

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Foradil Inhalatiepoeder, inhalatiepoeder in capsules 12 microgram.

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Iedere capsule bevat 12 microgram formoterolfumaraat dihydraat.
Voor een volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Inhalatiepoeder (in capsules).

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

- Onderhoudsbehandeling van patiënten met bronchiaal astma als additionele therapie bij een behandeling met inhalatiecorticosteroiden (zie rubriek 4.4).
- Profylaxe van bronchospasmen die geïnduceerd worden door koude lucht of inspanning.
- Onderhoudsbehandeling van bronchoconstrictie bij patiënten met chronische luchtwegaandoeningen (COPD), waaronder chronische bronchitis en emfyseem. Foradil heeft aangetoond de kwaliteit van leven bij COPD-patiënten te verbeteren.

Er zijn nog geen aanwijzingen dat formoterol de behandeling met corticosteroiden kan vervangen. In ieder geval bij bronchiaal astma moet formoterol gecombineerd worden met corticosteroiden per inhalatie.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Voor inhalatie door volwassenen en door kinderen van 6 jaar en ouder.

Foradil inhalatiepoeder in capsules dient alleen te worden gebruikt met de inhalator die in de Foradil verpakking wordt geleverd.

Volwassenen

Bronchiaal astma

De gebruikelijke dosering bedraagt een- of tweemaal daags 12 microgram formoterolfumaraat dihydraat (1 inhalatiecapsule).

Toediening vindt plaats 's ochtends en/of bij het naar bed gaan. Bij sommige patiënten kan het noodzakelijk zijn de dosering te verhogen tot een- of tweemaal daags 24 microgram formoterolfumaraat dihydraat (2 inhalatiecapsules). De maximale dosering bedraagt 48 microgram formoterolfumaraat dihydraat (4 inhalatiecapsules) per dag.

Bij patiënten met bronchiaal astma mogen zonodig extra inhalaties worden genomen om de klachten te verlichten. Deze inhalaties komen bovenop de al voorgeschreven onderhoudsbehandeling. In totaal (onderhoudsbehandeling en "zonodig") mag niet meer dan 72 microgram formoterolfumaraat dihydraat (6 inhalatiecapsules) per dag worden gebruikt. Per keer mag niet meer dan 36 microgram formoterolfumaraat dihydraat (3 inhalatiecapsules) worden gebruikt.

Foradil dient niet gebruikt te worden (en is niet voldoende) als initiële behandeling van astma.

Bij bronchiaal astma mag Foradil alleen worden voorgeschreven als additionele therapie bij inhalatiecorticosteroiden.

Regelmatig gebruik bovenop de normale onderhoudsbehandeling is echter een aanwijzing voor een onderbehandeling van de astma. De behandeling moet dan opnieuw worden geëvalueerd. Onder regelmatig gebruik bovenop de normale onderhoudsbehandeling wordt verstaan: meer dan tweemaal per dag een inhalatie en/of op meer dan twee dagen per week.

Profylaxe van inspanning of koude lucht geïnduceerde bronchospasmen

Ten minste 15 minuten vóór inspanning of blootstelling aan koude lucht dient 12 microgram formoterolfumaraat dihydraat (1 inhalatiecapsule) geïnhaleerd te worden. Bij patiënten met ernstige astma kan 24 microgram formoterolfumaraat dihydraat (2 inhalatiecapsules) nodig zijn.

COPD

De gebruikelijke dosering bedraagt een- of tweemaal daags 12 microgram formoterolfumaraat dihydraat (1 inhalatiecapsule).

Toediening vindt plaats 's ochtends en/of bij het naar bed gaan. Bij sommige patiënten kan het noodzakelijk zijn de dosering te verhogen tot een- of tweemaal daags 24 microgram formoterolfumaraat dihydraat (2 inhalatiecapsules). De maximale dosering bedraagt 48 microgram formoterolfumaraat dihydraat (4 inhalatiecapsules) per dag.

Kinderen van 6 jaar en ouder

Bronchiaal astma

Voor onderhoudsdosering 12 microgram formoterolfumaraat dihydraat (1 inhalatiecapsule) tweemaal daags. Bij bronchiaal astma mag Foradil alleen worden voorgeschreven als additionele therapie bij inhalatiecorticosteroiden.

Voor kinderen van 6 jaar en ouder geldt dat een behandeling met een combinatiepreparaat met inhalatiecorticosteroid en een langwerkend bèta-2-agonist is aanbevolen, behalve in gevallen waar een apart inhalatiecorticosteroid en een langwerkend bèta-2-agonist vereist zijn (zie rubrieken 4.4 en 5.1).

Profylaxe van inspanning of koude lucht geïnduceerde bronchospasmen

Ten minste 15 minuten voor inspanning of blootstelling aan koude lucht dient 12 microgram formoterolfumaraat dihydraat (1 inhalatiecapsule) geïnhaleerd te worden.

Bij patiënten met persisterend astma is het gebruik van Foradil voor de preventie van inspanning geïnduceerde bronchospasme of vóór blootstelling aan een bekend onvermijdbaar allergeen klinisch geïndiceerd, maar de astma behandeling dient ook een inhalatiecorticosteroid te bevatten.

Foradil wordt niet aanbevolen bij kinderen jonger dan 6 jaar.

Algemene opmerkingen

De bronchodilatatie die optreedt bij behandeling met Foradil, is 12 uur na inhalatie nog steeds significant. Daarom geeft een tweemaal daagse onderhoudstherapie in de meeste gevallen een adequate controle van de bronchoconstrictie die geassocieerd is met chronische aandoeningen, zowel gedurende de dag als de nacht.

Binnen 1 tot 3 minuten na inhalatie wordt er een klinisch relevante bronchusverwijding waargenomen. De bronchusverwijdende werking duurt over het algemeen tot 12 uur; dit maakt Foradil zeer geschikt voor de behandeling van symptomen van nachtelijk astma en voor de preventie van inspanningsastma.

Foradil moet niet worden gebruikt om acute symptomen van een astma aanval te verlichten. In het geval van een acute aanval dient een kortwerkende bèta-2-agonist te worden gebruikt (zie rubriek 4.4).

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor het werkzaam bestanddeel of voor een van de hulpstoffen.
- Hypokaliëmie.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Formoterol, het werkzaam bestanddeel van Foradil, behoort tot de klasse van langwerkende bèta-2-adrenerge agonisten. In een studie met salmeterol, een andere langwerkende bèta-2-agonist, is een verhoogd aantal sterfgevallen door astma opgemerkt bij patiënten behandeld met salmeterol t.o.v. de placebogroep. Voor Foradil is geen studie uitgevoerd om adequaat te kunnen bepalen of het sterftecijfer door astma is verhoogd.

De dosis Foradil dient per patiënt te worden geïndividualiseerd op basis van de noodzaak; de laagst werkzame Foradil-dosis moet worden gebruikt. De dosis dient de maximaal aanbevolen dosis (zie rubriek 4.2) niet te overstijgen.

Anti-inflammatoire therapie

Bij astmatische patiënten dient Foradil, een langwerkend bèta-2-agonist, alleen te worden gebruikt als additionele therapie bij een inhalatiecorticosteroid bij patiënten die niet adequaat kunnen worden behandeld met alleen een inhalatiecorticosteroid of bij wie de aandoening zo ernstig is dat een therapie met zowel een inhalatiecorticosteroid als een langwerkend bèta-2-agonist gerechtvaardigd is.

Voor kinderen van 6 jaar en ouder wordt behandeling met een combinatiepreparaat met een inhalatiecorticosteroid en een langwerkend bèta-2-agonist aanbevolen, behalve in gevallen waar een separaat inhalatiecorticosteroid en langwerkend bèta-2-agonist noodzakelijk zijn (zie rubrieken 4.2 en 5.1).

Foradil dient niet te worden gebruikt met een ander langwerkend bèta-2-agonist.

