

1. Bezeichnung des Arzneimittels

Foradil P

Pulver zur Inhalation

Wirkstoff: Formoterolfumarat

2. Verschreibungsstatus/Apothekenpflicht

Verschreibungspflichtig

Dieses Arzneimittel enthält einen Stoff, dessen Wirkung in der medizinischen Wissenschaft noch nicht allgemein bekannt ist. Der pharmazeutische Unternehmer hat daher für dieses Arzneimittel der zuständigen Bundesbehörde einen Erfahrungsbericht nach § 49 Abs. 6 AMG vorzulegen.

3. Zusammensetzung des Arzneimittels

3.1 Stoff- oder Indikationsgruppe

Broncholytika und Antiasthmatica

Selektiver Bronchodilatator, adrenerger β_2 -Stimulator

3.2 Arzneilich wirksamer Bestandteil

1 Kapsel mit 25 mg Pulver enthält:

12 μ g Formoterolfumarat 2 H₂O entsprechend 9,8 μ g Formoterol

3.3 Sonstiger Bestandteil

Lactose-Monohydrat 25 mg

Das Molekulargewicht beträgt: 840,92

4. Anwendungsgebiete

Zur Langzeitbehandlung des mittelschweren bis schweren Asthma bronchiale bei Patienten, die eine regelmäßige bronchialerweiternde Therapie benötigen in Verbindung mit einer entzündungshemmenden (inhalative und/oder orale Kortikoide) Dauertherapie.

Die Behandlung mit Kortikoiden ist regelmäßig weiterzuführen.

5. Gegenanzeigen

Foradil P darf nicht angewendet werden bei bekannter Überempfindlichkeit gegenüber der Wirksubstanz und/oder anderen Bestandteilen des Arzneimittels und/oder anderen β -Stimulatoren, tachykarden Rhythmusstörungen, AV-Block III. Grades, idiopathischer subvalvulärer Aortenstenose, hypertropher obstruktiver Kardiomyopathie, verlängertem QT_c-Intervall z.B. angeborenem oder arzneimittel-induziertem (QT-Intervall > 0,44 Sekunden) und Thyreotoxikose.

Foradil P sollte nur bei strenger Indikationsstellung und mit Vorsicht angewendet werden bei:

- schweren Herzerkrankungen, insbesondere frischem Herzinfarkt, koronarer Herzkrankheit, dekompensierter Herzinsuffizienz
- okklusiven Gefäßerkrankungen insbesondere Arteriosklerose, Hypertonie und Aneurysmen
- Hyperthyreose
- schwer kontrollierbarem Diabetes mellitus
- Phäochromozytom.

β -Sympathomimetika können blutzuckersteigernd wirken; deshalb ist bei Diabetikern initial bei Therapiebeginn mit Foradil P eine engmaschigere Kontrolle nötig.

Bis zum Vorliegen umfangreicher Erfahrungen soll Foradil P bei Kindern unter 6 Jahren nicht angewendet werden.

Schwangerschaft und Stillzeit:

Ausreichende Erfahrungen über die Anwendung beim Menschen liegen bisher nicht vor. Obwohl im Tierversuch keine embryotoxische oder teratogene Wirkung festgestellt werden konnte, ist die Anwendung von Foradil P während der Schwangerschaft, vor allem in den ersten drei Monaten, nur bei zwingenden Gründen angezeigt.

Wegen der bekannten wehenhemmenden Wirkung von β -Sympathomimetika, wie in Foradil P enthalten, ist für die Anwendung kurz vor der Entbindung ebenfalls eine sorgfältige Abwägung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses erforderlich.

Da nicht bekannt ist, ob der Wirkstoff beim Menschen in die Muttermilch übertritt, soll vorsichtshalber abgestillt werden.

Hinweise:

Wenn eine Narkose unter Verwendung von halogenierten Anästhetika geplant ist, sollte darauf geachtet werden, daß Foradil P innerhalb von mindestens 12 Stunden vor Narkosebeginn möglichst nicht mehr angewendet wird.

Bei der Inhalation von Foradil P in hohen Dosen kann der Blutzuckerspiegel ansteigen. Bei Diabetikern sollten engmaschige Blutzuckerkontrollen durchgeführt werden.

Bei bestimmten Patienten sollten regelmäßige Kaliumspiegel-Kontrollen im Blut vorgenommen werden (siehe Nebenwirkungen).

Bei Patienten mit tachykarden Herzrhythmusstörungen (beschleunigter und/oder unregelmäßiger Herzschlag) darf die Anwendung von Foradil P nur unter besonderen Vorsichtsmaßnahmen (z.B. Überwachung) erfolgen.

Verschlimmert sich die Atemnot nach der Inhalation akut (paradoxe Bronchospastik), so sollte die Behandlung sofort abgesetzt und der Behandlungsplan von der Ärztin/dem Arzt überprüft werden.

6. Nebenwirkungen

Nach der Inhalation kann es selten zu Husten oder zu einem paradoxen Bronchospasmus kommen. In diesem Fall sollte das Präparat sofort abgesetzt und die Therapie anders festgesetzt werden.

Abhängig von der Dosierung und der individuellen Empfindlichkeit können gelegentlich auftreten:

- Feinschlägiger Tremor, Übelkeit, Störungen des Geschmacksempfindens, Mißempfindungen im Mund- und Rachenbereich, Schwitzen, Unruhe, Kopfschmerzen, Schwindel sowie selten Muskelkrämpfe (diese Nebenwirkungen können sich bei Fortführung der Behandlung im Verlaufe von 1 – 2 Wochen zurückbilden). In Einzelfällen können periphere Ödeme auftreten.
- Tachykardie, Tachyarrhythmie, Palpitationen sowie in seltenen Fällen ventrikuläre Extrasystolen, Angina pectoris und Beeinflussung des Blutdrucks (Senkung oder Steigerung)
- Metabolische Veränderungen, wie Hypokaliämie, Hyperglykämie, Anstieg des Blutzuckerspiegels von Insulin, freien Fettsäuren, Glycerol und Ketonkörpern.

Es gibt Hinweise darauf, daß unter einer Therapie mit Formoterol eine Senkung des Blutkaliumspiegels in größerem Ausmaß als unter einer Therapie mit kurzwirksamen β -Sympathomimetika (Salbutamol) auftreten kann. Daher ist insbesondere bei Patienten mit niedrigen Ausgangskaliumwerten oder besonderen Risiken hinsichtlich einer Senkung des Blutkaliumspiegels dieser Wert regelmäßig zu kontrollieren und ggf. Kalium zuzuführen, auch wenn unter einer bisherigen Therapie mit kurzwirksamen β -Sympathomimetika keine Senkung dieses Spiegels zu beobachten war. Die Hypokaliämie kann besonders ausgeprägt sein bei Patienten mit schwerem Asthma, die gleichzeitig mit Theophyllin, Kortikoiden und/oder Diuretika behandelt werden.

Zusätzlich kann eine Hypoxie die hypokaliämische Wirkung von β -Sympathomimetika verstärken.

In diesen Fällen und bei Patienten, die ein Digitalispräparat erhalten, sollten Serum-Kaliumspiegelkontrollen erfolgen.

Vereinzelte über zentralnervös stimulierende Wirkungen nach Inhalation von β -Sympathomimetika berichtet worden, die sich in Übererregbarkeit, hyperaktiven Verhaltensauffälligkeiten, Schlafstörungen sowie Halluzinationen äußerten. Diese Beobachtungen wurden überwiegend bei Kindern im Alter bis zu 12 Jahren gemacht.

Sehr selten sind Überempfindlichkeitsreaktionen wie z.B. Juckreiz, Exanthem, starker Blutdruckabfall, Thrombopenie, Angioödem, Urtikaria und Nephritis beschrieben worden.

7. Wechselwirkungen mit anderen Mitteln

Medikamente wie Chinidin, Disopyramid, Procainamid, Phenothiazine, Antihistaminika und trizyklische Antidepressiva können sowohl mit QT-Intervall-Verlängerungen vergesellschaftet sein als auch mit einem erhöhten Risiko an ventrikulären Arrhythmien. Sie können damit mögliche Effekte von Foradil P verstärken.

Die gleichzeitige Verabreichung von anderen adrenergisch wirksamen Substanzen wie β -Stimulatoren, Katecholaminen oder sonstiger Substanzen mit ähnlichem Wirkungscharakter muß wegen möglicher gegenseitiger Verstärkung kardiovaskulärer Effekte besonders sorgfältig erwogen werden. Die gleichzeitige Gabe von Foradil P und Theophyllin kann zu einer wechselseitigen Wirkungsverstärkung führen, es muß aber auch mit einer Zunahme unerwünschter Wirkungen, z.B. Herzrhythmusstörungen gerechnet werden. Auch Substanzen, die ihrerseits sympathomimetische Effekte verstärken, wie L-Dopa, L-Thyroxin, Oxytocin oder Alkohol, können die Herz-Kreislauf-Regulation im Zusammenwirken mit Foradil P beeinflussen.

Die gleichzeitige Verabreichung von Diuretika, Steroiden, Laxantien oder Xanthinderivaten, wie z.B. Theophyllin kann die hypokaliämische Wirkung von Foradil P verstärken.

Hypokaliämie kann bei digitalisierten Patienten zum Auftreten von Arrhythmien führen.

β -Rezeptorenblocker können die Wirkung von Foradil P abschwächen oder antagonisieren.

Nichtselektive β -Rezeptorenblocker (einschließlich Augentropfen) sollten bei Asthma nicht verordnet werden. Insbesondere letztere aber auch kardioselektive β -Rezeptorenblocker können einen Asthmaanfall auslösen.

Wegen einer möglichen Potenzierung sympathomimetischer Effekte ist die gleichzeitige Anwendung von Foradil P und Monoaminoxidasehemmstoffen (MAO-Inhibitoren, z.B. Tranylcypromin) oder trizyklischen Antidepressiva (z.B. Amitriptylin, Imipramin oder Doxepin) nicht angezeigt. Bei der Anwendung halogenierter Anästhetika, wie z.B. Halothan, Methoxyfluran oder Enfluran, muß bei Patienten, die mit Foradil P behandelt werden, mit einem erhöhten Risiko für schwere Herzrhythmusstörungen und Blutdrucksenkung gerechnet werden.

8. Warnhinweise

Foradil P sollte genau entsprechend der Dosierungsrichtlinien — siehe „10.“ — verabreicht werden.

Kommt es trotz der verordneten Therapie zu keiner befriedigenden Besserung oder gar zu einer Verschlechterung des Leidens ist ärztliche Beratung erforderlich, um die Therapie ggf. unter Hinzuziehung anderer Medikamente (Kortikoide, Theophylline) neu festzulegen.

Bei akuter oder sich rasch verschlechternder Atemnot muß unverzüglich ärztliche Hilfe in Anspruch genommen werden.

Eine erhebliche Überschreitung, insbesondere der vorgegebenen Einzeldosen, aber auch der Tagesdosis kann gefährlich sein wegen der Wirkungen auf das Herz (Herzrhythmusstörungen, Blutdruckanstieg) in Verbindung mit Veränderungen der Salzkonzentrationen in Körperflüssigkeiten (Elektrolytverschiebungen) und muß deshalb vermieden werden.

Es ist wiederholt über ein erhöhtes Risiko für schwere Komplikationen und Todesfälle bei der Behandlung des Asthma bronchiale mit β -Sympathomimetika zur Inhalation berichtet worden, ohne daß die ursächlichen Zusammenhänge bisher hinreichend geklärt werden konnten.

Wenn eine Narkose unter Verwendung von halogenierten Anästhetika geplant ist, sollte darauf geachtet werden, daß Foradil P innerhalb von mindestens 12 Stunden vor Narkosebeginn möglichst nicht mehr angewendet wird.

Bei der Inhalation von Foradil P in hohen Dosen kann der Blutzuckerspiegel ansteigen. Bei Diabetikern sollten engmaschige Blutzuckerkontrollen durchgeführt werden.

Bei bestimmten Patienten sollten regelmäßige Kaliumspiegel-Kontrollen im Blut vorgenommen werden (siehe Nebenwirkungen).

Hinweis für Verkehrsteilnehmer:

Dieses Arzneimittel kann auch bei bestimmungsgemäßem Gebrauch das Reaktionsvermögen so weit verändern, daß die Fähigkeit zur aktiven Teilnahme am Straßenverkehr oder zum Bedienen von Maschinen beeinträchtigt wird. Dies gilt in verstärktem Maße im Zusammenwirken mit Alkohol.

9. Wichtigste Inkompatibilitäten

Keine bekannt.

10. Dosierung mit Einzel- und Tagesgaben

Die Dosierung richtet sich nach Art und Schwere der Erkrankung.

Für Erwachsene, einschließlich älteren Patienten, sowie Kinder ab 6 Jahren gelten folgende Empfehlungen (die Anwendung bei Kindern darf nur unter Aufsicht von Erwachsenen erfolgen):

Erwachsene:

In der Regel morgens und abends je 1 Inhalationskapsel. In schweren Fällen max. bis zu 2 Inhalationskapseln morgens und abends.

Kinder ab 6 Jahren:

Morgens und abends je 1 Inhalationskapsel.

Die maximale Tagesdosis beträgt 48 µg Formoterolfumarat 2 H₂O (= 4 Inhalationskapseln) und soll nicht überschritten werden.

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

Foradil P führt wegen seiner 12stündigen Wirkungsdauer normalerweise bei 2mal täglicher Dosierung zu einer ausreichenden Kontrolle der Asthmasymptome während des Tages und der Nacht.

Wichtige Hinweise:

Foradil P kann jedoch eine notwendige Basistherapie der Grunderkrankung nicht ersetzen. Die Dauerbehandlung mit β-Sympathomimetika sollte von einer entzündungshemmenden Dauertherapie mit Kortikoiden zur Inhalation und/oder oralen Kortikoiden begleitet werden. Eine zu Beginn der Behandlung mit Foradil P bereits bestehende Basistherapie mit Steroiden (oral oder inhaliert) muß in jedem Fall fortgesetzt werden.

Spezielle Therapiehinweise:

Die Behandlung von Bronchialasthma sollte dem Schweregrad entsprechend stufenweise erfolgen. Der Erfolg der Therapie sollte durch regelmäßige ärztliche Untersuchungen überprüft werden. Es ist für den Patienten möglicherweise gefährlich, den Gebrauch von β-Sympathomimetika wie Foradil P selbst zu erhöhen.

Eine plötzliche und zunehmende Verschlechterung der Asthmasymptome kann lebensbedrohlich sein, deshalb muß unverzüglich ärztliche Hilfe in Anspruch genommen werden.

Ein ansteigender Bedarf von β-Sympathomimetika wie Foradil P ist ein Anzeichen für eine Verschlechterung der Grunderkrankung. In dieser Situation muß der Therapieplan durch die Ärztin/den Arzt überdacht und ggf. durch eine Kombination mit entzündungshemmenden Arzneimitteln, eine Dosisanpassung einer bereits bestehenden entzündungshemmenden Therapie oder die zusätzliche Gabe weiterer Arzneimittel neu festgesetzt werden.

Zur ärztlichen Beurteilung des Krankheitsverlaufes sowie des Therapieerfolges der atemwegserweiternden und entzündungshemmenden Behandlung ist eine tägliche Selbstkontrolle nach ärztlicher Anleitung wichtig. Dies erfolgt zum Beispiel durch die Aufzeichnung des mit dem Peak-flow-Meter gemessenen Atemstoßes.

11. Art und Dauer der Anwendung

Die Dauer der Behandlung richtet sich nach Art, Schwere und Verlauf der Erkrankung und ist von der Ärztin/dem Arzt individuell zu entscheiden.

Die Kapseln sind ausschließlich zum Inhalieren aus dem Inhalator bestimmt und dürfen nicht eingenommen werden.

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

Die korrekte Handhabung des Inhalators ist für den Therapieerfolg von entscheidender Bedeutung, deshalb sollte der Gebrauch des Inhalators dem Patienten von der Ärztin/dem Arzt erläutert werden.

Die Inhalationskapsel sollte erst unmittelbar vor der Anwendung aus der Packung entnommen und in den Inhalator eingelegt werden. Es ist wichtig dem Patienten zu erklären, daß die Gelatine-kapsel zersplittern kann und daß deshalb kleine Gelatinestücke bei der Inhalation in den Mund- oder Rachenraum gelangen können. Die Gelatinestücke sind harmlos und werden nach dem Verschlucken verdaut. Das Risiko des Zersplitterns der Kapsel kann minimiert werden, wenn die Kapsel nur einmal (durch einmaliges Betätigen der blauen Druckknöpfe des Inhalators) durchstoßen wird.

1. Die Kappe des Inhalators abziehen.

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

3. Die Inhalationskapsel mit trockenen Händen in die dafür vorgesehene Öffnung im unteren Teil des Inhalators einlegen.

4. Das Mundstück in die Ausgangsposition zurückdrehen. Der Inhalator ist nun wieder geschlossen.

5. Den Inhalator aufrecht halten (Mundstück nach oben), die beiden blauen Knöpfe bis zum Anschlag eindrücken und danach unbedingt wieder loslassen.

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

7. Zunächst vollständig ausatmen. Dann das Mundstück in den Mund nehmen und fest mit den Lippen umschließen. Den Kopf leicht zurückbeugen und durch das Inhalationsgerät langsam aber kräftig und so tief wie möglich einatmen.

8. Inhalator wieder absetzen, den Atem möglichst ungefähr 10 Sekunden anhalten (ansonsten solange wie möglich) und langsam durch die Nase wieder ausatmen. Anschließend den Inhalator öffnen und prüfen, ob die gesamte Pulvermenge inhaliert wurde. Sollte etwas Pulver in der Kapsel übrig geblieben sein, die Punkte 7 und 8 wiederholen, also nochmal inhalieren.

9. Nach Gebrauch die leere Kapsel entfernen, das Mundstück schließen und die Kappe auf das Gerät setzen.

Wichtig:

Nicht durch das Gerät ausatmen, da sonst der Kapselinhalt nicht mehr inhaliert werden kann, und sich die Feuchtigkeit der Atemluft im Gerät niederschlägt.

Reinigen des Inhalators:

Um Pulverreste zu entfernen mit einem trockenen Tuch oder mit dem der Packung beigelegten Pinsel das Mundstück und die Kapselöffnung reinigen.

12. Notfallmaßnahmen, Symptome und Gegenmittel

a) Symptome einer Überdosierung

Im Falle einer Überdosierung treten die bereits benannten Nebenwirkungen sehr schnell und ggf. in verstärktem Umfang in Erscheinung.

Typische Symptome sind:

Tachykardie, Palpitationen, Arrhythmien, Ruhelosigkeit, Schlafstörungen, Brustschmerzen und heftiger Tremor insbesondere an den Händen, aber auch am ganzen Körper.

Bei Überdosierung von Foradil P kann es verstärkt zu Verschiebungen von Kalium in den Intrazellularraum mit der Folge einer Hypokaliämie sowie zu Hyperglykämie, Hyperlipidämie und Hyperketonämie kommen.

Treten diese Beschwerden auf, soll unverzüglich ärztliche Hilfe in Anspruch genommen werden.

b) Therapie bei Überdosierung

Die Behandlung nach β -sympathomimetischer Überdosierung erfolgt hauptsächlich symptomatisch.

Nachfolgend sind eine Reihe zu empfehlender Maßnahmen angeführt:

- Für den Fall, daß große Mengen des Arzneimittels geschluckt wurden, sollte eine Magenspülung erwogen werden. Aktivkohle und Abführmittel können die unerwünschte Resorption des β -Sympathomimetikums günstig beeinflussen.
- Die kardialen Symptome können mit einem kardioselektiven β -Rezeptorenblocker behandelt werden, hierbei ist jedoch ein erhöhtes Risiko für die Auslösung einer Bronchospastik bei Patienten mit Asthma bronchiale zu beachten.
- Zur kardialen Überwachung ist EKG-Monitoring angezeigt.
- Im Falle von ausgeprägteren Blutdrucksenkungen ist eine Volumensubstitution (z.B. Plasmaersatzmittel) zu empfehlen.

Es muß mit der Entwicklung einer Hypokaliämie gerechnet werden, so daß entsprechende Kontrollen des Elektrolythaushaltes und ggf. Substitutionen zu empfehlen sind.

Zu beachten ist dabei auch eine eventuell vorausgehende Behandlung mit anderen Pharmaka, die eine Hypokaliämie verursachen können.

13. Pharmakologische und toxikologische Eigenschaften, Pharmakokinetik und Bioverfügbarkeit, soweit diese Angaben für die therapeutische Verwendung erforderlich sind

13.1 Pharmakologische Eigenschaften

Formoterol, die aktive Substanz von Foradil P, ist ein überwiegend selektiver β_2 -Stimulator. Formoterol wirkt bronchodilatatorisch bei Patienten mit reversiblen obstruktiven Atemwegserkrankungen. Der Wirkeintritt liegt binnen 1 – 3 Minuten. Noch 12 Stunden nach Inhalation ist die Bronchodilatation signifikant vorhanden. Bei therapeutischen Gaben von Formoterol sind die kardiovaskulären Nebenwirkungen im allgemeinen gering und treten nur gelegentlich auf. Formoterol hemmt die Freisetzung von Histamin und Leukotrienen aus passiv sensibilisierten humanen Lungenzellen. In tierexperimentellen Untersuchungen hatte Formoterol einige antiinflammatorische Eigenschaften: Verhinderung von Ödemen und der Akkumulation von Entzündungszellen.

Beim Menschen ist Foradil P wirksam zur Prophylaxe von Bronchospasmen, die durch Inhalationsantigene, Anstrengungsreiz, kalte Luft, Histamine oder durch Methacholin-Provokation hervorgerufen werden.

13.2 Toxikologische Eigenschaften

a) Akute Toxizität

Siehe auch Abschnitt 12. „Notfallmaßnahmen, Symptome und Gegenmittel“.

Die in akuten Toxizitätsprüfungen festgestellten Veränderungen weisen auf eine Kardiestimulation hin. Dies ist von anderen β -Stimulatoren bekannt und wird für diese Substanzklasse als typisch betrachtet. In den Tierversuchen mit einmaliger Inhalation von Formoterol unter experimentellen Bedingungen, die sich bezüglich Formoterol-Konzentration und Expositionsdauer um einen Faktor von 30 bis 22 000 von der Einmal-Inhalation beim Menschen unterschieden, sind herabgesetzte Motilität, Tachypnoe, Anstieg der Herzfrequenz, Auftreten von Extrasystolen und Salivation beobachtet worden. Letale Dosen verursachten präterminal Krämpfe und Atemlähmung.

b) Chronische Toxizität

In den oralen Toxizitätsstudien an Tieren wurden bereits nach kurzzeitiger Gabe von Formoterol in täglichen Dosen, die aufgrund pharmakokinetischer Berechnungen etwa dem 10fachen oder mehr der maximalen täglichen Humanexposition entsprechen, dosisabhängig meist einzelzellige Herzmuskeldegenerationen (fibrotische Veränderungen) gefunden. Dieser Befund nahm aber bei längerdauernder Verabreichung (Ratte und Maus 24 Monate, Hund 12 Monate) nicht mehr zu. Aus den übrigen Befunden in chronischen Toxizitätsstudien ergaben sich keine Hinweise auf toxische Effekte beim Menschen.

c) Reproduktionstoxikologie

Untersuchungen an Ratten und Kaninchen haben keine Hinweise auf ein teratogenes Potential ergeben. Bei 60 mg/kg p.o., was aufgrund pharmakokinetischer Berechnungen — bezogen auf die systemische Exposition — einer 8000fachen maximal zulässigen Inhalationsdosis am Menschen entspricht, wurden bei Rattenfeten, jedoch nicht mehr bei den neugeborenen Ratten, wellenförmige Rippen und eine Verzögerung der Skelettverknöcherung beobachtet. Bei Verabreichung vom Beginn der Fetalentwicklung bis zum Ende der Laktationsphase traten bei Ratten vermehrt Totgeburten und eine erhöhte Neugeborenensterblichkeit auf. Nach oraler Applikation wurde Formoterol bei Ratten in der Muttermilch nachgewiesen. Die Exposition von Ratten über die Muttermilch hat bei einer täglichen Dosis von 6 mg/kg Auswirkungen auf die Entwicklung der Nachkommen gezeigt. Exponierte Jungtiere zeigten eine geringere Gewichtszunahme. Es wurden keine Fertilitätsstörungen bei männlichen und weiblichen Ratten beobachtet.

Es liegen keine Erfahrungen mit der Anwendung beim Menschen während der Schwangerschaft und Stillzeit vor.

d) Kanzerogenität

Aus Kanzerogenitätsstudien an Maus und Ratte (orale Applikation über 2 Jahre) lässt sich kein kanzerogenes Potential von Formoterol für den Menschen ableiten.

Bei Mäusen rief Formoterol in Dosierungen, die im Vergleich zur therapeutischen Anwendung beim Menschen zu ca. 1000fach höheren Formoterol-Plasmakonzentrationen führten, Nebennierenrindenadenome und Hepatome und Karzinome der Leber hervor. In der niedrigsten getesteten Dosierung, bei der die Formoterol-Plasmakonzentration ca. 200fach höher als bei therapeutischer Anwendung beim Menschen war, hatte Formoterol bei Mäusen keine tumorigenen Effekte.

An der Ratte sind 2 Kanzerogenitätsstudien, welche unterschiedliche Dosisbereiche abdecken, durchgeführt worden. Formoterol rief ein erhöhtes Auftreten von mesovariellen Leiomyomen, von Ovarialzysten und von gutartigen Granulosa-/Thekazelltumoren hervor. Diese Effekte treten auch bei der Behandlung von Ratten mit anderen β_2 -Sympathomimetika auf.

Formoterol führte bei Ratten in Dosierungen, die zu Formoterol-Plasmakonzentrationen führten, die ca. um den Faktor 100 – 1000 höher lagen als bei therapeutischer Anwendung von Formoterol beim Menschen, zu einem gehäuften Auftreten von Mamma-Adenokarzinomen und von Adenomen und Karzinomen der C-Zellen der Schilddrüse. Bei niedrigeren Dosierungen hatte Formoterol bei Ratten kein tumorigenes Potential.

e) *Mutagenität*

Mutagenitätsstudien zeigten in vivo und in vitro keinen genotoxischen Effekt.

13.3 Pharmakokinetik

Die Pharmakokinetik inhalierter Substanzen unterscheidet sich nicht grundlegend von der oraler Formulierungen, wenn man die üblichen Parameter wie maximale Plasmakonzentration, Halbwertszeit und Elimination betrachtet. Trotzdem müssen die pharmakokinetischen Charakteristiken einer inhalierten Substanz anders bewertet werden, da nur rund 10 % der inhalierten Substanzmenge direkt an den Wirkort gelangen und dort eine topische Wirkung entfalten, während rund 90 % der Substanzmenge verschluckt und im Gastrointestinaltrakt resorbiert werden. Die so erreichten und gemessenen Plasma-Wirkstoffkonzentrationen müssen deshalb nicht mit der pharmakologischen Wirkung korrelieren. Die relativ hohen lokalen Wirkstoffkonzentrationen in der Bronchialschleimhaut werden durch die Diffusion des Wirkstoffes durch die Epithelzellen und einen teilweisen Abtransport über die Mikrozirkulation rasch verteilt. Die in den Epithelzellen verbliebene Substanzmenge diffundiert in die wäßrige Biphase der Bronchialmuskelzellen und interagiert mit dem membranständigen Rezeptoren durch Anlagerung an die Lipiddoppelschicht der Zellmembran.

Ebenso wie bei anderen per inhalationem eingenommenen Substanzen werden 90 % der inhalierten Formoterol-Dosis verschluckt und im Gastrointestinaltrakt resorbiert. Deshalb können die pharmakokinetischen Charakteristika der oralen Formulierung auf die Inhalationspulverform übertragen werden.

Orale Dosen bis zu 300 μg Formoterol werden im Gastrointestinaltrakt rasch resorbiert.

Die maximale Plasmakonzentration der unveränderten Substanz wird nach 0,5 – 1 Stunde erreicht. Über 65 % einer oralen Dosis von 80 μg werden resorbiert.

Innerhalb eines Dosierungsbereichs (orale Applikation) von 20 – 300 μg liegt Dosislinearität vor.

Wiederholte tägliche Verabreichung von 40 – 160 $\mu\text{g}/\text{Tag}$ führt aufgrund der kurzen Halbwertszeit nicht zu einer Akkumulation. Die Pharmakokinetik von Formoterol zeigt bei Frauen und Männern keine signifikanten Unterschiede.

Die Plasmaproteinbindung liegt bei 61 – 64 % (34 % an Albumin), wobei es bei therapeutischen Dosen nicht zu einer Absättigung der Bindungsstellen kommt.

Formoterol wird primär über eine direkte Glukuronidierung metabolisiert und vollständig ausgeschieden. Eine weitere Metabolisierung ist die O-Demethylierung mit nachfolgender Glukuronidierung, auch hier erfolgt eine vollständige Ausscheidung.

Die Elimination von Formoterol scheint polyphasisch zu verlaufen, deshalb ist die beschriebene Halbwertszeit abhängig von den jeweils betrachteten Zeitintervallen. Auf der Basis von Plasma- oder Blutkonzentrationen 6, 8 oder 12 h nach der oralen Applikation wurde eine Eliminationshalbwertszeit von 2 – 3 Stunden bestimmt. Aus der renalen Ausscheidungsrate zwischen 3 und 16 h nach der Inhalation wurde eine Halbwertszeit von 5 Stunden berechnet.

Der Wirkstoff und die Metaboliten werden vollständig ausgeschieden, 2/3 einer oral applizierten Dosis mit dem Urin, 1/3 mit den Faezes. Nach der Inhalation von Formoterol werden durchschnittlich

6 – 9 % der Substanz unverändert mit dem Urin ausgeschieden. Die renale Clearance von Formoterol ist 150 ml/min.

13.4 Bioverfügbarkeit

Die Wirkstoffkonzentration von Formoterol ist nach Inhalation therapeutischer Dosen im Plasma mit der vorhandenen Methodik nicht quantifizierbar.

Mit der bisher empfindlichsten Methode der Flüssigchromatographie können Plasmakonzentrationen von 20 pg/ml noch gemessen werden. Eine Plasmakonzentration dieser Größenordnung wird mit der empfohlenen Tageshöchstosis von Foradil P nicht erreicht.

Die Analyse der renal ausgeschiedenen aktiven Substanz ergab jedoch, daß Formoterol schnell resorbiert wird. Nach Applikation von 12 bis 96 µg wird die maximale Ausscheidung innerhalb von 1 bis 2 Stunden erreicht.

Die kumulative renale Ausscheidung von Formoterol nach Applikation des Inhalationspulvers (12 – 24 µg) und zwei verschiedenen Aerosol-Formulierungen (12 – 96 µg) zeigt, daß der Anstieg des systemisch verfügbaren Formoterol linear zur applizierten Dosis verläuft.

14. Sonstige Hinweise

Bei bestimmten Patienten sollten Serum-Kaliumspiegel-Kontrollen durchgeführt werden (s. unter 6. Nebenwirkungen).

15. Dauer der Haltbarkeit

Wie im Bezugsland angegeben.

Foradil P soll nach dem auf der Verpackung angegebenen Verfallsdatum nicht mehr angewendet werden.

16. Besondere Lager- und Aufbewahrungshinweise

Vor Feuchtigkeit schützen!

Nicht über 25 °C lagern/aufbewahren!

17. Darreichungsformen und Packungsgrößen

Packung mit

50 Kapseln + 1 Inhalator

100 Kapseln + 2 Inhalatoren (Doppelpackung)

200 Kapseln + 4 Inhalatoren (Vierfachpackung)

250 Kapseln + 5 Inhalatoren (Fünffachpackung)

Anstaltspackungen

18. Stand der Information

Juli 1999

19. Name oder Firma und Anschrift des pharmazeutischen Unternehmers

Eurim-Pharm Arzneimittel GmbH
Am Gänslehen 4 - 6
83451 Piding
Tel.: 08651 / 704 - 0