

1.3.1 SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Formoterol 12 microgram, inhalatiepoeder in harde capsule.

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Formoterolfumaraat-dihydraat 12 µg per capsule.

De gemiddelde hoeveelheid formoterolfumaraat-dihydraat die per inhalatie het mondstuk van de inhalator verlaat (delivered dose) bedraagt 9 µg.

Hulpstoffen: zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Inhalatiepoeder in harde capsule.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Onderhoudsbehandeling van patiënten met bronchiaal astma, die niet voldoende reageren op de behandeling met corticosteroïden 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 luchtweg aandoeningen (COPD), waaronder chronische bronchitis en emfyseem. Formoterol 12 microgram heeft aangetoond de kwaliteit van leven bij COPD patiënten te verbeteren. Gezien het feit dat de bronchodilatatie die optreedt bij behandeling met Formoterol 12 microgram nog steeds significant is 12 uur na inhalatie, 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 en de nacht. Er zijn nog geen aanwijzingen dat formoterol de behandeling met corticosteroïden kan vervangen. In ieder geval bij bronchiaal astma moet formoterol gecombineerd worden met corticosteroïden 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 twee maal daags 12 µg. Toediening vindt plaats 's ochtends en/of bij het naar bed gaan. Bij sommige patiënten kan het noodzakelijk zijn de

MODULE 1
FORMOTEROL 12 microgram, inhalatiepoeder in harde capsule

dosering te verhogen tot één of tweemaal daags 24 µg. De maximale dosering bedraagt 48 µg per dag. Bij patiënten met bronchiaal astma mogen zonodig extra inhalaties genomen worden om de klachten te verlichten. Deze inhalaties komen bovenop de al voorgeschreven onderhoudsbehandeling. In totaal (onderhoudsbehandeling en “zonodig”) mag niet meer dan 72 µg per dag worden gebruikt. Per keer mag niet meer dan 36 µg worden gebruikt.

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

De inhoud van 1 inhalatiecapsule (12 µg) dient geïnhaleerd te worden 15 minuten voor inspanning, of blootstelling aan koude lucht. Bij patiënten met ernstige astma kunnen 2 inhalatiecapsules (24 µg) nodig zijn.

Kinderen vanaf 6 jaar

Reversibele obstructieve luchtweg aandoeningen

Voor onderhoudsdosering 1 inhalatiecapsule (12 µg) tweemaal daags.

Profylaxe van inspanning, of koude lucht geïnduceerde bronchospasmen

De inhoud van 1 inhalatiecapsule (12 µg) dient geïnhaleerd te worden 15 minuten voor inspanning, of blootstelling aan koude lucht.

Formoterol 12 microgram wordt niet aanbevolen bij kinderen jonger dan 6 jaar.

Algemene opmerkingen

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.

Gebruiksaanwijzing/verwerkingsinstructies:

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

De inhalatiecapsules mogen pas onmiddellijk voor gebruik uit de flacon worden gehaald.

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 het inhalatiehulpstuk.
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 flacon wordt gehaald.
4. Draai het mondstuk in de gesloten positie.

MODULE 1
FORMOTEROL 12 microgram, inhalatiepoeder in harde capsule

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.

Reinigingsinstructie:

Om eventueel achtergebleven poeder te verwijderen moet u het mondstukje en capsule-compartiment met een droge doek reinigen. Eventueel kan ook een schone, zachte borstel gebruikt worden.

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor een van de bestanddelen van het preparaat.
- Hypokaliëmie.

4.4 Speciale waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

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

Anti-inflammatoire therapie

In het algemeen dienen astmatische patiënten indien regelmatige therapie met β_2 -agonisten noodzakelijk is, tevens gelijktijdig anti-inflammatoire therapie te ontvangen, zoals corticosteroïden per inhalatie en/of bij kinderen natriumcromoglicaat per inhalatie of orale corticosteroïden. Indien de patiënt tot nu toe nog geen anti-inflammatoire therapie ontvangt, dient Formoterol 12 microgram in ieder geval bij bronchiaal astma te worden gecombineerd met corticosteroïden per inhalatie. Indien de patiënt wel al anti-inflammatoire therapie ontvangt, wordt aanbevolen deze therapie ongewijzigd voort te zetten na de aanvang van de behandeling met Formoterol 12 microgram, zelfs indien de symptomen verbeteren. Mochten de symptomen blijven bestaan, of zou de behoefte aan doses Formoterol 12 microgram 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 overwogen te worden door een arts.

