

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

INUVAIR® 200 Mikrogramm/6 Mikrogramm pro Inhalation Druckgasinhalation, Lösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede abgemessene Menge (aus dem Ventil) enthält:

200 Mikrogramm Beclometasondipropionat (Ph.Eur.) und 6 Mikrogramm Formoterolfumarat-Dihydrat (Ph.Eur.). Dies entspricht einer abgegebenen Menge (aus dem Mundstück) von 177,7 Mikrogramm Beclometasondipropionat (Ph.Eur.) und 5,1 Mikrogramm Formoterolfumarat-Dihydrat (Ph.Eur.).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Druckgasinhalation, Lösung.

Das Druckbehältnis enthält eine farblose bis gelbliche Lösung.

Die Druckbehältnisse sind in einen Kunststoffinhalator eingefügt, bestehend aus Mundstück und Staubschutzkappe.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

INUVAIR ist angezeigt für die regelmäßige Behandlung von Asthma, bei der die Anwendung eines Kombinationspräparats (von inhalativem Kortikosteroid und einem langwirksamen Beta₂-Agonisten) bei:

- Patienten, die mit inhalativen Kortikosteroiden und inhalativen schnellwirksamen Beta₂-Agonisten zur bedarfsweisen Inhalation nicht ausreichend eingestellt sind, oder
- Patienten, die mit inhalativen Kortikosteroiden und langwirksamen Beta₂-Agonisten in Kombination bereits ausreichend eingestellt sind.

INUVAIR wird bei Erwachsenen angewendet.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

INUVAIR ist nicht zur einleitenden Behandlung von Asthma bestimmt. Die Dosierung der Einzelkomponenten von INUVAIR 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 Beta₂-Agonisten und/oder Kortikosteroiden in separaten Inhalatoren verordnet werden.

Das in INUVAIR 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 INUVAIR an-

gewendet 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 INUVAIR umgestellt wird. Die Dosis an Beclometasondipropionat sollte niedriger sein und auf die individuellen Bedürfnisse des Patienten eingestellt werden.

Erwachsene ab 18 Jahren

Zweimal täglich zwei Inhalationen.

Die maximale Tagesdosis beträgt 4 Inhalationen.

INUVAIR 200 Mikrogramm/6 Mikrogramm pro Inhalation sollte nur als Erhaltungstherapie angewendet werden. Für eine Erhaltung- und Bedarfstherapie ist INUVAIR in niedrigerer Dosierung erhältlich (INUVAIR 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 INUVAIR 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.

INUVAIR 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 (INUVAIR 100/6 Mikrogramm).

Die Patienten sollten angewiesen werden, INUVAIR jeden Tag anzuwenden, auch wenn sie keine Symptome aufweisen.

Besondere Patientengruppen:

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

Kinder und Jugendliche unter 18 Jahren:

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

Art der Anwendung

INUVAIR 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.

Wenn der Inhalator starker Kälte ausgesetzt war, nimmt man das Druckbehältnis aus dem Mundstück und wärmt es ein paar Minuten vor der Anwendung mit den Händen. Hilfsmittel, um es aufzuwärmen, sind niemals zu verwenden.

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.

Die Inhalation sollte nach Möglichkeit im Stehen oder Sitzen erfolgen.

Anwendung des Inhalators:

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 unabhängig von der eigenen Körperposition 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.

Nach Anwendung die Schutzkappe wieder aufsetzen.

WICHTIG: Die Schritte 2 bis 5 nicht überhastet durchführen.

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 den Metallbehälter aus dem Kunststoffgehäuse herausziehen, die Schutzkappe vom Mund-

stück abnehmen und Mundstück und Schutzkappe mit warmem Wasser abspülen. Sie sollten den Inhalator über Nacht trocknen lassen, bevor der Metallbehälter zurück in das Kunststoffgehäuse gesteckt und das Mundstück mit der Schutzkappe verschlossen wird.

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

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

INUVAIR 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 Sekunden), arzneimittelinduziert oder erblich bedingt. Formoterol kann selbst eine Verlängerung des QTc-Intervalls hervorrufen.

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

Durch Beta₂-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 Bronchodilatoren als Notfallmedikation verwendet werden. Bei betroffenen Patienten wird eine Überwachung der Serumkaliumspiegel 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 Verwendung von halogenierten Anästhetika geplant ist, sollte darauf geachtet werden, dass INUVAIR 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 INUVAIR bei Patienten mit aktiver oder nicht aktiver Lungentuberkulose, Mykosen und viralen Infektionen der Atemwege mit Vorsicht angewendet werden.

Es wird empfohlen, die Anwendung von INUVAIR nicht abrupt zu beenden.

Wenn Patienten die Therapie als wirkungslos empfinden, ist eine Rücksprache mit dem behandelnden Arzt notwendig. Ein zunehmender Gebrauch von Bronchodilatoren als Notfallmedikation lässt auf eine Verschlechterung der Grunderkrankung schließen, was ein Überdenken der Therapie notwendig macht. Eine plötzliche und zunehmende Verschlechterung der Asthmakontrolle 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 eine Infektion vorliegt.

Der Therapiebeginn mit INUVAIR sollte nicht während einer akuten schweren Exazerbation oder wenn sich das Asthma signifikant verschlechtert oder akut verschlimmert, erfolgen. Während der Behandlung mit INUVAIR 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 INUVAIR 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 schnellwirkenden inhalativen Bronchodilatator behandelt werden. INUVAIR sollte umgehend abgesetzt, der Patient neu beurteilt und gegebenenfalls eine andere Therapie eingeleitet werden.

INUVAIR 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.

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

Sobald eine Kontrolle der Asthmasymptome erreicht ist, sollte erwogen werden, die Dosierung von INUVAIR schrittweise zu re-

duzieren. Es ist wichtig, die Patienten regelmäßig nach der Herunterstufung der Behandlung zu untersuchen. Es sollte die niedrigste wirksame Dosis von INUVAIR eingesetzt werden. (INUVAIR 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 Erscheinungen, Nebennierenrindensuppression, Wachstumsverzögerungen bei Kindern und Jugendlichen, verringerte Knochenmineraldichte, Katarakt und Glaukom und seltener eine Reihe von Auswirkungen auf die Psyche oder das Verhalten, einschließlich psychomotorischer Hyperaktivität, Schlafstörungen, Angstzustände, Depression oder Aggressivität (vor allem bei Kindern).

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

Die pharmakokinetischen Daten zur einmaligen Dosierung (siehe Abschnitt 5.2) haben gezeigt, dass die Anwendung von INUVAIR 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 Beclometason-dipropionat, das von der Lunge aus in den Blutkreislauf gelangt. Da jedoch die systemische Gesamtverfügbarkeit von Beclometason-dipropionat und seinem aktiven Metaboliten gleich bleibt, ist das Risiko systemischer Wirkungen bei Anwendung von INUVAIR 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 Beclometason-dipropionat einnehmen/inhalieren, als empfohlen wird, sind dem Risiko besonders ausgesetzt. Situationen, die möglicherweise eine akute Nebennierenrindensuffizienz 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, Bewusstseins Einschränkungen, 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 Kortikosteroid-

therapie eingeschränkt ist, sollten Patienten nur mit Vorsicht auf INUVAIR 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.

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.

INUVAIR enthält eine geringe Menge an Ethanol (Alkohol), weniger als 100 mg pro Sprühstoß. Die in normalen Dosen vorhandene Ethanolmenge ist jedoch vernachlässigbar gering und stellt für den Patienten kein Risiko dar.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Pharmakokinetische Wechselwirkungen
Beclometasondipropionat wird über Esterasen ohne Beteiligung des Cytochrom P450 (CYP450) sehr rasch verstoffwechselt.

Pharmakodynamische Wechselwirkungen
Beta-Adrenorezeptorenblocker können die Wirkung von Formoterol abschwächen oder hemmen. INUVAIR 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 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 Beta₂-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 Beta₂-Agonisten verstärken (siehe Abschnitt 4.4). Bei Patienten, die mit Digitalisglykosiden behandelt werden, kann eine gegebenenfalls auftretende Hypokaliämie die Anfälligkeit für Arrhythmien erhöhen.

INUVAIR 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

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 INUVAIR 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 „Präklinische Daten zur Sicherheit“). Wegen der wehenhemmenden Wirkung von Beta₂-Sympathomimetika ist eine Anwendung von INUVAIR 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 INUVAIR 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 INUVAIR 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 über-

geht, es wurde aber in der Milch von laktierenden Tieren nachgewiesen.

Die Anwendung von INUVAIR 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 INUVAIR verzichtet werden soll bzw. die Behandlung mit INUVAIR 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

INUVAIR hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

4.8 Nebenwirkungen

Da INUVAIR 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.

Nebenwirkungen, die mit der Anwendung von Beclometasondipropionat und Formoterolfumarat-Dihydrat als fixe Kombination (INUVAIR) 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 ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$ bis $< 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1.000$ bis $< 1/100$), selten ($\geq 1/10.000$ bis $1/1.000$) und sehr selten ($< 1/10.000$).

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

Siehe Tabelle auf Seite 4

Wie bei anderen Inhalationstherapien können paradoxe Bronchospasmen auftreten (siehe Abschnitt 4.4 „Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung“). Unter den beobachteten Nebenwirkungen treten typischerweise folgende im Zusammenhang mit Formoterol auf:

Hypokaliämie, Kopfschmerzen, Tremor, Herzklopfen, Husten, Muskelkrämpfe 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 INUVAIR fortgesetzt wird.

Systemische Effekte können vor allem dann auftreten, wenn inhalative Kortikosteroide (z. B. Beclometasondipropionat) in hohen

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, Aggressivität, Verhaltensänderungen (besonders bei Kindern)	Unbekannt
Erkrankungen des Nervensystems	Kopfschmerzen	Häufig
	Tremor, Schwindel	Gelegentlich
Augenerkrankungen	Glaukom, Katarakt	Sehr selten
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	Otosalpingitis	Gelegentlich
Herzkrankungen	Herzklopfen, Verlängerung des QTc-Intervalls, EKG-Veränderungen, Tachykardie, Tachyarrhythmie, Vorhofflimmern*	Gelegentlich
	Ventrikuläre Extrasystolen, Angina pectoris	Selten
Gefäßerkrankungen	Hyperämie, Flush (Gesichtsrötung)	Gelegentlich
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Dysphonie	Häufig
	Husten, produktiver Husten, Rachenreizung, Asthma-Anfall, Rachenerythem	Gelegentlich
	Paradoxe Bronchospasmus	Selten
	Dyspnoe, Asthma-Exazerbation	Sehr selten
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Diarrhö, Mundtrockenheit, Dyspepsie, Dysphagie, Brennen der Lippen, Übelkeit, Geschmacksstörung	Gelegentlich
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Pruritus, Ausschlag, Hyperhidrose, Urtikaria	Gelegentlich
	Angioödem	Selten
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	Muskelkrämpfe, Myalgie	Gelegentlich
	Wachstumsverzögerungen bei Kindern und Jugendlichen	Sehr selten
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	Nephritis	Selten
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Peripheres Ödem	Sehr selten
Untersuchungen	Erhöhung von C-reaktivem Protein, Erhöhung der Thrombozytenzahl, Erhöhung von freien Fettsäuren, Insulin und Ketonkörpern im Blut, Abnahme des 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 INUVAIR 100/6 Mikrogramm in einer Zulassungsstudie mit COPD-Patienten behandelt wurde. Andere in klinischen COPD-Studien unter INUVAIR 100/5 Mikrogramm beobachtete Nebenwirkungen waren Abnahme des Cortisolspiegels im Blut und Vorhofflimmern.

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 Astmapatienten wurden bis zu zwölf kumulative Inhalationen von INUVAIR 100/6 Mikrogramm (gesamt: Beclometasondipropionat 1200 Mikrogramm, Formoterol 72 Mikrogramm) untersucht. Die kumulativen Be-

handlungen verursachten keine nachteiligen Wirkungen auf die Vitalparameter und es wurden weder schwerwiegende noch schwere unerwünschte Ereignisse beobachtet.

Eine Überdosierung von Formoterol lässt die für β_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 β_2 -Adrenorezeptorenblockern kann in Betracht gezogen werden, jedoch ist in diesem Fall extreme Vorsicht geboten, da die Anwendung von β_2 -Adrenorezeptorenblockern Bronchospasmen auslösen kann. Der Serumkaliumspiegel sollte überwacht werden.

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

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.
ATC-Code: R03AK08.

Wirkmechanismus und pharmakodynamische Wirkungen

INUVAIR enthält Beclometasondipropionat und Formoterolfumarat-Dihydrat, die unterschiedliche Wirkweisen haben. Wie bei anderen Kombinationen von inhalativen Kortikosteroiden und β_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 β_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 INUVAIR

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 INUVAIR 100/6 HFA auf die Lungenfunktion mindestens vergleichbar mit der Wirkung einer freien Kombination von Beclometasondipropionat und Formoterolfumarat-Dihydrat und stärker als die von Beclometasondipropionat alleine.

Die Wirkung von INUVAIR 200/6 HFA, zweimal 2 Sprühdosierungen pro Tag, wurde im Rahmen einer 12-wöchigen Zulassungsstudie 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 Dosissbereich oder einer Kombination aus einem ICS im mittleren Dosissbereich und einem β_2 -Agonisten). Die Studie demonstrierte die Überlegenheit von INUVAIR 200/6 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 INUVAIR 200/6 HFA, zweimal 2 Sprühdosierungen pro Tag, vergleichbar mit einer fixen Kombination (Fluticason/Salmeterol 500/50, zweimal 1 Sprühdosierung pro Tag). Nach einer 6-monatigen Behandlung wurden bei INUVAIR 200/6 HFA auf der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-(HPA)-Achse keine klinisch relevanten Effekte beobachtet. Die Studie zeigte, dass sowohl INUVAIR 200/6 Mikrogramm als auch die fixe Kombination (Fluticason/Salmeterol) der Monotherapie mit nicht extrafeinem Beclometasondipropionat (200 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 INUVAIR wurde in einer klinischen Studie mit den jeweiligen Einzelkomponenten verglichen.

In einer pharmakokinetischen Studie an gesunden Probanden wurde die Behandlung mit einer Einzeldosis von INUVAIR als fixer Kombination (4 Sprühdosierungen à 100/6 Mikrogramm) oder einer Einzeldosis von Beclometasondipropionat-FCKW (4 Aero-

solstöße à 250 Mikrogramm) und Formoterolfumarat-Dihydrat-HFA (4 Sprühdosierungen 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 INUVAIR etwas höher als nach Gabe der freien Kombination.

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

In einer pharmakokinetischen Studie mit Aktivkohleblockade wurde mit gesunden Probanden nachgewiesen, dass sich die Bioverfügbarkeit von Beclometason-17-monopropionat in der Lunge in der INUVAIR 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 INUVAIR 200/6-Formulierung bezüglich der Stärke 100/6 proportional zur Dosis verhält (mittleres Verhältnis zwischen der systemischen Bioverfügbarkeit in der 200/6-Formulierung und in der Stärke 100/6 entsprach 89,2 [90 % Konfidenzintervall: 79,8; 99,7]). Die systemische Gesamtverfügbarkeit von Formoterolfumarat war unverändert (mittleres Verhältnis zwischen der systemischen Bioverfügbarkeit in der 200/6-Formulierung und der Stärke 100/6 entsprach 102,2 [90 % Konfidenzintervall: 90,4; 115,5]).

Die Anwendung von INUVAIR 200/6 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.

Formoterolfumarat-Dihydrat

Resorption und Verteilung

Nach Inhalation wird Formoterolfumarat-Dihydrat 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

Formoterolfumarat-Dihydrat wird überwiegend durch die direkte Konjugation an der phenolischen Hydroxylgruppe verstoffwechselt. Das Glukuronsäurekonjugat ist nicht aktiv. Der zweite Hauptabbaupfad 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 Hauptabbaupfad zu sein. In therapeutisch relevanten Konzentrationen hemmt Formoterolfumarat-Dihydrat nicht die CYP450-Enzyme.

Elimination

Die Ausscheidung von Formoterolfumarat-Dihydrat 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 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 Formoterolfumarat-Dihydrat werden im Urin (hauptsächlich als Metaboliten) ausgeschieden, der Rest in den Fäzes. Die renale Clearance von Formoterolfumarat-Dihydrat beträgt 150 ml/min.

Besondere Patientengruppen

Leber-/Niereninsuffizienz:

Die Pharmakokinetik von Formoterolfumarat-Dihydrat bei Patienten mit Leber- oder Niereninsuffizienz wurde nicht untersucht. Da Formoterol vorrangig über die Leber metabolisiert wird, ist von erhöhter Exposition bei Patienten mit schwerer Leberzirrhose 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, die sich hauptsächlich bei Hunden zeigen, zusammen. 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 Beta₂-Sympathomimetika zurückzuführen ist.

Diese Wirkungen wurden bereits bei Plasmaformoterolspiegeln der Muttertiere beobachtet, die niedriger lagen als die Spiegel, die für mit INUVAIR 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, basie-

rend 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 (HFA-134a)
Ethanol
Salzsäure 3,7 %

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

20 Monate.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Bis zur Abgabe an den Patienten:
Im Kühlschrank lagern (2 °C–8 °C, nicht länger als 15 Monate).

Nach der Abgabe:
Nicht über 25 °C lagern (nicht länger als 5 Monate).

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Die Lösung zur Druckgasinhalation befindet sich in einem Druckbehälter aus Aluminium, das mit einem Dosierventil verschlossen ist. Das Druckbehälter ist in einen Polypropylen-Standardinhalator eingefügt, er besteht aus Mundstück und Polypropylen-Kunststoffkappe.

Jede Packung enthält:
1 Druckbehälter mit 120 Sprühstößen bzw.
2 Druckbehälter mit je 120 Sprühstößen bzw.
1 Druckbehälter 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 5 Monaten liegt.
Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

JANSSEN-CILAG GmbH
41457 Neuss
Tel.: (02137) 955 - 955
www.janssen-cilag.de

8. ZULASSUNGSNUMMER

92268.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG

27. August 2015

10. STAND DER INFORMATION

September 2015

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt