

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Formagal 12 microgram inhalatiepoeder in harde capsules.

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke afgegeven dosis (d.i. de dosis die het mondstuk verlaat) van Formagal bevat 9 microgram formoterolfumaraatdihydraat dat is afgeleid van een afgemeten dosis van 12 microgram.

Hulpstoffen met bekend effect:

- Lactose 12,6 mg per afgegeven dosis (16,8 mg per afgemeten dosis)
- Lactosemonohydraat 5,4 microgram per afgegeven dosis (7,2 mg per afgemeten dosis).

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Inhalatiepoeder in harde capsule.
Kleurloze harde capsule.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Formoterol is aangewezen als adjuvante therapie of onderhoudsbehandeling van astma met inhalatiecorticosteroiden. Formoterol is aangewezen voor de verlichting van broncho-obstructieve symptomen en preventie van inspanningsgeïnduceerde symptomen bij astmapatiënten, als er met adequate corticosteroidenbehandeling geen bevredigende astmacontrole is bereikt. Formoterol is ook aangewezen voor de behandeling van broncho-obstructieve symptomen bij patiënten met een chronische obstructieve longaandoening (COPD).

Het is aanbevolen dat de therapie wordt ingesteld door een longspecialist.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Alleen voor gebruik bij volwassenen.

Astma

Regelmatige onderhoudstherapie: 1 inhalatie een- of tweemaal per dag. Sommige patiënten kunnen 2 inhalaties een- of tweemaal per dag nodig hebben.

Preventie van inspanningsgeïnduceerde bronchoconstrictie: 1 inhalatie voor de inspanning. In onderhoudstherapie mag de standaard dagelijkse dosis niet hoger gaan dan 4 inhalaties

De maximum dagelijkse dosis is 48 mcg (4 capsules).

Gebruik van hogere doses dan wat normaal vereist is voor de individuele patiënt op meer dan twee dagen per week is een teken van suboptimale astmacontrole. In dat geval moet de onderhoudsbehandeling worden herzien.

COPD

Standaard onderhoudstherapie: 1 inhalatie een- of tweemaal per dag.

In onderhoudstherapie mag de standaard dagelijkse dosis niet hoger gaan dan 2 inhalaties.

Indien vereist mogen meer inhalaties dan voor de standaard dagelijkse therapie zijn voorgeschreven worden gebruikt om symptomen te verlichten, met een maximum totale dagelijkse dosis van 4 inhalaties (standaard plus extra doses). Er mogen nooit meer dan 2 inhalaties in één beurt worden genomen.

Als een andere formoterol inhalator vervangen wordt door Formagal moet men rekening houden met een mogelijke verandering in de afgegeven dosis van het actieve bestanddeel, en de dosis eventueel bijstellen.

Bijzondere patiëntengroepen:

Bij de aanbevolen normale dosering hoeft de dosis niet te worden aangepast voor bejaarden. Er zijn geen gegevens beschikbaar over het gebruik van formoterol bij patiënten met lever- of nierinsufficiëntie (zie sectie 5.2).

Pediatrische patiënten:

Formagal is niet aanbevolen voor gebruik bij kinderen onder 18 jaar wegens onvoldoende gegevens over veiligheid en efficiëntie.

Wijze van toediening

De capsules zijn enkel bestemd voor gebruik via inhalatie en mogen niet worden ingeslikt.

Gebruik van het apparaat:

Formagal is een inademingsgeactiveerde inhalator. Bij elke inademing van de patiënt door het mondstuk volgt de substantie de ingeademde lucht naar de luchtwegen.

De bijsluiters in de verpakking bevat de gebruiksaanwijzing.

Voor een optimale dosisafgifte moet de arts of een andere gezondheidswerker de patiënt leren omgaan met de inhalator.

Het is belangrijk dat de patiënt weet dat de hypromellosecapsule kan breken als ze in de capsulekamer wordt gedrukt; bij inhalatie kunnen dan kleine stukjes hypromellose in de mond of de keel terechtkomen. Dat kan worden vermeden door de drukknopen niet meer dan een keer in te drukken.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Formagal mag niet worden gebruikt (en is niet voldoende) als eerste behandeling voor astma.

Astmapatiënten die behandeld worden met een langwerkende beta-2-adrenoreceptor agonist moeten ook een optimale ontstekingsremmende onderhoudsbehandeling krijgen met corticosteroiden. Patiënten moeten worden aangeraden hun ontstekingsremmende therapie te blijven volgen na de start van Formagal, zelfs als de symptomen afnemen. Als de symptomen persisteren, of als de behandeling met beta-2-adrenoreceptor agonisten moet worden verhoogd, wijst dit op een verslechtering van de onderliggende conditie en moet de onderhoudstherapie worden herzien.

Hoewel Formagal als adjuvante therapie kan worden ingesteld als inhalatiecorticosteroiden de astmasymptomen niet adequaat beheersen, mogen patiënten niet op Formagal worden ingesteld tijdens een acute ernstige astmacrisis of bij een significant verslechterend of acuut verergerend astma. Ernstige astmagerelateerde bijwerkingen en exacerbaties kunnen optreden tijdens behandeling met Formagal. Als na

instelling van Formagal de astmasymptomen onbeheersbaar blijven of verergeren moeten de patiënten de behandeling blijven volgen maar medisch advies vragen. Eens de astmasymptomen onder controle zijn moet men proberen de dosis van Formagal geleidelijk af te bouwen. Het is belangrijk om tijdens de afbouw de patiënten geregeld te controleren. De laagste effectieve dosis van Formagal moet worden gebruikt.

De maximale dagelijkse dosis mag niet overschreden worden. De veiligheid op lange termijn van een 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, werd niet aangetoond.

Frequente nood aan medicatie (d.i. een profylactische behandeling b.v. corticosteroiden en langwerkende β 2-agonisten) meerdere malen per week ter preventie van inspanningsgebonden bronchoconstricties, ondanks een adequate onderhoudsbehandeling, kan wijzen op een suboptimale astmacontrole, en noodzaakt een herevaluatie van de astma-behandeling en een evaluatie van de therapietrouw.

Concomitante klinische condities:

Bij de volgende klinische condities moet de patiënt goed worden gemonitord, met bijzondere inachtnaam van de doseringsgrenzen.

Voorzichtigheid is geboden bij behandeling van patiënten met thyrotoxicose, feochromocytoom, hypertrofische obstructieve cardiomyopathie, idiopathische subvalvulaire aortastenose, ernstige hypertensie, aneurysma of een andere ernstige cardiovasculaire stoornis zoals een ischemische hartziekte, hartaritmieën, met name een derdegraads atrioventriculair block, of ernstig hartfalen.

Formoterol kan aanleiding geven tot een verlenging van het QT_c-interval. Voorzichtigheid is geboden bij behandeling van patiënten met verlenging van het QT_c-interval (>0.44 seconden). en van patiënten die behandeld worden met geneesmiddelen die een invloed hebben op het QT_c-interval (zie 4.5).

Wegens de hyperglycemische effecten van β 2-agonisten wordt bij diabetici een voorafgaandelijke controle van de bloedglucosespiegel aanbevolen.

Een therapie met β 2-agonisten kan ernstige hypokaliëmie veroorzaken. Bijzondere voorzorgen zijn vereist in geval van een ernstige astma-aanval wegens de mogelijke toename van het risico op hypoxie. Het hypokaliëmisches effect kan versterkt worden door een combinatietherapie met xantinderivaten, steroïden en diuretica. In dergelijke gevallen wordt aanbevolen de serumconcentraties van kalium te controleren.

Zoals voor alle andere vormen van inhalatietherapie is er een gevaar voor het optreden van paradoxale bronchospasmen. Als dit voorkomt, dient de behandeling onmiddellijk te worden gestaakt en alternatieve therapie te worden begonnen (zie rubriek 4.8).

Dit geneesmiddel bevat lactose monohydrate (minder dan 500 microgram per afgeleverde dosis). Deze hoeveelheid zal normaal geen probleem zijn bij patiënten met een lactose intolerantie. Patiënten met zeldzame erfelijke ziekten zoals galactose-intolerantie, algehele lactasedeficiëntie of glucose-galactose malabsorptie mogen dit geneesmiddel niet nemen.

Formagal mag niet worden gebruikt in combinatie met een andere langwerkende β 2-agonist.”

Formagal is niet volledig identiek met andere formoterol-bevattende inhalators. Daarom mogen patiënten niet zonder medisch toezicht overgaan van andere formoterol-bevattende preparaten naar Formagal.

Anti-Doping:

Gebruik van Formagal kan positieve resultaten opleveren bij dopingcontroles.

Incorrecte toedieningswijze

Er zijn meldingen van patiënten die verkeerdelijk formoterol capsules hebben ingeslikt in plaats van ze in het inhalatieapparaat te plaatsen. De meerderheid van deze ingesties was niet geassocieerd met bijwerkingen.

Zorgverleners moeten de patiënt aanleren hoe het product correct te gebruiken (zie sectie 4.2). Als een patiënt die Formoterol werd voorgeschreven geen ademhalingsverbetering ervaart, moet de zorgverlener de patiënt vragen hoe die het gebruikt.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Er is geen onderzoek naar interacties uitgevoerd.

Gelijktijdig gebruik van andere sympathomimetica zoals andere β 2-agonisten of efedrine, kunnen de ongewenste effecten van formoterol versterken en kan een titratie van de dosis vereisen.

Gelijktijdig gebruik van xanthinderivaten, steroïden of diuretica zoals thiazides en lisdiuretica, kunnen het zeldzaam hypokaliëmisches effect van β -2-adrenoreceptor agonisten versterken. Hypokaliëmie kan op zijn beurt het risico op aritmie versterken bij patiënten die met digitalis glycosiden worden behandeld (zie rubriek 4.4).

Er bestaat een theoretisch risico dat gelijktijdige behandeling met andere geneesmiddelen waarvan geweten is dat ze het QTc interval kunnen verlengen, aanleiding kan geven tot een farmacodynamische interactie met formoterol en het mogelijke risico op ventriculaire arritmieën kan doen toenemen. Voorbeelden van dergelijke geneesmiddelen omvatten bepaalde antihistaminica (vb. terfenadine, astemizol, mizolastine), bepaalde antiaritmica (vb. kinidine, disopyramide, procaïnamide), erythromycine en tricyclische antidepressiva.

Er is een verhoogd risico op aritmieën bij patiënten die tegelijk anesthesie met gehalogeneerde koolwaterstoffen krijgen.

De bronchusverwijdende effecten van formoterol kunnen worden versterkt door anticholinergica.

β -blockers kunnen het effect van formoterol verzwakken of inhiberen. Formoterol mag daarom niet gelijktijdig met β -blockers (inclusief oogdruppels) worden gebruikt tenzij er dwingende redenen voor zijn.

Formoterol moet voorzichtig worden gebruikt bij patiënten onder MAO-remmers of tricyclische antidepressiva, wegens mogelijke versterking van de cardiovasculaire effecten van β -2-adrenoreceptor agonisten.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er zijn geen adequate gegevens over het gebruik van formoterol bij zwangere vrouwen. Bij dieren veroorzaakte formoterol abortus, een vermindering van de postnatale overleving en van het geboortegewicht. Dit heeft zich voorgedaan met systemische doses die veel hoger zijn dan de klinisch gebruikte dosis van Formagal. Een behandeling met Formagal mag in overweging genomen worden op elk moment van de zwangerschap wanneer het nodig is om de astma te controleren en als het verwachte voordeel voor de moeder groter is dan het mogelijk risico voor de foetus. Het potentieel risico voor mensen is onbekend.

Borstvoeding

Het is niet bekend of formoterol in moedermelk terechtkomt. Kleine hoeveelheden formoterol zijn gedetecteerd in de melk van zogende ratten. Het gebruik van Formagal bij vrouwen die borstvoeding geven mag enkel overwogen worden als het verwachte voordeel voor de moeder groter is dan het mogelijk risico voor de pasgeborene.

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

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

4.8 Bijwerkingen

De meest voorkomende bijwerkingen van een behandeling met β_2 -agonisten, zoals tremor en palpities, zijn mild en verdwijnen na enkele dagen van behandeling. De bijwerkingen die geassocieerd worden met formoterol, worden hieronder weergegeven, gerangschikt volgens systeem/orgaanklasse en frequentie. De frequenties zijn als volgt gerangschikt: zeer vaak ($\geq 1/10$), vaak ($\geq 1/100$ tot $< 1/10$), soms ($\geq 1/1.000$ tot $< 1/100$), zelden ($\geq 1/10.000$ tot $< 1/1.000$) en zeer zelden ($< 1/10.000$).

Immuunsysteemaandoeningen	Zelden	Overgevoeligheidsreacties, b.v. bronchospasmen, exantheema, urticaria, pruritus, angioneurotisch oedeem, perifeer oedeem
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	Zelden	Hypokaliëmie
	Zeer zelden	Hyperglycemie
Psychische stoornissen	Soms	Agitatie, rusteloosheid, slaapstoornissen, angst, zenuwachtigheid en hyperexcitatie
Zenuwstelselaandoeningen	Vaak	Hoofdpijn, tremor
	Zeer zelden	Smaakstoornissen, duizeligheid
Hartaandoeningen	Vaak	Palpities
	Soms	Tachycardie
	Zelden	Hartaritmieën, b.v. voorkamerfibrillatie, supraventriculaire tachycardie, extrasystoles.
	Zeer zelden	Angina pectoris, verlenging van het QTc-interval.
Bloedvataandoeningen	Zeer zelden	Bloeddrukschommelingen
Ademhalingsstelsel, borstkas- en mediastinumaandoeningen	Soms	Keel irritatie
Maagdarmsstelselaandoeningen	Soms	Irritatie van de mond
	Zelden	Nausea
Skeletspierstelsel- en bindweefselstoornissen	Soms	Spierkrampen, myalgie

Zoals met alle inhalatie-therapieën kan zeer zelden een paradoxaal bronchospasme voorkomen (zie rubriek 4.4).

Een behandeling met β_2 -agonisten kan leiden tot een verhoogde bloedspiegel van insuline, vrije vetzuren, glycerol en ketonlichamen.

Lactosemonohydraat bevat kleine hoeveelheden melkeiwitten en kan daardoor allergische reacties 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 nationale meldsysteem.

België

Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten

www.fagg.be

Afdeling Vigilantie:

Website: www.eenbijwerkingmelden.be

e-mail: adr@fagg-afmps.be

4.9 Overdosering

Er is beperkte klinische ervaring over de aanpak bij overdosering.

Een overdosis formoterol kan effecten veroorzaken die typisch zijn voor β -2-adrenoreceptor agonisten zoals hoofdpijn, tremor, metabole acidose, slaperigheid, palpitaties. In geïsoleerde gevallen werden volgende symptomen gemeld: tachycardie, aritmie, misselijkheid en braken, verlengd QTc-interval, hypokaliëmie en hyperglycemie.

Behandeling van een overdosis: Ondersteunende en symptomatische behandeling is aanbevolen. In ernstige gevallen is ziekenhuisopname aangewezen.

Gebruik van cardioselectieve β -blockers kan worden overwogen mits men zeer goed voorbereid is op een eventueel bronchospasme. De serumconcentratie van kalium moet worden gevolgd en in geval van een gemeten hypokaliëmie moet kaliumsubstitutie worden overwogen.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Adrenergica, inhalatiemedicijnen; Selectieve β -2-adrenoreceptor agonisten, ATC code: R03AC13

Het actieve bestanddeel in Formagal, formoterol is een efficiënte β -2-agonist die een selectief effect heeft op β -2 receptoren in gladde spieren. Het heeft een sterk bronchodilaterend effect dat binnen 1 tot 3 minuten optreedt en 12 uur na de inhalatie nog significant is. Bij therapeutische dosering zijn de cardiovasculaire bijwerkingen van formoterol doorgaans mild en slechts sporadisch.

Formoterol blokkeert de vrijmaking van histamine en leukotriënen uit passief gesensitiseerde mastcellen in de longen. Dierstudies hebben aangetoond dat formoterol ontstekingsremmende effecten heeft zoals een inhiberend effect op oedeem en clustering van ontstekingscellen.

Bij mensen inhibeert dit geneesmiddel bronchospasme veroorzaakt door allergenen, inspanning, koude lucht, histamine of methacholine.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Ongeveer 90 % van de geïnhaleerde dosis wordt ingeslikt en geabsorbeerd uit het maagdarmkanaal. Dat betekent dat de farmacokinetiek van de orale dosis ook ruimschoots opgaat voor de geïnhaleerde dosis.

Oraal toegediend formoterol fumarate dihydraat wordt tot doses van 300 microgram vlot geabsorbeerd uit het maag-darmkanaal. De plasmaconcentratie onveranderde substantie piekt in 0,5 tot 1 uur. Minstens 65% van een orale dosis van 80 microgram wordt geabsorbeerd.

De farmacokinetiek van formoterol is lineair in het bestudeerde dosisbereik (20-300 microgram oraal). Herhaalde orale toediening (40-160 microgram/dag) is niet cumulatief.

Plasmawaarden van het actieve bestanddeel na geïnhalerde therapeutische formoterol doses lagen onder de detectiedrempel. Metingen van urine-excretie wijzen op snelle absorptie van formoterol. De excretiesnelheid piekt binnen 1 tot 2 uur na inhalatie van een dosis van 12 tot 96 microgram.

Cumulatieve excretie van formoterol in de urine heeft aangetoond dat de hoeveelheid geabsorbeerd formoterol dosisafhankelijk stijgt bij inhalatiepoederdoses van 12 tot 24 microgram of bij doses van 12 tot 96 microgram van twee inhalatie-aerosols met verschillende samenstellingen.

Distributie

Eenzestig tot vierenzestig procent formoterol bindt aan plasmaeiwitten (34 % voornamelijk aan albumine). Formoterol plasmawaarden verzadigen de bindingsplaatsen niet bij therapeutische dosering.

Biotransformatie

Formoterol wordt voornamelijk door directe glucuronidatie geëlimineerd. Glucuronidatie via O-demethylering is een ander metabool pad.

Eliminatie

Eliminatie van formoterol uit de circulatie lijkt in meerdere fasen te verlopen; de schijnbare halfwaardetijd hangt af van het beschouwde tijdsinterval. Op basis van gemeten plasma- of bloedwaarden 6, 8 of 12 uur na orale toediening bedroeg de halfwaardetijd ongeveer 2-3 uur. Op basis van urine-excretiewaarden 3 tot 16 uur na inhalatie bedroeg de halfwaardetijd ongeveer 5 uur.

Formoterol en zijn metabolieten worden volledig geëlimineerd; 2/3 van de orale dosis wordt uitgescheiden in de urine en 1/3 in de feces. Na een inhalatiedosis komt ongeveer 6-9 procent van de dosis onveranderd in de urine terecht. De nierklaring van formoterol is 150 ml/min.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

De effecten van formoterol die in toxiciteitsstudies bij ratten en honden zijn waargenomen betroffen voornamelijk het cardiovasculair stelsel en bestonden uit hyperemie, tachycardie, aritmieën en myocardlesies. Deze effecten zijn bekende farmacologische verschijnselen die na toediening van hoge doses β -2-adrenoreceptor agonisten worden waargenomen.

Bij mannelijke ratten werd een ietwat verminderde fertiliteit waargenomen bij hoge systemische blootstelling aan formoterol.

Er zijn geen gentoxische effecten van formoterol vastgesteld in *in vitro* of *in vivo* testen. Bij ratten en muizen is een licht gestegen incidentie van benigne uteriene leiomyomen waargenomen. Dit effect wordt bij knaagdieren na lange blootstelling aan hoge doses β -2-adrenoreceptor agonisten als een klasse-effect beschouwd.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Lactose

Lactosemonohydraat

Hypromellose

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 25° C.

Bewaar in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen vocht.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

HDPE fles gesloten met een polypropreen schroefdop, bevat droogmiddel (silicagel).

Fles met 60 harde capsules + 1 inhalator

Fles met 2 x 60 harde capsules + 2 inhalators

Fles met 3 x 60 harde capsules + 3 inhalators

Fles met 4 x 60 harde capsules + 4 inhalators

De inhalator is gemaakt van plastic onderdelen.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Geen speciale vereisten (zie sectie 4.2 (Dosering en wijze van toediening)).

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient in overeenstemming met lokale voorschriften te worden vernietigd.

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

Laboratoires SMB N.V.

Herdersliedstraat 26-28

1080 Brussel

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

BE367796

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 22/04/2010

Datum van laatste hernieuwing: 12/10/2011

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Datum van de laatste goedkeuring van de SKP: 08/2025

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het FAGG:
www.afmps.be