

## SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

### 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Novolizer Formoterol<sup>®</sup> 12 microgram, inhalatiepoeder.

### 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Een afgemeten dosis bevat 12 microgram formoterolfumaraatdihydraat (overeenkomend met een afgegeven dosis uit het mondstuk van 10,2 microgram formoterolfumaraatdihydraat, equivalent aan 8,36 microgram formoterol).

Voor een volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

### 3. FARMACEUTISCHE VORM

Inhalatiepoeder.

Wit poeder.

### 4. KLINISCHE GEGEVENS

#### 4.1 Therapeutische indicaties

Novolizer Formoterol 6 microgram is geïndiceerd bij volwassenen, adolescenten en kinderen van 6 tot 12 jaar.

Novolizer Formoterol 12 microgram is geïndiceerd voor langdurige symptomatische behandeling van persistente, matige tot ernstig astma bij patiënten die regelmatig een behandeling met langwerkende  $\beta_2$  agonisten nodig hebben in combinatie met een geïnhaleerde anti-inflammatoire therapie (met of zonder orale glucocorticosteroiden).

De behandeling met glucocorticosteroiden moet op een regelmatige basis worden voortgezet.

Novolizer Formoterol 12 microgram is eveneens geïndiceerd voor de verlichting van broncho-obstructieve symptomen bij patiënten met COPD (Chronic Obstructive Pulmonary Disease) die een langwerkende luchtwegverwijdende behandeling nodig hebben.

#### 4.2 Dosering en wijze van toediening

Uitsluitend ter inhalatie.

Het gebruik van hogere doses dan normaal nodig is voor een individuele patiënt op meer dan 2 dagen per week, is een teken van suboptimale controle van de ziekte en de onderhoudsbehandeling dient te worden herbeoordeeld.

#### Dosering

#### ***Astma:***

**Volwassenen (inclusief ouderen) en adolescenten ouder dan 12 jaar:**

Gebruikelijke onderhoudsbehandeling:

1 inhalatie (12 microgram) die tweemaal dag moeten worden geïnhaleerd. Voor een ernstigere ziekte-toestand kan deze dosering worden verhoogd tot 2 inhalaties (24 microgram) die tweemaal dag moeten worden geïnhaleerd.

De maximale dagelijkse dosis is 4 inhalaties (2 inhalaties tweemaal per dag geïnhaleerd), overeenkomend met 48 microgram.

#### Pediatrische patiënten

##### **Kinderen van 6 jaar en ouder:**

Gebruikelijke onderhoudsbehandeling:

1 inhalatie (12 microgram) die tweemaal dag moeten worden geïnhaleerd. Voor een ernstigere ziekte-toestand kan deze dosering worden verhoogd tot 2 inhalaties (24 microgram) die tweemaal dag moeten worden geïnhaleerd, maar uitsluitend na beoordeling door een arts.

De gebruikelijke dosering dient niet meer dan 2 inhalaties (24 microgram) per dag te zijn. Echter, af en toe is tot een maximale dosering van 4 inhalaties (overeenkomend met 48 microgram) binnen 24 uur toegestaan.

##### **Kinderen jonger dan 6 jaar:**

Novolizer Formoterol wordt niet aanbevolen voor gebruik door kinderen jonger dan 6 jaar omdat er onvoldoende ervaring is met deze leeftijdsgroep.

#### **COPD:**

##### **Volwassenen (inclusief ouderen) en adolescenten ouder dan 12 jaar:**

Gebruikelijke dosering: 1 inhalatie (12 microgram) tweemaal daags.

De gebruikelijke dosering dient niet meer dan 2 inhalaties (24 microgram) per dag te zijn.

Zonodig mogen extra inhalaties worden genomen om klachten te verlichten. Deze inhalaties komen bovenop de voorgeschreven gebruikelijke behandeling. In totaal (gebruikelijk en 'zonodig') mogen maximaal 4 inhalaties (48 microgram) per dag worden gebruikt. Per keer dient niet meer dan 2 inhalaties te worden genomen.

Het gebruik van formoterol is geïndiceerd voor patiënten die geïnhaleerde corticosteroïden gebruiken en waarbij naast de geïnhaleerde corticosteroïden verdere regelmatige symptomatische behandeling van astma nodig is.

Ofschoon de werking van formoterol snel intreedt, dienen langwerkende geïnhaleerde bronchodilatoren (zoals formoterol) uitsluitend te worden gebruikt als onderhoudsbehandeling met bronchodilatoren.

Formoterol is niet bestemd om acute astma-aanvallen te verlichten. In geval van een acute aanval dient een kortwerkende  $\beta_2$ -agonist te worden gebruikt.

Patiënten moeten worden aanbevolen om niet te stoppen met hun steroïd behandeling of deze te veranderen wanneer gestart wordt met Novolizer Formoterol.

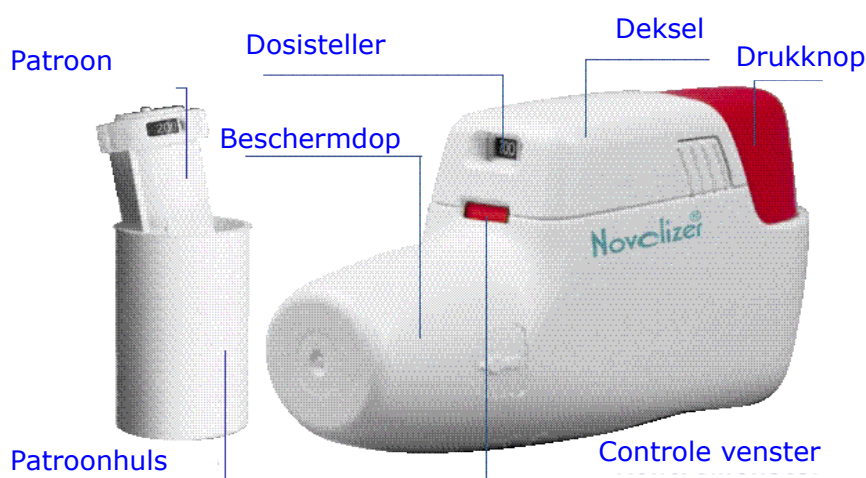
**Ouderen en patiënten met nier- of leverfunctiestoornissen:**

Bij ouderen, of bij patiënten met nier- of leverfunctiestoornissen die de aanbevolen normale doses gebruiken is geen dosisaanpassing noodzakelijk (zie rubriek 4.4, Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik).

**Wijze van toediening:**

Om ervoor te zorgen dat de werkzame stof de beoogde plaats van werking optimaal bereikt is het noodzakelijk om gelijkmatig, diep en zo snel als mogelijk te inhaleren (tot de maximale inhalatiediepte). Een duidelijk hoorbare klik en een kleurverandering in het controlevenster van groen naar rood geeft aan dat de inhalatie correct wordt uitgevoerd. Indien de klik niet wordt gehoord of indien er geen kleurverandering in het controlevenster wordt waargenomen dient de inhalatie te worden herhaald. Het doseermechanisme blijft geblokkeerd tot de inhalatie correct wordt uitgevoerd.

## Gebruik en bediening van de Novolizer



### Navulling

1. Druk de geribbelde oppervlakken aan beide zijden van het deksel zachtjes samen, schuif het deksel naar voren en til deze op.
2. Verwijder de beschermende aluminiumfolie van de patroonhuls en neem de nieuwe patroon uit de huls.
3. Plaats de patroon in de Novolizer met de dosisteller naar het mondstuk gericht.
4. Zet het deksel weer van bovenaf terug in de zijgeleiders en duw hem gelijkmatig in de richting van de drukknoop tot hij op zijn plaats klikt. De patroon kan in de Novolizer blijven tot hij opgebruikt is, of tot 6 maanden na plaatsing.

*Let op:* de patronen van Novolizer Formoterol 12 microgram mogen alleen worden gebruikt in de Novolizer poederinhalator.

### Gebruik:

1. Sta of zit tijdens het inhaleren, indien mogelijk. Houd de Novolizer tijdens het gebruik altijd horizontaal. Verwijder eerst de beschermdop.
2. Druk de gekleurde drukknoop helemaal naar beneden. U hoort een luide dubbele klik en de kleur van het controlevenster (het onderste) verandert van rood naar groen. Laat de gekleurde drukknoop weer los. De kleur groen in het venster geeft aan dat de Novolizer gereed is voor gebruik.
3. Adem zo diep mogelijk uit (maar niet in de poederinhalator).
4. Plaats de lippen rond het mondstuk. Adem het poeder langzaam, diep en zo snel mogelijk in (tot de maximale inademing). Tijdens de inademing moet u een luide klik horen, die aangeeft dat de inhalatie correct wordt uitgevoerd. Houd de adem enkele seconden in en ga dan door met normaal ademhalen.

*Let op:* als de patiënt meer dan 1 inhalatie per keer moet nemen, dienen stap 2-4 te worden herhaald.

5. Plaats de beschermdop weer op het mondstuk - de doseringsprocedure is nu voltooid.
6. Het getal in het bovenste venster geeft een indicatie van het aantal resterende inhalaties.

*Let op:* De gekleurde drukknoop mag alleen vlak voor de inhalatie worden ingedrukt.

Per vergissing twee keer inhaleren is niet mogelijk met de Novolizer. Het klikgeluid en de kleur in het controlevenster geven aan dat de inhalatie correct wordt uitgevoerd. Als de kleur van het

controlevenster niet verandert, moet de inhalatie worden herhaald. Als de patiënt er na verscheidene pogingen niet in slaagt de inhalatie correct uit te voeren, moet hij/zij een arts raadplegen.

### **Reiniging:**

De Novolizer dient regelmatig te worden gereinigd, maar ten minste bij elke keer dat de patroon wordt vervangen. In de bijgevoegde bijsluiter staan instructies voor de reiniging van het apparaat.

Let op: Om ervoor te zorgen dat de inhalator correct wordt toegepast, moeten patiënten gedetailleerde instructies krijgen met betrekking tot het gebruik van het apparaat. Kinderen mogen dit product alleen gebruiken onder toezicht van een volwassene.

### **4.3 Contra-indicaties**

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor de hulpstof (lactose).

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

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

Astmatische patiënten die met langwerkende  $\beta_2$ -agonisten behandeld moeten worden, dienen tevens optimale anti-inflammatoire onderhoudstherapie met corticosteroïden te krijgen. Aan patiënten moet worden geadviseerd dat zij doorgaan met het gebruik van hun anti-inflammatoire behandeling en dat de dosis van de anti-inflammatoire behandeling, zonder medisch advies, niet mag worden verlaagd, ook wanneer de symptomen verbeteren. Wanneer de symptomen persisteren of verslechteren of wanneer het aantal doses van de  $\beta_2$ -agonisten dat nodig is om de symptomen te onderdrukken toeneemt, wijst dit gewoonlijk op een verslechtering van de onderliggende aandoening. Men dient patiënten dan te vertellen dat zij hun arts raadplegen om hun astma en de behandeling ervan opnieuw te laten beoordelen.

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

Tijdens de behandeling met Novolizer Formoterol 12 microgram kunnen mogelijk ernstige, astma gerelateerde bijwerkingen en exacerbaties optreden. Patiënten worden geadviseerd om de behandeling te vervolgen, maar tevens medisch advies in te winnen wanneer de astma symptomen niet onder controle komen of verslechteren na het starten Novolizer Formoterol 12 microgram.

Wanneer de astma symptomen eenmaal onder controle zijn, kan overwogen worden om de dosis van Novolizer 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 Novolizer Formoterol 12 microgram dient te worden gebruikt.

Formoterol mag uitsluitend worden gebruikt door patiënten die behandeling met langwerkende bronchodilatoren behoeven (zie rubriek 4.1) en niet als alternatief voor kortwerkende  $\beta_2$ -agonisten in geval van een acute aanval. In geval van een acute aanval dient een kortwerkende  $\beta_2$ -agonist te worden gebruikt.

De maximale dagelijkse dosis mag niet worden overschreden. De lange-termijn veiligheid van regelmatige behandeling met meer dan 4 inhalaties per dag bij volwassenen met astma, 2 inhalaties per dag bij kinderen met astma en 2 inhalaties per dag bij patiënten met COPD werd niet nagegaan.

Frequente behoefte aan medicatie voor de preventie van inspanninggeïnduceerde bronchoconstrictie kan een teken zijn van suboptimale astmacontrole en vereist een herbeoordeling van de astmabehandeling en een evaluatie van de therapietrouw. Als de patiënt ondanks een adequate onderhoudsbehandeling (bijv. corticosteroïden en langwerkende  $\beta_2$ -agonisten) wekelijks meerdere keren profylactische behandeling voor inspanninggeïnduceerde bronchoconstrictie nodig heeft, dient de totale astmabehandeling opnieuw door een specialist te worden beoordeeld.

Voorzichtigheid is geboden bij de behandeling van patiënten met thyrotoxicose, feochromocytroom, hypertrofische obstructieve cardiomyopathie, idiopathische subvalvulaire aortastenose, ernstige hypertensie, aneurysma of andere ernstige cardiovasculaire stoornissen, zoals ischemische hartziekte, hartaritmieën, in het bijzondere derdegraads atrioventriculair blok of ernstig hartfalen. Een aanpassing van de dosis formoterol kan worden overwogen.

Formoterol kan verlenging van het QT<sub>c</sub>-interval induceren. Voorzichtigheid is geboden bij de behandeling van patiënten met een verlengd QT<sub>c</sub>-interval (zie rubriek 4.5).

Vanwege de hyperglykemische effecten van  $\beta_2$ -agonisten wordt voor diabetische patiënten in het begin additionele bloedglucosemonitoring aanbevolen.

Behandeling met een  $\beta_2$ -agonist kan leiden tot potentieel ernstige hypokaliëmie. Derhalve wordt voorzichtigheid aanbevolen bij acuut ernstig astma, omdat het geassocieerde risico kan worden verhoogd door hypoxie. Het hypokaliëmisches effect kan worden versterkt door gelijktijdige behandeling met xanthinederivaten, steroïden en diuretica. Daarom moeten de kaliumspiegels worden gecontroleerd. Speciale voorzichtigheid is geboden wanneer theofylline en formoterol gelijktijdig gebruikt worden bij patiënten met bestaande hartziekte.

Evenals bij andere inhalatietherapie is er een risico van paradoxale bronchospasmen. Wanneer dit optreedt, merkt de patiënt direct na het doseren meer gepiep en kortademigheid. Dit dient meteen te worden behandeld met een snelwerkende geïnhaleerde bronchodilator. Het gebruik van Novolizer Formoterol dient onmiddellijk te worden stopgezet, de patiënt worden beoordeeld en, indien nodig, moet een andere behandeling worden ingesteld.

Novolizer Formoterol 12 microgram bevat 11,488 mg lactose per enkele dosis. Deze hoeveelheid geeft gewoonlijk geen problemen bij mensen die lactose-intolerant zijn. Lactose kan kleine hoeveelheden melkeiwit bevatten.

#### Pediatrische patiënten

Kinderen tot de leeftijd van 6 jaar mogen niet met formoterol worden behandeld, omdat er onvoldoende ervaring is met deze leeftijdsgroep.

Het is niet bekend of een verminderde lever- of nierfunctie invloed heeft op de farmacokinetiek van formoterol en op de farmacokinetiek bij ouderen. Omdat formoterol primair via metabolisme wordt geëlimineerd, is bij patiënten met ernstige levercirrose een verhoogde spiegel van formoterol te verwachten.

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

Er zijn geen specifieke interactiestudies met Novolizer Formoterol gedaan.

Gelijktijdige behandeling met andere sympathicomimetische stoffen, zoals  $\beta_2$ -agonisten of efedrine, kan de ongewenste effecten van formoterol versterken en het kan nodig zijn de dosis daaraan aan te passen.

Gelijktijdige behandeling met xanthinederivaten, steroïden of diuretica, zoals thiazidediuretica en lisdiuretica, kan een mogelijk hypokaliëmisches effect van  $\beta_2$ -agonisten versterken. Hypokaliëmie kan de gevoeligheid voor aritmie verhogen bij patiënten die met digitalisglycosiden worden behandeld.

Gelijktijdige behandeling met corticosteroiden kan de hyperglykemische effecten doen toenemen.

Er is een theoretisch risico dat gelijktijdige behandeling met andere geneesmiddelen waarvan bekend is dat deze het QTc-interval verlengen een farmacodynamische interactie met formoterol doen toenemen en het mogelijke risico van ventriculaire aritmieën vergroten. Voorbeelden van dergelijke geneesmiddelen zijn bepaalde antihistaminica (bijv. terfenadine, astemizol, misolastine), bepaalde anti-aritmica (bijv. kinidine, disopyramide, procaïnamide), fenothiazinen, erythromycine en tricyclische antidepressiva.

Toediening van formoterol aan patiënten die met een monoamino-oxidaseremmer worden behandeld (*of in de laatste 14 dagen hiermee zijn behandeld*) of worden behandeld met tricyclische antidepressiva dient met voorzichtigheid plaats te vinden, omdat de werking van  $\beta_2$ -adrenerge stimulantia op het cardiovasculaire systeem kan zijn versterkt.

Tevens kunnen L-dopa, L-thyroxine, oxytocine en alcohol de cardiale tolerantie ten opzichte  $\beta_2$ -sympathomimetica verslechteren.

Er is een verhoogd risico op aritmie bij patiënten die gelijktijdig anesthesie krijgen met gehalogeneerde koolwaterstoffen.

Bèta-adrenerge blokkers kunnen het effect van formoterol afzwakken of onderdrukken. Formoterol mag daarom niet tezamen met bèta-adrenerge blokkers (inclusief oogdruppels) worden gegeven, tenzij daar dwingende redenen voor bestaan.

#### 4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

##### Vruchtbaarheid:

Er zijn slechts beperkte gegevens betreffende de vruchtbaarheid (zie rubriek 5.3). Bij studies bij de voortplanting bij de rat werd geen alteratie van de vruchtbaarheid vastgesteld bij orale inname van dosis to 3mg/kg (ongeveer 1000 maal de dagelijks aanbevolen dosering van 24  $\mu$ g bij de mens op basis van mg/m<sup>2</sup>

##### Zwangerschap

Er zijn geen adequate gegevens over het gebruik van formoterol bij zwangere vrouwen. In dierexperimenteel onderzoek heeft formoterol implantatie verliezen evenals verminderde vroege postnatale overleving en verminderd geboortegewicht veroorzaakt. De effecten resulteerden wel na gebruik van aanzienlijk hogere doseringen dan bij klinisch gebruik van formoterol. Behandeling met formoterol kan in alle stadia van de zwangerschap overwogen worden als dat nodig is om astma onder controle te krijgen, 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 moedermelk overgaat. Bij ratten zijn kleine hoeveelheden formoterol teruggevonden in de moedermelk. Toediening van formoterol aan vrouwen die borstvoeding geven moet alleen worden overwogen als de verwachte voordelen voor de moeder groter zijn dan het mogelijke risico voor het kind.

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

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

### **4.8 Bijwerkingen**

De meest gemelde bijwerkingen van behandeling met  $\beta_2$ -agonisten, zoals tremor en hartkloppingen, zijn licht en verdwijnen na een paar dagen behandeling.

Bijwerkingen die geassocieerd zijn met formoterol worden hieronder per orgaansysteem en frequentie weergegeven. De frequenties zijn als volgt gedefinieerd:

Zeer vaak (> 1/10); Vaak (> 1/100 tot <1/10); Soms (> 1/1000, <1/100); Zelden (> 1/10000, <1/1000); Zeer zelden (<1/10000); Niet bekend (kan niet worden geschat op basis van de beschikbare gegevens)

OrgaanSysteem	Frequentie	Bijwerking
Immuunsysteemaandoeningen	Zelden	Overgevoeligheidsreacties, zoals bronchospasme, exantheem, urticaria, pruritus, angio-oedeem
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	Zelden	Hypokaliëmie/ Hyperkaliëmie
	Zeer zelden	Hyperglycaemie
Psychische stoornissen	Soms	Agitatie, rusteloosheid, slaapstoornissen
Zenuwstelselaandoeningen	Vaak	Hoofdpijn, tremor
	Zelden	Nervositeit
	Zeer zelden	Smaakstoornis, duizeligheid
Hartaandoeningen	Vaak	Hartkloppingen
	Soms	Tachycardie
	Zelden	Hartritmestoornissen, b.v. atriumfibrileren, supraventriculaire tachycardie, extrasystolesn
	Zeer zelden	Angina pectoris, verlenging van QTc-interval
Bloedvataandoeningen	Zeer zelden	Variaties in bloeddruk
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	Soms	orofaryngeale irritatie
Maagdarmstelselaandoeningen	Zelden	Misselijkheid



OrgaanSysteem	Frequentie	Bijwerking
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen	Soms	Spierkrampen

Evenals bij andere inhalatietherapie kunnen in zeldzame gevallen paradoxale bronchospasmen optreden.

Behandeling met  $\beta_2$ -agonisten kan leiden tot een verhoging van de bloedspiegel van insuline, vrije vetzuren, glycerol en ketonlichamen.

#### **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 worden verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten, Afdeling Vigilantie, EUROSTATION II, Victor Hortaplein, 40/40, B-1060 Brussel. Website: [www.fagg.be](http://www.fagg.be). E-mail: [adversedrugreactions@fagg-afmps.be](mailto:adversedrugreactions@fagg-afmps.be)

In Luxemburg via la Direction de la Santé - Division de la Pharmacie et des Médicaments (DPM) Allée Marconi – Villa Louvigny – L-2120 – Luxembourg

Website: <http://www.ms.public.lu/fr/activites/pharmacie-medicament/index.html>.

#### **4.9 Overdosering**

Er is beperkte klinische ervaring met de behandeling van overdosering. Het is aannemelijk dat een overdosis leidt tot effecten die kenmerkend zijn voor  $\beta_2$ -agonisten: tremor, hoofdpijn, hartkloppingen. Symptomen die in geïsoleerde gevallen zijn gemeld, zijn tachycardie, hyperglykemie, hypokaliëmie, verlengd QT<sub>c</sub>-interval, aritmie, misselijkheid en braken. Ondersteunende en symptomatische behandeling is aangewezen.

Het gebruik van cardioselectieve bètablokkers kan worden overwogen, maar uitsluitend met uiterste voorzichtigheid, omdat behandeling met  $\beta$ -blokkers bronchospasmen kan uitlokken. Het serumkalium moet worden gemonitord.

### **5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN**

#### **5.1 Farmacodynamische eigenschappen**

Farmacotherapeutische categorie: selectieve  $\beta_2$ -agonist, formoterol.

ATC code: R03AC13

Formoterol is een selectieve  $\beta_2$ -adrenoreceptoragonist die relaxatie van de bronchiale gladde spieren bewerkstelligt. Formoterol heeft dan ook een bronchusverwijdend effect bij patiënten met reversibele luchtwegobstructie. Het bronchusverwijdende effect begint snel, binnen 1- 3 minuten na inhalatie, en heeft na een enkelvoudige dosis gemiddeld een duur van 12 uur.

## 5.2 Farmacokinetische eigenschappen

### *Absorptie:*

Geïnhaleerde formoterol wordt snel geabsorbeerd. De piekplasmaconcentratie wordt ongeveer 10 minuten na inhalatie bereikt.

Uit klinische studies valt af te leiden dat de longdepositie van formoterol na inhalatie via de Novolizer binnen de range ligt van andere inhalatieproducten die formoterol bevatten.

### *Distributie en metabolisme:*

De plasma-eiwitbinding is ongeveer 50%.

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

### *Eliminatie:*

Het grootste deel van de dosis formoterol wordt via metabolisme geëlimineerd. Na inhalatie met een vergelijkbaar inhalatieapparaat werd 8 - 13% van de afgegeven dosis formoterol ongemetaboliseerd in de urine uitgescheiden. Ongeveer 20% van een intraveneuze dosis wordt onveranderd in de urine uitgescheiden. De terminale halfwaardetijd na inhalatie is naar schatting 8 uur.

## 5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

In toxiciteitstudies met formoterol werden bij ratten en honden hoofdzakelijk effecten op het cardiovasculaire systeem gezien. Deze effecten bestonden uit hyperemie, tachycardie, aritmieën en myocardiale laesies. Dit zijn bekende farmacologische manifestaties van toediening van hoge doses  $\beta_2$ -agonisten.

In dierstudies heeft formoterol innestelingsverlies veroorzaakt en tevens verminderde vroege postnatale overleving en geboortegewicht. De effecten traden op bij aanmerkelijk hogere systemische blootstelling dan de blootstelling die wordt bereikt tijdens klinisch gebruik van formoterol. Een enigszins verminderde fertiliteit bij mannelijke ratten werd gezien na hoge systemische blootstelling aan formoterol.

In in-vitro- en in-vivotests zijn geen genotoxische effecten van formoterol gezien. Bij ratten en muizen was er een geringe verhoging van de incidentie van benigne uteriene leiomyomen. Dit effect wordt als een klasse-effect beschouwd, dat bij knaagdieren optreedt na langdurige blootstelling aan hoge doses  $\beta_2$ -agonisten.

## 6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

### 6.1 Lijst van hulpstoffen

Lactosemonohydraat.

### 6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

### 6.3 Houdbaarheid

#### **Novolizer Formoterol** 12 microgram

Houdbaarheid vóór opening van de verpakking:	3 jaar.
Houdbaarheid na eerste opening van de patroonhuls:	6 maanden.

#### Novolizer (poederinhalator)

Houdbaarheid vóór het eerste gebruik:	4 jaar.
Houdbaarheid tijdens gebruik:	1 jaar.

Let op: Het functioneren van de Novolizer is aangetoond in testen voor 2000 afgemeten doses. Dit aantal afgemeten dosis wordt naar verwachting na een jaar normaal doseren niet overschreden.

### 6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren in de originele verpakking.

Na eerste opening van de patroon: bewaren beneden 25 °C. Beschermd tegen vocht bewaren.

### 6.5 Aard en inhoud van de verpakking

De inhalator (mondstuk) is gemaakt van polyethyleen, de patroon van acrylonitril-butadiëen-styreen (ABS)/polypropyleen.

Verpakkingsgrootten:

1 poederinhalator en 1 patroon (ABS / polypropyleen) met minstens 60 afgemeten doses.

1 poederinhalator en 2 patronen (ABS / polypropyleen) met ieder minstens 60 afgemeten doses.

Navulverpakkingen:

1 patroon (ABS / polypropyleen) met minstens 60 afgemeten doses.

2 patronen (ABS / polypropyleen) met ieder minstens 60 afgemeten doses.

3 patronen (ABS / polypropyleen) met ieder minstens 60 afgemeten doses.

Ziekenhuisverpakkingen:

Verpakking met 10 x (1 poederinhalator en 1 patroon (ABS / polypropyleen) met minstens 60 afgemeten doses.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

### 6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Geen bijzondere vereisten.

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

Mylan EPD bvba/sprl – Terhulpesteenweg, 6A – B-1560 Hoeilaart

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

BE285774

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 30 juni 2006

Datum van hernieuwing van de vergunning:

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

Datum van herziening van de tekst: 06/2018

Datum van goedkeuring van de tekst: 08/2018.