

**1. Bezeichnung des Arzneimittels**

Foradil® Spray FCKW-frei 12 Mikrogramm Druckgasinhalation, Lösung

**2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung**

Jeder Sprühstoß enthält 12 Mikrogramm Formoterolfumarat-Dihydrat (Ph.Eur.). Dies entspricht einer über das Mundstück abgegebenen Menge von 10,1 Mikrogramm.

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

**3. Darreichungsform**

Druckgasinhalation, Lösung.

**4. Klinische Angaben****4.1 Anwendungsgebiete**

Zur symptomatischen Langzeitbehandlung des persistierenden, mittelschweren bis schweren Asthma bronchiale bei Patienten, die eine regelmäßige bronchialerweiternde Therapie benötigen in Verbindung mit einer entzündungshemmenden Dauertherapie (inhalative und/oder orale Glukokortikoide).

Die Behandlung mit Glukokortikoiden ist regelmäßig weiterzuführen.

Foradil Spray FCKW-frei ist ebenfalls angezeigt zur Erleichterung der bronchialobstruktiven Symptome bei Patienten mit chronisch-obstruktiver Atemwegserkrankung (COPD).

**4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung**

Die Dosierung richtet sich nach Art und Schwere der Erkrankung.

Für Erwachsene, einschließlich älterer Patienten, sowie Jugendliche ab 12 Jahren gelten folgende Empfehlungen:

*Asthma bronchiale*

**Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren:**

In der Regel morgens und abends je 1 Sprühstoß (entspricht 24 Mikrogramm Formoterolfumarat-Dihydrat pro Tag). In schweren Fällen maximal bis zu 2 Sprühstöße morgens und abends (entspricht 48 Mikrogramm Formoterolfumarat-Dihydrat pro Tag).

Die maximale Tagesdosis beträgt 4 Sprühstöße (entspricht 48 Mikrogramm Formoterolfumarat-Dihydrat).

Zur Erleichterung der dem Patienten bekannten Symptome können, falls erforderlich, 1 bis 2 zusätzliche Inhalationen angewendet werden. Als Einzeldosis dürfen nicht mehr als 3 Inhalationen nacheinander appliziert werden. Die empfohlene maximale Tagesdosis von 4 Inhalationen (48 Mikrogramm) darf nicht überschritten werden. Häufigere Inhalationen, d. h. mehr als zweimal täglich und/oder an mehr als 2 Tagen pro Woche, die oberhalb der Erhaltungsdosis liegen, sind jedoch Anzeichen einer nicht optimalen Asthmakontrolle, und die Behandlung sollte neu überdacht werden.

**Kinder im Alter von 5 bis 11 Jahren:**

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Foradil Spray FCKW-frei bei Kindern im Alter von

5 bis 11 Jahren ist noch nicht nachgewiesen, weshalb Foradil Spray FCKW-frei bis zum Vorliegen umfangreicher Erfahrungen bei Kindern im Alter von 5 bis 11 Jahren nicht angewendet werden sollte.

Chronisch-obstruktive Atemwegserkrankung (COPD)

**Erwachsene ab 18 Jahren:**

In der Regel 1 Sprühstoß zweimal täglich (ein Sprühstoß morgens und einer abends, 24 Mikrogramm Formoterolfumarat-Dihydrat pro Tag).

Für den regelmäßigen Gebrauch sollte die Tagesdosis zwei Sprühstöße nicht überschreiten. Zur Erleichterung der Symptome können, falls erforderlich, zusätzliche Inhalationen, die über die reguläre Therapie hinausgehen, bis zu einer maximalen Tagesdosis von 4 Sprühstößen (reguläre plus erforderliche Dosis) angewendet werden.

Als Einzeldosis sollten nicht mehr als 2 Sprühstöße inhaliert werden.

Patienten sollten das Druckbehältnis nicht länger als 3 Monate nach dem Datum der Abgabe durch den Apotheker verwenden (siehe Abschnitt 6.4).

Trotz des raschen Wirkungseintritts von Foradil Spray FCKW-frei ist dieser langwirksame inhalative Bronchodilatator für die bronchodilatatorische Erhaltungstherapie vorgesehen.

Foradil Spray FCKW-frei ist nicht für die Linderung akuter Asthmaanfälle gedacht.

Im Falle eines akuten Anfalls ist ein schnellwirkender Beta<sub>2</sub>-Agonist einzusetzen.

Patienten sollte empfohlen werden, nicht ihre Steroidtherapie abzusetzen oder zu ändern, wenn die Behandlung mit Foradil Spray FCKW-frei begonnen wird.

Wenn die Symptome persistieren oder schlimmer werden oder wenn mit der empfohlenen Foradil Spray FCKW-frei-Dosis keine Symptomkontrolle (Aufrechterhaltung einer wirksamen Linderung) erreicht werden kann, dann ist dies in der Regel ein Hinweis auf eine Verschlimmerung der Grunderkrankung.

Nieren- und Leberfunktionsstörungen

Prinzipiell besteht kein Grund für eine Anpassung der Foradil Spray FCKW-frei-Dosis bei Patienten mit Nieren- oder Leberfunktionsstörungen. Es liegen jedoch keine klinischen Daten vor, die eine Anwendung bei diesen Patientengruppen stützen.

Ältere Patienten (über 65 Jahre)

Die Pharmakokinetik von Formoterol wurde bei älteren Patienten nicht untersucht. Die vorhandenen Daten von älteren Patienten aus klinischen Prüfungen lassen nicht darauf schließen, dass die Dosis sich von der anderer Erwachsener unterscheiden sollte.

Anleitung zur Anwendung

Um die ordnungsgemäße Anwendung des Medikaments sicherzustellen, sollte ein Arzt oder eine andere medizinische Fachkraft dem Patienten zeigen, wie der Inhalator benutzt wird.

Vor der ersten Inbetriebnahme des Inhalators sowie nach Nichtgebrauch über 3 oder mehr Tage sollte ein Sprühstoß in die Luft abgegeben werden, um eine einwandfreie Funktion zu gewährleisten. Die Inhalation

sollte nach Möglichkeit aufrecht im Stehen oder Sitzen erfolgen.

1. Die Schutzkappe vom Mundstück entfernen.
2. So tief wie möglich ausatmen.
3. Das Druckbehältnis senkrecht mit dem Behälterboden nach oben halten und das Mundstück mit den Lippen umschließen.
4. Tief durch den Mund einatmen und gleichzeitig auf den oberen Teil des Inhalators drücken, um einen Sprühstoß freizusetzen.
5. Den Atem so lange wie ohne Anstrengung möglich anhalten und anschließend den Inhalator aus dem Mund nehmen.

Falls ein weiterer Sprühstoß inhaliert werden soll, den Inhalator etwa eine halbe Minute in aufrechter Position halten und anschließend die Schritte 2 bis 5 wiederholen.

Nach Anwendung die Schutzkappe aufsetzen.

WICHTIG: die Schritte 2 bis 4 nicht überhastet vornehmen.

Sollte ein Teil des Gases vom oberen Teil des Inhalators oder seitlich aus dem Mund entweichen, sollte erneut mit Schritt 2 begonnen werden.

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 fixiert.

Die Anwendung eines Inhalationshilfsmittels (Spacer) wird normalerweise für Patienten empfohlen, die Schwierigkeiten dabei haben, Atmung und Drücken des Inhalators zu koordinieren; es liegen jedoch keine klinischen Daten für Foradil Spray FCKW-frei mit Spacern vor.

**4.3 Gegenanzeigen**

Bekannte Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile des Arzneimittels.

**4.4 Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung**

Foradil Spray FCKW-frei sollte nicht zur Erstbehandlung von Asthma verwendet werden. (Es ist dafür nicht ausreichend.)

Asthmapatienten, die eine Therapie mit langwirksamen Beta<sub>2</sub>-Agonisten benötigen, sollten zur optimalen Erhaltung der antiinflammatorischen Wirkung auch eine Kortikosteroidtherapie erhalten. Die Patienten müssen angewiesen werden, ihre antiinflammatorische Therapie nach dem Beginn der Anwendung von Formoterol fortzuführen, selbst, wenn ihre Symptome abnehmen. Sollten weiterhin Symptome bestehen oder sollte die Behandlung mit Beta<sub>2</sub>-Agonisten intensiviert werden müssen, so weist dieses auf eine Verschlechterung der Grunderkrankung hin und erfordert eine Neueinstellung der Erhaltungstherapie.

Obwohl Foradil Spray FCKW-frei zur Add-On-Therapie eingesetzt werden kann, wenn inhalative Kortikosteroide alleine keine adäquate Kontrolle der Asthmasymptome ermöglichen, sollte der Therapiebeginn von Patienten mit Foradil Spray FCKW-frei nicht

während einer akuten schweren Asthma-Exazerbation oder wenn sich das Asthma signifikant verschlechtert oder akut verschlimmert, erfolgen. Während der Behandlung mit Foradil Spray FCKW-frei 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 Foradil Spray FCKW-frei verschlimmern.

Foradil Spray FCKW-frei sollte genau entsprechend den Dosierungsrichtlinien (siehe Abschnitt 4.2) angewendet werden. Sobald eine Kontrolle der Asthmasymptome erreicht ist, sollte erwogen werden, die Dosierung von Foradil Spray FCKW-frei schrittweise zu reduzieren. Es ist wichtig, dass Patienten regelmäßig hinsichtlich einer möglichen Dosisreduktion untersucht werden. Es sollte die niedrigste wirksame Dosis von Foradil Spray FCKW-frei eingesetzt werden (siehe Abschnitt 4.2).

Die maximale Tagesdosis sollte nicht überschritten werden.

Eine plötzliche und zunehmende Verschlechterung der Asthmasymptome kann lebensbedrohlich sein und verlangt unverzüglich ärztliche Hilfe. Eine erhebliche Überschreitung der verordneten Einzeldosen, aber auch der Tagesdosis, kann gefährlich sein aufgrund der Wirkungen auf das Herz (Herzrhythmusstörungen, Blutdruckanstieg) in Verbindung mit Veränderungen der Salzkonzentrationen in Körperflüssigkeiten (Elektrolytverschiebungen) und muss deshalb vermieden werden.

Foradil Spray FCKW-frei sollte nicht in Verbindung mit einem weiteren langwirksamen Beta<sub>2</sub>-Agonisten eingesetzt werden.

### Begleiterkrankungen

Vorsicht ist geboten bei der Behandlung von Patienten mit AV-Block III. Grades, schwer kontrollierbarem Diabetes mellitus, Thyreotoxikose, Phäochromozytom, hypertroph obstruktiver Kardiomyopathie, idiopathisch-subvalvulärer Aortenstenose, schwerer Hypertonie, Aneurysmen oder anderen schweren kardiovaskulären Funktionsstörungen, wie ischämischen Herzerkrankungen, Tachyarrhythmien, dekompensierter Herzinsuffizienz oder schwerem Herzfehler und okklusiven Gefäßerkrankungen, insbesondere Arteriosklerose.

Formoterol kann eine Verlängerung des QTc-Intervalls hervorrufen. Vorsicht ist geboten bei der Behandlung von Patienten mit verlängertem QTc-Intervall (angeboren oder arzneimittelinduziert mit QTc > 0,44 Sekunden) und bei Patienten, die gleichzeitig mit Arzneimitteln behandelt werden, die das QTc-Intervall beeinflussen (siehe Abschnitt 4.5). Aufgrund der hyperglykämischen Effekte von Beta<sub>2</sub>-Agonisten, werden bei Diabetikern zusätzliche Blutzuckeruntersuchungen empfohlen.

Wenn eine Narkose unter Verwendung von halogenierten Anästhetika geplant ist, sollte darauf geachtet werden, dass Foradil Spray FCKW-frei innerhalb von mindestens 12 Stunden vor Narkosebeginn nicht mehr angewendet wird.

### Paradoxe Bronchospasmus

Wie bei jeder Inhalationstherapie sollte das Risiko eines paradoxen Bronchospasmus bedacht werden. Falls dieser auftritt, sollte das Arzneimittel sofort abgesetzt und eine alternative Therapie begonnen werden (siehe Abschnitt 4.8).

### Hypokaliämie

Aus der Therapie mit Beta<sub>2</sub>-Agonisten können potenziell schwerwiegende Hypokaliämien resultieren. Besondere Vorsicht ist bei akutem schwerem Asthma geboten, da das assoziierte Risiko bei einer Hypoxie weiter steigen könnte. Der Hypokaliämieeffekt kann durch eine gleichzeitige Behandlung mit Xanthin-Derivaten, Steroiden und Diuretika potenziert werden. Aus diesem Grund sollte der Serumkaliumspiegel überwacht werden. Insbesondere bei Patienten mit niedrigen Ausgangs-Kaliumwerten oder besonderen Risiken hinsichtlich einer Senkung des Blutkaliumspiegels ist dieser Wert regelmäßig zu kontrollieren, auch wenn unter einer bisherigen Therapie mit kurzwirksamen Beta<sub>2</sub>-Sympathomimetika keine Senkung dieses Spiegels zu beobachten war. Gegebenenfalls ist Kalium zu substituieren.

Durch eine Senkung des Serumkaliumspiegels kommt es zu einer Wirkungsverstärkung von Digitalis-haltigen Arzneimitteln.

### Todesfälle im Zusammenhang mit Asthma

Formoterol, der Wirkstoff von Foradil Spray FCKW-frei, gehört zur Medikamentenklasse der langwirksamen Beta<sub>2</sub>-Agonisten. Eine Metaanalyse klinischer Studien mit Salmeterol, einem anderen langwirksamen Beta<sub>2</sub>-Agonisten, zeigte ein höheres Risiko von asthmabedingten Todesfällen bei Patienten, die mit Salmeterol als Monotherapie behandelt wurden, im Vergleich zum Placeboarm. Dieses Risiko verringerte sich deutlich bei gleichzeitiger Behandlung mit inhalativen Glukokortikoiden. Es wurde keine Studie durchgeführt, um zu zeigen, ob die Rate der asthmabedingten Todesfälle unter Foradil Spray FCKW-frei ansteigt.

Die Anwendung von Foradil Spray FCKW-frei kann bei Dopingkontrollen zu positiven Ergebnissen führen. Die gesundheitlichen Folgen der Anwendung von Foradil Spray FCKW-frei als Dopingmittel können nicht abgesehen werden, schwerwiegende Gesundheitsgefährdungen sind nicht auszuschließen.

Foradil Spray FCKW-frei enthält einen geringen Alkoholanteil: Jeder Sprühstoß enthält 9 Milligramm Ethanol.

### 4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es wurden keine speziellen Interaktionsstudien mit Formoterol durchgeführt. Es besteht ein theoretisches Risiko, dass eine gleichzeitige Behandlung mit Arzneistoffen, die das QTc-Intervall verlängern, pharmakodynamische Interaktionen mit Formoterol hervorruft und das potenzielle Risiko einer ventrikulären Arrhythmie erhöhen könnte. Beispiele solcher Arzneistoffe schließen bestimmte Antihistaminika (z. B. Terfenadin, Astemizol, Mizolastin), bestimmte Antiar-

rhythmika (z. B. Chinidin, Disopyramid, Procainamid), Phenothiazine, Monoaminoxidase-Hemmer, Makrolide (z. B. Erythromycin) und trizyklische Antidepressiva ein.

Die gleichzeitige Behandlung mit anderen sympathomimetischen Substanzen wie anderen Beta<sub>2</sub>-Agonisten oder Ephedrin kann die möglichen Nebenwirkungen von Foradil Spray FCKW-frei verstärken und möglicherweise eine Dosistitration erfordern.

Die gleichzeitige Gabe von Formoterol und Theophyllin kann zu einer wechselseitigen Wirkungsverstärkung führen. Es besteht auch die Wahrscheinlichkeit einer Zunahme unerwünschter Wirkungen, wie z. B. Herzrhythmusstörungen. Auch Substanzen, die ihrerseits sympathomimetische Effekte verstärken, wie L-Dopa, L-Thyroxin, Oxytocin oder Alkohol, können die Herz-Kreislauf-Regulation im Zusammenwirken mit Foradil Spray FCKW-frei beeinflussen.

Wegen einer möglichen Potenzierung der Effekte von Beta<sub>2</sub>-Sympathomimetika sollte die gleichzeitige Anwendung von Foradil Spray FCKW-frei und Monoaminoxidase-Hemmern oder trizyklischen Antidepressiva mit Vorsicht erfolgen. Die gleichzeitige Verabreichung von Xanthinderivaten, Steroiden oder Diuretika, wie Thiaziden und Schleifen-diuretika, kann die seltene hypokaliämische Nebenwirkung von Beta<sub>2</sub>-Sympathomimetika verstärken. Die Hypokaliämie kann möglicherweise die Wahrscheinlichkeit einer Arrhythmie bei Patienten erhöhen, die mit Digitalis-Glykosiden behandelt werden.

Ein erhöhtes Risiko für Arrhythmien besteht für Patienten, bei denen parallel zur Behandlung mit Foradil Spray FCKW-frei eine Narkose mit halogenierten Kohlenwasserstoffen durchgeführt wird.

Der bronchodilatatorische Effekt von Formoterol kann durch anticholinerge Arzneistoffe verstärkt werden.

Beta-Rezeptoren-Blocker können die Wirkung von Foradil Spray FCKW-frei abschwächen oder inhibieren. Foradil Spray FCKW-frei sollte daher – außer bei zwingender Indikation – nicht zusammen mit Beta-Rezeptoren-Blockern (einschließlich Augentropfen) verabreicht werden.

### 4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

#### Schwangerschaft

Es liegen keine ausreichenden Daten zur Anwendung von Formoterol bei Schwangeren vor. In tierexperimentellen Studien führte Formoterol zu Implantationsverlusten sowie vermindertem Überleben in der frühen Postnatal-Phase und vermindertem Geburtsgewicht. Diese Wirkungen traten bei systemischen Expositionen auf, die erheblich höher waren als die Exposition, die nach klinischer Anwendung von Formoterol erzielt wird. Die Behandlung mit Formoterol kann in allen Stadien der Schwangerschaft in Erwägung gezogen werden, wenn dies für die Asthmakontrolle notwendig ist, und der erwartete Nutzen für die Mutter größer ist als jedes mögliche Risiko für den Fetus. Das potenzielle Risiko für den Menschen ist nicht bekannt.

#### Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Formoterol beim Menschen in die Muttermilch übergeht. Bei

Ratten wurden geringe Mengen Formoterol in der Muttermilch gefunden. Die Gabe von Formoterol an stillende Frauen sollte nur dann in Erwägung gezogen werden, wenn der erwartete Nutzen für die Mutter größer ist als jedes mögliche Risiko für das Kind.

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

Foradil Spray FCKW-frei hat keinen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

#### 4.8 Nebenwirkungen

Nebenwirkungen, die mit Formoterol in Verbindung gebracht werden, sind im Folgenden aufgeführt, geordnet nach Organsystem und Häufigkeit. Die Häufigkeit ist definiert als:

**Sehr häufig** ( $\geq 1/10$ )

**Häufig** ( $\geq 1/100$  bis  $< 1/10$ )

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

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

**Sehr selten** ( $< 1/10.000$ )

**Nicht bekannt** (Häufigkeit aufgrund der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

Siehe Tabelle

Tremor, Übelkeit, Störungen des Geschmacksempfindens, Missempfindungen im Mund- und Rachenbereich, Hyperhidrose, Unruhe, Kopfschmerzen, Schwindel sowie Muskelkrämpfe können sich bei Fortführung der Behandlung im Verlauf von ein bis zwei Wochen spontan zurückbilden.

Sporadisch ist über zentralnervös stimulierende Wirkungen nach Inhalation von Beta<sub>2</sub>-Sympathomimetika berichtet worden, die sich in Übererregbarkeit äußerten. Diese Beobachtungen wurden überwiegend bei Kindern im Alter bis zu 12 Jahren gemacht.

Durch die Behandlung mit Beta<sub>2</sub>-Agonisten können die Konzentrationen von Insulin, freien Fettsäuren, Glycerol und Ketonkörper im Blut ansteigen.

#### 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, Webseite: [www.bfarm.de](http://www.bfarm.de), anzuzeigen.

#### 4.9 Überdosierung

Es liegen begrenzte klinische Erfahrungen zur Behandlung einer Überdosierung vor. Eine Überdosierung mit Foradil Spray FCKW-frei wird wahrscheinlich Wirkungen hervorrufen, wie sie typisch für Beta<sub>2</sub>-Adrenorezeptoragonisten sind: Kopfschmerzen, Tremor, Hypertonie und Palpitationen. In Einzelfällen wurden folgende Symptome berichtet: Tachykardie, verlängertes QTc-Intervall, ventrikuläre Arrhythmien, metabolische

Organsystem	Nebenwirkung	Häufigkeit
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Thrombopenie	sehr selten
Erkrankungen des Immunsystems	Überempfindlichkeitsreaktionen, z. B. Angioödem, Bronchospasmus, Exanthem, Urtikaria, Pruritus	selten
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Hypokaliämie, Hyperglykämie	gelegentlich
Psychiatrische Erkrankungen	Unruhe, Ruhelosigkeit, Schlafstörungen, Angstgefühle	gelegentlich
	Verhaltensstörungen, Halluzinationen	sehr selten
Erkrankungen des Nervensystems	Tremor, Kopfschmerzen	häufig
	Schwindel, Störungen des Geschmacksempfindens	gelegentlich
	Zentralnervöse Stimulation	sehr selten
Herzerkrankungen	Palpitationen	häufig
	Tachykardie	gelegentlich
	Herzrhythmusstörungen, wie Vorhofflimmern, supraventrikuläre Tachykardie, Extrasystolen, Angina pectoris	selten
	Verlängerung des QTc-Intervalls	sehr selten
Gefäßerkrankungen	Veränderungen im Blutdruck	selten
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Husten	häufig
	Rachenreizung	gelegentlich
	Paradoxe Bronchospasmus (s. Abschnitt 4.4)	selten
	Dyspnoe, Asthma-Exazerbation	sehr selten
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Übelkeit, trockener Mund	gelegentlich
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Hyperhidrose	gelegentlich
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	Muskelkrämpfe, Myalgie	gelegentlich
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	Nephritis	selten
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Periphere Ödeme	sehr selten

Azidose, Hypokaliämie, Hyperglykämie, Übelkeit, Erbrechen und Schläfrigkeit.

#### Behandlung einer Überdosierung

Die Behandlung sollte unterstützend und symptomatisch erfolgen. Schwere Fälle sind in eine Klinik einzuweisen. Die Anwendung von 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.

### 5. Pharmakologische Eigenschaften

#### 5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Adrenergika, Inhalanzien; selektive Beta<sub>2</sub>-Adrenorezeptoragonisten  
ATC-Code: R03 AC13

Formoterol ist ein überwiegend selektiver Beta<sub>2</sub>-Stimulator. Formoterol wirkt bronchodilatatorisch bei Patienten mit reversiblen obstruktiven Atemwegserkrankungen. Der

Wirkungseintritt erfolgt innerhalb von 1 bis 3 Minuten. Auch 12 Stunden nach Inhalation ist immer noch eine signifikante Bronchodilatation vorhanden.

Beim Menschen ist Formoterol zur Prophylaxe von Bronchospasmen wirksam, die durch Methacholin-Provokation hervorgerufen werden.

#### 5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Ebenso wie bei anderen inhalativ applizierten Substanzen, werden 90 % der inhalierten Formoterol-Dosis verschluckt und im Gastrointestinaltrakt resorbiert. Deshalb können die pharmakokinetischen Charakteristika der oralen Formulierung auf die Inhalation mit einem Dosieraerosol übertragen werden.

Die Resorption verläuft rasch und in einem hohen Ausmaß. Nach Inhalation einer therapeutischen Dosis (12 Mikrogramm) Foradil Spray FCKW-frei Druckgasinhalation, Lösung, bei asthmatischen Patienten wird die maximale Plasmakonzentration früher als mit einem Formoterol-Pulverinhalator – etwa 15 Minuten nach der Inhalation – beobachtet.



tet. Im Allgemeinen sollte die Resorptionsgeschwindigkeit berücksichtigt werden, wenn Patienten von einer Formoterol-Formulierung auf eine andere umgestellt werden.

Die Formoterol-Resorption nach der Inhalation von 12 bis 96 Mikrogramm Formoterol-fumarat-Dihydrat verläuft linear.

Orale Dosen bis zu 300 Mikrogramm Formoterol werden im Gastrointestinaltrakt rasch resorbiert. Die maximale Plasmakonzentration der unveränderten Substanz wird nach 0,5 bis 1 Stunde erreicht. Über 65 % einer oralen Dosis von 80 Mikrogramm werden resorbiert.

Innerhalb eines Dosierungsbereichs (orale Applikation) von 20 bis 300 Mikrogramm liegt Dosislinearität vor.

Wiederholte tägliche Verabreichung von 40 bis 160 Mikrogramm/Tag führt aufgrund der kurzen Halbwertszeit nicht zu einer Akkumulation. Die Pharmakokinetik von Formoterol zeigt bei Frauen und Männern keine signifikanten Unterschiede.

Die Plasmaproteinbindung liegt bei 61 bis 64 % (34 % an Albumin), wobei es bei therapeutischen Dosen nicht zu einer Absättigung der Bindungsstellen kommt.

Formoterol wird primär über eine direkte Glukuronidierung metabolisiert und vollständig ausgeschieden. Eine weitere Metabolisierung ist die O-Demethylierung mit nachfolgender Glukuronidierung und konsekutiver vollständiger Ausscheidung.

Multiple CYP450-Isozyme katalysieren die Biotransformation (2D6, 2C19, 2C9 und 2A6), deshalb ist auch das Potenzial für metabolische Arzneimittelwechselwirkungen gering. Die Kinetik von Formoterol nach Einfachgabe und nach Mehrfachgabe ist vergleichbar, was auf die Abwesenheit einer Autoinduktion oder Stoffwechselhemmung hinweist.

Die Elimination von Formoterol scheint polyphasisch zu verlaufen, deshalb ist die beschriebene Halbwertszeit abhängig von den jeweils betrachteten Zeitintervallen. Auf der Basis von Plasma- oder Blutkonzentrationen 6, 8 oder 12 Stunden nach der oralen Applikation wurde eine Eliminationshalbwertszeit von 2 bis 3 Stunden bestimmt. Aus der renalen Ausscheidungsrate zwischen 3 und 16 Stunden nach der Inhalation wurde eine Halbwertszeit von 5 Stunden berechnet.

Der Wirkstoff und die Metaboliten werden vollständig ausgeschieden, zwei Drittel einer oral applizierten Dosis mit dem Urin, ein Drittel mit den Fäzes. Nach der Inhalation von Formoterol werden durchschnittlich 6 bis 9 % der Substanz unverändert mit dem Urin ausgeschieden. Die renale Clearance von Formoterol beträgt 150 ml/min.

### 5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Die Wirkungen von Formoterol bei Ratten und Hunden beschränkten sich vorwiegend auf das Herz-Kreislaufsystem; es handelte sich um die bekannten pharmakologischen Erscheinungen nach hohen Dosen von Beta<sub>2</sub>-Adrenorezeptoragonisten.

Formoterol wurde hinsichtlich seines Einflusses auf die Fertilität und die allgemeine Fortpflanzungsfähigkeit an geschlechtsreifen männlichen und weiblichen Ratten untersucht. Fortpflanzungsstudien an Ratten zeig-

ten nach oralen Dosen von bis zu 3 mg/kg (entspricht etwa der 1200-fachen maximal für Menschen empfohlenen Tagesdosis des Pulvers zur Inhalation, bezogen auf mg/m<sup>2</sup>) keine verminderte Fertilität und keinen Einfluss auf die frühe Embryonalentwicklung.

Studien mit Formoterol zeigten *in vivo* und *in vitro* keine genotoxischen Effekte. Bei Ratten und Mäusen wurde ein leicht erhöhtes Auftreten von benignen Uterusleiomyomen beobachtet. Diese Wirkung gilt als ein Klasseneffekt bei Nagetieren nach hohen Dosen von Beta<sub>2</sub>-Adrenorezeptoragonisten über einen längeren Zeitraum.

### 6. Pharmazeutische Angaben

#### 6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Norfluran (HFA 134a), Ethanol wasserfrei, Salzsäure 3,7 %

#### 6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend

#### 6.3 Dauer der Haltbarkeit

18 Monate (siehe auch Abschnitt 6.4)

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

#### 6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

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

Nach Abgabe:  
Nicht über 30 °C aufbewahren (nicht länger als 3 Monate).

**Warnung:** Das Druckbehältnis enthält eine Flüssigkeit unter Druck. Das Druckbehältnis darf keinen Temperaturen über 50 °C ausgesetzt werden. Es darf nicht versucht werden, das Druckbehältnis zu durchbohren.

#### 6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

1 Druckbehältnis aus Aluminium mit Dosierventil, Auslöser und Schutzkappe mit Lösung zur Druckgasinhalation.

Pro Druckbehältnis: 50, 100 bzw. 120 Sprühstöße

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

#### 6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Für Apotheken:

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

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

### 7. Inhaber der Zulassung

Novartis Pharma GmbH  
90327 Nürnberg

#### Hausadresse:

Roonstraße 25  
90429 Nürnberg  
Telefon: (09 11) 273-0  
Telefax: (09 11) 273-12 653  
Internet/E-Mail: [www.novartis.de](http://www.novartis.de)

#### Info-Service:

Telefon: (0 18 02) 23 23 00 (0,06 € pro Anruf aus dem deutschen Festnetz; max. 0,42 € pro Minute dem deutschen Mobilfunknetz)  
Telefax: (09 11) 273-12 160

#### Mitvertriebe:

Novartis Pharma Vertriebs GmbH  
90327 Nürnberg  
Telefon: (09 11) 273-0  
Telefax: (09 11) 273-12 653

### 8. Zulassungsnummer

59069.00.00

### 9. Datum der Erteilung der Zulassung/Verlängerung der Zulassung

24.11.2004/27.04.2012

### 10. Stand der Information

August 2014

### 11. Verkaufsabgrenzung

Verschreibungspflichtig

Unter Lizenz von Chiesi Farmaceutici S.p.A.



Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55  
60329 Frankfurt