

Fachinformation
(Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels)
FormoLich® 12 Mikrogramm Hartkapseln mit Pulver zur Inhalation

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 H₂O.

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

Sonstiger Bestandteil: 23,99 mg Lactose-Monohydrat.

Die vollständige Auflistung der 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 Allergen-induzierten Bronchospasmen.

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.

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:

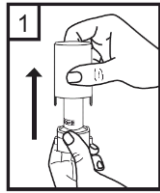
Fünfzehn Minuten vor der zu erwartenden Anstrengung oder dem Allergenkontakt wird der Inhalt einer Hartkapsel mit Pulver zur Inhalation (12 Mikrogramm Formoterolhemifumarat) inhaliert.

Sollte nicht bei Kindern unter 6 Jahren angewandt werden.

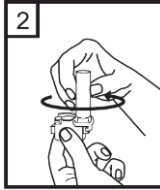
Es sollte sichergestellt werden, dass dem Patienten die Handhabung des Inhalators durch einen Arzt oder Apotheker erläutert wird.

Bedienungsanleitung:

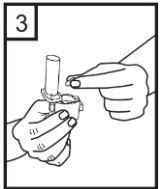
1. Kappe des Inhalators abziehen



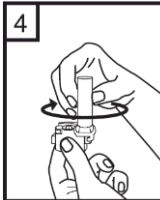
2. Den unteren Teil des Inhalators festhalten und das Mundstück zum Öffnen in Pfeilrichtung drehen.



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



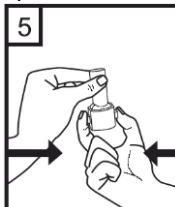
4. Das Mundstück in die geschlossene Position drehen.



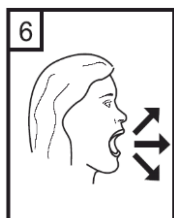
5. Den Inhalator aufrecht halten (Mundstück nach oben), beide Knöpfe gleichzeitig und nur einmal fest eindrücken. Dadurch wird die Hartkapsel durchstochen. Knöpfe loslassen.

Hinweis:

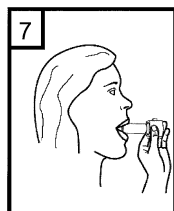
Es ist möglich, dass die Gelatine kapsel zersplittert und während der Inhalation kleine Stücke der Gelatine kapsel in den Mund- oder Rachenraum gelangen. Die Gelatine stücke sind harmlos und werden nach dem Verschlucken verdaut. Das Risiko, dass die Gelatine kapsel zersplittert, ist geringer, wenn die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



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 Hartkapsel vorhanden ist. Falls Restpulver in der Hartkapsel vorhanden ist, Schritte 6 bis 8 wiederholen.
9. 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 Formoterolhemifumarat, 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 Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

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

Asthma-Patienten, die eine Behandlung mit langwirkenden Beta-2-Agonisten benötigen, müssen auch eine optimal eingestellte, antientzündlich wirksame Erhaltungstherapie mit Kortikosteroiden erhalten. Auch im Falle einer Besserung der Symptomatik nach Therapiebeginn mit Formoterol sollten die Patienten angehalten werden, die antientzündliche Therapie unverändert fortzusetzen. Wenn die Symptome persistieren oder die zur Behandlung mit Beta-2-Agonisten erforderliche Dosis erhöht werden muss, spiegelt dies eine Verschlechterung der Grunderkrankung wider und erfordert eine Überprüfung 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 asthmaassoziierte unerwünschte Ereignisse und Exazerbationen auftreten. Patienten müssen angewiesen werden, die Behandlung fortzusetzen, aber ärztlichen Rat einzuholen, wenn keine Kontrolle der Asthmasymptome zu erreichen ist oder sich diese nach Therapiebeginn mit Formoterol verschlechtern.

Sobald eine Kontrolle der Asthmasymptome erreicht ist, kann eine schrittweise Reduktion der Formoterol-Dosis in Betracht gezogen werden. Eine regelmäßige Überwachung der Patienten während der Dosis-Reduktion ist wichtig. Die niedrigste wirksame Formoterol -Dosis sollte angewendet 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.

Besondere Vorsicht ist geboten bei der Behandlung von Patienten mit Phäochromozytom, schwerer Hypertonie, Aneurysmen oder anderen schweren kardiovaskulären Erkrankungen, wie z.B. ischämischen Herzerkrankungen, oder schwerer Herzinsuffizienz.

Formoterol kann eine Verlängerung des QTc-Intervalls induzieren. Besondere Vorsicht ist geboten bei Patienten, die mit Arzneimitteln behandelt werden, die das QTc-Intervall beeinflussen (siehe Abschnitt 4.5).

Aufgrund der hyperglykämischen Wirkung von Beta-2-Agonisten, wird empfohlen, bei Diabetikern anfangs zusätzlich den Blutzucker zu überwachen.

Die Behandlung mit Beta-2-Agonisten kann möglicherweise zu einer schweren Hypokaliämie führen. Bei akutem, schwerem Asthma ist besondere Vorsicht geboten, da das verbundene Risiko einer Hypokaliämie durch eine Hypoxie erhöht werden kann.

Die hypokalämische Wirkung kann durch die gleichzeitige Behandlung mit Xanthin-Derivaten, Steroiden und Diuretika verstärkt werden. Die Serum-Kalium-Spiegel sollten deshalb kontrolliert werden.

Wie bei anderen Inhalationstherapien besteht das Risiko eines paradoxen Bronchospasmus. In diesem Fall sollte die Behandlung sofort abgesetzt und eine alternative Therapie begonnen werden (siehe Abschnitt 4.8).

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.

Kinder bis zu einem Alter von 6 Jahren sollten nicht mit Formoterol behandelt werden, da für diese Gruppe keine ausreichenden Erfahrungen vorliegen.

FormoLich® enthält Lactose-Monohydrat (weniger als 500 Mikrogramm pro freigesetzter Dosis). Diese Menge verursacht normalerweise bei lactoseintoleranten Personen keine Probleme. 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.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es wurden keine Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen durchgeführt.

Die gleichzeitige Behandlung mit anderen sympathomimetisch wirksamen Substanzen wie z. B. anderen Beta-2-Agonisten oder Ephedrin kann die unerwünschten Effekte von Formoterol verstärken und eine Titration der Dosis erfordern.

Die gleichzeitige Anwendung von Xanthin-Derivaten, Steroiden oder Diuretika wie Thiazide oder Schleifendiuretika kann die seltene, unerwünschte, hypokalämische Wirkung von Beta-2-Agonisten verstärken. Die Hypokaliämie kann bei Patienten, die mit Digitalisglykosiden behandelt werden, die Disposition zum Auftreten von kardialen Arrhythmien erhöhen.

Es besteht das theoretische Risiko, dass die gleichzeitige Behandlung mit anderen Arzneimitteln, die das QTc-Intervall verlängern, zu einer pharmakodynamischen Wechselwirkung mit Formoterol führt und somit das Risiko von ventrikulären Arrhythmien erhöht. Beispiele für solche Arzneimittel sind bestimmte Antihistaminika (z. B. Terfenadin, Astemizol, Mizolastin), bestimmte Antiarrhythmika (z. B. Chinidin, Disopyramid, Procainamid), Erythromycin, Phenothiazine und trizyklische Antidepressiva.

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

Es besteht ein erhöhtes Risiko für Arrhythmien bei Patienten, die gleichzeitig eine Narkose mit halogenierten Kohlenwasserstoffen erhalten.

Die bronchodilatorische Wirkung von Formoterol kann durch anticholinerge Substanzen, Kortikosteroide und Xanthin-Derivate verstärkt werden.

Beta-Rezeptoren-Blocker können die Wirkung von Formoterol abschwächen oder hemmen. Formoterol sollte deshalb nur bei zwingender Indikation gemeinsam mit Beta-Rezeptor-Blockern (einschließlich Augentropfen) gegeben werden.

Monoaminoxidase-Hemmer:

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

4.6 Schwangerschaft und Stillzeit

Es liegen keine ausreichenden Daten über die Anwendung von Formoterol bei Schwangeren vor. In Tierstudien verursachte Formoterol Implantationsstörungen, reduzierte das frühe postnatale Überleben sowie das Geburtsgewicht. Diese Effekte traten bei deutlich höheren systemischen Expositionen auf, als solche, die bei der klinischen Anwendung von Formoterol erreicht werden. Eine Behandlung mit Formoterol kann in allen Stadien der Schwangerschaft in Betracht gezogen werden, wenn sie für die Asthmakontrolle erforderlich ist und der zu erwartende Nutzen für die Mutter größer ist als das mögliche Risiko für den Fetus. Das mögliche Risiko für den Menschen ist nicht bekannt.

Es ist nicht bekannt, ob Formoterol in die Muttermilch übertritt. In der Muttermilch von Ratten wurden geringe Mengen Formoterol nachgewiesen. Daher sollte Formoterol stillenden Müttern nur verordnet werden, wenn der zu erwartende Nutzen für die Mutter größer ist als jedwedes Risiko für das Kind.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen

Formoterol hat keinen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und das 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. Die Häufigkeiten sind wie folgt definiert: 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 ($< 1/10.000$).

Herzerkrankungen	Häufig Gelegentlich Selten	Palpitationen Tachykardie Kardiale Arrhythmien, z. B. Vorhofflimmern, supraventrikuläre Tachykardie, Extrasystolen.
	Sehr selten	Angina pectoris, Verlängerung des QTc-Intervalls
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Selten	Nausea, Reizungen im Mund- und Rachenbereich
Erkrankungen des Immunsystems	Selten	Überempfindlichkeitsreaktionen, z. B. Bronchospasmus, Exanthem, Urtikaria, Pruritus, schwere Hypotension, Angioödem
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Selten Sehr selten	Hypokaliämie Hyperglykämie, Hyperkaliämie
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	Gelegentlich	Muskelkrämpfe, Myalgie
Erkrankungen des Nervensystems	Häufig Gelegentlich	Kopfschmerzen, Tremor Angst, Nervosität, Schlaflosigkeit, Schwindel
	Selten	Geschmackstörungen
Psychiatrische Erkrankungen	Gelegentlich	Agitiertheit, Unruhe, Schlafstörungen
Gefäßerkrankungen	Sehr selten	Blutdruckschwankungen
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Gelegentlich	Verstärkter Bronchospasmus

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

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.

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 Beta-Blocker kann in Erwägung gezogen werden, darf aber nur mit höchster Vorsicht vorgenommen werden, da Beta-Blocker 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 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 einer reversiblen Komponente zeigt Formoterol über einen Aerator 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 Eliminations-Halbwertszeit 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. Gleichermaßen 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:

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 Lagerungshinweise

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

Bündelpackungen:

- 2 Inhalatoren + 100 Hartkapseln mit Pulver zur Inhalation [2x (1 Inhalator + 50 Kapseln)].
- 2 Inhalatoren + 120 Hartkapseln mit Pulver zur Inhalation [2x (1 Inhalator + 60 Kapseln)].
- 3 Inhalatoren + 180 Hartkapseln mit Pulver zur Inhalation [3x (1 Inhalator + 60 Kapseln)].
- 4 Inhalatoren + 200 Hartkapseln mit Pulver zur Inhalation [4x (1 Inhalator + 50 Kapseln)].

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Hinweise für die Handhabung

Arzneimittel dürfen nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall entsorgt werden. Fragen Sie Ihren Apotheker, wie Arzneimittel zu entsorgen sind, wenn Sie diese nicht mehr benötigen. Diese Maßnahme hilft, die Umwelt zu schützen.

7. Pharmazeutischer Unternehmer

Winthrop Arzneimittel GmbH

65927 Frankfurt am Main
Tel.: (01 80) 2 02 00 10*
Fax: (01 80) 2 02 00 11*

Mitvertrieb:

Zentiva Pharma GmbH
65927 Frankfurt am Main

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH
65926 Frankfurt am Main

8. Zulassungsnummer

60615.00.00

9. Datum der Zulassung/Verlängerung der Zulassung

27. Oktober 2004/22. Juni 2009

10. Stand der Information

Juni 2013

11. Verschreibungsstatus/Apothekenpflicht

Verschreibungspflichtig

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

Der beiliegende Inhalator entspricht den grundlegenden Anforderungen gemäß der Richtlinie 93/42/EWG.

Hinweis zur Anwendung des Inhalators:

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