Ofschoon Formoterol 12 microgram kan worden gebruikt als additionele therapie wanneer inhalatiecorticosteroïden de astma symptomen onvoldoende onder controle houden, dienen patiënten echter niet te starten met het gebruik van Formoterol 12 microgram tijdens een ernstige astma exacerbatie of wanneer zij een significante verslechtering of acute achteruitgang van astma hebben.

MODULE 1
FORMOTEROL 12 microgram, inhalatiepoeder in harde capsule

Tijdens de behandeling met Formoterol 12 microgram 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 12 microgram.

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

Gelijktijdige aandoeningen

Speciale zorg en supervisie, in het bijzonder met betrekking tot de doseringslimieten, is noodzakelijk bij patiënten die formoterol gebruiken, indien een 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 “Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie”). 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 hyperglykemische effect van β_2 -stimulantia worden additionele bepalingen van de bloedglucosewaarden aanbevolen bij formoterol-therapie bij diabetische patiënten.

Hypokaliëmie

Potentieel ernstige hypokaliëmie kan optreden als gevolg van een therapie met β_2 -agonisten. Bijzondere voorzichtigheid is vereist bij acuut ernstig astma, aangezien dit effect versterkt kan worden door hypoxie en gelijktijdige behandeling met corticosteroiden en xanthinederivaten (theofylline); zie “Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie”. 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

Formoterol 12 microgram dient nauwkeurig volgens de voorschriften in de rubriek “Dosering en wijze van toediening” te worden toegediend. Er zijn gevallen van dodelijke afloop bekend na het gebruik van aerosolen met β -adrenerge stimulantia, 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 12 microgram aan patiënten die tevens hoge doses andere sympathicomimetica ontvangen.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Gelijktijdig gebruik van Formoterol 12 microgram en geneesmiddelen zoals kinidine, disopyramide, procaïnamide, fenothiazines, antihistaminica en tricyclische antidepressiva zouden geassocieerd kunnen zijn met QT-interval verlenging en een verhoogd risico op ventriculaire aritmieën (zie “Contra-indicaties”). Gelijktijdig gebruik met andere sympathicomimetica zou de bijwerkingen kunnen versterken.

Toediening van formoterol aan patiënten die met mono-amino-oxidase-remmers of met tricyclische antidepressiva worden behandeld, moet met voorzichtigheid plaatsvinden, omdat de werking van β 2-agonisten op het cardiovasculaire systeem kan worden gepotentieerd.

Het risico op hyperglykemie wordt vergroot indien tegelijkertijd intraveneus of oraal corticosteroiden worden gegeven. De kans op hypokaliëmie wordt vergroot bij gelijktijdig gebruik van xanthinederivaten, steroiden en/of diuretica. Hypokaliëmie kan de gevoeligheid voor cardiale aritmieën verhogen bij patiënten die behandeld worden met digitalis (zie “Bijzondere waarschuwingen en bijzondere voorzorgen bij gebruik”). β -Blokkeers (inclusief oogdruppels) kunnen het effect van formoterol verzwakken of teniet doen. Derhalve dient Formoterol 12 microgram niet gelijktijdig gegeven te worden met β -blokkeers (inclusief oogdruppels), tenzij hiervoor een dringende reden is.

4.6 Zwangerschap en borstvoeding

Over het gebruik van Formoterol 12 microgram in de zwangerschap en tijdens de lactatie bij de mens bestaan onvoldoende gegevens om de mogelijke schadelijkheid te beoordelen. Aan het eind van de zwangerschap kan de partus echter door deze middelen worden geremd. In dierproeven zijn geen teratogene effecten gebleken. Het gebruik tijdens zwangerschap dient te worden vermeden, tenzij er geen veiliger alternatief is. Het is niet bekend of formoterol in de humane moedermelk overgaat. Na orale toediening werd formoterol uitgescheiden in de melk van zogende ratten. Moeders die formoterol gebruiken moeten er van afzien hun zuigelingen borstvoeding te geven.

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

Tremor is af en toe gemeld als bijwerking van Formoterol 12 microgram. Deze bijwerking is gewoon voor alle β 2-agonisten. Duizeligheid en nervositeit zijn zelden gemeld. Desalniettemin, mochten deze bijwerkingen zich voordoen, kunnen zij van invloed zijn op het besturen van voertuigen en het bedienen van machines.

4.8 Bijwerkingen

Skeletspieren

Af en toe:

Tremor.

Zelden:

Spierkrampen, myalgie.

MODULE 1
FORMOTEROL 12 microgram, inhalatiepoeder in harde capsule

Cardiovasculair systeem

Af en toe: Palpataties.
Zelden: Tachycardie.

Centraal zenuwstelsel

Af en toe: Hoofdpijn.
Zelden: Duizeligheid, agitatie, angstigheid, nervositeit, slapeloosheid.

Ademhaling

Zelden: Verergering van bronchospasmen.

Lokale irritatie

Zelden: Orofaryngeale irritatie.

Overige bijwerkingen

In geïsoleerde gevallen: Overgevoeligheidsreacties zoals ernstige hypotensie, urticaria, angio-oedeem, pruritus, exantheem. Perifeer oedeem, smaakstoornissen, misselijkheid.

Potentieel ernstige hypokaliëmie kan optreden als gevolg van een therapie met β_2 -agonisten.

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, palpataties, tachycardie, ventriculaire aritmieën, 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. Zo'n eventuele toediening van een β -blokker zou echter met uiterste voorzichtigheid moeten plaatsvinden vanwege het risico dat er een astma-aanval door wordt opgewekt.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

De werkzame stof van Formoterol 12 microgram, formoterolfumaraat, stimuleert selectief de β_2 -receptoren van het gladde spierweefsel van de bronchiën; dit heeft een sterke en langdurige bronchodilatatie tot gevolg. De werking van Formoterol 12 microgram treedt snel

op, namelijk binnen 1 tot 3 minuten, en het bronchusverwijdende effect houdt na de inhalatie tot 12 uur lang aan. Bij therapeutische doses zijn de cardiale effecten mild en treden slechts of en toe op.

Objectief aangetoond is dat tweemaal daagse doses van 12 µg en 24 µg Formoterol toegediend met de AerolizerTM inhalator een snelle bronchodilatie geeft bij patiënten met stabiele COPD. Deze bronchodilatie 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 “Saint George’s Respiratory Questionnaire”.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Als formoterol in therapeutische doses door middel van inhalatie wordt toegediend, is de concentratie in het plasma te klein om met de vroegere gangbare analysemethoden te kunnen worden gemeten. 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 µg wordt binnen 1-2 uur na inhalatie bereikt. Bij doses die hoger liggen dan de therapeutische dosering (120 µg enkelvoudige dosis), wordt de maximale plasmaconcentratie (266 pmol/L) 5 minuten na inhalatie bereikt. Bij COPD patiënten die gedurende 12 weken behandeld werden met tweemaal daags 12 of 24 µg 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 in de urine van formoterol na toediening van het inhalatiepoeder (12-24 µg) en twee verschillende aërosol-formuleringen (12-96 µg) liet zien dat de toename van de beschikbare hoeveelheid formoterol in de circulatie evenredig is met de dosis.

Distributie

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

Er treedt geen verzadiging van de bindingplaatsen 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 tot 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.

Na inhalatie wordt ongeveer 6-9% van een dosis 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 reproductietoxiciteit.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Inhalatiepoeder:

- Lactose monohydraat
- Lactose

Capsule:

- Hypromellose

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Er zijn geen onverenigbaarheden bekend.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Niet bewaren boven 25°C. Bewaar in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming van vocht.

Zoals geldt voor alle geneesmiddelen moet ook Formoterol 12 microgram buiten bereik van kinderen worden bewaard.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

60 inhalatiecapsules in HDPE flacon met PP schroefdeksel, inclusief LDPE droogcapsule, + 1 poederinhalator met acrylonitrile/butadiene/styrene mondstuk.

6.6 Instructies voor gebruik en verwerking

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

De inhalatiecapsules mogen pas onmiddellijk voor gebruik uit de tablettencontainer worden gehaald.

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

All-Gen Pharmaceuticals & Generics B.V.
Rouboslaan 32
2252 TR Voorschoten.

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

In het register ingeschreven onder: RVG 30867

9. DATUM VAN GOEDKEURING/VERNIEUWING VAN DE VERGUNNING

Formoterol 12 microgram is op 1 maart 2005 ingeschreven in het register

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE SAMENVATTING

Laatste gedeeltelijke herziening betreft rubriek 4.4: 19 april 2011

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het CBG:
www.geneesmiddeleninformatiebank.nl