

## 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Formoterol 12 microgram, inhalatiepoeder in harde capsule.

## 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Ieder capsule bevat 12 microgram formoterolfumaraatdihydraat.

De gemiddelde hoeveelheid formoterolfumaraatdihydraat die per inhalatie het mondstuk van de inhalator verlaat (delivered dose) bedraagt 9 microgram.

### Hulpstoffen met bekend effect:

Elke capsule bevat 16,8 mg lactose en 7,2 mg lactose monohydraat.

Voor een volledige lijst van 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, als additionele therapie bij een behandeling van inhalatiecorticosteroiden (zie rubriek 4.4).
- 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.

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

#### Dosering:

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

#### Volwassenen

Bronchiaal astma De gebruikelijke dosering bedraagt één- 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 één 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 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 microgram formoterolfumaraat dihydraat per dag worden gebruikt. Per keer mag niet meer dan 36 microgram formoterolfumaraat dihydraat (3 inhalatiecapsules) worden gebruikt.

Formoterol 12 microgram dient niet gebruikt te worden (en is niet voldoende) als initiële behandeling van astma. Bij bronchiaal astma mag Formoterol 12 microgram alleen worden voorgeschreven als additionele therapie bij inhalaticorticosteroiden.

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 (2 inhalatiecapsules) nodig zijn.

#### *COPD*

De gebruikelijke dosering bedraagt één- 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.

#### *Pediatrijsche patiënten*

##### *Bronchiaal astma*

De onderhoudsdosering bedraagt 12 microgram formoterolfumaraat dihydraat (1 inhalatiecapsule) tweemaal daags. Bij bronchiaal astma mag Formoterol 12 microgram alleen worden voorgeschreven als additionele therapie bij inhalaticorticosteroiden.

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

##### *Geriatrische patiënten (65 jaar en ouder)*

De farmacokinetiek van formoterol is niet in ouderen bestudeerd (zie rubriek 5.2). De beschikbare gegevens uit klinische studies uitgevoerd bij oudere patiënten suggereren niet dat de dosering anders zou moeten zijn dan bij andere volwassenen (zie rubrieken 5.1 en 5.2).

#### *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 Formoterol 12 microgram voor de preventie van inspanning geïnduceerde bronchospasme of vóór blootstelling aan een bekend onvermijdbaar allergeen klinisch geïndiceerd, maar de astmabehandeling dient ook een inhalaticorticosteroid te bevatten.

De veiligheid en werkzaamheid van Formoterol 12 microgram bij kinderen in de leeftijd tot 6 jaar is niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens voor deze leeftijdsgroep beschikbaar.

#### Algemene opmerkingen

De bronchodilatatie die optreedt bij behandeling met Formoterol 12 microgram, 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 Formoterol 12 microgram zeer geschikt voor de behandeling van symptomen van nachtelijk astma en voor de preventie van inspanningsastma.

Formoterol 12 microgram 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).

#### Wijze van toediening

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

Formoterol 12 microgram inhalatiepoeder in capsules dient alleen gebruikt te worden met de inhalator die in de Formoterol 12 microgram verpakking wordt geleverd.

Om de juiste toediening van het geneesmiddel te garanderen, moet een arts of andere beroepsbeoefenaar:

- De patiënt laten zien hoe de inhalator gebruikt moet worden
- De capsule alleen met de inhalator afgeven
- De patiënt instrueren dat de capsules alleen voor inhalatie gebruikt moeten worden en niet ingeslikt moeten worden.

De inhalatiecapsules mogen uitsluitend direct 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.
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.

Meer gedetailleerde instructies voor het gebruik zijn bijgevoegd in de bijsluiters.

#### 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 de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.
- Hypokaliëmie.

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

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

#### Astma gerelateerde sterfte

Formoterol, het werkzaam bestanddeel van Formoterol 12 microgram, 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 Formoterol 12 microgram is geen studie uitgevoerd om adequaat te kunnen bepalen of het sterftecijfer door astma is verhoogd.

De dosis Formoterol 12 microgram dient per patiënt te worden geïndividualiseerd op basis van de noodzaak; de laagst werkzame Formoterol 12 microgram-dosis moet worden gebruikt. De dosis dient de maximaal aanbevolen dosis (zie rubriek 4.2) niet te overstijgen. De lange-termijn veiligheid van standaardbehandeling met doses hoger dan 36 microgram per dag bij volwassenen met astma, 18 microgram per dag bij kinderen met astma en 18 microgram per dag bij patiënten met COPD is niet vastgesteld.

#### Noodzaak van anti-inflammatoire therapie bij astma

Astmapatiënten die behandeling van langdurig werkende bèta-2-agonisten nodig hebben, dienen ook optimale anti-inflammatoire onderhoudstherapie te krijgen met corticosteroiden. Patiënten dienen te worden geadviseerd hun anti-inflammatoire behandeling voort te zetten na de introductie van formoterol, zelfs indien de symptomen verminderen. Indien de klachten aanhouden of als de behandeling met bèta-2-agonisten verhoogd dient te worden, dan toont dit een verslechtering van de onderliggende aandoening aan en rechtvaardigt een heroverweging van de onderhoudstherapie. Hoewel Formoterol 12 microgram kan worden gebruikt als additionele therapie wanneer inhalatiecorticosteroiden de astmasymptomen onvoldoende onder controle houden, dienen patiënten echter niet te starten met het gebruik van Formoterol 12 microgram tijdens een ernstige acute astma exacerbatie of wanneer zij een significante verslechtering of acute achteruitgang van astma hebben.

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).

Formoterol 12 microgram dient niet te worden gebruikt met een ander langwerkende 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 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 astmath therapie opnieuw overwogen te worden door een arts.

Wanneer de astmasymptomen 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.

#### Astma-exacerbaties

Klinische studies met Formoterol 12 microgram suggereren een vaker voorkomen van ernstige astma-exacerbaties bij patiënten die Formoterol 12 microgram 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 astmath therapie te heroverwegen als de symptomen aanhouden, of als de hoeveelheid Formoterol 12 microgram 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 Formoterol 12 microgram en de dosis moet niet worden verhoogd. Formoterol 12 microgram dient niet te worden gebruikt om acute astmasymptomen 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 Formoterol 12 microgram kan worden gebruikt als additionele therapie wanneer inhalatiecorticosteroïden de astmasymptomen 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.

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 astmasymptomen niet onder controle komen of verslechteren na het starten met Formoterol 12 microgram.

#### Gelijktijdige aandoeningen

Speciale zorg en supervisie, in het bijzonder met betrekking tot de doseringslimieten, is noodzakelijk wanneer Formoterol 12 microgram wordt gegeven aan patiënten met een van de volgende aandoeningen:

Ischemisch hartlijden; tachyritmie; ernstig hartfalen; myocardinfarct; ernstige hypertensie; cardiale aritmieën, in het bijzonder derdegraads atrioventriculair block; 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 Formoterol 12 microgram, wordt additionele controle van de bloedglucosewaarden aanbevolen bij formoterol-therapie bij diabetische patiënten.

### Hypokaliëmie

Potentieel ernstige hypokaliëmie kan optreden als gevolg van een therapie met bèta-2-agonisten, zoals Formoterol 12 microgram. Bijzondere voorzichtigheid is vereist bij patiënten met acuut ernstige astma, aangezien dit effect versterkt kan worden door hypoxie. Het hypokaliëmische effect kan versterkt worden door gelijktijdige behandeling met xanthinederivaten, corticosteroiden en diuretica (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.

### Incorrecte toedieningsroute

Er zijn meldingen van patiënten die per ongeluk formoterol capsules hebben ingeslikt in plaats van deze in de inhalator te plaatsen. Het merendeel van deze inname was niet geassocieerd met bijwerkingen. Zorgaanbieders moeten met hun patiënt het correcte gebruik van het product bespreken (zie rubriek 4.2). Als een patiënt aan wie de Formoterol 12 microgram is voorgeschreven geen verbetering van de ademhaling ervaart, moet de zorgaanbieder de patiënt vragen hoe hij het product gebruikt.

### Algemeen

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 Formoterol 12 microgram aan patiënten die tevens hoge doses andere sympathicomimetica ontvangen.

Formoterol 12 microgram bevat lactose monohydraat (minder dan 500 microgram per dosis). Deze hoeveelheid veroorzaakt normaal gesproken geen problemen bij lactose-intolerante personen. Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als galactose-intolerantie, Lapp lactasedeficiëntie of glucose-galactose malabsorptie, dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.

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

Er zijn geen specifieke interactiestudies uitgevoerd met Formoterol 12 microgram.

Er is een theoretisch risico dat gelijktijdige behandeling met andere geneesmiddelen waarvan bekend is dat ze het QT-interval verlengen, aanleiding geeft tot een farmacodynamische interactie met formoterol en het mogelijk risico op ventriculaire aritmieën verhoogt (zie rubriek 4.4). Voorbeelden van dergelijke geneesmiddelen zijn antihistaminica (bijv. terfenadine, astimezol, mizolastine), bepaalde anti-arritmica (bijv. kinidine, disopyramide, procaïnamide), erytromicine en tricyclische antidepressiva.

Gelijktijdig gebruik met andere sympathicomimetica zoals andere bèta-2-agonisten of efedrine zou de bijwerkingen van Formoterol 12 microgram kunnen versterken en kan dosistitratie nodig maken.

Het risico op hyperglykemie wordt vergroot indien tegelijkertijd intraveneus of oraal corticosteroiden worden gegeven. De kans op hypokaliëmische bijwerkingen 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 Formoterol 12 microgram 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.

In dierexperimenteel onderzoek heeft formoterol implantatie verliezen evenals verminderde vroege postnatale overleving en geboortegewicht veroorzaakt. De effecten bleken bij aanzienlijk hogere doseringen dan bij klinisch gebruik van formoterol. Behandeling met formoterol kan worden overwogen in alle stadia van de zwangerschap indien nodig om astmacontrole te verkrijgen en als het verwachte voordeel voor de moeder groter is dan het mogelijke risico voor de foetus. Het potentiële risico voor de mens is onbekend.

##### Borstvoeding

Het is niet bekend of formoterol in de humane moedermelk wordt uitgescheiden. Bij ratten zijn kleine hoeveelheden formoterol teruggevonden in de moedermelk. Toediening van formoterol aan vrouwen die borstvoeding geven moet alleen worden overwogen indien het verwachte voordeel voor de moeder groter is dan het mogelijke risico voor het kind.

Indien tijdens de borstvoeding een langwerkend bèta-2-sympathomimeticum geïndiceerd is, mag eventueel Formoterol 12 microgram worden gebruikt, mits het kind wordt geobserveerd (bèta-2-specifieke effecten: tachycardie, hypoglykemie).

##### Vruchtbaarheid

Er zijn geen gegevens beschikbaar over het effect van formoterol op de vruchtbaarheid van de mens. Formoterol 12 microgram vertoonde geen effecten op de vruchtbaarheid van ratten (zie rubriek 5.3). Het potentiële risico voor de mens is onbekend.

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

Formoterol 12 microgram heeft geen of een verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen.

#### **4.8 Bijwerkingen**

De meest frequent gemelde bijwerkingen van behandeling met bèta-2-agonisten zoals tremor en palpaties zijn mild en verdwijnen binnen enkele dagen tijdens de behandeling.

Samenvatting van bijwerkingen in tabelvorm

Bijwerkingen die in verband zijn gebracht met formoterol, zijn hieronder weergegeven, ingedeeld volgens systeem/orgaanklasse en frequentie. De frequentie is gedefinieerd als: 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 ( $< 1/10.000$ ) en Niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Immuunsysteemaandoeningen	Zelden	Overgevoeligheidsreacties (waaronder bronchospasmen, exantheem, hypotensie, urticaria, angio-oedeem en pruritus)
Psychische stoornissen	Soms	Agitatie, rusteloosheid, angstigheid, nervositeit, slapeloosheid
Zenuwstelselaandoeningen	Vaak	Hoofdpijn, termor
	Soms	Duizeligheid
	Zeer zelden	Dysgeusie
Hartaandoeningen	Vaak	Palpataties
	Soms	Tachycardie
	Zelden	Hartaritmieën zoals atriumfibrilleren, supraventriculaire tachycardie, tachyaritmie, ventriculaire extrasystolen
	Zeer zelden	Perifeer oedeem, angina pectoris, verlenging van QT interval
Bloedvataandoeningen	Zeer zelden	Verandering van bloeddruk
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	Zelden	Hypokaliëmie
	Zeer zelden	Hyperglykemie
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	Soms	Bronchospasmen, waaronder paradoxale bronchospasmen, keelirritatie
	Niet bekend	Hoesten*
Maagdarmsstelselaandoeningen	Soms	Droge mond
	Zelden	Misselijkheid
Huid- en onderhuidaandoeningen	Niet bekend	Rash*
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen	Soms	Spierkrampen, myalgie
Onderzoeken	Niet bekend	Verhoogde bloeddruk (inclusief hypertensie)*

\* Bijwerkingen uit postmarketing ervaring (frequentie niet bekend)

Zoals met alle inhalatietherapieën kan paradoxaal bronchospasme zich zeer zelden voordoen (zie rubriek 4.4).

Behandeling met bèta-2-agonisten kan leiden tot verhoogde niveaus in het bloed van insuline, vrije vetzuren, glycerol en ketolichamen.

De hulpstof lactose bevat kleine hoeveelheden melkeiwitten die aanleiding kunnen geven tot allergische reacties.



#### Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb, website [www.lareb.nl](http://www.lareb.nl).

### **4.9 Overdosering**

#### Symptomen

Er is beperkte klinische ervaring met de behandeling van overdosering. Een overdosis van formoterol zal waarschijnlijk leiden tot effecten die kenmerkend zijn voor bèta-2-agonisten: tremor, hoofdpijn, palpitaties. Klachten gemeld uit geïsoleerde gevallen zijn tachycardie, hyperglykemie, hypokaliëmie, verlengd QT-interval, ventriculaire aritmieën, metabole acidose, misselijkheid en braken.

#### Behandeling

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

Er kan worden overwogen een cardioselectieve bèta-blokker te gebruiken. Een dergelijke toediening van een bèta-blokker mag alleen onder toezicht van een arts 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 Formoterol 12 microgram, formoterolfumaraat, stimuleert selectief de bèta-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 op en toe op.

Formoterol 12 microgram 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-adrenoreceptor 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.

Formoterol 12 microgram 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 inhalator een snelle bronchodilatatie 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”.

#### Ernstige astma-exacerbaties

Placebogecontroleerde klinische studies van ten minste 4 weken behandeling met Formoterol 12 microgram suggereren een vaker voorkomen van ernstige astma-exacerbaties bij patiënten die met Formoterol 12 microgram 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 Formoterol 24 microgram tweemaal per dag (3,3%) dan bij Formoterol 12 microgram tweemaal per dag (0,4%), placebo (0,7%) en albuterol (0,7%).

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

#### *Ervaring bij kinderen van 6 jaar en ouder*

De veiligheid van Formoterol 12 microgram tweemaal per dag vergeleken met Formoterol 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 Formoterol 24 microgram (6,4%) of Formoterol 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 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 plasmaeiwit 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 glucurodinering de belangrijkste biotransformatieroute is. O-demethylering, gevolgd door glucuronidering, is een andere stofwisselingsweg. Tot de minder belangrijke routes behoren sulfaatconjugatie van formoterol en deformylering gevolgd door sulfaatconjugatie. Meerdere isoenzymen katalyseren 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 astmapatiënten.

Het geneesmiddel en zijn metabolieten worden volledig geëlimineerd door het lichaam, waarbij ongeveer tweederde van een orale dosis wordt uitgescheiden in de urine en één derde 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 gegevens over de toxiciteit na herhaalde toediening; genotoxiciteit, carcinogeniteit en reproductietoxiciteit.

In ratten werd geen verslechtering van de fertiliteit of effect op de vroege embryonale ontwikkeling waargenomen bij orale doses tot ongeveer 12.000 maal de maximale aanbevolen dagelijkse dosis inhalatiepoeder in de mens op basis van mg/m<sup>2</sup>.

## **6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS**

### **6.1 Lijst van hulpstoffen**

- Lactose monohydraat
- Lactose
- Hypromellose

### **6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

Er zijn geen onverenigbaarheden bekend.

### **6.3 Houdbaarheid**

3 jaar.

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

Bewaren beneden 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 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen**

Geen bijzondere vereisten voor verwijdering.

## **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**

Datum van eerste verlenging van de vergunning: 1 maart 2005

**10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE SAMENVATTING**

Laatste volledige herziening: 11 oktober 2021

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het CBG:  
[www.geneesmiddeleninformatiebank.nl](http://www.geneesmiddeleninformatiebank.nl)