

Formoterol-CT 12 Mikrogramm Hartkapseln mit Pulver zur Inhalation

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Formoterol-CT 12 Mikrogramm Hartkapseln mit Pulver zur Inhalation

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Kapsel enthält 12 Mikrogramm Formoterolfumarat, entsprechend 12,5 Mikrogramm Formoterolfumarat-Dihydrat. Dies entspricht einer abgegebenen Dosis von 10,3 Mikrogramm Formoterolfumarat.

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

Vollständige 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:

Bei Asthma bronchiale muss Formoterol in jedem Fall mit Kortikosteroiden zur Inhalation kombiniert werden.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

In den meisten Fällen ist eine zweimal tägliche Anwendung ausreichend zur Kontrolle der mit Asthma und anderen Atemwegserkrankungen mit einer reversiblen oder irreversiblen obstruktiven Komponente verbundenen Symptome.

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

Jugendliche und Erwachsene (einschließlich älterer Patienten)

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

Falls es zur Linderung akuter oder chronischer Symptome erforderlich ist, können zusätzlich weitere 1-2 Kapseln pro Tag angewendet werden.

Als Einzeldosis dürfen nicht mehr als 3 Inhalationen nacheinander appliziert werden.

Die tägliche Höchstdosis liegt bei 2 Kapseln mit Pulver zur Inhalation zweimal täglich (48 Mikrogramm).

Eine höhere Dosierung lässt im Allgemeinen keinen zusätzlichen Nutzen erwarten, die Wahrscheinlichkeit des Auftretens auch schwerwiegender Nebenwirkungen kann aber erhöht werden.

Formoterol-CT soll nur in Ergänzung zu einem inhalativen Kortikoid verschrieben 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.

Formoterol-CT 12 Mikrogramm Hartkapseln mit Pulver zur Inhalation

Kinder ab 6 Jahren

Die übliche Erhaltungsdosis beträgt 1 Inhalationskapsel (12 Mikrogramm) zweimal täglich (morgens und abends).

Die maximale Tagesdosis beträgt 1 Inhalationskapsel zweimal täglich (24 Mikrogramm).

Formoterol-CT soll nur in Ergänzung zu einem inhalativen Kortikoid verschrieben werden. Außer in Fällen, in denen die separate Anwendung eines inhalativen Kortikoids und eines langwirksamen Beta₂-Agonisten (LABA) nötig ist, wird für Kinder zwischen 6 und 12 Jahren die Behandlung mit einem Kombinationsprodukt, bestehend aus inhalativem Kortikoid und langwirksamen Beta₂-Agonisten, empfohlen.

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.

Kinder und Jugendliche

Die Anwendung bei Kindern darf nur unter Aufsicht von Erwachsenen erfolgen.

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.

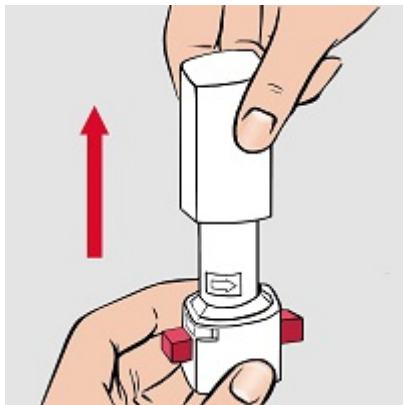
Art der Anwendung

Die Kapseln sind nur zur Inhalation mit dem beiliegenden Inhalator bestimmt.

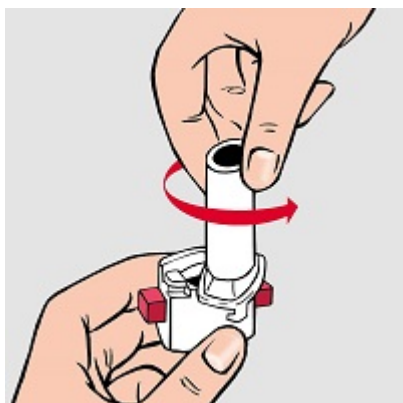
Es sollte sichergestellt werden, dass dem Patienten die Handhabung des Inhalators durch einen Arzt oder Apotheker erläutert wird.

Bedienungsanleitung:

1. Kappe des Inhalators abziehen.

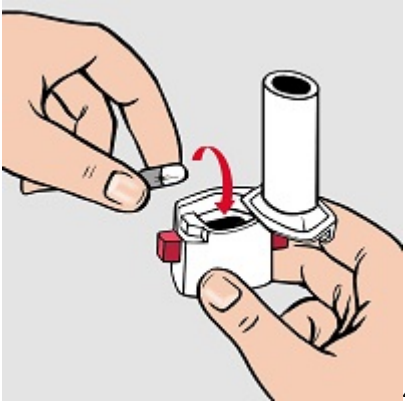


2. Den unteren Teil des Inhalators festhalten und das Mundstück zum Öffnen in Pfeilrichtung drehen.

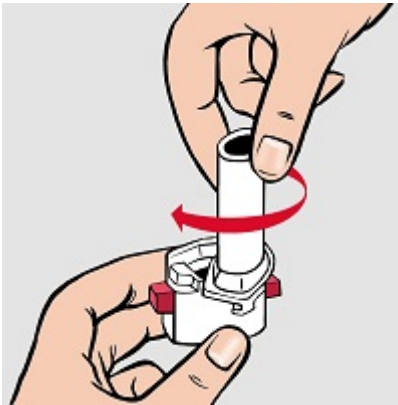


Formoterol-CT 12 Mikrogramm Hartkapseln mit Pulver zur Inhalation

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



4. Das Mundstück in die geschlossene Position drehen.

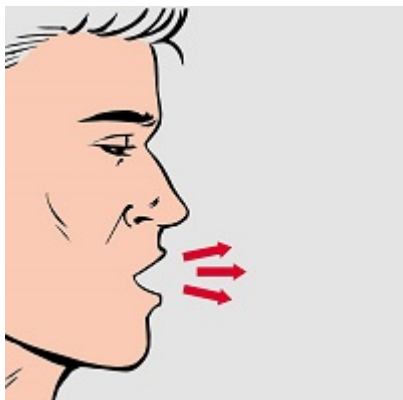


5. Den Inhalator aufrecht halten (Mundstück nach oben), beide Knöpfe gleichzeitig und nur 1-mal fest eindrücken. Dadurch wird die Kapsel durchstoßen. Knöpfe loslassen.

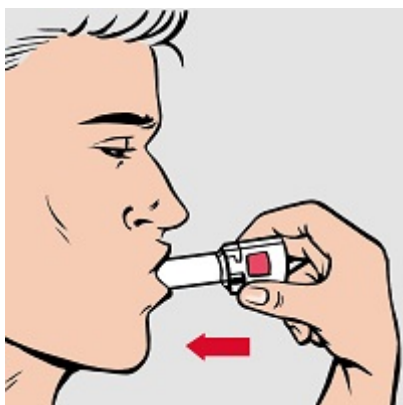


Formoterol-CT 12 Mikrogramm Hartkapseln mit Pulver zur Inhalation

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 Gelatinekapsel 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 durchstochen 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 den Wirkstoff 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.

Formoterol-CT 12 Mikrogramm Hartkapseln mit Pulver zur Inhalation

teva

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.

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

Formoterol sollte nicht in Verbindung mit einem weiteren langwirksamen β_2 -Agonisten 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 schwer kontrollierbarem Diabetes mellitus, Thyreotoxikose, Phäochromozytom, hypertropher obstruktiver Kardiomyopathie, idiopathischer subvalvulärer Aortenstenose, schwerer Hypertonie, Aneurysmen oder anderen schweren kardiovaskulären Störungen wie ischämischer Herzerkrankung, Tachyarrhythmie, schwerer Herzinsuffizienz und okklusiven Gefäßerkrankungen, insbesondere Arteriosklerose.

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.

Hypokaliämie

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

Insbesondere bei Patienten mit niedrigen Ausgangs-Kaliumwerten oder besonderen Risiken hinsichtlich einer Senkung des Blutkaliumspiegels ist dieser Wert regelmäßig zu kontrollieren, auch wenn unter einer bisherigen Therapie mit kurzwirksamen β_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 Digitalis-haltigen Arzneimitteln.

Paradoxe Bronchospasmus

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.

Formoterol-CT 12 Mikrogramm Hartkapseln mit Pulver zur Inhalation

Begleiterkrankungen

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.

Todesfälle im Zusammenhang mit Asthma

Formoterol gehört zur Medikamentenklasse der langwirksamen β_2 -Agonisten. Eine Metaanalyse klinischer Studien mit Salmeterol, einem anderen langwirksamen β_2 -Agonisten, zeigte ein höheres Risiko von asthmbedingten Todesfällen bei Patienten, die mit Salmeterol als Monotherapie behandelt wurden, im Vergleich zum Placeboarm. Dieses Risiko verringerte sich deutlich bei gleichzeitiger Behandlung mit inhalativen Glukokortikoiden. Es wurde keine Studie durchgeführt, um zu zeigen, ob die Rate der asthmbedingten Todesfälle unter Formoterol ansteigt.

Fehlerhafte Verabreichung des Arzneimittels

Es gibt Berichte über Patienten, die die Formoterol-Kapseln 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). Wenn ein Patient, dem Formoterol verschrieben wird, keine Verbesserung seiner Symptome erfährt, muss das medizinische Personal nachfragen, wie der Patient den Inhalator anwendet.

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.

Doping

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

Sonstige(r) Bestandteil(e)

Dieses Arzneimittel enthält Lactose. Die abgegebene Menge ist im Allgemeinen bei Patienten mit Lactose-Intoleranz unbedenklich. Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, völligem 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 Dosisitration 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), bestimmte Antiarrhythmika (z. B. Chinidin, Disopyramid, Procainamid), Phenothiazine, Monoaminoxidase-Hemmer, Makrolide (z. B. Erythromycin) und trizyklische Antidepressiva ein. Da sie damit mögliche Effekte auf das kardiovaskuläre System von Beta-Sympathomimetika verstärken können, sollte eine gleichzeitige Therapie mit Vorsicht durchgeführt werden.

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

Formoterol-CT 12 Mikrogramm Hartkapseln mit Pulver zur Inhalation

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.

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

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.

Wie andere Arzneimittel, die β_2 -adrenerge Agonisten enthalten, kann Formoterol aufgrund der relaxierenden Wirkung auf die glatte Muskulatur des Uterus die Wehentätigkeit hemmen.

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.

Fertilität

Tierexperimentelle Reproduktionsstudien mit Formoterol haben eine etwas verringerte Fertilität bei männlichen Ratten bei hoher systemischer Exposition gezeigt (siehe Abschnitt 5.3).

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 nach Systemorganklassen und Häufigkeit aufgelistet. Bei den Häufigkeitsangaben zu Nebenwirkungen werden folgende Kategorien zugrunde gelegt: Sehr häufig ($\geq 1/10$); Häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$); Gelegentlich ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); Selten ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); Sehr selten ($< 1/10.000$); Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

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

Formoterol-CT 12 Mikrogramm Hartkapseln mit Pulver zur Inhalation



| | |
|---|---|
| Sehr selten | Verhaltensstörungen, Halluzinationen |
| Erkrankungen des Nervensystems | |
| Häufig | Kopfschmerzen, Tremor |
| Gelegentlich | Störungen des Geschmacksempfindens, Schwindel |
| Sehr selten | Zentralnervöse Stimulation |
| Herzerkrankungen | |
| Häufig | Palpitationen |
| Gelegentlich | Tachykardie |
| Selten | Kardiale Arrhythmien, z. B. Vorhofflimmern, supraventrikuläre Tachykardie, Extrasystolen, Angina pectoris |
| Sehr selten | Verlängerung des QTc-Intervalls |
| Gefäßerkrankungen | |
| Selten | Schwankungen des Blutdrucks |
| Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums | |
| Häufig | Husten |
| Gelegentlich | Rachenreizung |
| Selten | Paradoxe Bronchospasmus |
| Sehr selten | Dyspnoe, Asthma-Exazerbation |
| Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts | |
| Gelegentlich | Übelkeit, trockener Mund |
| Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes | |
| Gelegentlich | Hyperhidrose |
| Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen | |
| Gelegentlich | Muskelkrämpfe, Myalgie |
| Erkrankungen der Nieren und Harnwege | |
| Selten | Nephritis |
| Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort | |
| Sehr selten | Periphere Ödeme |

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

Sporadisch ist über zentralnervös stimulierende Wirkungen nach Inhalation von β_2 -Sympathomimetika berichtet worden, die sich in Übererregbarkeit äußerten. Diese Beobachtungen wurden überwiegend bei Kindern im Alter bis zu 12 Jahren gemacht.

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

Der sonstige Bestandteil Lactose 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.

Formoterol-CT 12 Mikrogramm Hartkapseln mit Pulver zur Inhalation

4.9 Überdosierung

Symptome

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, Hypertonie, Kopfschmerzen, Palpitationen. In Einzelfällen wurden folgende Symptome berichtet: Tachykardie, Hyperglykämie, Hypokaliämie, metabolische Azidose, Verlängerung des QTc-Intervalls, ventrikuläre Arrhythmien, Übelkeit, Erbrechen und Schläfrigkeit.

Behandlung

Eine unterstützende und symptomatische Behandlung ist angezeigt. Schwere Fälle sind in eine Klinik einzuweisen.

Die Anwendung von kardioselektiven 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: R03AC13.

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

Die therapeutische Dosierungsbreite von Formoterol beträgt 12 bis 24 Mikrogramm zweimal täglich. Die Daten zur Pharmakokinetik von Formoterol in Plasma wurden durch die Inhalationen von höheren als den empfohlenen Dosen durch gesunde Probanden und von therapeutischen Dosen durch COPD-Patienten gewonnen. Die renale Ausscheidung von unverändertem Formoterol wurde als indirektes Maß der systemischen Exposition herangezogen. Die renale Ausscheidungsrate korreliert mit der Elimination aus dem Plasma. Die aus den Konzentrationen im Urin und Plasma berechneten Eliminationshalbwertszeiten sind vergleichbar.

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. Nach der oralen Verabreichung von 80 Mikrogramm ^3H -markiertem Formoterolfumarat an zwei gesunde Probanden wurden mindestens 65 % der Substanz resorbiert. Daher sind die pharmakokinetischen Eigenschaften der oralen Formulierung größtenteils auf das Pulver zur Inhalation übertragbar.

Nach Inhalation einer Einzeldosis von 120 Mikrogramm Formoterolfumarat durch gesunde Probanden wurde Formoterol sehr schnell in das Plasma resorbiert und erreichte 5 Minuten nach der Inhalation eine Maximalkonzentration von 266 pmol/l. 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 pmol/l bzw. 23,3 und 50,3 pmol/l.

Nach Verabreichung von 12 oder 24 Mikrogramm Formoterol-Pulver zweimal täglich über 12 Wochen stieg die urinäre Ausscheidung von unverändertem Formoterol bei Patienten mit Asthma zwischen 63 % und 73 % (letzte versus erste Dosis) und bei COPD-Patienten zwischen 19 % und 38 % an, was auf eine moderate und selbstbegrenzende Akkumulation von Formoterol im Plasma nach Mehrfachgabe hindeutet. Eine relative Akkumulation eines der beiden Enantiomere konnte nach wiederholter Verabreichung nicht festgestellt werden.

Formoterol-CT 12 Mikrogramm Hartkapseln mit Pulver zur Inhalation

teva

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-Demethylierung gefolgt von einer weiteren Glucuronidierung, die einen weiteren Stoffwechselweg bildet. Von geringerer Bedeutung ist die Sulfat-Konjugation von Formoterol und die Deformylierung mit anschließender Sulfat-Konjugation. Verschiedene CYP450-Isoenzyme katalysieren die Glucuronidierung (UGT1A1, 1A3, 1A6, 1A7, 1A8, 1A9, 1A10, 2B7 und 2B15) und O-Demethylierung (CYP2D6, 2C19, 2C9 und 2A6) von Formoterol. Dies deutet auf ein geringes Potenzial einer Wechselwirkung mit anderen Substanzen durch die Hemmung eines spezifischen Isoenzym des Formoterol-Metabolismus hin. In therapeutisch relevanten Konzentrationen inhibiert Formoterol die Cytochrom-P450-Isoenzyme nicht.

Elimination

Bei Asthmatikern und COPD-Patienten, die 12 Wochen zweimal täglich 12 oder 24 Mikrogramm Formoterolfumarat erhielten, wurden ungefähr 10 % bzw. 7 % der Dosis als unverändertes Formoterol über den Urin ausgeschieden. Dabei entfallen auf die (R,R)- bzw. (S,S)-Enantiomere 40 % bzw. 60 % des im Urin nachgewiesenen unveränderten Formoterols. Diese Ergebnisse wurden bei gesunden Probanden nach einmaliger Anwendung von 12 bis 120 Mikrogramm und bei Asthmatikern nach Einzeldosen und wiederholter Applikation ermittelt.

Nach Inhalation einer Einzeldosis von 120 Mikrogramm Formoterolfumarat wurde an gesunden Probanden eine Halbwertszeit von 10 Stunden für die terminale Elimination von Formoterol aus dem Plasma bestimmt. Für die (R,R)- und (S,S)-Enantiomere wurden Halbwertszeiten von 13,9 bzw. 12,3 Stunden für die terminale Elimination aus den renalen Ausscheidungsraten ermittelt.

Der Wirkstoff und die Metaboliten werden vollständig aus dem Körper ausgeschieden. 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.

Spezielle Populationen

Geschlecht

Unter Berücksichtigung des unterschiedlichen Körpergewichts wurde kein signifikanter Unterschied in der Pharmakokinetik von Formoterol bei Männern und Frauen festgestellt.

Ältere Menschen

Die Pharmakokinetik von Formoterol wurde bei älteren Menschen nicht untersucht.

Kinder und Jugendliche

Kinder zwischen 5 und 12 Jahren, die an Asthma leiden, erhielten in einer Studie 12 Wochen zweimal täglich Inhalationen von 12 oder 24 Mikrogramm Formoterolfumarat. Dabei stieg die renale Ausscheidung von unverändertem Formoterol zwischen 18 % und 84 % an, verglichen mit den gemessenen Mengen nach der ersten Dosis. Die Akkumulation bei Kindern übersteigt nicht diejenige bei Erwachsenen, wo der Anstieg zwischen 63 % und 73 % beträgt (siehe oben). In den Studien an Kindern wurden rund 6 % der Dosis im Urin als unverändertes Formoterol gefunden.

Hepatische und renale Störungen

Die Pharmakokinetik von Formoterol wurde bei Personen mit hepatischen und renalen Störungen nicht untersucht.

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.

Formoterol-CT 12 Mikrogramm Hartkapseln mit Pulver zur Inhalation

teva

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

Nach oraler Applikation tritt Formoterol in die Milch von säugenden Ratten über.

Fertilität

In einer oralen Fertilitätsstudie an Ratten hatte Formoterol bis zur höchsten getesteten Dosis [60 mg/kg/Tag; entspricht einer Körperoberfläche-bezogenen Dosis (KOF-bezogenen Dosis) von etwa dem 10 000-Fachen der maximal empfohlenen humanen Inhalationsdosis (MEHID)] keinen negativen Einfluss auf die Fertilität männlicher und weiblicher Tiere. Für das (R,R)-Enantiomer zeigte sich ab einer Dosis von 15 mg/kg/Tag eine erniedrigte Schwangerschaftsrate.

Embryofetale Entwicklung

In einer oralen embryofetalen Entwicklungsstudie an Ratten wurden fetotoxische Effekte (bei einer KOF-bezogenen Dosis von \geq dem 30-Fachen der MEHID), jedoch keine teratogene Wirkung beobachtet. In einer Inhalationsstudie an Ratten [mit dem (R,R)-Enantiomer] wurde bis zur höchsten getesteten Dosis von 91 μ g/kg (entspricht einer KOF-bezogenen Dosis von etwa dem 15-Fachen der MEHID) ebenfalls keine teratogene Wirkung beobachtet.

In einer oralen embryofetalen Entwicklungsstudie an Kaninchen [mit dem (R,R)-Enantiomer] wurden bis zu einer Dosis von 3,5 mg/kg/Tag (entspricht einer KOF-bezogenen Dosis von etwa dem 1.000-Fachen der MEHID) keine fetotoxischen oder teratogenen Effekte beobachtet.

Peri- und postnatale Toxizität

In einer oralen peri- und postnatalen Entwicklungsstudie an Ratten wurden bis zu einer Dosis von 0,2 mg/kg/Tag (entspricht einer KOF-bezogenen Dosis von etwa dem 30-Fachen der MEHID) keine negativen Auswirkungen auf die Mutter- und Jungtiere beobachtet.

Studien an juvenilen Tieren

In einer Studie mit inhalativer Anwendung an juvenilen Ratten wurden für das (R,R)-Enantiomer von Formoterol u. a. Blutbildveränderungen (Zunahme der Leukozyten) und Veränderungen von Organgewichten (Herz: Zunahme, Testes: Abnahme), jedoch keine histologischen Veränderungen an den männlichen Reproduktionsorganen beobachtet.

In einer entsprechenden Studie mit oraler Anwendung wurden degenerative Veränderungen der männlichen Reproduktionsorgane berichtet, die sich in einer weiteren Studie jedoch nicht bestätigen ließen.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Kapselinhalt:

Lactose-Monohydrat (enthält geringe Mengen an Milchproteinen)

Kapselhülle:

Gelatine

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend

Formoterol-CT 12 Mikrogramm Hartkapseln mit Pulver zur Inhalation

teva

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:

Packung mit 1 Inhalator + 60 Hartkapseln

Packung mit 1 Inhalator + 120 Hartkapseln

Packung mit 1 Inhalator + 180 Hartkapseln

Packung mit 2 Inhalatoren + 100 Hartkapseln

Packung mit 4 Inhalatoren + 200 Hartkapseln

Bündelpackungen mit 2 Inhalatoren + 100 (2 x 50) Hartkapseln

Bündelpackungen mit 2 Inhalatoren + 120 (2 x 60) Hartkapseln

Bündelpackungen mit 3 Inhalatoren + 180 (3 x 60) Hartkapseln

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.

7. INHABER DER ZULASSUNG

TEVA GmbH
Graf-Arco-Str. 3
89079 Ulm

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

63029.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 27. September 2005
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 2. März 2012

10. STAND DER INFORMATION

Juli 2024

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.