

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

FOSTER NEXThaler 100 Mikrogramm/6 Mikrogramm pro Inhalation Pulver zur Inhalation

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede im Behältnis abgemessene Einzeldosis (10 mg) des Pulvers zur Inhalation enthält:

100 Mikrogramm Beclometasondipropionat (Ph.Eur.) und 6 Mikrogramm Formoterolfumarat-Dihydrat (Ph.Eur.).

Dies entspricht einer über das Mundstück abgegebenen Dosis (die das Mundstück verlässt) von 81,9 Mikrogramm Beclometasondipropionat (Ph.Eur.) und 5,0 Mikrogramm Formoterolfumarat-Dihydrat (Ph.Eur.).

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:

Jede abgegebene Einzeldosis enthält 9,9 mg α -Lactose-Monohydrat.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Pulver zur Inhalation.

Der Mehrfachdosis-Inhalator enthält ein weißes oder weißliches Pulver.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Asthma

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

– Patienten, die mit inhalativen Kortikosteroiden und inhalativen kurzwirksamen Beta-2-Agonisten zur „bedarfswesen“ Inhalation nicht ausreichend eingestellt sind, oder

– Patienten, die mit inhalativen Kortikosteroiden und langwirksamen Beta-2-Agonisten in Kombination bereits ausreichend eingestellt sind.

Foster Nexthaler wird bei Erwachsenen angewendet.

COPD

Symptomatische Behandlung von Patienten mit schwerer COPD ($FEV_1 < 50\%$ des Normwerts) und wiederholten Exazerbationen in der Vergangenheit, die trotz regelmäßiger Therapie mit langwirksamen Bronchodilatoren erhebliche Symptome aufweisen.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Foster Nexthaler ist zur Inhalation bestimmt.

ASTHMA

Foster Nexthaler ist nicht zur Anfangsbehandlung von Asthma bestimmt. Die Dosierung von Foster Nexthaler erfolgt individuell und sollte dem Schweregrad der Erkrankung angepasst werden. Dies sollte nicht nur bei Beginn der Behandlung mit Kombinationspräparaten beachtet werden, sondern auch bei Dosisanpassungen. Wenn ein Patient eine Kombinationstherapie mit Dosierungen benötigt, die nicht mit dem

Kombinationspräparat möglich sind, sollten Beta-2-Agonisten und/oder Kortikosteroide in geeigneten Dosierungen und in separaten Inhalatoren verordnet werden.

Aufgrund seiner extrafeinen Teilchen sind Dosisanpassungen erforderlich, wenn Patienten von einer nicht extrafeinen Formulierung auf Foster Nexthaler, Pulver zur Inhalation, umgestellt werden. Bei der Umstellung sollte berücksichtigt werden, dass die empfohlene tägliche Dosis an Beclometasondipropionat für Foster Nexthaler niedriger ist als die empfohlene tägliche Dosis an Beclometasondipropionat einer nicht extrafeinen Zubereitung. Sie sollte auf die individuellen Bedürfnisse des Patienten eingestellt werden. Bei Patienten, die von **Foster** Druckgasinhalation, Lösung auf Foster Nexthaler Pulver zur Inhalation umgestellt werden, ist eine Dosisanpassung jedoch nicht erforderlich.

Es gibt zwei Behandlungsansätze:

A. Erhaltungstherapie: Foster Nexthaler wird als regelmäßige Erhaltungstherapie zusammen mit einem separaten schnellwirksamen Bronchodilatator als Bedarfstherapie angewendet.

B. Erhaltungs- und Bedarfstherapie: Foster Nexthaler wird als regelmäßige Erhaltungstherapie und als Bedarfstherapie bei Auftreten von Asthmasymptomen angewendet.

A: Erhaltungstherapie

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

Empfohlene Dosierung für Erwachsene ab 18 Jahren:

Zweimal täglich eine oder zwei Inhalationen.

Die maximale Tagesdosis beträgt vier Inhalationen.

B: Erhaltungs- und Bedarfstherapie

Die Patienten nehmen ihre tägliche Erhaltungsdosis Foster Nexthaler und wenden Foster Nexthaler zusätzlich bedarfsweise bei Auftreten von Asthmasymptomen an. Die Patienten sollten darauf hingewiesen werden, Foster Nexthaler für eine Notfallanwendung jederzeit griffbereit zu haben.

Die Erhaltungs- und Bedarfstherapie mit Foster Nexthaler sollte besonders für Patienten in Betracht gezogen werden mit:

- nicht vollständig kontrolliertem Asthma und Bedarf an Notfallmedikation
- Asthma-Exazerbationen in der Vergangenheit, die einer medizinischen Intervention bedurften.

Eine engmaschige Überwachung im Hinblick auf dosisabhängige Nebenwirkungen ist bei Patienten erforderlich, die häufig eine hohe Anzahl an Bedarfsinhalationen mit Foster Nexthaler durchführen.

Erwachsene ab 18 Jahren:

Die empfohlene Erhaltungsdosis beträgt eine Inhalation zweimal täglich (eine Inhalation morgens und eine Inhalation abends).

Die Patienten sollten bei Symptomen im Bedarfsfall eine zusätzliche Inhalation durchführen. Wenn die Symptome nach

einigen Minuten weiterhin bestehen, sollte eine weitere Inhalation erfolgen.

Die maximale Tagesdosis beträgt 8 Inhalationen.

Patienten, die täglich mehrfach Bedarfsinhalationen benötigen, sollte dringend geraten werden, ärztlichen Rat einzuholen. Ihr Asthma sollte neu beurteilt und ihre Erhaltungstherapie sollte überdacht werden.

Empfohlene Dosierung für Kinder und Jugendliche unter 18 Jahren:

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Foster Nexthaler bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren ist bisher nicht erwiesen. Foster Nexthaler darf bei Kindern im Alter von 5 bis 11 Jahren nicht angewendet werden, da Bedenken hinsichtlich der Sicherheit bestehen. Vorliegende Daten in dieser Altersgruppe werden in den Abschnitten 5.1 und 5.2 beschrieben. Zurzeit vorliegende klinische Daten für Jugendliche von 12 bis 17 Jahren werden in den Abschnitten 4.8 und 5.1 beschrieben; eine Dosierungsempfehlung kann jedoch nicht gegeben werden.

Patienten sollten regelmäßig von einem Arzt untersucht werden, sodass die optimale Dosierung von Foster Nexthaler gewahrt bleibt und nur auf ärztlichen Rat hin geändert wird. Die Dosis 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.

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

COPD

Empfohlene Dosierung für Erwachsene ab 18 Jahren:

Zweimal täglich zwei Inhalationen.

Besondere Patientengruppen

Bei älteren Patienten sind keine Dosisanpassungen erforderlich.

Für die Anwendung von Foster Nexthaler bei Patienten mit Leber- oder Nierenfunktionsstörungen liegen keine Daten vor (siehe Abschnitt 5.2).

Art der Anwendung

Der Nexthaler ist ein atemzuggesteuerter Inhalator. Es konnte gezeigt werden, dass Patienten mit moderatem und schwerem Asthma und COPD-Patienten einen ausreichenden inspiratorischen Fluss erzeugen können, um die Dosisfreisetzung aus dem Foster Nexthaler auszulösen (siehe Abschnitt 5.1).

Die Dosisfreisetzung aus dem Foster Nexthaler ist flussunabhängig in dem Bereich des inspiratorischen Flusses, den diese Patienten durch den Inhalator aufbringen können.

Die korrekte Anwendung von Foster Nexthaler ist entscheidend für eine erfolgreiche Behandlung. Die Patienten sind darauf hinzuweisen, die Gebrauchsinformation sorgfältig durchzulesen und die darin enthaltenen Anweisungen zu befolgen. Für den verschreibenden Arzt sind diese Anweisungen unten aufgeführt.

Die Anzahl der Dosen, die im Fenster am unteren Gehäuseteil angezeigt wird, nimmt beim Schließen der Abdeckung nicht ab, wenn der Patient nicht inhaliert hat.

Der Patient sollte angewiesen werden, die Abdeckung des Inhalators nur bei Benutzung zu öffnen. Hat der Patient den Inhalator geöffnet, jedoch nicht inhaliert und die Abdeckung wieder geschlossen, wird die Dosis wieder in das Pulverreservoir des Inhalators zurückgeleitet, sodass die folgende Dosis sicher inhaliert werden kann.

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

GEBRAUCHSANWEISUNG FÜR DEN FOSTER NEXThaler

FOSTER NEXThaler ist in zwei Inhalator-Größen verfügbar:

- ein Inhalator, der 120 Inhalationen enthält
- ein Inhalator, der 180 Inhalationen enthält

A. Inhalt der Packung

Für Informationen zum Inhalt der Packung, siehe Abschnitt 6.5. Ist der Packungsinhalt nicht identisch mit den Angaben aus Abschnitt 6.5, geben Sie den Inhalator wieder dorthin zurück, wo Sie ihn erhalten haben (z. B. bei Ihrem Arzt oder Apotheker) und lassen sich einen neuen Inhalator geben.

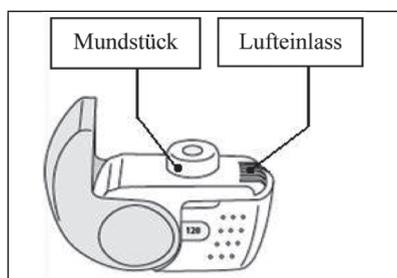
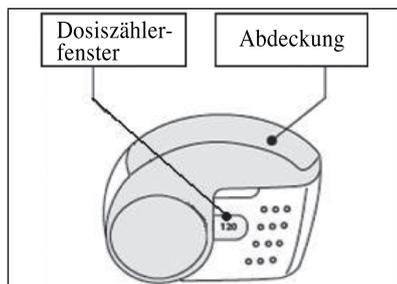
B. Allgemeine Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

- Nehmen Sie den Inhalator **nur dann** aus dem Schutzbeutel, wenn Sie ihn anschließend direkt verwenden wollen.
- Verwenden Sie den Inhalator nur wie vorgeschrieben.
- Halten Sie die Abdeckung geschlossen, bis Sie eine Dosis aus dem Gerät inhalierten.
- Bewahren Sie den Inhalator bei Nichtgebrauch an einem sauberen und trockenen Ort auf.
- Versuchen Sie **nicht**, den Foster Nexthaler aus irgendeinem Grund auseinander zu nehmen.

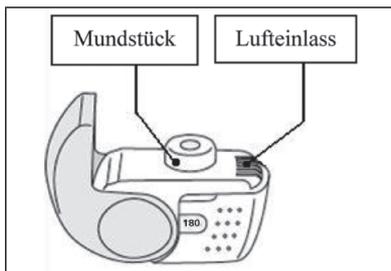
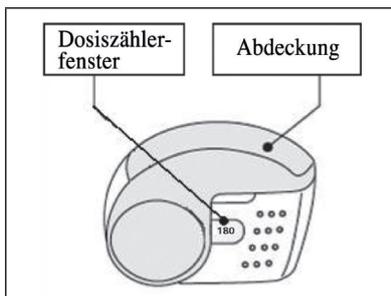
C. Wichtige Bestandteile Ihres FOSTER NEXThaler

120

Bei Benutzung des Inhalators, der 120 Inhalationen enthält



180
Bei Benutzung des Inhalators, der 180 Inhalationen enthält



Um eine Dosis aus Ihrem Foster Nexthaler zu nehmen, genügen drei einfache Schritte: Öffnen, Inhalieren, Schließen.

D. Vor Verwendung eines neuen FOSTER NEXThaler

1. Öffnen Sie den Schutzbeutel und entnehmen Sie den Inhalator.

- Verwenden Sie den Inhalator **nicht**, wenn der Schutzbeutel unverschlossen oder beschädigt ist. Bringen Sie ihn dorthin zurück, wo Sie ihn erhalten haben und lassen Sie sich einen neuen geben.
- Verwenden Sie das Etikett auf der Packung, um das Datum einzutragen, an dem Sie den Schutzbeutel öffnen.

2. Überprüfen Sie den Inhalator.

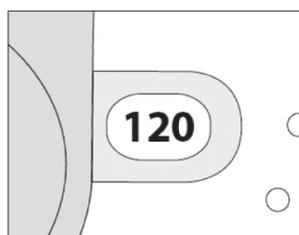
- Sieht der Inhalator zerbrochen oder beschädigt aus, bringen Sie ihn dorthin zurück, wo Sie ihn erhalten haben und lassen Sie sich einen neuen geben.

3. Kontrollieren Sie das Dosiszählerfenster. Bei einem neuen Inhalator zeigt der Dosiszähler „120“ oder „180“ an.

- Verwenden Sie **keinen** neuen Inhalator, bei dem ein niedrigerer Wert als „120“ oder „180“ angezeigt wird. Bringen Sie ihn dorthin zurück, wo Sie ihn erhalten haben und lassen Sie sich einen neuen geben.

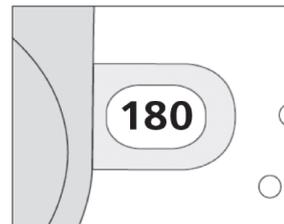
120

Bei Benutzung des Inhalators, der 120 Inhalationen enthält



180

Bei Benutzung des Inhalators, der 180 Inhalationen enthält



E. Anwendung Ihres FOSTER NEXThaler

- Wenn Sie nicht sicher sind, die richtige Dosis zu erhalten, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.
- Wenn Sie nicht sicher sind, dass der Dosiszähler nach der Inhalation um einen Wert zurückgezählt hat, warten Sie bis zur nächsten planmäßigen Dosis und nehmen Sie diese wie üblich. Inhalieren Sie keine zusätzliche Dosis.

E.1. Öffnen

1. Halten Sie den Inhalator senkrecht fest in der Hand.

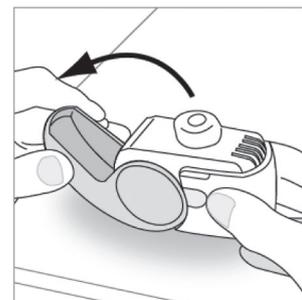
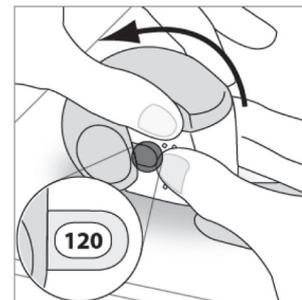
2. Prüfen Sie die Anzahl der noch verbliebenen Dosen: ein Wert zwischen „1“ und „120“ oder „180“ zeigt an, dass noch Dosen übrig sind.

- Wird im Fenster der Wert „0“ angezeigt, ist das Arzneimittel aufgebraucht. Entsorgen Sie den Inhalator und nehmen Sie einen neuen.

3. Öffnen Sie die Abdeckung vollständig.

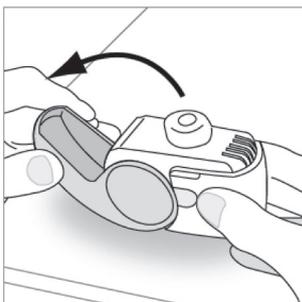
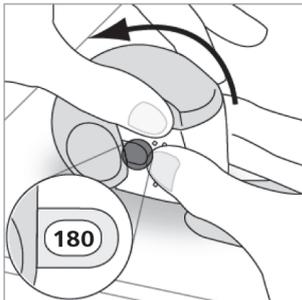
120

Bei Benutzung des Inhalators, der 120 Inhalationen enthält



180

Bei Benutzung des Inhalators,
der 180 Inhalationen enthält



4. Atmen Sie vor dem Inhalieren so tief wie möglich aus.

- Atmen Sie **nicht** durch den Inhalator aus.

E.2. Inhalieren

Wenn möglich, führen Sie die Inhalation in aufrechter Körperhaltung – stehend oder sitzend – durch.

1. Führen Sie den Inhalator zum Mund und umschließen Sie das Mundstück mit den Lippen.

- Halten Sie den Inhalator so, dass der Lufteinlass **nicht** abgedeckt wird.
- Inhalieren Sie **nicht** durch den Lufteinlass.

2. Inhalieren Sie mit einem schnellen tiefen Atemzug durch den Mund.

- Möglicherweise nehmen Sie bei der Inhalation eine Geschmacksempfindung wahr.
- Möglicherweise hören oder fühlen Sie bei der Einnahme ein Klicken.
- Inhalieren Sie **nicht** durch die Nase.
- Nehmen Sie den Inhalator während des Inhalationsvorgangs **nicht** von den Lippen.



3. Nehmen Sie den Inhalator vom Mund.

4. Halten Sie 5 bis 10 Sekunden lang die Luft an oder so lange, wie es Ihnen ohne Anstrengung möglich ist.

5. Atmen Sie langsam aus.

- Atmen Sie **nicht** durch den Inhalator aus.

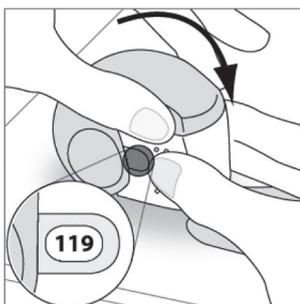
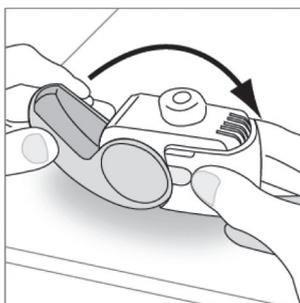
E.3. Verschließen

1. Bringen Sie den Inhalator wieder in die senkrechte Position und schließen Sie die Abdeckung vollständig.

2. Kontrollieren Sie, dass der Dosiszähler um einen Wert zurückgezählt hat.

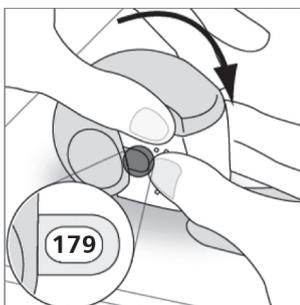
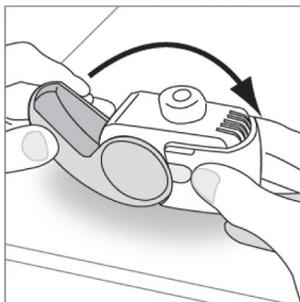
120

Bei Benutzung des Inhalators,
der 120 Inhalationen enthält



180

Bei Benutzung des Inhalators,
der 180 Inhalationen enthält



3. Benötigen Sie noch eine weitere Dosis, wiederholen Sie die Schritte E.1 bis E.3.

F. Reinigung

- Eine Reinigung des Inhalators ist normalerweise nicht erforderlich.
- Sollte es doch erforderlich sein, reinigen Sie ihn mit einem trockenen Tuch/Kosmetiktuch.

- Reinigen Sie den Inhalator **nicht** mit Wasser oder einer sonstigen Flüssigkeit. Halten Sie ihn trocken.

G. Lagerung und Entsorgung

Für Informationen zu Lagerungsbedingungen und Entsorgungsvorschriften, siehe Abschnitte 6.4 und 6.6.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe Beclometasondipropionat und Formoterol-fumarat-Dihydrat oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Bei einem Absetzen der Behandlung sollte die Dosis zuvor allmählich reduziert werden. Es wird empfohlen, die Behandlung nicht abrupt zu beenden.

Die Asthmatherapie sollte normalerweise einem Stufenschema folgen. Dabei sollte das Ansprechen des Patienten klinisch und mit Lungenfunktionstests überwacht werden.

Wenn Patienten die Therapie als wirkungslos empfinden, ist eine Rücksprache mit dem behandelnden Arzt notwendig. Ein zunehmender Gebrauch von Bronchodilatoren als Bedarfsmedikation lässt auf eine Verschlechterung der Grunderkrankung schließen und erfordert ein Überdenken der Asthmatherapie. Eine plötzliche und zunehmende Verschlechterung der Asthmakontrolle 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 Foster Nexthaler sollte nicht während einer Exazerbation begonnen werden oder wenn sich das Asthma signifikant verschlechtert oder akut verschlimmert. Während der Behandlung mit Foster Nexthaler 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 Foster Nexthaler verschlimmern. Wie bei anderen Inhalationstherapien kann ein paradoxer Bronchospasmus ausgelöst werden, der sich unmittelbar nach der Inhalation durch ein verstärktes Giemen, Husten oder Kurzatmigkeit äußert. Diese Symptome sollten sofort mit einem schnellwirkenden inhalativen Bronchodilatator behandelt werden. Foster Nexthaler sollte umgehend abgesetzt, der Patient neu beurteilt und gegebenenfalls eine andere Therapie eingeleitet werden.

Foster Nexthaler sollte 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: entweder Foster Nexthaler (für Patienten, die Foster Nexthaler als Erhaltungs- und Bedarfstherapie anwenden) oder einen separaten schnellwirksamen Bronchodilatator (für Patienten, die Foster Nexthaler nur als Erhaltungstherapie anwenden).

Die Patienten sollten darauf aufmerksam gemacht werden, Foster Nexthaler wie verordnet täglich anzuwenden, auch wenn sie keine Symptome haben. Die Bedarfsinhalationen mit Foster Nexthaler sollten bei Auftreten von Asthmasymptomen durchgeführt werden, sind jedoch nicht für die regelmäßige prophylaktische Anwendung, z. B. vor körperlicher Anstrengung, vorgesehen. Für eine solche Anwendung sollte ein separater schnellwirksamer Bronchodilatator in Betracht gezogen werden.

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

Pneumonie bei COPD-Patienten

Eine Zunahme der Inzidenz von Pneumonien, einschließlich Pneumonien, die eine Krankenhausaufweisung erfordern, wurde bei COPD-Patienten beobachtet, die inhalative Kortikosteroide erhalten. Es gibt einige Hinweise darauf, dass ein erhöhtes Risiko für Pneumonien mit einer erhöhten Steroid-Dosierung einhergeht. Dies konnte jedoch nicht eindeutig in allen Studien gezeigt werden. Es gibt keinen eindeutigen klinischen Nachweis für Unterschiede im Ausmaß des Pneumonierisikos innerhalb der Klasse der inhalativen Kortikosteroide.

Ärzte sollten bei COPD-Patienten auf eine mögliche Entwicklung einer Pneumonie achten, da sich die klinischen Merkmale einer solchen Entzündung mit den Symptomen von COPD-Exazerbationen überschneiden. Risikofaktoren für eine Pneumonie bei COPD-Patienten umfassen derzeitiges Rauchen, höheres Alter, niedrigen Body Mass Index (BMI) und schwere COPD-Ausprägungen.

Inhalativ anzuwendende Glukokortikoide können systemische Nebenwirkungen verursachen, insbesondere wenn hohe Dosen über längere Zeiträume gegeben werden. Solche Reaktionen treten deutlich seltener auf als bei oraler Glukokortikoidgabe. Mögliche systemische Wirkungen sind: Cushing-Syndrom, cushingoide Erscheinungen, Nebennierenrindensuppression, Wachstumsverzögerungen bei Kindern und Jugendlichen, verringerte Knochenmineraldichte, Katarakt, 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 die niedrigste Dosis verabreicht wird, mit der eine effektive Kontrolle des Asthmas aufrechterhalten werden kann.

Die Behandlung 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 inhalieren als empfohlen, sind dem Risiko besonders ausgesetzt. Situationen, die möglicherweise eine akute Nebennierenrindensuffizienz 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 Gabe von systemischen Kortikosteroiden sollte während Stresssituationen oder im Rahmen einer geplanten Operation in Erwägung gezogen 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.

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

Foster Nexthaler sollte unter Vorsichtsmaßnahmen (evtl. 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.

Foster Nexthaler 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 Begleitbehandlung mit anderen Arzneimitteln verstärkt werden, die eine Hypokaliämie auslösen können, etwa Xanthinderivate, Ste-

roide und Diuretika (siehe Abschnitt 4.5). Vorsicht ist auch bei Patienten mit instabilem Asthma geboten, wenn verschiedene Bronchodilatoren als „Notfallmedikation“ verwendet 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 Narkose unter Verwendung von halogenierten Anästhetika geplant ist, sollte darauf geachtet werden, dass Foster Nexthaler aufgrund des Risikos kardialer Herzarrhythmien mindestens 12 Stunden vor Narkosebeginn nicht mehr angewendet wird.

Um das Risiko einer oropharyngealen Pilzinfektion oder Dysphonie 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.

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

Sehstörungen

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

Die Anwendung von Beta-Blockern (auch Augentropfen) sollte bei Asthmapatienten vermieden werden. Ist die Anwendung von Beta-Blockern zwingend erforderlich, so ist

mit einer Abschwächung oder Hemmung der Wirkung von Formoterol zu rechnen.

Andererseits kann die gleichzeitige Anwendung von anderen beta-adrenergen Wirkstoffen 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, bestimmten Antihistaminika (z. B. Terfenadin), 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 Furazolidon und Procarbazin, kann hyperintensive 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.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Es liegen keine relevanten klinischen Daten für die Anwendung von Foster Nexthaler 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 und auf den Fetus nach hoher systemischer Exposition (siehe Abschnitt 5.3). Es ist bekannt, dass die Verabreichung hochdosierter Kortikosteroide bei trächtigen Tieren zu Anomalien der fetalen Entwicklung, einschließlich Gaumenspalte und intrauteriner Wachstumsretardierung, führt.

Wegen der wehenhemmenden 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 bewährte (sicherere) Alternative.

Die Anwendung von Foster Nexthaler 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 Nexthaler 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 lactierenden Tieren nachgewiesen.

Die Anwendung von Foster Nexthaler bei stillenden Frauen sollte 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 Nexthaler verzichtet werden soll/die Behandlung mit Foster Nexthaler 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 Nexthaler hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

4.8 Nebenwirkungen

Die häufigste Nebenwirkung ist Tremor. In einer 12-wöchigen klinischen Studie mit Foster Nexthaler war nur in Verbindung mit dem höchsten Dosierungsschema (zweimal täglich 2 Inhalationen) ein Tremor zu beobachten, meist zu Behandlungsbeginn und in schwacher Intensität. Kein Patient wurde aufgrund von Tremor aus der Studie genommen.

Erfahrungen mit Asthmapatienten in klinischen Studien

Die Sicherheit von Foster Nexthaler wurde anhand von wirkstoff- und placebokontrollierten klinischen Studien beurteilt, bei denen das Arzneimittel 719 Patienten ab 12 Jahren mit Asthma unterschiedlicher Schweregrade verabreicht wurde. Die Inzidenz der Nebenwirkungen in der folgenden Tabelle bezieht sich auf Asthmapatienten ab 12 Jahren und basiert auf den Sicherheitsbefunden zweier klinischer Zulassungsstudien, in denen Foster Nexthaler für die Dauer von 8 bis 12 Wochen in den in der vorliegenden Fachinformation empfohlenen Dosierungen verabreicht wurde. Obwohl bei den klinischen Studien von Foster Nexthaler keine psychiatrischen Erkrankungen beobachtet wurden, sind sie in der Tabelle als potenzieller Klasseneffekt inhalierter Kortikosteroide enthalten.

Nebenwirkungen, die mit der Anwendung von Beclometasondipropionat und Formoterol als fixe Kombination (Foster Nexthaler) in Verbindung gebracht werden, sind im Folgenden aufgeführt, geordnet nach Organsystemen. Die Häufigkeiten der Neben-

wirkungen 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 $< 1/1.000$) und sehr selten ($< 1/10.000$), nicht bekannt (Häufigkeit auf der Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Siehe Tabelle auf Seite 6

Unter den beobachteten Nebenwirkungen treten typischerweise folgende im Zusammenhang mit Formoterol auf: Tremor, Kopfschmerzen, Tachykardie, Sinusbradykardie, Angina pectoris, Myokardischämie und QT-Verlängerung.

Nebenwirkungen, die typischerweise in Verbindung mit Beclometasondipropionat auftreten, sind: Nasopharyngitis, orale Candidiasis, Dysphonie, Rachenreizung, Reizbarkeit, Rückgang des freien Kortisols im Urin, verminderter Kortisolspiegel im Blut, erhöhter Glukosespiegel im Blut.

Weitere Nebenwirkungen, die bei der klinischen Anwendung von Foster Nexthaler nicht beobachtet wurden, jedoch typischerweise mit der inhalativen Verabreichung von Beclometasondipropionat verbunden werden, sind andere orale Pilzinfektionen und Pneumonien. Gelegentlich wurde bei Therapien mit inhalativen Kortikoiden über Geschmackstörungen berichtet.

Für Maßnahmen zur Minimierung des Auftretens von oralen Pilzinfektionen, oraler Candidiasis und Dysphonie siehe Abschnitt 4.4.

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: Cushing-Syndrom, cushingoide Erscheinungen, Nebennierenrindensuppression, verringerte Knochenmineraldichte, Wachstumsverzögerungen bei Kindern und Jugendlichen, Katarakt und Glaukom (siehe auch Abschnitt 4.4).

Weitere Nebenwirkungen, die bei der klinischen Anwendung therapeutischer Dosen von Foster Nexthaler nicht beobachtet wurden, jedoch typischerweise mit der Verabreichung von Beta-2-Agonisten wie Formoterol verbunden werden, sind Herzklopfen, Vorhofflimmern, ventrikuläre Extrasystolen, Tachyarrhythmie, potenziell schwere Hypokaliämie und Erhöhung/Erniedrigung des Blutdrucks. Gelegentlich wurde bei der Therapie mit inhalativem Formoterol über Schlaflosigkeit, Schwindel, Ruhelosigkeit und Ängstlichkeit berichtet. Formoterol kann auch Muskelkrämpfe und Myalgie hervorrufen.

Überempfindlichkeitsreaktionen wie Hautausschlag, Urtikaria, Pruritus, Erythem, Ödem der Augen, des Gesichts, der Lippen und des Rachens (Angioödem) wurden ebenfalls beobachtet.

Wie bei anderen Inhalationstherapien kann ein paradoxer Bronchospasmus ausgelöst werden, der sich unmittelbar nach der Inhalation durch ein verstärktes Giemen, Husten oder Kurzatmigkeit äußert (siehe auch Abschnitt 4.4).

Systemorganklasse	Nebenwirkung	Häufigkeit
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Nasopharyngitis	Gelegentlich
	Orale Candidiasis	Gelegentlich
	Pneumonie (bei COPD-Patienten)	Häufig
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Hypertriglyceridämie	Gelegentlich
Psychiatrische Erkrankungen	Psychomotorische Hyperaktivität, Schlafstörungen, Angstzustände, Depression, Aggressivität, Verhaltensänderungen (besonders bei Kindern)	Nicht bekannt
Augenerkrankungen	Verschwommenes Sehen (siehe auch Abschnitt 4.4)	Nicht bekannt
Erkrankungen des Nervensystems	Tremor	Häufig
	Kopfschmerzen	Gelegentlich
Herzkrankungen	Tachykardie	Gelegentlich
	Sinusbradykardie	Gelegentlich
	Angina pectoris	Gelegentlich
	Myokardischämie	Gelegentlich
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums	Rachenreizung, Asthmaexazerbation	Gelegentlich
	Dyspnoe	Gelegentlich
	Oropharyngeale Schmerzen	Gelegentlich
	Dysphonie	Gelegentlich
	Husten	Gelegentlich
Magen-Darm-Erkrankungen	Übelkeit	Gelegentlich
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Müdigkeit	Gelegentlich
	Reizbarkeit	Gelegentlich
Untersuchungen	Elektrokardiogramm, QT-Verlängerung	Gelegentlich
	Rückgang des freien Kortisols im Urin	Gelegentlich
	Verminderter Kortisolspiegel im Blut	Gelegentlich
	Erhöhter Kaliumspiegel im Blut	Gelegentlich
	Erhöhter Glukosespiegel im Blut	Gelegentlich
	Veränderter R-Wellen-Verlauf im Elektrokardiogramm	Gelegentlich

Kinder und Jugendliche

Vorliegende pharmakokinetische Daten unterstützen nicht die Sicherheit von Foster Nexthaler bei Kindern im Alter von 5 bis 11 Jahren. Es gibt begrenzte klinische Informationen zu Jugendlichen im Alter von 12 bis 17 Jahren (siehe Abschnitte 4.2, 5.1 und 5.2). In einer 12-wöchigen randomisierten klinischen Studie bei Erwachsenen und Jugendlichen erhielten 162 Jugendliche im Alter von 12 bis 17 Jahren mit moderatem bis schwerem Asthma Foster Nexthaler oder Foster Druckgasinhalation, Lösung 1 oder 2 Inhalationen zweimal täglich. Häufigkeit, Art und Schwere der Nebenwirkungen waren bei Jugendlichen nicht anders als bei Erwachsenen.

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

Die höchste empfohlene Dosis von Foster Nexthaler bei einer Einzelanwendung sind 2 Inhalationen. Bei Asthmapatienten wurden 4 kumulative Inhalationen von Foster Nexthaler (insgesamt 400 Mikrogramm Beclometasondipropionat, 24 Mikrogramm Formoterol als Einzeldosis verabreicht) untersucht. Die kumulative Behandlung verursachte keine abnorme, klinisch relevante Wirkung auf die Vitalparameter. Es wurden weder schwerwiegende noch schwere unerwünschte Reaktionen beobachtet (siehe auch Abschnitt 4.8).

Mit Foster Druckgasinhalation, Lösung wurden bei Asthmapatienten Inhalationsdosen von bis zu 12 kumulativen Aerosolstößen (insgesamt 1200 Mikrogramm Beclometasondipropionat, 72 Mikrogramm Formoterol) untersucht. Die kumulativen Behandlungen verursachten keine abnorme Wirkung auf die Vitalparameter. 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 und Hyperglykämie.

Im Fall einer Überdosierung von Formoterol ist eine supportive und symptomatische Behandlung angezeigt. Bei schweren Fällen ist eine Klinikeinweisung anzuraten. Die Anwendung von kardioselektiven Beta-Adrenorezeptorenblockern kann in Betracht gezogen werden, jedoch nur unter 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.

Bei chronischer Überdosierung mit inhalativem Beclometasondipropionat besteht das 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.

Die Einmalgabe einer supratherapeutischen Dosis bis zu 800 Mikrogramm Beclometasondipropionat und 48 Mikrogramm Formoterol, die mit dem Foster Nexthaler verabreicht wurde, war allgemein sicher und gut verträglich.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Inhalative Sympathomimetika: Formoterol und andere Mittel bei obstruktiven Atemwegserkrankungen.

ATC-Code: R03AK08.

Wirkungsmechanismus und pharmakodynamische Wirkungen

Foster Nexthaler enthält Beclometasondipropionat und Formoterol in einer Trockenpulverformulierung mit einem extrafeinen Aerosol, dessen aerodynamischer Massendurchmesser (MMAD) bei 1,4 bis 1,5 Mikrometern liegt. Beide Wirkstoffe deponieren gemeinsam.

Die Aerosolpartikel von Foster Nexthaler sind im Durchschnitt wesentlich kleiner als

die Partikel aus nicht extrafeinen Formulierungen.

Eine Depositionsstudie mit radioaktiv markiertem Arzneimittel bei erwachsenen Asthmatikern zeigte, dass ein großer Anteil des Arzneimittels (ca. 42 % der nominalen Dosis) mit einer gleichmäßigen Verteilung in den Atemwegen der Lunge deponiert wird. Diese Eigenschaften rechtfertigen die Anwendung einer niedrigen Kortikosteroiddosis mit erhöhten lokalen pharmakodynamischen Effekten, die sich gegenüber denen von Foster Druckgasinhalation, Lösung als gleichwertig erwiesen (siehe klinische Erfahrungen).

Die beiden Wirkstoffe von Foster Nexthaler haben unterschiedliche Wirkmechanismen. Wie bei anderen Kombinationen von inhalativen Kortikosteroiden und Beta-2-Agonisten kommt es zu einer additiven Wirkung hinsichtlich der Verminderung der Asthmanfälle.

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 Erfahrungen

Die Wirksamkeit der beiden Komponenten von Foster Nexthaler Pulver zur Inhalation wurde in drei separaten Studien bei Patienten mit moderatem bis schwerem persistierendem Asthma im Vergleich zu Foster 100/6 Mikrogramm Druckgasinhalation, Lösung beurteilt. Insgesamt ist davon auszugehen, dass die Wirksamkeit der beiden Inhalatoren in der klinischen Praxis sowohl bei 1 Inhalation als auch bei 2 Inhalationen zweimal täglich vergleichbar ist.

Die primäre Zielsetzung der ersten Studie bestand in der Bestimmung der Wirksamkeit der inhalierten Kortikosteroid-Komponente, gemessen anhand der Bronchodilatation (Prä-Dosis-FEV₁). Eine klinisch signifikante Verbesserung des Prä-Dosis-FEV₁ wurde bei 696 Patienten mit moderatem bis schwerem symptomatischem Asthma am Ende eines 3-monatigen Behandlungszeitraums im Vergleich zu den Ausgangswerten bei zweimal täglich 1 oder 2 Inhalationen beider Formulierungen festgestellt. Es wurde ein mittlerer Anstieg von mindestens 250 ml beobachtet. Es gab zwischen Foster Nexthaler Pulver zur Inhalation und Foster Druckgasinhalation, Lösung bei beiden Dosierungen keinen klinisch relevanten Unterschied des Prä-Dosis-FEV₁. Beim morgendlichen PEF wurde eine signifikante Dosisabhängigkeit beobachtet. Dagegen wurde bei

dem Prä-Dosis-FEV₁ keine statistische Signifikanz der Dosisabhängigkeit erreicht. Die Asthmakontrolle – gemessen etwa mit den morgendlichen und abendlichen Asthma-Symptom-Scores und dem prozentualen Anteil symptomfreier Tage – besserte sich signifikant unter beiden Formulierungen bis zum Ende des Behandlungszeitraums gegenüber den Anfangswerten, insbesondere unter den höheren Dosierungen.

In der zweiten Studie bestand die primäre Zielsetzung in der Bestimmung der Wirksamkeit des langwirksamen Beta-2-Agonisten von Foster Nexthaler. Dabei wurde die Bronchodilatation zu Beginn und bis zu 12 Stunden nach Verabreichung einer Einzeldosis durch aufeinanderfolgende spirometrische Untersuchungen von FEV₁ (FEV₁-AUC über mindestens 80 % der Formoterol-Wirkdauer) gemessen. Im Vergleich zu Placebo verbesserten eine und vier Inhalationen der beiden Wirkstoffe von Foster Nexthaler den Parameter FEV₁-AUC₀₋₁₂ signifikant. Beide Dosierungen von Foster Nexthaler Pulver zur Inhalation waren den entsprechenden Dosierungen von Foster Druckgasinhalation, Lösung nicht unterlegen. Bei beiden Formulierungen wurde zwischen niedriger und hoher Dosis eine statistisch signifikante Dosis-Wirkungs-Beziehung festgestellt.

Nach einer 4-wöchigen „Run-in-Phase“ mit täglich 2 × 1 Inhalation einer Beclometasondipropionat/Formoterol-Fixkombination als Druckgasinhalation, Lösung erhielten in der dritten Studie 755 Patienten mit kontrolliertem Asthma über 8 Wochen randomisiert täglich entweder weiterhin den gleichen Inhalator oder 2 × 1 Inhalation Foster Nexthaler Pulver zur Inhalation oder 2 × 1 Inhalation 100 Mikrogramm Beclometasondipropionat Pulver zur Inhalation. Das primäre Ziel war die Veränderung des mittleren morgendlichen expiratorischen Spitzenflusses (PEF) über den gesamten Behandlungszeitraum hinweg. Nach 8 Wochen Therapie gab es beim primären Zielparameter keinen Unterschied zwischen den beiden Kombinationsbehandlungen. Beide erwiesen sich gegenüber der Beclometasondipropionat-Monotherapie deutlich überlegen. Bei den ausgewerteten Symptomen, wie etwa der Punktzahl des Asthmakontrollfragebogens oder der Anzahl der Tage ohne Notfallmedikation, wurden keine Unterschiede zwischen den beiden Kombinationsbehandlungen festgestellt.

Eine offene Placebostudie wurde durchgeführt, um den Nachweis zu erbringen, dass der durch den Foster Nexthaler erzielbare inspiratorische Fluss nicht von Alter, Art und Schweregrad der Erkrankung des Patienten beeinflusst wird und dass bei allen Patienten eine Aktivierung und Dosisfreisetzung aus dem Inhalator erzielt werden kann. Der primäre Zielparameter war der Prozentsatz der Patienten in jeder Alters- und Erkrankungsgruppe, die in der Lage waren, den Inhalator zu aktivieren. An der Studie nahmen 89 Patienten im Altersbereich von 5 bis 84 Jahren teil, einschließlich Patienten mit moderatem und schwerem Asthma (2 Gruppen: FEV₁ > 60 % bzw. ≤ 60 % vom Soll) sowie Patienten mit moderater und schwerer COPD (2 Gruppen: FEV₁ ≥ 50 % bzw. < 50 % vom Soll). Unabhängig

von Alter, Art und Schwere der Erkrankung waren alle Patienten in der Lage, einen ausreichenden inspiratorischen Fluss zur Aktivierung von Foster Nexthaler zu erzielen.

In einer weiteren unverblindeten Placebo-Studie konnte durch Ermittlung des Inhalationsprofils durch den Foster Nexthaler gezeigt werden, dass Patienten mit leichter bis schwerer COPD, unabhängig von ihrer funktionalen Einschränkung, in der Lage waren, das Gerät effektiv zu aktivieren und zu benutzen.

Kinder und Jugendliche

Es sind sehr begrenzte klinische Daten über den Gebrauch von Foster Nexthaler bei Kindern im Alter von 5 bis 11 Jahren verfügbar. Im Vergleich zu einer äquivalenten Dosis von zugelassenen Produkten freier Kombinationen von Beclometasondipropionat (BDP) und Formoterol (FF), führte die Gabe einer einzelnen Dosis einer experimentellen fixen Formulierung, die die gleichen extrafeinen Wirkstoffe wie Foster Nexthaler enthält, jedoch mit einer niedrigeren Stärke (50 µg BDP und 6 µg FF), zu einer deutlich höheren systemischen Bioverfügbarkeit für beide Komponenten (siehe Abschnitt 5.2). Diese höhere systemische Verfügbarkeit war mit einer statistisch signifikanten Abnahme von Kalium im Plasma (0.94, 95 %CI [0.92; 0.96]) und einer Zunahme der durchschnittlichen Herzfrequenz über die Zeit (1.06, 95 %CI [1.01; 1.10]) assoziiert. Außerdem wurde bei Kindern in der Testgruppe eine Tendenz zur Verminderung der endogenen Cortisol-Produktion und zur Zunahme der Glukose-Ausscheidung im Harn beobachtet. Zur Anwendung bei Jugendlichen liegen nur begrenzt Informationen vor.

In einer 3-monatigen randomisierten klinischen Studie erhielten 162 Probanden im Alter von 12 bis 17 Jahren mit moderatem bis schwerem Asthma entweder 1 oder 2 Inhalationen Foster Nexthaler oder Foster Druckgasinhalation, Lösung. Die Änderung des Prä-Dosis-FEV₁ war am Ende der Behandlung bei Jugendlichen größer als bei Erwachsenen.

Für Informationen zur pädiatrischen Anwendung siehe auch Abschnitte 4.2, 4.8 und 5.2.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Beclometasondipropionat

Beclometasondipropionat ist eine Arzneimittelvorstufe (Prodrug) mit schwacher Bindungsaffinität zum Glukokortikoid-Rezeptor. Beclometasondipropionat wird über Esteraseenzyme 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 Lungen resorbiert. Vor der Resorption findet eine weitgehende Umwandlung zu seinem aktiven Metaboliten Beclometason-17-Monopropionat statt, und zwar durch Esteraseenzyme, die in den meisten Geweben vorkommen. Die syste-

rische Verfügbarkeit des Hauptmetaboliten resultiert aus der Deposition in der Lunge 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 ein Teil 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 mit einem Dosieraerosol beträgt etwa 2 bzw. 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 bzw. 120 Liter/Stunde) bei kleinem Verteilungsvolumen im Steady-State für Beclometasondipropionat (20 Liter) und einer größeren Gewebeverteilung für den aktiven Metaboliten (424 Liter) charakterisiert. Beclometasondipropionat wird in erster Linie (zu 82 %) in Form seines aktiven Metaboliten Beclometason-17-Monopropionat metabolisch verfügbar.

Die Plasmaproteinbindung liegt im moderat hohen Bereich (87 %).

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.

Risikogruppen

Die Pharmakokinetik von Beclometasondipropionat bei Patienten mit **Niereninsuffizienz oder Leberinsuffizienz** wurde nicht untersucht. Da Beclometasondipropionat jedoch sehr rasch über Esteraseenzyme, 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 der unveränderten Substanz werden innerhalb von einer

halben bis einer Stunde nach oraler Gabe erreicht. Die Plasmaproteinbindung von Formoterol beträgt 61 bis 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 bis 3 Stunden. Nach Inhalation von 12 bis 96 µg 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 Hauptabbauplatz 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 bis 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 ermittelt. 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 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 bzw. 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.

Risikogruppen

Leber-/Niereninsuffizienz: Die Pharmakokinetik von Formoterol bei Patienten mit Leber- oder Niereninsuffizienz wurde nicht untersucht.

Kinder und Jugendliche

In pharmakokinetischen Studien zur Einmalgabe mit asthmatischen Kindern im Alter von 5 bis 11 Jahren wurden zwei nur für Studienzwecke eingesetzte Fixdosis-Formulierungen mit den gleichen extrafeinen Wirkstoffen wie Foster Nexthaler, jedoch mit niedrigerer Stärke (A: 50 µg BDP und 6 µg FF = 50/6; B: 35 µg BDP und 4 µg FF = 35/4), eingesetzt. Diese Formulierungen wurden mit äquivalenten Dosen von zugelassenen Produkten freier Kombinationen von BDP und FF verglichen. Durch die Abwesenheit von Aktivkohle wurde nur die

systemische Exposition als Sicherheitsparameter bestimmt. Im Vergleich zur freien Kombination, führte BDP/FF 50/6 zu einer höheren systemischen Exposition (AUC₀) und Konzentrationsspitzen (C_{max}) von BDP, des aktiven Metaboliten Beclometason-17-Monopropionat (B17MP) und Formoterol. Eine anschließende Reduktion der Stärke um etwa 30 % auf BDP/FF 35/4 führte weiterhin zu einer deutlich höheren AUC₀, von B17MP (152.5, 90 % CI [141.1 164.8]) sowie der Ausgangsverbinding BDP (188.6, 90 % CI [163.8 217.1]). Die AUC₀ von Formoterol lag innerhalb der Bioäquivalenzgrenze von 80–125 % und C_{max} überschritt geringfügig diese Grenze.

Klinische Erfahrungen

Verglichen wurde die systemische Exposition von Beclometasondipropionat und Formoterol in Kombination und als Einzelkomponenten. Es gab keinen Hinweis für pharmakokinetische oder pharmakodynamische (systemische) Wechselwirkungen zwischen Beclometasondipropionat und Formoterol.

Die Pharmakokinetik von Foster Nexthaler Pulver zur Inhalation wurde mit der von Foster Druckgasinhalation, Lösung verglichen. Die Analyse konzentrierte sich auf die Steroidkomponente Beclometason-17-Monopropionat, den hauptsächlich aktiven Metaboliten von Beclometasondipropionat.

Die systemische Resorption und der Metabolismus von Beclometasondipropionat erfolgten schnell. C_{max} wurde bei beiden Behandlungen 5 min nach der Dosis erreicht, war aber mit Foster Nexthaler Pulver zur Inhalation höher (+ 68 %). Im Vergleich zu Foster Druckgasinhalation, Lösung war die AUC_t nach der Inhalation von Foster Nexthaler ungefähr dreimal größer. Für Beclometason-17-Monopropionat, dem wichtigsten aktiven Metaboliten, der ungefähr 82 % des Gesamtgehalts im Blut ausmacht, wurde C_{max} durchschnittlich nach 30 min mit dem Foster Nexthaler und nach 15 min mit Foster Druckgasinhalation, Lösung erreicht. Nach der Inhalation des Pulvers zur Inhalation war die Plasmakonzentration von Beclometason-17-Monopropionat niedriger (C_{max} – 49 % und AUC_t – 29 %) als nach Foster Druckgasinhalation, Lösung. Nach Inhalation von Foster Nexthaler wurde die Maximalkonzentration (C_{max}) von Formoterol innerhalb von 5 min erreicht und war beim Pulver zur Inhalation höher (+ 47 %), während die Gesamtexposition (AUC_t) bei beiden Behandlungen vergleichbar war.

In einer Studie wurde die relative Verfügbarkeit über die Lunge untersucht. Dabei wurde eine Arzneistoffresorption über den Gastrointestinaltrakt durch eine Blockade mit Aktivkohle verhindert. Das Referenzprodukt (Druckgasinhalation, Lösung) wurde dabei mit einem zugelassenen Spacer, dem Aerochamber Plus®, angewendet. Bei diesem Vorgehen erwiesen sich der Foster Nexthaler und Foster Druckgasinhalation, Lösung hinsichtlich der AUC_t sowohl von Beclometason-17-Monopropionat als auch von Formoterol als äquivalent. (Das Verhältnis von Pulver zur Inhalation/Druckgasinhalation, Lösung und die 90 %-Konfidenzintervalle lagen im Bereich 80–125 %.) Allerdings war C_{max} von Beclometason-17-Monopro-

ponat nach der Inhalation mit dem Foster Nexthaler niedriger (-38%).

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Nicht klinische Daten der einzelnen Komponenten von Foster Nexthaler lassen auf der Grundlage konventioneller Studien zur Sicherheitspharmakologie und zur Toxizität bei wiederholter Verabreichung keine besondere Gefahr für den Menschen erkennen. Das Toxizitätsprofil der Kombination spiegelt das der Einzelkomponenten wider, ohne Anstieg der Toxizität oder unerwartete Ereignisse.

In Studien zur Reproduktionstoxikologie bei Ratten traten dosisabhängige Effekte auf. Das Vorliegen von Beclometasondipropionat in hohen Dosen war mit reduzierter Fruchtbarkeit bei weiblichen Tieren, reduzierter Anzahl von Implantationen und 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 und es ist wahrscheinlich, dass die mit der Kombination aus Beclometasondipropionat und Formoterol beobachteten Wirkungen auf Beclometasondipropionat zurückzuführen waren. Diese Wirkungen waren nur bei hoher systemischer Exposition gegenüber dem aktiven Metaboliten Beclometason-17-Monopropionat zu beobachten (mehr als 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 wehenhemmende Wirkung von Beta-2-Sympathomimetika zurückzuführen ist. Diese Wirkungen waren sichtbar, wenn die Plasmaformoterolspiegel des Muttertiers unter den bei mit Foster Nexthaler 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.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

α-Lactose-Monohydrat
Magnesiumstearat (Ph. Eur.) [pflanzlich]

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre.

Nach dem ersten Öffnen des Schutzbeutels sollte das Arzneimittel nicht länger als 6 Monate verwendet werden.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen. Entnehmen Sie den Inhalator erst unmittelbar vor der ersten Anwendung aus seiner Folienverpackung.

Vor dem erstmaligen Öffnen des Schutzbeutels:

Für dieses Arzneimittel sind bezüglich der Temperatur keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

Nach dem erstmaligen Öffnen des Schutzbeutels:

Nicht über 25 °C lagern.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Jede Packung enthält 1, 2 oder 3 Foster Nexthaler Inhalatoren, gefüllt mit entweder 1,50 g oder 2,22 g Pulver zur Inhalation um jeweils 120 Inhalationen bzw. 180 Inhalationen zu liefern. Jede Klinikpackung enthält 1 Foster Nexthaler Inhalator mit 1,50 g Pulver zur Inhalation für 120 Inhalationen. Jeder Inhalator befindet sich in einem verschweißten Schutzbeutel (Folienverpackung) aus PET/Al/PE (Polyethylenterephthalat/Aluminium/Polyethylen) oder PA/AL/PE (Polyamid/Aluminium/Polyethylen). Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

Foster Nexthaler ist ein Mehrfachdosis-Inhalator. Das Gerät besteht aus einem Gehäuse, dessen unterer Teil ein Fenster zur Anzeige der verbliebenen Dosen enthält, und einer integrierten Abdeckung. Beim Öffnen der Abdeckung, die auch am Dosiszählmechanismus beteiligt ist, wird ein Mundstück sichtbar, über welches das Arzneimittel inhaliert wird. Der untere Gehäuseteil und das Mundstück bestehen aus Acrylnitril-Butadien-Styrol und die Abdeckung aus Polypropylen.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

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

7. INHABER DER ZULASSUNG

Chiesi GmbH
Gasstraße 6
22761 Hamburg
Tel: +49 40 89724-0
Fax: +49 40 89724-212
E-Mail: info.de@chiesi.com

8. ZULASSUNGSNUMMER

85305.00.00

9. DATUM DER ZULASSUNGSERTEILUNG/ VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:

13. Juli 2012

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 26. Juli 2017

10. STAND DER INFORMATION

Mai 2020

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt