tieren zu Abnormitäten bei der fetalen Entwicklung einschließlich Gaumenspalte und intrauteriner Wachstumsverzögerung führen. Es ist wahrscheinlich, dass die mit der Kombination Beclometasondipropionat/Formoterol beobachteten Wirkungen auf Beclometasondipropionat zurückzuführen waren. Diese Wirkungen waren nur bei hoher systemischer Exposition gegenüber dem aktiven Metaboliten Beclometason-17-monopropionat zu beobachten (das 200-Fache der erwarteten Plasmaspiegel bei den Patienten). Außerdem wurde in Tierstudien eine Verlängerung der Trächtigkeit und des Geburtsvorgangs beobachtet, was auf die bekannte, die Wehen hemmende Wirkung von Beta-2-Sympathomimetika zurückzuführen ist. Diese Wirkungen waren bereits sichtbar, wenn die Plasmaformoterolspiegel des Muttertiers unter den bei mit Beclometasondipropionat/Formoterolfumarat behandelten Patienten zu erwartenden Werten lagen.

Genotoxizitätsstudien, die mit einer Kombination aus Beclometasondipropionat und Formoterol durchgeführt wurden, deuten nicht auf ein mutagenes Potenzial hin. Mit der vorliegenden Kombination wurden keine Kanzerogenitätsstudien durchgeführt. Die Daten, die für die einzelnen Bestandteile aus Tierstudien vorliegen, weisen jedoch nicht auf ein mögliches Kanzerogenitätsrisiko beim Menschen hin.

Präklinische Daten zum FCKW-freien Treibmittel HFA-134a lassen keine besondere Gefahr für den Menschen erkennen, basierend auf den konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie, Toxizität bei wiederholter Gabe, Genotoxizität, zum kanzerogenen Potenzial und zur Reproduktionstoxizität.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Ethanol
Wasser für Injektionszwecke
Maleinsäure
Norfluran (HFA-134a)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Haltbarkeit vor der Abgabe: 21 Monate
Haltbarkeit nach dem ersten Öffnen: 3 Monate

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Einzelpackung mit 120 Dosen

Bis zur Abgabe an den Patienten

Aufrechtstehend im Kühlschrank lagern (2 °C-8 °C). Nicht länger als 18 Monate.

Nach Abgabe

Nicht über 25 °C lagern. Nicht länger als 3 Monate.

Doppelpackung mit jeweils 120 Dosen

Bis zur Abgabe an den Patienten

Aufrechtstehend im Kühlschrank lagern (2 °C-8 °C). Nicht länger als 18 Monate.

Nach Abgabe

Der Patient ist darauf hinzuweisen, dass beide Behältnisse bis zur Verwendung aufrechtstehend im Kühlschrank (2 °C-8 °C) gelagert werden sollten.

Sobald ein Behältnis aus dem Kühlschrank genommen und zur Behandlung geöffnet wurde, kann es bei Raumtemperatur (nicht über 25 °C) aufbewahrt und für maximal 3 Monate oder bis zu dem auf dem Karton und Etikett angegebenen Verfalldatum verwendet werden, je nachdem, was zuerst eintritt.

Das Behältnis enthält eine unter Druck stehende Flüssigkeit. Nicht Temperaturen über 50 °C aussetzen. Behältnis nicht durchbohren.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Die Formulierung ist in einem mit Fluorkohlenstoff-Polymerisation (FCP) behandelten Aluminiumbehältnis enthalten, verschlossen mit einem Dosierventil. Das Behältnis wird in einen weißen Kunststoffinhalator mit grüner Staubkappe eingesetzt. Der Inhalator ist mit einer integrierten Dosisanzeige ausgestattet, die jede Betätigung genau zählt und jede 20. Betätigung anzeigt.

Packungsgröße

Einzelpackung: 1 Druckbehältnis, das 120 Aerosolstöße ermöglicht, entsprechend 11,8 g Inhalationslösung.

Doppelpackung: 2 Druckbehältnisse, welche jeweils 120 Aerosolstöße ermöglichen, entsprechend 11,8 g Inhalationslösung.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Für Apotheken

Bitte schreiben Sie das Datum der Abgabe an den Patienten auf die Packung.

Es ist darauf zu achten, dass zwischen Abgabedatum und aufgedrucktem Verfalldatum ein Zeitraum von mindestens 3 Monaten liegt.

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

7. INHABER DER ZULASSUNG

Viatris Germany GmbH
Lütticher Straße 5
53842 Troisdorf

Mitvertrieb:

Viatris Healthcare GmbH
Lütticher Straße 5
53842 Troisdorf

8. ZULASSUNGSNUMMER

7015192.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 30. August 2025

10. STAND DER INFORMATION

April 2026

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig