

1. Bezeichnung des Arzneimittels

Formoterol AL 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 AL enthält 9 Mikrogramm Formoterolfumarat-Dihydrat (Ph.Eur.) auf Basis einer abgemessenen Dosis von 12 Mikrogramm.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:

Lactose 24 mg pro abgegebener Dosis.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. Darreichungsform

Hartkapsel mit Pulver zur Inhalation.
Farblose, transparente Hartkapsel mit weißem Pulverinhalt.

4. Klinische Angaben

4.1 Anwendungsgebiete

Formoterol ist angezeigt als add-on (Zusatz-)Therapie zur Erhaltungstherapie mit inhalativen Kortikosteroiden.

Formoterol ist angezeigt, zur Erleichterung bronchialobstruktiver 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.

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.

Dosierung

Asthma

Reguläre Erhaltungstherapie: Eine Inhalation 1- oder 2-mal pro Tag. Im Einzelfall können zwei Inhalationen 1- oder 2-mal pro Tag notwendig sein.

Vorbeugung von Anstrengungsasthma: Eine 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 Kapseln).

COPD

Reguläre Erhaltungstherapie: Eine 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 AL umgestellt wird, muss beachtet werden, dass sich die abgegebene Menge des Wirkstoffs verändern und eine Dosisanpassung notwendig werden kann.

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten

Bei Anwendung der empfohlenen normalen Dosis sollte bei älteren Patienten keine Dosierungsanpassung erforderlich sein.

Patienten mit Leber- und Niereninsuffizienz

Es liegen keine Daten zur Anwendung von Formoterol bei Patienten mit Leber- oder Niereninsuffizienz vor (siehe auch Abschnitt 5.2).

Kinder und Jugendliche

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

Art der Anwendung

Die Kapseln sind ausschließlich zur Inhalation.

Formoterol AL 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 sicher zu gehen, 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 Hypromellosekapsel zersplittern kann, wenn sie im Inhalator angestoßen wird, und während der Inhalation kleine Hypromellosestücke in Mund oder Rachenhöhle gelangen können. Um dieses Risiko zu minimieren sollte der Bedienungsknopf nicht öfter als einmal betätigt werden.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff, Lactose (die eine geringe Menge Milchproteine enthält) oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

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

Asthmapatienten, die lang wirksame β_2 -Agonisten benötigen, sollten auch eine optimale entzündungshemmende Erhaltungstherapie mit Kortikosteroiden erhalten. Der Patient sollte angehalten werden, die anti-entzündliche Therapie auch nach Beginn der Behandlung mit Formoterol fortzusetzen, auch wenn sich die Symptome bessern. Wenn sich die Symptome nicht bessern

oder die Dosierung der β_2 -Agonisten erhöht werden muss, ist das ein Zeichen für eine Verschlechterung der Basiserkrankung. Eine Überprüfung der Erhaltungstherapie ist angezeigt.

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

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

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

Antientzündliche Therapie

Asthmapatienten, die regelmäßig β_2 -Agonisten benötigen, sollten auch eine regelmäßige und angemessene Therapie mit inhalativen entzündungshemmenden 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 AL 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 Asthamedikation 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, Tachyarrhythmien oder schwerer Herzinsuffizienz.

Formoterol kann eine Verlängerung des QT_C-Intervalls hervorrufen. Vorsicht ist geboten bei Patienten mit verlängertem QT_C-Intervall (>0,44 Sekunden) und bei Patienten, die mit Wirkstoffen behandelt werden, die das QT_C-Intervall beeinflussen (siehe Abschnitt 4.5).

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

Hypokaliämie

Aus der Therapie mit β_2 -Agonisten können potenziell 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 Xanthin-Derivaten, Steroiden und Diuretika potenziert werden. Aus diesem Grund sollte der Serumkaliumspiegel überwacht werden.

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).

Formoterol AL sollte nicht zusammen mit anderen lang wirksamen β_2 -Agonisten angewendet werden.

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

Dopingkontrollen

Die Anwendung von Formoterol AL kann bei Dopingkontrollen zu positiven Ergebnissen führen.

Die gesundheitlichen Folgen der Anwendung von Formoterol AL als Dopingmittel können nicht abgesehen werden, schwerwiegende Gesundheitsgefährdungen sind nicht auszuschließen.

Dieses Arzneimittel enthält Lactose (24 mg pro verabreichter Dosis). Diese Menge verursacht normalerweise bei laktoseintoleranten Menschen keine Probleme. Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten Formoterol AL nicht anwenden.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Wie bei anderen β_2 -Agonisten, kann die gleichzeitige Anwendung von Formoterol mit bestimmten anderen Wirkstoffen wie Erythromycin, Chinidin, Disopyramid, Pro-

cainamid, 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 β_2 -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 von β_2 -Adrenorezeptoragonisten nur mit Vorsicht erfolgen.

Die gleichzeitige Anwendung von Xanthin-Derivaten, Steroiden und Diuretika kann die hypokaliämische Wirkung von β_2 -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.

Beta-Rezeptorenblocker 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 tierexperimentellen Studien führte Formoterol zu Implantationsverlusten sowie vermindertem Überleben in der frühen Postnatal-Phase und vermindertem Geburtsgewicht. Diese Wirkungen traten bei systemischer Exposition 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 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 an stillende Frauen sollte nur dann in Erwägung gezogen werden, wenn der erwartete 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

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 β_2 -Agonisten am häufigsten beobachteten Nebenwirkungen wie Tremor und Palpitationen sind in der Regel leicht und lassen innerhalb von wenigen Behandlungstagen nach.

Nach Häufigkeit aufgelistete unerwünschte Arzneimittelreaktionen:

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 Immunsystems

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

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen

Selten: Hypokaliämie.

Sehr selten (einschließlich Einzelfälle): 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 (einschließlich Einzelfälle): 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 β_2 -Adrenorezeptor-Agonisten kann es zum Anstieg von Insulin, freien Fettsäuren, Glycerol und Ketonkörpern im Blut kommen.

Lactose-Monohydrat enthält kleine Mengen von Milcheiweiß und kann deshalb allergische Reaktionen auslösen.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige

von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem

Bundesinstitut für Arzneimittel und
Medizinprodukte

Abt. Pharmakovigilanz
Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3
D-53175 Bonn

Website: www.bfarm.de
anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Es liegen nur begrenzte klinische Erfahrungen mit der Behandlung einer Überdosierung vor. Eine Überdosierung führt wahrscheinlich zu den für β_2 -Agonisten typischen Effekten: Tremor, Kopfschmerzen, Palpitationen. In Einzelfällen beobachtete Symptome sind Tachykardie, Hyperglykämie, Hypokaliämie, verlängertes QTc-Intervall, Arrhythmien, Übelkeit und Erbrechen. Anzuzeigen 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-adrenerge Blocker Bronchospasmen auslösen können. Die Kaliumspiegel im Blut müssen überwacht werden.

5. Pharmakologische Eigenschaften

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Inhalative Sympathomimetika; selektive β_2 -Adrenozeptor-Agonisten

ATC Code: R03AC13

Wirkungsmechanismus

Der in Formoterol AL enthaltene Wirkstoff Formoterol ist ein selektiver β_2 -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 verantwortliche 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 unver-

ändert 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 Beta-2-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 β_2 -Adrenozeptoragonisten auftritt.

6. Pharmazeutische Angaben

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Lactose
Lactose-Monohydrat (enthält Milcheiweiß).
Hypromellose

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25 °C lagern.
In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

HDPE-Tablettenbehältnis, verschlossen mit Polypropylen-Schraubverschluss, der ein Trocknungsmittel (Silica Gel) enthält. Der Inhalator ist aus Kunststoff.

1 × 60 Hartkapseln und 1 Inhalator.
2 × 60 Hartkapseln und 2 Inhalatoren.
3 × 60 Hartkapseln und 3 Inhalatoren.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Keine besonderen Anforderungen (siehe Abschnitt 4.2).

7. Inhaber der Zulassung

ALIUD PHARMA® GmbH
Gottlieb-Daimler-Str. 19
89150 Laichingen
Telefon: 07333 9651-0
Telefax: 07333 9651-6004
info@aliud.de

8. Zulassungsnummer

84474.00.00

9. Datum der Erteilung der Zulassung/Verlängerung der Zulassung

Datum der Erteilung der Zulassung:
21.09.2012

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung:
27.04.2017

10. Stand der Information

April 2017

11. Verkaufsabgrenzung

Verschreibungspflichtig

Anforderung an:

Satz-Rechen-Zentrum Berlin

Fachinformationsdienst

Postfach 11 01 71

10831 Berlin