

## FACHINFORMATION

### 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

FormoLich® 12 Mikrogramm Hartkapseln mit Pulver zur Inhalation

### 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 Hartkapsel enthält 12 Mikrogramm Formoterolhemifumarat entsprechend 12,5 Mikrogramm Formoterolhemifumarat 1 H<sub>2</sub>O.

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

#### Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:

23,99 mg Lactose-Monohydrat.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

### 3. DARREICHUNGSFORM

Hartkapsel mit Pulver zur Inhalation.

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), Behandlung von reversibler Obstruktion bei anderen Atemwegserkrankungen wie chronische Bronchitis mit oder ohne Emphysem, Prophylaxe von Anstrengungsasthma oder allergeninduzierten Bronchospasmen.

FormoLich wird angewendet bei Erwachsenen und Kindern ab 6 Jahren.

#### 4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Anwendung der Kapseln nur zur Inhalation.

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 Asthmasymptome sowohl bei Tag als auch bei Nacht.

#### **Dosierung**

##### Erwachsene:

*Asthma bronchiale und Behandlung von reversibler Obstruktion bei anderen Atemwegserkrankungen wie chronische Bronchitis mit oder ohne Emphysem:*

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

Falls zur Linderung der Symptome erforderlich, können zusätzlich weitere 1–2 Kapseln pro Tag angewendet werden. 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 Anstrengungsasthma oder vor einem unvermeidlichen Kontakt mit einem bekannten Allergen:*

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

Kinder ab 6 Jahren und Jugendliche (< 18 Jahren):

*Asthma bronchiale und Behandlung von reversibler Obstruktion bei anderen Atemwegserkrankungen wie chronische Bronchitis mit oder ohne Emphysem:*

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

*Prophylaxe von Anstrengungsasthma oder vor einem unvermeidlichen Kontakt mit einem bekannten Allergen:*

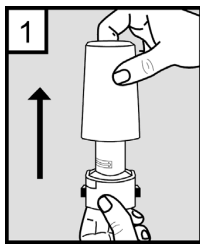
Fünfzehn Minuten vor der zu erwartenden Anstrengung oder dem Allergenkontakt wird der Inhalt einer Hartkapsel mit Pulver zur Inhalation (12 Mikrogramm Formoterolhemifumarat) inhaliert.

FormoLich sollte nicht bei Kindern unter 6 Jahren angewandt werden.

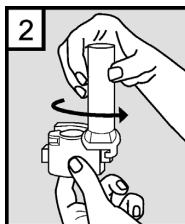
Es sollte sichergestellt werden, dass dem Patienten die Handhabung des Inhalators durch einen Arzt oder Apotheker erläutert wird.

### **Art der Anwendung und Hinweise zur Handhabung Anwendung der Kapseln nur zur Inhalation.**

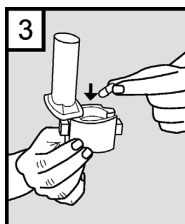
1. Kappe des Inhalators abziehen



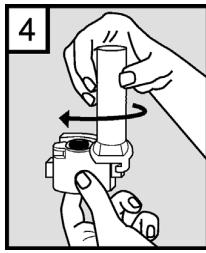
2. Den unteren Teil des Inhalators festhalten und das Mundstück zum Öffnen in Pfeilrichtung drehen.



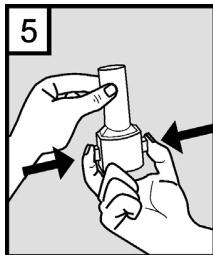
3. Eine Hartkapsel mit trockenen Händen in die kapselförmige Öffnung im unteren Teil des Inhalators einlegen.



4. Das Mundstück in die geschlossene Position drehen.



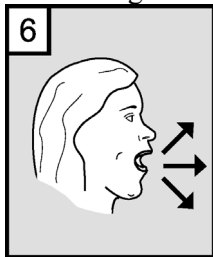
- Den Inhalator aufrecht halten (Mundstück nach oben), beide Knöpfe gleichzeitig und nur einmal fest eindrücken. Dadurch wird die Hartkapsel durchstochen. Knöpfe loslassen.



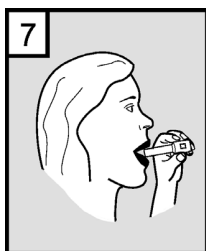
Hinweis:

Es ist möglich, dass die Gelatinekapsel zersplittert und während der Inhalation kleine Stücke der Gelatine in den Mund- oder Rachenraum gelangen. Die Gelatinestücke sind harmlos und werden nach dem Verschlucken verdaut. Das Risiko, dass die Gelatinekapsel zersplittert, ist geringer, wenn die Hartkapsel unmittelbar vor der Anwendung aus der Packung entnommen wird und die Bedienungsknöpfe nur einmal gedrückt werden.

- Vollständig ausatmen.



- 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.



- Während der Inhalator abgesetzt wird, den Atem so lange wie möglich anhalten. Danach normal atmen. Inhalator öffnen und überprüfen, ob noch Pulver in der Hartkapsel vorhanden ist. Falls Restpulver in der Hartkapsel vorhanden ist, Schritte 6 bis 8 wiederholen.
- Nach Gebrauch leere Hartkapsel entfernen und Mundstück schließen.

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 den Wirkstoff, Beta-2-Agonisten im Allgemeinen, Lactose, Milchprotein oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile,
- Tachyarrhythmien oder atrioventrikulärer Block III. Grades,
- idiopathisch-subvalvuläre Aortenstenose,
- hypertroph-obstruktive Kardiomyopathie,
- Thyreotoxikose,
- verlängertes QT-Intervall.

### 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Formoterol sollte nicht zur Erstbehandlung von Asthma verwendet werden. (Es ist dafür nicht ausreichend.)

Asthmapatienten, die eine Therapie mit langwirksamen Beta-2-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-2-Agonisten intensiviert werden müssen, so weist dieses auf eine Verschlechterung der Grunderkrankung hin und erfordert eine Neueinstellung der Erhaltungstherapie.

Obwohl Formoterol zur Add-on-Therapie eingesetzt werden kann, wenn inhalative Kortikosteroide allein keine adäquate Kontrolle der Asthmasymptome ermöglichen, sollte der Therapiebeginn von Patienten mit Formoterol nicht während einer akuten schweren Asthmaexazerbation oder wenn sich das Asthma signifikant verschlechtert oder akut verschlimmert, erfolgen.

Während der Behandlung mit Formoterol können schwere asthmaassoziierte 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 Formoterol verschlimmern (siehe Abschnitt 4.2).

Sobald eine Kontrolle der Asthmasymptome erreicht ist, sollte erwogen werden, die Dosierung von Formoterol schrittweise zu reduzieren. Es ist wichtig, dass Patienten regelmäßig hinsichtlich einer möglichen Dosisreduktion untersucht werden. Es sollte die niedrigste wirksame Dosis von Formoterol eingesetzt werden.

Die maximale Tagesdosis sollte nicht überschritten werden. Die Langzeitsicherheit bei regelmäßiger Behandlung von Asthma mit höheren Dosen als 36 Mikrogramm pro Tag bei Erwachsenen bzw. 18 Mikrogramm pro Tag bei Kindern und 18 Mikrogramm pro Tag bei Patienten mit COPD wurde nicht geprüft.

Der häufige Bedarf einer Medikation (d. h. prophylaktische Behandlung z. B. mit Kortikosteroiden und langwirkenden Beta-2-Agonisten) zur Prävention belastungsinduzierter Bronchospasmen mehrmals in der Woche, trotz adäquater Erhaltungstherapie, kann ein Zeichen für eine unzureichende Asthmakontrolle sein und erfordert eine Überprüfung der Asthmatherapie sowie der Compliance des Patienten.

Eine plötzliche und zunehmende Verschlechterung der Asthmabeschwerden 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 (siehe Abschnitt 4.9).

FormoLich sollte nicht in Verbindung mit einem weiteren langwirksamen Beta-2-Agonisten eingesetzt werden.

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

Aufgrund der relaxierenden Wirkung auf die glatte Muskulatur des Uterus kann Formoterol, wie andere Beta-2-Agonisten, die Wehen hemmen.

#### Begleiterkrankungen

Vorsicht ist geboten bei der Behandlung von Patienten mit schwer kontrollierbarem Diabetes mellitus, Phäochromozytom, schwerer Hypertonie, Aneurysmen oder anderen schweren kardiovaskulären Funktionsstörungen, wie ischämischer Herzerkrankungen, dekompensierter Herzinsuffizienz, schwerem Herzfehler oder okklusiven Gefäßerkrankungen, insbesondere Arteriosklerose.

Formoterol kann eine Verlängerung des QTc-Intervalls hervorrufen. Vorsicht ist geboten bei der Behandlung von Patienten mit dem Risiko eines verlängerten QTc-Intervalls, z. B. bei Patienten, die gleichzeitig mit Arzneimitteln behandelt werden, die das QTc-Intervall beeinflussen (siehe Abschnitt 4.5).

Aufgrund der hyperglykämischen Effekte von Beta-2-Agonisten werden bei Diabetikern zusätzliche Blutzuckeruntersuchungen empfohlen.

#### 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).

#### Todesfälle im Zusammenhang mit Asthma

Formoterol, gehört zur Arzneimittelklasse der langwirksamen Beta-2-Agonisten. Eine Metaanalyse klinischer Studien mit Salmeterol, einem anderen langwirksamen Beta-2-Agonisten, zeigte ein höheres Risiko von asthmabedingten Todesfällen bei Patienten, die mit Salmeterol als Monotherapie behandelt wurden (13/13.176), im Vergleich zum Placeboarm (3/13.179). 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 Formoterol ansteigt.

#### Hypokaliämie

Aus der Therapie mit Beta-2-Agonisten können potentiell 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 Xanthinderivaten (z. B. Theophyllin), Steroiden und Diuretika potenziert werden (siehe Abschnitt 4.5). Aus diesem Grund sollte der Serumkaliumspiegel überwacht werden. Insbesondere bei Patienten mit niedrigen Ausgangskaliumwerten oder besonderen Risiken hinsichtlich einer Senkung des Blutkaliumspiegels ist dieser Wert regelmäßig zu kontrollieren, auch wenn unter einer bisherigen Therapie mit kurzwirksamen Beta-2-Sympathomimetika keine Senkung dieses Spiegels zu beobachten war. Gegebenenfalls ist Kalium zu substituieren.

Durch eine Senkung des Serumkaliumspiegels kommt es zu einer Wirkungsverstärkung von digitalishaltigen Arzneimitteln (siehe Abschnitt 4.5).

#### Fehlerhafte Verabreichung des Arzneimittels

Es gibt Berichte über Patienten, die Formoterol Kapseln mit Pulver zur Inhalation irrtümlicherweise geschluckt haben, anstatt den Kapselinhalt mit Hilfe des Inhalators zu inhalieren. Die Mehrheit dieser oralen Einnahme wurde nicht mit Nebenwirkungen in Verbindung gebracht. Das medizinische Personal muss den Patienten in die korrekte Handhabung des Inhalators einweisen (siehe Abschnitt 4.2, „Dosierung und Art der Anwendung“). Wenn ein Patient, dem FormoLich verschrieben wird, keine Verbesserung seiner Symptome erfährt, muss das medizinische Personal nachfragen, wie der Patient den Inhalator anwendet.

### **Weitere Vorsichtsmaßnahmen**

FormoLich 12 Mikrogramm enthält Lactose-Monohydrat (weniger als 500 Mikrogramm pro freigesetzter Dosis).

Die abgegebene Menge ist für Personen mit Lactose-Intoleranz in der Regel nicht problematisch. Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten FormoLich nicht anwenden.

Die Anwendung von FormoLich 12 Mikrogramm kann bei Dopingkontrollen zu positiven Ergebnissen führen. Zudem kann es bei Missbrauch von FormoLich 12 Mikrogramm als Dopingmittel zu einer Gefährdung der Gesundheit kommen.

### **Kinder und Jugendliche**

Kinder bis zum Alter von 6 Jahren sollten nicht mit Formoterol behandelt werden, da es keine ausreichenden Erfahrungen in dieser Altersgruppe gibt.

## **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 potentielle Risiko einer ventrikulären Arrhythmie erhöhen könnte. Beispiele solcher Arzneistoffe schließen bestimmte Antihistaminika (z. B. Terfenadin, Astemizol, Mizolastin), bestimmte Antiarrhythmika (z. B. Chinidin, Disopyramid, Procainamid), Phenothiazine, Monoaminoxidasehemmer, Makrolide (z. B. Erythromycin) und trizyklische Antidepressiva ein. Da sie damit mögliche Effekte auf das kardiovaskuläre System von Beta-Sympathomimetika wie FormoLich 12 Mikrogramm verstärken können, sollte eine gleichzeitige Therapie mit Vorsicht durchgeführt werden.

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

Die gleichzeitige Behandlung mit anderen sympathomimetischen Substanzen wie anderen Beta-2-Agonisten oder Ephedrin kann die möglichen Nebenwirkungen von Formoterol 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 (siehe „Hypokaliämie“ in Abschnitt 4.4). Auch Substanzen, die ihrerseits sympathomimetische Effekte verstärken, wie L-Dopa, L-Thyroxin, Oxytocin oder Alkohol, können die Herz-Kreislauf-Regulation im Zusammenwirken mit FormoLich 12 Mikrogramm beeinflussen.

Wegen einer möglichen Potenzierung der Effekte von Beta-2-Sympathomimetika sollte die gleichzeitige Anwendung von FormoLich und trizyklischen Antidepressiva mit Vorsicht erfolgen.

Die gleichzeitige Verabreichung von Xanthin-Derivaten, Steroiden oder Diuretika wie Thiazide oder Schleifendiuretika kann die seltene hypokaliämische Nebenwirkung von Beta-2-Sympathomimetika verstärken. Die Hypokaliämie kann möglicherweise die Wahrscheinlichkeit einer Arrhythmie bei Patienten erhöhen, die mit Digitalisglykosiden behandelt werden (siehe Abschnitt 4.4).

Der bronchodilatorische Effekt von Formoterol kann durch anticholinerge Arzneistoffe, Kortikosteroide und Xanthinderivate verstärkt werden.

Bei der Kombination von Kortikosteroiden mit Formoterol ist ein verstärkter hyperglykämischer Effekt möglich.

Ein erhöhtes Risiko für Arrhythmien besteht für Patienten, bei denen parallel zur Behandlung mit FormoLich 12 Mikrogramm eine Narkose mit halogenierten Kohlenwasserstoffen durchgeführt wird. Wenn eine Narkose unter Verwendung von halogenierten Anästhetika geplant ist, sollte darauf geachtet werden, dass FormoLich innerhalb von mindestens 12 Stunden vor Narkosebeginn nicht mehr angewendet wird.

Beta-Rezeptorenblocker können die Wirkung von Formoterol abschwächen oder inhibieren. Formoterol sollte daher – außer bei zwingender Indikation – nicht zusammen mit Beta-Rezeptorenblockern (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 Postnatalphase 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 potentielle 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 stillenden Frauen sollte nur dann in Erwägung gezogen werden, wenn der zu erwartende 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

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

#### 4.8 Nebenwirkungen

Die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen einer Therapie mit Beta-2-Agonisten wie Tremor und Palpitationen sind eher mild und verschwinden innerhalb weniger Tage unter fortgesetzter Therapie.

Nebenwirkungen im Zusammenhang mit Formoterol sind nachfolgend nach Systemorganklassen und Häufigkeit aufgelistet. Bei den Häufigkeitsangaben zu Nebenwirkungen werden folgenden Kategorien zugrunde gelegt: sehr häufig ( $\geq 1/10$ ), häufig ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), gelegentlich ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ), selten ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ) und sehr selten ( $< 1/10.000$ ).

| Organsystem                                  | Häufigkeit   | Nebenwirkung  |
|--|--------------|---|
| Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems | Sehr selten  | Thrombopenie  |
| Erkrankungen des Immunsystems                | Selten       | Überempfindlichkeitsreaktionen, z. B. Bronchospasmus, Exanthem, Urtikaria, Pruritus, schwere Hypotension, Angioödem |
| Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen        | Gelegentlich | Hypokaliämie, Hyperglykämie   |
| Psychiatrische Erkrankungen                  | Gelegentlich | Agitiertheit, Unruhe, Schlafstörungen,  |

|  |              |  |
|--|--------------|--|
|  |              | Angstgefühle   |
|  | Sehr selten  | Verhaltensstörungen, Halluzinationen   |
| Erkrankungen des Nervensystems                               | Häufig       | Kopfschmerzen, Tremor  |
|  | Gelegentlich | Nervosität, Schlaflosigkeit, Schwindel, Störungen des Geschmacksempfindens                               |
|  | Sehr selten  | Zentralvenöse Stimulation  |
| Herzerkrankungen   | Häufig       | Palpitationen  |
|  | Gelegentlich | Tachykardie  |
|  | Selten       | Herzrhythmusstörungen, wie Vorhofflimmern, supraventrikuläre Tachykardie, Extrasystolen, Angina Pectoris |
|  | Sehr selten  | Verlängerung des QTc-Intervalls  |
| Gefäßerkrankungen  | Selten       | Veränderungen im Blutdruck   |
| Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums   | Häufig       | Husten   |
|  | Gelegentlich | Verstärkter Bronchospasmus, Rachenreizung  |
|  | Selten       | Paradoxe Bronchospasmus (siehe Abschnitt 4.4)  |
|  | Sehr selten  | Dyspnoe, Asthmaexazerbation  |
| Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts                      | Gelegentlich | Übelkeit, trockener Mund,  |
|  |              |  |
| Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes           | Gelegentlich | Hyperhidrose   |
| Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen       | Gelegentlich | Muskelkrämpfe, Myalgie   |
| Erkrankungen der Nieren und Harnwege                         | Selten       | Nephritis  |
| Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort | Sehr selten  | Periphere Ödeme  |

Eine Behandlung mit Beta-2-Agonisten kann zu erhöhten Blutspiegeln von Insulin, freien Fettsäuren, Glycerol und Ketonkörpern führen.

Lactose enthält in geringen Mengen Milchprotein und kann deshalb allergische Reaktionen hervorrufen.

#### 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](http://www.bfarm.de)

anzuzeigen.



## 4.9 Überdosierung

Es gibt nur begrenzte klinische Erfahrungen in der Behandlung von Überdosierungen. Eine Überdosis führt wahrscheinlich zu den für Beta-2-Agonisten typischen unerwünschten Wirkungen: Tremor, Kopfschmerzen, Palpitationen, Tachykardie, Hyperglykämie, Hypokaliämie, Verlängerung des QTc-Intervalls, ventrikuläre Arrhythmien, Somnolenz, metabolische Azidose, niedriger Blutdruck, Übelkeit und Erbrechen. Beta-2-Agonisten können durch akuten Abfall des diastolischen Blutdrucks oder Auslösen von Herzrhythmusstörungen eine ischämische Herzerkrankung hervorrufen.

### Behandlung

Unterstützend und symptomatisch.

Bei schwerwiegenden Symptomen sollte der Patient ins Krankenhaus eingewiesen werden.

Die Anwendung kardioselektiver Betablocker kann in Erwägung gezogen werden, darf aber nur mit höchster Vorsicht vorgenommen werden, da Betablocker Bronchospasmen provozieren können. Der Serumkaliumspiegel sollte überwacht werden.

## 5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

### 5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antiasthmatica, inhalative Sympathomimetika, selektive Beta-2-Sympathomimetika,  
ATC-Code: R03AC13.

Formoterol ist ein hoch wirksamer und selektiver Beta-2-Adrenorezeptor-Agonist. Bei Patienten mit reversibler 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 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 einer reversiblen Komponente zeigt Formoterol über einen Aerolizer inhaliert 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

Es ist wahrscheinlich, dass bis zu 90 % der applizierten Formoterol-Dosis verschluckt und im Gastrointestinaltrakt resorbiert wird. Daher sind die pharmakokinetischen Eigenschaften einer oralen Formulierung größtenteils auf ein Pulver zur Inhalation übertragbar.

Orale Dosen bis zu 300 Mikrogramm Formoterolhemifumarat werden rasch im Gastrointestinaltrakt resorbiert. Maximale Plasmaspiegel der unveränderten Substanz werden 0,5–1 Stunde nach der Einnahme erreicht. Von einer oralen Dosis von 80 Mikrogramm werden 65 % oder mehr resorbiert.

Über den geprüften Dosisbereich (20–300 Mikrogramm) ist die Pharmakokinetik von Formoterol linear. Die wiederholte Gabe von 40–160 Mikrogramm/Tag führt nicht zu einer signifikanten Akkumulation der Substanz.

Nach Inhalation in therapeutischer Dosierung kann Formoterol mit den bislang zur Verfügung stehenden Analysemethoden im Plasma nicht detektiert werden. Entsprechend der Analyse der Ausscheidung im Urin scheint inhaliertes Formoterol schnell resorbiert zu werden. Nach Inhalation von 12–96 Mikrogramm wird die maximale Exkretionsrate innerhalb von 1–2 Stunden erreicht. Bei Gabe von Dosen oberhalb der therapeutischen (120 Mikrogramm als Einzeldosis) werden maximale Plasmakonzentrationen (266 Picomol/l) 5 Minuten nach Inhalation beobachtet. Bei Patienten mit chronisch-obstruktiven Lungenerkrankungen mit einer reversiblen Komponente, die mit 12 bzw. 24 Mikrogramm Formoterolhemifumarat zweimal täglich über 12 Wochen behandelt wurden, schwankten die Formoterol-Konzentrationen 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.

Die kumulative Elimination von Formoterol im Urin nach Gabe eines Pulvers zur Inhalation (12–24 Mikrogramm) und zwei unterschiedlichen Aerosol-Formulierungen (12–96 Mikrogramm) zeigt einen dosisabhängigen Anstieg der systemischen Formoterol-Exposition.

#### Verteilung

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

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

#### Biotransformation

Formoterol wird hauptsächlich durch Glukuronidierung eliminiert. Ein beträchtlicher Anteil wird durch O-Demethylierung gefolgt von Glukuronidierung metabolisiert.

#### Elimination

Die Elimination von Formoterol 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 2–3 Stunden. Legt man die renale Ausscheidungsrate zwischen 3 und 16 Stunden nach Inhalation zugrunde, wird eine Halbwertszeit von 5 Stunden gemessen.

Formoterol und seine Metaboliten werden vollständig ausgeschieden, 2/3 (einer oralen Dosis) über den Urin und 1/3 über den Fäzes. Nach Inhalation werden 6–9 % der Dosis unverändert im Urin eliminiert. Die renale Clearance von Formoterol aus dem Blut beträgt 150 ml/min.

### **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 Beta-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 lässt sich bei Ratten und Mäusen 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 zwei Studien an Ratten, die zwei unterschiedliche Dosisbereiche prüften, erhöhte Formoterol die Inzidenz von Leiomyomen an den Eierstöcken. Diese gutartigen Neoplasmen traten typischerweise nach Langzeitbehandlung mit Beta-2-adrenergen Wirkstoffen in hohen Dosierungen auf. Gleichermäßen 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 Kontrollpopulationen 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

Tierexperimentelle Untersuchungen haben keine teratogenen Wirkungen gezeigt. Nach oraler Applikation tritt Formoterol in die Milch von säugenden Ratten über.

## **6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN**

### **6.1 Sonstige Bestandteile**

Kapselinhalt: Lactose-Monohydrat,  
Kapselhülle: Gelatine.

### **6.2 Inkompatibilitäten**

Nicht zutreffend.

### **6.3 Dauer der Haltbarkeit**

24 Monate.

### **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:

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

#### Bündelpackungen:

100 Hartkapseln mit Pulver zur Inhalation + 2 Inhalatoren (2 x [50 Kapseln + 1 Inhalator]).  
120 Hartkapseln mit Pulver zur Inhalation + 2 Inhalatoren (2 x [60 Kapseln + 1 Inhalator]).  
180 Hartkapseln mit Pulver zur Inhalation + 3 Inhalatoren (3 x [60 Kapseln + 1 Inhalator]).

200 Hartkapseln mit Pulver zur Inhalation + 4 Inhalatoren (4 x [50 Kapseln + 1 Inhalator]).

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

## **6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung**

Entsorgen Sie Arzneimittel nicht im Abwasser. Fragen Sie Ihren Apotheker wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr verwenden. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei.

## **7. INHABER DER ZULASSUNG**

Winthrop Arzneimittel GmbH  
65927 Frankfurt am Main

Mitvertrieb:

**Zentiva Pharma GmbH**  
65927 Frankfurt am Main  
Telefon: (01 80) 2 02 00 10\*  
Telefax: (01 80) 2 02 00 11\*

## **8. ZULASSUNGSNUMMER**

60615.00.00

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

Datum der Erteilung der Zulassung: 27. Oktober 2004  
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 22. Juni 2009

## **10. STAND DER INFORMATION**

Februar 2022

## **11. VERKAUFSABGRENZUNG**

Verschreibungspflichtig.

---

\*0,06 €/Anruf (dt. Festnetz); max. 0,42 €/min (Mobilfunk).

Diesem Arzneimittel ist ein Medizinprodukt (1 Inhalator) beige packt.



Hersteller:  
Plastiap S.p.A.  
Via I° Maggio, 8  
23875 Osnago LC  
Italien

CE

Hinweis zur Anwendung des Inhalators:

Sollten die Bedienungsknöpfe einmal klemmen, können diese durch ein kurzes Ziehen in die Ausgangsposition zurückgebracht werden.