

## ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

### 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Foradil 12 Mikrogramm - Kapseln zur Trockeninhalation

### 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Eine Kapsel enthält 12 Mikrogramm Formoterolfumaratdihydrat

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: 24,99 mg Lactose (enthält Milchproteine)

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

### 3. DARREICHUNGSFORM

Hartkapseln mit Pulver zur Inhalation

Durchsichtige Kapseln mit weißem Pulver zur Kapselinhalation und „CG“ bzw. „FXF“ als Aufdruck.

### 4. KLINISCHE ANGABEN

#### 4.1 Anwendungsgebiete

- Prophylaxe und symptomatische Therapie der Bronchokonstriktion einschließlich der Vorbeugung belastungsinduzierter Bronchospasmen bei Patienten mit Asthma unter gleichzeitiger entzündungshemmender Therapie, wenn andere Arzneimittel zur Asthmakontrolle nicht ausreichen (s. Abschnitt 4.4).
- Prophylaxe und symptomatische Therapie der Bronchokonstriktion bei Patienten mit chronisch obstruktiver Bronchitis (mit und ohne Emphysem).

Durch die lange Wirkungsdauer (bis zu 12 Stunden) ist eine Kontrolle der Anfälle sowohl bei Tag als auch bei Nacht möglich.

#### 4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Zur Kapselinhalation für Erwachsene und Kinder ab 6 Jahre. Foradil Kapseln dürfen nur zur Inhalation mit dem beige packten Aerolizer verwendet werden.

#### Erwachsene

##### Asthma

Foradil darf bei Asthmapatienten nur in Kombination mit inhalativen Kortikosteroiden verschrieben werden.

Morgens und abends je 1 Kapsel (24 Mikrogramm).

In schweren Fällen morgens und abends je 2 Kapseln (48 Mikrogramm).

Die maximal empfohlene Erhaltungsdosis beträgt 4 Kapseln (48 Mikrogramm) pro Tag.

Reicht dies nicht, sollte ärztlicher Rat eingeholt und die Therapie neu angepasst werden, da eventuell eine Verschlechterung der Grunderkrankung vorliegt. Foradil sollte nicht zur Linderung der akuten Symptome eines Asthmaanfalls eingesetzt werden. Im Falle eines akuten Asthmaanfalls sollte ein kurz wirkender Beta-2-Agonist verwendet werden (siehe Abschnitt 4.4).

##### Prophylaxe von belastungsinduzierter Bronchokonstriktion

Mindestens 15 Minuten vor der Belastung 1 Kapselinhalation (12 Mikrogramm); bei Patienten mit schweren Bronchospasmen können als Prophylaxe auch 2 Kapselinhalationen (24 Mikrogramm) notwendig sein.

Für Patienten mit persistierendem Asthma ist die Anwendung von Foradil zur Prophylaxe von belastungsinduzierter Bronchokonstriktion klinisch indiziert, jedoch muss zur Behandlung von Asthma zusätzlich ein inhalatives Kortikosteroid gegeben werden.

##### Chronisch obstruktive Bronchitis

Zur regelmäßigen Erhaltungstherapie 1 Kapselinhalation (12 Mikrogramm) zweimal täglich.

### **Kinder ab 6 Jahre**

#### Asthma

Foradil darf bei Asthmakranken nur in Kombination mit inhalativen Kortikosteroiden verschrieben werden.

Für Kinder von 6-12 Jahren wird die Behandlung mit einem Kombinationsprodukt, bestehend aus einem inhalativen Kortikosteroid und einem lang wirksamen Beta-2-Agonisten (LABA) empfohlen, außer in Fällen, in denen eine separate Anwendung von einem inhalativen Kortikosteroid und einem lang wirksamen Beta-2-Agonisten (s. Abschnitt 4.4 und 4.8) notwendig ist.

Zur regulären Erhaltungstherapie 1 Kapselinhalation (12 Mikrogramm) zweimal täglich. Die empfohlene Höchstdosis ist 24 Mikrogramm pro Tag.

#### Prophylaxe vor belastungsinduzierter Bronchokonstriktion

Mindestens 15 Minuten vor der Belastung 1 Kapselinhalation (12 Mikrogramm).

Für Patienten mit persistierendem Asthma ist die Anwendung von Foradil zur Prophylaxe von belastungsinduzierter Bronchokonstriktion klinisch indiziert, jedoch muss zur Behandlung von Asthma zusätzlich ein inhalatives Kortikosteroid gegeben werden.

Foradil wird nicht zur Anwendung bei Kindern unter 6 Jahren empfohlen.

### **4.3 Gegenanzeigen**

Überempfindlichkeit gegen Formoterol oder andere Beta-2-Stimulantien oder gegen Lactose (enthält geringe Mengen an Milchproteinen) oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

Tachyarrhythmien, atrioventrikulärer Block 3. Grades, idiopathische subvalvuläre Aortenstenose, hypertrophe obstruktive Kardiomyopathie, Thyreotoxikose.

Bei höheren Dosen als den empfohlenen können Beta-Agonisten zu verlängerten QT-Zeiten im EKG führen und das Risiko ventrikulärer Arrhythmien erhöhen. Deshalb sollte Foradil nicht Patienten mit Verdacht auf Verlängerung des QT-Intervalls gegeben werden (QT länger als 0,44 sec.; siehe Abschnitt 4.5).

Foradil soll nicht gemeinsam mit anderen langwirkenden Beta-2-Agonisten angewendet werden.

Während einer akuten Asthmaexazerbation darf eine Behandlung mit Foradil nicht eingeleitet oder die Dosis erhöht werden.

Foradil darf nicht zur Linderung von akuten Asthmasymptomen angewendet werden. Im Falle einer akuten Asthmaattacke sollte ein kurzwirkender Beta-2-Agonist angewendet werden.

### **4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung**

Formoterol darf nicht (und ist auch nicht ausreichend) in der Erstbehandlung von Asthma angewendet werden.

Formoterol, der Wirkstoff in Foradil, gehört zur Gruppe der langwirkenden Beta-2-Agonisten. In einer Studie mit Salmoterol, einem anderen langwirkenden Beta-2-Agonisten, wurde bei den mit Salmoterol behandelten Patienten eine höhere Todesrate in der Folge von Asthma beobachtet (13 von 13176 Patienten) als in der Placebogruppe (3 von 13179). Eine Studie zur Bestimmung, ob die Rate von asthmadebunden Todesfällen mit Foradil erhöht ist, wurde bisher noch nicht durchgeführt.

Wenn mit inhalativen Kortikosteroiden keine ausreichende Kontrolle der Asthmasymptome erreicht wird, kann Foradil als zusätzliche Therapie eingesetzt werden. Allerdings soll die Behandlung mit Foradil nicht begonnen werden, wenn die Patienten eine akute Asthmaexazerbation haben, oder wenn sich ihr Asthma deutlich oder akut verschlechtert hat.

Schwere asthmadebezogene Nebenwirkungen und Exazerbationen können während der Behandlung mit Foradil auftreten. Die Patienten sollten in solchen Fällen angehalten werden, die Behandlung

weiterzuführen, aber medizinischen Rat einzuholen, wenn die Asthmasymptome unkontrolliert bleiben oder sich nach Beginn der Therapie mit Foradil verschlechtern. Sollten die Symptome weiterbestehen oder der Bedarf an Beta-2-Agonisten steigen, ist eine Verschlechterung der Grunderkrankung und das Absetzen der bestehenden Therapie in Erwägung zu ziehen.

### **Empfohlene Dosis**

Die Dosis von Foradil sollte auf die individuellen Bedürfnisse des Patienten abgestimmt werden und sollte die niedrigste Dosis sein, mit der das therapeutische Ziel erreicht werden kann. Die Dosis sollte nicht über die empfohlene Maximaldosis hinaus erhöht werden (siehe Abschnitt 4.2). Es liegen keine Erfahrungen in der Langzeitbehandlung von erwachsenen Asthmapatienten mit Dosen über 36 Mikrogramm pro Tag, sowie mit Dosen über 18 Mikrogramm pro Tag bei Kindern mit Asthma und Erwachsenen mit COPD vor.

### **Entzündungshemmende Therapie**

Bei der Behandlung von Asthmatikern darf Foradil, ein lang wirksamer Beta-2-Agonisten (LABA), nur als Zusatztherapie zu einem inhalativen Kortikosteroid bei Patienten eingesetzt werden, die mit einem inhalativen Kortikosteroid alleine nicht ausreichend eingestellt werden können oder deren Krankheit von einem solchen Schweregrad ist, dass der Beginn der Behandlung sowohl mit einem inhalativen Kortikosteroiden als auch mit einem LABA angezeigt ist.

Für Kinder von 6 – 12 Jahren wird die Behandlung mit einem Kombinationsprodukt, bestehend aus einem inhalativen Kortikosteroid und einem lang wirksamen Beta-2-Agonisten (LABA) empfohlen, außer in Fällen, in denen eine separate Anwendung von einem inhalativen Kortikosteroid und einem lang wirksamen Beta-2-Agonisten (siehe Abschnitt 4.2 und 4.8) notwendig ist.

Kinder unter einem Alter von 6 Jahren sollten nicht mit Formoterol behandelt werden, da keine ausreichenden Erfahrungen für diese Altersgruppe vorliegen (siehe auch Abschnitt 4.2).

Foradil darf nicht zusammen mit einem anderen LABA verwendet werden. Eine bereits laufende antiinflammatorische Therapie sollte vor Beginn der Therapie mit Foradil auf ihre Angemessenheit hin überprüft werden. Die Patienten sind darauf hinzuweisen, dass die Behandlung mit inhalativen oder oralen Kortikosteroiden unverändert neben der Verwendung von Foradil fortgesetzt werden sollte, auch wenn sich die Symptome verbessern.

Der Patient ist anzuweisen, bei akuter oder sich verschlechternder Atemnot sofort den Arzt oder das nächste Krankenhaus aufzusuchen, wenn zusätzliche Inhalationen keine Besserung herbeiführen.

Wenn die Asthmasymptome unter Kontrolle sind, kann die Dosis von Foradil schrittweise reduziert werden. Regelmäßiges Monitoring des Patienten ist dabei wichtig. Es sollte die niedrigste wirksame Dosis von Foradil verwendet werden.

### **Hypokaliämie**

Die Behandlung mit einem Beta-Agonisten kann zu einer möglicherweise schweren Hypokaliämie führen. Eine Hypokaliämie kann die Anfälligkeit für Herzarrhythmien erhöhen. Besonders bei schwerem Asthma wird dieser Effekt durch Hypoxie und Begleitmedikation, wie Xanthin-Derivate, Kortikosteroide und Diuretika, verstärkt (siehe Abschnitt 4.5). Daher wird empfohlen, in solchen Fällen den Serum-Kaliumspiegel zu überwachen.

### **Paradoxe Bronchospasmen**

Wie auch bei anderen Kapselinhalationstherapien soll die Möglichkeit einer paradoxen Bronchokonstriktion bedacht werden. Wenn sie auftritt, soll das Präparat sofort abgesetzt und eine andere Therapie begonnen werden (siehe Abschnitt 4.8). Bei akuter, sich rasch verschlechternder Atemnot ist sofortige ärztliche Hilfe erforderlich.

Ein häufiger Bedarf für Arzneimittel (d.h. zur prophylaktischen Behandlung z.B. Kortikosteroide und langwirkende Beta-2-Agonisten) mehrmals pro Woche zur Prophylaxe gegen belastungsbedingte Bronchokonstriktion trotz einer entsprechenden Erhaltungstherapie kann ein Zeichen einer suboptimalen Asthmakontrolle sein und eine Überprüfung der Asthmatherapie des Patienten sowie eine Kontrolle seiner Compliance sollten in Erwägung gezogen werden.

## **Asthmaexazerbationen**

Klinische Studien mit Foradil zeigten eine höhere Inzidenz von schwerwiegenden Asthmaexazerbationen bei Patienten mit Foradil als bei den Patienten, die Placebo erhielten, besonders bei Kindern zwischen 5 und 12 Jahren (siehe Abschnitt 4.8). Falls die Symptome unter der empfohlenen Tagesdosis weiter bestehen, ist die Indikation für die Verabreichung von Foradil zu überprüfen. Eine Verschlechterung der Symptomatik unter laufender Therapie ist meist ein Anzeichen dafür, dass sich die Grunderkrankung verschlechtert hat (siehe Abschnitt 4.3).

Der Patient ist darüber zu informieren, dass er bei einer plötzlichen Verschlechterung seiner Asthma-Symptome sofort einen Arzt oder ein Spital aufsuchen soll.

Sobald die Asthma-Symptome unter Kontrolle gebracht wurden, soll in Erwägung gezogen werden, die Dosis von Foradil schrittweise zu reduzieren. Wichtig ist die regelmäßige Überprüfung der Patienten während der Dosisreduktion. Es soll die niedrigste effektive Dosis verwendet werden. Foradil soll nicht (und ist auch nicht wirksam) als erste Asthmatherapie eingesetzt werden. Asthmatiker, für die eine Behandlung mit Beta-2-Agonisten angezeigt ist, sollten begleitend eine antiinflammatorische Medikation erhalten.

Nach exzessivem Gebrauch von Präparaten, die beta-adrenerge Stimulantien enthalten, wurden Todesfälle berichtet, die genauen Ursachen sind unbekannt. Herzstillstand wurde einige Male beobachtet.

Aufgrund der hyperglykämischen Wirkung von Beta-Agonisten wird bei Diabetikern eine zusätzliche Blutzuckerüberwachung empfohlen.

Asthmatiker sollen keine unselektiven Betablocker erhalten.

Kardioselektive Betablocker sollen mit Vorsicht gegeben werden, da ihr Gebrauch das Risiko erhöht, einen Anfall von Bronchokonstriktion auszulösen.

Formoterol kann eine Verlängerung des QT<sub>c</sub>-Intervalls bewirken. Es ist daher Vorsicht bei der Behandlung von Patienten mit Verlängerung des QT<sub>c</sub>-Intervalls sowie bei Patienten unter Behandlung mit Arzneimitteln, die das QT<sub>c</sub>-Intervall beeinflussen, geboten (siehe Abschnitt 4.5).

Besondere Vorsicht bei der Behandlung ist bei Patienten mit Thyreotoxikose, Phäochromocytom, hypertropher obstruktiver Kardiomyopathie, idiopathischer subvalvulärer Aortenstenose, schwerer Hypertonie, Aneurysma, frischem Herzinfarkt oder anderen schweren kardiovaskulären Erkrankungen, wie etwa ischämischer Herzkrankheit, Tachyarrhythmien, schwerer Herzinsuffizienz und Diabetes mellitus geboten.

Foradil enthält Lactose (weniger als 500 Mikrogramm pro Dosis). Diese Menge verursacht normalerweise keine Unverträglichkeiten bei Lactose-intoleranten Patienten. Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, Lapp-Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten dieses Arzneimittel nicht anwenden.

### **4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen**

Es wurden keine spezifischen Wechselwirkungsstudien durchgeführt.

Eine gleichzeitige Behandlung mit anderen Sympathomimetika wie etwa anderen Beta-2-Agonisten oder Ephedrin kann die Nebenwirkungen von Formoterol verstärken und könnte eine Dosistitration erforderlich machen.

Beta-Adrenergika, Anticholinergika, Xanthine und Kortikosteroide verstärken die bronchialerweiternde Wirkung von Foradil.

Die gleichzeitige Verabreichung anderer adrenerger Substanzen kann die unerwünschten kardiovaskulären Effekte verstärken. Die gleichzeitige Behandlung mit Foradil und MAO-Hemmern oder trizyklischen Antidepressiva sollte mit Vorsicht erfolgen, da der Einfluss von Beta-2-Agonisten auf das kardiovaskuläre System verstärkt werden kann.

Die gleichzeitige Therapie mit Xanthin-Derivaten, Kortikosteroiden oder Thiazidduretika und Schleifendiuretika kann den hypokaliämischen Effekt von Beta-2-Agonisten verstärken (siehe Abschnitt 4.4). Hypokaliämie kann die Empfindlichkeit gegenüber Herzrhythmusstörungen bei Patienten unter Behandlung mit Digitalisglykosiden verstärken.

Es gibt für Patienten bei gleichzeitiger Anästhesie mit halogenierten Kohlenwasserstoffen ein erhöhtes Risiko für Arrhythmien.

Der bronchodilatierende Effekt von Formoterol kann durch Anticholinergika gesteigert werden.

Die gleichzeitige Gabe von Betablockern (einschließlich Augentropfen) kann den Effekt von Foradil abschwächen und beim Patienten mit Asthma bronchiale die Bronchialobstruktion verstärken. Vorsicht ist auch mit kardioselektiven Betablockern geboten. Formoterol sollte daher nicht gemeinsam mit Betablockern verabreicht werden, außer dies ist zwingend erforderlich.

Unerwünschte Wechselwirkungen mit Expektorantien und Dinatriumcromoglycat sind nicht bekannt.

Es besteht ein theoretisches Risiko, dass eine begleitende Behandlung mit anderen Arzneimitteln, die bekanntermaßen das QT<sub>c</sub>-Intervall verlängern, eine pharmakodynamische Wechselwirkung mit Formoterol mit sich bringen und das mögliche Risiko von ventrikulären Arrhythmien erhöhen kann. Als Beispiele für solche Substanzen gelten etwa bestimmte Antiarrhythmika (Chinidin, Disopyramid, Procainamid), Phenothiazine, bestimmte Antihistaminika (z.B. Terfenadin, Astemizol, Mizolastin), MAO-Hemmer, Makrolide wie etwa Erythromycin und trizyklische Antidepressiva.

#### **4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit**

##### **Schwangerschaft**

In Tierstudien führte Formoterol zu Implantationsverlusten und reduzierte auch das frühe postnatale Überleben und das Geburtsgewicht. Diese Wirkungen wurden bei einer deutlich höheren systemischen Exposition beobachtet, als sie bei einer klinischen Anwendung von Formoterol erreicht wird. Da beim Menschen keine ausreichenden Erfahrungen zur Anwendung von Formoterol bei schwangeren Frauen vorliegen, sollte die Anwendung von Foradil in der Schwangerschaft vermieden werden. Am Ende der Schwangerschaft kann die Wehentätigkeit gehemmt werden.

##### **Stillzeit**

Es ist nicht bekannt, ob Formoterol in die Muttermilch übertritt. Die Substanz wurde in der Milch von Ratten festgestellt. Frauen, die Foradil erhalten, sollten daher nicht stillen.

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

Foradil kann durch das Auftreten von Schwindel Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen haben.

#### **4.8 Nebenwirkungen**

In kontrollierten vergleichenden und nicht-vergleichenden klinischen Studien waren die beobachteten unerwünschten Wirkungen von Foradil dosisabhängig und entsprechen den mit anderen selektiven Beta 2-Stimulantien beobachteten Nebenwirkungen in Frequenz und Schweregrad.

##### **Schwerwiegende Asthmaexazerbationen**

Placebokontrollierte Studien mit einer Behandlungsdauer von mindestens 4 Wochen mit Foradil zeigten eine höhere Inzidenz von schwerwiegenden Asthmaexazerbationen bei den mit Foradil behandelten Patienten (0,9% mit 10 bis 12 Mikrogramm zweimal täglich, 1,9% mit 24 Mikrogramm zweimal täglich) als bei jenen, die Placebo erhielten (0,3%), besonders bei Kindern zwischen 5 und 12 Jahren.

##### **Erfahrungen bei jugendlichen und erwachsenen Patienten mit Asthma**

In zwei 12-wöchigen, kontrollierten Studien mit der kombinierten Aufnahme von Patienten ab einem Alter von 12 Jahren, die für die Zulassung in den USA durchgeführt wurden, zeigten sich schwerwiegende Asthmaexazerbationen (akute Verschlechterung des Asthmas mit Hospitalisierung) unter Foradil 24 Mikrogramm zweimal täglich häufiger (9/271, 3,3%) als unter Foradil 12 Mikrogramm zweimal täglich (1/275, 0,4%), Placebo (2/277, 0,7%) oder Albuterol (2/272, 0,7%).

In eine darauffolgende Studie, in der diese Beobachtung überprüft werden sollte, wurden 2085 Patienten aufgenommen, um die Asthma bedingten schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse in den Gruppen mit niedrigerer und höherer Dosis zu vergleichen. Die Ergebnisse aus dieser 16-wöchigen Studie zeigten keinen offensichtlichen Dosiszusammenhang für Foradil. Der Prozentsatz der Patienten mit schwerwiegenden Asthmaexazerbationen in dieser Studie war mit Foradil etwas höher als mit Placebo (für die drei doppelblinden Behandlungsgruppen: Foradil 24 Mikrogramm zweimal täglich (2/527, 0,4%), Foradil 12 Mikrogramm zweimal täglich (3/527, 0,6%) und Placebo (1/514, 0,2%) und für die offene Behandlungsgruppe: Foradil 12 Mikrogramm zweimal täglich plus bis zu zwei zusätzliche Dosen pro Tag (1/517, 0,2%)).

### **Erfahrungen bei Kindern über 5 Jahre mit Asthma**

Die Sicherheit von Foradil 12 Mikrogramm zweimal täglich im Vergleich zu Foradil 24 Mikrogramm zweimal täglich und Placebo wurde in einer großen, multizentrischen, randomisierten, doppelblinden, 52-wöchigen Studie bei 518 Kindern mit Asthma (Alter 5 bis 12 Jahre) mit täglichem Bedarf für Bronchodilatoren und antiinflammatorische Therapie untersucht. Von den Kindern, die Foradil 24 Mikrogramm zweimal täglich (11/171, 6,4%) oder Foradil 12 Mikrogramm zweimal täglich (8/171, 4,7%) erhielten, hatten mehr Kinder schwerwiegende Asthmaexazerbationen als von den Kindern mit Placebo (0/176, 0,0%).

Empfehlungen zur Behandlung siehe Abschnitte 4.2 und 4.4.

### **Andere Nebenwirkungen**

Die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen mit einer Therapie mit Beta-2-Agonisten, wie etwa Tremor und Palpitationen, sind zumeist leichter Art und gehen innerhalb weniger Tage Behandlung zurück.

Die Nebenwirkungen (Tabelle) in Verbindung mit Formoterol werden nach Systemorganklassen und nach ihrer Häufigkeit angeführt, beginnend mit den häufigsten Nebenwirkungen. Es werden dabei folgende Häufigkeitsangaben verwendet: 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).

### **Infektionen und parasitäre Erkrankungen**

Häufig: Symptome eines grippalen Infekts

### **Erkrankungen des Immunsystems**

Selten: Überempfindlichkeitsreaktionen wie Bronchospasmus, schwere Hypotension, Urtikaria, Angioödem, Juckreiz, Exantheme.

### **Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen**

Selten: Hypokaliämie

Sehr selten: Hyperglykämie

### **Psychiatrische Erkrankungen**

Häufig: Agitiertheit

Gelegentlich: Angst, Nervosität, Schlafstörungen, Schlaflosigkeit, Unruhe

### **Erkrankungen des Nervensystems**

Häufig: Kopfschmerzen, Tremor, Schwindel

Sehr selten: Geschmackstörungen

### **Herzerkrankungen**

Häufig: Palpitationen

Gelegentlich: Tachykardie

Selten: Arrhythmien, z.B. Vorhofflimmern, supraventrikuläre Tachykardie, Extrasystolen, Angina pectoris\*, Verlängerung des QTc-Intervalls\*

Sehr selten: periphere Ödeme

#### **Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums**

Häufig: Dyspnoe

Gelegentlich: Bronchospasmus, Mundrachenentzündung, Sinusitis, Mundtrockenheit

Nicht bekannt: Husten

#### **Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes**

Gelegentlich: Übelkeit

#### **Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen**

Gelegentlich: Muskelkrämpfe, Muskelschmerzen

#### **Gefäßerkrankungen**

Sehr selten: Blutdruckschwankungen

#### **Allgemeine Beschwerden und Beschwerden am Verabreichungsort**

Gelegentlich: Fieber, Müdigkeit

\*Diese Nebenwirkungen wurden nach der Zulassung von Patienten, die mit Foradil behandelt wurden, gemeldet.

Wie bei jeder Inhalationstherapie können in sehr seltenen Fällen paradoxe Bronchospasmen auftreten (siehe Abschnitt 4.4).

Eine Behandlung mit Beta-2-Agonisten kann zu einer Erhöhung der Blutspiegel von Insulin, freien Fettsäuren, Glycerol und Ketonkörper führen.

Die Lactose in den Kapseln enthält geringe Mengen an Milchproteinen. Diese können allergische Reaktionen verursachen.

Symptome im Zusammenhang mit der zu behandelnden Erkrankung wie Bronchialasthma, verstärkter Husten, expiratorisches Giemen, Brustenge, Heufieber, Rhinitis, Thoraxinfektion, Bronchitis, Allergie, Konjunktivitis, Sputumvermehrung, paradoxe Bronchokonstriktion traten unter Foradil nicht häufiger auf als unter Placebo.

#### 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 über das

#### **Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen,**

Traisengasse 5,

1200 Wien,

ÖSTERREICH,

Fax: +43 (0) 50 555 36207,

Website: <http://www.basg.gv.at> anzuzeigen.

#### **4.9 Überdosierung**

Es gibt begrenzte klinische Erfahrungen in der Behandlung von Überdosierungen.

Symptome: Bei Überdosierung ist mit folgenden Effekten, welche für Beta-2-Agonisten typisch sind, zu rechnen: Nausea, Erbrechen, Kopfschmerz, Tremor, Somnolenz, Palpitationen, Tachykardie, ventrikuläre Arrhythmien, Verlängerung des QT<sub>c</sub>-Intervalls, Hypotension, metabolische Azidose, Hypokaliämie, Hyperglykämie.

Therapie: Symptomatisch und unterstützend. Die Anwendung kardioselektiver Betablocker kann in Erwägung gezogen werden. Eine derartige Therapie muss jedoch unter höchster Vorsicht vorgenommen werden, da Betablocker Asthma-Attacken und Bronchospasmen provozieren können. In schwerwiegenden Fällen müssen die Patienten hospitalisiert werden. Das Serumkalium muss überwacht werden.

## 5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

### 5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Selektive Beta 2–Adrenozeptor - Agonisten

ATC-Code R03AC13

Formoterol ist ein hochwirksamer beta-adrenerger Agonist mit ausgeprägter Beta 2-Selektivität. Die Substanz zeigt einen starken bronchodilatatorischen Effekt.

Formoterol hemmt markant die Freisetzung von Histamin und Leukotrienen aus passiv sensibilisierten Human- und Meerschweinchen-Lungenmastzellen. Einige anti-inflammatorische Eigenschaften, wie die Hemmungen von Ödemen und Akkumulation von Entzündungszellen, wurden in Tierversuchen beobachtet.

Foradil zeichnet sich durch einen raschen Wirkungseintritt innerhalb von 1-3 Minuten aus; die Wirkung ist noch 12 Stunden nach der Kapselinhalation vorhanden.

Da Foradil eine lange Wirkungsdauer (bis zu 12 Stunden) besitzt, ermöglicht die Erhaltungstherapie eine Kontrolle der Bronchospasmen bei Tag und bei Nacht.

Formoterol erwies sich als effektiv in der Prophylaxe und Behandlung von Bronchospasmen, die durch Kapselinhalationsallergene ausgelöst werden, sowie bei Belastungs-, Histamin- oder Metacholinprovokation.

Da Formoterol eine ausgeprägte Selektivität für die Beta 2-Rezeptoren der glatten Muskulatur besitzt, treten kardiovaskuläre Effekte bei therapeutischen Dosen nur gelegentlich auf.

Die Indikation "Prophylaxe von Bronchospasmen, ausgelöst durch Belastung" beruht auf einer Untersuchung an 16 Probanden mit Hilfe eines Methacholinprovokationstests oder einer durch spontane Belastung induzierten Bronchokonstriktion.

### 5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Daten zur Pharmakokinetik im Plasma wurden bei Patienten mit Asthma nach der Kapselinhalation therapeutischer Dosen von Formoterolfumarat mittels Foradil Kapseln ermittelt; weitere Daten wurden nach Kapselinhalation von Formoterolfumarat mittels Foradil Aerolizer bei gesunden Freiwilligen mit höheren Dosen als therapeutisch empfohlen und mit therapeutischen Dosen bei Patienten mit COPD bestimmt. Die Ausscheidungsrate von unverändertem Formoterol über den Harn wurde als indirektes Maß für die systemische Exposition verwendet. Die Ausscheidung über den Harn korreliert mit den Daten zur Plasma-Disposition des Wirkstoffes. Die für Harn und Plasma bestimmten Eliminations-Halbwertszeit sind ähnlich.

#### Absorption

Formoterol wurde bei Patienten mit Asthma, die 12 Wochen lang mit 10 Mikrogramm Formoterolfumarat zweimal täglich behandelt wurden, rasch resorbiert. Die maximale Plasmakonzentration wurde 10 Minuten nach der Kapselinhalation erreicht. Bei dieser Studie an erwachsenen und jugendlichen Patienten stieg die Ausscheidung von unverändertem Formoterol über den Harn nach 12-wöchiger Behandlung um ca. 60 % (letzte vs. erste Verabreichung). Dies deutet eine begrenzte Akkumulation von Formoterol im Plasma nach mehrfacher Verabreichung an.

Bei gesunden Freiwilligen wurde nach Kapselinhalation einer einzelnen Dosis von 120 Mikrogramm Formoterolfumarat eine maximale Plasmakonzentration von 266 pmol/l innerhalb von 5 Minuten nach der Kapselinhalation erreicht.

Eine Analyse der Ausscheidungsrate im Harn bestätigte, dass Formoterol rasch absorbiert wird. Die maximale Ausscheidungsrate nach Verabreichung von 12 – 96 Mikrogramm wurde innerhalb von 1-2 Stunden nach der Kapselinhalation erreicht.

Studien zur kumulativen Ausscheidung von Formoterol und/oder den (R/R)- und (S,S)-Enantiomeren

im Harn zeigten, dass die im Kreislauf verfügbare Menge an Formoterol proportional zur inhalierten Dosis (12 – 96 Mikrogramm) ansteigt.

Wie bei anderen Kapselinhalationspräparaten berichtet, ist es möglich, dass der größte Teil des inhalierten Formoterols geschluckt und danach aus dem Gastrointestinaltrakt absorbiert wird. Bei der oralen Verabreichung von 80 Mikrogramm H<sup>3</sup>-markierten Formoterol-Fumarat an zwei gesunde Freiwillige wurde mindestens 65% des Arzneimittels absorbiert.

### **Verteilung**

Formoterol bindet zu 61 - 64 % an Plasmaproteine (34 % vor allem an humanes Serumalbumin).

Bei Konzentrationen, die mit therapeutischen Dosen erreicht wurden, ist es zu keiner Sättigung der Bindungsstellen gekommen.

### **Biotransformation**

Formoterol wird in erster Linie über den Stoffwechsel ausgeschieden, hauptsächlich auf dem Weg der direkten Glucuronidierung. Ein zweiter Ausscheidungsweg erfolgt über O-Demethylierung und nachfolgende Glucuronidierung.

Weniger relevante Metabolisierungsschritte beinhalten eine Sulfat-Konjugation von Formoterol und eine Deformylierung gefolgt von einer Sulfat-Konjugation. Mehrere Isozyme katalysieren die Glucuronidierung (UGT1A1, 1A3, 1A6, 1A7, 1A8, 1A9, 1A10, 2B7 und 2B15) und O-Demethylierung (CYP2D6, 2C19, 2C9, und 2A6) von Formoterol, was auf ein geringes Potenzial zu Arzneimittelinteraktionen durch spezifische (in den Formoterol-Metabolismus involvierten) Isozyme schließen lässt. Formoterol bewirkt bei therapeutisch relevanten Konzentrationen keine Hemmung der Cytochrom P450 Isozyme.

### **Elimination**

Bei Patienten mit Asthma, die 12 Wochen lang zweimal täglich mit 10 Mikrogramm Formoterolfumarat behandelt wurden, wurde 11,5% der Dosis als unverändertes Formoterol im Harn ausgeschieden.

Bei gesunden Freiwilligen wurden ca. 6–8 % einer inhalierten Einzeldosis Formoterolfumarat (12–120 Mikrogramm) unverändert mit dem Harn ausgeschieden. Die (R,R)- und (S,S)-Enantiomere wurden sowohl nach Einzeldosen (12–120 Mikrogramm) an gesunde Probanden als auch nach Einzel- und Mehrfachdosen bei Asthma-Patienten im Verhältnis von 40 % bzw 60% im Harn ausgeschieden.

Der Wirkstoff und seine Metaboliten werden vollständig aus dem Körper ausgeschieden; etwa zwei Drittel einer oralen Dosis werden im Urin und ein Drittel in den Fäzes gefunden. Die renale Clearance von Formoterol beträgt 150 ml/min.

Nach Kapselinhalation einer Einzeldosis von 120 Mikrogramm Formoterolfumarat, wurde bei gesunden Probanden eine terminale Eliminations-Halbwertszeit von 10 Stunden für Formoterol, und von 13,9 bzw. 12,3 Stunden für die (R,R)- bzw. (S,S)-Enantiomere bestimmt, abgeleitet aus den Harn-Ausscheidungsraten.

### **Spezielle Bevölkerungsgruppen**

#### **Geschlecht:**

Nach Körpergewichtskorrektur zeigte die Pharmakokinetik bei Frauen und Männern keine signifikanten Unterschiede.

#### **Geriatric, Pädiatrie:**

Die Pharmakokinetik bei älteren Personen wurde nicht untersucht.

In einer Studie an 5–12-jährigen Kindern mit Asthma, die 8 Wochen lang zweimal täglich 10 Mikrogramm Formoterol erhielten, war die maximale Plasmakonzentration 10 Minuten nach der Kapselinhalation erreicht. Die Ausscheidung von unverändertem Formoterol über den Harn stieg um ca. 60 % nach 8-wöchiger Behandlung. Die Absorption und Akkumulation war bei Kindern vergleichbar mit den Erwachsenen. Ca. 12 % der Dosis wurde als unverändertes Formoterol im Harn gefunden.

### **Eingeschränkte Leber/ Nierenfunktion:**

Die Pharmakokinetik von Formoterol wurde nicht an Patienten mit eingeschränkter Leber- oder Nierenfunktion untersucht.

### **5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit**

#### **Mutagenität**

Es wurden Mutagenitätsuntersuchungen mit einem weiten Rahmen an experimentellen Endpunkten durchgeführt. Es konnten weder *in-vitro* noch *in-vivo* genotoxische Wirkungen festgestellt werden.

#### **Kanzerogenität**

Bei Zwei-Jahres-Studien an Ratten und Mäusen konnte kein kanzerogenes Potenzial festgestellt werden.

Männliche Mäuse, welchen sehr hohe Dosen verabreicht wurden, zeigten eine geringgradig höhere Inzidenz gutartiger adrenaler subkapsulärer Zelltumore. Diese Ergebnisse konnten jedoch in einer zweiten 24-monatigen Fütterungsstudie an Mäusen nicht bestätigt werden. Bei dieser Studie bestanden die pathologischen Veränderungen in einer höheren Inzidenz an gutartigen Tumoren der glatten Muskulatur des weiblichen Genitaltraktes und Lebertumoren bei beiden Geschlechtern mit hohen Dosen. Tumore der glatten Muskulatur sind ein bekannter Effekt bei hohen Dosen von Beta-Agonisten.

Zwei Studien an Ratten bei unterschiedlichen Dosen zeigten einen Anstieg bei mesovariellen Leiomyomen. Diese gutartigen Neoplasmen werden typischerweise mit Langzeitbehandlung von Ratten mit hohen Dosen beta-adrenerger Arzneimittel in Verbindung gebracht. Es wurde auch eine höhere Inzidenz an Ovarialzysten und gutartigen Granulosa-/Thekazelltumoren beobachtet; Beta-Agonisten sind bekannt für ihre Wirkung auf die Ovarien von Ratten, was sehr wahrscheinlich spezifisch für Nager ist. In der ersten Studie mit höheren Dosen wurden einige wenige andere Tumore beobachtet, die innerhalb der Inzidenz der historischen Kontrollgruppe lag und auch nicht bei Versuchen mit niedrigeren Dosen festgestellt werden konnten.

Keine der Tumor-Inzidenzen war über das statistisch signifikante Ausmaß bei niedriger Dosis der zweiten Rattenstudie erhöht, einer Dosierung, die eine 22-35-fach höhere systemische Exposition bewirkt als bei der empfohlenen Erhaltungsdosis von Formoterol zu erwarten ist.

Basierend auf diesen Ergebnissen und dem Fehlen eines mutagenen Potenzials kann geschlossen werden, dass die Anwendung von Formoterol in therapeutischen Dosen kein kanzerogenes Risiko darstellt.

#### **Reproduktionstoxizität**

Bei Tierversuchen konnte keine teratogene Wirkung festgestellt werden. Nach oraler Verabreichung wurde Formoterol in der Milch laktierender Ratten ausgeschieden.

## **6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN**

### **6.1 Liste der sonstigen Bestandteile**

Lactosemonohydrat (24,99 mg pro Kapsel, enthält Milchproteine)

Gelatine

Titandioxid E171

Opacode schwarz S-1-8100 HV

### **6.2 Inkompatibilitäten**

Nicht zutreffend

### **6.3 Dauer der Haltbarkeit**

2 Jahre

#### **6.4. Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung**

Nicht über 25° C lagern.

Die Blister im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht und Feuchtigkeit zu schützen.

Für Kinder unzugänglich aufbewahren.

#### **6.5 Art und Inhalt des Behältnisses**

30 Kapseln in Alu/Alu Blister, 1 Inhalator (Aerolizer)

60 Kapseln in Alu/Alu Blister, 1 Inhalator (Aerolizer)

#### **6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise für die Handhabung**

##### Anwendungshinweise:

Um die richtige Verabreichung des Arzneimittels zu gewährleisten, sollte der Patient vom Arzt oder einem anderen medizinischen Mitarbeiter in der Bedienung des Kapselinhalationsgeräts unterwiesen werden:

Die Kapseln dürfen erst unmittelbar vor der Anwendung aus der Packung genommen werden.

Die Kapseln sind nur zur Kapselinhalation bestimmt und dürfen nicht geschluckt werden. Es gibt Berichte von Patienten, die irrtümlich Foradil Kapseln verschluckt haben, anstatt die Kapseln in das Kapselinhalationsgeräts, den Aerolizer, zu geben. Mehrheitlich waren nach diesen Einnahmen keine Nebenwirkungen festzustellen. Medizinisches Fachpersonal sollte den Patienten erklären, wie man den Foradil Inhalator richtig handhabt.

Wenn sich bei einem Patienten, dem Foradil Aerolizer verschrieben wurde, die Atmung nicht bessert, sollte der Arzt fragen, wie der Patient Foradil Aerolizer anwendet.

Verbleibt nach einer Kapselinhalation ein Pulverrest in der Kapsel, soll die Kapselinhalation mit derselben Kapsel wiederholt werden, bis diese leer ist.

Gelatine-Kapseln können zersplittern und kleinste Fragmente nach Kapselinhalation in den Rachen- und/oder Mundraum gelangen. Bei einmaligem Durchstechen der Kapsel ist diese Tendenz aber sehr gering. Die Kapseln bestehen jedoch aus genießbarer Gelatine, die nicht schädlich ist.

Die Verwendung des Foradil Inhalators bei Kindern soll nur erfolgen, wenn die richtige Verwendung (einschließlich Atemtechnik) gewährleistet ist. Abhängig vom Alter des Kindes sollte die Anwendung unter Aufsicht eines Erwachsenen erfolgen.

Weitere Hinweise zur Anwendung sind der Gebrauchsinformation zu entnehmen.

#### **7. INHABER DER ZULASSUNG**

Novartis Pharma GmbH, Wien

#### **8. ZULASSUNGSNUMMER**

1-21406

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

Datum der Erteilung der Zulassung: 19. April 1996

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 03. Oktober 2018

#### **10. STAND DER INFORMATION**

Dezember 2019

#### **VERSCHREIBUNGSPFLICHT / APOTHEKENPFLICHT**

Rezept- und apothekenpflichtig