

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Formoterol Orion 12 Easyhaler, inhalatiepoeder, 12 microgram/dosis.

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke aan de patiënt toegediende dosis bevat 12 microgram formoterolfumaraat-dihydraat.

Hulpstof met bekend effect: lactosemonohydraat.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Inhalatiepoeder.

Wit of gebroken wit poeder.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Formoterol Orion 12 Easyhaler is geïndiceerd als aanvulling op een onderhoudsbehandeling met inhalatiecorticosteroiden, ter verlichting van broncho-obstructieve symptomen en ter preventie van door inspanning geïnduceerde symptomen bij patiënten met astma als adequate behandeling met corticosteroiden onvoldoende is.

Formoterol Orion 12 Easyhaler is eveneens geïndiceerd ter verlichting van broncho-obstructieve symptomen bij patiënten met chronische obstructieve longaandoeningen (COPD).

4.2 Dosering en wijze van toediening

Formoterol Orion 12 Easyhaler is niet bedoeld als initiële behandeling van astma.

Formoterol Orion 12 Easyhaler wordt niet aanbevolen voor het gebruik bij kinderen jonger dan 6 jaar.

Het gebruik van doses boven de gebruikelijke dosering van de individuele patiënt van meer dan 2 dagen per week is een teken van suboptimale controle van de ziekte die herbeoordeling van de onderhoudsdosering vereist.

Astma:

Bij astma kan Formoterol Orion 12 Easyhaler 1 of 2 maal per dag worden gebruikt ('regular dosage') en als 'relief medication' ter verlichting van acute broncho-obstructieve symptomen.

Volwassenen > 18 jaar:

Relief medication: 1 inhalatie ter verlichting van acute broncho-obstructieve symptomen.

Regular dosage: 1 inhalation 1 of 2 maal per dag. Sommige patiënten hebben 2 inhalaties 1 of 2 maal per dag nodig.

Preventie van inspanningsgebonden bronchoconstrictie: 1 inhalatie voor de inspanning.

De dagelijkse standaarddosering, dient 4 inhalaties niet te overschrijden. Incidenteel zijn maximaal 6 inhalaties per 24 uur toegestaan. Per keer mogen niet meer dan 3 inhalaties genomen te worden.

Kinderen en adolescenten, 6 jaar en ouder:

Relief medication: 1 inhalatie ter verlichting van acute broncho-obstructieve symptomen.

Regular dosage: 1 inhalatie 1 of 2 maal per dag

Preventie van inspanningsgebonden bronchoconstrictie: 1 inhalatie voor de inspanning.

De standaarddosering, dient 2 inhalaties niet te overschrijden. Echter, incidenteel zijn maximaal 4 inhalaties per 24 uur toegestaan. Per keer mag niet meer dan 1 inhalatie genomen te worden.

COPD:

Regular dosage: 1 inhalatie 1 of 2 maal per dag.

De standaarddosering, dient 2 inhalaties niet te overschrijden. Indien nodig kunnen, in aanvulling op de voorgeschreven standaardtherapie, extra inhalaties worden gebruikt voor de verlichting van symptomen, tot een maximale dagelijkse dosering van 4 inhalaties (standaard + indien nodig). Per geval mogen niet meer dan 2 inhalaties worden genomen.

Speciale patiëntengroepen: Bij gebruik van de normale aanbevolen doseringen is aanpassing van de dosis bij ouderen, of bij patiënten met nier- of leverinsufficiëntie niet nodig (zie Speciale waarschuwingen en speciale voorzorgen voor gebruik).

Formoterol Orion 12 Easyhaler wordt toegediend per inspiratie, d.w.z. als de patiënt inhaleert door het mondstuk, het werkzame bestanddeel de geïnspireerde luchtstroom volgt tot in de luchtwegen.

NB! Het is van belang de patiënt te instrueren om krachtig en diep door het mondstuk in te ademen, zodat een optimale dosering wordt verkregen.

Het is van belang de patiënt te instrueren niet op het mondstuk te kauwen of te bijten en de inhaler nooit te gebruiken als deze beschadigd is of als het mondstuk ontkoppeld is.

De patiënt mag geen geneesmiddel proeven of voelen bij gebruik van Formoterol Orion 12 Easyhaler als gevolg van een kleine hoeveelheid vrijgekomen geneesmiddel.

Een gedetailleerde gebruikershandleiding wordt bij de inhaler verpakt.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof formoterol of voor lactose (dat kleine hoeveelheden melkeiwitten bevat) of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

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

Astmapatiënten die een behandeling met een langwerkende β_2 -agonist nodig hebben, dienen tevens een optimale ontstekingsremmende onderhoudsbehandeling met corticosteroïden te krijgen. Aan patiënten moet worden aangeraden de behandeling met het corticosteroïd voort te zetten na aanvang

van de behandeling met Formoterol, ook wanneer de klachten afnemen. Als de klachten aanhouden, of wanneer het aantal inhalaties met een β_2 -agonist dat nodig is om de klachten onder controle te houden toeneemt, dan is er in de regel sprake van een verslechtering van de aandoening en dient de totale onderhoudsbehandeling van de patiënt opnieuw te worden geëvalueerd.

Formoterol is geïndiceerd als additionele therapie wanneer onderhoudsbehandeling met inhalatiecorticosteroiden de astmasymptomen onvoldoende onder controle houden. Patiënten dienen echter niet te starten met het gebruik van formoterol tijdens een ernstige astma exacerbatie of wanneer zij een significante verslechtering of acute achteruitgang van astma hebben. Tijdens de behandeling met monotherapie met formoterol kunnen mogelijk ernstige, astma gerelateerde bijwerkingen en exacerbaties optreden. Patiënten moeten geadviseerd worden om de behandeling te vervolgen, maar moeten tevens medisch advies inwinnen wanneer de astmasymptomen niet onder controle komen of verslechteren na het starten met formoterol. Als de astmasymptomen onder controle zijn, kan overwogen worden om de dosis van formoterol geleidelijk te verlagen. Het is belangrijk om patiënten bij wie de dosis verlaagd is, regelmatig te controleren. De laagste effectieve dosis van formoterol dient te worden gebruikt.

De maximale dagelijkse dosering dient niet te worden overschreden. De lange termijn veiligheid van de gebruikelijke behandeling is niet vastgesteld voor doseringen hoger dan 36 microgram per dag bij volwassenen met astma, 18 microgram per dag bij kinderen met astma en 18 microgram bij patiënten met COPD.

Als een patiënt meerdere keren per week een profylactische behandeling ter voorkoming van door inspanning geïnduceerde bronchoconstrictie nodig heeft, ondanks een adequate onderhoudsbehandeling (bijvoorbeeld corticosteroiden en lang werkende β_2 -agonist), kan dit een aanwijzing zijn van suboptimale controle van astma. Het rechtvaardigt een heroverweging van de astmabehandeling en een evaluatie van de therapietrouw.

Voorzichtigheid is geboden bij patiënten met onbehandelde thyreotoxicose, feochromocytoom, hypertrofische obstructieve cardiomyopathie, idiopathische subvalvulaire aortastenose, ernstige hypertensie, aneurysma of andere ernstige cardiovasculaire aandoeningen, zoals ischemische hartziekten, tachyarritmieën of ernstig hartfalen.

Formoterol kan een verlenging van het QTc-interval induceren. Voorzichtigheid is geboden bij de behandeling van patiënten bij wie het QTc-interval verlengd is en bij patiënten die behandeld worden met geneesmiddelen die het QTc-interval beïnvloeden (zie rubriek 4.5).

Vanwege de hyperglykemische effecten van β_2 -agonisten worden extra controles van de bloedsuikers aanbevolen bij patiënten met diabetes mellitus.

Behandeling met β_2 -agonisten kan aanleiding geven tot potentieel ernstige hypokaliëmie.

Voorzichtigheid is met name geboden bij ernstig acuut astma, aangezien het risico nog verhoogd kan worden door hypoxie. Het hypokaliëmische effect kan worden versterkt door gelijktijdige behandeling met xanthine-derivaten, steroïden en diuretica. Het wordt aangeraden om in voorkomende gevallen het serumkaliumgehalte te controleren.

Evenals bij andere behandelingen met middelen voor inhalatie, dient met de mogelijkheid van het optreden van paradoxale bronchospasmen rekening te worden gehouden. Als dit voorkomt, dient de behandeling onmiddellijk te worden gestaakt en alternatieve therapie te worden begonnen (zie rubriek 4.8).

Formoterol Orion 12 Easyhaler bevat lactosemonohydraat (< 1 mg/inhalatie). Normaal gesproken veroorzaakt deze hoeveelheid geen problemen bij patiënten met een lactose-intolerantie. Patiënten met een zeldzame erfelijke galactose intolerantie, Lapp lactase deficiëntie of glucose-galactose malabsorptie dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.

Kinderen onder de leeftijd van 6 jaar dienen niet met Formoterol te worden behandeld, aangezien de ervaring in deze leeftijdsgroep niet voldoende is.

Pneumonie bij patiënten met COPD

Een toename van de incidentie van pneumonie, waaronder pneumonie waarvoor een ziekenhuisopname nodig was, is waargenomen bij patiënten met COPD die geïnhaleerde corticosteroïden kregen. Er zijn enkele aanwijzingen voor een toegenomen risico op pneumonie met een toenemende steroïddosis, maar dit is niet overtuigend aangetoond in alle onderzoeken.

Er is geen overtuigend klinisch bewijs voor intra-klasseverschillen tussen geïnhaleerde corticosteroïdproducten wat betreft de omvang van het risico op pneumonie.

Artsen moeten alert blijven op de mogelijke ontwikkeling van pneumonie bij patiënten met COPD, omdat de klinische kenmerken van dergelijke infecties een overlap vertonen met de symptomen van COPD-exacerbaties.

Risicofactoren voor pneumonie bij patiënten met COPD zijn onder andere huidig rookgedrag, hogere leeftijd, lage body mass index (BMI) en ernstig COPD.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Er zijn geen specifieke interactiestudies verricht met formoterol.

Gelijktijdige behandeling met andere sympathicomimetica zoals andere β_2 -agonisten of efedrine kan de ongewenste effecten van formoterol versterken en een titratie van de dosering kan nodig zijn.

Gelijktijdige behandeling met xanthine-derivaten, steroïden of diuretica zoals thiazides en lisdiuretica kan de zeldzame hypokaliëmie bijwerking van β_2 -agonisten versterken. Hypokaliëmie vergroot de kans op aritmieën bij patiënten die tevens worden behandeld met digitalisglycosiden.

Er is een theoretisch risico dat gelijktijdige behandeling met andere geneesmiddelen, waarvan bekend is dat zij het QTc-interval verlengen, aanleiding kan zijn tot een farmacodynamische interactie met formoterol en dat het mogelijke risico op ventriculaire ritmestoornissen kan toenemen. Voorbeelden van dergelijke geneesmiddelen zijn enkele antihistaminica (bijvoorbeeld terfenadine, astemizol, mizolastine), enkele anti-arrhythmica (bijvoorbeeld kinidine, disopyramide, procaïnamide), erytromycine en tricyclische antidepressiva.

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

Het bronchusverwijdende effect kan worden versterkt door anticholinergica.

Bèta-blokkers kunnen het effect van β_2 -agonisten geheel of gedeeltelijk teniet doen. Formoterol dient daarom niet gelijktijdig te worden gegeven met bèta-blokkers (inclusief bèta-blokker-bevattende oogdruppels), tenzij daar dringende redenen toe zijn.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Er is onvoldoende informatie over het gebruik van formoterol bij zwangere vrouwen. In dierstudies was formoterol de oorzaak van vroegtijdig verlies van de vrucht, van verminderde overlevingskansen in de vroege postnatale periode en van verlaagd geboortegewicht. Deze effecten kwamen voor bij systemische formoterolexposities die aanzienlijk hoger waren dan die tijdens het klinisch gebruik van formoterol worden bereikt. Behandeling met formoterol kan in elk stadium van de zwangerschap worden overwogen als het nodig is om astmacontrole te krijgen, en als het verwachte voordeel voor de moeder groter is dan de mogelijke risico's voor de foetus. Het mogelijk risico voor de mens is onbekend.

Het is niet bekend of formoterol overgaat in moedermelk. Formoterol is in kleine hoeveelheden aangetoond in de melk van zogende ratten. Toediening van formoterol aan vrouwen die borstvoeding geven dient alleen te worden overwogen wanneer het verwachte voordeel voor de moeder groter is dan de mogelijke risico's voor het kind.

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

Formoterol Orion 12 Easyhaler heeft geen invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

4.8 Bijwerkingen

De vaakst gemelde bijwerkingen van β_2 -agonisten, zoals tremor en palpitations, zijn mild van aard en verdwijnen binnen enkele dagen van de behandeling.

Bijwerkingen die worden geassocieerd met formoterol worden hieronder weergegeven naar orgaansysteem en incidentie. De incidentie van bijwerkingen is gedefinieerd als: zeer vaak ($\geq 1/10$), vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$), soms ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1000$) en zeer zelden ($< 1/10.000$).

<i>Orgaansysteem</i>	<i>Frequentie</i>	<i>Bijwerking</i>
Hartaandoeningen	Vaak Soms Zelden Zeer zelden	Palpitations Tachycardie Arritmieën, zoals atriumfibrilleren, supraventriculaire tachycardie, extrasystolen Angina pectoris, verlenging van het QTc-interval
Maagdarmsstelselaandoeningen	Zelden	Misselijkheid
Immuunsysteemaandoeningen	Zelden	Overgevoeligheidsreacties, zoals bronchospasmen, exantheem, urticaria, pruritus
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	Zelden	Hypokaliëmie

	Zeer zelden	Hyperglykemie
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen	Soms	Spiërkrampen
Zenuwstelselaandoeningen	Vaak Zeër zelden	Hoofdpijn, tremor Smaakstoornissen, duizeligheid
Psychische stoornissen	Soms	Agitatie, rusteloosheid, slaapstoornissen
Bloedvataandoeningen	Zeër zelden	Veranderingen in de bloeddruk
<i>Infecties en parasitaire aandoeningen</i>		
	Vaak	Pneumonie (bij COPD-patiënten)

Evenals bij andere inhalatietherapieën kunnen in zeer zeldzame gevallen paradoxaal bronchospasmen optreden (zie rubriek 4.4).

Behandeling met β_2 -agonisten kan een verhoging van de insulinebloeds piegels, vrije vetzuren, glycerol en ketonlichamen tot gevolg hebben.

De hulpstof lactose bevat kleine hoeveelheden melkeiwitten, die allergische reacties kunnen veroorzaken.

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

4.9 Overdosering

Er is beperkte klinische ervaring met betrekking tot de behandeling van overdosering. Het valt te verwachten dat een overdosering aanleiding geeft tot het optreden van verschijnselen die typisch zijn voor β_2 -agonisten: tremor, hoofdpijn, palpitations. Symptomen uit incidentele meldingen zijn tachycardie, hyperglykemie, hypokaliëmie, verlenging van het QTc-interval, aritmie, misselijkheid en braken. Ondersteunende en symptomatische behandeling is aangewezen.

Gebruik van cardioselectieve bèta-blokkers kan worden overwogen. Uiterste voorzichtigheid is echter geboden, aangezien het gebruik van β -blokkers bronchospasmen kan uitlokken. De serumkaliumconcentratie dient te worden gecontroleerd.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: β_2 -agonist, formoterol
ATC-code: R03 AC13

Formoterol is een selectieve β_2 -receptor agonist die relaxatie van het gladde spierweefsel van de bronchiën produceert. Formoterol heeft dus een bronchodilaterende werking bij patiënten met

reversibele luchtwegobstructie. De bronchodilaterende werking van formoterol inhalatiepoeder treedt snel op, binnen 1 tot 3 minuten na inhalatie, en het heeft een gemiddelde duur van 12 uur na een enkele dosis.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Formoterol per inhalatie toegediend wordt snel geabsorbeerd. 10 Minuten na inhalatie worden piekplasmaspiegels bereikt.

In studies is de gemiddelde longdepositie na inhalatie via een turbuhaler 28-49% van de afgegeven dosis gebleken (dit komt overeen met 21-37% van de 'metered dose'). De totale systemische beschikbaarheid voor de hogere longdepositie was ongeveer 61% van de afgegeven dosis (overeenkomend met 46% van de 'metered dose').

Distributie en metabolisme

De plasma-eiwitbinding bedraagt ongeveer 50%.

Formoterol wordt via directe glucuronidering en O-demethylering gemetaboliseerd. Het enzym dat verantwoordelijk is voor O-demethylering is nog niet geïdentificeerd. De totale plasmaklaring en het verdelingsvolume zijn niet bepaald.

Eliminatie

Het grootste deel van de formoteroldosis wordt via metabolisme geëlimineerd. Na inhalatie wordt 8-13% van de afgegeven formoteroldosis ongemetaboliseerd in de urine uitgescheiden. Dit komt overeen met 6-10% van de 'metered dose'. Ongeveer 20% van een intraveneus toegediende dosis wordt onveranderd in de urine uitgescheiden. De terminale halfwaardetijd na inhalatie wordt geschat op 17 uur.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Effecten bij niet-klinische onderzoeken werden uitsluitend waargenomen na blootstelling die geacht wordt beduidend hoger te liggen dan het maximale niveau waaraan de mens wordt blootgesteld, zodat deze weinig relevant zijn voor klinische doeleinden.

In toxiciteitsstudies met ratten en honden hadden de effecten van formoterol voornamelijk betrekking op het cardiovasculaire systeem en bestonden uit hyperemie, tachycardie, arritmieën en lesies van het myocard. Deze effecten zijn bekende farmacologische uitingen die kunnen worden waargenomen na toediening van hoge doses β_2 -agonisten.

Bij mannelijke ratten werd een wat verminderde fertiliteit waargenomen bij hoge systemische blootstelling aan fomoterol.

Bij in-vitro en in-vivo testen werden geen genotoxische effecten van formoterol waargenomen. In ratten en muizen werd een lichte stijging gezien van benigne uteriene leiomyoma's. Dit effect wordt gezien als een klasse-effect bij knaagdieren na langdurige blootstelling aan hoge doses β_2 -agonisten.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Lactosemonohydraat (ongeveer 8 mg/dosis).

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

2 jaar in het foliezakje.

4 maanden na het openen van het foliezakje.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities, wanneer deze bewaard wordt in het foliezakje.

Bewaar de inhalator in het beschermend omhulsel en beneden 30°C na het openen van het zakje.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

De voor meervoudige toediening geschikte poederinhalator bestaat uit zeven plastic onderdelen en een roestvrijstalen veer. Het plastic bestaat uit: polybutyleen tereftalaat, LDPE, polycarbonaat, styreenbutadieen en polypropyleen. De inhalator is verzegeld verpakt in een foliezakje en verpakt met beschermend omhulsel in een kartonnen doosje.

Verpakkingen:

Formoterol inhalatiepoeder 12 microgram/dosis:

120 doses + beschermend omhulsel

2 x 120 doses + beschermend omhulsel

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Geen bijzondere vereisten.

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

Orion Corporation

Orionintie 1

FI-02200 Espoo

Finland

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

RVG 32586

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 13 november 2006

Datum van laatste verlenging: 13 november 2016

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft de rubrieken 6.3, 6.4 en 6.5: 30 november 2021