

Formoterol Sandoz® 12 Mikrogramm/Dosis Hartkapseln mit Pulver zur Inhalation

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS
Formoterol Sandoz® 12 Mikrogramm/Dosis
Hartkapseln mit Pulver zur Inhalation

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede abgegebene Dosis (d. h. über das Mundstück abgegebene Dosis) von Formoterol Sandoz enthält 9 Mikrogramm Formoterolfumarat-Dihydrat (auf Basis einer abgemessenen Dosis von 12 Mikrogramm).

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung:

- 12,6 mg Lactose pro abgegebener Dosis (entsprechend 16,8 mg pro abgemessener Dosis)
- 5,4 mg Lactose-Monohydrat pro abgegebener Dosis (entsprechend 7,2 mg pro abgemessener Dosis)

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Hartkapsel mit Pulver zur Inhalation

Farblose Hartkapsel

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Formoterol ist angezeigt als add-on-(Zusatz-)Therapie zur Erhaltungstherapie mit inhalativen Kortikosteroiden. Formoterol ist angezeigt zur Erleichterung bronchial-obstruktiver Symptome und zur Vorbeugung von Anstrengungsasthma bei Patienten mit Asthma, bei denen eine adäquate Behandlung mit Kortikosteroiden nicht ausreichend ist.

Formoterol ist ebenfalls angezeigt zur Behandlung bronchialobstruktiver Symptome bei Patienten mit chronisch obstruktiver Atemwegserkrankung (COPD).

Es wird empfohlen, die Therapie bei einem Lungenfacharzt zu beginnen.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Nur zur Anwendung bei Erwachsenen.
Zur Inhalation.

Wenn ein einzelner Patient an mehr als 2 Tagen pro Woche mehr als die normalerweise benötigten Dosen benötigt, ist dies ein Zeichen für eine nicht optimale Krankheitskontrolle und die Erhaltungstherapie sollte überdacht werden.

Asthma

Reguläre Erhaltungstherapie

1 Inhalation 1- oder 2-mal pro Tag. Im Einzelfall können 2 Inhalationen 1- oder 2-mal pro Tag notwendig sein.

Vorbeugung von Anstrengungsasthma
1 Inhalation vor der Anstrengung.

Bei regelmäßiger Anwendung während der Erhaltungstherapie sollte täglich nicht öfter als 4-mal inhaliert werden. Die Tageshöchstdosis beträgt 48 Mikrogramm (4 Hartkapseln).

COPD

Reguläre Erhaltungstherapie

1 Inhalation 1- oder 2-mal pro Tag.

Bei regelmäßiger Anwendung während der Erhaltungstherapie sollte täglich nicht öfter als 2-mal inhaliert werden.

Zur Erleichterung der Symptome können, falls erforderlich, zusätzliche Inhalationen, die über die verordnete reguläre tägliche Therapie hinausgehen, bis zu einer maximalen Tagesdosis von 4 Inhalationen (reguläre plus zusätzlich erforderliche Dosis) angewendet werden. Bei der einzelnen Anwendung sollte nicht mehr als 2-mal inhaliert werden.

Wenn der Patient von anderen Formoterol-Inhalatoren auf Formoterol Sandoz umgestellt wird, muss beachtet werden, dass sich die abgegebene Menge des Wirkstoffs verändert und eine Dosisanpassung notwendig werden kann.

Besondere Patientengruppen

Bei Anwendung der empfohlenen normalen Dosis sollte bei älteren Patienten keine Dosierungsanpassung erforderlich sein. Es liegen keine Daten zur Anwendung von Formoterol bei Patienten mit Leber- oder Niereninsuffizienz vor (siehe auch Abschnitt 5.2).

Kinder und Jugendliche

Formoterol Sandoz wird aufgrund nicht ausreichender Daten zur Sicherheit und Wirksamkeit nicht für die Anwendung bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren empfohlen.

Verwendung des Inhalators

Formoterol Sandoz ist atemzugsgesteuert, d. h., wenn der Patient durch das Mundstück einatmet, wird der Wirkstoff mit der Atemluft in die Bronchien transportiert.

Die dem Inhaliergerät beiliegende Packungsbeilage enthält eine Bedienungsanleitung.

Um sicherzugehen, dass eine optimale Menge des Wirkstoffs inhaliert wird, sollte der Arzt oder das Pflegepersonal den Patienten in der Anwendung des Inhaliergeräts einweisen.

Der Patient muss darüber informiert werden, dass die Hypromellose-Kapsel

zersplittern kann, wenn sie im Inhalator angestoßen wird, und während der Inhalation kleine Hypromellose-Stücke in Mund oder Rachenhöhle gelangen können. Um dieses Risiko zu minimieren, sollte der Bedienungsknopf nicht öfter als 1-mal betätigt werden.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff, Milchprotein oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

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

Asthmapatienten, die langwirksame Beta₂-Agonisten benötigen, sollten auch eine optimale entzündungshemmende Erhaltungstherapie mit Kortikosteroiden erhalten. Der Patient sollte angehalten werden, die antientzündliche Therapie auch nach Beginn der Behandlung mit Formoterol Sandoz fortzusetzen, auch wenn sich die Symptome bessern. Wenn sich die Symptome nicht bessern oder die Dosierung der Beta₂-Agonisten erhöht werden muss, ist das ein Zeichen für eine Verschlechterung der Basiserkrankung. Eine Überprüfung der Erhaltungstherapie ist angezeigt.

Obwohl Formoterol Sandoz als Zusatztherapie eingesetzt werden kann, wenn inhalative Kortikosteroide zur adäquaten Kontrolle der Asthmasymptome nicht ausreichen, sollte der Therapiebeginn mit Formoterol Sandoz nicht während einer akuten schweren Exazerbation, oder wenn sich das Asthma signifikant verschlechtert oder akut verschlimmert erfolgen. Während der Behandlung mit Formoterol Sandoz können schwere asthmaassoziierte 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 Sandoz verschlimmern. Sobald eine Kontrolle der Asthmasymptome erreicht ist, kann eine schrittweise Reduzierung der Dosis von Formoterol Sandoz in Betracht gezogen werden. In diesem Fall ist eine regelmäßige Kontrolle der Patienten wichtig. Es sollte die niedrigste wirksame Dosis eingesetzt werden.

Antientzündliche Therapie

Asthmapatienten, die regelmäßig Beta₂-Agonisten benötigen, sollten auch eine regelmäßige und angemessene Therapie mit inhalativen entzündungshemmenden

Formoterol Sandoz® 12 Mikrogramm/Dosis Hartkapseln mit Pulver zur Inhalation

Arzneimitteln (z. B. Kortikosteroide und/ oder Natriumcromoglicat bei Kindern) oder oralen Kortikosteroiden erhalten. Bei Therapiebeginn mit Formoterol sollte kontrolliert werden, ob die bereits bestehende antientzündliche Therapie geeignet ist. Der Patient sollte angehalten werden, diese Therapie nach dem Beginn der Behandlung mit Formoterol Sandoz nicht zu ändern, auch wenn sich die Symptome bessern. Wenn sich die Symptome nicht bessern, oder zur Symptomkontrolle eine Dosissteigerung von Formoterol notwendig wird, ist das im Allgemeinen ein Zeichen für eine Verschlechterung der Basiserkrankung. Eine Überprüfung der Asthmamedikation ist dann angezeigt.

Begleiterkrankungen

In Verbindung mit folgenden Begleiterkrankungen ist eine besondere Überwachung des Patienten nötig unter strenger Beachtung der Dosierungsgrenzen.

Vorsicht ist geboten bei Patienten mit Thyreotoxikose, Phäochromozytom, hypertropher-obstruktiver Kardiomyopathie, idiopathischer-subvalvulärer Aortenstenose, schwerer Hypertonie, Aneurysmen oder anderen schweren kardiovaskulären Erkrankungen wie ischämischer Herzkrankheit, Tachyarrhythmie, insbesondere AV-Block 3. Grades, oder schwerer Herzinsuffizienz.

