FACHINFORMATION

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Beclomethason/Formoterol Lupin 100 Mikrogramm/6 Mikrogramm pro Sprühstoß Druckgasinhalation, Lösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jeder Sprühstoß (abgegeben vom Ventil) enthält:
100 Mikrogramm Beclometasondipropionat und 6 Mikrogramm Formoterolfumaratdihydrat.
Dies entspricht einer über das Mundstück abgegebenen Menge von 84,6 Mikrogramm Beclometasondipropionat und 5,0 Mikrogramm Formoterolfumaratdihydrat.

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
Beclomethason/Formoterol Lupin ist angezeigt für die regelmäßige Behandlung von Asthma, bei der die Anwendung eines Kombinationsprodukts (von inhalativem Kortikosteroid und langwirksamem Beta-2-Agonisten) angezeigt ist:

- Patienten, die mit inhalativen Kortikosteroiden und inhalativen schnellwirksamen Beta-2-Agonisten zur bedarfsweisen Inhalation nicht ausreichend eingestellt sind

oder

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

COPD
Symptomatische Behandlung von Patienten mit schwerer COPD (FEV1 < 50% des Normwerts) und wiederholten Exazerbationen in der Vergangenheit, die trotz regelmäßiger Therapie mit langwirksamen Bronchodilatatoren erhebliche Symptome aufweisen.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Asthma

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

Das in Beclomethason/Formoterol Lupin enthaltene Beclometasondipropionat zeichnet sich durch eine extrafeine Partikelgrößenverteilung aus, die zu einer stärkeren Wirkung führt als Formulierung, die keine extrafeine Partikelgrößenverteilung aufweisen (eine Dosis von 100 Mikrogramm Beclometasondipropionat der extrafeinen Formulierung entspricht einer Dosis von 250 Mikrogramm Beclometasondipropionat einer nicht extrafeinen Formulierung). Die tägliche Dosis an Beclometasondipropionat, die mit Beclomethason/Formoterol Lupin 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 Beclomethason/Formoterol Lupin 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:** Beclomethason/Formoterol Lupin wird als regelmäßige Erhaltungstherapie zusammen mit einem separaten schnellwirksamen Bronchodilatator als Bedarfstherapie angewendet.

B. **Erhaltungs- und Bedarfstherapie:** Beclomethason/Formoterol Lupin 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.

Erwachsene ab 18 Jahren:
Zweimal täglich 1 oder 2 Inhalationen.
Die maximale Tagesdosis beträgt 4 Inhalationen.

B. Erhaltungs- und Bedarfstherapie

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

Die Erhaltungs- und Bedarfstherapie mit Beclomethason/Formoterol Lupin 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 Beclomethason/Formoterol Lupin durchführen.

Erwachsene ab 18 Jahren:
Die empfohlene Erhaltungsdosis beträgt 1 Inhalation zweimal täglich (1 Inhalation morgens und 1 Inhalation abends).

Die Patienten sollten bei Symptomen im Bedarfsfall 1 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.

Kinder und Jugendliche
Die Sicherheit und Wirksamkeit der Anwendung von Beclomethason/Formoterol Lupin bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren wurde bisher nicht nachgewiesen. Vorliegende 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 Beclomethason/Formoterol Lupin gewahrt bleibt und nur auf ärztlichen Rat hin geändert wird. Die Dosierung sollte so angepasst werden, dass eine effektive Kontrolle der Symptome mit der niedrigsten Dosierung erreicht wird. In Fällen, in denen die Kontrolle der Symptomatik mit der niedrigsten empfohlenen Dosisstärke erreicht wird, könnte der nächste Schritt darin bestehen, ein inhalatives Kortikosteroid versuchsweise allein anzuwenden. Die Patienten sollten angewiesen werden, Beclomethason/Formoterol Lupin jeden Tag anzuwenden, auch wenn sie keine Symptome aufweisen.

COPD

Erwachsene ab 18 Jahren:
Zweimal täglich zwei Inhalationen.

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

Art der Anwendung:
Um die korrekte Anwendung des Arzneimittels sicherzustellen, sollte ein Arzt oder eine andere medizinische Fachkraft dem Patienten zeigen, wie der Inhalator benutzt wird. Für eine erfolgreiche Behandlung ist die korrekte Anwendung des Druckgas-Dosierinhalators notwendig. Der Patient sollte angewiesen werden, die Gebrauchsinformation genau durchzulesen und die Gebrauchshinweise, wie dort angegeben, zu befolgen.
Beclomethason/Formoterol Lupin wird mit einem Dosiszähler auf der Vorderseite des Inhalators zur Verfügung gestellt, der anzeigt, wie viele Dosen noch verfügbar sind. Jedes Mal, wenn der Patient das Druckbehältnis mit 120 Hüben nach unten drückt, wird ein Sprühstoß des Arzneimittels freigesetzt und das Zählwerk zählt um 1 herunter, jedoch zeigt die Anzeige des Zählwerks auf der Vorderseite des Inhalators die verbliebenen Sprühstöße in 20-er Schritten (z. B. 120, 100, 80 etc.) an. Der Patient sollte darauf hingewiesen werden, den Inhalator nicht fallen zu lassen, da dies bewirken kann, dass der Dosisanzeiger weiter zählt.

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

Die Inhalation sollte nach Möglichkeit im Stehen oder in einer aufrechten Position sitzend erfolgen.

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 Druckbehältnis unabhängig von der eigenen Körperposition senkrecht mit dem Behälterboden nach oben halten, das Mundstück mit den Lippen umschließen und nicht in das Mundstück beißen.
4. Die Patienten sollten 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 die Schutzkappe wieder aufsetzen und den Dosiszähler überprüfen.
Die Patienten sollten darauf hingewiesen werden, daran zu denken, sich einen neuen Inhalator zu besorgen, wenn der Dosiszähler den Wert „20“ anzeigt. Sie sollten den Inhalator nicht mehr verwenden, wenn die Anzeige den Wert „0“ zeigt, da die noch im Behältnis verbleibende Menge dann nicht mehr ausreichend sein könnte, um eine vollständige Dosis abzugeben.

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

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

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

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

Patienten, die Schwierigkeiten haben die 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 und es sollte ihre Technik überprüft werden, um eine optimale Abgabe des inhalierten Arzneimittels in die Lungen zu gewährleisten. Dies kann der Patient durch die Benutzung des AeroChamber Plus erreichen, indem er einen kontinuierlichen langsamen und tiefen Atemzug durch den Spacer unmittelbar nach dem Auslösen macht.

4.3 Gegenanzeigen

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

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Beclomethason/Formoterol Lupin 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, dekompensierte 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 (Frequenz-korrigiert: QT > 0,44 Sek.), Arzneimittel-induziert oder erblich bedingt. Formoterol kann selbst eine Verlängerung des QTc-Intervalls hervorrufen.
Beclomethason/Formoterol Lupin ist außerdem bei Patienten mit Thyreotoxikose, Diabetes mellitus, Phäochromozytom und unbehandelter Hypokaliämie mit Vorsicht anzuwenden.

Durch eine Beta-2-Agonisten-Behandlung kann eine potentiell schwere Hypokaliämie hervorgerufen werden. Bei schwerem Asthma ist besondere Vorsicht geboten, da diese Wirkung durch Hypoxie verstärkt werden kann. Eine Hypokaliämie kann auch durch eine Begleitbehandlung mit anderen Arzneimitteln (siehe Abschnitt 4.5) verstärkt werden, die eine

Hypokaliämie auslösen können, etwa Xanthinderivate, Steroide und Diuretika. Vorsicht ist auch geboten bei Patienten mit instabilem Asthma, wenn verschiedene Bronchodilatatoren als Notfallmedikation angewendet werden. Bei betroffenen Patienten wird eine Überwachung der Serumkaliumspiegel empfohlen.

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

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

Wie alle inhalativen kortikosteroidhaltigen Medikamente sollte auch Beclomethason/Formoterol Lupin bei Patienten mit aktiver oder nicht aktiver Lungentuberkulose, Mykosen und viralen Infektionen der Atemwege mit Vorsicht angewendet werden.

Es wird empfohlen, die Anwendung von Beclomethason/Formoterol Lupin nicht abrupt zu beenden.

Wenn Patienten die Behandlung als wirkungslos empfinden, ist eine Rücksprache mit dem behandelnden Arzt notwendig. Ein zunehmender Gebrauch von Bronchodilatatoren als Notfallmedikation lässt auf eine Verschlechterung der Grunderkrankung schließen, was ein Überdenken der Therapie notwendig macht. Eine plötzliche und zunehmende Verschlechterung der Krankheitskontrolle bei Asthma oder COPD ist potentiell lebensbedrohlich und der Patient sollte dringend von einem Arzt untersucht werden. Es sollte erwogen werden, ob die Notwendigkeit einer verstärkten Therapie mit inhalativen oder oralen Kortikosteroiden oder einer Behandlung mit Antibiotika besteht, falls eine Infektion vorliegt.

Der Therapiebeginn mit Beclomethason/Formoterol Lupin sollte nicht während einer akuten schweren Exazerbation oder wenn sich das Asthma signifikant verschlechtert oder akut verschlimmert erfolgen.
Während der Behandlung mit Beclomethason/Formoterol Lupin können schwere Asthma-assoziierte unerwünschte Ereignisse und Exazerbationen auftreten. Patienten sollten aufgefordert werden, die Behandlung fortzusetzen, jedoch ärztlichen Rat einzuholen, wenn keine Kontrolle der Asthmasymptome zu erreichen ist oder sich diese nach Therapiebeginn mit Beclomethason/Formoterol Lupin verschlimmern.

Wie bei anderen inhalativen Arzneimitteln kann ein paradoxer Bronchospasmus auftreten, der mit stärkeren pfeifenden Atemgeräuschen und Atemnot unmittelbar nach der Anwendung verbunden ist. Diese Symptome sollten sofort mit einem schnellwirksamen inhalativen Bronchodilatator behandelt werden. Beclomethason/Formoterol Lupin sollte umgehend abgesetzt, der Patient neu beurteilt und ggf. eine andere Therapie eingeleitet werden.

Beclomethason/Formoterol Lupin sollte nicht als Initialtherapie zur Asthmabehandlung eingesetzt werden.
Die Patienten sollten darauf hingewiesen werden, dass sie ihren schnellwirksamen Bronchodilatator zur Behandlung einer akuten Asthma-Attacke zu jeder Zeit griffbereit haben: Entweder Beclomethason/Formoterol Lupin (für Patienten, die Beclomethason/Formoterol Lupin als Erhaltungs- und Bedarfstherapie anwenden) oder einen separaten schnell- wirksamen Bronchodilatator (für Patienten, die Beclomethason/Formoterol Lupin nur als Erhaltungstherapie anwenden).

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

Systemische Wirkungen können bei jedem inhalativen Kortikosteroid auftreten, besonders wenn das Arzneimittel in hohen Dosen über einen längeren Zeitraum angewendet wird. Diese Wirkungen sind jedoch viel unwahrscheinlicher unter der Inhalationsbehandlung als bei oralen Kortikosteroiden. Mögliche systemische Wirkungen sind: Cushing-Syndrom, cushingoide Erscheinungen, Nebennierenrindensuppression, Wachstumsverzögerungen bei Kindern und Jugendlichen, verringerte Knochenmineraldichte, Katarakt und Glaukom und seltener eine Reihe von Auswirkungen auf die Psyche oder das Verhalten, einschließlich psychomotorischer Hyperaktivität, Schlafstörungen, Angstzustände, Depression oder Aggressivität (vor allem bei Kindern).

Es ist deshalb wichtig, dass die Behandlung regelmäßig überprüft und das inhalative Kortikosteroid auf die niedrigste Dosierung eingestellt wird, mit der eine wirksame Kontrolle des Asthmas aufrechterhalten werden kann.

Die pharmakokinetischen Daten zur einmaligen Dosierung (siehe Abschnitt 5.2) haben gezeigt, dass die Anwendung von Beclomethason/Formoterol Lupin mit dem AeroChamber Plus-Spacer im Vergleich zum Standardinhalator die systemische Verfügbarkeit von Formoterol nicht erhöht und die systemische Verfügbarkeit von Beclometason-17-monopropionat senkt. Dabei gibt es einen Anstieg von unverändertem Beclometasondipropionat, das von 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 Beclomethason/Formoterol Lupin mit dem genannten Spacer nicht erhöht.

Die Behandlung von Patienten mit hohen Dosierungen inhalativer Kortikosteroide über längere Zeit kann zu einer Nebennierenrindensuppression und bis zur akuten adrenalen Krise führen. Kinder unter 16 Jahren, die höhere Dosen von Beclometasondipropionat einnehmen/inhalieren als empfohlen wird, sind diesem Risiko besonders ausgesetzt. Situationen, die möglicherweise eine akute Nebennierenrindeninsuffizienz auslösen könnten, sind beispielsweise Traumata, Operationen, Infektionen oder eine rasche Dosisreduzierung. Die Symptome sind in der Regel unspezifisch, wie z. B. Appetitlosigkeit, Bauchschmerzen, Gewichtsverlust, Müdigkeit, Kopfschmerzen, Übelkeit, Erbrechen, Hypotonie, Bewusstseinseinschränkungen, 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 Beclomethason/Formoterol Lupin umgestellt werden.

Bei Patienten, die von oralen Kortikosteroiden auf eine Inhalationstherapie umgestellt werden, kann das Risiko einer eingeschränkten Funktion der Nebennierenrinde über einen längeren Zeitraum bestehen. Für Patienten, die in der Vorgeschichte eine hochdosierte Kortikosteroidgabe als Notfallmedikation benötigt haben oder eine längere Behandlung mit hohen Dosen inhalativer Kortikosteroide hatten, kann ebenfalls ein Risiko bestehen. Eine mögliche eingeschränkte Funktion der Nebennierenrinde sollte vor allem während Stresssituationen, wie bei Notfällen oder bei einer anstehenden Operation, bedacht und die zusätzliche Gabe von systemischen

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

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

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

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

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

Die Patienten sollten darüber informiert werden, dass Beclomethason/Formoterol Lupin eine geringe Menge an Ethanol enthält (ca. 7 mg pro Aerosolstoß).
Die Menge in einem Aerosolstoß des Arzneimittels entspricht weniger als 0.22 ml Bier oder 0.07 ml Wein. Die 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 der Abschwächung oder Hemmung der Wirkung von Formoterol zu rechnen.

Andererseits kann die gleichzeitige Anwendung von anderen Beta-adrenergen Arzneimitteln einen potentiell additiven Effekt haben. Deswegen ist bei gleichzeitiger Verordnung von Theophyllin oder anderen Beta-adrenergen Wirkstoffen zusammen mit Formoterol Vorsicht geboten.

Die gleichzeitige Behandlung mit Chinidin, Disopyramid, Procainamid, Phenothiazinen, Antihistaminika, 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 Monoaminoxidase-Hemmern, einschließlich Wirkstoffen mit ähnlichen Eigenschaften wie Furazolidon und Procarbazin, kann die hypertensiven Reaktionen verstärken.

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

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

Beclomethason/Formoterol Lupin enthält eine geringe Menge an Ethanol. Es besteht das theoretische Potential für eine Wechselwirkung bei besonders empfindlichen Patienten, die Disulfiram oder Metronidazol erhalten.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

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

Es liegen keine Daten beim Menschen vor. In Tierstudien an Ratten wurde das Vorhandensein von Beclometasondipropionat in hohen Dosen in der Kombination mit verminderter weiblicher Fruchtbarkeit und Embryotoxizität in Verbindung gebracht (siehe Abschnitt 5.3).

Schwangerschaft

Es liegen keine relevanten klinischen Daten für die Anwendung von Beclomethason/Formoterol 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 von Beclomethason/Formoterol Lupin kurz vor der Entbindung besonders sorgfältig abzuwägen. Formoterol ist für die Anwendung während der Schwangerschaft und insbesondere am Ende der Schwangerschaft oder während der Wehen nicht zu empfehlen, es sei denn, es gibt keine alternative bewährte (sicherere) Behandlung.

Beclomethason/Formoterol Lupin sollte während der Schwangerschaft nur dann angewendet werden, wenn der erwartete Nutzen größer ist als das potentielle Risiko.

Stillzeit
Es liegen keine relevanten klinischen Daten für die Anwendung von Beclomethason/Formoterol während der Stillzeit beim Menschen vor.
Obwohl keine tierexperimentellen Befunde vorliegen, ist zu erwarten, dass Beclometasondipropionat wie andere Kortikosteroide in die Muttermilch übergeht.
Es ist zwar nicht bekannt, ob Formoterol beim Menschen in die Muttermilch übergeht, es wurde aber in der Milch von säugenden Tieren nachgewiesen.
Die Anwendung von Beclomethason/Formoterol Lupin bei stillenden Frauen sollte nur in Betracht gezogen werden, wenn der erwartete Nutzen größer ist als die potenziellen Risiken.

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

Beclomethason/Formoterol Lupin hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

4.8 Nebenwirkungen

Da Beclomethason/Formoterol Lupin Beclometasondipropionat und Formoterolfumaratdihydrat 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 Formoterolfumarat-dihydrat als fixe Kombination (Beclomethason/Formoterol Lupin) oder als Einzelsubstanzen in Verbindung gebracht werden, sind im Folgenden aufgeführt, geordnet nach Systemorganklasse und Häufigkeit.

Die Häufigkeiten der Nebenwirkungen sind wie folgt definiert:
sehr häufig (≥ 1/10), häufig (≥ 1/100 und < 1/10), gelegentlich (≥ 1/1000 und < 1/100), selten (≥ 1/10.000 und < 1/1.000) und sehr selten (<1/10.000)

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

Systemorganklasse	Nebenwirkung	Häufigkeit
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Pharyngitis, orale Candidose, Pneumonie (bei COPD-Patienten)*	Häufig
	Influenza, orale Pilzinfektionen, oro-pharyngeale Candidose, ösophageale Candidose, vulvovaginale Candidose, Gastroenteritis, Sinusitis, Rhinitis	Gelegentlich
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Granulozytopenie	Gelegentlich
	Thrombozytopenie	Sehr selten
	Allergische Dermatitis	Gelegentlich

Erkrankungen des Immunsystems	Überempfindlichkeitsreaktionen einschließlich Erythem und Ödem an Lippen, Gesicht, Augen und Pharynx	Sehr selten
Endokrine Erkrankungen	Nebennierenrindensuppression	Sehr selten
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Hypokaliämie, Hyperglykämie	Gelegentlich
Psychiatrische Erkrankungen	Ruhelosigkeit	Gelegentlich
	Psychomotorische Hyperaktivität, Schlafstörungen, Angstzustände, Depression, Aggressivität, Verhaltensänderungen (besonders bei Kindern)	Nicht bekannt
Erkrankungen des Nervensystems	Kopfschmerzen	Häufig
	Tremor, Schwindel	Gelegentlich
Augenerkrankungen	Glaukom, Katarakt	Sehr selten
	Verschwommenes Sehen (siehe auch Abschnitt 4.4)	Nicht bekannt
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	Otosalpingitis	Gelegentlich
Herzerkrankungen	Herzklopfen, Verlängerung des QTc-Intervalls, EKG-Veränderungen, Tachykardie, Tachyarrhythmie, Vorhofflimmern*	Gelegentlich
	Ventrikuläre Extrasystolen, Angina pectoris	Selten
Gefäßerkrankungen	Hyperämie, Flush (Gesichtsrötung)	Gelegentlich
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Dysphonie	Häufig
	Husten, produktiver Husten, Rachenreizung, Asthma-Anfall	Gelegentlich
	Paradoxer Bronchospasmus	Selten
	Dyspnoe, Asthma-Exazerbation	Sehr selten
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Diarrhö, Mundtrockenheit, Dyspepsie, Dysphagie, Brennen der Lippen, Übelkeit, Geschmacksstörung	Gelegentlich
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Pruritus, Ausschlag, Hyperhidrose, Urtikaria	Gelegentlich
	Angioödem	Selten
Skelettmuskulatur- und Bindegewebserkrankungen	Muskelkrämpfe, Myalgie	Gelegentlich
	Wachstumsverzögerungen bei Kindern und Jugendlichen	Sehr selten
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	Nephritis	Selten
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Peripheres Ödem	Sehr selten
Untersuchungen	Erhöhung von C-reaktivem Protein, Erhöhung der Thrombozytenzahl, Erhöhung von freien Fettsäuren, Insulin und Ketonkörpern im Blut, Abnahme des Cortisols im Blut*	Gelegentlich
	Erhöhter Blutdruck, erniedrigter Blutdruck	Selten
	Abnahme der Knochendichte	Sehr selten

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

Wie bei anderen Inhalationstherapien können paradoxe Bronchospasmen auftreten (siehe Abschnitt 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung).

Unter den beobachteten Nebenwirkungen treten typischerweise folgende im Zusammenhang mit Formoterol auf: Hypokaliämie, Kopfschmerzen, Tremor, Herzklopfen, Husten, Muskelspasmen und Verlängerung des QTc-Intervalls.

Nebenwirkungen, die typischerweise in Verbindung mit Beclometasondipropionat auftreten, sind: orale Pilzinfektionen, orale 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 Beclomethason/Formoterol Lupin fortgesetzt wird.

Systemische Effekte können vor allem dann auftreten, wenn inhalative Kortikosteroide (z. B. Beclometasondipropionat) in hohen Dosen über lange Zeit angewendet werden. Dazu können zählen: Nebennierenrindensuppression, eine Abnahme der Knochenmineraldichte, Wachstumsverzögerungen bei Kindern und Jugendlichen, Glaukom und Kataraktbildung (siehe Abschnitt 4.4).
Überempfindlichkeitsreaktionen wie Ausschlag, Urtikaria, Pruritus, Erythem, Ödem der Augen, des Gesichts, der Lippen und des Rachens können ebenfalls auftreten.

Kinder und Jugendliche

Jugendliche
In einer 12-wöchigen Studie mit jugendlichen Asthmapatienten unterschied sich das Sicherheitsprofil von Beclomethason/Formoterol nicht von dem einer Monotherapie mit Beclometasondipropionat.

Kinder
Die nur für Studienzwecke bei Kindern eingesetzte Formulierung Beclomethason/Formoterol 50/6 Mikrogramm Beclometasondipropionat und Formoterolfumarat 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.

Die gleiche pädiatrische Formulierung Beclomethason/Formoterol 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 Formoterolfumarat 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 Beclomethason/Formoterol (Gesamt: Beclometasondipropionat 1200 Mikrogramm, Formoterolfumaratdihydrat 72 Mikrogramm) untersucht. Die kumulativen Behandlungen verursachten keine nachteiligen Wirkungen auf die Vitalparameter und es wurden weder schwerwiegende noch schwere unerwünschte Ereignisse beobachtet.

Eine Überdosierung von Formoterol lässt die für Beta-2-adrenerge Agonisten typischen Wirkungen erwarten, wie: Übelkeit, Erbrechen, Kopfschmerzen, Tremor, Schläfrigkeit, Palpitationen, Tachykardie, ventrikuläre Arrhythmien, Verlängerung des QTc-Intervalls, metabolische Azidose, Hypokaliämie, Hyperglykämie.

Im Falle einer Überdosierung von Formoterol ist eine unterstützende und symptomatische Behandlung angezeigt. Bei schweren Fällen ist eine Klinikeinweisung anzuraten. Die Anwendung von kardioselektiven Beta-Adrenorezeptorenblockern kann in Betracht gezogen werden, jedoch ist in diesem Fall äußerste Vorsicht geboten, da die Anwendung von Beta-Adrenorezeptorenblockern Bronchospasmen auslösen kann. Der Serumkaliumspiegel sollte überwacht werden.

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

Chronische Überdosierung mit inhalativem Beclometasondipropionat: Risiko der Nebennierenrindensuppression (siehe Abschnitt 4.4). Gegebenenfalls ist eine Überwachung der Nebennierenreserve 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 Corticosteroiden oder anderen Mitteln, exkl. Anticholinergika

ATC-Code: R03 AK08.

Wirkungsmechanismus und pharmakodynamische Wirkungen
Beclomethason/Formoterol Lupin enthält Beclometasondipropionat und Formoterolfumaratdihydrat, die unterschiedliche Wirkweisen haben. Wie bei anderen Kombinationen von inhalativen Kortikosteroiden und Beta-2-Agonisten kommt es zu einer additiven Wirkung hinsichtlich der Reduzierung der Asthma-Anfälle.

Beclometasondipropionat
Das Kortikosteroid Beclometasondipropionat hat bei inhalativer Anwendung in den empfohlenen Dosierungen eine entzündungshemmende Wirkung in der Lunge. Hieraus resultiert eine Abnahme

der Asthmasymptome und -Anfälle, mit weniger Nebenwirkungen als bei einer systemischen Kortikosteroidtherapie.

Formoterolfumaratdihydrat

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

Asthma

Klinische Wirksamkeit der Erhaltungstherapie mit Beclomethason/Formoterol

In klinischen Studien bei Erwachsenen führte der Zusatz von Formoterolfumaratdihydrat 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 Beclomethason/Formoterol auf die Lungenfunktion mindestens gleich wie die Wirkung einer freien Kombination von Beclometasondipropionat und Formoterolfumaratdihydrat und stärker als die von Beclometasondipropionat alleine.

Klinische Wirksamkeit der Erhaltungs- und Bedarfstherapie mit Beclomethason/Formoterol

In einer 48-wöchigen Parallelgruppen-Studie mit 1701 Asthmapatienten wurde die Wirksamkeit von Beclomethason/Formoterol als Erhaltungs- (1 Inhalation zweimal täglich) und Bedarfstherapie (bis zu insgesamt 8 Inhalationen täglich) verglichen mit Beclomethason/Formoterol als Erhaltungstherapie (1 Inhalation zweimal täglich) plus Salbutamol als Bedarfstherapie bei erwachsenen Patienten mit unkontrolliertem moderatem bis schwerem Asthma. Die Ergebnisse zeigten, dass Beclomethason/Formoterol als Erhaltungs- und Bedarfstherapie die Zeit bis zum ersten Auftreten einer schweren Exazerbation (*) im Vergleich zu Beclomethason/Formoterol als Erhaltungstherapie plus Salbutamol als Bedarfstherapie signifikant verlängerte ($p<0,001$ für sowohl die *Intention-to- treat*- als auch die *Per-Protocoll*-Patienten). Die Rate schwerer Asthma-Exazerbationen pro Patient pro Jahr war in der Erhaltungs- 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 Beclomethason/Formoterol Erhaltungs- 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 Beclomethason/Formoterol 100/6 Mikrogramm einen schnellen bronchodilatatorischen Effekt und eine rasche Erholung von Atemnotsymptomen, vergleichbar mit dem Effekt von Salbutamol 200 Mikrogramm/Dosis.

Kinder und Jugendliche

Jugendliche

In einer 12-wöchigen Studie mit jugendlichen Asthmapatienten war Beclomethason/Formoterol 100/6 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.

Kinder
Der bronchodilatatorische Effekt einer einzigen Dosis der nur für Studienzwecke bei Kindern eingesetzten Formulierung, Beclomethason/Formoterol 50/6 Mikrogramm Beclometasondipropionat und Formoterolfumarat pro Sprühstoß, die mit der AeroChamber Plus asthmatischen Kindern im Alter von 5 bis 11 Jahren verabreicht wurde, wurde im Vergleich zur freien Kombination der vermarkteten Einzelkomponenten Formoterolfumarat und Beclometasondipropionat evaluiert. Die Nichtunterlegenheit von Beclomethason/Formoterol 50/6 gegen die freie Kombination wurde hinsichtlich des durchschnittlichen FEV_1 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 Beclomethason/Formoterol 50/6 Mikrogramm pro Sprühstoß, die mit der 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 PEF 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 Krankenhaus- Einlieferungen und/oder Aufenthalte) bei Patienten mit schwerer COPD (30 % < FEV_1 % < 50 %) ausgewertet.

Eine Zulassungsstudie zeigte im Vergleich zu Formoterol sowohl nach 12-wöchiger Behandlung (kombinierter primärer Endpunkt) eine signifikante Verbesserung der Lungenfunktion (predose-FEV_1, bereinigte mittlere Differenz von 69 ml zwischen der Beclomethason/Formoterol und Formoterol Behandlung) als auch bei jedem Klinikbesuch während der gesamten Behandlungszeit (48 Wochen). Die Studie mit insgesamt 1199 COPD-Patienten zeigte, dass die durchschnittliche Anzahl der Exazerbationen pro Patient/Jahr (kombinierter primärer Endpunkt Exazerbationsrate) unter Beclomethason/Formoterol im Vergleich zu der Behandlung mit Formoterol über die 48-wöchige Behandlungszeit statistisch signifikant verringert war (bereinigter Durchschnittswert von 0,80 im Vergleich zu 1,12 in der Formoterol-Gruppe, Verhältnis (bereinigter Wert) 0,72, $p<0,001$). Beclomethason/Formoterol verlängerte zusätzlich die Zeit bis zur ersten Exazerbation im Vergleich zu Formoterol statistisch signifikant. Die Überlegenheit von Beclomethason/Formoterol gegenüber Formoterol hinsichtlich der Exazerbationsrate wurde auch in einer Subgruppe von Patienten, die Tiotropiumbromid (ca. 50% in jedem der beiden Behandlungsarme) oder kein Tiotropiumbromid als Begleitmedikation erhielten, bestätigt.

Die andere Zulassungsstudie, bei der es sich um eine dreiarmige, randomisierte Studie mit 718 Patienten handelte, bestätigte die Überlegenheit einer Behandlung mit Beclomethason/Formoterol über Formoterol bezüglich der FEV_1 vor Inhalation (pre-dose-FEV_1)

bei Behandlungsende (48 Wochen) und zeigte eine Nicht- Unterlegenheit von Beclomethason/Formoterol im Vergleich zu einer kombinierten Budesonid/Formoterol-Therapie bei demselben Parameter.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Die systemische Exposition der beiden Wirkstoffe Beclometasondipropionat (BDP) und Formoterolfumaratdihydrat in der fixen Kombination Beclomethason/Formoterol wurde in einer klinischen Studie mit den jeweiligen Einzelkomponenten verglichen.

In einer pharmakokinetischen Studie an gesunden Probanden wurde die Behandlung mit einer Einzeldosis von Beclomethason/Formoterol als fixer Kombination (4 Aerosolstöße à 100/6 Mikrogramm) oder einer Einzeldosis von Beclometasondipropionat-FCKW (4 Aerosolstöße à 250 Mikrogramm) und Formoterolfumaratdihydrat-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-Zubereitung (0,5 versus 2 Stunden).

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

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

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 (im Gegensatz zu den aktiven Metaboliten, Beclometason-17-monopropionat) war bei COPD-Patienten höher im Vergleich zu Plasma- spiegeln bei Asthmapatienten und gesunden Freiwilligen.

Kinder und Jugendliche

Jugendliche
In einer pharmakokinetischen Studie zur einmaligen Dosierung (4 Sprühstöße mit 100/6 Mikrogramm) war Beclomethason/Formoterol 100/6 zu einer freien Kombination mit extrafeinem Beclometasondipropionat und Formoterol nicht bioäquivalent, wenn es

asthmatischen Jugendlichen im Alter von 12 bis 17 Jahren gegeben 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 zu der freien Kombination auf eine niedrigere maximale Plasmakonzentration der inhalierten Kortikosteroidkomponente von Beclomethason/Formoterol hin (Verhältnisse des geometrischen Mittels für Cmax von Beclometason-17-monopropionat [B17MP] 84,38 %, 90%CI 70,22; 101,38).

Wenn Beclomethason/Formoterol 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 Cmax 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).

Beclomethason/Formoterol 100/6, 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 (Cmax) für beide Substanzen bei Jugendlichen niedriger als bei Erwachsenen.

Kinder
In einer pharmakokinetischen Studie zur einmaligen Dosierung war die nur für Studienzwecke bei Kindern eingesetzte Formulierung, Beclomethason/Formoterol 50/6 Mikrogramm pro Sprühstoß, die mit der 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 Beclomethason/Formoterol 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; Cmax: 82 %, 90%CI 70,1; 94,7). Die Gesamtexposition von Formoterol (AUC_{0-t}) war äquivalent zu jener der freien Kombination, wohingegen Cmax von Beclomethason/Formoterol 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 für den Glukokortikoid-Rezeptor und wird über Esterasen zum aktiven Metaboliten Beclometason-17-monopropionat hydrolysiert. Dieser hat eine stärkere topische entzündungshemmende Wirkung verglichen mit der Arzneimittelvorstufe (Prodrug) Beclometasondipropionat.
Resorption, Verteilung und Biotransformation
Inhaliertes Beclometasondipropionat wird rasch über die Lungen resorbiert. Vor der Resorption findet eine weitestgehende Umwandlung zu seinem Hauptmetaboliten Beclometason-17-monopropionat statt, und zwar durch Esteraseenzyme, die in den meisten Geweben vorkommen. Die systemische Verfügbarkeit von Beclometason-17-monopropionat resultiert aus der Deposition in der Lunge (36 % der applizierten Dosis) und aus einer gastrointestinalen

Resorption der verschluckten Dosis. Die Bioverfügbarkeit von verschlucktem Beclometasondipropionat ist vernachlässigbar gering, aber der weitgehende präsystemische Umbau zu Beclometason-17-monopropionat führt zu einer Verfügbarkeit von 41 % der Dosis in Form des aktiven Metaboliten.
Die systemische Exposition zeigt einen ungefähr linearen Anstieg parallel zu steigenden inhalierten Dosierungen.
Die absolute Bioverfügbarkeit nach Inhalation beträgt etwa 2 % bzw. 62 % der verabreichten Dosis für Beclometasondipropionat bzw. Beclometason-17-monopropionat.
Nach intravenöser Gabe ist die Deposition von Beclometasondipropionat und Beclometason-17-monopropionat durch eine hohe Plasma-Clearance (150 bzw. 120 L/Stunde) bei kleinem Verteilungsvolumen im Steady-State für Beclometasondipropionat (20 Liter) und größerer Gewebeverteilung für den aktiven Metaboliten (424 Liter) charakterisiert.
Die Plasmaproteinbindung liegt in einem mittleren Bereich.

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

Besondere Patientengruppen
Die Pharmakokinetik von Beclometasondipropionat bei Patienten mit Niereninsuffizienz oder Leberinsuffizienz wurde nicht untersucht. Da Beclometasondipropionat sehr rasch über Esterasen, die sich in der Darmflüssigkeit, dem Serum, 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 Formoterolfumaratdihydrat sowohl aus den Lungen als auch vom Gastrointestinaltrakt rasch resorbiert. Der Anteil einer inhalierten Dosis, der nach Gabe eines Dosieraerosols geschluckt wird, beträgt zwischen 60 % und 90 %. Mindestens 65 % einer verschluckten Formoteroldosis werden vom Gastrointestinaltrakt resorbiert. Maximale Plasmakonzentrationen der unveränderten Substanz liegen innerhalb von einer halben bis einer Stunde nach oraler Gabe vor. Die Plasmaproteinbindung von Formoterol beträgt 61 – 64 %, wobei 34 % an Albumin gebunden sind. Eine Sättigung der Bindung innerhalb des Konzentrationsbereichs therapeutischer Dosen trat nicht auf.
Die Eliminationshalbwertszeit nach oraler Verabreichung beträgt 2 – 3 Stunden. Nach Inhalation von 12 bis 96 µg Formoterolfumarat zeigt die Resorption von Formoterol einen linearen Verlauf.

Biotransformation
Formoterolfumaratdihydrat wird überwiegend durch die direkte Konjugation an der phenolischen Hydroxylgruppe verstoffwechselt. Das Glukuronsäurekonjugat ist nicht aktiv. Der zweite Hauptabbauweg ist die O-Demethylierung mit nachfolgender Glukuronidierung an der phenolischen 2'- Hydroxylgruppe. Die Cytochrom-P450-Isoenzyme CYP2D6, CYP2C19 und CYP2C9 sind an der O- Demethylierung von Formoterolfumaratdihydrat beteiligt. Die Leber scheint der Hauptabbauort zu sein. Formoterolfumaratdihydrat hemmt die CYP450-Enzyme in

therapeutisch relevanten Konzentrationen nicht.

Elimination
Die Ausscheidung von Formoterolfumaratdihydrat im Urin nach einmaliger Inhalation mit einem Trockenpulverinhalator nahm linear im Dosisbereich 12 – 96 µg zu. Durchschnittlich wurden 8 % und 25 % der Dosis unverändert bzw. als Gesamtformoterol ausgeschieden. Berechnet aufgrund der Plasmakonzentrationen, die nach Inhalation einer Einzeldosis von 120 µg bei 12 gesunden Probanden gemessen wurden, wurde die mittlere terminale Eliminationshalbwertszeit von 10 Stunden bestimmt. Die (R,R)- und (S,S)-Enantiomere machten etwa 40 % 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 Formoterolfumaratdihydrat werden im Urin (hauptsächlich als Metaboliten) ausgeschieden, der Rest in den Fäzes. Die renale Clearance von Formoterolfumaratdihydrat beträgt 150 ml/min.

Besondere Patientengruppen
Leber-/Niereninsuffizienz: Die Pharmakokinetik von Formoterolfumaratdihydrat bei Patienten mit Leber- oder Niereninsuffizienz wurde nicht untersucht. Da Formoterol vorrangig über die Leber verstoffwechselt wird, ist von erhöhter Exposition bei Patienten mit schwerer Leberzirrhose auszugehen.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

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

In Studien zur Reproduktionstoxikologie bei Ratten traten dosisabhängige Effekte auf.
Die Kombinationsbehandlung war mit reduzierter Fruchtbarkeit bei weiblichen Tieren sowie embryofetaler Toxizität verbunden. Es ist bekannt, dass Kortikosteroide in hohen Dosierungen bei trächtigen Tieren zu Abnormalitäten bei der fetalen Entwicklung einschließlich Gaumenspalte und intrauteriner Wachstumsverzögerung führen. Es ist wahrscheinlich, dass die mit der Kombination Beclometasondipropionat/Formoterolfumaratdihydrat 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 Beclomethason/Formoterol behandelten Patienten zu erwartenden Werten lagen.

Genotoxizitätsstudien, die mit einer Beclometasondipropionat/Formoterolfumaratdihydrat-

Kombination durchgeführt wurden, deuten nicht auf ein mutagenes Potential hin. Mit der vorgeschlagenen 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 Potential und zur Reproduktionstoxizität.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Ethanol
Wasser für Injektionszwecke
Maleinsäure
Norfluran

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend

6.3 Dauer der Haltbarkeit

21 Monate.
Haltbarkeit bis zur Abgabe an den Patienten: 18 Monate
Haltbarkeit nach Anbruch: 3 Monate

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

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

Nach Abgabe:
Nicht über 25 °C lagern (nicht länger als 3 Monate).

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

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses <und spezielles Zubehör für den Gebrauch, die Anwendung oder die Implantation>

Die Lösung zur Druckgasinhalation befindet sich in einem Druckbehältnis aus FCP-behandelten Aluminium, verschlossen mit einem Dosierventil. Das Druckbehältnis ist in einem weißen Standardinhalator mit pinker Schutzkappe eingefügt. Der Standardinhalator besitzt einen integrierten Dosiszähler, der jeden Sprühstoß zählt und die Sprühstöße in 20-er Schritten anzeigt.

Jede Packung enthält:
1 Druckbehältnis mit 120 Aerosolstößen, welches 9.3 g Inhalationslösung entspricht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Für Apotheken:
Bitte schreiben Sie das Datum der Abgabe an den Patienten auf die Packung.
Es ist darauf zu achten, dass zwischen Abgabedatum und aufgedrucktem Verfalldatum ein Zeitraum von mindestens 3 Monaten liegt.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Lupin Europe GmbH
Hanauer Landstrasse 139-143
60314 Frankfurt Am Main
Deutschland

8. ZULASSUNGSNUMMER

7002487.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

14.03.2023

10. STAND DER INFORMATION

März 2023

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig