FACHINFORMATION

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Beclometason/Formoterol Cipla 200 Mikrogramm/6 Mikrogramm pro Sprühstoß Druckgasinhalation, Lösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jeder Sprühstoß (abgegeben vom Ventil) enthält:

200 Mikrogramm Beclometasondipropionat und 6 Mikrogramm Formoterolfumaratdihydrat. Dies entspricht einer über das Mundstück abgegebenen Menge von 169,2 Mikrogramm Beclometasondipropionat und 5,0 Mikrogramm Formoterolfumaratdihydrat.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung

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

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Druckgasinhalation, Lösung.

Farblose bis gelbliche Lösung.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Beclometason/Formoterol Cipla 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.

Beclometason/Formoterol Cipla wird bei Erwachsenen angewendet.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Beclometason/Formoterol Cipla ist nicht zur Anfangsbehandlung von Asthma bestimmt. Die Dosierung der Einzelkomponenten von Beclometason/Formoterol Cipla erfolgt individuell und sollte dem Schweregrad der Erkrankung angepasst werden. Dies sollte nicht nur bei Beginn der Behandlung mit Kombinationspräparaten beachtet werden, sondern auch bei Dosisanpassungen. Wenn ein Patient 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 Beclometason/Formoterol Cipla enthaltene Beclometasondipropionat ist durch eine extrafeine Partikelgrößenverteilung gekennzeichnet, die zu einer stärkeren Wirkung führt als Zubereitungen, die keine extrafeine Partikelgrößenverteilung aufweisen (eine Dosis von 100 Mikrogramm Beclometasondipropionat der extrafeinen Zubereitung entspricht einer Dosis von 250 Mikrogramm Beclometasondipropionat einer nicht extrafeinen Zubereitung). Die tägliche Dosis an Beclometasondipropionat, die mit Beclometason/Formoterol Cipla 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-Zubereitung auf Beclometason/Formoterol Cipla umgestellt wird. Die Dosis an Beclometasondipropionat sollte niedriger sein und auf die individuellen Bedürfnisse des Patienten eingestellt werden.

Erwachsene im Alter von 18 Jahren und darüber

Zweimal täglich zwei Inhalationen.

Die maximale Tagesdosis beträgt 4 Inhalationen.

Beclometason/Formoterol Cipla 200/6 Mikrogramm pro Inhalation sollte nur als Erhaltungstherapie angewendet werden. Für eine Erhaltungs- und Bedarfstherapie ist Beclometason/Formoterol Cipla in niedrigerer Dosierung erhältlich (Beclometason/Formoterol Cipla 100/6 Mikrogramm).

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

Die Patienten sollten regelmäßig von einem Arzt untersucht werden, sodass die optimale Dosierung von Beclometason/Formoterol Cipla gewahrt bleibt und nur auf ärztlichen Rat hin geändert wird. Die Dosierung sollte so angepasst werden, dass eine effektive Kontrolle der Symptome mit der niedrigsten Dosierung erreicht wird. In Fällen, in denen die Langzeitkontrolle der Symptomatik mit der niedrigsten empfohlenen Dosisstärke erreicht wird, könnte der nächste Schritt darin bestehen, ein inhalatives Kortikosteroid versuchsweise allein anzuwenden. Beclometason/Formoterol Cipla 200 Mikrogramm/6 Mikrogramm pro Inhalation sollte nicht für eine *Step-down*-Behandlung angewendet werden. Dazu ist eine niedriger dosierte Beclometasondipropionat-Komponente im selben Inhalator verfügbar (Beclometasondipropionat/Formoterol 100/6 Mikrogramm).

Die Patienten sollten angewiesen werden, Beclometason/Formoterol Cipla jeden Tag anzuwenden, auch wenn sie keine Symptome aufweisen.

Kinder und Jugendliche unter 18 Jahren

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

Besondere Patientengruppen

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

Art der Anwendung

Beclometason/Formoterol Cipla ist zur Inhalation bestimmt.

Um die korrekte Anwendung des Arzneimittels sicherzustellen, sollte ein Arzt oder eine andere medizinische Fachkraft dem Patienten zeigen, wie der Inhalator benutzt wird. Für eine erfolgreiche Behandlung ist die korrekte Anwendung des Druckgas-Dosierinhalators notwendig. Der Patient sollte angewiesen werden, die Gebrauchsinformation genau durchzulesen und die Gebrauchshinweise, wie dort angegeben, zu befolgen.

Beclometason/Formoterol Cipla wird mit einem Dosiszähler auf der Rückseite des Inhalators zur Verfügung gestellt, der anzeigt, wie viele Dosen noch verfügbar sind. Jedes Mal, wenn der Patient das Druckbehältnis nach unten drückt, wird ein Sprühstoß des Arzneimittels freigesetzt und das Zählwerk zählt um 1 herunter. Der Patient sollte darauf hingewiesen werden, den Inhalator nicht fallen zu lassen, da dies bewirken kann, dass der Dosiszähler weiter zählt.

Überprüfung des Inhalators

Vor der ersten Inbetriebnahme des Inhalators sowie 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.

Anwendung des Inhalators

Wenn der Inhalator starker Kälte ausgesetzt war, sollte der Patient das Druckbehältnis ein paar Minuten vor der Anwendung mit den Händen wärmen. Es sollten niemals Hilfsmittel benutzt werden, um das Druckbehältnis aufzuwärmen.

Wenn möglich, sollte der Patient die Inhalation in aufrechter Körperhaltung – stehend oder sitzend – durchführen.

1. Die Patienten sollten die Schutzkappe vom Mundstück entfernen und überprüfen, ob das Mundstück sauber und frei von Schmutz und Staub sowie anderen Fremdkörpern ist.

1. Die Patienten sollten so langsam und tief wie möglich ausatmen.

2. Die Patienten sollten das Druckbehältnis senkrecht mit dem Behälterboden nach oben halten, das Mundstück mit den Lippen umschließen und nicht in das Mundstück beißen.

3. 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.

4. 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 Anwendung die Schutzkappe wieder aufsetzen und den Dosierzähler überprüfen.

Die Patienten sollten darauf hingewiesen werden, daran zu denken, sich einen neuen Inhalator zu besorgen, wenn der Dosiszähler oder der Dosisanzeiger den Wert „20“ anzeigt. Sie sollten den Inhalator nicht mehr verwenden, wenn 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 sich 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 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 Aero-Chamber 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

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

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

Beclometason/Formoterol Cipla 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 verwendet 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 Narkose unter Verwendung von halogenierten Anästhetika geplant ist, sollte darauf geachtet werden, dass Beclometason/Formoterol Cipla mindestens 12 Stunden vor Narkosebeginn nicht mehr angewendet wird aufgrund des Risikos, dass kardiale Herzarrhythmien auftreten.

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

Es wird empfohlen, die Anwendung von Beclometason/Formoterol Cipla 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 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 der Verdacht auf eine Infektion vorliegt.

Der Therapiebeginn mit Beclometason/Formoterol sollte nicht während einer akuten Exazerbation oder wenn sich das Asthma signifikant verschlechtert oder akut verschlimmert erfolgen. Während der Behandlung mit Beclometason/Formoterol 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 Beclometason/Formoterol Cipla 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. Beclometason/Formoterol Cipla sollte umgehend abgesetzt, der Patient neu beurteilt und ggf. eine andere Therapie eingeleitet werden.

Beclometason/Formoterol Cipla 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.

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

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

Systemische Wirkungen können bei jedem inhalativen Kortikosteroid auftreten, besonders wenn das Arzneimittel in hohen Dosen über einen längeren Zeitraum angewendet wird. Diese Wirkungen sind jedoch viel unwahrscheinlicher unter der Inhalationsbehandlung als bei oralen Kortikosteroiden. Mögliche systemische Wirkungen sind: Cushing-Syndrom, cushingoide Merkmale, 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 Beclometason/Formoterol 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 Beclometason/Formoterol 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 dem Risiko besonders ausgesetzt. Situationen, die möglicherweise eine akute adrenale Krise 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 Beclometason/Formoterol 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.

Die Patienten sollten darüber informiert werden, dass Beclometason/Formoterol Cipla eine geringe Menge an Ethanol enthält (ca. 9 mg pro Sprühstoß). Die in normalen Dosen vorhandene Ethanolmenge ist jedoch vernachlässigbar gering und stellt für den Patienten kein Risiko dar.

Dieses Arzneimittel enthält 9 mg Alkohol (Ethanol) pro Sprühstoß. Die Menge in einem Sprühstoß dieses Arzneimittels entspricht weniger als 1ml Bier oder 1 ml Wein. Die geringe Alkoholmeng in diesem Arzneimittel hat keine wahrnehmbaren Auswirkungen.

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.

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 (CSCR), die nach der Anwendung systemischer oder topischer Kortikosteroide gemeldet wurden.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Pharmakokinetische Wechselwirkungen

Beclometasondipropionat wird über Esterasen sehr rasch verstoffwechselt.

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

Beta-Adrenorezeptorenblocker können die Wirkung von Formoterol abschwächen oder hemmen. Beclometasondipropionat/Formoterol sollte daher nicht zusammen mit Beta-Adrenorezeptorenblockern (einschließlich Augentropfen) angewendet werden, sofern dies nicht zwingend erforderlich ist.
Andererseits kann die gleichzeitige Anwendung von anderen Beta-adrenergen Arzneimitteln einen 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 hypokalämische 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.

Beclometason/Formoterol Cipla 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

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

Es liegen keine relevanten klinischen Daten für die Anwendung von Beclometasondipropionat/Formoterol bei schwangeren Frauen vor. In tierexperimentellen Studien, in denen eine Kombination von Beclometasondipropionat und Formoterol verwendet wurde, gab es Hinweise auf toxische Effekte auf die Reproduktion nach hoher systemischer Exposition (siehe Abschnitt 5.3). Wegen der wehenhemmenden Wirkung von Beta2-Sympathomimetika ist eine Anwendung von Beclometasondipropionat/Formoterol kurz vor der Entbindung besonders sorgfältig abzuwägen. Formoterol sollte für die Anwendung während der Schwangerschaft und insbesondere am Ende der Schwangerschaft oder während der Wehen nicht empfohlen werden, es sei denn, es gibt keine bewährte (sicherere) Alternative.

Die Anwendung von Beclometasondipropionat/Formoterol während der Schwangerschaft sollte nur dann in Betracht gezogen werden, wenn der erwartete Nutzen die potenziellen Risiken übersteigt.

Stillzeit

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

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

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

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

Es muss eine Entscheidung darüber getroffen werden, ob das Stillen zu unterbrechen ist oder ob auf die Behandlung mit Beclometasondipropionat/Formoterol verzichtet werden soll bzw. die Behandlung mit Beclometasondipropionat/Formoterol zu unterbrechen ist. Dabei soll sowohl der Nutzen des Stillens für das Kind als auch der Nutzen der Therapie für die Frau berücksichtigt werden.

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

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

4.8 Nebenwirkungen

Da Beclometason/Formoterol Cipla Beclometasondipropionat und Formoterol enthält, können die für diese Substanzen bekannten Nebenwirkungen in gleicher Art und Weise auftreten. Es gibt keine Hinweise auf zusätzliche Nebenwirkungen nach gleichzeitiger Anwendung der beiden Substanzen.

Nebenwirkungen, die mit der Anwendung von Beclometasondipropionat und Formoterol als fixe Kombination (Beclometasondipropionat/Formoterol) oder als Einzelsubstanzen in Verbindung gebracht werden, sind im Folgenden aufgeführt, geordnet nach Systemorganklasse und Häufigkeit. Die Häufigkeiten der Nebenwirkungen sind wie folgt definiert: sehr häufig (≥ 1/10); häufig (≥ 1/100 bis < 1/10); gelegentlich (≥ 1/1 000 bis < 1/100); selten (≥ 1/10 000 bis < 1/1 000); sehr selten (< 1/10 000); nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

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

Systemorganklasse	**Nebenwirkung**	**Häufigkeit**
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Pharyngitis, orale Candidose	Häufig
	Influenza, orale Pilzinfektionen, oropharyngeale Candidose, ösophageale Candidose, vulvovaginale Candidose, Gastroenteritis, Sinusitis, Rhinitis, Pneumonie*	Gelegentlich
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Granulozytopenie	Gelegentlich
	Thrombozytopenie	Sehr selten
Erkrankungen des Immunsystems	Allergische Dermatitis	Gelegentlich
	Überempfindlichkeitsreaktionen einschließlich Erythem und Ödem an Lippen, Gesicht, Augen und Pharynx	Sehr selten
Endokrine Erkrankungen	Nebennierenrindensuppression	Sehr selten
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Hypokaliämie, Hyperglykämie	Gelegentlich
Psychiatrische Erkrankungen	Ruhelosigkeit	Gelegentlich
	Psychomotorische Hyperaktivität, Schlafstörungen, Angstzustände, Depression,	Nicht bekannt

	Aggressivität, Verhaltensänderungen (besonders bei Kindern)	
Erkrankungen des Nervensystems	Kopfschmerzen	Häufig
	Tremor, Schwindel	Gelegentlich
Augenerkrankungen	Glaukom, Katarakt	Sehr selten
	Verschwommenes Sehen (siehe auch Abschnitt 4.4)	Nicht bekannt
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	Otosalpingitis	Gelegentlich
Herzerkrankungen	Herzklopfen, Verlängerung des QTc-Intervalls, EKG-Veränderungen, Tachykardie, Tachyarrhythmie, Vorhofflimmern*	Gelegentlich
	Ventrikuläre Extrasystolen, Angina pectoris	Selten
Gefäßerkrankungen	Hyperämie, Flush (Gesichtsrötung)	Gelegentlich
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Dysphonie	Häufig
	Husten, produktiver Husten, Rachenreizung, Asthma-Anfall, Rachenerythem	Gelegentlich
	Paradoxer Bronchospasmus	Selten
	Dyspnoe, Asthma-Exazerbation	Sehr selten
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Diarrhö, Mundtrockenheit, Dyspepsie, Dysphagie, Brennen der Lippen, Übelkeit, Geschmacksstörung	Gelegentlich
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	Pruritus, Ausschlag, Hyperhidrose, Urtikaria	Gelegentlich
	Angioödem	Selten
Skelettmuskulatur-Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	Muskelkrämpfe, Myalgie	Gelegentlich
	Wachstumsverzögerungen bei Kindern und Jugendlichen	Sehr selten
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	Nephritis	Selten
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Peripheres Ödem	Sehr selten
Untersuchungen	Erhöhung von C-reaktivem Protein, Erhöhung der Thrombozytenzahl, Erhöhung von freien Fettsäuren, Insulin und Ketonkörpern im Blut, Abnahme des Cortisols im Blut*	Gelegentlich
	Erhöhter Blutdruck	Gelegentlich
	Erniedrigter Blutdruck	Selten
	Abnahme der Knochendichte	Sehr selten

* Ein nicht schwerwiegender Fall einer Pneumonie mit Kausalzusammenhang wurde von einem Patienten berichtet, der mit Beclometasondipropionat/Formoterol 100 Mikrogramm/6 Mikrogramm in einer Zulassungsstudie mit COPD-Patienten behandelt wurde. Andere in klinischen COPD-Studien unter Beclometasondipropionat/Formoterol 100 Mirkogramm/6 Mikrogramm beobachtete Nebenwirkungen waren Abnahme des Cortisolspiegels 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 Candida-Mykose, Dysphonie, Rachenreizung.

Dysphonie und Candida-Mykose können durch Gurgeln oder Spülen mit Wasser bzw. durch Zähneputzen nach Anwendung des Arzneimittels gemindert werden. Eine symptomatische Candida-Mykose kann mit topischen Antimykotika behandelt werden, während die Behandlung mit Beclometasondipropionat/Formoterol fortgesetzt wird.

Systemische Effekte können vor allem dann auftreten, wenn inhalative Kortikosteroide (z. B. Beclometasondipropionat) in hohen Dosen über lange Zeit angewendet werden. Dazu können zählen: Nebennierenrindensuppression, eine Abnahme der Knochenmineraldichte, Wachstumsverzögerungen bei Kindern und Jugendlichen, Glaukom und Kataraktbildung (siehe Abschnitt 4.4).

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

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen
Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels.
Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: www.bfarm.de anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Bei Asthmapatienten wurden bis zu zwölf kumulative Inhalationen von Beclometasondipropionat/Formoterol (gesamt: Beclometasondipropionat 1200 Mikrogramm, Formoterol 72 Mikrogramm) untersucht. Die kumulativen Behandlungen verursachten keine nachteiligen Wirkungen auf die Vitalparameter und es wurden weder schwerwiegende noch schwere unerwünschte Ereignisse beobachtet.

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

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

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

Bei chronischer Überdosierung mit inhalativem Beclometasondipropionat besteht das Risiko der Nebennierenrindensuppression (siehe Abschnitt 4.4). Gegebenenfalls ist eine Überwachung der

Nebennierenreserve erforderlich. Die Behandlung sollte mit einer zur Asthmakontrolle ausreichenden Dosierung weitergeführt werden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Mittel bei obstruktiven Atemwegserkrankungen; inhalative Sympathomimetika. Sympathomimetika in Kombination mit Corticosteroiden oder anderen Mitteln, exkl. Anticholinergika.

ATC-Code: R03AK08.

Wirkmechanismus und pharmakodynamische Wirkungen

Beclometason/Formoterol Cipla enthält Beclometasondipropionat und Formoterol, die unterschiedliche Wirkweisen haben. Wie bei anderen Kombinationen von inhalativen Kortikosteroiden und Beta-2-Agonisten kommt es zu einer additiven Wirkung hinsichtlich der Verminderung der Asthma-Anfälle.

Beclometasondipropionat

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

Formoterol

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

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit von Beclometasondipropionat/Formoterol
In klinischen Studien bei Erwachsenen führte der Zusatz von Formoterolfumarat-Dihydrat zu Beclometasondipropionat zu einer Verbesserung der Asthmasymptome und der Lungenfunktion sowie zu einer Reduktion der Exazerbationen.

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

Die Wirkung von Beclometasondipropionat/Formoterol 200 Mikrogramm /6 Mikrogramm HFA, zweimal 2 Sprühstöße pro Tag, wurde im Rahmen einer 12-wöchigen pivotalen Studie evaluiert. Dabei wurde die Wirkung auf die Lungenfunktion mit einer Beclometasondipropionat-Monotherapie bei Asthmapatienten verglichen, die mit ihrer bisherigen Behandlung nicht adäquat kontrolliert wurden (inhalative Kortikosteroide [ICS] im hohen Dosisbereich oder einer Kombination aus einem ICS im mittleren Dosisbereich und einem lang wirksamen Beta-2-Agonisten). Die Studie demonstrierte die Überlegenheit von Beclometasondipropionat/Formoterol 200 Mikrogramm /6 Mikrogramm HFA gegenüber BDP-HFA im Hinblick auf die Veränderung

gegenüber dem Ausgangswert beim morgendlichen Prä-Dosis-PEF (bereinigte mittlere Differenz 18,53 L).

In einer 24-wöchigen Zulassungsstudie war das Sicherheitsprofil von Beclometasondipropionat/Formoterol 200 Mikrogramm /6 Mikrogramm, zweimal 2 Sprühstöße pro Tag, vergleichbar mit einer zugelassenen fixen Kombination (Fluticason/Salmeterol 500 Mikrogramm/50 Mikrogramm, zweimal 1 Sprühstoß pro Tag). Nach einer 6-monatigen Behandlung wurden bei Beclometasondipropionat/Formoterol 200 Mikrogramm /6 Mikrogramm auf der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden (HPA)-Achse keine klinisch relevanten Effekte beobachtet. Die Studie zeigte, dass sowohl Beclometasondipropionat/Formoterol 200 Mikrogramm /6 Mikrogramm als auch die zugelassene fixe Kombination (Fluticason/Salmeterol) der Monotherapie mit nicht extrafeinem Beclometasondipropionat (2000 Mikrogramm/Tag) im Hinblick auf Veränderung des Prä-Dosis-FEV1 und des prozentualen Anteils symptomfreier Tage nicht überlegen war.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Die systemische Exposition der beiden Wirkstoffe Beclometasondipropionat (BDP) und Formoterolfumarat-Dihydrat in der fixen Kombination Beclometasondipropionat/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 Beclometasondipropionat/Formoterol als fixer Kombination (4 Sprühstöße à 100 Mikrogramm/6 Mikrogramm) oder einer Einzeldosis von Beclometasondipropionat-FCKW (4 Aerosolstöße à 250 Mikrogramm) und Formoterolfumarat-Dihydrat-HFA (4 Sprühstöße à 6 Mikrogramm) durchgeführt. Die Fläche unter der Kurve (AUC) und die maximale Plasmakonzentration des aktiven Hauptmetaboliten von Beclometasondipropionat, Beclometason-17-monopropionat, waren nach Gabe der fixen Kombination 35 % bzw. 19 % geringer als mit der nicht extrafeinen Beclometasondipropionat-FCKW-Zubereitung. Hingegen war die Resorptionsgeschwindigkeit bei der fixen Kombination höher im Vergleich zu der nicht extrafeinen Beclometasondipropionat-FCKW-Zubereitung (0,5 versus 2 Stunden).

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

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

In einer pharmakokinetischen Studie mit Aktivkohleblockade wurde mit gesunden Probanden nachgewiesen, dass sich die Bioverfügbarkeit von Beclometason-17-monopropionat in der Lunge in der Beclometasondipropionat/Formoterol 200/6-Formulierung bezüglich der Wirkstärke von 100/6 nur für den AUC-Bereich proportional zur Dosis verhält (mittleres Verhältnis zwischen der systemischen Bioverfügbarkeit in der 200/6-Formulierung und in der 100/6-Stärke entsprach 91,63 [90 % Konfidenzintervall: 83,79; 100,20]). Für Formoterolfumarat entsprach das mittlere Verhältnis zwischen der systemischen Bioverfügbarkeit in der 200/6-Formulierung und der Stärke 100/6 einem Wert von 86,15 (90% Konfidenzintervall: 75,94; 97,74).

In einer anderen pharmakokinetischen Studie mit gesunden Probanden ohne Aktivkohleblockade wurde nachgewiesen, dass sich die systemische Bioverfügbarkeit von Beclometason-17-monopropionat in der Beclometasondipropionat/Formoterol 200 Mikrogramm /6 Mikrogramm-Formulierung bezüglich der Stärke 100 Mikrogramm/6 Mikrogramm proportional zur Dosis verhält (mittleres Verhältnis zwischen der systemischen Bioverfügbarkeit in der

200 Mikrogramm/6 Mikrogramm-Formulierung und in der Stärke
100 Mikrogramm/6 Mikrogramm entsprach 89,2 [90 % Konfidenzintervall: 79,8; 99,7]). Die systemische Gesamtverfügbarkeit von Formoterolfumarat war unverändert (mittleres Verhältnis zwischen der systemischen Bioverfügbarkeit in der 200 Mikrogramm/6 Mikrogramm-Formulierung und der Stärke 100 Mikrogramm/6 Mikrogramm entsprach 102,2 [90 % Konfidenzintervall: 90,4; 115,5]).

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

Beclometasondipropionat

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

Resorption, Verteilung und Biotransformation

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

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

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

Nach intravenöser Anwendung ist die Deposition von Beclometasondipropionat und Beclometason-17-monopropionat durch eine hohe Plasma-Clearance (150 bzw. 120 Liter/Stunde) bei kleinem Verteilungsvolumen im Steady-State für Beclometasondipropionat (20 Liter) und größerer Gewebeverteilung für den aktiven Metaboliten (424 Liter) charakterisiert.

Die Plasmaproteinbindung liegt in einem moderat hohen Bereich.

Elimination

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

Besondere Patientengruppen

Die Pharmakokinetik von Beclometasondipropionat bei Patienten mit Niereninsuffizienz oder Leberinsuffizienz wurde nicht untersucht. Da Beclometasondipropionat sehr rasch über Esterasen, die sich in der Darmflüssigkeit, dem Serum, der Lunge und der Leber befinden, zu den stärker polaren Produkten Beclometason-21-monopropionat, Beclometason-17-monopropionat und Beclometason abgebaut wird, ist durch eine beeinträchtigte Leberfunktion keine Veränderung der Pharmakokinetik und des Sicherheitsprofils von Beclometasondipropionat zu erwarten.
Weder Beclometasondipropionat noch seine Stoffwechselprodukte konnten im Urin nachgewiesen werden. Daher ist bei Patienten mit Nierenfunktionsstörungen nicht mit einer erhöhten systemischen Exposition zu rechnen.

Formoterol

Resorption und Verteilung

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

Biotransformation

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

Elimination

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

Nach oraler Gabe (40 bis 80 Mikrogramm) wurden bei gesunden Probanden 6 % bis 10 % der Dosis im Urin als unveränderte Substanz gefunden. Bis zu 8 % der Dosis wurde als Glukuronid wiedergefunden.

Insgesamt 67 % einer oralen Dosis Formoterol werden im Urin (hauptsächlich als Metaboliten) ausgeschieden, der Rest in den Fäzes. Die renale Clearance von Formoterol beträgt 150 ml/min.

Besondere Patientengruppen

Leber-/Niereninsuffizienz

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

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Die in tierexperimentellen Studien mit Beclometasondipropionat und Formoterol, als Kombination oder separat angewendet, beobachtete Toxizität bestand hauptsächlich aus Wirkungen, die im Zusammenhang mit einer übersteigerten pharmakologischen Aktivität stehen. Sie hängen mit der immunsuppressiven Aktivität von Beclometasondipropionat und den bekannten kardiovaskulären Effekten von Formoterol zusammen, die sich hauptsächlich bei Hunden zeigen. Nach der Verabreichung der Kombination wurde weder eine erhöhte Toxizität noch das Auftreten unerwarteter Ergebnisse beobachtet.

Studien zur Reproduktion bei Ratten offenbarten dosisabhängige Effekte. Die Kombination war mit reduzierter Fruchtbarkeit bei weiblichen Tieren und embryofetaler Toxizität verbunden. Es ist bekannt, dass Kortikosteroide in hohen Dosierungen bei trächtigen Tieren zu Abnormitäten der fetalen Entwicklung einschließlich Gaumenspalte und intrauteriner Wachstumsverzögerung führen. Es ist wahrscheinlich, dass die mit der Kombination Beclometasondipropionat/Formoterol beobachteten Wirkungen auf 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). Zusätzlich wurde in Tierstudien eine Verlängerung der Trächtigkeit und des Geburtsvorgangs beobachtet, ein Effekt, der auf die bekannte wehenhemmende Wirkung von Beta-2-Sympathomimetika zurückzuführen ist.

Diese Wirkungen wurden bei Plasmaformoterolspiegeln der Muttertiere beobachtet, die niedriger lagen als die Spiegel, die für mit Beclometasondipropionat/Formoterol behandelte Patienten erwartet werden.

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

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

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Norfluran
Ethanol
Salzsäure (36 %)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

21 Monate

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Bis zur Abgabe an den Patienten:

Im Kühlschrank lagern (2 – 8 °C), nicht länger als 18 Monate.

Nach Abgabe:

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

Das Behältnis steht unter Druck. Nicht Temperaturen über 50 °C aussetzen. Das Behältnis nicht durchstechen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Die Lösung zur Druckgasinhalation befindet sich in einem 19 ml Druckbehältnis aus Aluminium, verschlossen mit einem Dosierventil. Das Druckbehältnis ist in einen Inhalator aus Polypropylen-Kunststoff mit Dosiszähler eingefügt, bestehend aus Mundstück und Schutzkappe.

Packungsgrößen:

1 Druckbehältnis mit 120 Aerosolstößen oder
2 Druckbehältnisse mit je 120 Aerosolstößen

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.

Beseitigung

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

7. INHABER DER ZULASSUNG

Cipla Europe NV
De Keyserlei, 60C, Bus-1301,
2018 Antwerpen
Belgien

8. ZULASSUNGSNUMMER

7008234.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG

25.01.2024

10. STAND DER INFORMATION

Dezember2024

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig