1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

FOSTER 200 Mikrogramm/6 Mikrogramm pro Inhalation Druckgasinhalation, Lösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede abgemessene Menge (aus dem Ventil) enthält:
200 Mikrogramm Beclometasondipropionat (Ph.Eur.) und 6 Mikrogramm Formoterolfumarat-Dihydrat (Ph.Eur.). Dies entspricht einer abgegebenen Menge (aus dem Mundstück) von 177,7 Mikrogramm Beclometasondipropionat (Ph.Eur.) und 5,1 Mikrogramm Formoterolfumarat-Dihydrat (Ph.Eur.).

Dieses Arzneimittel enthält 9 mg Alkohol (Ethanol) pro Sprühstoß entsprechend 0,25 mg/kg bei einer Dosis von zwei Sprühstößen.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Druckgasinhalation, Lösung.
Das Druckbehältnis enthält eine farblose bis gelbliche Lösung.
Die Druckbehältnisse sind in einen Kunststoffinhalator eingefügt, bestehend aus Mundstück und Staubschutzkappe.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Foster ist angezeigt für die regelmäßige Behandlung von Asthma, bei der die Anwendung eines Kombinationspräparats (von inhalativem Kortikosteroid und einem langwirksamen $Beta_2$-Agonisten) bei:
- Patienten, die mit inhalativen Kortikosteroiden und inhalativen schnellwirksamen $Beta_2$-Agonisten zur bedarfsweisen Inhalation nicht ausreichend eingestellt sind, oder
- Patienten, die mit inhalativen Kortikosteroiden und langwirksamen $Beta_2$-Agonisten in Kombination bereits ausreichend eingestellt sind.

Foster wird bei Erwachsenen angewendet.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung
Foster ist nicht zur einleitenden Behandlung von Asthma bestimmt. Die Dosierung der Einzelkomponenten von Foster erfolgt individuell und 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 geeignete Dosierungen von $Beta_2$-Agonisten und/oder Kortikosteroiden in separaten Inhalatoren verordnet werden.
Das in Foster enthaltene Beclometasondipropionat ist durch eine extrafeine Partikelgrößenverteilung gekennzeichnet, die zu einer stärkeren Wirkung führt als Zubereitungen, die keine extrafeine Partikelgrößenverteilung aufweisen. (Eine Dosis von 100 Mikrogramm Beclometasondipropionat der extrafeinen Zubereitung entspricht einer Dosis von 250 Mikrogramm Beclometasondipropionat einer nicht extrafeinen Zubereitung.) Die tägliche Dosis an Beclometasondipropionat, die mit Foster angewendet wird, sollte darum niedriger sein als die tägliche Dosis an Beclometasondipropionat, die durch eine nicht extrafeine Beclometasondipropionat-Zubereitung angewendet wird.
Dies sollte berücksichtigt werden, wenn ein Patient von einer nicht extrafeinen Beclometason-Zubereitung auf Foster umgestellt wird. Die Dosis an Beclometasondipropionat sollte niedriger sein und auf die individuellen Bedürfnisse des Patienten eingestellt werden.

Erwachsene ab 18 Jahren
Zweimal täglich zwei Inhalationen.
Die maximale Tagesdosis beträgt 4 Inhalationen.

Foster 200 Mikrogramm/6 Mikrogramm pro Inhalation sollte nur als Erhaltungstherapie angewendet werden. Für eine Erhaltungs- und Bedarfstherapie ist Foster in niedrigerer Dosierung erhältlich (Foster 100/6 Mikrogramm).
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 Foster gewahrt bleibt und nur auf ärztlichen Rat hin geändert wird. Die Dosierung sollte so angepasst werden, dass eine effektive Kontrolle der Symptome mit der niedrigsten Dosierung erreicht wird. In Fällen, in denen die Langzeitkontrolle der Symptomatik mit der niedrigsten empfohlenen Dosisstärke erreicht wird, könnte der nächste Schritt darin bestehen, ein inhalatives Kortikosteroid versuchsweise allein anzuwenden.
Foster 200 Mikrogramm/6 Mikrogramm pro Inhalation sollte nicht für eine *Step-down*-Behandlung angewendet werden. Dazu ist eine niedriger dosierte Beclometasondipropionat-Komponente im selben Inhalator verfügbar (Foster 100/6 Mikrogramm).

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

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

Kinder und Jugendliche unter 18 Jahren

Foster 200 Mikrogramm/6 Mikrogramm pro Inhalation darf bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren nicht angewendet werden.

Art der Anwendung
Foster 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 sollte angewiesen werden, die Gebrauchsinformation genau durchzulesen und die Gebrauchshinweise wie dort angegeben zu befolgen.

Foster wird mit einem Dosiszähler auf der Rückseite des Inhalators zur Verfügung gestellt, der anzeigt, wie viele Dosen noch verfügbar sind. Jedes Mal, wenn der Patient das Druckbehältnis mit 120 Hüben nach unten drückt, wird ein Sprühstoß des Arzneimittels freigesetzt und das Zählwerk zählt um 1 herunter. Beim Druckbehältnis mit 180 Sprühstößen wird sich die Anzeige des Zählwerks um ein kleines Stück weiterdrehen, nachdem der Patient das Druckbehältnis nach unten gedrückt hat und die verbleibende Menge der Sprühstöße wird in 20-er Schritten heruntergezählt. Der Patient sollte darauf hingewiesen werden, den Inhalator nicht fallen zu lassen, weil dies bewirken kann, dass der Dosiszähler bzw. Dosisanzeiger weiterzählt.

Überprüfung des Inhalators
Vor der ersten Inbetriebnahme des Inhalators sowie nach Nichtgebrauch über 14 oder mehr Tage sollte der Patient einen Sprühstoß in die Luft abgeben, um eine einwandfreie Funktion festzustellen. Nach der ersten Überprüfung des Inhalators sollte der Dosiszähler bzw. Dosisanzeiger 120 bzw. 180 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.
Die Inhalation sollte nach Möglichkeit aufrecht im Stehen oder Sitzen erfolgen.

1. Die Schutzkappe vom Mundstück entfernen und überprüfen, ob das Mundstück sauber und frei von Schmutz und Staub sowie anderen Fremdkörpern ist.
2. So langsam und tief wie möglich ausatmen.
3. Das Druckbehältnis unabhängig von der eigenen Körperposition senkrecht mit dem Behälterboden nach oben halten und das Mundstück mit den Lippen umschließen. Nicht in das Mundstück beißen.
4. Langsam und tief durch den Mund einatmen. Nachdem mit dem Einatmen begonnen wurde, auf den oberen Teil des Inhalators drücken, um einen Sprühstoß freizusetzen.
5. Den Atem so lange wie möglich anhalten, anschließend den Inhalator aus dem Mund nehmen und langsam ausatmen. Nicht in den Inhalator hinein ausatmen.

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

WICHTIG: Die Schritte 2 bis 5 nicht überhastet durchführen.

Nach Anwendung die Schutzkappe wieder aufsetzen und den Dosiszähler überprüfen.

Die Patienten sollten darauf hingewiesen werden, daran zu denken, sich einen neuen Inhalator zu besorgen, wenn der Dosiszähler oder der Dosisanzeiger den Wert „20" anzeigt. Sie sollten den Inhalator nicht mehr verwenden, wenn der Dosiszähler den Wert „0" anzeigt, weil die noch im Behältnis verbleibende Menge dann nicht mehr ausreichend sein könnte, um eine vollständige Dosis abzugeben.

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

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

Patienten, die Schwierigkeiten haben, die Sprühstöße 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 und es sollte ihre Technik überprüft werden, um eine optimale Abgabe des inhalierten Arzneimittels in die Lungen zu gewährleisten. Dies kann der Patient durch die Benutzung des AeroChamber Plus erreichen, indem er einen kontinuierlich 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

Foster sollte unter Vorsichtsmaßnahmen (evtl. Überwachung) bei Patienten mit den folgenden Erkrankungen angewendet werden: Herzrhythmusstörungen, insbesondere AV-Block III. Grades und Tachyarrhythmien (beschleunigter und/oder unregelmäßiger Herzschlag), idiopathische subvalvuläre Aortenstenose, hypertrophe obstruktive Kardiomyopathie, ischämische Herzkrankheit, dekompensierte Herzinsuffizienz, schwere arterielle Hypertonie und Aneurysma.

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

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

Durch $Beta_2$-Agonisten-Behandlung kann eine potenziell schwere Hypokaliämie hervorgerufen werden. Bei schwerem Asthma ist besondere Vorsicht geboten, da diese Wirkung durch Hypoxie verstärkt werden kann. Eine Hypokaliämie kann auch durch eine Begleitbehandlung mit anderen Arzneimitteln (siehe Abschnitt 4.5) verstärkt werden, die eine Hypokaliämie auslösen können, etwa Xanthinderivate, Steroide und Diuretika. Vorsicht ist auch geboten bei Patienten mit instabilem Asthma, wenn verschiedene Bronchodilatatoren als Notfallmedikation verwendet werden. Bei betroffenen Patienten wird eine Überwachung des Serumkaliumspiegels empfohlen.

Bei der Inhalation von Formoterol kann der Blutglukosespiegel ansteigen. Daher sollte der Blutglucosespiegel bei Patienten mit Diabetes mellitus engmaschig überwacht werden.

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

Wie alle inhalativen kortikosteroidhaltigen Arzneimittel sollte auch Foster bei Patienten mit aktiver oder nicht aktiver Lungentuberkulose, Mykosen und viralen Infektionen der Atemwege mit Vorsicht angewendet werden.

Es wird empfohlen, die Anwendung von Foster nicht abrupt zu beenden.
Wenn Patienten die Therapie als wirkungslos empfinden, ist eine Rücksprache mit dem behandelnden Arzt notwendig. Ein zunehmender Gebrauch von Bronchodilatatoren als Notfallmedikation lässt auf eine Verschlechterung der Grunderkrankung schließen, sodass ein Überdenken der Therapie notwendig ist. Eine plötzliche und zunehmende Verschlechterung der Asthmakontrolle ist potenziell lebensbedrohlich und der Patient sollte dringend von einem Arzt untersucht werden. Es sollte erwogen werden, ob die Notwendigkeit einer verstärkten Therapie mit inhalativen oder oralen Kortikosteroiden oder einer Behandlung mit Antibiotika besteht, falls eine Infektion vorliegt.
Der Therapiebeginn mit Foster sollte nicht während einer akuten schweren Exazerbation, oder wenn sich das Asthma signifikant verschlechtert oder akut verschlimmert, erfolgen. Während der Behandlung mit Foster können schwere Asthma-assoziierte unerwünschte Ereignisse und Exazerbationen auftreten. Patienten sollten aufgefordert werden, die Behandlung fortzusetzen, jedoch ärztlichen Rat einzuholen, wenn keine Kontrolle der Asthmasymptome zu erreichen ist oder sich diese nach Therapiebeginn mit Foster verschlimmern.
Wie bei anderen inhalativen Arzneimitteln kann ein paradoxer Bronchospasmus auftreten, der mit stärkeren pfeifenden Atemgeräuschen und Atemnot unmittelbar nach der Anwendung verbunden ist. Diese Symptome sollten sofort mit einem schnellwirksamen inhalativen Bronchodilatator behandelt werden. Foster sollte umgehend abgesetzt, der Patient neu beurteilt und gegebenenfalls eine andere Therapie eingeleitet werden.

Foster sollte nicht als Initialtherapie zur Asthmabehandlung eingesetzt werden.
Die Patienten sollten darauf hingewiesen werden, dass sie ihren schnellwirksamen Bronchodilatator zur Behandlung eines akuten Asthma-Anfalls jederzeit griffbereit haben.

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

Sobald eine Kontrolle der Asthmasymptome erreicht ist, sollte erwogen werden, die Dosierung von Foster schrittweise zu reduzieren. Es ist wichtig, die Patienten regelmäßig nach der Herunterstufung der Behandlung zu untersuchen. Es sollte die niedrigste wirksame Dosis von Foster eingesetzt werden. (Foster ist auch in niedrigerer Dosierung – 100/6 Mikrogramm – erhältlich, siehe auch Abschnitt 4.2.)

Systemische Wirkungen können bei jedem inhalativen Kortikosteroid auftreten, besonders wenn das Arzneimittel in hohen Dosen über einen längeren Zeitraum angewendet wird. Diese Wirkungen sind jedoch viel unwahrscheinlicher unter der Inhalationsbehandlung als bei oralen Kortikosteroiden. Mögliche systemische Wirkungen sind: Cushing-Syndrom, cushingoide Erscheinungen, Nebennierenrindensuppression, Wachstumsverzögerungen bei Kindern und Jugendlichen, verringerte Knochenmineraldichte, 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).
Es ist deshalb wichtig, dass die Behandlung regelmäßig überprüft und das inhalative Kortikosteroid auf die niedrigste Dosierung eingestellt wird, mit der eine wirksame Kontrolle des Asthmas aufrechterhalten werden kann.

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

Die Behandlung von Patienten mit hohen Dosierungen inhalativer Kortikosteroide über längere Zeit kann zu einer Nebennierenrindensuppression und bis zur akuten adrenalen Krise führen. Kinder unter 16 Jahren, die höhere Dosen von Beclometasondipropionat einnehmen/inhalieren, als empfohlen wird, sind dem Risiko besonders ausgesetzt. Situationen, die möglicherweise eine akute Nebennierenrindeninsuffizienz auslösen können, 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, Bewusstseinseinschränkungen, Hypoglykämie und Krampfanfälle. Die zusätzliche Anwendung 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 Foster 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. 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 die zusätzliche Anwendung von systemischen Kortikosteroiden in Erwägung gezogen werden. Ein erhöhtes Risiko einer Nebennierenrindenfunktionsstörung kann das Hinzuziehen eines Spezialisten vor geplanten operativen Eingriffen erfordern.

Um das Risiko einer Candida-Infektion der Mund- und Rachenschleimhaut zu vermindern, sollte der Patient darauf hingewiesen werden, nach jeder Inhalation den Mund mit Wasser auszuspülen, mit Wasser zu gurgeln oder die Zähne zu putzen.

Foster enthält 9 mg Alkohol (Ethanol) pro Sprühstoß entsprechend 0,25 mg/kg bei einer Dosis von zwei Sprühstößen. Die Menge in zwei Sprühstößen dieses Arzneimittels entspricht weniger als 1 ml Bier oder 1 ml Wein. Die geringe Alkoholmenge in diesem Arzneimittel 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 Corticosteroide, 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. Foster sollte 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 Wirkstoffen zusammen mit Formoterol Vorsicht geboten.
Die gleichzeitige Behandlung mit Chinidin, Disopyramid, Procainamid, Phenothiazinen, Antihistaminika, Monoaminoxidase-Hemmern 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 Monoaminoxidase-Hemmern, einschließlich Wirkstoffen mit ähnlichen Eigenschaften wie Furazolidon und Procarbazin, kann die hypertensiven 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.
Foster enthält eine geringe Menge an Ethanol. Es besteht das theoretische Potenzial für eine Wechselwirkung bei besonders empfindlichen Patienten, die Disulfiram oder Metronidazol erhalten.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft
Es liegen keine Erfahrungen oder Sicherheitsnachweise für die Anwendung des Treibgases Norfluran während der Schwangerschaft oder Stillzeit vor. Jedoch haben Studien zur Wirkung von Norfluran auf die reproduktive Funktion und die embryofetale Entwicklung in Tieren keine klinisch relevanten negativen Effekte aufgezeigt.

Es liegen keine relevanten klinischen Daten für die Anwendung von Foster bei schwangeren Frauen vor. In tierexperimentellen Studien, in denen eine Kombination von Beclometasondipropionat und Formoterol verwendet wurde, gab es Hinweise auf toxische Effekte auf die Reproduktion nach hoher systemischer Exposition (siehe Abschnitt 5.3 „Präklinische Daten zur Sicherheit"). Wegen der wehenhemmenden Wirkung von $Beta_2$-Sympathomimetika ist eine Anwendung von Foster kurz vor der Entbindung besonders sorgfältig abzuwägen. Formoterol sollte für die Anwendung während der Schwangerschaft und insbesondere am Ende der Schwangerschaft oder während der Wehen nicht empfohlen werden, es sei denn, es gibt keine bewährte (sicherere) Alternative.
Die Anwendung von Foster während der Schwangerschaft sollte nur dann in Betracht gezogen werden, wenn der erwartete Nutzen die potenziellen Risiken übersteigt.

Stillzeit
Es liegen keine relevanten klinischen Daten für die Anwendung von Foster während der Stillzeit beim Menschen vor.
Obwohl keine tierexperimentellen Befunde vorliegen, ist es angemessen anzunehmen, dass Beclometasondipropionat wie andere Kortikosteroide in die Muttermilch übergeht.
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 Foster bei stillenden Frauen sollte nur dann in Betracht gezogen werden, wenn der erwartete Nutzen die potenziellen Risiken übersteigt. Es muss eine Entscheidung darüber getroffen werden, ob das Stillen zu unterbrechen ist oder ob auf die Behandlung mit Foster verzichtet werden soll bzw. die Behandlung mit Foster zu unterbrechen ist. Dabei soll sowohl der Nutzen des Stillens für das Kind als auch der Nutzen der Therapie für die Frau berücksichtigt werden.

Fertilität
Es liegen keine Daten für 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).

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

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

4.8 Nebenwirkungen

Da Foster 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 Anwendung der beiden Substanzen.
Nebenwirkungen, die mit der Anwendung von Beclometasondipropionat und Formoterolfumarat-Dihydrat als fixe Kombination (Foster) oder als Einzelsubstanzen in Verbindung gebracht werden, sind im Folgenden aufgeführt, geordnet nach Systemorganklasse und Häufigkeit. Die Häufigkeiten der Nebenwirkungen sind wie folgt definiert: sehr häufig (≥ 1/10); häufig (≥ 1/100 bis < 1/10); gelegentlich (≥ 1/1.000 bis < 1/100); selten (≥ 1/10.000 bis < 1/1.000); sehr selten (< 1/10.000); 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 und 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 auch Abschnitt 4.4)	Nicht bekannt
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	Otosalpingitis	Gelegentlich
Herzerkrankungen	Herzklopfen, Verlängerung des QTc-Intervalls, EKG-Veränderungen, Tachykardie, Tachyarrhythmie, Vorhofflimmern*	Gelegentlich
	Ventrikuläre Extrasystolen, Angina pectoris	Selten
Gefäßerkrankungen	Hyperämie, Flush (Gesichtsrötung)	Gelegentlich
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Dysphonie	Häufig
	Husten, produktiver Husten, Rachenreizung, Asthma-Anfall, Rachenerythem	Gelegentlich
	Paradoxer Bronchospasmus	Selten
	Dyspnoe, Asthma-Exazerbation	Sehr selten
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Diarrhö, Mundtrockenheit, Dyspepsie, Dysphagie, Brennen der Lippen, Übelkeit, Geschmacksstörung	Gelegentlich
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Pruritus, Ausschlag, Hyperhidrose, Urtikaria	Gelegentlich
	Angioödem	Selten
Skelettmuskulatur- Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	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
Untersuchungen	Erhöhung von C-reaktivem Protein, Erhöhung der Thrombozytenzahl, Erhöhung von freien Fettsäuren, Insulin und Ketonkörpern im Blut, Abnahme des Cortisols im Blut*	Gelegentlich
	Erhöhter Blutdruck	Gelegentlich
	Erniedrigter Blutdruck	Selten
	Abnahme der Knochendichte	Sehr selten

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

Wie bei anderen Inhalationstherapien können paradoxe Bronchospasmen auftreten (siehe Abschnitt 4.4 „Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung“).
Unter den beobachteten Nebenwirkungen treten typischerweise folgende im Zusammenhang mit Formoterol auf:

Hypokaliämie, Kopfschmerzen, Tremor, Herzklopfen, Husten, Muskelspasmen und Verlängerung des QTc-Intervalls.
Nebenwirkungen, die typischerweise in Verbindung mit Beclometasondipropionat auftreten, sind:
orale Pilzinfektionen, orale *Candida*-Mykose, Dysphonie, Rachenreizung.
Dysphonie und *Candida*-Mykose können durch Gurgeln oder Spülen mit Wasser bzw. durch Zähneputzen nach Anwendung des Arzneimittels gemindert werden. Eine symptomatische *Candida*-Mykose kann mit topischen Antimykotika behandelt werden, während die Behandlung mit Foster fortgesetzt wird.
Systemische Effekte können vor allem dann auftreten, wenn inhalative Kortikosteroide (z. B. Beclometasondipropionat) in hohen Dosen über lange Zeit angewendet werden. Dazu können zählen: Nebennierenrindensuppression, eine Abnahme der Knochenmineraldichte, Wachstumsverzögerungen bei Kindern und Jugendlichen, Glaukom und Kataraktbildung (siehe Abschnitt 4.4).
Überempfindlichkeitsreaktionen wie Ausschlag, 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 Foster 100/6 Mikrogramm (gesamt: Beclometasondipropionat 1200 Mikrogramm, Formoterol 72 Mikrogramm) untersucht. Die kumulativen Behandlungen verursachten keine nachteiligen Wirkungen auf die Vitalparameter und es wurden weder schwerwiegende noch schwere unerwünschte Ereignisse beobachtet.

Eine Überdosierung von Formoterol lässt die für beta$_2$-adrenerge Agonisten typischen Wirkungen erwarten, wie: 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 unterstützende und symptomatische Behandlung angezeigt. Bei schweren Fällen wird zu einer Klinikeinweisung geraten. Die Anwendung von kardioselektiven Beta-Adrenorezeptorenblockern kann in Betracht gezogen werden, jedoch ist in diesem Fall extreme Vorsicht geboten, weil die Anwendung von Beta-Adrenorezeptorenblockern Bronchospasmen auslösen 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, weil sich die Nebennierenrindenfunktion innerhalb weniger Tage normalisiert, was durch Messung der Cortisolspiegel im Plasma überprüft werden kann. Bei diesen Patienten ist die Behandlung mit einer Dosierung fortzusetzen, die eine ausreichende Kontrolle der Asthmasymptome gewährleistet.
Bei chronischer Überdosierung mit inhalativem Beclometasondipropionat besteht das Risiko der Nebennierenrindensuppression (siehe Abschnitt 4.4). Gegebenenfalls ist eine Überwachung der Nebennierenreserve erforderlich. Die Behandlung sollte mit einer zur Asthmakontrolle ausreichenden Dosierung weitergeführt werden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Mittel bei obstruktiven Atemwegserkrankungen; inhalative Sympathomimetika.
ATC-Code: R03AK08.

Wirkmechanismus und pharmakodynamische Wirkungen
Foster enthält Beclometasondipropionat und Formoterolfumarat-Dihydrat, die unterschiedliche Wirkweisen haben. Wie bei anderen Kombinationen von inhalativen Kortikosteroiden und Beta$_2$-Agonisten kommt es zu einer additiven Wirkung hinsichtlich der Verminderung der Asthma-Anfälle.

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 1–3 Minuten nach Inhalation ein und hat nach Gabe einer Einzeldosis eine durchschnittliche Wirkdauer von 12 Stunden.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit von Foster
In klinischen Studien bei Erwachsenen führte der Zusatz von Formoterolfumarat-Dihydrat 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 Foster 100/6 HFA auf die Lungenfunktion mindestens vergleichbar mit der Wirkung einer freien Kombination von Beclometasondipropionat und Formoterolfumarat-Dihydrat und stärker als die von Beclometasondipropionat alleine.

Die Wirkung von Foster 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 Foster 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 Foster 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 Foster 200/6 HFA auf der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden (HPA)-Achse keine klinisch relevanten Effekte beobachtet. Die Studie zeigte, dass sowohl Foster 200/6 Mikrogramm als auch die fixe Kombination (Fluticason/Salmeterol) der Monotherapie mit nicht extrafeinem Beclometasondipropionat (2000 Mikrogramm/Tag) im Hinblick auf Veränderung des Prä-Dosis-FEV_1 und des prozentualen Anteils symptomfreier Tage nicht überlegen war.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Die systemische Exposition der beiden Wirkstoffe Beclometasondipropionat (BDP) und Formoterolfumarat-Dihydrat in der fixen Kombination Foster wurde in einer klinischen Studie mit den jeweiligen Einzelkomponenten verglichen.

In einer pharmakokinetischen Studie an gesunden Probanden wurde die Behandlung mit einer Einzeldosis von Foster als fixer Kombination (4 Sprühstöße à 100/6 Mikrogramm) oder einer Einzeldosis von Beclometasondipropionat-FCKW (4 Aerosolstöße à 250 Mikrogramm) und Formoterolfumarat-Dihydrat-HFA (4 Sprühstöße 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 % bzw. 19 % geringer als mit der nicht extrafeinen Beclometasondipropionat-FCKW-Zubereitung. Hingegen war die Resorptionsgeschwindigkeit bei der fixen Kombination höher im Vergleich zu der nicht extrafeinen Beclometasondipropionat-FCKW-Zubereitung (0,5 versus 2 Stunden).
Die maximale Plasmakonzentration von Formoterolfumarat-Dihydrat war nach Verabreichung der fixen Kombination oder der freien Kombination vergleichbar. Die systemische Exposition war nach Verabreichung von Foster etwas höher als nach Gabe der freien Kombination.

Es gab keine Hinweise auf pharmakokinetische oder pharmakodynamische Wechselwirkungen zwischen Beclometasondipropionat und Formoterolfumarat-Dihydrat.
In einer pharmakokinetischen Studie mit Aktivkohleblockade wurde mit gesunden Probanden nachgewiesen, dass sich die Bioverfügbarkeit von Beclometason-17-monopropionat in der Lunge in der Foster 200/6-Formulierung bezüglich der Wirkstärke von 100/6 nur für den AUC-Bereich proportional zur Dosis verhält (mittleres Verhältnis 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 Foster-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 Foster 200/6 mit dem AeroChamber Plus-Spacer erhöhte die Zufuhr von Beclometason-17-monopropionat, dem aktiven Metaboliten von Beclometasondipropionat und Formoterolfumarat-Dihydrat bei gesunden Probanden in die Lunge um 25 % bzw. 32 %, während die systemische Gesamtverfügbarkeit für Beclometason-17-monopropionat (um 17 %) und für Formoterolfumarat-Dihydrat (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 Esterasen zum aktiven Metaboliten Beclometason-17-monopropionat hydrolysiert. Dieser hat eine stärkere topische entzündungshemmende Wirkung verglichen mit der Arzneimittelvorstufe (Prodrug) Beclometasondipropionat.

Resorption, Verteilung und Biotransformation

Inhaliertes Beclometasondipropionat wird rasch über die Lunge resorbiert. Vor der Resorption findet eine weitgehende Umwandlung zu seinem Hauptmetaboliten Beclometason-17-monopropionat statt, und zwar durch Esteraseenzyme, die in den meisten Geweben vorkommen. Die systemische Verfügbarkeit von Beclometason-17-monopropionat resultiert aus der Deposition in der Lunge (36 % der applizierten Dosis) und aus einer gastrointestinalen Resorption der verschluckten Dosis. Die Bioverfügbarkeit von verschlucktem Beclometasondipropionat ist vernachlässigbar gering, aber der weitgehende präsystemische Umbau zu Beclometason-17-monopropionat führt zu einer Verfügbarkeit von 41 % der Dosis in Form des aktiven Metaboliten.
Die systemische Exposition zeigt einen ungefähr linearen Anstieg parallel zu steigenden inhalierten Dosierungen.

Die absolute Bioverfügbarkeit nach Inhalation beträgt etwa 2 % bzw. 62 % der verabreichten Dosis für Beclometasondipropionat bzw. Beclometason-17-monopropionat.
Nach intravenöser Anwendung ist die Deposition von Beclometasondipropionat und Beclometason-17-monopropionat durch eine hohe Plasma-Clearance (150 bzw. 120 Liter/Stunde) bei kleinem Verteilungsvolumen im Steady-State für Beclometasondipropionat (20 Liter) und größerer Gewebeverteilung für den aktiven Metaboliten (424 Liter) charakterisiert.
Die Plasmaproteinbindung liegt in einem moderat hohen Bereich.

Elimination
Beclometasondipropionat wird hauptsächlich mit den Fäzes als polare Metaboliten ausgeschieden. Die renale Ausscheidung von Beclometasondipropionat und seinen Metaboliten ist vernachlässigbar gering. Die terminalen Eliminationshalbwertszeiten sind 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 sehr rasch über Esterasen, die sich in der Darmflüssigkeit, dem Serum, der Lunge 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.

Formoterolfumarat-Dihydrat
Resorption und Verteilung
Nach Inhalation wird Formoterolfumarat-Dihydrat sowohl aus 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 der unveränderten Substanz liegen innerhalb von einer halben bis einer Stunde nach oraler Gabe vor. 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
Formoterolfumarat-Dihydrat wird überwiegend durch die direkte Konjugation an der phenolischen Hydroxylgruppe verstoffwechselt. 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 Formoterolfumarat-Dihydrat beteiligt. Die Leber scheint der Hauptabbauort zu sein. In therapeutisch relevanten Konzentrationen hemmt Formoterolfumarat-Dihydrat nicht die CYP450-Enzyme.

Elimination
Die Ausscheidung von Formoterolfumarat-Dihydrat im Urin nach einmaliger Inhalation mit einem Trockenpulverinhalator nahm linear im Dosisbereich 12–96 Mikrogramm zu. Durchschnittlich wurden 8 % und 25 % der Dosis unverändert bzw. als Gesamtformoterol ausgeschieden. Berechnet aufgrund der Plasmakonzentrationen, die nach Inhalation einer Einzeldosis von 120 Mikrogramm 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 % bzw. 60 % der unverändert im Urin ausgeschiedenen Substanz aus. Der relative Anteil der beiden Enantiomere blieb für 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 Mikrogramm bis 80 Mikrogramm) 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 Formoterolfumarat-Dihydrat werden im Urin (hauptsächlich als Metaboliten) ausgeschieden, der Rest in den Fäzes. Die renale Clearance von Formoterolfumarat-Dihydrat beträgt 150 ml/min.

Besondere Patientengruppen
Leber-/Niereninsuffizienz: Die Pharmakokinetik von Formoterolfumarat-Dihydrat bei Patienten mit Leber- oder Niereninsuffizienz wurde nicht untersucht. Da Formoterol vorrangig über die Leber metabolisiert wird, ist von einer erhöhten Exposition bei Patienten mit schwerer Lebezirrhose auszugehen.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Die in tierexperimentellen Studien mit Beclometasondipropionat und Formoterol, als Kombination oder separat angewendet, beobachtete Toxizität bestand hauptsächlich aus Wirkungen, die im Zusammenhang mit einer übersteigerten pharmakologischen Aktivität stehen. 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 noch das Auftreten unerwarteter Ergebnisse beobachtet.

Studien zur Reproduktion bei Ratten offenbarten dosisabhängige Effekte. Die Kombination war mit reduzierter Fruchtbarkeit bei weiblichen Tieren und embryofetaler Toxizität verbunden. Es ist bekannt, dass Kortikosteroide in hohen Dosierungen bei trächtigen Tieren zu Abnormitäten der fetalen Entwicklung einschließlich Gaumenspalte und intrauteriner Wachstumsverzögerung führen. Es ist wahrscheinlich, dass die mit der Kombination Beclometasondipropionat/Formoterol beobachteten Wirkungen auf Be-

clometasondipropionat 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). Zusätzlich wurde in Tierstudien eine Verlängerung der Trächtigkeit und des Geburtsvorgangs beobachtet, ein Effekt, der auf die bekannte wehenhemmende Wirkung von Beta$_2$-Sympathomimetika zurückzuführen ist.
Diese Wirkungen wurden bereits bei Plasmaformoterolspiegeln der Muttertiere beobachtet, die niedriger lagen als die Spiegel, die für mit Foster behandelte Patienten erwartet werden.

Genotoxizitätsstudien, die mit einer Beclometasondipropionat-/Formoterol-Kombination 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 Norfluran 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

Norfluran (HFA-134a)
Ethanol
Salzsäure 3,7 %.

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

21 Monate.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Bis zur Abgabe an den Patienten:
Im Kühlschrank lagern (2 °C–8 °C, nicht länger als 18 Monate).

Nach der Abgabe:
Nicht über 25 °C lagern (nicht länger als 3 Monate).
Das Druckbehältnis enthält eine Flüssigkeit unter Druck. Das Druckbehältnis keinen Temperaturen über 50 °C aussetzen. Das Druckbehältnis nicht durchbohren.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Die Lösung zur Druckgasinhalation befindet sich in einem beschichteten Druckbehältnis aus Aluminium, das mit einem Dosierventil verschlossen ist. Das Druckbehältnis ist in einen Polypropylen-Standardinhalator eingefügt, der aus einem Dosiszähler (120 Sprühstöße) oder einem Dosisindikator (180 Sprühstöße) und aus einem Mundstück und einer Polypropylen-Kunststoffkappe besteht.

Jede Packung enthält:
1 Druckbehältnis mit 120 Sprühstößen
bzw. 2 Druckbehältnisse mit je 120 Sprühstößen
bzw. 1 Druckbehältnis mit 180 Sprühstößen.

Jede Klinikpackung enthält:
1 Druckbehältnis mit 120 Sprühstößen.

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

Chiesi GmbH
Ludwig-Erhard-Straße 34
20459 Hamburg
Tel: +49 40 89724-0
Fax: +49 40 89724-212
E-Mail: info.de@chiesi.com

8. ZULASSUNGSNUMMER

92265.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 27. August 2015
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 11 November 2020

10. STAND DER INFORMATION

September 2025

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig