

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Formoterol Clickhaler Mylan 12, inhalatiepoeder 12 microgram/dosis

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Iedere dosis die vrijgegeven wordt bevat 12 microgram formoterolfumaraatdihydraat en levert ongeveer 10 microgram formoterolfumaraatdihydraat.

Voor de hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Inhalatiepoeder.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Onderhoudsbehandeling van patiënten met bronchiaal astma, die niet voldoende reageren op behandeling met corticosteroiden per inhalatie en zo nodig kortwerkende bronchodilatoren.

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. Formoterol heeft aangetoond de kwaliteit van leven bij COPD patiënten te verbeteren.

Gezien het feit dat de bronchodilatatie die optreedt tijdens behandeling met formoterol nog steeds significant is 12 uur na inhalatie, geeft een tweemaal daagse onderhoudsbehandeling in de meeste gevallen een adequate controle van de bronchoconstrictie die geassocieerd is met chronische aandoeningen, zowel gedurende de dag als de nacht.

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 gebruik bij volwassenen en kinderen vanaf 6 jaar.

Volwassenen:

De gebruikelijke dosering bedraagt één- of tweemaal daags 12 microgram. Toediening vindt plaats in de ochtend en voor het slapen gaan. Bij sommige patiënten kan het noodzakelijk zijn de dosering te verhogen tot één- of tweemaal daags 24 microgram. De maximale dosering bedraagt 48 microgram 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 "zo nodig") mag niet meer dan 72 microgram per dag worden gebruikt. Per keer mag niet meer dan 36 microgram worden gebruikt.

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

Profylaxe van inspanning, of koude lucht geïnduceerde bronchospasmen:

Eén inhalatie (12 microgram) dient te worden geïnhaleerd 15 minuten vóór inspanning, of blootstelling aan koude lucht. Bij patiënten met ernstig astma kunnen twee inhalaties (24 microgram) nodig zijn.

Kinderen vanaf 6 jaar

Reversibele obstructieve luchtwegaandoeningen:

Voor onderhoudsdosering 1 inhalatie (12 microgram) tweemaal per dag.

Profylaxe van inspanning, of koude lucht geïnduceerde bronchospasmen:

Eén inhalatie (12 microgram) dient te worden geïnhaleerd 15 minuten vóór inspanning of blootstelling aan koude lucht.

Formoterol wordt niet aanbevolen bij kinderen jonger dan 6 jaar.

Algemene opmerkingen

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

De patiënt dient als volgt geïnstreerd te worden over het gebruik:

- Het kapje dat het mondstuk afsluit dient verwijderd te worden waarna de inhalator goed geschud moet worden.
- De inhalator dient rechtop gehouden te worden alvorens de doseerknop éénmaal stevig in te drukken.
- De patiënt dient zoveel mogelijk uit te ademen, het mondstuk in de mond te plaatsen en de lippen om het mondstuk te sluiten alvorens krachtig en diep in te ademen door de mond. De adem dient circa 5 seconden vastgehouden te worden.
N.B.: er dient niet in het apparaat geblazen te worden.
- Na gebruik dient de het kapje weer over het mondstukje geplaatst te worden.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor formoterolfumaraat of lactose.
Hypokaliëmie.

4.4 Speciale waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Formoterol Clickhaler Mylan 12 dient niet gebruikt te worden (en is niet voldoende) als initiële behandeling van astma.

Anti-inflammatoire behandeling

In het algemeen dienen astmatische patiënten bij wie regelmatige behandeling met β_2 -agonisten noodzakelijk is, tevens gelijktijdige anti-inflammatoire therapie te ontvangen, zoals corticosteroiden per inhalatie en/of bij kinderen natriumcromoglicaat per inhalatie of orale corticosteroiden.

Indien de patiënt tot nu toe nog geen anti-inflammatoire therapie heeft ontvangen, dient formoterol in ieder geval bij bronchiaal astma te worden gecombineerd met corticosteroiden per inhalatie.

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

Ofschoon Formoterol Clickhaler Mylan 12 kan worden gebruikt als additionele therapie wanneer inhalatiecorticosteroiden de astma symptomen onvoldoende onder controle houden, dienen patiënten

echter niet te starten met het gebruik van Formoterol Clickhaler Mylan 12 tijdens een ernstige astma exacerbatie of wanneer zij een significante verslechtering of acute achteruitgang van astma hebben.

Tijdens de behandeling met Formoterol Clickhaler Mylan 12 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 astma symptomen niet onder controle komen of verslechteren na het starten met Formoterol Clickhaler Mylan 12.

Wanneer de astma symptomen eenmaal onder controle zijn, kan overwogen worden om de dosis van Formoterol Clickhaler Mylan 12 geleidelijk te verlagen. Het is belangrijk om patiënten bij wie de dosis verlaagd is regelmatig te controleren. De laagste effectieve dosis van Formoterol Clickhaler Mylan 12 dient te worden gebruikt.

Gelijktijdige aandoeningen

Speciale zorg en supervisie, met name met betrekking tot de doseringslimieten, zijn noodzakelijk bij patiënten die formoterol gebruiken indien één van de volgende aandoeningen aanwezig is:

Ischemisch hartlijden; myocard infarct; ernstige hypertensie; cardiale aritmieën, in het bijzonder derdegraads atrioventriculair block; ernstige hartdecompensatie; idiopathische subvalvulaire aorta stenose; 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 β -adrenerge agonisten het QT-interval in het ECG kunnen verlengen, zodat het risico op ventriculaire ritmestoornissen toeneemt.

Als gevolg van het hyperglykemisch effect van β_2 -agonisten worden additionele bepalingen van bloedglucose waarden aanbevolen bij formoterol therapie bij diabetische patiënten.

Hypokaliëmie

Potentieel ernstige hypokaliëmie kan optreden als gevolg van behandeling met β_2 -agonisten. Bijzondere voorzichtigheid is vereist bij acuut ernstig astma, aangezien het effect versterkt kan worden door hypoxie en gelijktijdige behandeling met corticosteroiden 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 paradoxe bronchospasmen. Indien deze optreden, dient de behandeling met het product onmiddellijk te worden gestaakt en een alternatieve behandeling te worden gestart.

Algemeen

Formoterol dient nauwkeurig te worden gebruikt volgens de instructies in rubriek 4.2. Er zijn gevallen van dodelijke afloop bekend na het gebruik van aërosolen met β -adrenerge agonisten, waarvan de exacte oorzaak niet bekend is. Een hartstilstand is in verscheidene gevallen gezien.

Zoals geldt voor alle β_2 -agonisten, is voorzichtigheid geboden bij de toediening van formoterol aan patiënten die tevens hoge doses van andere sympathicomimetica gebruiken.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Gelijktijdig gebruik van formoterol en geneesmiddelen zoals kinidine, disopyramide, procaïnamide, fenothiazinen, antihistaminica en tricyclische antidepressiva zouden geassocieerd kunnen zijn met verlenging van het QT-interval en een verhoogd risico op ventriculaire aritmieën (zie rubriek 4.3). Gelijktijdig gebruik met andere sympathicomimetica zou de bijwerkingen kunnen versterken.

Toediening van formoterol aan patiënten die met monoamine-oxidaseremmers of met tricyclische antidepressiva worden behandeld, dient met voorzichtigheid plaats te vinden, omdat de effecten van β_2 -agonisten op het cardiovasculaire systeem kunnen worden gepotentieerd.

Het risico op hyperglykemie wordt verhoogd indien tegelijkertijd intraveneus of oraal corticosteroiden worden toegediend.

Het risico op hypokaliëmie wordt verhoogd bij gelijktijdig gebruik van xanthine derivaten, steroïden en/of diuretica. Hypokaliëmie kan de gevoeligheid voor cardiale aritmieën verhogen bij patiënten die behandeld worden met digitalis (zie rubriek 4.4).

β -blokkers (inclusief oogdruppels) kunnen het effect van formoterol verzwakken of teniet doen. Formoterol dient daarom niet gelijktijdig toegediend te worden met β -blokkers (inclusief oogdruppels), tenzij hiervoor dringende redenen zijn.

4.6 Zwangerschap en borstvoeding

Er zijn onvoldoende gegevens over het gebruik van formoterol bij zwangere vrouwen. Mogelijkerwijs vindt door toediening van formoterol aan het eind van de zwangerschap weeënremming plaats.

Experimenteel onderzoek bij dieren wijst voor inhalatietherapie geen directe of indirecte schadelijke effecten uit voor de zwangerschap, embryofetale ontwikkeling, bevalling of postnatale ontwikkeling (zie rubriek 5.3).

Formoterol Clickhaler Mylan 12 mag tijdens de zwangerschap alleen worden gebruikt als het echt noodzakelijk is.

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

Indien tijdens de borstvoeding een langwerkend beta₂-sympathomimeticum geïndiceerd is, mag eventueel Formoterol Clickhaler Mylan 12 worden gebruikt, mits het kind wordt geobserveerd (β ₂-specifieke effecten: tachycardie, hyperglykemie).

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

Tremor is af en toe gemeld als bijwerking van formoterol. Deze bijwerking is gewoon voor alle β ₂-agonisten. Duizeligheid en nervositeit zijn zelden gemeld. Toch, indien deze bijwerkingen optreden, kunnen zij van invloed zijn op de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen.

4.8 Bijwerkingen

Voedings- en stofwisselingsstoornissen

Zelden (>1/10.000, <1/1.000) kan potentieel ernstige hypokaliëmie optreden als gevolg van behandeling met β ₂-agonisten.

Zenuwstelselaandoeningen

Soms (>1/1.000, <1/100) hoofdpijn

Zelden (>1/10.000, <1/1.000) duizeligheid, agitatie, angst, nervositeit, insomnie

Hartaandoeningen

Soms (>1/1.000, <1/100) palpities

Zelden (>1/10.000, <1/1.000) tachycardie

Bloedvataandoeningen

In incidentele gevallen overgevoelighedsreacties zoals ernstige hypotensie

Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen

Zelden (>1/10.000, <1/1.000) verergering van bronchospasmen

Maagdarmsstelselaandoeningen

Zelden (>1/10.000, <1/1.000) orofaryngeale irritatie

In incidentele gevallen smaakstoornissen, misselijkheid

Huid- en onderhuidaandoeningen

In incidentele gevallen urticaria, angio-oedeem, pruritus, exantheem, perifeer oedeem

Bot-, skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen

Soms (>1/1.000, <1/100) tremor

Zelden (>1/10.000, <1/1.000) spierkrampen, myalgie

4.9 Overdosering

Symptomen

Een overdosis van formoterol zal waarschijnlijk leiden tot effecten die kenmerkend zijn voor β_2 -agonisten: misselijkheid, braken, hoofdpijn, tremor, slaperigheid, palpitaties, tachycardie, ventriculaire aritmie, hypotensie, hypertensie, metabole acidose, hypokaliëmie, hyperglykemie.

Behandeling

De behandeling dient symptomatisch en ondersteunend te zijn. Ernstige gevallen dienen in een ziekenhuis te worden opgenomen.

Er kan worden overwogen een cardioselectieve β -blokker te gebruiken, maar een dergelijke eventuele toediening van een β -blokker dient met uiterste voorzichtigheid te moeten plaatsvinden vanwege het risico dat er een astma-aanval door wordt opgewekt.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische groep: Anti-astma en COPD-preparaten, Inhalatie- β_2 -stimulerende preparaten, ATC code: R03A K07

Formoterolfumaraat stimuleert selectief de β_2 -receptoren van het gladde spierweefsel van de bronchiën; dit resulteert in een sterke en langdurige bronchodilatatie.

De werking van formoterol treedt snel op, dat wil zeggen binnen 1 tot 3 minuten en het bronchusverwijdend effect houdt tot 12 uur na de inhalatie aan.

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

Objectief aangetoond is dat tweemaal daagse doses van 12 microgram en 24 microgram formoterol toegediend per inhalatie een snelle bronchodilatatie geeft bij patiënten met stabiele COPD. Deze bronchodilatatie blijft gehandhaafd gedurende in ieder geval 12 uur en ging vergezeld met een subjectief voordeel in termen van kwaliteit van leven (QoL), gebruik makend van de 'St. George's Respiratory Questionnaire'.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Als formoterol wordt toegediend in therapeutische doses door middel van inhalatie, is de concentratie in het plasma te klein om te worden gedetecteerd met de vroegere gangbare analysemethoden. Echter, analyse van de uitscheidingsnelheid in de urine doet vermoeden dat formoterol, toegediend per inhalatie snel wordt geabsorbeerd. De maximale uitscheidingsnelheid na toediening van 12 - 96 microgram wordt bereikt binnen 1 - 2 uur na inhalatie. Bij doses die hoger zijn dan de therapeutische dosering (enkelvoudige dosis van 120 microgram), wordt de maximale plasmaconcentratie (266 pmol/l) 5 minuten na inhalatie bereikt. Bij COPD patiënten die gedurende 12 weken werden behandeld 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.

De cumulatieve uitscheiding van formoterol in de urine na toediening van het inhalatiepoeder (12 - 24 microgram) en twee verschillende aërosol-formuleringen (12-96 microgram) laat zien dat de toename van de beschikbare hoeveelheid formoterol in de circulatie evenredig is met de dosis.

Distributie

De binding van formoterol aan plasmaproteïnen bedraagt 61-64% (34% is voornamelijk gebonden aan albumine).

Er treedt geen verzadiging van bindingsplaatsen op bij een concentratiereeks die bereikt wordt met therapeutische doses.

Biotransformatie

Verder is bekend dat formoterol voornamelijk geëlimineerd wordt door middel van metabolisme, waarbij directe glucuronidering de belangrijkste stofwisselingsweg is. O-demethylering gevolgd door glucuronidering, is een andere stofwisselingsweg.

Eliminatie

De eliminatie van formoterol uit de circulatie lijkt polyfasisch te verlopen; de schijnbare halfwaardetijd hangt af van het beschouwde tijdsinterval. Op basis van plasma- of bloedconcentraties op 6, 8 of 12 uur na orale toediening is een eliminatiehalfwaardetijd van circa 2-3 uur bepaald. Uit de uitscheidingsnelheid in de urine tussen 3 en 16 uur na inhalatie, is een halfwaardetijd van circa 5 uur berekend.

Ongeveer 6-9% van een dosis wordt na inhalatie onveranderd in de urine uitgescheiden. De renale klaring van formoterol bedraagt 150 ml/min.

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 gegevens over de toxiciteit na herhaalde toediening, genotoxiciteit, carcinogeniteit en reproductie toxiciteit.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Lactose monohydraat.

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Er zijn geen onverenigbaarheden bekend.

6.3 Houdbaarheid

2 jaar in ongeopend aluminiumfolie zakje

3 maanden wanneer verwijderd uit het aluminiumfolie zakje.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Niet bewaren boven 30°C.

Bewaren in de originele verpakking.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Een plastic inhalator apparaat bestaande uit een aandrijfmechanisme en een doseermechanisme, verpakt in een hitte-geseald aluminiumfolie zakje. Elk apparaat bevat circa 433 mg poeder, genoeg voor 60 inhalaties; of circa 600 mg poeder, genoeg voor 120 inhalaties.

6.6 Instructies voor gebruik en verwerking

Instructies voor gebruik worden in de patiëntenbijsluiter uitgelegd. Deze zijn ook in rubriek 4.2 weergegeven.

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

Mylan B.V.
Dieselweg 25
3752 LB Bunschoten

8. NUMMER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

RVG 28680

9. DATUM VAN GOEDKEURING/VERNIEUWING VAN DE VERGUNNING

3 maart 2005

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE SAMENVATTING

Laatste gedeeltelijke herziening betreft rubriek 4.4: 11 mei 2011