

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Ventolair® mite 50 µg Autohaler® Druckgasinhalation, Lösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Wirkstoff: Beclometasondipropionat
1 Sprühstoß zu 50 µl Lösung enthält 50 µg Beclometasondipropionat

Sonstiger Bestandteil: Ethanol 99,4 %o V/V

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Druckgasinhalation, Lösung

4. KLINISCHE ANGABEN**4.1 Anwendungsgebiete**

Antientzündliche Therapie von Asthma bronchiale

Hinweis:

Ventolair® mite 50 µg Autohaler® ist nicht zur Behandlung von plötzlich auftretenden Atemnotanfällen (akuter Asthmaanfall oder Status asthmaticus) geeignet.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Die Dosierung sollte sich an den Erfordernissen des Einzelfalles und dem klinischen Ansprechen des Patienten orientieren. Es sollte auf die niedrigste Dosis, mit der eine effektive Kontrolle des Asthmas aufrechterhalten werden kann, eingestellt werden.

HINWEIS:

Die empfohlene Tagesgesamtdosis in Mikrogramm Beclometasondipropionat für *Ventolair® mite 50 µg Autohaler®* ist niedriger als die für viele andere Beclometasondipropionat-Formulierungen und sollte individuell für den Patienten ermittelt werden.

Vergleichende klinische Studien haben gezeigt, dass Asthmapatienten mit niedrigeren Tagesgesamtdosen von *Ventolair® mite 50 µg Autohaler®* im Vergleich mit FCKW-haltigen Beclometasondipropionat-Dosieraerosolen gleiche Lungenfunktion und Symptomkontrolle erreichen.

Die Tagesdosis sollte in 2 Gaben (morgens und abends) aufgeteilt werden, in besonderen Fällen (mangelnde Wirksamkeit im Intervall), kann sie auf 3–4 Einzelgaben aufgeteilt werden.

In der Regel sollte die Tageshöchstosis bei Kindern 200 µg und bei Jugendlichen und Erwachsenen 800 µg Beclometasondipropionat nicht überschreiten.

Dosierung

Die folgenden Dosierungsangaben können als Richtlinie gelten.

Erwachsene und Jugendliche über 12 Jahre:

Bei leichtem bis mittelschwerem Asthma:
2 × täglich 1 bis 4 Sprühstöße (entspricht 2 × täglich 50 µg – 200 µg Beclometasondipropionat).

In schwereren Fällen:

2 × täglich bis zu 8 Sprühstöße (entspricht 2 × täglich bis zu 400 µg Beclometasondipropionat).

Kinder ab 5 Jahre:

Bei leichtem bis mittelschwerem Asthma:
2 × täglich 1 Sprühstoß (entspricht 2 × täglich 50 µg Beclometasondipropionat).

In schwereren Fällen:

2 × täglich 2 Sprühstöße (entspricht 2 × täglich 100 µg Beclometasondipropionat).

Zur Anwendung in schwereren Fällen stehen mit *Ventolair® 100 µg Dosieraerosol oder Autohaler®* und *Ventolair® 250 µg Dosieraerosol oder Easi-Breathe®* besser geeignete Wirkstärken zur Verfügung.

Art und Dauer der Anwendung

Ventolair® mite 50 µg Autohaler® sollte regelmäßig in den empfohlenen Zeitabständen eingesetzt werden. Bei Stabilisierung der Krankheitssymptome sollte die tägliche Dosis von *Ventolair® mite 50 µg Autohaler®* bis zur niedrigst möglichen Erhaltungsdosis reduziert werden. Grundsätzlich ist *Ventolair® mite 50 µg Autohaler®* ein Arzneimittel zur Langzeitbehandlung des Asthma bronchiale.

Ventolair® mite 50 µg Autohaler® sollte vor einer Mahlzeit angewendet werden. Wenn dieses nicht möglich ist, sollte nach der Inhalation der Mund ausgespült werden.

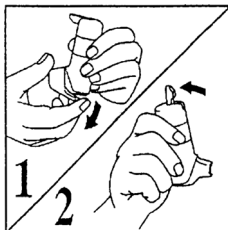
Anleitung zur Benutzung von *Ventolair® mite 50 µg Autohaler®*

Dieses Arzneimittel ist ausschließlich zum Inhalieren bestimmt.

Beim *Ventolair® mite 50 µg Autohaler®* handelt es sich um ein atmungsausgelöstes Inhalationsgerät, das automatisch während der Inhalation die festgesetzte Dosis des Arzneimittels über das Mundstück freisetzt, wobei die Notwendigkeit einer guten manuellen Koordination entfällt.

Vor dem ersten Gebrauch und wenn der Autohaler zwei Wochen oder länger nicht benutzt wurde, werden zunächst 2 Sprühstöße in die Luft abgegeben, wie nachfolgend beschrieben:

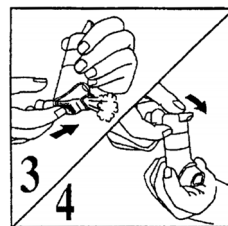
1. Die Schutzkappe über dem Mundstück wird von hinten nach vorne abgenommen, indem man den kleinen Vorsprung der Schutzkappe an der Rückseite des Autohalers nach unten drückt (vgl. Abb. 1).



2. Der Autohaler wird senkrecht mit dem Mundstück nach unten gehalten und der graue Hebel am oberen Ende des Autohalers nach oben gedrückt, bis er einrastet (vgl. Abb. 2).

Das Mundstück wird dabei vom Anwender weggerichtet, damit die Sprühstöße in die Luft abgegeben werden können.

3. Damit ein Sprühstoß freigegeben werden kann, wird der Dosisfreigabeschieber an der Unterseite des Autohalers in Richtung des Pfeiles, zur Öffnung des Mundstückes hin, gedrückt (vgl. Abb. 3).



4. Damit ein zweiter Sprühstoß freigegeben werden kann, wird der graue Hebel nach unten gedrückt (vgl. Abb. 4). Danach werden die Schritte 2 und 3 wiederholt. Nach Freigabe des zweiten Sprühstoßes ist der graue Hebel des Autohalers wieder nach unten zu drücken.

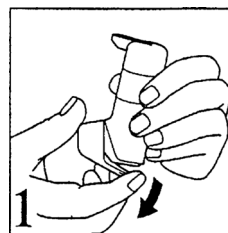
Wichtiger Hinweis:

Der Dosisfreigabeschieber ist nicht zur Auslösung und zur Inhalation des Arzneimittels vorgesehen. Der Autohaler setzt automatisch – durch den Atemzug ausgelöst – eine Dosis des Arzneimittels frei.

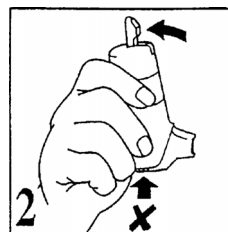
Anleitung zur Benutzung des Autohalers®:

Der Autohaler ist stets senkrecht zu halten, unabhängig von der Körperposition, in der inhaliert wird. Nach Möglichkeit sollte die Anwendung im Sitzen oder Stehen erfolgen.

1. Die Schutzkappe über dem Mundstück wird von hinten nach vorne abgenommen, indem man den kleinen Vorsprung der Schutzkappe an der Rückseite des Autohalers nach unten drückt (vgl. Abb. 1).



2. Der Autohaler wird senkrecht mit dem Mundstück nach unten gehalten und der graue Hebel am oberen Ende des Autohalers nach oben gedrückt, bis er einrastet (vgl. Abb. 2).

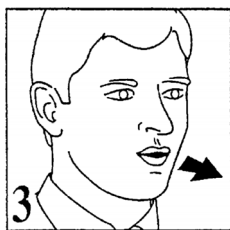


Es muss dabei beachtet werden, dass die Lufteinlassöffnung (in Abb. 2 mit X gekennzeichnet) am unteren Teil des Autohalers nicht durch die Hand blockiert wird.

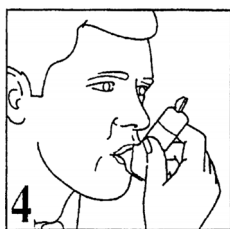
Ventolair® mite 50 µg Autohaler® Druckgasinhalation Lösung

TEVA

3. Tief ausatmen (vgl. Abb. 3).

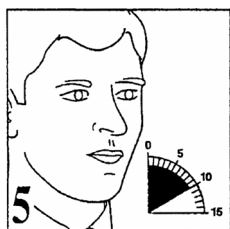


4. Das Mundstück in den Mund nehmen und mit den Lippen umschließen. Dann kräftig durch das Mundstück einatmen (vgl. Abb. 4).

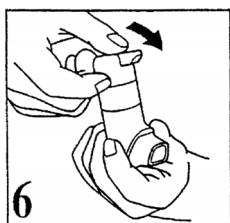


Beim Einatmen wird automatisch ein Sprühstoß mit dem Arzneimittel freigesetzt. Die Einatmung sollte nicht gestoppt werden, damit der Sprühnebel möglichst tief eingeatmet wird.

5. Den Atem solange wie möglich (etwa 10 Sekunden) anhalten, bevor langsam ausgeatmet wird (vgl. Abb. 5). Dann sollte normal weitergeatmet werden.



6. Nach Entnahme eines Sprühstoßes wird der graue Hebel wieder in die Ausgangsposition (waagrecht) zurückgedrückt (vgl. Abb. 6).



Werden mehrere Sprühstöße benötigt, wird die Anwendung gemäß Schritt 2 bis 6 wiederholt.

Nach abschließender Benutzung wird die Schutzkappe wieder aufgesetzt. Die Inhalation des Arzneimittels vor einer Mahlzeit und eine Mundspülung nach der Inhalation können das Risiko einer Candidiasis oder Heiserkeit reduzieren.

Reinigung des Mundstücks:

Die wöchentliche Reinigung des Mundstücks mit einem trockenen Tuch ist ausreichend. Das zum Reinigen verwendete Tuch oder andere Gegenstände dürfen nicht in den Autohaler® gesteckt werden, da funktionelle Teile beschädigt werden können.

Der Autohaler® darf nicht auseinander genommen und nicht in Wasser gespült werden.

Hinweis:

Um eine falsche Anwendung zu vermeiden, ist eine gründliche Einweisung des Patienten in den korrekten Gebrauch vorzunehmen. Kinder sollten dieses Arzneimittel nur unter Aufsicht eines Erwachsenen anwenden.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Bei Lungentuberkulose soll **Ventolair® mite 50 µg Autohaler®** nur angewendet werden, wenn gleichzeitig eine wirksame tuberkulostatische Therapie durchgeführt wird. Bei Mykosen oder anderen Infektionen im Bereich der Atemwege soll **Ventolair® mite 50 µg Autohaler®** nur eingesetzt werden, wenn diese angemessen behandelt werden.

Innerhalb der ersten Monate nach Umstellung von der systemischen Kortikoidgabe auf die Inhalationsbehandlung ist u. U. in Stresssituationen oder Notfällen (z. B. schwere Infektionen, Verletzungen, Operationen), eine erneute systemische Gabe von Kortikoiden notwendig, weil wegen einer möglicherweise noch bestehenden Nebennierenrindeninsuffizienz eine adäquate Cortisolausschüttung nicht gewährleistet ist.

Inhalativ anzuwendende Glukokortikoide können systemische Nebenwirkungen verursachen, insbesondere wenn hohe Dosen über lange Zeiträume gegeben werden. Solche Reaktionen treten deutlich seltener auf als bei oraler Glukokortikoidgabe. Mögliche systemische Effekte schließen ein Cushing Syndrom ein. Das Cushing Syndrom äußert sich durch eine adrenale Suppression, die Verminderung der Knochendichte, Wachstumsverzögerungen bei Kindern und Jugendlichen sowie Katarakt, Glaukom und seltener verschiedene psychologische Effekte oder Verhaltensauffälligkeiten wie psychomotorische Hyperaktivität, Schlafstörungen, Ängstlichkeit, Depression oder Aggressivität (insbesondere bei Kindern). Deshalb ist es wichtig, dass die niedrigste Dosis, mit der eine effektive Kontrolle des Asthmas aufrecht erhalten werden kann, verabreicht wird.

Es wurden Wachstumsverzögerungen bei Kindern berichtet, die inhalativ anzuwendende Glukokortikoide in der empfohlenen Dosierung erhielten. Es wird empfohlen, das Wachstum von Kindern, die eine Langzeittherapie mit inhalativ anzuwendenden Glukokortikoiden erhalten, regelmäßig zu kontrollieren. Bei Wachstumsverzögerungen sollte die Therapie überdacht werden mit dem Ziel, die Dosis des inhalativ anzuwendenden Glukokortikoids auf die niedrigste Dosis zu verringern, mit der eine effektive Kontrolle des Asthmas aufrecht erhalten werden kann.

Bei Überschreitung der empfohlenen Dosierung kann eine klinisch relevante Funktionsminderung der Nebennierenrinde mit einer

verminderten Produktion bzw. einer bei gesteigertem Bedarf (Stresssituationen) nicht mehr ausreichend steigerbaren Produktion körpereigener Glukokortikoide auftreten. In solchen Fällen sollte in Stresssituationen (z. B. vor Operationen) eine vorübergehende zusätzliche Glukokortikoidgabe zum Ausgleich der verminderten natürlichen Glukokortikoidproduktion erwogen werden.

Verschlimmert sich die Atemnot nach der Inhalation akut (paradoxe Bronchospastik), so sollte die Behandlung sofort abgesetzt werden und der Behandlungsplan überprüft werden.

Enthält einen geringen Anteil Alkohol (weniger als 100 mg pro Einzelgabe).

Sonstige Hinweise:

- Hinweise für nicht mit Kortikoiden vorbehandelte Patienten:

Bei Patienten, die zuvor keine oder nur gelegentlich eine kurzdauernde Kortikoidbehandlung erhalten haben, sollte die vorschriftsmäßige, regelmäßige Anwendung von **Ventolair® mite 50 µg Autohaler®** nach ca. 1 Woche zu einer Verbesserung der Atmung führen. Starke Verschleimung und entzündliche Veränderungen können allerdings die Bronchien soweit verstopfen, dass Beclometason-17,21-dipropionat lokal nicht voll wirksam werden kann. In diesen Fällen sollte die Einleitung der Therapie mit systemischen Kortikoiden (beginnend mit 40–60 mg Prednisonäquivalent pro Tag) ergänzt werden. Die Inhalationen werden auch nach schrittweisem Abbau der systemischen Kortikoidgabe fortgesetzt.

- Hinweise für die Umstellung kortikoidabhängiger Patienten auf die Inhalationsbehandlung:

Patienten, die systemisch mit Kortikoiden behandelt werden, sollten zu einem Zeitpunkt auf **Ventolair® mite 50 µg Autohaler®** umgestellt werden, an dem ihre Beschwerden unter Kontrolle sind. Bei diesen Patienten, deren Nebennierenrindenfunktion gewöhnlich eingeschränkt ist, muss die systemische Kortikoidgabe allmählich abgesetzt und darf nicht plötzlich unterbrochen werden. Zu Beginn der Umstellung sollte **Ventolair® mite 50 µg Autohaler®** für etwa 1 Woche zusätzlich verabreicht werden. Dann wird die systemische Kortikoid-Tagesdosis entsprechend dem jeweiligen Ansprechen im Abstand von 1–2 Wochen um 2,5 mg Prednisonäquivalent herabgesetzt.

Kommt es innerhalb der ersten Monate nach Umstellung von der systemischen Kortikoidgabe auf die Inhalationsbehandlung zu besonderen Stresssituationen oder Notfällen (z. B. schwere Infektionen, Verletzungen, Operationen), kann eine erneute systemische Gabe von Kortikoiden notwendig werden.

- Exazerbation der Krankheitssymptome durch akute Atemwegsinfektionen:

Bei Verschlimmerung der Krankheitssymptome durch akute Atemwegsinfektionen ist die Gabe entsprechender Antibiotika zu erwägen. Die Dosis von **Ventolair® mite 50 µg Autohaler®** kann ggf. angepasst werden, u. U. ist die systemische Gabe von Glukokortikoiden indiziert.

Die Anwendung von **Ventolair® mite 50 µg Autohaler®** kann bei Dopingkontrollen zu positiven Ergebnissen führen.
Die Anwendung von **Ventolair® mite 50 µg Autohaler®** als Dopingmittel kann zu einer Gefährdung der Gesundheit führen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Ventolair® mite 50 µg Autohaler® kann die Wirksamkeit von β_2 -Sympathomimetika zur Inhalation verstärken.

Die Metabolisierung von Beclomethason wird durch Inhibitoren des Cytochrom-P450-3A4-Systems (u. a. Ketoconazol, Itraconazol, Clotrimazol, Ritonavir, Ciclosporin, Ethinylestradiol und Troleandomycin) gehemmt, wodurch es zu einem Anstieg der systemischen Beclomethasonkonzentration kommen kann. Dies hat eine geringe klinische Bedeutung bei einer Kurzzeitbehandlung (1–2 Wochen), sollte aber bei Langzeitbehandlungen beachtet werden.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Die Notwendigkeit einer Anwendung während der Schwangerschaft ist besonders sorgfältig abzuwägen. Obwohl nach den bisherigen Erfahrungen bei Schwangeren keine Anhaltspunkte dafür vorliegen, dass die im Tierversuch aufgetretenen teratogenen Wirkungen von Beclomethason für den Menschen von Bedeutung sind, können andere Formen der Schädigung (z. B. intrauterine Wachstumsstörungen, Atrophie der Nebennierenrinde) und Spätfolgen bei Langzeittherapie nicht sicher ausgeschlossen werden. Insbesondere synthetische Glukokortikoide, die von der Plazenta nur unzureichend inaktiviert werden können, stehen in Verdacht, durch eine in utero Programmierung beim Feten zu späteren kardiovaskulären Erkrankungen beizutragen.

Stillzeit

Es liegen keine Daten zum Übergang von Beclomethason in die Muttermilch vor. Andere Glukokortikoide gehen in geringen Mengen in die Muttermilch über. Die Belastung des Säuglings wird dabei in der Regel weniger als $\frac{1}{100}$ der systemisch bei der stillenden Mutter zur Verfügung stehenden Dosis betragen. Sollten Substanzwirkungen beim Säugling beobachtet werden, ist abzustillen.

Treibmittel Norfluran:

Studien mit dem Treibmittel Norfluran an trächtigen und säugenden Ratten und Kaninchen zeigten kein spezielles Risiko.

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

Nicht relevant.

4.8 Nebenwirkungen

Bei der Bewertung von Nebenwirkungen werden folgende Häufigkeiten zugrunde gelegt:

Sehr häufig ($\geq 1/10$)

Häufig ($\geq 1/100$ bis $< 1/10$)

Gelegentlich ($\geq 1/1.000$ bis $< 1/100$)

Selten ($\geq 1/10.000$ bis $< 1/1.000$)

Sehr selten ($< 1/10.000$)

Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

Gelegentlich Reizwirkungen im Rachenraum und Heiserkeit, sowie lokale Pilzinfektionen. Das Risiko kann vermindert werden, wenn **Ventolair® mite 50 µg Autohaler®** vor einer Mahlzeit angewendet wird, nach der Inhalation der Mund ausgespült wird und/oder ein Spacer verwendet wird.

Überempfindlichkeitsreaktionen einschließlich Hautausschlag, Urtikaria, Juckreiz, Erythem und Ödeme von Augen, Gesicht, Lippen und Rachen sind berichtet worden.

Bei Umstellung von Kortikoidtabletten oder -injektionen auf die Inhalationsbehandlung mit **Ventolair® mite 50 µg Autohaler®** können Allergien auftreten, die durch die bisherige Behandlung unterdrückt waren, wie z. B. allergische Rhinitis, allergische Ekzeme, rheumatoide Beschwerden. Diese Symptome sollten mit geeigneten Arzneimitteln zusätzlich behandelt werden.

Bei Gabe von **Ventolair® mite 50 µg Autohaler®** kann die Hypothalamus-Hypophysenvorderlappen-Nebennierenrinden-Achse supprimiert werden, und es können weitere glukokortikoidübliche Wirkungen, wie z. B. eine erhöhte Infektanfälligkeit, auftreten. Die Stressanpassung kann behindert sein. Bei Erwachsenen konnte bis zur Tageshöchstdosis von **Ventolair® mite 50 µg Autohaler®** (800 µg Beclometasondipropionat) bei der Mehrzahl der Patienten keine Suppression der Nebennierenrindenfunktion gefunden werden. Bei höheren Dosen ist ein relevanter Effekt nicht auszuschließen.

Bei einzelnen Patienten, die mit 2.000 µg Beclometasondipropionat täglich behandelt wurden, wurden erniedrigte Cortisolwerte im Plasma berichtet.

Inhalativ anzuwendende Glukokortikoide können systemische Nebenwirkungen verursachen, insbesondere wenn hohe Dosen über lange Zeiträume gegeben werden. Mögliche Nebenwirkungen schließen die adrenale Suppression, die Verminderung der Knochendichte, Wachstumsverzögerungen bei Kindern und Jugendlichen sowie Katarakt und Glaukom ein.

In Einzelfällen können paradoxe Bronchospasmen ausgelöst werden.

Nicht bekannt ist die Häufigkeit folgender Nebenwirkungen: Psychomotorische Hyperaktivität, Schlafstörungen, Ängstlichkeit, Depression, Aggressivität, Verhaltensauffälligkeiten (insbesondere bei Kindern).

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 über das nationale Meldesystem anzuzeigen:

Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
Abt. Pharmakovigilanz
Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3
D-53175 Bonn
Website: <http://www.bfarm.de>

4.9 Überdosierung

a) Symptome einer Überdosierung

Bei kurzfristiger Überdosierung kann eine Suppression der Hypothalamus-Hypophysenvorderlappen-Nebennierenrinden-Funktion eintreten. Bei längerfristiger Überdosierung kann es zusätzlich zur Nebennierenrindenatrophie kommen.

Es können glukokortikoidübliche Wirkungen, wie eine erhöhte Anfälligkeit für Infektionen, auftreten. Die Stressanpassung kann behindert sein.

b) Therapiemaßnahmen bei Überdosierung

Bei kurzfristiger Überdosierung ist grundsätzlich keine spezielle Notfallbehandlung erforderlich. Bei fortgesetzter Inhalationsbehandlung in vorgeschriebener Dosierung, sollte sich die Funktion der Hypothalamus-Hypophysenvorderlappen-Nebennierenrinden-Achse nach ca. 1–2 Tagen normalisieren.

In Stresssituationen kann eine Kortikoidschutzbehandlung (z. B. hochdosierte Gabe von Hydrocortison) erforderlich sein.

Bei Nebennierenrindenatrophie gilt der Patient als steroidabhängig und ist auf die entsprechende Erhaltungsdosis eines systemischen Steroids einzustellen, bis sich der Zustand stabilisiert hat.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

Ventolair® mite 50 µg Autohaler® enthält gelöstes Beclometasondipropionat. Die aus dem Mundstück abgegebene Dosis von **Ventolair® mite 50 µg Autohaler®** beträgt durchschnittlich 37,5 µg Beclometasondipropionat. Die Wirkstoffteilchen sind im Durchschnitt viel kleiner als Beclometasondipropionat-Partikel aus Trockenpulverformulierungen. Die abgegebene Dosis enthält $60\% \pm 20\%$ Partikel, die kleiner als $3,3\text{ µm}$ sind (ex Mundstück).

Depositionsstudien mit radioaktiv markiertem Wirkstoff zeigten, dass der größte Teil des Wirkstoffs ($> 55\%$ ex Mundstück) sich in der Lunge und eine geringe Menge ($< 35\%$ ex Mundstück) im Oropharynx absetzt. Diese Freisetzungseigenschaft führt bei niedrigerer Tagesgesamtdosis zu gleicher therapeutischer Wirkung verglichen mit anderen Beclometasondipropionat-Formulierungen.

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe:
Glukokortikoid zur Inhalation/Antiasthmikum

ATC-Code: R03BA01

Beclometasondipropionat ist ein synthetisches Glukokortikoid. Nach oraler Inhalation hat es einen lokalen entzündungshemmenden Effekt auf die Bronchialschleimhaut. Klinisch macht sich dieser Effekt zum Beispiel durch eine Reduktion krankheitsbezogener

Ventolair® mite 50 µg Autohaler® Druckgasinhalation Lösung

TEVA

Symptome, wie Atemnot bemerkbar. Die Hyperreagibilität des Bronchialsystems auf exogene Reize wird reduziert.

Pharmakodynamische Studien bei Patienten mit leichtem Asthma, die *Ventolair® mite 50 µg Autohaler®* über 14 Tage erhielten, haben ergeben, dass eine lineare Korrelation zwischen der Suppression des freien Cortisols im Urin, der angewendeten Dosis und den erzielten Beclometason-Gesamtspiegeln besteht. Bei einer Tagesdosis von 800 µg war die Suppression des freien Cortisols im Urin mit der vergleichbar, die mit der gleichen Tagesdosis von einem FCKW-haltigen Beclometason-dipropionat-Aerosol beobachtet wurde. Dies deutet darauf hin, dass bei der geringeren Dosierung von *Ventolair® mite 50 µg Autohaler®* im Vergleich zu früheren FCKW-haltigen Beclometason-dipropionat-Aerosolen ein großer Sicherheitsbereich bei der Behandlung mit *Ventolair® mite 50 µg Autohaler®* besteht.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Nach Inhalation wird Beclometason-dipropionat zu Beclometason-17-propionat hydrolysiert, welches zu Beclometason-21-propionat umgeestert und nachfolgend zu Beclometason hydrolysiert wird. Beclometason-dipropionat stellt mithin ein pharmakologisch aktives Prodrug dar, aus dem in der Lunge in kurzer Zeit das noch aktivere Beclometason-17-propionat gebildet wird.

Etwa 55 %–60 % des inhalierten Beclometason-17,21-dipropionat gelangen in die Lunge. Der Rest setzt sich im Mund-Nasen-Rachenraum ab und wird zum großen Teil verschluckt. Ca. 90 % des verschluckten Beclometason-17,21-dipropionat werden hauptsächlich als Beclometason-17-propionat, Dipropionat und freier Alkohol aus dem Gastrointestinaltrakt resorbiert. In der Leber werden sie mittels First-pass-Effekt in pharmakologisch inaktive Metaboliten umgewandelt. Damit sind systemische Bioverfügbarkeit und Toxizität begrenzt. Beclometason-dipropionat und seine verschiedenen Metaboliten werden hauptsächlich in den Fäces eliminiert. Zwischen 10–15 % einer oral eingenommenen Dosis werden im Urin in Form von konjugierten als auch freien Metaboliten ausgeschieden.

Das pharmakokinetische Profil von *Ventolair® mite 50 µg Autohaler®* zeigt, dass die Peak-Serumkonzentration für Gesamt-Beclometason (Beclometason-dipropionat und -monopropionat) nach Einzel- oder Mehrfachgabe nach 30 Minuten erreicht wird. Der Peak-Wert beträgt ungefähr 2 ng/ml nach Anwendung der empfohlenen Höchstdosis von 800 µg. Die Serumspiegel nach Anwendung von 100, 200 und 400 µg sind linear. In zwei pharmakokinetischen Studien zur Einzel- und Mehrfachgabe von *Ventolair® mite 50 µg Autohaler®* konnten mit einer Dosis von 200 µg Beclometason-dipropionat vergleichbare Beclometason-Gesamtspiegel wie mit einer Dosis von 400 µg FCKW-haltigem Beclometason-dipropionat-Aerosol erreicht werden. Dies lieferte die wissenschaftliche Grundlage für die Empfehlung niedrigerer Tagesgesamtdosen von *Ventolair®*, um die gleiche klinische Wirkung zu erzielen.

In einer pharmakokinetischen Studie zur Einzelgabe bei Kindern konnten mit einer Dosis von 200 µg *Ventolair® mite 50 µg Autohaler®* ohne Spacer vergleichbare AUC von Beclometason-17-monopropionat erreicht werden wie mit einer Dosis von 400 µg FCKW-haltigem Beclometason-dipropionat-Aerosol mit Spacer.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

a) Akute Toxizität

siehe Abschnitt 4.9 Überdosierung

b) Chronische Toxizität

Untersuchungen zur chronischen Toxizität an verschiedenen Tierspezies bei unterschiedlicher Applikationsart zeigten dosisabhängig Symptome der Glukokortikoid-überdosierung.

c) Mutagenes und Tumorerzeugendes

Potential

Mutagenitätsuntersuchungen mit Beclometason-dipropionat in Kombination mit Salbutamol verliefen im Ames-Test und im Mikrokerntest an der Maus negativ. Langzeituntersuchungen an der Ratte bei kombinierter inhalativer und oraler Applikation ergaben keine Hinweise auf ein tumorerzeugendes Potential.

d) Reproduktionstoxizität

Beclometason-dipropionat verursachte bei Mäusen und Kaninchen Gaumenspalten und Embryofetalität. Bei Rhesusaffen sind eine erhöhte Abortrate und intrauterine Wachstumsretardierungen beobachtet worden.

Treibmittel Norfluran:

In-vitro- und In-vivo-Studien einschließlich Langzeitinhalationsstudien an Nagern haben keine Hinweise auf eine mutagene, klastogene und kanzerogene Wirkung des Norflurans ergeben.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Norfluran, Ethanol 99,4 % V/V

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Die Dauer der Haltbarkeit beträgt 3 Jahre.

Dieses Arzneimittel soll nach Ablauf des Verfallsdatums nicht mehr angewendet werden.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25 °C lagern.
Behälter steht unter Druck!
Vor Hitze, direkter Sonnenbestrahlung und Frost schützen!
Nicht gegen Flammen oder auf glühende Gegenstände sprühen!
Nicht gewaltsam öffnen oder verbrennen!

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Packungsgrößen:

Packung mit 1 Autohaler® zu 5 ml Lösung entspr. 100 Einzeldosen

Packung mit 1 Autohaler® zu 10 ml Lösung entspr. 200 Einzeldosen

Doppelpackung mit 2 Autohalern® zu je 10 ml Lösung entspr. 2 × 200 Einzeldosen

Klinikpackung zu 10 Autohalern® zu je 5 ml Lösung entspr. 10 × 100 Einzeldosen

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

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

7. INHABER DER ZULASSUNG

TEVA GmbH
Graf-Arco-Str. 3
89079 Ulm

8. ZULASSUNGSNUMMER

41249.01.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
27. Mai 1999

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung:
12. Januar 2005

10. STAND DER INFORMATION

Oktober 2013

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

FachInfo-Service

Postfach 11 01 71
10831 Berlin