Vorsicht ist geboten bei Patienten mit verlängertem QT_c-Intervall (> 0,44 Sekunden), da Formoterol auch eine Verlängerung des QT_c-Intervalls induzieren kann.

Bei Diabetespatienten wird wegen der hyperglykämischen Wirkung von Beta₂-Agonisten empfohlen, die Blutglucosespiegel verstärkt zu überwachen (zusätzliche Blutglucosetestes).

Hypokaliämie

Die Behandlung mit Beta₂-Agonisten kann eine schwere Hypokaliämie hervorrufen. Bei schwerem Asthma ist besondere Vorsicht geboten, da Hypoxie und eine gleichzeitige Behandlung mit bestimmten anderen Arzneimitteln das Risiko einer Hypokaliämie erhöht (siehe Abschnitt 4.5). Die Überwachung der Serumkaliumspiegel wird in diesem Fall empfohlen.

Die Möglichkeit eines *paradoxen Bronchospasmus* im Zusammenhang mit der Formoterol Sandoz-Behandlung ist in Betracht zu ziehen. In diesem Fall muss Formoterol Sandoz sofort abgesetzt und eine Alternativtherapie gewählt werden.

Die Dosis von Formoterol Sandoz sollte nicht die empfohlene maximale Dosis übersteigen (siehe Abschnitt 4.2).

Formoterol Sandoz sollte nicht zusammen mit anderen langwirksamen Beta₂-Agonisten angewendet werden.

Formoterol Sandoz ist nicht identisch mit anderen Inhalatoren, die Formoterol enthalten. Patienten sollten daher nicht ohne ärztliche Überwachung von anderen Formoterol-haltigen Präparaten auf Formoterol Sandoz umgestellt werden.

Dopingkontrollen

Die Anwendung dieses Arzneimittels kann bei Dopingkontrollen zu positiven Ergebnissen führen.

Eine missbräuchliche Anwendung von Formoterol Sandoz zu Dopingzwecken kann die Gesundheit gefährden.

Dieses Arzneimittel enthält Lactose.

Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten Formoterol Sandoz nicht anwenden.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Wie bei anderen Beta₂-Agonisten kann die gleichzeitige Anwendung von Formoterol mit bestimmten anderen Wirkstoffen wie Erythromycin, Chinidin, Disopyramid, Procainamid, Phenothiazin, Antihistaminika (z. B. Terfenadin, Astemizol, Mizolastin) und trizyklischen Antidepressiva zu einer Verlängerung des QT-Intervalls führen und das Risiko für ventrikuläre Arrhythmien erhöhen.

Bei gleichzeitiger Anwendung von anderen Sympathomimetika, wie z. B. anderen Beta₂-Agonisten oder Ephedrin, können die Nebenwirkungen von Formoterol verstärkt auftreten.

Die gleichzeitige Anwendung von Formoterol und Monoaminoxidase-Hemmstoffen (MAO-Inhibitoren) oder trizyklischen Antidepressiva sollte wegen einer möglichen Potenzierung der kardiovaskulären Wirkungen nur mit Vorsicht erfolgen.

Die gleichzeitige Anwendung von Xanthin-Derivaten, Steroiden und Diuretika kann die hypokaliämische Wirkung von Beta-Agonisten verstärken. Eine Hypokaliämie wiederum kann das Risiko von Arrhythmien bei Patienten, die mit Digitalis behandelt werden, erhöhen (siehe Abschnitt 4.4).

Anticholinergika können die bronchodilatatorische Wirkung von Formoterol steigern.

Betablocker können die Wirkung von Formoterol abschwächen oder antagonisieren. Deshalb soll Formoterol nicht mit Betablockern (einschließlich Augentropfen)

angewendet werden, außer zwingende Gründe stehen dem entgegen.

Bei der Anwendung halogenierter Anästhetika muss mit einem erhöhten Risiko für Herzrhythmusstörungen gerechnet werden.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit Schwangerschaft

Es liegen keine ausreichenden Daten zur Anwendung von Formoterol bei Schwangeren vor. In tiereperimentellen 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 Sandoz erzielt wird. Die Behandlung mit Formoterol Sandoz 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 die möglichen Risiken 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 kleine Mengen Formoterol in der Muttermilch gefunden. Die Gabe von Formoterol Sandoz an stillende Frauen sollte nur dann in Erwägung gezogen werden, wenn der erwartete Nutzen für die Mutter größer ist als die möglichen Risiken für das Kind.

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

Der Patient sollte angewiesen werden, bei Auftreten von Schwindel oder ähnlichen Nebenwirkungen kein Kraftfahrzeug zu fahren oder Maschinen zu bedienen.

4.8 Nebenwirkungen

Die bei Anwendung von Beta₂-Agonisten am häufigsten beobachteten Nebenwirkungen wie Tremor und Palpitationen sind in der Regel leicht und lassen innerhalb von wenigen Behandlungstagen nach.

Bei den Häufigkeitsangaben zu Nebenwirkungen werden folgende Kategorien zugrunde gelegt:

Sehr häufig	(≥ 1/10)
Häufig	(≥ 1/100 bis < 1/10)
Gelegentlich	(≥ 1/1.000 bis < 1/100)
Selten	(≥ 1/10.000 bis < 1/1.000)
Sehr selten	(< 1/10.000)
Nicht bekannt	(Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

Formoterol Sandoz® 12 Mikrogramm/Dosis Hartkapseln mit Pulver zur Inhalation

Erkrankungen des Immunsystems

Selten: Überempfindlichkeitsreaktionen, z. B. Bronchospasmen, Exanthem, Urtikaria, Pruritus

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen

Selten: Hypokaliämie
Sehr selten: Hyperglykämie

Psychiatrische Erkrankungen

Gelegentlich: Angst, Nervosität, Schlafstörungen, Agitiertheit, Unruhe

Erkrankungen des Nervensystems

Häufig: Kopfschmerzen, Tremor
Gelegentlich: Schwindel

Herzerkrankungen

Häufig: Palpitationen
Gelegentlich: Tachykardie
Selten: Arrhythmien, z. B. Vorhofflimmern, supraventrikuläre Tachykardie, Extrasystolen
Sehr selten: Angina pectoris, Verlängerung des QT_c-Intervalls

Gefäßerkrankungen

Sehr selten: Blutdruckschwankungen (Abfall oder Anstieg)

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Selten: Übelkeit

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen

Gelegentlich: Muskelkrämpfe, Myalgie

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

Gelegentlich: Reizung in Mund und Rachen
Selten: Geschmacksveränderungen

Wie bei allen Inhalationstherapien kann es sehr selten zu paradoxen Bronchospasmen kommen (siehe Abschnitt 4.4).

Bei der Behandlung mit Beta₂-Agonisten kann es zum Anstieg von Insulin, freien Fettsäuren, Glycerol und Ketonkörpern im Blut kommen.

Formoterol Sandoz enthält Lactose

Lactose enthält geringe 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

anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Es liegen nur begrenzte klinische Erfahrungen mit der Behandlung einer Überdosierung vor. Eine Überdosierung führt wahrscheinlich zu den für Beta₂-Agonisten typischen Effekten: Tremor, Kopfschmerzen, Palpitationen. In Einzelfällen beobachtete Symptome sind Tachykardie, Hyperglykämie, Hypokaliämie, verlängertes QT_c-Intervall, Arrhythmien, Übelkeit und Erbrechen. Angezeigt sind die unterstützende und symptomatische Behandlung.

Therapie einer Überdosierung

Eine Anwendung von kardioselektiven Beta-Blockern kann in Erwägung gezogen werden, jedoch nur mit besonderer Vorsicht, da Beta-Blocker Bronchospasmen auslösen können. Die Kaliumspiegel im Blut müssen überwacht werden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: inhalative Sympathomimetika; selektive Beta₂-Adrenozeptor-Agonisten
ATC-Code: R03AC13

Wirkungsmechanismus

Der in Formoterol Sandoz enthaltene Wirkstoff Formoterol ist ein selektiver Beta₂-Agonist. Formoterol hat eine starke bronchodilatatorische Wirkung, die nach 1-3 Minuten eintritt und auch nach 12 Stunden noch deutlich ausgeprägt ist.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption
Formoterol wird nach Inhalation rasch resorbiert. Die Spitzenkonzentration im Plasma wird nach 10 Minuten erreicht.

In Studien lag die Aufnahme von Formoterol in die Lunge nach Inhalation im Mittel bei 28-49 % der freigesetzten Dosis (entsprechend 21-37 % der abgegebenen Dosis). Die systemische Verfügbarkeit in der oberen Lunge insgesamt lag bei etwa 61 % der freigesetzten Dosis (entsprechend 46 % der abgegebenen Dosis).

Verteilung und Biotransformation

Die Plasmaproteinbindung liegt bei etwa 50 %.

Formoterol wird über eine direkte Glucuronidierung und O-Desmethylierung metabolisiert. Das für die O-Desmethylierung verant-

wortliche Enzym wurde noch nicht identifiziert. Die Gesamtplasma-Clearance und das Verteilungsvolumen wurden nicht bestimmt.

Elimination

Der Hauptanteil der Formoterol-Dosis wird durch Metabolisierung eliminiert. Nach Inhalation werden 8-13 % der freigesetzten Dosis (entsprechend 6-10 % der abgegebenen Dosis) von Formoterol unverändert mit dem Urin ausgeschieden. Bei intravenöser Gabe sind dies etwa 20 %. Die terminale Halbwertszeit nach Inhalation beträgt schätzungsweise 17 Stunden.

Spezifische Patientengruppen

Der Einfluss einer Leber- oder Nierenfunktionseinschränkung auf die Pharmakokinetik von Formoterol und die Pharmakokinetik bei älteren Menschen ist nicht bekannt. Da Formoterol primär durch Metabolisierung in der Leber eliminiert wird, ist von einer erhöhten Verfügbarkeit des Wirkstoffs bei Patienten mit schwerer Leberzirrhose auszugehen.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Die Wirkungen von Formoterol, die in Studien zur Toxizität an Ratten und Hunden beobachtet wurden, waren hauptsächlich auf das kardiovaskuläre System gerichtet und bestanden in Hyperämie, Tachykardie, Arrhythmien und myokardialen Läsionen. Es handelt sich hierbei um bekannte pharmakologische Wirkungen, die nach Gabe von Beta₂-Agonisten in hoher Dosierung beobachtet werden.

Bei hoher systemischer Formoterol-Exposition wurde bei männlichen Ratten eine etwas reduzierte Fertilität beobachtet.

In *In-vitro*- oder *In-vivo*-Tests wurden keine genotoxischen Wirkungen von Formoterol beobachtet. Bei Ratten und Mäusen wurde eine leichte Zunahme der Häufigkeit von gutartigen uterinen Leiomyomen beobachtet. Dieser Effekt gilt als Klasseneffekt, der bei Nagern nach langfristiger Exposition gegenüber hohen Dosen von Beta₂-Agonisten auftritt.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

- Lactose-Monohydrat
- Lactose

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25 °C lagern.

**Formoterol Sandoz® 12 Mikrogramm/Dosis
Hartkapseln mit Pulver zur Inhalation**

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

HDPE-Kapselbehälter, verschlossen mit einem Polypropylen-Schraubdeckel, der ein Trocknungsmittel (Siliciumdioxid-Gel) enthält.

1 x 60 Hartkapseln und 1 Inhalator
2 x 60 Hartkapseln und 1 Inhalator
3 x 60 Hartkapseln und 1 Inhalator

Der Inhalator ist aus Kunststoff.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Keine besonderen Anforderungen für die Beseitigung. Zur Handhabung (des Inhalators) siehe Abschnitt 4.2.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Hexal AG
Industriestraße 25
83607 Holzkirchen
Telefon: (08024) 908-0
Telefax: (08024) 908-1290
E-Mail: medwiss@hexal.com

8. ZULASSUNGSNUMMER

84475.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/ VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
2. Oktober 2012
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 06. Februar 2017

10. STAND DER INFORMATION

März 2017

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig