

## ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

### 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Formodual 100/6 Mikrogramm/Sprühstoß, Druckgasinhalation, Lösung

### 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jeder Sprühstoß (aus dem Dosierventil) enthält: 100 Mikrogramm Beclometasondipropionat und 6 Mikrogramm Formoterolfumarat-Dihydrat. Dies entspricht einer über das Mundstück abgegebenen Dosis von 84,6 Mikrogramm Beclometasondipropionat und 5,0 Mikrogramm Formoterolfumarat-Dihydrat.

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

### 3. DARREICHUNGSFORM

Druckgasinhalation, Lösung.  
Farblose bis gelbliche Lösung.

### 4. KLINISCHE ANGABEN

#### 4.1 ANWENDUNGSGEBIETE

##### Asthma

Formodual ist indiziert für die regelmäßige Behandlung von Asthma, bei der die Anwendung eines Kombinationsprodukts (inhalatives Kortikosteroid und lang wirkender Beta-2-Agonist) angezeigt ist:

- Patienten, die mit inhalativen Kortikosteroiden und inhalativen schnell wirkenden Beta-2-Agonisten zur bedarfsweisen Inhalation nicht ausreichend eingestellt sind  
oder
- Patienten, die mit inhalativen Kortikosteroiden und lang wirkenden Beta-2-Agonisten in Kombination bereits ausreichend eingestellt sind.

##### COPD

Symptomatische Behandlung von Patienten mit schwerer COPD (FEV1 < 50% vom Normwert) mit wiederholten Exazerbationen in der Anamnese, die trotz regelmäßiger Behandlung mit lang wirkenden Bronchodilatoren eine ausgeprägte Symptomatik zeigen.

## 4.2 DOSIERUNG UND ART DER ANWENDUNG

Formodual wird zur Inhalation verwendet.

### Dosierung

#### ASTHMA

Formodual ist nicht zur Anfangsbehandlung von Asthma bestimmt. Die Dosierung der Einzelkomponenten von Formodual 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 eines Beta-2-Agonisten und/oder eines Kortikosteroids in separaten Inhalatoren verordnet werden.

Das Beclometasondipropionat in Formodual ist gekennzeichnet durch eine extrafeine Partikelgröße-Verteilung; dies sorgt für eine stärkere Wirkung als bei Formulierungen, die eine nicht-extrafeine Partikelgröße-Verteilung des Beclometasondipropionats haben (100 Mikrogramm Beclometasondipropionat extrafein in Formodual entsprechen 250 Mikrogramm Beclometasondipropionat in einer nicht-extrafeinen Formulierung). Daher sollte die gesamte täglich verabreichte Dosis von Beclometasondipropionat in Formodual geringer sein als die gesamte täglich verabreichte Dosis von Beclometasondipropionat in einer nicht-extrafeinen Formulierung.

Dies sollte Berücksichtigung finden, wenn ein Patient vom Beclometasondipropionat einer nicht-extrafeinen Formulierung zu Formodual transferiert wird; die Dosis von Beclometasondipropionat sollte geringer sein und wird an die individuellen Bedürfnisse des Patienten angepasst werden müssen.

Es gibt zwei Behandlungsansätze:

A. **Erhaltungstherapie:** Formodual wird als regelmäßige Erhaltungstherapie mit einem separaten schnellwirksamen Bronchodilatator als Bedarfstherapie angewendet.

B. **Erhaltungs- und Bedarfstherapie:** Formodual 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.

Empfohlene Dosierung für Erwachsene ab 18 Jahren und darüber:

1-2 Inhalationen zweimal täglich.

Die maximale tägliche Dosis beträgt 4 Inhalationen.

## **B. Erhaltungs- und Bedarfstherapie**

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

Die Erhaltungs- und Bedarfstherapie mit Formodual sollte besonders in Betracht gezogen werden für Patienten mit:

- nicht vollständig kontrolliertem Asthma und Bedarf an Notfallmedikation
- Asthma-Exazerbationen in der Vergangenheit, die einer medizinischen Intervention bedurften.

Bei Patienten, die häufig eine hohe Bedarfsdosis von Formodual benötigen, ist eine sorgfältige Überwachung auf dosisabhängige Nebenwirkungen angezeigt.

### **Empfohlene Dosis für Erwachsene ab 18 Jahren:**

Die empfohlene Erhaltungsdosis beträgt 1 Inhalation zweimal täglich (1 Inhalation am Morgen und 1 Inhalation am Abend).

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 tägliche Dosis beträgt 8 Inhalationen.**

Patienten, die täglich mehrfach Notfallmedikation benötigen, sollte dringend empfohlen werden, medizinischen Rat einzuholen. Eine Neubewertung der Asthmaerkrankung sollte in Betracht gezogen werden und die Erhaltungstherapie neu beurteilt werden.

### ***Empfohlene Dosis für Kinder und Jugendliche unter 18 Jahren:***

**Die Sicherheit und Wirksamkeit der Anwendung von Formodual bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren ist bisher nicht erwiesen. Derzeit verfügbare Daten zu Kindern zwischen 5 und 11 Jahren und Jugendlichen zwischen 12 und 17 Jahren werden in den Abschnitten 4.8, 5.1 und 5.2 beschrieben, es kann aber keine Dosierungsempfehlung gegeben werden.**

Patienten sollten regelmäßig von einem Arzt untersucht werden, sodass eine optimale Dosierung von Formodual gewahrt bleibt und nur auf medizinischen Rat 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 Dosis erreicht wird, könnte der nächste Schritt darin bestehen, ein inhalatives Kortikosteroid allein anzuwenden.

Patienten sollte geraten werden Formodual täglich zu verwenden, auch wenn sie symptomfrei sind.

## COPD

### ***Empfohlene Dosis für Erwachsene ab 18 Jahren:***

2 Inhalationen zweimal täglich.

### Besondere Patientengruppen:

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

### Art der Anwendung:

Um die korrekte Anwendung des Arzneimittels sicherzustellen, sollte ein Arzt oder eine andere medizinische Fachkraft dem Patienten zeigen, wie der Inhalator richtig benutzt wird. Eine korrekte Verwendung des Druckgasinhalators ist essenziell, damit die Therapie erfolgreich ist. Dem Patienten sollte angeraten werden, die Gebrauchsinformation sorgfältig zu lesen, und den darin beschriebenen Instruktionen zu folgen.

Formodual 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, da dies bewirken kann, dass der Dosiszähler bzw. die Dosisanzeige weiterzählt.

### Überprüfung des Inhalators:

Vor der ersten Verwendung 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 sollte das Zählwerk 120 oder 180 anzeigen. Die Inhalation sollte nach Möglichkeit im Stehen oder Sitzen erfolgen.

### Anwendung des Inhalators:

1. Die Patienten sollten die Schutzkappe vom Mundstück entfernen und überprüfen, ob das Mundstück sauber ist und frei von Staub, Schmutz oder anderen fremden Objekten.
2. Die Patienten sollten so langsam und tief wie möglich ausatmen.
3. Die Patienten sollten das Druckbehältnis unabhängig von der eigenen Körperposition senkrecht mit dem Behälterboden nach oben halten und das Mundstück mit den Lippen umschließen, ohne dabei in das Mundstück zu beißen.
4. Die Patienten sollten langsam und tief durch den Mund einatmen. Nachdem mit dem Einatmen begonnen wurde, sollten sie auf den oberen Teil des Inhalators drücken, um einen Sprühstoß freizusetzen.
5. Die Patienten sollten den Atem so lange wie möglich anhalten und anschließend den Inhalator aus dem Mund nehmen und langsam ausatmen. Die Patienten sollten nicht in den Inhalator hinein ausatmen.

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

**WICHTIG:** die Schritte 2 bis 5 nicht überhastet vornehmen.

Nach der Anwendung sollten die Patienten den Inhalator mit der Schutzkappe wieder verschließen und den Dosiszähler überprüfen.

Die Patienten sollten darauf hingewiesen werden, daran zu denken, sich einen neuen Inhalator zu besorgen, wenn der Dosiszähler oder die Dosisanzeige den Wert „20“ anzeigt. Der Inhalator sollte nicht mehr verwendet werden, wenn das Zählwerk den Wert „0“ anzeigt, da die noch im Behältnis verbleibende Menge dann nicht mehr ausreichend sein könnte, um eine vollständige Dosis abzugeben.

Wenn nach der Inhalation entweder vom Inhalator oder seitlich aus dem Mund Sprühnebel entweicht, sollte erneut mit Schritt 2 begonnen werden.

Für Patienten mit kraftlosen Händen 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 darauf hingewiesen werden, nach jeder Anwendung den Mund auszuspülen, mit Wasser zu gurgeln oder die Zähne zu putzen. (siehe Abschnitt 4.4).

#### Reinigung

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

Patienten, die Schwierigkeiten haben die Bedienung des Dosieraerosols mit dem Einatmen zu synchronisieren, können die Inhalationshilfe AeroChamber Plus® verwenden. Sie sollten von ihrem Arzt oder Apotheker im korrekten Gebrauch und der Pflege des Inhalators und der Inhalationshilfe unterwiesen werden. Die Anwendung sollte überprüft werden, um die optimale Abgabe der inhalierten Wirkstoffe in der Lunge zu gewährleisten. Dies kann von den Patienten, die AeroChamber Plus® anwenden, durch einen kontinuierlichen, langsamen und tiefen Atemzug durch die Inhalationshilfe, ohne Verzögerung zwischen Betätigung des Inhalators und der Inhalation, erreicht werden.

### **4.3 GEGENANZEIGEN**

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

### **4.4 BESONDERE WARNHINWEISE UND VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE ANWENDUNG**

Formodual sollte mit besonderen Vorsichtsmaßnahmen (z.B. Überwachung) bei Patienten mit Herzrhythmusstörungen, besonders mit: AV-Block III. Grades und Tachyarrhythmien (beschleunigter und/oder unregelmäßiger Herzschlag), idiopathische subvalvuläre Aortenstenose, hypertrophe obstruktive Kardiomyopathie, schwere Herzkrankheit, vor allem akuter Myokardinfarkt, ischämische Herzkrankheit, kongestive Herzinsuffizienz, vaskuläre Verschlusskrankheiten, vor allem Arteriosklerose, arterielle Hypertonie und Aneurysma verwendet werden.

Vorsicht ist auch geboten bei Patienten mit bekanntem oder vermutetem verlängertem QTc-Intervall, entweder Arzneimittel-induziert oder erblich bedingt (QTc >0,44 Sek). Formoterol kann selbst eine Verlängerung des QTc-Intervalls hervorrufen.

Ebenso ist Vorsicht geboten, wenn Formodual von Patienten mit Thyreotoxikose, Diabetes mellitus, Phäochromozytom und unbehandelter Hypokaliämie angewendet wird.

Durch eine Beta<sub>2</sub>-Agonisten-Behandlung kann eine potenziell schwere Hypokaliämie hervorgerufen werden. Bei schwerem Asthma ist besondere Vorsicht geboten, da diese Wirkung durch Hypoxie verstärkt werden kann. Hypokaliämie kann auch durch Begleitbehandlung mit anderen Arzneimitteln, die ihrerseits Hypokaliämie verursachen können, wie z.B.: Xanthinderivate, Steroide und Diuretika (siehe Abschnitt 4.5), verstärkt werden. Vorsicht wird auch empfohlen bei instabilem Asthma, wenn häufig Bronchodilatoren als Notfallmedikation nötig sind. Bei betroffenen Patienten wird eine Überwachung der Serumkaliumspiegel empfohlen.

Bei der Inhalation von Formoterol kann der Blutglukosespiegel ansteigen. Daher muss der Blutzuckerspiegel bei Diabetikern engmaschig überwacht werden.

Wenn eine Narkose unter Verwendung von halogenierten Anästhetika geplant ist, muss sichergestellt sein, dass Formodual mindestens 12 Stunden vor Narkosebeginn nicht mehr angewendet wird, da ein Risiko von Herzrhythmusstörungen besteht.

Wie alle inhalativen kortikosteroidhaltigen Medikamente muss auch Formodual bei Patienten mit aktiver oder inaktiver Lungentuberkulose, Mykosen und viralen Infektionen der Atemwege mit Vorsicht angewendet werden.

Es wird empfohlen, eine abrupte Beendigung der Behandlung mit Formodual zu vermeiden. Wenn Patienten die Behandlung als wirkungslos empfinden, ist eine Rücksprache mit dem behandelnden Arzt notwendig. Ein zunehmender Gebrauch von Bronchodilatoren als Notfallmedikation weist auf eine Verschlechterung der Grunderkrankung hin und macht ein Überdenken der Asthmathherapie notwendig. Eine plötzliche und zunehmende Verschlechterung der Asthma- oder der COPD-Kontrolle ist potenziell lebensbedrohlich, daher sollte der Patient dringend von einem Arzt untersucht werden. Zu überlegen ist der Bedarf einer verstärkten Behandlung mit Kortikosteroiden in inhalativer oder oraler Therapie, oder eine Behandlung mit Antibiotika, wenn eine Infektion vermutet wird.

Die Behandlung mit Formodual sollte nicht während einer Exazerbationsphase eingeleitet werden, oder wenn sich das Asthma signifikant oder akut verschlechtert. Schwerwiegende, Asthma-ähnliche Nebenwirkungen und Exazerbationen können während der Behandlung mit Formodual auftreten. Die Patienten sollten die Behandlung dennoch fortführen, aber medizinischen Rat suchen, wenn die Asthma-Symptome nach Beginn der Formodual Anwendung unkontrolliert bleiben oder sich verschlechtern.

Wie bei anderen inhalativen Arzneimitteln kann ein paradoxer Bronchospasmus auftreten, der mit stärkeren pfeifenden Atemgeräuschen und Atemnot unmittelbar nach der Dosierung verbunden ist. Dies sollte sofort mit einem schnellwirksamen inhalativen Bronchodilatator behandelt werden. In diesem Fall muss Formodual umgehend abgesetzt werden; der Patient sollte untersucht und ggf. eine andere Therapie eingeleitet werden.

Formodual sollte nicht zur Erstbehandlung von Asthma verwendet werden.

Zur Behandlung akuter Asthma-Anfälle sollten die Patienten angewiesen werden, ihren schnellwirksamen Bronchodilatator immer verfügbar zu haben, entweder Formodual (für Patienten, die Formodual als Erhaltungs- und Bedarfstherapie verwenden) oder einen separaten schnellwirksamen Bronchodilatator (für Patienten, die Formodual nur als Erhaltungstherapie verwenden).

Die Patienten sind daran zu erinnern, Formodual täglich wie verschrieben anzuwenden, auch wenn sie symptomfrei sind. Die Bedarfsinhalationen von Formodual sollten beim Auftreten von Asthmasymptomen genommen werden und sind nicht für die regelmäßige prophylaktische Anwendung, z.B. vor körperlicher Anstrengung bestimmt. Für eine solche Anwendung sollte ein separater schnellwirksamer Bronchodilatator in Betracht gezogen werden.

Sobald die Asthma-Symptome kontrolliert sind, sollte eine schrittweise Reduzierung der Formodual Dosis überlegt werden. Während die Behandlung reduziert wird, ist eine regelmäßige Überprüfung der Patienten wichtig. Die geringste wirksame Dosis von Formodual sollte verwendet werden. (siehe Abschnitt 4.2).

Systemische Wirkungen können bei jedem inhalativen Kortikosteroid auftreten, besonders bei hohen Dosen über einen langen Zeitraum. Diese Wirkungen sind jedoch viel unwahrscheinlicher unter der Inhalationsbehandlung als bei oralen Kortikosteroiden. Mögliche systemische Wirkungen sind: Cushing Syndrom, Cushingoide Eigenschaften, Nebennierensuppression, Abnahme der Knochenmineraldichte, Wachstumsverzögerungen bei Kindern und Jugendlichen, Katarakt und Glaukom und, weitaus seltener, eine Reihe an psychologischen Effekten oder Verhaltensänderungen einschließlich psychomotorischer Hyperaktivität, Schlafstörungen, Ängstlichkeit, Depression oder Aggression (besonders bei Kindern).

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

Bei Einzelgaben haben die Daten zur Pharmakokinetik (siehe Abschnitt 5.2) gezeigt, dass durch die Anwendung von Formodual mit der Inhalationshilfe AeroChamber Plus®, verglichen mit dem Standard-Inhalator, die systemische Exposition von Formoterol nicht erhöht und von Beclometason-17-monopropionat reduziert wird, während mehr unverändertes Beclometasondipropionat von der Lunge in den Körperkreislauf gelangt. Da sich aber die totale systemische Exposition von Beclometasondipropionat und dessen aktiven Metaboliten nicht verändert, ergibt sich kein erhöhtes Risiko für systemische Effekte, wenn Formodual mit der genannten Inhalationshilfe angewendet wird.

Die Behandlung von Patienten mit hohen Dosierungen inhalativer Kortikosteroide über längere Zeit kann zu einer Nebennierensuppression bis zur akuten adrenalen Krise führen. Kinder unter 16 Jahren, die mehr als die empfohlene Dosis von Beclometasondipropionat einnehmen/inhalieren könnten ein besonderes Risiko haben. Situationen, die möglicherweise eine akute Nebenniereninsuffizienz auslösen könnten, sind Traumata, Operationen, Infektionen oder eine rasche Dosisreduzierung. Die Symptome sind in der Regel vage, wie z. B. Appetitlosigkeit, Bauchschmerzen, Gewichtsverlust, Müdigkeit, Kopfschmerzen, Übelkeit, Erbrechen, Hypotonie, Bewusstseinseinschränkungen, Hypoglykämie und Krampfanfälle. Die zusätzliche Gabe von systemischen Kortikosteroiden sollte während Stresssituationen oder im Rahmen einer geplanten Operation in Erwägung gezogen werden.

Wenn es einen Anhaltspunkt dafür gibt, dass die Nebennierenfunktion durch eine frühere systemische Kortikosteroidtherapie eingeschränkt ist, sollten Patienten nur mit Vorsicht auf Formodual umgestellt werden.

Bei Patienten, die von oralen Kortikosteroiden auf eine Inhalationstherapie umgestellt werden, kann über einen längeren Zeitraum das Risiko einer eingeschränkten Funktion der Nebennieren bestehen. Für Patienten, die in der Vorgeschichte eine hoch dosierte

Kortikosteroidgabe als Notfallmedikation benötigt haben oder über längere Zeit damit behandelt wurden, oder hohe Dosen von inhalativen Kortikosteroiden erhalten haben, kann ebenfalls ein Risiko bestehen. Eine mögliche eingeschränkte Funktion der Nebennieren sollte vor allem während Stresssituationen, wie bei Notfällen oder bei einer anstehenden Operation, berücksichtigt und die zusätzliche Gabe von systemischen Kortikosteroiden in Erwägung gezogen werden. Wegen des erhöhten Risikos einer Nebennierenfunktionsstörung sollte vor geplanten operativen Eingriffen ein Spezialist hinzugezogen werden.

#### 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, sollten die Patienten darauf hingewiesen werden, nach jeder Inhalation den Mund mit Wasser auszuspülen oder zu gurgeln oder sich die Zähne zu putzen.

Formodual enthält eine geringe Menge an Ethanol (Alkohol), 7 mg pro Sprühstoß. Dies entspricht einer Menge von 0,20 mg/kg pro Dosis von zwei Sprühstößen. Bei normaler Dosierung ist diese Menge an Ethanol vernachlässigbar und stellt für den Patienten kein Risiko 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 Kortikosteroide, und Wechselwirkungen sind im Allgemeinen unwahrscheinlich. Die Möglichkeit systemischer Wirkungen bei der gleichzeitigen Anwendung starker CYP3A-

Inhibitoren (z. B. Ritonavir, Cobicistat) kann jedoch nicht ausgeschlossen werden, weshalb bei der Anwendung solcher Mittel Vorsicht geboten ist und eine entsprechende Überwachung empfohlen wird.

#### Pharmakodynamische Wechselwirkungen

Die Anwendung von Beta-Blockern (inklusive Augentropfen) sollte bei Asthma-Patienten 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, daher ist Vorsicht geboten bei der gleichzeitigen Verschreibung von Theophyllin oder anderen beta-adrenergen Arzneimitteln mit Formoterol.

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

Zusätzlich können L-Dopa, L-Thyroxin, Oxytocin und Alkohol die kardiale Toleranz gegenüber Beta-2-Sympathomimetika beeinträchtigen.

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

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

Gleichzeitige Behandlung mit Xanthinderivaten, Steroiden oder Diuretika kann einen möglichen hypokaliämischen Effekt von Beta-2-Agonisten verstärken (siehe Abschnitt 4.4). Bei Patienten, die mit Digitalisglykosiden behandelt werden, kann eine ggf. auftretende Hypokaliämie die Anfälligkeit für Arrhythmien erhöhen.

Formodual enthält eine geringe Menge von Ethanol. Es gibt ein theoretisches Potential zur Interaktion bei besonders empfindlichen Patienten, die Disulfiram oder Metronidazol einnehmen.

## **4.6 FERTILITÄT, SCHWANGERSCHAFT UND STILLZEIT**

Es gibt keine Erfahrung oder Belege zur Sicherheit des Treibmittels HFA-134a in der Schwangerschaft oder Stillzeit beim Menschen. In Studien zur Auswirkung von HFA-134a zur Reproduktionsfähigkeit und Embryonalentwicklung in Tieren zeigten sich keine relevanten Nebenwirkungen.

### **Schwangerschaft**

Es liegen keine relevanten klinischen Daten für die Anwendung von Formodual bei schwangeren Frauen vor. In Tierstudien mit einer Beclometasondipropionat –Formoterol-Kombination zeigten sich Hinweise auf Reproduktionstoxizität nach hoher systemischer Exposition (siehe Abschnitt 5.3 „Präklinische Daten zur Sicherheit“). Wegen der bekannten Wehen-hemmenden Wirkung von Beta<sub>2</sub>-Sympathomimetika ist kurz vor der Entbindung eine besondere Sorgfalt angebracht. Formoterol sollte während der Schwangerschaft und besonders am Ende der Schwangerschaft oder während der Wehen nicht zum Gebrauch empfohlen werden, es sei denn, es gibt keine andere (sicherere) etablierte Alternative.

Formodual sollte während der Schwangerschaft nur angewendet werden, wenn der erwartete Nutzen größer als das mögliche Risiko ist.

## Stillzeit

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

Obwohl keine tierexperimentellen Befunde vorliegen, ist zu erwarten, dass Beclometasondipropionat, wie andere Kortikosteroide, in die Muttermilch übergeht.

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

Die Anwendung von Formodual bei stillenden Müttern sollte daher nur in Betracht gezogen werden, wenn der erwartete Nutzen größer als das mögliche Risiko ist.

## 4.7 AUSWIRKUNGEN AUF DIE VERKEHRSTÜCHTIGKEIT UND DIE FÄHIGKEIT ZUM BEDIENEN VON MASCHINEN

Ein Einfluss von Formodual auf die Verkehrstüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen ist unwahrscheinlich.

## 4.8 NEBENWIRKUNGEN

Da Formodual Beclometasondipropionat und Formoterolfumarat--Dihydrat enthält, können die für jede der Substanzen bekannten Nebenwirkungen in gleicher Art und Weise auftreten. Es gibt keine Hinweise auf zusätzliche Nebenwirkungen nach gleichzeitiger Verabreichung der beiden Substanzen.

Unerwünschte Wirkungen, die mit der Anwendung der fixen Kombination (Formodual) von Beclometasondipropionat und Formoterol, als auch der einzelnen Wirkstoffe in Verbindung gebracht werden, sind im Folgenden aufgeführt, geordnet nach Organsystemklassen.

Die Häufigkeiten sind wie folgt definiert:

sehr häufig ( $\geq 1/10$ ),

häufig ( $\geq 1/100$  und  $< 1/10$ ),

gelegentlich ( $\geq 1/1.000$  und  $< 1/100$ ),

selten ( $\geq 1/10.000$  und  $< 1/1.000$ ),

und sehr selten ( $\leq 1/10.000$ ).

Häufige und gelegentliche Nebenwirkungen wurden aus den Daten klinischer Studien mit Asthma- und COPD-Patienten abgeleitet.

Organsystemklasse	Nebenwirkung	Häufigkeit
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Pharyngitis, orale Candidiasis, Pneumonie* (bei COPD-Patienten)	Häufig
	Influenza, orale Pilzinfektion, Oropharyngeale Candidamykose, Ösophagus-Candidamykose, Vulvovaginale Candidamykose, Gastroenteritis, Sinusitis, Rhinitis	Gelegentlich

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Granulozytopenie	Gelegentlich
	Thrombozytopenie	Sehr selten
Erkrankungen des Immunsystems	Allergische Dermatitis	Gelegentlich
	Überempfindlichkeitsreaktionen, inklusive Erythema, Ödeme der Lippen, des Gesichts, der Augen und des Rachens	Sehr selten
Endokrine Erkrankungen	Nebennierensuppression	Sehr selten
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Hypokaliämie, Hyperglykämie	Gelegentlich
Psychiatrische Erkrankungen	Ruhelosigkeit	Gelegentlich
	Psychomotorische Hyperaktivität, Schlafstörungen, Ängstlichkeit, Depression, Aggression, Verhaltensänderung (vor allem bei Kindern)	Nicht bekannt
Erkrankungen des Nervensystems	Kopfschmerzen	Häufig
	Tremor, Benommenheit	Gelegentlich
Augenerkrankungen	Glaukoma, Katarakt	Sehr selten
	Verschwommenes Sehen (siehe auch Abschnitt 4.4)	Nicht bekannt
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	Otosalpingitis	Gelegentlich
Herzerkrankungen	Palpitationen, Verlängerung des Frequenz-korrigierten QT-Intervalls, EKG-Veränderungen, Tachykardie, Tachyarrhythmie, Vorhofflimmern*	Gelegentlich
	Ventrikuläre Extrasystolen, Angina pectoris	Selten
Gefäßerkrankungen	Hyperämie, Flush	Gelegentlich
Erkrankungen der	Dysphonie	Häufig

Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Husten, produktiver Husten, Rachenreizung, Asthma-Anfall	Gelegentlich
	Paradoxer Bronchospasmus	Selten
	Dyspnoe, Verschlechterung des Asthmas	Sehr selten
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Diarrhoe, Mundtrockenheit, Dyspepsie, Dysphagie, Brennen der Lippen, Nausea, Dysgeusia	Gelegentlich
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	Pruritus, Exanthem, Hyperhidrosis, Urtikaria	Gelegentlich
	Angioödem	Selten
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	Muskelkrämpfe, Myalgie	Gelegentlich
	Wachstumsverzögerung bei Kindern und Jugendlichen	Sehr selten
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	Nephritis	Selten
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Periphere Ödeme	Sehr selten
Untersuchungen	Erhöhung von: C-reaktivem Protein, Thrombozytenzahl, freien Fettsäuren, Insulinspiegel, Ketonkörper im Blut Verringerung des Cortisolspiegels im Blut*	Gelegentlich
	Erhöhung des Blutdrucks, Senkung des Blutdrucks	Selten
	Verringerung der Knochendichte	Sehr selten

\* Ein nicht schwerwiegender Fall einer Pneumonie wurde bei einem mit Formodual behandelten Patienten in einer klinischen Schlüsselstudie mit COPD-Patienten berichtet. Andere Nebenwirkungen, die in einer klinischen COPD-Studie beobachtet wurden, waren: Verringerung des Cortisolspiegels im Blut und Vorhofflimmern.

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

Unter den beobachteten Nebenwirkungen treten typischerweise folgende unter Formoterol auf:

Hypokaliämie, Kopfschmerzen, Tremor, Palpitationen, Husten, Muskelkrämpfe und Verlängerung des QTc-Intervalls.

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

Dysphonie und Candidamykose können erleichtert werden durch Gurgeln oder Ausspülen des Mundes mit Wasser oder durch Zähneputzen nach Anwendung des Arzneimittels. Symptomatische Candidamykose kann durch topische Antipilztherapie behandelt werden, solange die Formodual Therapie fortgeführt 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 Glaukom (siehe Abschnitt 4.4).

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

### **Kinder und Jugendliche**

In einer 12-wöchigen Studie mit jugendlichen Asthmapatienten zeigte das Sicherheitsprofil von Formodual keine Unterschiede zum Sicherheitsprofil einer Monotherapie mit Beclometasondipropionat.

Die nur für Studienzwecke bei Kindern eingesetzte Formulierung von Formodual 50/6 Mikrogramm Beclometasondipropionat und Formoterolfumarat pro Sprühstoß, verabreicht über einen Zeitraum von 12 Wochen an asthmatische Kinder im Alter von 5 bis 11 Jahren, zeigte ein ähnliches Sicherheitsprofil wie die zugelassenen und vermarkteten Einzelkomponenten.

Die gleiche pädiatrische Formulierung Formodual 50/6 Mikrogramm, die Kindern im Alter von 5 bis 11 Jahren über einen Zeitraum von 2 Wochen verabreicht wurde, zeigte jedoch keine Nichtunterlegenheit im Vergleich zu den freien vermarkteten Komponenten Formoterolfumarat und Beclometasondipropionat hinsichtlich der Beeinflussung der Wachstumsraten des Unterschenkels.

#### **Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen**

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das nationale Meldesystem anzuzeigen.

Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen

Traisengasse 5

1200 WIEN

ÖSTERREICH

Fax: + 43 (0) 50 555 36207

Website: <http://www.basg.gv.at/>

## 4.9 ÜBERDOSIERUNG

Bei Asthmapatienten wurden bis zu zwölf kumulative Sprühstöße von Formodual (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 kann zu den für beta-2-adrenerge Agonisten typischen Wirkungen führen, wie: Übelkeit, Erbrechen, Kopfschmerzen, Tremor, Schläfrigkeit, Palpitationen, Tachykardie, ventrikuläre Arrhythmien, Verlängerung des QTc-Intervalls, metabolischer Azidose, Hypokaliämie, Hyperglykämie.

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

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

Chronische Überdosierung mit inhalativem Beclometasondipropionat: Risiko der Nebennierensuppression (siehe Abschnitt 4.4). Gegebenenfalls ist eine Überwachung der Nebennierenreserve erforderlich. Die Behandlung sollte mit einer Dosierung fortgesetzt werden, die eine ausreichende Kontrolle der Asthmasymptome gewährleistet.

## 5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

### 5.1 PHARMAKODYNAMISCHE EIGENSCHAFTEN

Pharmakotherapeutische Gruppe: Mittel bei obstruktiven Atemwegserkrankungen: Inhalative Sympathomimetika.

#### **ATC-Code: R03 AK08**

#### Wirkungsmechanismus und pharmakodynamische Wirkungen

Formodual enthält Beclometasondipropionat und Formoterol, die unterschiedliche Wirkweisen haben. Eine Gemeinsamkeit mit anderen Kombinationen von inhalativen Kortikosteroiden und Beta-2-Agonisten ist, dass sie bei der Verminderung der Asthmaexazerbation additiv wirken.

#### **Beclometasondipropionat**

Das Kortikosteroid Beclometasondipropionat hat bei inhalativer Anwendung in den empfohlenen Dosierungen eine glukokortikoide, entzündungshemmende Wirkung in der

Lunge. Hieraus resultiert eine Abnahme der Asthmasymptome und -exazerbationen, mit weniger Nebenwirkungen als bei einer systemischen Kortikosteroidtherapie.

### **Formoterol**

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

### **ASTHMA**

#### Klinische Wirksamkeit der Erhaltungstherapie mit Formodual

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 Formodual auf die Lungenfunktion mindestens gleich wie die Wirkung einer freien Kombination von Beclometasondipropionat und Formoterol und stärker als die von Beclometasondipropionat allein.

#### Klinische Wirksamkeit der Erhaltungs- und Bedarfstherapie mit Formodual

In einer 48-wöchigen Parallelgruppen-Studie mit 1701 Asthmapatienten wurde die Wirksamkeit von Formodual als Erhaltungs- (1 Inhalation zweimal täglich) und Bedarfstherapie (bis zu insgesamt 8 Inhalationen täglich) verglichen mit Formodual als Erhaltungstherapie (1 Inhalation zweimal täglich) plus Salbutamol als Bedarfstherapie bei erwachsenen Patienten mit unkontrolliertem moderatem bis schwerem Asthma. Die Ergebnisse zeigten, dass Formodual als Erhaltungs- und Bedarfstherapie die Zeit bis zum ersten Auftreten einer Exazerbation (\*) im Vergleich zu Formodual 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 Patienten 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 Formodual Erhaltungs- und Bedarfstherapie-Gruppe wurde eine klinisch bedeutsame Verbesserung bei der Asthma-Kontrolle erreicht. Die durchschnittliche Anzahl an Inhalationen der Bedarfsmedikation pro Tag und der Anteil der Patienten, die die Bedarfsmedikation anwendeten, nahmen in beiden Gruppen gleichermaßen ab.

\*Hinweis: schwere Exazerbationen wurden definiert als eine Verschlechterung des Asthmas, die zu einer Krankenhauseinweisung oder einer Behandlung in der Notaufnahme führte, oder eine Behandlung mit systemischen Steroiden über mehr als 3 Tage erforderte.

In einer weiteren klinischen Studie, in der bei Asthmapatienten eine Bronchoprovokation mit Metacholin durchgeführt wurde, erzielte eine Einzeldosis Formodual 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 zeigte Formodual 100/6 Mikrogramm keine Überlegenheit zur Monotherapie mit Beclometasondipropionat, weder hinsichtlich der Lungenfunktionsparameter (primärer Endpunkt: Änderung im morgendlichen Vordosis-PEF-Wert gegenüber dem Ausgangswert), noch auf sekundäre Wirksamkeitsendpunkte oder klinische Parameter.

Der bronchodilatatorische Effekt einer einzigen Dosis der nur für Studienzwecke bei Kindern eingesetzten Formulierung Formodual 50/6 Mikrogramm Beclometasondipropionat und Formoterolfumarat pro Sprühstoß, die mit der AeroChamber Plus® asthmatischen Kindern im Alter von 5 bis 11 Jahren verabreicht wurde, wurde im Vergleich zur freien Kombination der vermarkteten Einzelkomponenten Formoterolfumarat und Beclometasondipropionat evaluiert. Die Nichtunterlegenheit von Formodual 50/6 gegenüber der freien Kombination wurde hinsichtlich des durchschnittlichen FEV<sub>1</sub> demonstriert, welches für 12 Stunden nach morgendlicher Verabreichung evaluiert wurde. Die untere Vertrauensgrenze des 95% Konfidenzintervalls der angepassten Mittelwertsdifferenz war -0,047 L und somit größer als die vorgeplante Grenze der Nichtunterlegenheit von -0,1 L.

Die pädiatrische Formodual Formulierung 50/6 Mikrogramm pro Sprühstoß verabreicht mit AeroChamber Plus® an asthmatische Kinder im Alter von 5 bis 11 Jahren über einen 12-wöchigen Behandlungszeitraum zeigte keine Überlegenheit gegenüber einer Monotherapie mit Beclometasondipropionat und konnte gegenüber einer freien Kombination von Beclometasondipropionat und Formoterolfumarat keine Nichtunterlegenheit hinsichtlich der Lungenfunktionsparameter (primärer Endpunkt: Änderung im morgendlichen Prä-Dosis-FEV<sub>1</sub>-Wert) zeigen.

## **COPD**

In zwei Studien über 48 Wochen wurde die Wirkung auf Lungenfunktion und Exazerbationsrate (definiert als orale Steroidzyklen und/oder Antibiotikazyklen und/oder Hospitalisierung) bei Patienten mit schwerer COPD (30% < FEV<sub>1</sub>% < 50%) untersucht.

In einer Schlüsselstudie zeigte sich eine signifikante Verbesserung der Lungenfunktion (primärer Endpunkt Änderung des Vordosis FEV<sub>1</sub>) verglichen mit Formoterol nach 12-wöchiger Therapie (berichtigte mittlere Differenz zwischen Formodual und Formoterol: 69 ml) wie auch bei jeder klinischen Visite während der gesamten Behandlungsdauer (48 Wochen). Die Studie zeigte, dass mit Formodual die mittlere Anzahl an Exazerbationen (Exazerbationsrate co-primärer Endpunkt) pro Patient/pro Jahr statistisch signifikant versus der Formoterolgruppe reduziert wurde (berichtigte mittlere Rate 0,80 verglichen mit 1,12 in der Formoterol-Gruppe, berichtigtes Verhältnis 0,72, p<0,001), während eines 48-wöchigen Behandlungszeitraums mit insgesamt 1199 Patienten mit schwerer COPD. Zusätzlich verlängerte Formodual verglichen mit Formoterol statistisch signifikant die Zeit bis zum Auftreten der ersten Exazerbation. Die Überlegenheit von Formodual gegenüber Formoterol wurde auch in Bezug auf die Exazerbationsrate in Untergruppen von Patienten mit Tiotropiumbromid als Komedikation (ca. 50% in jedem Behandlungsarm) bestätigt.

Die andere Schlüsselstudie (dreiarmlige, randomisierte Parallelgruppenstudie) mit 718 Patienten bestätigte die Überlegenheit der Formodual- gegenüber der Formoterol-Therapie in Bezug auf Veränderung der Vordosis FEV<sub>1</sub> am Ende der Behandlung (48 Wochen) und zeigte die Nicht-Unterlegenheit von Formodual verglichen mit einer fixen Dosiskombination von Budesonid/Formoterol bezogen auf den gleichen Parameter.

## 5.2 PHARMAKOKINETISCHE EIGENSCHAFTEN

Die systemische Exposition gegenüber den beiden Wirkstoffen Beclometasondipropionat und Formoterol wurde in der fixen Kombination Formodual in einer klinischen Studie mit den jeweiligen Einzelkomponenten verglichen.

In einer pharmakokinetischen Studie, durchgeführt bei gesunden Probanden, die mit einer einzelnen Dosis der fixen Kombination Formodual (4 Sprühstöße mit 100/6 Mikrogramm) oder einer einzelnen Dosis von Beclometasondipropionat CFC (4 Sprühstöße mit 250 Mikrogramm) und Formoterol HFA (4 Sprühstöße mit 6 Mikrogramm) behandelt wurden, war die Fläche unter der Kurve (AUC) bzw. die maximale Plasmakonzentration des aktiven Hauptmetaboliten von Beclometasondipropionat (Beclometason-17-Monopropionat) nach Gabe der fixen Kombination um 35% und 19% geringer als bei der nicht- extrafeinen Beclometasondipropionat CFC Formulierung, jedoch war die Resorptionsgeschwindigkeit (0,5 zu 2h) der fixen Kombination im Vergleich mit der Anwendung von nicht-extrafeinem Beclometasondipropionat CFC alleine erhöht.

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

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

Die Verwendung der AeroChamber Plus® Inhalationshilfe erhöhte die Abgabe des aktiven Beclometasondipropionat-Metaboliten (Beclometason-17-monopropionat) und von Formoterol in der Lunge um 41% beziehungsweise um 45%, verglichen mit der Verwendung eines herkömmlichen Inhalators in einer Studie mit gesunden Freiwilligen. Die totale systemische Exposition von Formoterol blieb unverändert, während sie von Beclometason-17-monopropionat um 10% reduziert und von unverändertem Beclometason-dipropionat erhöht wurde.

Eine Lungendepositionsstudie durchgeführt an stabilen COPD-Patienten, gesunden Freiwilligen und Asthmapatienten zeigte, dass durchschnittlich 33% der nominalen Dosis in der Lunge eines COPD-Patienten deponiert wird, verglichen mit 34% bei gesunden Probanden und 31% bei Asthmapatienten. Die Plasma-Exposition von Beclometason-17-monopropionat und Formoterol war über alle drei Gruppen vergleichbar während der Inhalation nachfolgenden 24 Stunden. Die Gesamtexposition von Beclometasondipropionat war höher bei COPD-Patienten verglichen mit der Exposition bei Asthmapatienten und gesunden Freiwilligen.

### **Kinder und Jugendliche**

#### Jugendliche

In einer pharmakokinetischen Studie mit Einzeldosen (4 Sprühstöße mit 100/6 Mikrogramm) zeigte Formodual keine Bioäquivalenz zu einer freien Kombination mit extrafeinem Beclometasondipropionat und Formoterol, wenn es asthmatischen Jugendlichen im Alter von 12 bis 17 Jahren gegeben wurde. Dieses Resultat war unabhängig davon, ob eine Inhalationshilfe (AeroChamber Plus®) verwendet wurde oder nicht.

Wenn keine Inhalationshilfe verwendet wurde, deuten die verfügbaren Daten im Vergleich zu einer freien Kombination auf eine geringere Plasmaspitzenkonzentration der inhalierten Kortikosteroidkomponente von Formodual hin (Verhältnisse des geometrischen Mittels für  $C_{max}$  von Beclometason-17-monopropionat [B17MP] 84,38%, 90% CI 70,22; 101,38).

Wurde Formodual mit einer Inhalationshilfe verwendet, war die Plasmaspitzenkonzentration von Formoterol um etwa 68% erhöht im Vergleich mit der freien Kombination (Verhältnisse des geometrischen Mittels für  $C_{max}$  168,41, 90% CI 138,2; 205,2). Die klinische Signifikanz dieser Unterschiede im Falle einer dauerhaften Anwendung ist nicht bekannt.

Die Gesamtexposition von Formoterol ( $AUC_{0-t}$ ) war gleichwertig zu jener der freien Kombination, unabhängig davon, ob eine Inhalationshilfe verwendet wurde oder nicht. Für Beclometason-17-monopropionat konnte nur eine Äquivalenz gezeigt werden, wenn keine Inhalationshilfe verwendet wurde, wohingegen mit Gebrauch der Inhalationshilfe das Konfidenzintervall (90% CI der  $AUC_{0-t}$ ) leicht außerhalb des Äquivalenzintervalls lag (Verhältnisse des geometrischen Mittels 89,63%, CI 79,93%; 100,50).

Formodual 100/6, das ohne Inhalationshilfe bei Jugendlichen verwendet wurde, führte zu einer niedrigeren Gesamtexposition ( $AUC_{0-t}$ ) von Beclometason-17-Monopropionat – oder einer äquivalenten von Formoterol – im Vergleich zu der Gesamtexposition bei Erwachsenen. Außerdem waren die durchschnittlichen Plasmaspitzenkonzentrationen ( $C_{max}$ ) für beide Substanzen bei Jugendlichen niedriger als bei Erwachsenen.

#### Kinder

In einer pharmakokinetischen Studie zur einmaligen Dosierung war die nur für Studienzwecke bei Kindern eingesetzte Formulierung Formodual 50/6 Mikrogramm pro Sprühstoß, die mit einer Inhalationshilfe 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 Plasmaspitzenkonzentration der inhalierten Kortikosteroidkomponente von Formodual 50/6 im Vergleich zur freien Kombination (Verhältnisse des geometrischen Mittels für Beclometason-17-monopropionat  $AUC_{0-t}$ : 81%, 90% CI 69,7; 94,8;  $C_{max}$ : 82%, 90% CI 70,1; 94,7). Die Gesamtexposition von Formoterol ( $AUC_{0-t}$ ) war äquivalent zu jener der freien Kombination, wohingegen  $C_{max}$  von Formodual 50/6 im Vergleich zur freien Kombination geringfügig niedriger war (Verhältnisse des geometrischen Mittels 92%, 90% CI 78;108).

#### **Beclometasondipropionat**

Beclometasondipropionat ist ein Prodrug mit schwacher Bindungsaffinität für den Glukokortikoid-Rezeptor und wird über Esterasen zum aktiven Metaboliten Beclometason-17-Monopropionat, das eine stärkere topische entzündungshemmende Wirkung verglichen mit der Prodrug Beclometasondipropionat hat, hydrolysiert.

#### **Resorption, Verteilung und Biotransformation**

Inhaliertes Beclometasondipropionat wird rasch über die Lungen resorbiert. Vor der Resorption findet eine weitestgehende Umwandlung durch Esterasen, die in fast allen Geweben vorkommen, zu seinem Hauptmetaboliten Beclometason-17-Monopropionat statt. Die systemische Verfügbarkeit von Beclometason-17-Monopropionat resultiert aus der Lunge (36 %) und aus einer gastrointestinalen Resorption der verschluckten Dosis. Die Bioverfügbarkeit von verschlucktem Beclometasondipropionat ist jedoch

vernachlässigbar, aber die präsystemische Umwandlung zu Beclometason-17-Monopropionat führt zu einer Resorption von 41 % der Dosis als aktivem 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 unverändertes Beclometasondipropionat bzw. Beclometason-17-Monopropionat.

Nach intravenöser Gabe ist die Disposition von Beclometasondipropionat und seines aktiven Metaboliten durch eine hohe Plasmaclearance (150 bzw. 120 L/Stunde) bei kleinem Verteilungsvolumen im Steady-State für Beclometasondipropionat (20 Liter) und größerer Gewebeverteilung für seinen aktiven Metaboliten (424 Liter) charakterisiert.

Die Plasmaproteinbindung ist mäßig hoch.

### **Elimination**

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

### **Risikogruppen**

Die Pharmakokinetik von Beclometasondipropionat wurde in Patienten mit beeinträchtigter Nieren-, oder Leberfunktion nicht untersucht; da aber Beclometasondipropionat sehr rasch über Esterasen, die sich in der Darmflüssigkeit, dem Serum, den Lungen und der Leber befinden, zu den stärker polaren Produkten Beclometason-21-Monopropionat, Beclometason-17-Monopropionat und Beclometason abgebaut wird, ist durch eine beeinträchtigte Leberfunktion keine Veränderung der Pharmakokinetik und des Sicherheitsprofils von Beclometasondipropionat zu erwarten.

Weder Beclometasondipropionat noch seine Metaboliten konnten im Urin nachgewiesen werden. Daher ist bei Patienten mit Nierenfunktionsstörung nicht mit einer erhöhten systemischen Exposition zu rechnen.

### **Formoterol**

#### **Resorption und Verteilung**

Nach Inhalation wird Formoterol sowohl aus den Lungen als auch vom Gastrointestinaltrakt resorbiert. Der Anteil einer inhalierten Dosis, der nach Verabreichung mit einem Dosieraerosol geschluckt wird, kann zwischen 60% und 90 % betragen. Mindestens 65 % des verschluckten Anteils werden vom Gastrointestinaltrakt resorbiert. Maximale Plasmakonzentrationen der unveränderten Substanz treten innerhalb von einer halben bis einer Stunde nach oraler Gabe auf. Die Plasmaproteinbindung von Formoterol beträgt 61–64 %, wobei 34 % an Albumin gebunden sind. Eine Sättigung der Bindung innerhalb des Konzentrationsbereichs therapeutischer Dosen trat nicht auf. Die Eliminationshalbwertszeit nach oraler Verabreichung beträgt 2-3 Stunden. Nach Inhalation von 12 bis 96 µg Formoterolfumarat zeigt die Resorption von Formoterol einen linearen Verlauf.

#### **Biotransformation**

Formoterol wird weitgehend metabolisiert, überwiegend durch die direkte Konjugation an der phenolischen Hydroxylgruppe. Das Glukuronsäurekonjugat ist nicht aktiv. Der zweite Hauptabbauweg ist die O-Demethylierung mit nachfolgender Konjugation an der phenolischen 2'-Hydroxylgruppe. Die Cytochrom-P450-Isoenzyme CYP2D6, CYP2C19

und CYP2C9 sind an der O-Demethylierung von Formoterol beteiligt. Die Leber scheint der primäre Abbauort zu sein. Formoterol hemmt die CYP450-Enzyme in therapeutisch relevanten Konzentrationen nicht.

### **Elimination**

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

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

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

### **Risikogruppen**

Leber-/Niereninsuffizienz: Die Pharmakokinetik von Formoterol wurde bei Patienten mit Leber- oder Niereninsuffizienz nicht untersucht, jedoch ist eine erhöhte Exposition bei Patienten mit schwerer Leberzirrhose zu erwarten, da Formoterol primär durch hepatische Biotransformation ausgeschieden wird.

## **5.3 PRÄKLINISCHE DATEN ZUR SICHERHEIT**

Die Toxizität, die in Tierstudien mit Beclometasondipropionat und Formoterol, als Kombination oder einzeln verabreicht, beobachtet wurde, bestand hauptsächlich in übersteigerten pharmakologischen Effekten. Sie hängen mit der immunsuppressiven Aktivität von Beclometasondipropionat und den bekannten kardiovaskulären Effekten von Formoterol zusammen, die sich hauptsächlich bei Hunden zeigen. Nach Verabreichung der Kombination wurde weder eine erhöhte Toxizität beobachtet noch traten unerwartete Ergebnisse auf.

In Reproduktionsstudien bei Ratten traten Dosis-abhängige Effekte auf. Die Kombination wurde mit reduzierter weiblicher Fertilität und embryofetaler Toxizität in Verbindung gebracht. Kortikosteroide in hohen Dosierungen können bei trächtigen Tieren zu Abnormalitäten bei der fetalen Entwicklung einschließlich Gaumenspalte und intrauteriner Wachstumsverzögerung führen und es ist wahrscheinlich, dass dieser Effekt der Beclometasondipropionat/Formoterol-Kombination auf das Beclometasondipropionat zurückzuführen ist. Diese Auswirkungen zeigten sich nur nach hoher systemischer Exposition gegenüber dem aktiven Metaboliten Beclometason-17-Monopropionat (200-fach höher als der erwartete Plasmalevel bei Patienten). In Tierstudien wurde zusätzlich eine Verlängerung der Tragzeit und der Geburtsdauer beobachtet, ein Effekt, der der bekanntermaßen Wehenhemmenden Wirkung von Beta-2-Sympathomimetika zuordenbar ist. Diese Auswirkungen wurden bei Muttertieren mit einem geringeren Formoterol-Plasmaspiegel beobachtet, als bei mit Formodual behandelten Patienten erwartet wird.

Genotoxizitätsstudien, die mit der Kombination aus Beclometasondipropionat und Formoterol durchgeführt wurden, zeigten kein mutagenes Potential. Mit der vorgeschlagenen Kombination wurden keine Kanzerogenitätsstudien durchgeführt. Die Daten, die für die einzelnen Bestandteile vorliegen, weisen nicht auf ein mögliches Kanzerogenitätsrisiko beim Menschen hin.

Präklinische Daten über das CFC-freie Treibmittel HFA-134a zeigen keine speziellen Gefahren für den Menschen basierend auf konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie, Toxizität bei mehrmaliger Verabreichung, Genotoxizität, kanzerogenem Potential und Reproduktionstoxizität.

## **6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN**

### **6.1 LISTE DER SONSTIGEN BESTANDTEILE**

Norfluran (HFA-134a)  
Ethanol wasserfrei  
Salzsäure

### **6.2 INKOMPATIBILITÄTEN**

Nicht zutreffend

### **6.3 DAUER DER HALTBARKEIT**

21 Monate

### **6.4 BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG**

Einzelpackung mit 120 oder 180 Sprühstößen:

Bis zur Abgabe an den Patienten:

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

Nach der Abgabe:

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

Bündelpackung mit 120 Sprühstößen:

Vor dem ersten Gebrauch:

Im Kühlschrank lagern (2-8°C).

Nach dem ersten Gebrauch: Nicht über 25 °C für nicht länger als 3 Monate lagern.

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

### **6.5 ART UND INHALT DES BEHÄLTNISSES**

Die Inhalationslösung befindet sich in einem Druckbehältnis aus beschichtetem Aluminium, versiegelt mit einem Dosierventil, eingepasst in ein Behältnis aus Kunststoff (Polypropylen) mit angeschlossenen Mundstück und einer Schutzkappe aus Kunststoff.

Jede Packung enthält:

1 Druckbehältnis mit 120 Sprühstößen oder

2 Druckbehältnisse mit 120 Sprühstößen oder

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:

Schreiben Sie das Datum der Abgabe an den Patienten auf die Packung.

Es ist darauf zu achten, dass zwischen Abgabedatum und aufgedrucktem Verfallsdatum ein Zeitraum von mindestens 3 Monaten liegt.

#### **7. INHABER DER ZULASSUNG**

Chiesi Pharmaceuticals GmbH, 1010 Wien, Österreich

#### **8. ZULASSUNGSNUMMER**

Z.Nr.: 1-27003

#### **9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG**

Datum der Erteilung der Zulassung: 04.05.2007

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 14.07.2011

#### **10. STAND DER INFORMATION**

Oktober 2023

##### **VERSCHREIBUNGSPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT**

Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten