

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Formoterol-ratiopharm® 12 Mikrogramm
Hartkapseln mit Pulver zur Inhalation

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Eine Kapsel enthält 12 Mikrogramm Formoterolfumarat, entsprechend 12,5 µg Formoterolfumarat-Dihydrat.

Dies entspricht einer abgegebenen Dosis von 10,3 Mikrogramm Formoterolfumarat.

Sonstiger Bestandteil: Jede Kapsel enthält 24,0 mg Lactose-Monohydrat.

Die Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Hartkapsel mit Pulver zur Inhalation.

Farblose transparente Gelatinekapseln mit weißem Pulver.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

- Symptomatische Langzeitbehandlung des chronischen mäßigen bis schweren Asthma bronchiale in Kombination mit einer entzündungshemmenden Dauertherapie (z. B. Kortikosteroide).
- Erleichterung von bronchialobstruktiven Symptomen bei Patienten mit chronisch obstruktiver Atemwegserkrankung (COPD).
- Behandlung von reversibler Obstruktion bei anderen Atemwegserkrankungen wie chronische Bronchitis mit oder ohne Emphysem.
- Prophylaxe von Anstrengungsasthma oder Allergen-induzierten Bronchospasmen.

Hinweis:

Bisher liegen keine Hinweise darauf vor, dass Formoterol eine Behandlung mit Kortikosteroiden ersetzen kann. Bei Asthma bronchiale muss Formoterol in jedem Fall mit Kortikosteroiden zur Inhalation kombiniert werden.

4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

Die Kapseln sind nur zur Inhalation bestimmt.

Die bronchodilatatorische Wirkung von Formoterol ist über 12 Stunden nach Inhalation noch nachweisbar. In den meisten Fällen ist daher eine zweimal tägliche Anwendung ausreichend zur Kontrolle der mit Asthma und anderen Atemwegserkrankungen mit einer reversiblen oder irreversiblen obstruktiven Komponente verbundenen Symptome sowohl bei Tag als auch bei Nacht.

Kinder ab 6 Jahren, Jugendliche und Erwachsene (auch Ältere):

Asthma bronchiale und andere Atemwegserkrankungen mit reversibler obstruktiver Komponente wie chronische Bronchitis mit oder ohne Emphysem und COPD:

Die übliche Erhaltungsdosis ist 1 Kapsel mit Pulver zur Inhalation (12 Mikrogramm) zweimal täglich.

Falls es zur Linderung akuter oder chronischer Symptome erforderlich ist, können zusätzlich weitere 1–2 Kapseln pro Tag angewendet werden. Die tägliche Höchstdosis liegt bei 2 Kapseln mit Pulver zur Inhalation zweimal täglich (48 Mikrogramm). Der Patient sollte darüber informiert werden, dass ein Arzt aufgesucht und die Behandlung neu überdacht werden sollte, wenn mehr als zweimal pro Woche zusätzliche Dosen benötigt werden, da dies Zeichen einer Verschlechterung der Erkrankung sein kann.

Prophylaxe von Bronchospasmen infolge inhalierter Allergene oder Anstrengung:

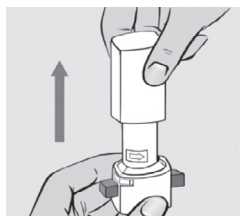
Fünfzehn Minuten vor der zu erwartenden Anstrengung oder dem Allergenkontakt wird der Inhalt 1 Kapsel mit Pulver zur Inhalation (12 Mikrogramm) inhaliert. Bei erwachsenen Patienten mit schwerem Asthma können 2 Kapseln (24 Mikrogramm) erforderlich sein.

Beeinträchtigte Nieren- oder Leberfunktion
Theoretisch gibt es keinen Grund zur Annahme, dass die Formoterol-Dosierung bei Patienten mit beeinträchtigter Nieren- oder Leberfunktion angepasst werden muss, allerdings liegen keine klinischen Daten vor, die die Anwendung in diesen Patientengruppen unterstützen.

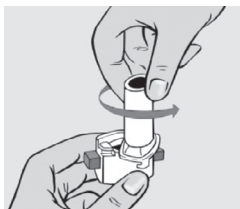
Es sollte sichergestellt werden, dass dem Patienten die Handhabung des Inhalators durch einen Arzt oder Apotheker erläutert wird.

Bedienungsanleitung:

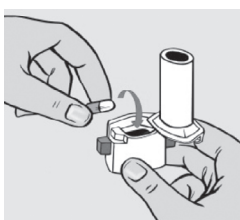
1. Kappe des Inhalators abziehen.



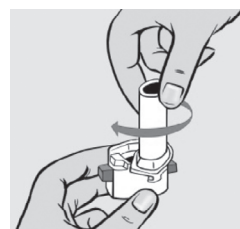
2. Den unteren Teil des Inhalators festhalten und das Mundstück zum Öffnen in Pfeilrichtung drehen.



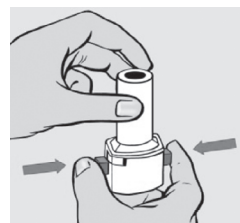
3. Eine Kapsel mit trockenen Händen in die kapselförmige Öffnung im unteren Teil des Inhalators einlegen.



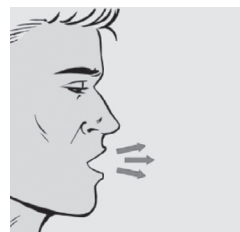
4. Das Mundstück in die geschlossene Position drehen.



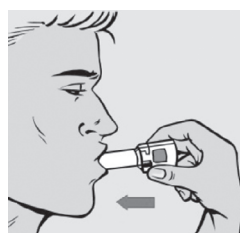
5. Den Inhalator aufrecht halten (Mundstück nach oben), beide Knöpfe gleichzeitig und nur 1-mal fest eindrücken. Dadurch wird die Kapsel durchstoßen. Knöpfe loslassen.



6. Vollständig ausatmen.



7. Das Mundstück in den Mund nehmen und den Kopf leicht zurückbeugen. Das Mundstück fest mit den Lippen umschließen und so schnell und tief wie möglich einatmen.



8. Während der Inhalator abgesetzt wird, den Atem so lange wie möglich anhalten. Danach normal atmen. Inhalator öffnen und überprüfen, ob noch Pulver in der Kapsel vorhanden ist. Falls Restpulver in der Kapsel vorhanden ist, Schritte 6 bis 8 wiederholen.

9. Nach Gebrauch leere Kapsel entfernen und Mundstück schließen.

Hinweis:

Es ist möglich, dass die Gelatinekapsel zersplittert und während der Inhalation kleine Stücke der Gelatine in den Mund- oder Rachenraum gelangen. Gelatine ist harmlos, wird im Mund weich und kann geschluckt werden. Das Risiko, dass die Gelatinekapsel zersplittert, ist geringer, wenn die beiden Bedienungsknöpfe nur 1-mal gedrückt werden und die Kapsel daher nicht mehr als einmal durchstoßen wird.

Die Kapseln sollten bis zum Gebrauch in der Blisterpackung aufbewahrt und erst unmittelbar vor der Anwendung aus dem Blisterstreifen entnommen werden.

Reinigung des Inhalators:

Um Pulverreste zu entfernen, Mundstück und Kapselöffnung mit einem trockenen Tuch reinigen. Ein sauberer, weicher Pinsel kann auch verwendet werden.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen Formoterol, Lactose (die geringe Mengen an Milchprotein enthält) oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Formoterol sollte nicht als Initialtherapie zur Asthmabehandlung eingesetzt werden und ist dafür auch nicht ausreichend.

Asthma-Patienten, die eine Therapie mit langwirksamen β_2 -Agonisten benötigen, sollen auch regelmäßig und in ausreichender Dosierung mit einem antientzündlich wirksamen Inhalations-Präparat (z. B. Kortikosteroide und/oder Natriumcromoglicat bei Kindern) oder einer optimalen, entzündungshemmenden Erhaltungstherapie mit oralen Kortikosteroiden behandelt werden. Die Patienten sind darüber aufzuklären, dass sie ihre antientzündliche Therapie trotz Einleiten der Formoterol-Behandlung auch dann fortsetzen, wenn sich ihre Symptome verringert haben. Ein Fortbestehen der Symptome sowie ein steigender Bedarf an β_2 -Agonisten weisen auf eine Verschlechterung der zugrundeliegenden Erkrankung hin und verlangt eine Neubewertung der Erhaltungstherapie.

Obwohl Formoterol als Zusatztherapie eingesetzt werden kann, wenn inhalative Kortikosteroide zur adäquaten Kontrolle der Asthmasymptome nicht ausreichen, sollte der Therapiebeginn mit Formoterol nicht während einer akuten schweren Exazerbation oder wenn sich das Asthma signifikant verschlechtert oder akut verschlimmert erfolgen. Während der Behandlung mit Formoterol können schwere Asthma-assoziierte unerwünschte Ereignisse und Exazerbationen auftreten. Patienten sollten aufgefordert werden, die Behandlung fortzusetzen, aber ärztlichen Rat einzuholen, wenn keine Kontrolle der Asthmasymptome zu erreichen ist oder sich diese nach Therapiebeginn mit Formoterol verschlimmern. Sobald eine Kontrolle der Asthmasymptome erreicht ist, kann eine schrittweise Reduzierung der Dosis von Formoterol in Betracht gezogen werden. In diesem Fall ist eine regelmäßige Kontrolle der Patienten wichtig. Es sollte die niedrigste wirksame Dosis von Formoterol eingesetzt werden.

Die maximale Tagesdosis sollte nicht überschritten werden. Die Langzeitsicherheit wurde nicht nachgewiesen bei regelmäßiger Anwendung mit Dosen über 36 Mikrogramm pro Tag bei Erwachsenen mit Asthma und 18 Mikrogramm pro Tag bei Patienten mit COPD.

Die häufige Notwendigkeit von Medikamenten (das heißt die vorbeugende Behandlung mit z. B. Kortikosteroiden und lang wirksamen β_2 -Agonisten) zur Vermeidung einer durch körperliche Belastung ausgelösten Bronchialverengung mehrmals pro Woche, trotz ausreichender unterstützender Behandlung, kann ein Zeichen für suboptimale Asthma-Kontrolle sein und verlangt eine Neubewertung der Asthma-Therapie und einer Ermittlung der Compliance.

Vorsicht ist geboten bei der Behandlung von Patienten mit Thyreotoxikose, Phäochromozytom, hypertropher obstruktiver Kardiomyopathie, idiopathischer subvalvulärer Aortenstenose, schwerer Hypertonie, Aneurysmen oder anderen schweren kardiovaskulären Störungen wie ischämischer Herzerkrankung, Tachyarrhythmie oder schwerer Herzinsuffizienz.

Formoterol kann eine Verlängerung des QTc-Intervalls hervorrufen. Vorsicht ist geboten bei Patienten mit bekannter oder mit Verdacht auf Verlängerung des QTc-Intervalls, Arzneimittel-induziert oder erblich bedingt (siehe Abschnitt 4.5).

Aufgrund der hyperglykämischen Wirkung von β_2 -Agonisten ist bei Diabetikern anfangs eine zusätzliche Überwachung des Blutzuckers empfohlen.

Es gibt Hinweise darauf, dass unter einer Therapie mit β_2 -Agonisten schwere Hypokaliämie auftreten kann. Besondere Vorsicht ist bei akutem schwerem Asthma empfohlen, da das damit verbundene Risiko durch Hypoxie verstärkt werden kann. Die hypokaliämische Wirkung kann durch die gleichzeitige Behandlung mit Xanthinderivaten, Steroiden und Diuretika verstärkt werden. Die Serum-Kalium-Spiegel sollten daher überwacht werden.

Wie bei anderen Inhalationstherapien besteht das Risiko eines paradoxen Bronchospasmus. In diesem Fall ist die Behandlung sofort abzusetzen und durch eine andere Therapie zu ersetzen.

Bei der Behandlung von Patienten mit den folgenden Erkrankungen ist besondere Vorsicht geboten, insbesondere im Hinblick auf die angewendete Dosis:

- Kardiale Arrhythmien, z. B. atrioventrikulärer Block dritten Grades
- Arteriosklerose
- Hyperthyreose
- Nebennierentumor
- Vor einer Narkose mit halogenierten Anästhetika sollte das Arzneimittel für mindestens 12 Stunden nicht angewendet werden.

Im Falle einer Frühgeburt oder eines drohenden Aborts sollte Formoterol Pulver zur Inhalation nicht therapeutisch eingesetzt werden.

Eine gleichzeitige Anwendung von Theophyllin und Formoterol sollte bei Patienten mit vorbestehenden Herzerkrankungen vorsichtig erfolgen.

Kinder und Jugendliche

Die Anwendung dieses Arzneimittels bei Kindern muss von einem Erwachsenen überwacht werden. Kinder bis zum Alter von 6 Jahren sollten nicht mit Formoterol

behandelt werden, da für diese Altersgruppe keine ausreichenden Erfahrungen vorliegen.

Die Anwendung von **Formoterol-ratiopharm® 12 Mikrogramm Hartkapseln mit Pulver zur Inhalation** kann bei Dopingkontrollen zu positiven Ergebnissen führen. Die Anwendung von **Formoterol-ratiopharm® 12 Mikrogramm Hartkapseln mit Pulver zur Inhalation** als Dopingmittel kann zu einer Gefährdung der Gesundheit führen.

Dieses Arzneimittel enthält Lactose-Monohydrat (weniger als 500 Mikrogramm pro verabreichter Dosis). Diese Menge ist im Allgemeinen bei Patienten mit Lactose-Intoleranz unbedenklich. Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, Lapp-Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten dieses Arzneimittel nicht anwenden.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es wurden keine Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen durchgeführt.

Die gleichzeitige Behandlung mit anderen Sympathomimetika wie z. B. anderen Beta-2-Agonisten oder Ephedrin, kann die möglichen Nebenwirkungen von Formoterol verstärken und kann eine Dosistitration erforderlich machen.

Die gleichzeitige Verabreichung von Xanthinderivaten, Steroiden oder Diuretika, wie z. B. Thiazide und Schleifendiuretika, kann eine mögliche hypokaliämische Wirkung von Beta-2-Agonisten verstärken. Die Hypokaliämie kann bei Patienten, die mit Herzglykosiden behandelt werden, die Neigung zum Auftreten von kardialen Arrhythmien erhöhen.

Es besteht ein theoretisches Risiko, dass die gleichzeitige Behandlung mit anderen Arzneimitteln, die bekanntermaßen das QTc-Intervall verlängern können, Anlass zu einer pharmakodynamischen Interaktion mit Formoterol geben kann und das potenzielle Risiko für ventrikuläre Arrhythmien erhöht. Beispiele für solche Medikamente schließen bestimmte Antihistaminika (z. B. Terfenadin, Astemizol, Mizolastin, Phenothiazin), bestimmte Antiarrhythmika (z. B. Chinidin, Disopyramid, Procainamid), Erythromycin und trizyklische Antidepressiva ein (siehe Abschnitt 4.4).

Bei der Anwendung halogenierter Anästhetika muss bei Patienten, die mit Formoterol behandelt werden, mit einem erhöhten Risiko an Arrhythmien und einen Blutdruckabfall gerechnet werden.

Die bronchodilatatorische Wirkung von Formoterol kann durch Anticholinergika verstärkt werden.

Beta-adrenerge Rezeptorenblocker können die Wirkung von Formoterol abschwächen oder antagonisieren. Daher sollte Formoterol nicht zusammen mit beta-adrenergen Blockern (einschließlich Augentropfen) verabreicht werden, es sei denn, es liegen zwingende Gründe für eine gemeinsame Anwendung vor.

Formoterol kann mit Monoaminoxidasehemmern interagieren und sollte daher bei Patienten, die mit Monoaminoxidasehemmern behandelt werden oder die Therapie innerhalb der letzten 14 Tage abgesetzt haben, nicht angewendet werden.

Die Zunahme sympathomimetischer Effekte durch L-Dopa, L-Thyroxin, Oxytocin und Alkohol kann durch gleichzeitige Anwendung von Formoterol noch verstärkt werden.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft:

Die klinischen Erfahrungen bei Schwangeren sind begrenzt. In tierexperimentellen Studien verursachte Formoterol eine verminderte Anzahl von Einnistungen (Implantationen) befruchteter Eizellen, eine herabgesetzte postnatale Überlebensrate sowie ein verringertes Geburtsgewicht. Diese Wirkungen traten erst bei systemischen Dosen auf, die wesentlich über der bei der klinischen Anwendung Formoterol erreichten Exposition lagen. In allen Phasen der Schwangerschaft kann Formoterol – falls erforderlich – zum Erhalt der Asthma-Kontrolle und wenn der erwartete Nutzen für die Mutter größer ist als das mögliche Risiko für den Fötus, in Betracht gezogen werden. Das potentielle Risiko für den Menschen ist nicht bekannt.

Stillzeit:

Es ist nicht bekannt, ob Formoterol beim Menschen in die Muttermilch übertritt. In der Muttermilch von Ratten wurden geringe Mengen Formoterol nachgewiesen. Die Anwendung von Formoterol bei stillenden Müttern sollte nur in Betracht gezogen werden, wenn der erwartete Nutzen für die Mutter größer als das mögliche Risiko für das Kind ist.

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

Formoterol hat keinen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

Das Auftreten von Nebenwirkungen, wie Tremor und Nervosität, kann Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen haben.

4.8 Nebenwirkungen

Die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen bei der Therapie mit Beta-2-Agonisten wie Tremor und Palpitationen sind normalerweise nur leicht ausgeprägt und verschwinden innerhalb von Tagen bei einer fortgesetzten Therapie.

Die Nebenwirkungen, die mit Formoterol in Verbindung gebracht wurden, sind nachstehend nach Systemorganklassen und Häufigkeit aufgelistet. Bei den Häufigkeitsangaben zu Nebenwirkungen werden folgende Kategorien zugrunde gelegt: Sehr häufig ($\geq 1/10$); Häufig ($\geq 1/100$ bis $< 1/10$); Gelegentlich ($\geq 1/1.000$ bis $< 1/100$); Selten ($\geq 1/10.000$ bis $< 1/1.000$); Sehr selten ($< 1/10.000$); Nicht bekannt (Häufigkeit aufgrund der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Erkrankungen des Immunsystems	
Selten	Überempfindlichkeitsreaktionen, z. B. Bronchospasmus, Exanthem, Urtikaria, Pruritus, schwere Hypotonie, Angioödem
Sehr selten	Periphere Ödeme
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	
Selten	Hypokaliämie/Hyperkaliämie
Sehr selten	Hyperglykämie
Psychiatrische Erkrankungen	
Gelegentlich	Agitiertheit, Unruhe, Ruhelosigkeit, Schlafstörungen
Erkrankungen des Nervensystems	
Häufig	Kopfschmerzen, Tremor
Gelegentlich	Angst, Nervosität, Schlaflosigkeit
Sehr selten	Geschmacksstörungen, Schwindel
Herzerkrankungen	
Häufig	Palpitationen
Gelegentlich	Tachykardie
Selten	Kardiale Arrhythmien, z. B. Vorhofflimmern, supraventrikuläre Tachykardie, Extrasystolen
Sehr selten	Angina pectoris, Verlängerung des QTc-Intervalls
Gefäßerkrankungen (extrakardial)	
Sehr selten	Schwankungen des Blutdrucks
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	
Häufig	Dyspnoe
Gelegentlich	Verstärkter Bronchospasmus
Selten	Paradoxe Bronchospasmus
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	
Gelegentlich	Reizungen im Mund- und Rachenbereich
Selten	Nausea
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	
Selten	Urtikaria, Juckreiz, Exanthem
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	
Gelegentlich	Muskelkrämpfe, Myalgie

Siehe Tabelle

Wie bei allen Inhalationstherapien kann in sehr seltenen Fällen ein paradoxer Bronchospasmus auftreten (siehe Abschnitt 4.4).

Nach Behandlung mit β_2 -Sympathomimetika wurde über einen Anstieg von Insulin, freien Fettsäuren, Glycerol und Ketonkörpern im Blut berichtet.

Der sonstige Bestandteil Lactose-Monohydrat enthält geringe Mengen an Milchprotein. Diese können allergische Reaktionen auslösen.

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

Es liegen nur begrenzte klinische Erfahrungen zur Behandlung einer Überdosierung

vor. Eine Überdosierung lässt die für Beta-2-adrenerge Agonisten typischen Wirkungen erwarten, wie: Tremor, Kopfschmerzen, Übelkeit, Somnolenz, metabolische Azidose, Palpitationen. In Einzelfällen wurden folgende Symptome berichtet: Tachykardie, Hyperglykämie, Hypokaliämie, Verlängerung des QTc-Intervalls, Arrhythmien, Nausea und Erbrechen. Eine unterstützende und symptomatische Behandlung ist angezeigt.

Die Anwendung von kardiaselektiven Beta-Blockern kann in Betracht gezogen werden, jedoch ist in diesem Fall extreme Vorsicht geboten, da die Anwendung von Beta-Blockern Bronchospasmen auslösen kann. Die Kaliumwerte im Serum sollten überwacht werden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Mittel bei obstruktiven Atemwegserkrankungen, inhalative Sympathomimetika, selektive β_2 -Adrenorezeptor-Agonisten, ATC-Code: R 03 AC 13.

Formoterol ist ein hochwirksamer und selektiver β_2 -Adrenorezeptor-Agonist. Bei Patienten mit reversibler und irreversibler Atemwegsobstruktion wirkt Formoterol

bronchodilatatorisch. Die Wirkung setzt schnell ein (innerhalb von 1–3 Minuten) und ist auch nach 12 Stunden noch deutlich ausgeprägt. In therapeutischer Dosierung sind die kardiovaskulären Wirkungen gering und treten nur gelegentlich auf.

Formoterol hemmt die Freisetzung von Histamin und Leukotrienen aus passiv sensibilisierten humanen Lungenzellen. In tierexperimentellen Untersuchungen zeigt Formoterol bestimmte antientzündliche Eigenschaften wie Hemmung von Ödemen und der Akkumulation von Entzündungszellen.

Beim Menschen hat sich Formoterol in der Prävention von Bronchospasmen, die durch Inhalationsallergene, körperliche Anstrengung, kalte Luft, Histamin oder Metacholin provoziert wurden, als wirksam erwiesen.

Bei Patienten mit stabiler chronisch-obstruktiver Lungenerkrankung mit reversibler oder irreversibler Komponente zeigt inhaliertes Formoterol in Dosen von 12 und 24 Mikrogramm zweimal täglich schnell einsetzende bronchodilatatorische Effekte, die über mindestens 12 Stunden anhalten. Darüber hinaus bewirkte die Behandlung eine subjektive Besserung der über den Saint George's Respiratory Questionnaire beurteilten Lebensqualität.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption:

Wie bereits bei anderen Wirkstoffen zur Inhalation berichtet, ist es wahrscheinlich, dass bis zu 90% der über den Inhalator applizierten Formoterol-Dosis verschluckt und im Gastrointestinaltrakt resorbiert werden. Daher sind die pharmakokinetischen Eigenschaften der oralen Formulierung größtenteils auf das Pulver zur Inhalation übertragbar. Nach Inhalation in therapeutischer Dosierung kann Formoterol mit den bislang zur Verfügung stehenden Analysemethoden im Plasma nicht detektiert werden.

Die Resorption erfolgt rasch und umfassend: Bei Gabe von Dosen oberhalb der therapeutischen (120 Mikrogramm) werden maximale Plasmakonzentrationen 5 Minuten nach Inhalation beobachtet, während mindestens 65% einer radioaktiv markierten oralen Dosis von 80 Mikrogramm resorbiert werden. Orale Dosen von bis zu 300 Mikrogramm werden rasch resorbiert, wobei die Spitzenkonzentrationen von unverändertem Formoterol nach 0,5–1 Stunde erreicht sind. Bei COPD-Patienten, die mit 12 bzw. 24 Mikrogramm Formoterolfumarat zweimal täglich über 12 Wochen behandelt wurden, schwankten die Formoterol-Konzentrationen im Plasma 10 Minuten, 2 Stunden und 6 Stunden nach Inhalation zwischen 11,5 und 25,7 Picomol/l bzw. 23,3 und 50,3 Picomol/l.

Über den geprüften oralen Dosisbereich (20–300 Mikrogramm) scheint die Pharmakokinetik von Formoterol linear zu sein. Die wiederholte orale Gabe von 40–160 Mikrogramm/Tag führt nicht zu einer signifikanten Akkumulation des Wirkstoffs. Die maximale Ausscheidungsrate nach Gabe von 12–96 Mikrogramm ist innerhalb von 1–2 Stunden nach Inhalation erreicht.

Nach Verabreichung von 12 oder 24 Mikrogramm Formoterol-Pulver zweimal täglich über 12 Wochen stieg die urinaire Ausscheidung von unverändertem Formoterol um 63–73% bei erwachsenen Patienten und um 18–84% bei Kindern an, was auf eine moderate und selbstbegrenzende Akkumulation von Formoterol im Plasma nach Mehrfachgabe hindeutet.

Studien zur Untersuchung der kumulativen urinären Ausscheidung von Formoterol und/oder seiner (R,R)- und (S,S)-Enantiomere nach Inhalation von Trockenpulver (12–96 Mikrogramm) oder Aerosolformulierungen (12–96 Mikrogramm) haben einen dosislinearen Anstieg der Resorption gezeigt.

Verteilung:

Die Plasmaproteinbindung von Formoterol beträgt 61–64% (34% vorwiegend an Albumin).

Im Konzentrationsbereich der therapeutischen Dosen kommt es nicht zu einer Sättigung der Bindungsstellen.

Biotransformation:

Formoterol wird vorwiegend über Metabolisierung eliminiert, wobei die direkte Glucuronidierung den wichtigsten Biotransformationsweg darstellt. Es erfolgt eine O-De-methylierung gefolgt von einer weiteren Glucuronidierung, die einen weiteren Stoffwechselweg bildet. Verschiedene CYP450-Isoenzyme katalysieren die Transformation (2D6, 2C19, 2C9 und 2A6), weshalb das Potential von metabolischen Arzneimittelwechselwirkungen gering ist. Die Kinetik von Formoterol fällt nach Einzel- und Mehrfachgabe ähnlich aus, was darauf hindeutet, dass keine Autoinduktion bzw. keine Hemmung der Metabolisierung erfolgt.

Elimination:

Die Elimination von Formoterol aus dem Kreislauf scheint polyphasisch zu verlaufen; die apparente Halbwertszeit ist von dem jeweils geprüften Zeitintervall abhängig. Auf der Basis der Plasma- oder Blutkonzentrationen bis zu 6, 8 oder 12 Stunden nach oraler Gabe beträgt die Eliminationshalbwertszeit rund 2–3 Stunden. Auf Grundlage der urinären Ausscheidungsrate zwischen 3 und 16 Stunden nach Inhalation wurde eine Halbwertszeit von etwa 5 Stunden berechnet.

Die bei gesunden Probanden erhobenen Daten zur Kinetik von Formoterol im Plasma und urinären Ausscheidungsrate nach Inhalation deuten auf eine biphasische Elimination mit einer terminalen Eliminationshalbwertszeit von 13,9 Stunden (R,R-Enantiomer) bzw. 12,3 Stunden (S,S-Enantiomer) hin. Ungefähr 6,4–8% der Dosis wurden im Urin als unverändertes Formoterol wiedergefunden: der Anteil des R,R-Enantiomers betrug 40%, der Anteil des S,S-Enantiomers 60%.

Nach einer oralen Einzeldosis von ³H-Formoterol wurden 59–62% der Dosis im Urin und 32–34% in den Fäzes wiedergefunden. Die renale Clearance von Formoterol beläuft sich auf 150 ml/min.

Bei erwachsenen Asthmatikern wurden nach Mehrfachgabe von 12 und 24 Mikro-

gramm ungefähr 10% und 15–18% der Dosis im Urin als unverändertes bzw. konjugiertes Formoterol wiedergefunden. Bei Kindern wurden nach Mehrfachgabe von 12 und 24 Mikrogramm etwa 6% und 6,5–9% der Dosis im Urin als unverändertes bzw. konjugiertes Formoterol wiedergefunden. Wie auch bei gesunden Freiwilligen belief sich der Anteil des R,R-Enantiomers auf rund 40% und der Anteil des S,S-Enantiomers auf 60% des unveränderten Wirkstoffs, der im Urin von Erwachsenen ausgeschieden wurde. Nach Mehrfachgabe wurde keine relative Akkumulation eines Enantiomers gegenüber dem anderen beobachtet.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

In Studien zur Toxizität zeigte Formoterol bei Ratten und Hunden hauptsächlich Effekte auf das Herz-Kreislauf-System, wie Hyperämie, Tachykardie, Arrhythmien und myokardiale Läsionen. Diese Effekte sind bekannte pharmakologische Wirkungen, die nach Gabe von β_2 -Agonisten in hoher Dosierung beobachtet werden.

Mutagenität:

In Untersuchungen zur Mutagenität wurden zahlreiche experimentelle Endpunkte geprüft. In keiner der In-vitro- und In-vivo-Untersuchungen wurden genotoxische Effekte beobachtet.

Karzinogenität:

Aus Zwei-Jahres-Studien an Ratten und Mäusen lässt sich kein karzinogenes Potential ableiten.

Männliche Mäuse, die Formoterol in sehr hohen Dosen erhielten, hatten ein leicht erhöhtes Risiko, gutartige, subkapsuläre Nebennierentumore zu entwickeln. Es wird vermutet, dass dies auf Veränderungen des physiologischen Alterungsprozesses beruht.

In 2 Studien an Ratten, die 2 unterschiedliche Dosisbereiche prüften, erhöhte Formoterol die Inzidenz von Leiomyomen an den Eierstöcken. Diese gutartigen Neoplasien traten typischerweise nach Langzeitbehandlung mit β_2 -adrenergen Wirkstoffen in hohen Dosierungen auf. Gleichmaßen wurden Ovarialzysten und gutartige Granulosa-/Thekazell-Tumore gehäuft beobachtet; es ist bekannt, dass Beta-Agonisten einen Effekt auf die Ovarien von Ratten haben, der wahrscheinlich spezifisch für Nager ist. Bei höheren Dosen wurden wenige andere Tumore beobachtet, aber diese traten mit vergleichbarer Inzidenz bei historischen Kontroll-Populationen auf und wurden bei niedrigen Dosen nicht dokumentiert.

In der niedrigsten Dosierung, die im Vergleich zur empfohlenen Formoterol-Höchstdosis eine 10fach höhere systemische Exposition liefert, ist keine der Tumorarten in statistisch signifikantem Ausmaß vermehrt aufgetreten.

Angesichts dieser Befunde sowie der fehlenden mutagenen Effekte wird gefolgert, dass Formoterol in therapeutischer Dosierung kein karzinogenes Potential aufweist.

Reproduktionstoxizität:

Angaben zu tierexperimentellen Untersuchungen siehe unter Abschnitt 4.6. Nach oraler Applikation tritt Formoterol in die Milch von säugenden Ratten über.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Kapselinhalt: Lactose-Monohydrat (enthält geringe Mengen an Milchproteinen)
Kapselhülle: Gelatine

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25 °C lagern.
In der Originalverpackung aufbewahren.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

PVC + PVDC/Aluminiumblisterpackung und Einzeldosis-Pulver-Inhalator.

Packungsgrößen:

- 1 Inhalator + 60 Hartkapseln mit Pulver zur Inhalation
- 1 Inhalator + 120 Hartkapseln mit Pulver zur Inhalation
- 1 Inhalator + 180 Hartkapseln mit Pulver zur Inhalation
- 2 Inhalatoren + 100 Hartkapseln mit Pulver zur Inhalation
- 4 Inhalatoren + 200 Hartkapseln mit Pulver zur Inhalation

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

ratiopharm GmbH
Graf-Arco-Str. 3
89079 Ulm

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

60616.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
27. Oktober 2004
Datum der Verlängerung der Zulassung:
2. März 2012

10. STAND DER INFORMATION

Januar 2014

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Dieses Arzneimittel enthält einen Stoff, dessen Wirkung in der medizinischen Wissenschaft für das Anwendungsgebiet „Erleichterung von bronchialobstruktiven Symptomen bei Patienten mit chronisch obstruktiver Atemwegserkrankung (COPD).“ noch nicht allgemein bekannt ist.

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt