

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Aforbe® 100 Mikrogramm/6 Mikrogramm pro Sprühstoß Druckgasinhalation, Lösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jeder Sprühstoß (ex valve) enthält: 100 Mikrogramm Beclometasondipropionat und 6 Mikrogramm Formoterolfumarat-Dihydrat. Dies entspricht einer über das Mundstück abgegebenen Menge von 84,6 Mikrogramm Beclometasondipropionat und 5,0 Mikrogramm Formoterolfumarat-Dihydrat.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:

Dieses Arzneimittel enthält 6,9 mg Alkohol (Ethanol) pro Sprühstoß (abgegeben vom Ventil).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Druckgasinhalation, Lösung.
Farblose bis gelbliche Lösung.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Asthma

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

COPD

Symptomatische Behandlung von Patienten mit schwerer COPD (FEV₁ < 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

Dosierung

ASTHMA

Aforbe ist nicht zur Anfangsbehandlung von Asthma bestimmt. Die Dosierung der Einzelkomponenten von Aforbe 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 Beta-2-Agonisten und/oder Kortikosteroide in geeigneten Dosierungen und in separaten Inhalatoren verordnet werden.

Das in Aforbe enthaltene Beclometasondipropionat zeichnet sich durch eine extrafeine Partikelgrößenverteilung aus, die zu einer

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

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

Es gibt zwei Behandlungsansätze:

- A. Erhaltungstherapie:** Aforbe wird als regelmäßige Erhaltungstherapie zusammen mit einem separaten schnellwirksamen Bronchodilatator als Bedarfstherapie angewendet.
- B. Erhaltungs- und Bedarfstherapie:** Aforbe 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 Aforbe und wenden Aforbe zusätzlich bedarfsweise bei Auftreten von Asthmasymptomen an. Die Patienten sollten darauf hingewiesen werden, Aforbe für eine Notfallanwendung jederzeit griffbereit zu haben.

Die Erhaltungs- und Bedarfstherapie mit Aforbe 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 Aforbe durchführen.

Empfohlene Dosierung für 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 eine Bedarfsinhalation 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 Aforbe bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren wurde bisher nicht nachgewiesen. Die für Beclometasondipropionat/Formoterolfumarat vorliegenden Daten zu Kindern im Alter von 5 bis 11 Jahren und Jugendlichen im Alter von 12 bis 17 Jahren werden in den Abschnitten 4.8, 5.1 und 5.2 beschrieben; eine Dosierungsempfehlung kann jedoch nicht gegeben werden.

Patienten sollten regelmäßig von einem Arzt untersucht werden, sodass die optimale Dosierung von Aforbe gewahrt bleibt und nur auf ärztlichen Rat hin geändert wird. Die 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, Aforbe 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 Aforbe bei Patienten mit Leber- oder Nierenfunktionsstörungen liegen keine Daten vor (siehe Abschnitt 5.2).

Art der Anwendung

Zur Inhalation.

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

Der Aforbe-Inhalator wird mit einem Dosiszähler auf der Vorderseite des Inhalators zur Verfügung gestellt, der anzeigt, wie viele Dosen noch verfügbar sind. Bei der Präsentation mit 120 Dosen wird jedes Mal, wenn der Patient das Behältnis nach unten drückt, ein Sprühstoß des Arzneimittels freigesetzt und der Dosiszähler zählt um 1 herunter. Das Dosiszählerfenster zeigt jedoch die im Inhalator verbleibenden Sprühstöße in 20-er Schritten an (z. B. 120, 100, 80, etc.). Die Patienten sollten darauf hingewiesen werden,

den Inhalator nicht fallen zu lassen, da dies bewirken kann, dass der Dosisanzeiger weiter zählt.

Überprüfung des Inhalators

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

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

Anwendung des Inhalators:

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

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

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

Nach der Anwendung sollten die Patienten den Inhalator mit der Schutzkappe verschließen und den Dosiszähler überprüfen.

Die Patienten sollten darauf hingewiesen werden, sich einen neuen Inhalator zu besorgen, wenn der Dosiszähler den Wert „20“ anzeigt. Sie sollten den Inhalator nicht mehr verwenden, wenn der Dosiszähler den Wert „0“ anzeigt, da die noch im Behältnis verbleibende Menge an Sprühstößen 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).

Reinigung

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

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

4.3 Gegenanzeigen

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

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

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

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

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

Eine Behandlung mit Beta-2-Agonisten kann eine potenziell schwere Hypokaliämie hervorrufen. Bei schwerem Asthma ist besondere Vorsicht geboten, da diese Wirkung durch Hypoxie verstärkt werden kann. Eine Hypokaliämie kann auch durch eine Begleitbehandlung mit anderen Arzneimitteln verstärkt werden, die eine Hypokaliämie auslösen können, etwa Xanthinderivate, Steroide und Diuretika (siehe Abschnitt 4.5). Vorsicht ist auch bei Patienten mit instabilem

Asthma geboten, wenn verschiedene Bronchodilatoren als „Notfallmedikation“ angewendet werden. Bei betroffenen Patienten wird eine Überwachung des Serumkaliumspiegels empfohlen.

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

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

Aforbe sollte bei Patienten mit aktiver oder nicht aktiver Lungentuberkulose, Mykosen und viralen Infektionen der Atemwege mit Vorsicht angewendet werden. Es wird empfohlen, die Behandlung mit Aforbe nicht abrupt zu beenden.

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

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

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

Aforbe 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 Aforbe (für Patienten, die Aforbe als Erhaltungs- und Bedarfstherapie anwenden) oder einen separaten schnellwirksamen Bronchodilatator (für Patienten,

die Aforbe nur als Erhaltungstherapie anwenden).

Die Patienten sollten darauf aufmerksam gemacht werden, Aforbe wie verordnet täglich anzuwenden, auch wenn sie keine Symptome haben. Die Bedarfsinhalationen mit Aforbe 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 Aforbe schrittweise zu reduzieren. Es ist wichtig, die Patienten regelmäßig nach der Dosisreduktion zu untersuchen. Es sollte die niedrigste wirksame Dosis von Aforbe eingesetzt werden (siehe Abschnitt 4.2).

Inhalativ anzuwendende Kortikosteroide können systemische Nebenwirkungen verursachen, insbesondere wenn hohe Dosen über längere Zeiträume gegeben werden. Solche Reaktionen treten bei inhalativen Kortikosteroiden deutlich seltener auf als bei oraler Kortikosteroidgabe. Mögliche systemische Wirkungen sind:

Cushing-Syndrom, cushingoide Erscheinungen, Nebennierenrindensuppression, verringerte Knochenmineraldichte, Wachstumsverzögerungen bei Kindern und Jugendlichen, Katarakt und Glaukom und seltener, eine Reihe von Auswirkungen auf die Psyche oder das Verhalten, einschließlich psychomotorischer Hyperaktivität, Schlafstörungen, Angstzustände, Depression oder Aggressivität (vor allem bei Kindern).

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

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

Die Behandlung von Patienten mit hohen Dosen inhalativer Kortikosteroide über längere Zeit kann zu einer Nebennierenrindensuppression bis zur akuten adrenalen Krise führen. Kinder und Jugendliche unter 16 Jahren, die höhere Dosen von Beclometasondipropionat einnehmen/inhalieren als empfohlen, sind diesem Risiko besonders

ausgesetzt. Situationen, die möglicherweise eine akute Nebennierenrindeninsuffizienz auslösen könnten, sind beispielsweise Trauma, Operationen, Infektionen oder eine rasche Dosisreduzierung. Die Symptome sind in der Regel unspezifisch, wie z. B. Appetitlosigkeit, Bauchschmerzen, Gewichtsverlust, Müdigkeit, Kopfschmerzen, Übelkeit, Erbrechen, Hypotonie, Bewusstseins Einschränkungen, Hypoglykämie und Krampfanfälle. Die zusätzliche Gabe von systemischen Kortikosteroiden sollte während Stresssituationen oder im Rahmen einer geplanten Operation in Erwägung gezogen werden.

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

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

Pneumonie bei COPD-Patienten

Eine Zunahme der Inzidenz von Pneumonien, einschließlich Pneumonien, die eine Krankenhausweisung 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.

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

Aforbe enthält 7 mg Alkohol (Ethanol) pro Sprühstoß (58,14 mg). Die Menge in 58,14 mg Dosis dieses Arzneimittels entspricht weniger als 174 mg (0,22 ml) Bier oder 58 mg (0,07 ml) Wein. Diese geringe

Alkoholmenge in diesem Arzneimittel hat keine spürbaren Auswirkungen.

Sehstörung

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

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Pharmakokinetische Wechselwirkungen

Beclometasondipropionat wird über Esterasen sehr rasch verstoffwechselt.

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

Pharmakodynamische Wechselwirkungen

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 Arzneimitteln einen potenziell additiven Effekt haben. Deswegen ist bei gleichzeitiger Verordnung von Theophyllin oder anderen beta-adrenergen Arzneimitteln zusammen mit Formoterol Vorsicht geboten.

Die gleichzeitige Behandlung mit Chinidin, Disopyramid, Procainamid, Phenothiazinen, Antihistaminika, Monoaminoxidasehemmern und trizyklischen Antidepressiva kann das QTc-Intervall verlängern und das Risiko für ventrikuläre Arrhythmien erhöhen.

Zusätzlich können L-Dopa, L-Thyroxin, Oxycotin 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 hypersensitive Reaktionen verstärken.

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

Die gleichzeitige Behandlung mit Xanthinderivaten, Steroiden oder Diuretika kann eine mögliche hypokalämische Wirkung von

Beta-2-Agonisten verstärken (siehe Abschnitt 4.4). Bei Patienten, die mit Digitalisglykosiden behandelt werden, kann eine gegebenenfalls auftretende Hypokaliämie die Anfälligkeit für Arrhythmien erhöhen.

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

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

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

Schwangerschaft

Es liegen keine relevanten klinischen Daten für die Anwendung von Aforbe bei schwangeren Frauen vor. In tierexperimentellen Studien, in denen eine Kombination von Beclometasondipropionat und Formoterol

angewendet wurde, gab es Hinweise auf reproduktionstoxikologische Effekte nach hoher systemischer Exposition (siehe 5.3 „Präklinische Daten zur Sicherheit“). Wegen der Wehen hemmenden Wirkung von Beta-2-Sympathomimetika ist eine Anwendung kurz vor der Entbindung besonders sorgfältig abzuwägen. Formoterol sollte für die Anwendung während der Schwangerschaft und besonders am Ende der Schwangerschaft oder während der Wehen nicht empfohlen werden, es sei denn, es gibt keine bewährte (sicherere) Alternative.

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

Stillzeit

Es liegen keine relevanten klinischen Daten für die Anwendung von Aforbe während der Stillzeit beim Menschen vor.

Obwohl keine tierexperimentellen Befunde vorliegen, ist es angemessen anzunehmen, dass Beclometasondipropionat wie andere Kortikosteroide in die Muttermilch sezerniert wird.

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

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

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

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

4.8 Nebenwirkungen

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

Nebenwirkungen, die mit der Anwendung von Beclometasondipropionat und Formoterol als fixe Kombination oder als Einzelsubstanzen in Verbindung gebracht werden, sind im Folgenden aufgeführt, geordnet nach Systemorganklassen.

Die Häufigkeiten der Nebenwirkungen sind wie folgt definiert: sehr häufig (≥ 1/10), häufig (≥ 1/100 bis < 1/10), gelegentlich (≥ 1/1000 bis < 1/100), selten (≥ 1/10.000 bis < 1/1.000), sehr selten (< /10.000) und nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

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

Siehe Tabelle

Systemorganklasse	Nebenwirkung	Häufigkeit
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Pharyngitis, orale Candidose, Pneumonie* (bei COPD-Patienten)	Häufig
	Influenza, orale Pilzinfektionen, oropharyngeale Candidose, ösophageale Candidose, vulvovaginale Candidose, Gastroenteritis, Sinusitis, Rhinitis	Gelegentlich
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Granulozytopenie	Gelegentlich
	Thrombozytopenie	Sehr selten
Erkrankungen des Immunsystems	Allergische Dermatitis	Gelegentlich
	Überempfindlichkeitsreaktionen, einschließlich Erythem, Ödem an Lippen, Gesicht, Augen und Pharynx	Sehr selten
Endokrine Erkrankungen	Nebennierenrindensuppression	Sehr selten
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Hypokaliämie, Hyperglykämie	Gelegentlich
Psychiatrische Erkrankungen	Ruhelosigkeit	Gelegentlich
	Psychomotorische Hyperaktivität, Schlafstörungen, Angstzustände, Depression, Aggressivität, Verhaltensänderungen (besonders bei Kindern)	Nicht bekannt
Erkrankungen des Nervensystems	Kopfschmerzen	Häufig
	Tremor, Schwindel	Gelegentlich
Augenerkrankungen	Glaukom, Katarakt	Sehr selten
	Verschwommenes Sehen (siehe auch Abschnitt 4.4)	Nicht bekannt
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	Otosalpingitis	Gelegentlich
Herzkrankungen	Herzklopfen, Verlängerung des QTc-Intervalls, EKG-Veränderungen, Tachykardie, Tachyarrhythmie, Vorhofflimmern*	Gelegentlich
	Ventrikuläre Extrasystolen, Angina pectoris	Selten
Gefäßkrankungen	Hyperämie, Flush (Gesichtsrötung)	Gelegentlich
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Dysphonie	Häufig
	Husten, produktiver Husten, Rachenreizung, Asthmaanfall	Gelegentlich
	Paradoxe Bronchospasmus	Selten
	Dyspnoe, Asthmaexazerbation	Sehr selten

Fortsetzung der Tabelle auf Seite 5

Fortsetzung der Tabelle

Systemorganklasse	Nebenwirkung	Häufigkeit
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Diarrhö, Mundtrockenheit, Dyspepsie, Dysphagie, Brennen der Lippen, Übelkeit, Geschmacksstörung	Gelegentlich
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	Pruritus, Ausschlag, Hyperhidrose, Urtikaria	Gelegentlich
	Angiödem	Selten
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	Muskelkrämpfe, Myalgie	Gelegentlich
	Wachstumsverzögerungen bei Kindern und Jugendlichen	Sehr selten
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	Nephritis	Selten
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Peripheres Ödem	Sehr selten
Untersuchungen	Erhöhung von C-reaktivem Protein, Erhöhung der Thrombozytenzahl, Erhöhung von freien Fettsäuren, Insulin und Ketonkörpern im Blut, Abnahme des Kortisols im Blut*	Gelegentlich
	Erhöhter Blutdruck, erniedrigter Blutdruck	Selten
	Abnahme der Knochendichte	Sehr selten

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

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

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 Candidamykose, Dysphonie, Rachenreizung.

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

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

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

In einer 12-wöchigen Studie mit jugendlichen Asthmapatienten unterschied sich das Sicherheitsprofil von Beclometasondipropionat und Formoterolfumarat nicht von dem einer Monotherapie mit Beclometasondipropionat.

Die nur für Studienzwecke bei Kindern eingesetzte Formulierung Beclometasondipropionat und Formoterolfumarat 50/6 Mikrogramm pro Sprühstoß, die Kindern mit Asthma im Alter von 5 bis 11 Jahren über

einen Zeitraum von 12 Wochen verabreicht wurde, zeigte ein ähnliches Sicherheitsprofil im Vergleich zu den zugelassenen vermarkteten Einzelkomponenten Formoterol und Beclometasondipropionat.

Die gleiche pädiatrische Formulierung Beclometasondipropionat und Formoterolfumarat 50/6 Mikrogramm, die Kindern im Alter von 5 bis 11 Jahren über einen Zeitraum von 2 Wochen verabreicht wurde, zeigte jedoch keine Nichtunterlegenheit im Vergleich zu den freien vermarkteten Komponenten Formoterol und Beclometasondipropionat hinsichtlich der Beeinflussung der Wachstumsraten des Unterschenkels.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

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

Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: www.bfarm.de anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

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

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

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

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

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

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Mittel bei obstruktiven Atemwegserkrankungen: Inhalative Sympathomimetika. Sympathomimetika in Kombination mit Kortikosteroiden oder anderen Mitteln, exkl. Anticholinergika ATC-Code: R03AK08.

Wirkungsmechanismus und pharmakodynamische Wirkungen

Aforbe enthält Beclometasondipropionat und Formoterol. Diese beiden Wirkstoffe haben unterschiedliche Wirkmechanismen. Wie bei anderen Kombinationen von inhalativen

Kortikosteroiden und Beta-2-Agonisten kommt es zu einer additiven Wirkung hinsichtlich der Reduzierung der 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 -anfänge 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.

ASTHMA

Klinische Wirksamkeit der Erhaltungstherapie mit Beclometasondipropionat/Formoterolfumarat

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

In einer 24-wöchigen Studie war die Wirkung von Beclometasondipropionat/Formoterolfumarat auf die Lungenfunktion mindestens gleich wie die Wirkung einer freien Kombination von Beclometasondipropionat und Formoterol und stärker als die von Beclometasondipropionat alleine.

Klinische Wirksamkeit der Erhaltung- und Bedarfstherapie mit Beclometasondipropionat/Formoterolfumarat

In einer 48-wöchigen Parallelgruppen-Studie mit 1.701 Asthmapatienten wurde die Wirksamkeit von Beclometasondipropionat/Formoterolfumarat als Erhaltungstherapie (1 Inhalation zweimal täglich) und Bedarfstherapie (bis zu insgesamt 8 Inhalationen täglich) verglichen mit Beclometasondipropionat/Formoterolfumarat als Erhaltungstherapie (1 Inhalation zweimal täglich) plus Salbutamol als Bedarfstherapie bei erwachsenen Patienten mit unkontrolliertem moderatem bis schwerem Asthma. Die Ergebnisse zeigten, dass Beclometasondipropionat/Formoterolfumarat als Erhaltungstherapie und Bedarfstherapie die Zeit bis zum ersten Auftreten einer schweren Exazerbation (*) im Vergleich zu Beclometasondipropionat/Formoterolfumarat als Erhaltungstherapie plus Salbutamol als Bedarfstherapie signifikant verlängerte ($p < 0,001$ für sowohl die Intention-to-treat als auch die Per-Protocol-Patienten). Die Rate schwerer Asthma-Exazerbationen pro Patient pro Jahr war in der Erhaltungstherapie- und Bedarfstherapie-Gruppe im Vergleich zu der Salbutamol-Gruppe signifikant reduziert: 0,1476 versus 0,2239 (statistisch signifikante Reduktion: $p < 0,001$). Bei Patienten in der Beclometasondipropionat/Formoterolfumarat Erhaltungstherapie- und Bedarfstherapie-Gruppe wurde eine klinisch bedeutsame Verbesserung bei der Asthma-Kontrolle erreicht. Die

durchschnittliche Anzahl an Inhalationen der Bedarfsmedikation pro Tag und der Anteil der Patienten, die die Bedarfsmedikation anwendeten, nahmen in beiden Gruppen gleichermaßen ab.

* Hinweis: schwere Exazerbationen wurden definiert als eine Verschlechterung des Asthmas, die zu einer Krankenhauseinweisung oder einer Behandlung in der Notaufnahme führte, oder eine Behandlung mit systemischen Steroiden über mehr als 3 Tage erforderte.

In einer weiteren klinischen Studie, in der bei Asthmapatienten eine Bronchoprovokation mit Metacholin durchgeführt wurde, erzielte eine Einzeldosis Beclometasondipropionat/Formoterolfumarat einen schnellen bronchodilatatorischen Effekt und eine rasche Erholung von Atemnotsymptomen, vergleichbar mit dem Effekt von Salbutamol 200 Mikrogramm/Dosis.

Kinder und Jugendliche

In einer 12-wöchigen Studie mit jugendlichen Asthmapatienten war Beclometasondipropionat und Formoterolfumarat 100/6 Mikrogramm einer Monotherapie mit Beclometasondipropionat nicht überlegen, weder im Hinblick auf Lungenfunktionsparameter (primärer Endpunkt: Änderung des Ausgangswertes des morgendlichen PEF vor Dosisgabe) noch auf sekundäre Wirksamkeitsendpunkte oder klinische Parameter.

Der bronchodilatatorische Effekt einer einzigen Dosis der nur für Studienzwecke bei Kindern eingesetzten Formulierung, Beclometasondipropionat und Formoterolfumarat 50/6 Mikrogramm pro Sprühstoß, die mit dem AeroChamber Plus asthmatischen Kindern im Alter von 5 bis 11 Jahren verabreicht wurde, wurde im Vergleich zur freien Kombination der vermarkteten Einzelkomponenten Beclometasondipropionat und Formoterolfumarat evaluiert. Die Nichtunterlegenheit von Beclometasondipropionat und Formoterolfumarat 50/6 gegen die freie Kombination wurde hinsichtlich des durchschnittlichen FEV₁ demonstriert, das für 12 Stunden nach morgendlicher Verabreichung evaluiert wurde. Die untere Vertrauensgrenze des 95 % Konfidenzintervalls der angepassten Differenz des Mittelwerts war $-0,047$ l und somit größer als die vorgeplante Grenze der Nichtunterlegenheit von $-0,1$ l.

Die pädiatrische Formulierung Beclometasondipropionat und Formoterolfumarat 50/6 Mikrogramm pro Sprühstoß, die mit dem AeroChamber Plus asthmatischen Kindern im Alter von 5 bis 11 Jahren über einen 12-wöchigen Behandlungszeitraum verabreicht wurde, demonstrierte gegenüber einer Monotherapie mit Beclometasondipropionat keine Überlegenheit und konnte gegenüber der freien Kombination von Beclometasondipropionat und Formoterolfumarat auch keine Nichtunterlegenheit hinsichtlich der Lungenfunktionsparameter (primärer Endpunkt: Änderung des morgendlichen FEV₁ vor Dosisgabe) zeigen.

COPD

In zwei 48-wöchigen Studien wurden die Wirkungen auf die Lungenfunktion und die Exazerbationsrate (definiert als Phasen der Einnahme oraler Steroide und/oder

Antibiotika und/oder Krankenhauseinweisungen) bei Patienten mit schwerer COPD ($30\% < FEV_1, \% < 50\%$) ausgewertet.

Eine Zulassungsstudie zeigte eine signifikante Verbesserung der Lungenfunktion (primärer Endpunkt: Änderung des FEV₁ vor Dosisgabe) im Vergleich zu Formoterol sowohl nach 12-wöchiger Behandlung (bereinigte mittlere Differenz zwischen Beclometasondipropionat/Formoterolfumarat und Formoterol: 69 ml) als auch bei jedem Klinikbesuch während der gesamten Behandlungszeit (48 Wochen). Die Studie zeigte, dass die durchschnittliche Anzahl der Exazerbationen pro Patient und Jahr (Exazerbationsrate, ko-primärer Endpunkt) unter der Behandlung mit Beclometasondipropionat/Formoterolfumarat im Vergleich zur Behandlung mit Formoterol über einen Behandlungszeitraum von 48 Wochen bei insgesamt 1.199 Patienten mit schwerer COPD statistisch signifikant verringert war (bereinigter Durchschnittswert von 0,80 im Vergleich zu 1,12 in der Formoterol-Gruppe, bereinigter Wert 0,72, $p < 0,001$).

Darüber hinaus verlängerte Beclometasondipropionat/Formoterolfumarat im Vergleich zu Formoterol statistisch signifikant die Zeit bis zur ersten Exazerbation. Die Überlegenheit des Originalpräparats gegenüber Formoterol hinsichtlich der Exazerbationsrate wurde auch in einer Subgruppe von Patienten bestätigt, die Tiotropiumbromid (ca. 50 % in jedem der beiden Behandlungsarme) oder kein Tiotropiumbromid als Begleitmedikation erhielten.

Die andere Zulassungsstudie, bei der es sich um eine dreiarmlige, randomisierte Parallelgruppen-Studie mit 718 Patienten handelte, bestätigte die Überlegenheit einer Behandlung mit Beclometasondipropionat/Formoterolfumarat über Formoterol bezüglich der FEV₁ vor Inhalation (pre-dose-FEV₁) bei Behandlungsende (48 Wochen) und zeigte eine Nicht-Unterlegenheit von Beclometasondipropionat/Formoterolfumarat im Vergleich zu einer kombinierten Budesonid/Formoterol-Therapie bei demselben Parameter.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

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

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

Beclometasondipropionat-FCKW-Formulierung allein (0,5 versus 2 Stunden).

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

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

Die Anwendung des AeroChamber Plus®-Spacers erhöhte die Zufuhr in die Lunge von Beclometason-17-monopropionat, dem aktiven Metaboliten von Beclometasondipropionat, und Formoterol im Vergleich zur Anwendung eines Standardinhalators in einer Studie an gesunden Freiwilligen um 41 % und 45 %. Die systemische Gesamtverfügbarkeit war für Formoterol unverändert, für Beclometason-17-monopropionat um 10 % reduziert und für unverändertes Beclometasondipropionat erhöht.

Eine Studie zur Lungendeposition, die mit stabil eingestellten COPD-Patienten, gesunden Freiwilligen und Asthmapatienten durchgeführt wurde, zeigte, dass durchschnittlich 33 % der nominalen Dosis in der Lunge der COPD-Patienten deponiert werden, im Vergleich zu 34 % bei gesunden Probanden und 31 % bei Asthmapatienten. Die Plasmaspiegel von Beclometason-17-monopropionat und Formoterol waren bei den drei Gruppen in einem Zeitraum von 24 Stunden nach der Inhalation vergleichbar. Die Gesamtexposition von Beclometasondipropionat war bei COPD-Patienten höher im Vergleich zu Plasmaspiegeln bei Asthmapatienten und gesunden Freiwilligen.

Kinder und Jugendliche

In einer pharmakokinetischen Studie zur einmaligen Dosierung (4 Sprühstöße mit 100/6 Mikrogramm) war Beclometasondipropionat und Formoterolfumarat zu einer freien Kombination aus extrafeinem Beclometasondipropionat und Formoterol nicht bioäquivalent, wenn es asthmatischen Jugendlichen im Alter von 12 bis 17 Jahren verabreicht wurde. Dieses Ergebnis war unabhängig davon, ob ein Spacer (AeroChamber Plus®) angewendet wurde oder nicht.

Wenn kein Spacer angewendet wurde, deuten die verfügbaren Daten im Vergleich zur freien Kombination auf eine niedrigere maximale Plasmakonzentration der inhalierten Kortikosteroidkomponente von Beclometasondipropionat und Formoterolfumarat hin (Verhältnisse des geometrischen Mittels für C_{max} von Beclometason-17-monopropionat [B17MP] 84,38 %, 90 % CI 70,22; 101,38).

Wenn Beclometasondipropionat und Formoterolfumarat mit einem Spacer angewendet wurde, war die maximale Plasmakonzentration von Formoterol um etwa 68 % erhöht im Vergleich zu der freien Kombination (Verhältnisse des geometrischen Mittels für C_{max} 168,41, 90 % CI 138,2; 205,2). Die klinische Signifikanz dieser Unterschiede im Falle dauerhafter Anwendung ist nicht bekannt.

Die Gesamtexposition von Formoterol (AUC_{0-t}) war äquivalent zu jener der freien Kombination, unabhängig davon, ob der Spacer angewendet wurde oder nicht. Für Beclometason-17-monopropionat konnte nur eine Äquivalenz gezeigt werden, wenn der Spacer nicht angewendet wurde, wohingegen mit Spacergebrauch das Konfidenzintervall (90 % CI der AUC_{0-t}) leicht außerhalb des Äquivalenzintervalls lag (Verhältnisse des geometrischen Mittels 89,63 %, CI 79,93; 100,50).

Beclometasondipropionat und Formoterolfumarat das ohne Spacer bei Jugendlichen angewendet wurde, führte zu einer niedrigeren Gesamtexposition (AUC_{0-t}) von Beclometason-17-monopropionat – oder äquivalent von Formoterol – im Vergleich zu der Gesamtexposition bei Erwachsenen. Außerdem waren die durchschnittlichen maximalen Plasmakonzentrationen (C_{max}) für beide Substanzen bei Jugendlichen niedriger als bei Erwachsenen.

In einer pharmakokinetischen Studie zur einmaligen Dosierung war die nur für Studienzwecke bei Kindern eingesetzte Formulierung, Beclometasondipropionat und Formoterolfumarat 50/6 Mikrogramm pro Sprühstoß, die mit dem AeroChamber Plus® verabreicht wurde, nicht bioäquivalent zu einer freien Kombination von Beclometasondipropionat und Formoterol, welches asthmatischen Kindern im Alter von 5 bis 11 Jahren verabreicht wurde. Die Studienergebnisse zeigen eine niedrigere AUC_{0-t} und maximale Plasmakonzentration der inhalierten Kortikosteroidkomponente von Beclometasondipropionat und Formoterolfumarat 50/6 im Vergleich zur freien Kombination (Verhältnisse des geometrischen Mittels für Beclometason-17-monopropionat AUC_{0-t} : 81 %, 90 % CI 69,7; 94,8; C_{max} : 82 %, 90 % CI 70,1; 94,7). Die Gesamtexposition von Formoterol (AUC_{0-t}) war äquivalent zu jener der freien Kombination, wohingegen C_{max} von Beclometasondipropionat und Formoterolfumarat 50/6 im Vergleich zur freien Kombination geringfügig niedriger war (Verhältnisse des geometrischen Mittels 92 %, 90 % CI 78; 108).

Beclometasondipropionat

Beclometasondipropionat ist eine Arzneimittelvorstufe (Prodrug) mit schwacher Bindungsaffinität zum Glukokortikoid-Rezeptor und 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 systemische Verfügbarkeit des aktiven Metaboliten resultiert aus der Deposition in der Lunge (36 %) und aus der gastrointestinalen Resorption des verschluckten Dosisanteils.

Die Bioverfügbarkeit von verschlucktem Beclometasondipropionat ist vernachlässigbar gering, allerdings resultiert präsystemische Umwandlung zu Beclometason-17-monopropionat darin, dass 41 % der Dosis als aktiver Metabolit resorbiert wird.

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

Die absolute Bioverfügbarkeit nach Inhalation beträgt etwa 2 % 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 L/Stunde) bei kleinem Verteilungsvolumen im Steady-State für Beclometasondipropionat (20 Liter) und einer größeren Gewebeverteilung für den aktiven Metaboliten (424 Liter) charakterisiert.

Die Plasmaproteinbindung liegt im moderat hohen Bereich.

Elimination

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

Besondere Patientengruppen

Die Pharmakokinetik von Beclometasondipropionat bei Patienten mit Niereninsuffizienz oder Leberinsuffizienz wurde nicht untersucht. Da Beclometasondipropionat jedoch sehr rasch über 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.

Formoterolfumaratdihydrat

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 61–64 %, 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 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 Hauptabbauort zu sein. In therapeutisch relevanten Konzentrationen hemmt Formoterol nicht die CYP450-Enzyme.

Elimination

Die Ausscheidung von Formoterol im Urin nach einmaliger Inhalation mit einem Trockenpulverinhalator nahm linear im Dosisbereich 12–96 µg zu. Durchschnittlich wurden 8 % und 25 % der Dosis unverändert bzw. als Gesamtformoterol ausgeschieden. Berechnet aufgrund der Plasmakonzentrationen, die nach Inhalation einer Einzeldosis von 120 µg bei 12 gesunden Probanden gemessen wurden, wurde die mittlere terminale Eliminationshalbwertszeit von 10 Stunden 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.

Besondere Patientengruppen

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

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

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

beobachtet noch traten unerwartete Ergebnisse auf.

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

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

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

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

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

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

21 Monate.
Haltbarkeit vor der Abgabe: 18 Monate
Haltbarkeit nach dem ersten Öffnen: 3 Monate

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Einzelpackung mit 120 Dosen

Bis zur Abgabe an den Patienten:
Aufrecht stehend im Kühlschrank (2–8 °C) lagern. Nicht länger als 18 Monate.

Nach Abgabe:

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

Doppelpackung mit jeweils 120 Dosen

Bis zur Abgabe an den Patienten:

Aufrecht stehend im Kühlschrank (2–8 °C) lagern.

Nach Abgabe:

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

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

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

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

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

Packungsgröße:

1 Druckbehältnis, das 120 Aerosolstöße ermöglicht, entsprechend 9,3 g Inhalationslösung

oder

2 Druckbehältnisse, welche jeweils 120 Aerosolstöße ermöglichen, entsprechend 9,3 g Inhalationslösung

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

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.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Mylan Germany GmbH
Lütticher Straße 5
53842 Troisdorf

Mitvertrieb:

Viatris Healthcare GmbH
Lütticher Straße 5
53842 Troisdorf

8. ZULASSUNGSNUMMER

7002491.00.00

**9. DATUM DER ERTEILUNG DER
ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG
DER ZULASSUNG**

02.12.2022

10. STAND DER INFORMATION

Mai 2023

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt