

## **SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN**

## **1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Foradil CFK-vrije Dosis-aërosol, Aërosol, oplossing, 12 microgram per dosis

## **2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING**

Iedere toegediende dosis bevat 12 microgram formoterolfumaraat dihydraat. Dit komt overeen met een vrijgegeven dosis van 10,1 microgram.

Voor een volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

## **3. FARMACEUTISCHE VORM**

Aërosol, oplossing.

## **4. KLINISCHE GEGEVENS**

### **4.1 Therapeutische indicaties**

Langdurige symptomatische behandeling van persistent, matig tot ernstig astma bij patiënten die regelmatig een behandeling met bronchodilatoren nodig hebben in combinatie met een langdurige anti-inflammatoire therapie (inhalatie- en/of orale glucocorticosteroiden).

De behandeling met glucocorticosteroiden moet op regelmatige basis worden voortgezet.

Foradil CFK-vrije Dosis-aërosol is geïndiceerd voor de verlichting van broncho-obstructieve symptomen bij patiënten met chronisch obstructieve longziekte (COPD).

### **4.2 Dosering en wijze van toediening**

De dosering hangt af van het type en de ernst van de ziekte.

De volgende dosering wordt aanbevolen voor volwassenen, waaronder ouderen, en adolescenten van 12 jaar en ouder:

#### Astma

*Volwassenen en adolescenten van 12 jaar en ouder*

De gebruikelijke dosering is een inhalatie in de ochtend en in de avond (24 microgram formoterolfumaraat dihydraat per dag). In ernstige gevallen mag de dosering worden verhoogd tot een maximum van 2 inhalaties in de ochtend en in de avond (48 microgram formoterolfumaraat dihydraat per dag).

De maximale dagelijkse dosering is 4 inhalaties (48 microgram formoterolfumaraat dihydraat).

#### *Kinderen jonger dan 12 jaar*

De veiligheid en werkzaamheid van Foradil CFK-vrije Dosis-aërosol bij kinderen jonger dan 12 jaar is nog niet vastgesteld. Daarom mag Foradil CFK-vrije Dosis-aërosol niet bij kinderen worden gebruikt.

#### Chronisch obstructieve longziekte (COPD)

*Volwassenen (18 jaar en ouder)*

De gebruikelijke dosering is één inhalatie tweemaal daags (één in de ochtend en één in de avond, 24 microgram formoterolfumaraat dihydraat per dag).

De dagelijkse dosering voor regelmatig gebruik mag niet hoger zijn dan de twee inhalaties. Indien nodig, kunnen extra inhalaties bovenop die die voorgeschreven zijn voor regelmatig gebruik worden

gebruikt tot een maximale totale dagelijkse dosis van 4 inhalaties (regelmatig plus nodig). Er mogen per keer niet meer dan 2 inhalaties worden genomen.

Patiënten mogen de inhalator 3 maanden na de datum van aflevering door de apotheker niet meer gebruiken (zie rubriek 6.4).

Hoewel Foradil snel begint te werken, moeten langdurig werkende inhalatie-bronchodilatatoren gebruikt worden voor bronchodilatator onderhoudstherapie. Foradil is niet bestemd om acute astma-aanvallen te verlichten.

In het geval van een acute aanval moet een kortwerkende bèta-2-agonist worden gebruikt.

Patiënten moet geadviseerd worden om hun steroïdetherapie niet te stoppen of te veranderen als gestart wordt met Foradil.

Als de symptomen aanhouden of verergeren, of als de aanbevolen dosis Foradil de symptomen onvoldoende controleert (behoud van effectieve verlichting), is dit gewoonlijk een aanwijzing van een verslechtering van de onderliggende conditie.

#### Nier- en leverinsufficiëntie

Er is geen theoretische reden om te suggereren dat aanpassing van de dosis Foradil noodzakelijk is bij patiënten met nier- of leverinsufficiëntie, er zijn echter geen klinische gegevens gegenereerd om het gebruik in deze groepen te ondersteunen.

#### Instructies voor gebruik

Om een juiste toediening van het geneesmiddel te garanderen, moet door de arts of een andere beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg aan de patiënt getoond worden hoe de inhalator gebruikt moet worden.

Voorafgaand aan het eerste gebruik en als de dosis-aërosol drie of meer dagen niet gebruikt is, moet er een keer in de lucht gespoten worden om er zeker van te zijn dat de inhalator goed werkt. Voor zover mogelijk is, moet de patiënt rechtop staan of zitten als de inhalator gebruikt wordt.

1. Verwijder het beschermkapje van het mondstuk.
2. Adem zo diep mogelijk uit.
3. Houd de inhalator verticaal en breng het mondstuk in de mond, zó dat de lippen er stevig omheen sluiten.
4. Adem diep in door de mond en druk tegelijkertijd met de wijsvinger op het bovenste gedeelte van de inhalator.
5. Houd de adem zo lang mogelijk, zonder moeite in en verwijder daarna het mondstuk uit de mond.

Als er nog een puf geïnhaleerd moet worden, moet de inhalator gedurende een halve minuut in verticale positie gehouden worden, daarna kunnen stap 2 tot en met 5 herhaald worden.

Sluit na gebruik af met het beschermkapje.

**BELANGRIJK:** voer stap 2 tot en met 4 niet te snel uit.

Als een deel van het gas ontsnapt uit het bovenste deel van de inhalator of vanuit de mond, dan moet de handeling herhaald worden vanaf stap 2.

Voor patiënten met een zwakke handgreep kan het gemakkelijker zijn om de inhalator met twee handen vast te houden. In dit geval moet het bovenste deel van de inhalator met beide wijsvingers en het onderste deel met beide duimen worden vastgehouden.

Het gebruik van een inhalator met voorzetkamer wordt gewoonlijk aanbevolen voor patiënten die problemen hebben met de coördinatie van de inhalatie en het indrukken van de spuitbus, maar er zijn geen klinische gegevens beschikbaar voor Foradil gecombineerd met voorzetkamers.

### **4.3 Contra-indicaties**

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

#### **4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik**

*Foradil mag niet worden gebruikt (en is niet voldoende) als initiële behandeling voor astma. Hoewel 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 acute astma exacerbatie of wanneer zij een significante verslechtering of acute achteruitgang van astma hebben.*

*Tijdens de behandeling met Foradil kunnen 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 van Foradil.*

Foradil moet strikt in overeenstemming met de doseringsaanbevelingen gebruikt worden (zie rubriek 4.2). *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.*

Een plotselinge en progressieve verslechtering van de astma-aandoening kan levensbedreigend zijn en vraagt om onmiddellijke medische interventie. Aanzienlijke overschrijding van de voorgeschreven individuele dosis of van de totale dagelijkse dosis kan riskant zijn als gevolg van de effecten op het hart (cardiale aritmieën, stijging van de bloeddruk) in combinatie met veranderingen in het zoutgehalte in lichaamsvloeistoffen (elektrolyt wisseling) en moet daarom vermeden worden.

#### **Bijkomende condities**

Foradil moet slechts met voorzichtigheid en onder de strikte voorwaarden van de indicatie worden gebruikt door patiënten met derdegraads atrioventriculair blok, idiopathische subvalvulaire aortastenose, hypertrofische obstructieve cardiomyopathie, verlenging van het QT-interval, bijvoorbeeld aangeboren of geïnduceerd door geneesmiddelen (QT > 0,44 seconden), thyreotoxicose, ernstige hartziekte, in het bijzonder acuut myocardinfarct, coronaire hartziekte, congestief hartfalen, occlusieve vaatziekten, in het bijzonder arteriosclerose, arteriële hypertensie en aneurysma, hyperthyreoïdie, refractaire diabetes mellitus, feochromocytoom.

Foradil mag alleen met speciale voorzorgsmaatregelen (bijvoorbeeld controle) bij patiënten met tachycardiale aritmieën (versnelde en/of onregelmatige hartslag) gebruikt worden. De inhalatie van hoge doses formoterol kan een stijging van de bloedglucosespiegel veroorzaken. Deze parameter moet daarom nauwkeurig worden gecontroleerd bij patiënten met diabetes. Indien anesthesie met gehalogeneerde anesthetica gepland is, dan moet worden gegarandeerd dat Foradil ten minste 12 uur voorafgaand aan de start van de anesthesie niet is toegediend.

#### **Paradoxe bronchospasmen**

Zoals geldt voor iedere inhalatietherapie, kunnen in zeldzame gevallen paradoxale bronchospasmen optreden. In deze situaties moet het gebruik van het geneesmiddel onmiddellijk worden stopgezet en moet het behandelplan worden aangepast door de arts.

#### **Hypokaliëmie**

Er is bewijs dat de daling van de kaliumspiegel in het bloed bij formoteroltherapie groter is dan gedurende de behandeling met kortwerkende bèta-sympathicomimetica (bijvoorbeeld salbutamol). Daarom moet de kaliumspiegel in het bloed regelmatig worden gecontroleerd, in het bijzonder bij patiënten met lage uitgangswaarden van de kaliumspiegel in het bloed of bij speciale risico's op afname van kaliumspiegel in het bloed. De controle moet ook uitgevoerd worden als er geen afname van deze spiegel optrad bij eerdere behandelingen met kortwerkende bèta-sympathicomimetica. Indien van toepassing moet kalium worden aangevuld.

De hypokaliëmie kan in het bijzonder optreden bij patiënten met ernstig astma die tegelijkertijd behandeld worden met theofylline, corticoïden en/of diuretica. Als gevolg van de afgenomen kaliumspiegel in het bloed wordt het effect van digitalisbevattende geneesmiddelen versterkt. Omdat

het risico samenhangend met hypokaliëmie wordt versterkt door hypoxie, moet voorzichtigheid in acht worden genomen bij patiënten met acuut ernstig astma.

#### **4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie**

Geneesmiddelen zoals kinidine, disopyramide, procaïnamide, fenothiazines, antihistaminica en tricyclische antidepressiva kunnen geassocieerd worden met QT-interval verlenging en een verhoogd risico op ventriculaire aritmieën (zie rubriek 4.4). Gelijktijdige toediening van andere sympathicomimetische middelen kan de bijwerkingen van Foradil versterken.

Het gelijktijdig gebruik van formoterol en theofylline kan resulteren in een wederzijdse versterking van de effecten en er is ook kans op meer bijwerkingen, zoals cardiale aritmie. Verbindingen die zelf de sympathicomimetische effecten versterken, zoals levodopa, levothyroxine, oxytocine of alcohol, kunnen ook de cardiovasculaire regeling beïnvloeden als deze gelijktijdig met formoterol worden gebruikt.

Toediening van formoterol aan patiënten die behandeld worden met monoamineoxidaseremmers of tricyclische antidepressiva moet met voorzichtigheid worden uitgevoerd, omdat de werking van bèta-2-adrenerge stimulators op het cardiovasculair systeem versterkt kan worden.

De gelijktijdige toediening van xanthinederivaten, steroïden of diuretica kan het mogelijk hypokaliëmisches effect van bèta-2-agonisten versterken. Hypokaliëmie kan de gevoeligheid voor cardiale aritmieën bij patiënten die behandeld worden met digitalis verhogen (zie rubriek 4.4).

Bèta-adrenerge blokkers kunnen het effect van Foradil verzwakken of neutraliseren. Daarom moet Foradil niet tegelijk met bèta-adrenerge blokkers (inclusief oogdruppels) gegeven worden, tenzij er noodzakelijke redenen zijn voor het gebruik ervan.

#### **4.6 Zwangerschap en borstvoeding**

Er is op dit moment onvoldoende ervaring aanwezig over het gebruik van formoterol tijdens de zwangerschap bij de mens. Hoewel er geen embryotoxische of teratogene effecten zijn waargenomen in dierproeven, moet formoterol alleen als het absoluut noodzakelijk is, worden voorgeschreven tijdens de zwangerschap, in het bijzonder in de eerste drie maanden.

De bekende tocolytische werking van bèta-2-sympathicomimetica van het type waartoe formoterol behoort, vereist een grondige beoordeling van risico en baten voordat dit geneesmiddel kort voor de bevalling gebruikt wordt.

Hoewel het niet bekend is of formoterol in de humane moedermelk overgaat, is formoterol aangetoond in de moedermelk van dieren. Moeders die formoterol gebruiken moeten daarom afzien van het geven van borstvoeding aan hun kinderen.

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

Het is onwaarschijnlijk dat Foradil enig effect heeft op de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen.

#### **4.8 Bijwerkingen**

Bijwerkingen zijn ingedeeld in de volgende categorieën: *Vaak* (>1/100, <1/10), *Soms* (>1/1.000, <1/100), *Zelden* (>1/10.000, <1/1000), *Zeer zelden* (<1/10.000).

##### **Bloed- en lymfestelselaandoeningen**

*Zeer zelden*: trombopenie

##### **Voedings- en stofwisselingsstoornissen**

*Soms*: hypokaliëmie, hyperglykemie

##### **Psychische stoornissen**

*Soms*: rusteloosheid

*Zeer zelden*: ongewoon gedrag, slaapstoornissen, hallucinaties

### **Zenuwstelselaandoeningen**

*Vaak:* tremor, hoofdpijn

*Soms:* duizeligheid, dysgeusie

*Zeer zelden:*

**CNS stimulerende effecten zijn sporadisch gemeld na inhalatie van bèta-2-sympathicomimetica, zich uitend als zeer geprikkeld zijn. Deze effecten zijn voornamelijk waargenomen bij kinderen tot de leeftijd van 12 jaar.**

### **Hartaandoeningen**

*Vaak:* palpitations

*Soms:* tachycardie, tachyarritmie

*Zelden:* ventriculaire extrasystole, angina pectoris

*Zeer zelden:* atriumfibrillatie

### **Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen**

*Vaak:* hoesten

*Soms:* keelirritatie

*Zelden:* paradoxale bronchospasmen

*Zeer zelden:* dyspneu, astma exacerbatie

### **Maagdarmstelselaandoeningen**

*Soms:* misselijkheid

### **Huid- en onderhuidaandoeningen**

*Soms:* pruritus, exantheem, hyperhydrose

*Zelden:* urticaria, angio-oedeem

### **Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen**

*Soms:* spierkrampen, myalgie

### **Nier- en urinewegaandoeningen**

*Zelden:* nefritis

### **Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen**

*Zeer zelden:* perifeer oedeem

### **Onderzoeken**

*Soms:* verhoogde hoeveelheid insuline in het bloed, verhoogde hoeveelheid vrije vetzuren, verhoogde hoeveelheid bloed ketonlichamen

*Zelden:* verhoogde bloeddruk, verlaagde bloeddruk

Tremor, braken, dysgeusie, keelirritatie, hyperhydrose, rusteloosheid, hoofdpijn, duizeligheid en spierkrampen kunnen vanzelf verdwijnen binnen één tot twee weken na start en continuering van de behandeling.

## **4.9 Overdosering**

Er is op dit moment geen klinische ervaring met de behandeling van overdosering, echter, een overdosering van Foradil leidt waarschijnlijk tot effecten die typisch zijn voor bèta-2-adrenerge agonisten: misselijkheid, braken, hoofdpijn, tremor, slaperigheid, palpitations, tachycardie, ventriculaire aritmieën, metabole acidose, hypokaliëmie, hyperglykemie.

### Behandeling van overdosering

Ondersteunende en symptomatische behandeling is aangewezen. Ernstige gevallen moeten in het ziekenhuis behandeld worden. Het gebruik van cardioselectieve bèta-adrenerge blokkers kan overwogen worden, maar alleen met extreme voorzichtigheid, omdat het gebruik van bèta-adrenerge

blokkerende medicatie bronchospasme kan veroorzaken. Het kaliumgehalte van het bloed moet gecontroleerd worden.

## **5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN**

### **5.1 Farmacodynamische eigenschappen**

Farmacotherapeutische categorie: Adrenergica, inhalatoren, selectieve bèta-2-adrenoreceptor agonisten.

ATC-code: R03AC13.

Formoterol is voornamelijk een selectieve bèta-2-stimulator. Formoterol heeft een bronchusverwijdende werking bij patiënten met reversibele obstructieve ziekten aan de luchtwegen. De werking treedt snel op, namelijk binnen 1 tot 3 minuten, en het bronchusverwijdende effect houdt na de inhalatie tot 12 uur lang aan. Bij mensen is formoterol effectief in het voorkomen van bronchospasmen die geïnduceerd worden door een methacholineprovocatie.

### **5.2 Farmacokinetische eigenschappen**

Zoals ook het geval is voor andere verbindingen die toegediend worden door inhalatie, wordt 90% van de geïnhaleerde formoterol dosis doorgeslikt en geabsorbeerd vanuit het maagdarmkanaal. De farmacokinetische eigenschappen van de orale formulering kunnen dus geëxtrapoleerd worden naar de inhalatie van een dosis aërosol.

De absorptie is zowel snel als uitgebreid: na inhalatie van een therapeutische dosis (12 microgram) van Foradil Dosis-aërosol door astmapatiënten, wordt de piekplasmaconcentratie ongeveer 15 minuten na inhalatie waargenomen, eerder dan waargenomen met een formoterol poeder inhalatie. In het algemeen moet rekening gehouden worden met de absorptiesnelheid wanneer patiënten van de ene formoterolformulering op de andere worden omgezet.

De absorptie is lineair na inhalatie van 12 tot 96 microgram formoterolfumaraat dihydraat.

Orale doseringen tot 300 microgram formoterol worden snel geabsorbeerd vanuit het maagdarmkanaal. De piekplasmaconcentratie van de onveranderde verbinding wordt na 30 minuten tot een uur bereikt. Meer dan 65% van de orale dosering van 80 microgram wordt geabsorbeerd.

Er is dosislineariteit aanwezig binnen een doseringsreeks van 20 tot 300 microgram (orale toediening). Herhaalde dagelijkse toediening van 40 tot 160 microgram per dag leidt niet tot accumulatie vanwege de korte halfwaardetijd. De farmacokinetiek van formoterol verschilt niet significant tussen mannen en vrouwen.

De plasma-eiwitbinding is 61 tot 64% (34% aan albumine), de bindingsplaatsen zijn niet verzadigd bij therapeutische doses.

Formoterol wordt voornamelijk gemetaboliseerd door directe glucuronidering en wordt volledig geëlimineerd. Een andere stofwisselingsweg is O-demethylering, gevolgd door glucuronidering en opeenvolgende volledige eliminatie.

Diverse CYP 450 isoenzymen katalyseren de transformatie (2D6, 2C19, 2C9 en 2A6) en daardoor is de mogelijkheid voor metabole geneesmiddel-geneesmiddel interacties gering. De kinetiek van formoterol is gelijk na enkelvoudige en herhaalde toediening, wat aangeeft dat er geen auto-inductie of remming van het metabolisme optreedt.

De eliminatie van formoterol uit de circulatie lijkt volgens een polyfasisch patroon te verlopen; de beschreven halfwaardetijd hangt af van het beschouwde tijdsinterval. Op basis van plasma- of bloedconcentraties op 6, 8 of 12 uur na orale toediening, werd 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.

Het actieve bestanddeel en de metabolieten worden volledig uitgescheiden, twee derde van de oraal toegediende dosis met de urine en een derde met de feces. Na inhalatie wordt gemiddeld 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**

De effecten van formoterol bij ratten en honden zijn voornamelijk beperkt tot het cardiovasculaire systeem en bestaan uit bekende farmacologische uitingen van hoge doseringen van bèta-2-agonisten. Een iets verminderde fertiliteit is waargenomen bij mannelijke ratten bij een erg hoge systemische blootstelling aan formoterol.

Er zijn geen genotoxische effecten van formoterol waargenomen in in-vivo en in-vitro testen. Bij ratten en muizen is een geringe toename van de incidentie van goedaardige uterus leiomyomata waargenomen. Dit effect wordt beschouwd als een klasse effect in knaagdieren na langdurige blootstelling aan hoge doseringen bèta-2-agonisten.

## **6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS**

### **6.1 Lijst van hulpstoffen**

Norfluraan  
Ethanol watervrij  
Zoutzuur

### **6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

Niet van toepassing.

### **6.3 Houdbaarheid**

18 maanden (zie ook rubriek 6.4)

### **6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren**

Vóór aflevering aan de patiënt:

Bewaren bij 2 °C – 8 °C (maximaal 15 maanden).

Na aflevering:

Bewaren beneden 30 °C (maximaal 3 maanden).

### **6.5 Aard en inhoud van de verpakking**

De aluminium spuitbus is voorzien van doseerventiel, aandrijving en beschermkapje en bevat inhalatie oplossing onder druk.

Elke spuitbus levert 100 of 120 inhalaties.

Niet alle genoemde verpakkingen hoeven in de handel te zijn gebracht.

### **6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies**

Voor de apotheek:

Noteer de datum van afleveren aan de patiënt op de verpakking.

Verzekeer u van het feit dat er een periode van minstens 3 maanden is tussen de datum van afleveren en de houdbaarheidsdatum zoals geprint op de verpakking.

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

Novartis Pharma B.V.  
Raapopseweg 1  
6824 DP ARNHEM  
Nederland

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

RVG 31993

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

Eerste verlening van de vergunning: 27 juli 2005

Hernieuwing van de vergunning: 11 november 2009

**10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST**

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft de rubrieken 4.2, 4.4, 4.8 en 9: 20 mei 2011