Indien de patiënt al anti-inflammatoire therapie ontvangt, wordt aanbevolen deze therapie ongewijzigd voort te zetten na de aanvang van de behandeling met Foradil, zelfs indien de symptomen verbeteren. Mochten de symptomen blijven bestaan, of zou de behoefte aan doses Foradil om de symptomen onder controle te krijgen toenemen, dan is dit gewoonlijk een teken van een verslechtering van de onderliggende aandoening en dient de astmatherapie opnieuw overwogen te worden door een arts.

Wanneer de astmasymptomen eenmaal onder controle zijn, kan overwogen worden om de dosis van Foradil geleidelijk te verlagen. Het is belangrijk om patiënten bij wie de dosis verlaagd is, regelmatig te controleren. De laagste effectieve dosis van Foradil dient te worden gebruikt.

Astma exacerbaties

Klinische studies met Foradil suggereren een vaker voorkomen van ernstige astma exacerbaties bij patiënten die Foradil krijgen dan bij de placebogroep, met name bij patiënten jonger dan 12 jaar (zie rubriek 4.8). Precieze kwantificatie van de verschillen in ernstige astma exacerbaties tussen de groepen is op basis van deze studies niet mogelijk.

De arts dient de astma therapie te heroverwegen als de symptomen aanhouden, of als de hoeveelheid Foradil benodigd om de symptomen onder controle te krijgen toeneemt, omdat dit meestal betekent dat de onderliggende oorzaak verergert.

Tijdens een astma exacerbatie moeten patiënten niet starten met Foradil en de dosis moet niet worden verhoogd. Foradil dient niet te worden gebruikt om acute astma symptomen te verlichten. In het geval van een acute aanval dient een kortwerkende bèta-2-agonist te worden gebruikt. Patiënten dienen geïnformeerd te zijn over de noodzaak medische behandeling te zoeken als hun astma plotseling verslechtert.

Ofschoon Foradil kan worden gebruikt als additionele therapie wanneer inhalatiecorticosteroiden de astmasymptomen onvoldoende onder controle houden, dienen patiënten echter niet te starten met het gebruik van Foradil tijdens een ernstige astma-exacerbatie of wanneer zij een significante verslechtering of acute achteruitgang van astma hebben.

Tijdens de behandeling met Foradil kunnen mogelijk ernstige, astma gerelateerde bijwerkingen en exacerbaties optreden. Patiënten worden geadviseerd om de behandeling te vervolgen, maar tevens medisch advies in te winnen wanneer de astmasymptomen niet onder controle komen of verslechteren na het starten met Foradil.

Gelijktijdig aanwezige aandoeningen

Speciale zorg en supervisie, in het bijzonder met betrekking tot de doseringslimieten, is noodzakelijk wanneer Foradil wordt gegeven aan patiënten met een van de volgende aandoeningen:

Ischemisch hartlijden; myocardinfarct; ernstige hypertensie; cardiale aritmieën, in het bijzonder derdegraads atrioventriculair blok; ernstige hartdecompensatie; idiopathische subvalvulaire aortastenose; aneurysma; feochromocytoom; hypertrofische obstructieve cardiomyopathie; thyreotoxicose; bekende of vermoede verlenging van het QT-interval ($QT > 0,44$ sec: zie ook rubriek 4.5). Het is gebleken dat bèta-adrenerge agonisten het QT-interval in het ECG kunnen verlengen, zodat het risico op ventriculaire ritmestoornissen toeneemt.

Als gevolg van het hyperglykemische effect van bèta-2-stimulantia, zoals Foradil, wordt additionele controle van de bloedglucosewaarden aanbevolen bij Foradil therapie bij diabetische patiënten.

Hypokaliëmie

Potentieel ernstige hypokaliëmie kan optreden als gevolg van een therapie met bèta-2-agonisten, zoals Foradil. Bijzondere voorzichtigheid is vereist bij patiënten met acuut ernstig astma, aangezien dit effect versterkt kan worden door hypoxie en gelijktijdige behandeling met corticosteroïden en xanthinederivaten (theofylline); zie rubriek 4.5. Het wordt aanbevolen om in dergelijke situaties de serumkaliumspiegels te controleren.

Paradoxe bronchospasmen

Zoals ook bij andere vormen van inhalatietherapie dient men rekening te houden met het optreden van paradoxale bronchospasmen. Indien deze optreden, dient men de behandeling met dit product onmiddellijk te staken en een alternatieve therapie in te stellen.

Algemeen

Foradil dient nauwkeurig volgens de voorschriften in rubriek 4.2 te worden toegediend. Er zijn gevallen van dodelijke afloop bekend na het gebruik van aerosolen met bèta-adrenerge stimulantia, waarvan de exacte oorzaak niet bekend is. Een hartstilstand is in verscheidene gevallen gezien.

Zoals geldt voor alle bèta-2-agonisten, is voorzichtigheid geboden bij de toediening van Foradil aan patiënten die tevens hoge doses andere sympathicomimetica ontvangen.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Foradil moet met voorzichtigheid worden toegediend aan patiënten die behandeld worden met geneesmiddelen zoals kinidine, disopyramide, procaïnamide, fenothiazines, antihistaminica, monoamineoxidaseremmers, macroliden en tricyclische antidepressiva of een ander geneesmiddel waarvan bekend is dat ze het QT-interval verlengen, omdat de werking van adrenerge agonisten op het cardiovasculaire systeem versterkt kan worden door bèta-2-agonisten. Geneesmiddelen waarvan bekend is dat ze het QT-interval verlengen hebben een verhoogd risico op ventriculaire aritmieën (zie rubriek 4.4).

Gelijktijdig gebruik met andere sympathicomimetica zou de bijwerkingen kunnen versterken.

Het risico op hyperglykemie wordt vergroot indien tegelijkertijd intraveneus of oraal corticosteroïden worden gegeven. De kans op hypokaliëmie wordt vergroot bij gelijktijdig gebruik van xanthinederivaten, steroïden en/of diuretica. Hypokaliëmie kan de gevoeligheid voor cardiale aritmieën verhogen bij patiënten die behandeld worden met digitalis (zie rubriek 4.4).

Er is een verhoogd risico op aritmieën bij patiënten die gelijktijdig anesthesie ondergaan met gehalogeneerde koolwaterstoffen.

Het bronchusverwijdende effect van formoterol kan worden versterkt door anticholinergica.

Bèta-blokkers (inclusief oogdruppels) kunnen het effect van formoterol verminderen of neutraliseren. Daarom dient Foradil niet gelijktijdig gegeven te worden met bèta-blokkers (inclusief oogdruppels), tenzij hiervoor een dringende reden is.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er zijn onvoldoende gegevens over het gebruik van formoterol bij zwangere vrouwen. Van bèta-sympathicomimetica is bekend dat hoge doseringen aan het eind van de zwangerschap weeënremming en bèta-mimetische effecten zoals tachycardie en hypoglykemie bij de foetus/neonaat kunnen induceren.

Experimenteel onderzoek bij dieren wijst voor formoterol inhalatietherapie geen directe of indirecte schadelijke effecten uit voor de zwangerschap, embryofoetale ontwikkeling, bevalling of postnatale ontwikkeling. Het gebruik tijdens zwangerschap dient te worden vermeden, tenzij het echt noodzakelijk is.

Borstvoeding

Het is niet bekend of formoterol in de humane moedermelk wordt uitgescheiden. Na orale toediening werd formoterol uitgescheiden in de melk van zogende ratten. De systemische absorptie van geïnhaleerde bèta-mimetica is echter laag.

Indien tijdens de borstvoeding een langwerkend bèta-2-sympathomimeticum geïndiceerd is, mag eventueel Foradil Inhalatiepoeder worden gebruikt, mits het kind wordt geobserveerd (bèta-2-specifieke effecten: tachycardie, hypoglykemie).

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Tremor is vaak gemeld als bijwerking van Foradil. Deze bijwerking is gebruikelijk voor alle bèta-2-agonisten. Duizeligheid en nervositeit zijn soms gemeld. Patiënten bij wie een van bovengenoemde bijwerkingen optreedt, moeten geadviseerd worden om af te zien van autorijden of het bedienen van machines.

4.8 Bijwerkingen

Frequentie weergave: Zeer vaak ($\geq 1/10$), vaak ($\geq 1/100$, $<1/10$), soms ($\geq 1/1.000$, $<1/100$), zelden ($\geq 1/10.000$, $<1/1.000$), zeer zelden ($<1/10.000$), niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald). Binnen iedere frequentiegroep worden bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst.

Immuunsysteemaandoeningen

Zeer zelden: Overgevoeligheidsreacties (waaronder hypotensie, urticaria, angioneurotisch oedeem, pruritus en exantheem)

Voedings- en stofwisselingsstoornissen

Niet bekend: Hypokaliëmie* (zie rubriek 4.4), hyperglykemie*

Psychische stoornissen

Soms: Agitatie, angstigheid, nervositeit, slapeloosheid

Zenuwstelselaandoeningen

Vaak: Hoofdpijn, tremor

Soms: Duizeligheid

Zeer zelden: Dysgeusie

Hartaandoeningen

Vaak:	Palpataties
Soms:	Tachycardie
Zelden:	Angina pectoris*, verlenging van QT interval*, hartaritmieën zoals atriumfibrilleren, supraventriculaire tachycardie, tachyarritmie, ventriculaire extrasystolen (zie rubriek 4.4)
Zeer zelden:	Perifeer oedeem

Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen

Soms:	Bronchospasmen, waaronder paradoxale bronchospasmen, keelirritatie, ernstige astma-exacerbaties (met name bij patiënten jonger dan 12 jaar, zie rubriek 4.4)
Niet bekend:	Hoesten*

Maagdarmsstelselaandoeningen

Zeer zelden:	Misselijkheid
--------------	---------------

Huid- en onderhuidaandoeningen

Niet bekend:	Rash*
--------------	-------

Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen

Soms:	Spierkrampen, myalgie
-------	-----------------------

Onderzoeken

Niet bekend:	Verhoogde bloeddruk* (inclusief hypertensie, zie rubriek 4.4)
--------------	---

* Deze bijwerkingen zijn gemeld als post-marketing ervaringen bij patiënten die met Foradil zijn behandeld.

4.9 Overdosering

Symptomen

Een overdosis van formoterol zal waarschijnlijk leiden tot effecten die kenmerkend zijn voor bèta-2-agonisten: misselijkheid, braken, hoofdpijn, tremor, slaperigheid, palpataties, tachycardie, ventriculaire aritmieën, hypotensie, hypertensie, metabole acidose, hypokaliëmie, hyperglykemie.

Behandeling

De behandeling dient symptomatisch en ondersteunend te zijn. In ernstige gevallen dient de patiënt in een ziekenhuis te worden opgenomen.

Er kan worden overwogen een cardioselectieve bèta-blokker te gebruiken. Een dergelijke toediening van een bèta-blokker mag alleen onder toezicht van een arts en met uiterste voorzichtigheid plaatsvinden vanwege het risico dat er een astma-aanval door wordt opgewekt.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Adrenergica, inhalatoren, selectieve bèta-2-adrenoreceptor agonisten, ATC code: R03AC13

De werkzame stof van Foradil Inhalatiepoeder, formoterolfumaraat, stimuleert selectief de bèta-2-receptoren van het gladde spierweefsel van de bronchi; dit heeft een sterke en langdurige bronchodilatatie tot gevolg.

De werking van Foradil Inhalatiepoeder treedt snel op, namelijk binnen 1 tot 3 minuten, en het bronchusverwijdende effect houdt na de inhalatie tot 12 uur aan.

Bij therapeutische doses zijn de cardiale effecten mild en treden slechts af en toe op.

Formoterol remt de vrijgifte van histamine en leukotriënen uit de passief gesensibiliseerde menselijke long. In dierexperimenten zijn sommige anti-inflammatoire eigenschappen zoals remming van oedeem en accumulatie van ontstekingscellen waargenomen.

In-vitro studies die gebruik maken van de trachea van cavia's laten zien dat racemisch formoterol en zijn (R,R)- en (S,S)-enantiomeren zeer gevoelige bèta-2-adrenoceptor agonisten zijn. De (S,S)-enantiomeer is 800 tot 1000 keer minder krachtig dan de (R,R)-enantiomeer en heeft geen invloed op de activiteit van de (R,R)-enantiomeer op het gladde spierweefsel van de trachea. Er is geen farmacologische basis aangetoond voor het bij voorkeur gebruiken van één van de twee enantiomeren boven het racemisch mengsel.

Foradil heeft laten zien dat het in de mens effectief is in het voorkomen van bronchospasmen die geïnduceerd worden door koude lucht, inspanning, histamine of methacholine.

Er is objectief aangetoond dat tweemaal daagse doses van 12 microgram en 24 microgram formoterol toegediend met de Aerolizer inhalator een snelle bronchodilatatie geeft bij patiënten met stabiele COPD. Deze bronchodilatatie blijft in ieder geval gedurende 12 uur gehandhaafd en gaat vergezeld met een subjectieve verbetering van kwaliteit van leven (QoL), gebruikmakend van de "Saint George's Respiratory Questionnaire".

Ernstige astma exacerbaties

Placebogecontroleerde klinische studies van ten minste 4 weken behandeling met Foradil suggereren een vaker voorkomen van ernstige astma exacerbaties bij patiënten die met Foradil zijn behandeld (0,9% bij 10 tot 12 microgram tweemaal per dag, 1,9% bij 24 microgram tweemaal per dag) t.o.v. de placebogroep (0,3%), met name bij kinderen jonger dan 12 jaar.

Ervaring bij volwassenen en adolescenten met astma

In twee 12 weken durende gecontroleerde klinische studies met 1095 patiënten van 12 jaar en ouder traden ernstige astma exacerbaties (acute verslechtering van astma resulterend in ziekenhuisopname) vaker op bij Foradil 24 microgram tweemaal per dag (3,3%) dan bij Foradil 12 microgram tweemaal per dag (0,4%), placebo (0,7%) en albuterol (0,7%).

In een vervolgstudie met 2085 patiënten werd deze dosisgerelateerde observatie verder onderzocht. De resultaten van deze 16 weken durende studie gaven echter geen duidelijke dosisrelatie bij Foradil. Het percentage patiënten met ernstige astma exacerbaties in deze studie was lichtelijk hoger voor Foradil (Foradil 24 microgram tweemaal per dag (0,4%), Foradil 12 microgram tweemaal per dag (0,6%)) dan voor de placebogroep (0,2%).

Ervaring bij kinderen van 6 jaar en ouder

De veiligheid van Foradil 12 microgram tweemaal per dag vergeleken met Foradil 24 microgram tweemaal per dag is onderzocht in een uitgebreide gerandomiseerde, dubbelblinde, 52 weken durende klinische studie met 518 kinderen met astma (leeftijd van 5 tot 12 jaar), die dagelijks bronchodilators en anti-inflammatoire behandeling nodig hebben. Meer kinderen, die Foradil 24 microgram (6,4%) of Foradil 12 microgram (4,7%) kregen, kregen ernstige astma exacerbaties dan kinderen die tot de placebogroep (0,0%) behoorden.

Voor behandelingsaanbevelingen, zie rubrieken 4.2 en 4.4.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Formoterol wordt snel geabsorbeerd in het plasma na toediening van een enkelvoudige dosis van 120 microgram formoterolfumaraat door gezonde vrijwilligers, waarbij de maximale concentratie van 266 pmol/l binnen 5 minuten na inhalatie wordt bereikt. Bij COPD-patiënten die gedurende 12 weken behandeld werden met tweemaal daags 12 of 24 microgram formoterolfumaraat lagen de gevonden

plasmaconcentraties formoterol tussen 11,5 en 25,7 pmol/l en 23,3 en 50,3 pmol/l respectievelijk 10 minuten, 2 uur en 6 uur na inhalatie.

Studies die de cumulatieve uitscheiding in de urine van formoterol en/of zijn (R,R) en (S,S)-enantiomeren onderzoeken, laten zien dat de toename van de beschikbare hoeveelheid formoterol in de circulatie evenredig is met de geïnhaleerde dosis (12 tot 96 microgram).

Na inhalatie van 12 of 24 microgram formoterolfumaraat twee keer per dag is de urine excretie van onveranderd formoterol toegenomen met tussen 63 en 73% (laatste versus eerste dosis) na 12 weken behandeling bij patiënten met astma en met tussen 19 en 38% bij COPD-patiënten. Dit suggereert enige beperkte accumulatie van formoterol in plasma na herhaalde toediening. Er is geen verschil in accumulatie gevonden tussen de twee enantiomeren na herhaalde toediening.

Zoals gemeld voor andere geïnhaleerde geneesmiddelen is het waarschijnlijk, dat het grootste gedeelte van formoterol die toegediend wordt met een inhalator wordt doorgeslikt en daarna geabsorbeerd door het maagdarmkanaal. Wanneer 80 microgram van ³H-gelabeld formoterolfumaraat oraal wordt toegediend aan twee gezonde vrijwilligers wordt ten minste 65% van het geneesmiddel geabsorbeerd.

Distributie

De binding van formoterol aan plasma-eiwit bedraagt 61-64% en de binding aan het menselijk serumalbumine is 34%. Er treedt geen verzadiging van de bindingplaatsen op bij een concentratiereeks die bereikt wordt met therapeutische doses.

Biotransformatie

Formoterol wordt voornamelijk geëlimineerd door middel van metabolisme, waarbij directe glucuronidering de belangrijkste biotransformatieroute is. O-demethylering, gevolgd door glucuronidering, is een andere biotransformatieroute. Tot de minder belangrijke routes behoren sulfaatconjugatie van formoterol en deformylering gevolgd door sulfaatconjugatie. Meerdere isoenzymen katalyseren de glucuronidering (UGT1A1, 1A3, 1A6, 1A7, 1A8, 1A9, 1A10, 2B7 en 2B15) en O-demethylering (CYP2D6, 2C19, 2C9 en 2A6) van formoterol. Dit suggereert een lage potentie voor geneesmiddel-geneesmiddel interacties door remming van specifieke isozymen die betrokken zijn bij het metabolisme van formoterol. Gebaseerd op *in vitro* studies is remming van CYP1A2, 2A6, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1, 3A4/5, en 4A9/11 door formoterol bij therapeutisch relevante concentraties niet waarschijnlijk.

Eliminatie

Bij astma en COPD-patiënten die gedurende 12 weken twee keer per dag met 12 of 24 microgram formoterolfumaraat worden behandeld, wordt respectievelijk 10% en 7% van de dosis in de urine uitgescheiden als onveranderd formoterol. Het onveranderde formoterol in urine bestaat voor 40% uit de (R,R) enantiomeer en voor 60% uit de (S,S) enantiomeer na enkelvoudige dosis (12 tot 120 microgram) aan gezonde vrijwilligers en na enkelvoudige en herhaalde geïnhaleerde doses aan astma patiënten.

Het geneesmiddel en zijn metabolieten worden volledig geëlimineerd door het lichaam, waarbij ongeveer tweederde van een orale dosis wordt uitgescheiden in de urine en éénderde in de faeces. De renale klaring van formoterol vanuit het bloed bedraagt 150 ml/min. De maximale uitscheidingsnelheid na toediening van 12 tot 96 microgram wordt binnen 1 tot 2 uur na inhalatie bereikt.

Na inhalatie van een enkelvoudige 120 microgram dosis formoterolfumaraat door gezonde vrijwilligers werd een terminale eliminatie halfwaardetijd vastgesteld van 10 uur. De terminale eliminatie halfwaardetijd van de (R,R) en (S,S) enantiomeren afgeleid van de urine excretie snelheden is respectievelijk 13,9 en 12,3 uur.

Speciale populaties

Geslacht: Na correctie voor lichaamsgewicht zijn er geen significante verschillen tussen mannen en vrouwen.

Ouderen: De farmacokinetiek van formoterol is niet bestudeerd bij ouderen.

Kinderen: In een studie met kinderen met astma in de leeftijd van 5 tot 12 jaar die gedurende 12 weken 12 of 24 microgram formoterolfumaraat twee keer per dag door inhalatie toegediend kregen, is de urine excretie van onveranderd formoterol toegenomen met tussen 18 en 84%, vergeleken met de hoeveelheden gemeten na de eerste dosis. De accumulatie bij kinderen overtreft niet die bij volwassenen waar de toename tussen 63 en 73% was (zie hierboven). Ongeveer 6% van de dosis wordt als onveranderd formoterol teruggevonden in de urine van de onderzochte kinderen.

Lever-/nierafwijking: De farmacokinetiek is niet bestudeerd in patiënten met een lever- of nierafwijking.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Bij proefdieren werden alleen afwijkingen gezien die verband houden met de bekende farmacologische werking. Dit is het enige veiligheidsrisico voor de mens. Dit is gebaseerd op gegevens uit farmacologische studies met betrekking tot de veiligheid, en op gegevens over de toxiciteit na herhaalde toediening, genotoxiciteit, carcinogeniteit en reproductietoxiciteit.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

- lactose monohydraat
- gelatine

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Er zijn geen onverenigbaarheden bekend.

6.3 Houdbaarheid

18 maanden.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 25°C.
Bewaren in oorspronkelijke verpakking.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

30 inhalatiecapsules in Al/Al doordrukstrip + 1 poederinhalator.
60 inhalatiecapsules in Al/Al doordrukstrip + 1 poederinhalator.
50 inhalatiecapsules in Al/Al doordrukstrip in EAV + 1 poederinhalator.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Aan de patiënt moet door de arts of door andere professionele werkers in de gezondheidszorg worden geleerd hoe de inhalatiecapsules moeten worden gebruikt.

Het is van belang dat de patiënt begrijpt dat de gelatine capsule kan versplinteren, waardoor kleine stukjes gelatine in de mond of de keel terecht kunnen komen na inhalatie. Om het optreden van dit fenomeen te minimaliseren dient de capsule slechts éénmaal doorboord te worden.

De inhalatiecapsules mogen pas onmiddellijk voor gebruik uit de doordrukstrip worden gedrukt.

Gebruik van de inhalator

1. Verwijder de beschermkap.
2. Houd de onderkant van de inhalator stevig vast en draai het mondstuk open in de richting van de pijl op de inhalator.
3. Plaats de capsule in het capsulevormige compartiment in het onderste gedeelte van de inhalator. Het is van belang dat de capsule pas vlak voor gebruik uit de blister wordt gehaald.
4. Draai het mondstuk in de gesloten positie.
5. Druk op de blauwe knoppen, waarbij de inhalator rechtop gehouden wordt. Laat vervolgens de knoppen los.
6. Adem zo volledig mogelijk uit.
7. Breng het mondstuk zo diep mogelijk in de mond en houd het hoofd iets achterover. Sluit de lippen rond het mondstuk, houd de tong onder het mondstuk en houd de tanden van elkaar. Adem snel maar gelijkmatig zo diep mogelijk in.
8. Houd de adem zo lang mogelijk in (in ieder geval 5 seconden). Adem hierna uit. Maak de inhalator open om te zien of er nog poeder in de capsule is achtergebleven. Indien dit het geval is moeten stap 6 tot 8 herhaald worden.
9. Na gebruik moet de lege capsule verwijderd worden, het mondstukje gesloten en de beschermkap opnieuw aangebracht.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Novartis Pharma B.V.
Raapopseweg 1
6824 DP Arnhem
Telefoon: 026 - 37 82 111
E-mail: mid.phnlar@novartis.com

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

In het register ingeschreven onder:

Foradil Inhalatiepoeder, inhalatiepoeder in capsules 12 microgram

RVG 17158

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/HERNIEUWING VAN DE VERGUNNING

3 april 1995

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijzigingen betreft rubriek 4.2, 4.4, 4.5, 4.8, 5.1, 6.1, 6.4 en 6.5: 10 oktober 2011