FACHINFORMATION

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Beclometason/Formoterol-ratiopharm 100 Mikrogramm/6 Mikrogramm pro Sprühstoß Druckgasinhalation, Lösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede abgemessene Menge (aus dem Ventil) enthält:
100 Mikrogramm Beclometasondipropionat (Ph.Eur.) und 6 Mikrogramm Formoterolfumarat-Dihydrat (Ph.Eur.).
Dies entspricht einer abgegebenen Menge (aus dem Mundstück) von 84,6 Mikrogramm Beclometasondipropionat (Ph.Eur.) und 5,0 Mikrogramm Formoterolfumarat-Dihydrat (Ph.Eur.).

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung
Beclometason/Formoterol-ratiopharm enthält eine geringe Menge Ethanol (Alkohol), 7 mg pro Sprühstoß entsprechend 0,20 mg/kg bei einer Dosis von zwei Sprühstößen.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Druckgasinhalation, Lösung.
Farblose Lösung.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

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

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
Beclometason/Formoterol-ratiopharm ist nicht zur einleitenden Behandlung von Asthma bestimmt. Die Dosierung der Einzelkomponenten von Beclometason/Formoterol-ratiopharm 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 Beclometason/Formoterol-ratiopharm enthaltene Beclometasondipropionat ist durch eine extrafeine Partikelgrößenverteilung gekennzeichnet, die zu einer stärkeren Wirkung führt als Zubereitungen mit Beclometasondipropionat, die keine extrafeine Partikelgrößenverteilung aufweisen (eine Dosis von 100 Mikrogramm Beclometasondipropionat der extrafeinen Zubereitung in Beclometason/Formoterol-ratiopharm entspricht einer Dosis von 250 Mikrogramm Beclometasondipropionat einer nicht extrafeinen Zubereitung). Die tägliche Dosis an Beclometasondipropionat, die mit Beclometason/Formoterol-ratiopharm angewendet wird, sollte darum niedriger sein als die tägliche Dosis an Beclometasondipropionat, die durch eine nicht extrafeine Beclometasondipropionat-Zubereitung angewendet wird.

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

Es gibt zwei Behandlungsansätze:

A. **Erhaltungstherapie:** Beclometason/Formoterol-ratiopharm wird als regelmäßige Erhaltungstherapie zusammen mit einem separaten schnellwirksamen Bronchodilatator als Bedarfstherapie angewendet.

B. **Erhaltungs- und Bedarfstherapie:** Beclometason/Formoterol-ratiopharm 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.

Dosisempfehlungen für 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 Beclometason/Formoterol-ratiopharm und wenden Beclometason/Formoterol-ratiopharm zusätzlich bedarfsweise bei Auftreten von Asthmasymptomen an.
Die Patienten sollten darauf hingewiesen werden, Beclometason/Formoterol-ratiopharm für eine Notfallanwendung jederzeit griffbereit zu haben.

Die Erhaltungs- und Bedarfstherapie mit Beclometason/Formoterol-ratiopharm 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 Beclometason/Formoterol-ratiopharm durchführen.

Dosisempfehlungen für 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 Bedarfsinhalationen benötigen, sollte dringend geraten werden, ärztlichen Rat einzuholen. Ihr Asthma sollte neu beurteilt und ihre Erhaltungstherapie sollte überdacht werden.

Dosisempfehlungen für Kinder und Jugendliche unter 18 Jahren:
Die Sicherheit und Wirksamkeit der Anwendung von Beclometasondipropionat und Formoterolfumarat-Dihydrat bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren ist nicht erwiesen. Vorliegende Daten zu Beclometasondipropionat/Formoterolfumarat-Dihydrat 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.

Die Patienten sollten regelmäßig von einem Arzt untersucht werden, sodass die optimale Dosierung von Beclometason/Formoterol-ratiopharm 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, Beclometason/Formoterol-ratiopharm jeden Tag anzuwenden, auch wenn sie keine Symptome aufweisen.

COPD
Dosisempfehlungen für Erwachsene ab 18 Jahren:

Zweimal täglich zwei Inhalationen.

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

Überprüfung des Inhalators
Vor der ersten Inbetriebnahme des Inhalators sowie nach Nichtgebrauch über 14 oder mehr Tage sollte der Patient einen Sprühstoß in die Luft abgeben, um eine einwandfreie Funktion festzustellen. Nach

der ersten Überprüfung des Inhalators sollte der Dosiszähler oder Dosisanzeiger 120 oder 180 anzeigen.

Anwendung des Inhalators:
Wenn der Inhalator starker Kälte ausgesetzt war, sollten die Patienten ihn vor der Anwendung für ein paar Minuten mit den Händen wärmen. Sie dürfen niemals Hilfsmittel verwenden, um ihn aufzuwärmen.
Die Inhalation sollte nach Möglichkeit aufrecht im Stehen oder Sitzen erfolgen.

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

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

WICHTIG: Die Schritte 2 bis 5 nicht überhastet durchführen.

Nach Anwendung die Schutzkappe wieder aufsetzen und den Dosiszähler überprüfen.
Die Patienten sollten darauf hingewiesen werden, daran zu denken, sich einen neuen Inhalator zu besorgen, wenn der Dosiszähler oder der Dosisanzeiger den Wert „20“ anzeigt. Sie sollten den Inhalator nicht mehr verwenden, wenn der Dosiszähler den Wert „0“ anzeigt, weil die noch im Behältnis verbleibende Menge dann nicht mehr ausreichend sein könnte, um eine vollständige Dosis abzugeben, und die Anwendung stattdessen mit dem neuen Inhalator fortsetzen.

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

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

Die Patienten sollten nach der Inhalation den Mund mit Wasser ausspülen, mit Wasser gurgeln oder die Zähne putzen (siehe Abschnitt 4.4).
Das Druckbehältnis enthält eine unter Druck stehende Flüssigkeit. Die Patienten sind darauf hinzuweisen, das Druckbehältnis nicht Temperaturen über 50 °C auszusetzen und nicht zu durchbohren.

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

Patienten, die Schwierigkeiten haben, die Sprühstöße mit der Einatmung zu synchronisieren, können den AeroChamber Plus® Spacer benutzen. Sie sollten durch ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal in die korrekte Anwendung und Pflege ihres Inhalators und Spacers eingewiesen 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 kontinuierlich langsamen und tiefen Atemzug durch den Spacer unmittelbar nach dem Auslösen macht.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen Beclometasondipropionat, Formoterolfumarat-Dihydrat oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Beclometason/Formoterol-ratiopharm sollte unter Vorsichtsmaßnahmen (möglicherweise eine 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 Sekunden), arzneimittelinduziert oder erblich bedingt. Formoterol kann selbst eine Verlängerung des QTc-Intervalls hervorrufen.

Beclometason/Formoterol-ratiopharm ist außerdem bei Patienten mit Thyreotoxikose, Diabetes mellitus, Phäochromozytom und unbehandelter Hypokaliämie mit Vorsicht anzuwenden.

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

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

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

Wie alle inhalativen kortikosteroidhaltigen Arzneimittel sollte auch Beclometason/Formoterol-ratiopharm 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-ratiopharm nicht abrupt zu beenden.
Wenn Patienten die Therapie als wirkungslos empfinden, ist eine Rücksprache mit dem behandelnden Arzt notwendig. Ein zunehmender Gebrauch von Bronchodilatatoren als Notfallmedikation lässt auf eine Verschlechterung der Grunderkrankung schließen, sodass ein Überdenken der Therapie notwendig ist. Eine plötzliche und zunehmende Verschlechterung der Krankheitskontrolle bei Asthma oder COPD ist potenziell lebensbedrohlich und der Patient sollte dringend von einem Arzt untersucht werden. Es sollte erwogen werden, ob die Notwendigkeit einer verstärkten Therapie mit inhalativen oder oralen Kortikosteroiden oder einer Behandlung mit Antibiotika besteht, falls der Verdacht auf

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

Beclometason/Formoterol-ratiopharm sollte nicht als Initialtherapie zur Asthmabehandlung eingesetzt werden.
Die Patienten sollten darauf hingewiesen werden, dass sie ihren schnellwirksamen Bronchodilatator zur Behandlung eines akuten Asthma-Anfalls jederzeit griffbereit haben: Entweder Beclometason/Formoterol-ratiopharm (für Patienten, die Beclometason/Formoterol-ratiopharm als Erhaltungs- und Bedarfstherapie anwenden) oder einen separaten schnellwirksamen Bronchodilatator (für Patienten, die Beclometason/Formoterol-ratiopharm nur als Erhaltungstherapie anwenden).

Die Patienten sollten darauf aufmerksam gemacht werden, Beclometason/Formoterol-ratiopharm wie verordnet täglich anzuwenden, auch wenn sie keine Symptome haben. Die Bedarfsinhalationen mit Beclometason/Formoterol-ratiopharm 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 Beclometason/Formoterol-ratiopharm schrittweise zu reduzieren. Es ist wichtig, die Patienten regelmäßig nach der Herunterstufung der Behandlung zu untersuchen. Es sollte die niedrigste wirksame Dosis von Beclometason/Formoterol-ratiopharm 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, verringerte Knochenmineraldichte, Wachstumsverzögerungen bei Kindern und Jugendlichen, Katarakt und Glaukom und seltener eine Reihe von Auswirkungen auf die Psyche oder das Verhalten, einschließlich psychomotorischer Hyperaktivität, Schlafstörungen, Angstzustände, Depression oder Aggressivität (vor allem bei Kindern).
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 eines Kombinationspräparats mit Beclometasondipropionat/Formoterolfumarat mit dem AeroChamber Plus® Spacer im Vergleich zum Standardinhalator die systemische Gesamtverfügbarkeit von Formoterol nicht erhöht und die systemische Verfügbarkeit von Beclometason-17-monopropionat senkt. Dabei gibt es einen Anstieg von unverändertem Beclometasondipropionat, das von der Lunge 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-ratiopharm mit dem eben genannten Spacer nicht erhöht.

Die Behandlung von Patienten mit hohen Dosierungen inhalativer Kortikosteroide über längere Zeit kann zu einer Nebennierenrindensuppression und bis zur akuten adrenalen Krise führen. Kinder unter 16 Jahren, die höhere Dosen von Beclometasondipropionat einnehmen/inhalieren, als empfohlen wird, sind dem Risiko besonders ausgesetzt. Situationen, die möglicherweise eine akute Nebennierenrindeninsuffizienz auslösen können, sind beispielsweise Traumata, Operationen, Infektionen oder eine rasche Dosisreduzierung. Die Symptome sind in der Regel unspezifisch, wie z. B. Appetitlosigkeit, Bauchschmerzen, Gewichtsverlust, Müdigkeit, Kopfschmerzen, Übelkeit, Erbrechen, Hypotonie, Bewusstseinseinschränkungen, Hypoglykämie und Krampfanfälle. Die zusätzliche Anwendung von systemischen Kortikosteroiden sollte während Stresssituationen oder im Rahmen einer geplanten Operation in Erwägung gezogen werden.
Wenn es einen Anhaltspunkt dafür gibt, dass die Nebennierenrindenfunktion durch eine frühere systemische Kortikosteroidtherapie eingeschränkt ist, sollten Patienten nur mit Vorsicht auf Beclometason/Formoterol-ratiopharm umgestellt werden.

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

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.

Sonstiger Bestandteil
Beclometason/Formoterol-ratiopharm enthält eine geringe Menge an Ethanol (Alkohol), 7 mg pro Sprühstoß entsprechend 0,20 mg/kg bei einer Dosis von zwei Sprühstößen. Bei normaler Dosierung ist die Menge an Ethanol vernachlässigbar und stellt kein Risiko für die Patienten dar.

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

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Pharmakokinetische Wechselwirkungen
Beclometasondipropionat wird über Esterasen sehr rasch verstoffwechselt.

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

Pharmakodynamische Wechselwirkungen
Die Anwendung von Beta-Blockern (einschließlich 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 potenziell additiven Effekt haben. Deswegen ist bei gleichzeitiger Verordnung von Theophyllin oder anderen beta-adrenergen Wirkstoffen zusammen mit Formoterol Vorsicht geboten.

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

Zusätzlich können L-Dopa, L-Thyroxin, Oxytocin und Alkohol die kardiale Toleranz gegenüber $Beta_2$-Sympathomimetika beeinträchtigen.

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

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

Die gleichzeitige Behandlung mit Xanthinderivaten, Steroiden oder Diuretika kann eine mögliche hypokalämische Wirkung von $Beta_2$-Agonisten verstärken (siehe Abschnitt 4.4). Bei Patienten, die mit Digitalisglykosiden behandelt werden, kann eine gegebenenfalls auftretende Hypokaliämie die Anfälligkeit für Arrhythmien erhöhen.

Beclometason/Formoterol-ratiopharm enthält eine geringe Menge an Ethanol. Es besteht das theoretische Potenzial für eine Wechselwirkung bei besonders empfindlichen Patienten, die Disulfiram oder Metronidazol erhalten.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft
Es liegen keine Erfahrungen oder Sicherheitsnachweise für die Anwendung des Treibgases HFKW-134a (Norfluran) während der Schwangerschaft oder Stillzeit vor. Jedoch haben Studien zur Wirkung von Norfluran auf die reproduktive Funktion und die embryofetale Entwicklung bei Tieren keine klinisch relevanten negativen Effekte aufgezeigt.

Es liegen keine relevanten klinischen Daten für die Anwendung von Beclometasondipropionat und Formoterolfumarat-Dihydrat als Druckgasinhalation, Lösung bei schwangeren Frauen vor. In tierexperimentellen Studien, in denen eine Kombination von Beclometasondipropionat und Formoterol angewendet wurde, gab es Hinweise auf toxische Effekte auf die Reproduktion nach hoher systemischer Exposition (siehe Abschnitt 5.3 „Präklinische Daten zur Sicherheit“). Wegen der Wehen hemmenden Wirkung von $Beta_2$-Sympathomimetika ist eine Anwendung des Arzneimittels 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 Beclometason/Formoterol-ratiopharm 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 und Formoterolfumarat-Dihydrat als Druckgasinhalation, Lösung 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 Beclometason/Formoterol-ratiopharm bei stillenden Frauen sollte nur dann in Betracht gezogen werden, wenn der erwartete Nutzen die potenziellen Risiken übersteigt.

Fertilität
Es liegen keine Daten für Menschen vor. In Tierversuchen bei Ratten ging das Vorliegen von hohen Dosen an Beclometasondipropionat in der Kombination mit verminderter weiblicher Fertilität und mit Embryotoxizität einher (siehe Abschnitt 5.3).

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

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

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

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

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Nebenwirkungen, die mit der Anwendung von Beclometasondipropionat und Formoterolfumarat-Dihydrat als fixe Kombination (Beclometason/Formoterol-ratiopharm) 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, < 1/10); gelegentlich (≥ 1/1 000, < 1/100); selten (≥ 1/10 000, < 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	HÄUFIGKEIT	NEBENWIRKUNG
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Häufig	Pharyngitis, orale Candidose, Pneumonie* (bei COPD-Patienten)
	Gelegentlich	Influenza, orale Pilzinfektionen, oropharyngeale Candidose, ösophageale Candidose, vulvovaginale Candidose, Gastroenteritis, Sinusitis, Rhinitis
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Gelegentlich	Granulozytopenie
	Sehr selten	Thrombozytopenie
Erkrankungen des Immunsystems	Gelegentlich	Allergische Dermatitis
	Sehr selten	Überempfindlichkeitsreaktionen einschließlich Erythem und Ödem an Lippen, Gesicht, Augen und Pharynx
Endokrine Erkrankungen	Sehr selten	Nebennierensuppression
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Gelegentlich	Hypokaliämie, Hyperglykämie
Psychiatrische Erkrankungen	Gelegentlich	Ruhelosigkeit
	Nicht bekannt	Psychomotorische Hyperaktivität, Schlafstörungen, Angstzustände, Depression, Aggression, Verhaltensänderungen (besonders bei Kindern)
Erkrankungen des Nervensystems	Häufig	Kopfschmerzen
	Gelegentlich	Tremor, Schwindelgefühl
Augenerkrankungen	Sehr selten	Glaukom, Katarakt
	Nicht bekannt	Verschwommenes Sehen (siehe auch Abschnitt 4.4)
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	Gelegentlich	Otosalpingitis
Herzerkrankungen	Gelegentlich	Palpitationen, Verlängerung des QTc-Intervalls, EKG-Veränderungen, Tachykardie, Tachyarrhythmie, Vorhofflimmern*
	Selten	Ventrikuläre Extrasystolen, Angina pectoris
Gefäßerkrankungen	Gelegentlich	Hyperämie, Flush (Gesichtsrötung)
Erkrankungen der Atemwege, des	Häufig	Dysphonie

Brustraums und Mediastinums	Gelegentlich	Husten, produktiver Husten, Rachenreizung, Asthmakrise
	Selten	Paradoxer Bronchospasmus
	Sehr selten	Dyspnoe, Asthma-Exazerbation
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Gelegentlich	Diarrhö, Mundtrockenheit, Dyspepsie, Dysphagie, Brennen der Lippen, Übelkeit, Dysgeusie
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	Gelegentlich	Pruritus, Ausschlag, Hyperhidrose, Urtikaria
	Selten	Angioödem
Skelettmuskulatur- Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	Gelegentlich	Muskelkrämpfe, Myalgie
	Sehr selten	Wachstumsverzögerungen bei Kindern und Jugendlichen
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	Selten	Nephritis
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Sehr selten	Peripheres Ödem
Untersuchungen	Gelegentlich	C-reaktives Protein erhöht, Thrombozytenzahl erhöht, freie Fettsäuren erhöht, Insulin im Blut erhöht, Ketonkörpern im Blut erhöht, Kortisol im Blut erniedrigt*
	Selten	Blutdruck erhöht, Blutdruck erniedrigt
	Sehr selten	Knochendichte erniedrigt

* Ein nicht schwerwiegender Fall einer Pneumonie mit Kausalzusammenhang wurde von einem Patienten berichtet, der mit Beclometasondipropionat und Formoterolfumarat-Dihydrat als Druckgasinhalation, Lösung in einer Zulassungsstudie mit COPD-Patienten behandelt wurde. Andere in klinischen COPD-Studien unter Beclometasondipropionat und Formoterolfumarat-Dihydrat als Druckgasinhalation, Lösung beobachtete Nebenwirkungen waren Abnahme des Kortisolspiegels 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, Palpitationen, Husten, Muskelspasmen und Verlängerung des QTc-Intervalls.

Nebenwirkungen, die typischerweise in Verbindung mit Beclometasondipropionat auftreten, sind: orale Pilzinfektionen, orale Candidose, Dysphonie, Rachenreizung.

Dysphonie und Candidose können durch Gurgeln oder Spülen mit Wasser oder durch Zähneputzen

nach Anwendung des Arzneimittels gemindert werden. Eine symptomatische Candidose kann mit topischen Antimykotika behandelt werden, während die Behandlung mit Beclometason/Formoterol-ratiopharm 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: Nebennierensuppression, eine Abnahme der Knochenmineraldichte, Wachstumsverzögerungen bei Kindern und Jugendlichen, Katarakt und Glaukombildung (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
In einer 12-wöchigen Studie mit jugendlichen Asthmapatienten unterschied sich das Sicherheitsprofil von Beclometasondipropionat/Formoterolfumarat-Dihydrat Lösung zur Inhalation nicht von dem einer Monotherapie mit Beclometasondipropionat.

Die nur für Studienzwecke bei Kindern eingesetzte Formulierung Beclometasondipropionat und Formoterolfumarat 50/6 Mikrogramm pro Sprühstoß, die asthmatischen Kindern im Alter von 5 bis 11 Jahren über einen Zeitraum von 12 Wochen verabreicht wurde, zeigte ein ähnliches Sicherheitsprofil im Vergleich zu den zugelassenen, in Verkehr gebrachten Einzelkomponenten Formoterol und Beclometasondipropionat.

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

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

4.9 Überdosierung

Bei Asthmapatienten wurden bis zu zwölf kumulative Inhalationen von Beclometasondipropionat und Formoterolfumarat-Dihydrat als Druckgasinhalation, Lösung (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; Sympathomimetika in Kombination mit Corticosteroiden oder anderen Mitteln, exkl. Anticholinergika, ATC-Code: R03AK08

Wirkmechanismus und pharmakodynamische Wirkungen
Beclometason/Formoterol-ratiopharm enthält Beclometasondipropionat und Formoterolfumarat-Dihydrat, die unterschiedliche Wirkweisen haben. Wie bei anderen Kombinationen von inhalativen Kortikosteroiden und $Beta_2$-Agonisten kommt es zu einer additiven Wirkung hinsichtlich der Verminderung der Asthma-Anfälle.

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

Formoterol
Formoterol ist ein selektiver $beta_2$-adrenerger Agonist, der bei Patienten mit reversibler Obstruktion der Atemwege eine Erschlaffung der glatten Bronchialmuskulatur bewirkt. Die bronchodilatatorische Wirkung setzt rasch innerhalb von 1–3 Minuten nach Inhalation ein und hat nach Gabe einer Einzeldosis eine Wirkdauer von 12 Stunden.

Asthma
Klinische Wirksamkeit der Erhaltungstherapie mit Beclometason/Formoterol-ratiopharm
In klinischen Studien bei Erwachsenen führte der Zusatz von Formoterol zu Beclometasondipropionat zu einer Verbesserung der Asthmasymptome und der Lungenfunktion sowie zu einer Reduktion der Exazerbationen.
In einer 24-wöchigen Studie war die Wirkung von Beclometasondipropionat/Formoterol 100/6 HFA auf die Lungenfunktion mindestens vergleichbar mit der Wirkung einer freien Kombination von Beclometasondipropionat und Formoterol und stärker als die von Beclometasondipropionat allein.

Klinische Wirksamkeit der Erhaltungs- und Bedarfstherapie mit Beclometason/Formoterol-ratiopharm
In einer 48-wöchigen Parallelgruppen-Studie mit 1 701 Asthmapatienten wurde die Wirksamkeit von Beclometasondipropionat und Formoterolfumarat-Dihydrat als Druckgasinhalation, Lösung als Erhaltungs- (1 Inhalation zweimal täglich) und Bedarfstherapie (bis zu insgesamt 8 Inhalationen täglich) verglichen mit Beclometasondipropionat und Formoterolfumarat-Dihydrat als Druckgasinhalation, Lösung als Erhaltungstherapie (1 Inhalation zweimal täglich) plus Salbutamol als Bedarfstherapie bei erwachsenen Patienten mit unkontrolliertem moderatem bis schwerem Asthma. Die Ergebnisse zeigten, dass das Produkt als Erhaltungs- und Bedarfstherapie die Zeit bis zum ersten Auftreten einer schweren Exazerbation (*) im Vergleich zum Produkt als Erhaltungstherapie plus

Salbutamol als Bedarfstherapie signifikant verlängerte ($p < 0,001$ für sowohl die *Intention-to-treat*- als auch die *Per-Protocol*-Patienten). Die Rate schwerer Asthma-Exazerbationen pro Patient pro Jahr war in der 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 Erhaltungs- und Bedarfstherapie-Gruppe mit Beclometasondipropionat und Formoterolfumarat-Dihydrat als Druckgasinhalation, Lösung wurde eine klinisch bedeutsame Verbesserung bei der Asthma-Kontrolle erreicht. Die durchschnittliche Anzahl an Inhalationen der Bedarfsmedikation pro Tag und der Anteil der Patienten, die die Bedarfsmedikation anwendeten, nahmen in beiden Gruppen gleichermaßen ab.

*Hinweis: schwere Exazerbationen wurden definiert als eine Verschlechterung des Asthmas, die zu einer Krankenhauseinweisung oder einer Behandlung in der Notaufnahme führte, oder eine Behandlung mit systemischen Steroiden über mehr als 3 Tage erforderte.
In einer weiteren klinischen Studie, in der bei Asthmapatienten eine Bronchoprovokation mit Metacholin durchgeführt wurde, erzielte eine Einzeldosis Beclometasondipropionat und Formoterolfumarat-Dihydrat als Druckgasinhalation, Lösung 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
In einer 12-wöchigen Studie mit jugendlichen Asthmapatienten war Beclometasondipropionat/Formoterol 100/6 Mikrogramm einer Monotherapie mit Beclometasondipropionat nicht überlegen, weder im Hinblick auf Lungenfunktionsparameter (primärer Endpunkt: Änderung des Ausgangswertes des morgendlichen PEF vor Dosisgabe) noch auf sekundäre Wirksamkeitsendpunkte oder klinische Outcome-Parameter.

Der bronchodilatatorische Effekt einer einzigen Dosis der nur für Studienzwecke bei Kindern eingesetzten Formulierung, Beclometasondipropionat und Formoterolfumarat als Druckgasinhalation, Lösung 50/6 Mikrogramm 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 in Verkehr gebrachten Einzelkomponenten Beclometasondipropionat und Formoterolfumarat evaluiert. Die Nichtunterlegenheit von Beclometasondipropionat und Formoterolfumarat-Dihydrat als Druckgasinhalation, Lösung 50/6 gegen die freie Kombination wurde hinsichtlich des durchschnittlichen FEV_1 demonstriert, welches für 12 Stunden nach morgendlicher Verabreichung evaluiert wurde. Die untere Vertrauensgrenze des 95-%-Konfidenzintervalls der angepassten mittleren Differenz war -0,047 l und somit größer als die vorgeplante Grenze der Nichtunterlegenheit von -0,1 l.

Die pädiatrische Formulierung Beclometasondipropionat und Formoterolfumarat-Dihydrat als Druckgasinhalation, Lösung 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 der morgendlichen FEV_1 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 Hospitalisierungen) bei Patienten mit schwerer COPD (30 % < FEV_1 % < 50 %) ausgewertet.

Eine Zulassungsstudie zeigte eine signifikante Verbesserung der Lungenfunktion (primärer Endpunkt: Veränderung der FEV_1 vor Dosisgabe) im Vergleich zu Formoterol sowohl nach 12-wöchiger Behandlung (bereinigte mittlere Differenz zwischen Beclometasondipropionat und Formoterolfumarat-Dihydrat als Druckgasinhalation, Lösung und der Formoterol-Behandlung: 69 ml) als auch bei jedem Klinikbesuch während der gesamten Behandlungsdauer (48 Wochen). Die Studie mit insgesamt 1 199 Patienten mit schwerer COPD zeigte, dass die durchschnittliche Anzahl der

Exazerbationen pro Patient/Jahr (kombinierter primärer Endpunkt Exazerbationsrate) unter Beclometasondipropionat und Formoterolfumarat-Dihydrat als Druckgasinhalation, Lösung 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, bereinigtes Verhältnis 0,72, $p < 0,001$). Beclometasondipropionat und Formoterolfumarat-Dihydrat als Druckgasinhalation, Lösung verlängerte zusätzlich die Zeit bis zur ersten Exazerbation im Vergleich zu Formoterol statistisch signifikant. Die Überlegenheit von Beclometasondipropionat und Formoterolfumarat-Dihydrat als Druckgasinhalation, Lösung 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 Parallelgruppenstudie mit 718 Patienten handelte, bestätigte die Überlegenheit einer Behandlung mit Beclometasondipropionat und Formoterolfumarat-Dihydrat als Druckgasinhalation, Lösung über Formoterol bezüglich der FEV_1 vor Dosisgabe bei Behandlungsende (48 Wochen) und zeigte eine Nichtunterlegenheit von Beclometasondipropionat und Formoterolfumarat-Dihydrat als Druckgasinhalation, Lösung im Vergleich zu einer kombinierten Budesonid/Formoterol-Therapie mit fester Dosis bei demselben Parameter.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

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

In einer pharmakokinetischen Studie an gesunden Probanden wurde die Behandlung mit einer Einzeldosis von Beclometasondipropionat/Formoterolfumarat als fixer Kombination (4 Sprühstöße à 100/6 Mikrogramm) oder einer Einzeldosis von Beclometasondipropionat-FCKW (4 Aerosolstöße à 250 Mikrogramm) und Formoterol -HFA (4 Sprühstöße à 6 Mikrogramm) durchgeführt. Die 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 der fixen Kombination etwas höher als nach Gabe der freien Kombination.

Es gab keine Hinweise auf pharmakokinetische oder pharmakodynamische Wechselwirkungen zwischen Beclometasondipropionat und Formoterolfumarat-Dihydrat.

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

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

Gesamtexposition von Beclometasondipropionat war bei COPD-Patienten höher im Vergleich zu Plasmaspiegeln bei Asthmapatienten und gesunden Freiwilligen.

Kinder und Jugendliche
In einer pharmakokinetischen Studie zur einmaligen Dosierung (4 Sprühstöße mit 100/6 Mikrogramm) war Beclometasondipropionat/Formoterolfumarat zur Inhalation 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 Beclometasondipropionat und Formoterolfumarat-Dihydrat als Druckgasinhalation, Lösung hin (Punktschätzer der Verhältnisse des adjustierten geometrischen Mittels für C_{max} von Beclometason-17-monopropionat [B17MP] 84,38 %, 90-%-KI 70,22; 101,38).

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

Die systemische 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-%-KI der AUC_{0-t}) leicht außerhalb des Äquivalenzintervalls lag (Punktschätzer der Verhältnisse des adjustierten geometrischen Mittels 89,63 %, KI 79,93; 100,50).

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

In einer pharmakokinetischen Studie zur einmaligen Dosierung war die nur für Studienzwecke bei Kindern eingesetzte Formulierung, Beclometasondipropionat und Formoterolfumarat 50/6 Mikrogramm pro Sprühstoß, die mit der AeroChamber Plus® verabreicht wurde, nicht bioäquivalent zu einer freien Kombination von Beclometasondipropionat und Formoterol, welche asthmatischen Kindern im Alter von 5 bis 11 Jahren verabreicht wurde. Die Studienergebnisse zeigen eine niedrigere AUC_{0-t} und maximale Plasmakonzentration der inhalierten Kortikosteroidkomponente von Beclometasondipropionat und Formoterolfumarat 50/6 im Vergleich zur freien Kombination (Punktschätzer der Verhältnisse des adjustierten geometrischen Mittels für Beclometason-17-monopropionat AUC_{0-t}: 81 %, 90-%-KI 69,7; 94,8; C_{max}: 82 %, 90-%-KI 70,1; 94,7). Die systemische Gesamtexposition von Formoterol (AUC_{0-t}) war äquivalent zu jener der freien Kombination, wohingegen C_{max} von Beclometasondipropionat und Formoterolfumarat zur Inhalation 50/6 im Vergleich zur freien Kombination geringfügig niedriger war (Punktschätzer der Verhältnisse des geometrischen Mittels 92 %, 90-%-KI 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 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 % und 62 % der verabreichten Dosis für unverändertes Beclometasondipropionat bzw. Beclometason-17-monopropionat.

Nach intravenöser Anwendung ist die Deposition von Beclometasondipropionat und Beclometason-17-monopropionat durch eine hohe Plasma-Clearance (150 und 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 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 umfassend durch die direkte Konjugation an der phenolischen Hydroxylgruppe

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

Elimination
Die 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 % und 60 % der unverändert im Urin ausgeschiedenen Substanz aus. Der relative Anteil der beiden Enantiomere blieb für den untersuchten Dosisbereich konstant. Nach Mehrfachgabe gab es keinen Hinweis auf eine relative Kumulation des einen Enantiomers im Verhältnis zum anderen Enantiomer.

Nach oraler Gabe (40 Mikrogramm bis 80 Mikrogramm) wurden bei gesunden Probanden 6 % bis 10 % der Dosis im Urin als unveränderte Substanz gefunden. Bis zu 8 % der Dosis wurde als Glukuronid wiedergefunden.
Insgesamt 67 % einer oralen Dosis 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 Wehen hemmende Wirkung von Beta$_2$-Sympathomimetika zurückzuführen ist. Diese Wirkungen wurden anhand dessen beobachtet, dass die Plasmaformoterolspiegel der Muttertiere niedriger lagen als die Spiegel, die für mit Beclometasondipropionat und Formoterolfumarat-Dihydrat als Druckgasinhalation, Lösung 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 HFKW-134a lassen keine besondere Gefahr für den Menschen erkennen, basierend auf den konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie, Toxizität bei wiederholter Gabe, Genotoxizität, zum kanzerogenen Potenzial und zur Reproduktionstoxizität.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Norfluran (HFKW-134a)
Ethanol
Salzsäure 3,6 % (zur Einstellung des pH-Werts)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

21 Monate.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

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

Nach der Abgabe:
Nicht über 25 °C lagern, nicht länger als 3 Monate.

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

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Die Lösung zur Druckgasinhalation befindet sich in einem 19 ml fassenden Druckbehältnis aus Aluminium, das mit einem Dosierventil verschlossen ist. Das Druckbehältnis ist in einen weißen Inhalator aus Polypropylen eingefügt, der aus einem Dosiszähler (120 Sprühstöße) oder einem Dosisindikator (180 Sprühstöße) und aus einem Mundstück und einer hellblauen Polypropylen-Kunststoffkappe besteht.

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

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Für Apotheken:
Bitte schreiben Sie das Datum der Abgabe an den Patienten auf die Packung.

Es ist darauf zu achten, dass zwischen Abgabedatum und aufgedrucktem Verfalldatum ein Zeitraum von mindestens 3 Monaten liegt.
Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

ratiopharm GmbH
Graf-Arco-Str. 3
89079 Ulm

8. ZULASSUNGSNUMMER

7017392.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 30. Oktober 2025

10. STAND DER INFORMATION

Oktober 2025

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig