

## SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

### 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Foradil 12 microgram inhalatiepoeder in harde capsules

### 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Actief bestanddeel : ( $\pm$ )-2-hydroxy-5-[(1RS)-1-hydroxy-2-[[[(1RS)-2-(4-methoxyphenyl)-1-methylethyl] amino] ethyl] formanilide fumarate dihydrate (= formoterol fumaraat).

Eén capsule bevat 12 microgram formoterol fumaraat dihydraat (INN: formoterol).

Hulpstof met bekend effect: lactose. Eén capsule bevat 25 mg lactose.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

### 3. FARMACEUTISCHE VORM

Inhalatiepoeder in harde capsules.

### 4. KLINISCHE GEGEVENS

#### 4.1 Therapeutische indicaties

- Profylaxe en behandeling van bronchoconstrictie bij patiënten met astma als aanvullende therapie bij een behandeling met inhalatiecorticosteroïden (zie rubriek 4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik).
- Profylaxe van bronchospasmen veroorzaakt door geïnhaleerde allergenen, koude lucht of inspanning.
- Profylaxe en behandeling van bronchoconstrictie bij chronische obstructieve bronchopneumopathie (COPD), waaronder chronische bronchitis en emfyseem.

#### 4.2 Dosering en wijze van toediening

Voor inhalatie van de inhoud van de capsules bij volwassenen en kinderen vanaf 5 jaar.

Foradil inhalatiepoeder in capsules mag enkel gebruikt worden samen met het afgeleverde Aerolizer apparaat.

Niet meer dan twee capsules achter elkaar inhaleren; voor kinderen zich beperken tot één capsule per inhalatie.

De laagste effectieve dosis van LABA (langwerkende bèta-2-agonist) dient te worden gebruikt.

## **Volwassenen**

### ***Chronische obstructieve bronchopneumopathie (COPD)***

Voor de onderhoudsbehandeling : 1-2 inhalatiecapsules (equivalent met 12-24 microgram formoterol) tweemaal per dag.

### ***Astma***

Voor de onderhoudsbehandeling : 1-2 inhalatiecapsules (equivalent met 12-24 microgram formoterol) tweemaal per dag. Foradil zou alleen mogen voorgeschreven worden als aanvullende therapie bij een behandeling met inhalatiecorticosteroiden.

De maximale aanbevolen onderhoudsdosis is 48 microgram per dag.

Indien nodig, mag men naast de onderhoudsbehandeling nog één of twee inhalatiecapsules supplementair per dag toedienen om de symptomen te verlichten, rekening houdend dat de dagelijkse maximum aanbevolen dosis van 48 microgram niet wordt overschreden. Indien de noodzaak van deze bijkomende dosis echter meer dan occasioneel is (d.w.z. méér dan twee dagen per week) moet de behandeling opnieuw worden geëvalueerd aangezien dit kan wijzen op een verergering van de onderliggende ziekte. Foradil mag niet gebruikt worden voor het verlichten van de acute symptomen van een astma aanval. In geval van een acute aanval, dient een kortwerkende bèta2-agonist te worden gebruikt (zie rubriek 4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik).

### ***Profylaxe van inspanningsgebonden bronchospasmen of vóór blootstelling aan een bekend onvermijdbaar allergeen :***

Eén inhalatiecapsule (12 microgram) 15 minuten voor de blootstelling of inspanning. Bij patiënten met een voorgeschiedenis van ernstige bronchospasmen kunnen twee inhalatiecapsules (24 microgram) nodig zijn als profylaxis.

Bij patiënten met persistent astma, kan het gebruik van Foradil klinisch aangewezen zijn voor de preventie van inspanningsgebonden bronchospasmen of vóór blootstelling aan een bekend onvermijdbaar allergeen, maar de behandeling van astma moet ook een inhalatiecorticosteroid bevatten.

## **Pediatrische patiënten vanaf 5 jaar of ouder**

Aangezien momenteel onvoldoende gegevens beschikbaar zijn, wordt Foradil niet aanbevolen voor kinderen jonger dan 5 jaar.

### ***Astma***

Voor de onderhoudsbehandeling : 1 inhalatiecapsule (12 microgram), tweemaal per dag. Foradil zou alleen mogen voorgeschreven worden als aanvullende therapie bij een behandeling met inhalatiecorticosteroiden.

Voor kinderen van 5 tot 12 jaar, wordt behandeling met een combinatieproduct van een inhalatiecorticosteroid met een langwerkende bèta2-agonist aanbevolen, behalve in gevallen waarbij een afzonderlijk inhalatiecorticosteroid en een langwerkende bèta2-agonist vereist

zijn (zie rubriek 4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen voor gebruik en rubriek 4.8 Bijwerkingen)

De maximale aanbevolen onderhoudsdosis is 24 microgram per dag.

Foradil mag niet gebruikt worden voor het verlichten van de acute symptomen van een astma aanval. In geval van een acute aanval, dient een kortwerkende bèta2-agonist te worden gebruikt (zie rubriek 4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik).

***Profylaxe van inspanningsgebonden bronchospasmen of vóór blootstelling aan een bekend onvermijdbaar allergeen:***

Eén inhalatiecapsule ongeveer 15 minuten voor de blootstelling of de inspanning.

Foradil is niet aangewezen voor kinderen jonger dan 5 jaar.

Bij patiënten met persistent astma, kan het gebruik van Foradil klinisch aangewezen zijn voor de preventie van inspanningsgebonden bronchospasmen of vóór blootstelling aan een bekend onvermijdbaar allergeen, maar de behandeling van astma moet ook een inhalatiecorticosteroid bevatten.

**Volwassenen en kinderen vanaf 5 jaar of ouder**

Aangezien het bronchodilaterend effect van Foradil nog steeds beduidend is 12 uur na de inhalatie, controleert een tweedagelijkse onderhoudsbehandeling in de meeste gevallen de bronchoconstrictie gepaard gaand met chronische aandoeningen zowel overdag als tijdens de nacht.

**Speciale populaties**

*Nierinsufficiëntie*

Foradil is niet bestudeerd bij patiënten met nierinsufficiëntie.

*Leverinsufficiëntie*

Foradil is niet bestudeerd bij patiënten met leverinsufficiëntie.

*Oudere patiënten (ouder dan 65 jaar)*

Er is geen informatie die suggereert dat de dosering bij oudere patiënten anders zou moeten zijn dan bij andere volwassenen.

**4.3 Contra-indicaties**

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

**4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik**

Formoterol, het werkzaam bestanddeel van Foradil, behoort tot de klasse van de langwerkende bèta2-adrenerge agonisten. In een studie met salmeterol, een ander langwerkende bèta2-agonist, werd een hoger overlijdenspercentage te wijten aan astma

waargenomen bij patiënten behandeld met salmeterol (13/13176), ten opzichte van de placebogroep (3/13179).

Er werd geen geschikte studie uitgevoerd om te bepalen of het percentage astma-gerelateerde overlijdens verhoogd is met Foradil.

Hoewel Foradil kan worden gegeven als add-ontherapie als inhalatiecorticosteroiden de astmasymptomen onvoldoende onder controle brengen, mag Foradil niet worden gestart tijdens een acute ernstige exacerbatie van astma of als de patiënt een significante of acute verergering van zijn astma vertoont.

Er kunnen ernstige aan astma gerelateerde bijwerkingen en exacerbaties optreden bij behandeling met Foradil. De patiënten moeten de raad krijgen om de behandeling voort te zetten, maar medisch advies te vragen als de astmasymptomen niet onder controle komen of verergeren na het starten van Foradil.

Wanneer de astmasymptomen eenmaal onder controle zijn, dient te worden overwogen om de dosis LABA geleidelijk te verlagen; het is belangrijk om patiënten regelmatig te controleren terwijl de behandeling wordt afgebouwd.

Foradil mag niet worden gebruikt (en volstaat niet) als eerste behandeling voor astma.

#### ***Aanbevolen dosis***

De Foradil dosis dient gepersonaliseerd te worden volgens de noden van de patiënt en dient de laagst mogelijke dosis te zijn om te voldoen aan het therapeutisch objectief. De dosis mag niet hoger zijn dan de maximale aanbevolen dosis (zie rubriek 4.2 Dosering en wijze van toediening).

#### ***Anti-inflammatoire behandeling***

Bij de behandeling van astmapatiënten, Foradil, een langwerkende bèta2-agonist, enkel gebruiken als aanvullende behandeling voor patiënten die niet voldoende gecontroleerd zijn op een inhalatiecorticosteroid alleen en wiens ziekte-ernst duidelijk opstarten van een behandeling met zowel een inhalatiecorticosteroid als een langwerkende bèta2-agonist vereist.

Voor kinderen van 5 tot 12 jaar, wordt behandeling met een combinatieproduct van een inhalatiecorticosteroid met een langwerkende bèta2-agonist aanbevolen, behalve in gevallen waarbij een afzonderlijk inhalatiecorticosteroid en een langwerkende bèta2-agonist vereist zijn (zie rubriek 4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen voor gebruik en rubriek 4.8 Bijwerkingen).

Foradil mag niet samen met een andere langwerkende bèta2-agonist gebruikt worden.

Bij het voorschrijven van Foradil moet ook de toegediende anti-inflammatoire behandeling geëvalueerd worden. De patiënten moeten geïnformeerd worden dat zij ook na het instellen van een behandeling met Foradil hun anti-inflammatoire therapie onveranderd moeten volgen, zelfs bij verbetering van de symptomen.

Zodra de astmasymptomen onder controle zijn, kan worden overwogen om de dosering van Foradil geleidelijk te verlagen. Het is belangrijk de patiënten regelmatig terug te zien terwijl de behandeling wordt afgebouwd. De laagste doeltreffende dosering van Foradil moet worden gebruikt.

### ***Astma exacerbaties***

Klinische studies met Foradil suggereren een hogere incidentie van ernstige astma exacerbaties bij patiënten op Foradil, in vergelijking met patiënten op placebo, vooral bij patiënten van 5 tot 12 jaar (zie rubriek 4.8 Bijwerkingen).

Als de symptomen persisteren of als het vereiste aantal dosissen Foradil moet verhoogd worden om de symptomen onder controle te houden, wijst dit doorgaans op een verergering van de onderliggende aandoening en moet de astmabehandeling door de arts opnieuw geëvalueerd worden.

Foradil mag niet opgestart worden of de dosis mag niet verhoogd worden tijdens een astma exacerbatie.

Foradil mag niet gebruikt worden om acute astmasymptomen te verlichten. In geval van een acute aanval dient een kortwerkende bèta2-agonist te worden gebruikt. Patiënten moeten worden geïnformeerd onmiddellijk medische behandeling te zoeken indien hun astma plots verslechtert.

Het frequent nodig hebben van medicatie (i.e. profylactische behandeling bijv. corticosteroïden en langwerkende bèta2-agonisten) voor de preventie van inspanningsgebonden broncho-constrictie meerdere malen per week, ongeacht een adequate onderhoudsbehandeling, kan een teken zijn van suboptimale astmacontrole en verrechtvaardigt een herbeoordeling van de astmabehandeling en evaluatie van de therapietrouw.

### ***Begeleidende pathologie***

Een bijzondere zorg en toezicht, met bijzondere nadruk op dosisbeperking, is vereist bij patiënten behandeld met Foradil bij wie zich de volgende aandoeningen kunnen voordoen: ischemische hartaandoening, hartaritmie, vooral atrioventriculair blok van de derde graad, tachyaritmie, ernstig hartfalen, ernstige hartdecompensatie, idiopathische subvalvulaire aortastenose, ernstige hypertensie, aneurysma, feochromocytoom, hypertrofische obstructieve cardiomyopathie, thyrotoxicose, gekende of vermoede verlenging van het QT-interval ( $QTc > 0,44$  sec.; zie ook "Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie").

Wegens het hyperglykemisch effect van bèta2-agonisten, waaronder Foradil, zijn bij patiënten met diabetes bijkomende controles van de glykemie in het bloed aanbevolen.

### ***Hypokaliëmie***

Een behandeling met bèta2-agonisten, waaronder Foradil, kan tot een potentieel ernstige hypokaliëmie leiden. Hypokaliëmie kan de gevoeligheid voor hartaritmieën verhogen.

Bijzondere voorzichtigheid wordt aanbevolen bij ernstig astma aangezien dit effect versterkt kan worden door hypoxie en gelijktijdige behandeling (zie rubriek 4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interacties). Het volgen van de kaliëmie wordt in dergelijke omstandigheden aanbevolen.

### ***Paradoxaal bronchospasme***

Zoals met andere inhalatiebehandelingen moet men rekening houden met mogelijke paradoxale bronchospasmen. In dat geval moet de behandeling onmiddellijk worden stopgezet en moet een alternatieve behandeling worden ingesteld.

De patiënt moet op de hoogte gebracht worden dat bij acute dyspnoe of bij snel toenemende respiratoire problemen, onmiddellijk de arts moet geraadpleegd worden.

Het is belangrijk de patiënt te waarschuwen dat hij de posologie niet zelfstandig mag verhogen.

### ***Incorrecte toedieningswijze***

Er zijn meldingen van patiënten die verkeerdelijk Foradil capsules hebben ingeslikt in plaats van ze in het Aerolizer inhalatieapparaat te plaatsen. De meerderheid van deze ingesties was niet geassocieerd met bijwerkingen. Zorgverleners moeten de patiënt aanleren hoe correct de Aerolizer te gebruiken. Als een patiënt die Foradil werd voorgeschreven geen ademhalingsverbetering ervaart, moet de zorgverlener de patiënt vragen hoe die de Aerolizer gebruikt.

### ***Hulpstoffen***

Dit geneesmiddel bevat lactose (minder van 500 microgram per afgeleverde dosis). Deze hoeveelheid veroorzaakt normaliter geen problemen bij mensen met lactose-intolerantie. Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als galactose-intolerantie, Lapp lactasedeficiëntie of glucosegalactose malabsorptie, dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.

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

Geneesmiddelen zoals kinidine, disopyramide, procaïnamide, fenothiazinen, antihistaminica, macroliden en tricyclische antidepressiva kunnen gepaard gaan met een verlenging van het QT-interval en een toegenomen gevaar voor ventriculaire aritmie (zie rubriek 4.3).

Gelijktijdige toediening van andere sympathomimetica kan de ongewenste effecten van Foradil versterken.

De toediening van Foradil aan patiënten behandeld met inhibitoren van het mono-amino-oxydase of met tricyclische antidepressiva moet met voorzichtigheid gebeuren aangezien deze producten de werking van bèta2-adrenergische stimulantia op het cardiovasculaire stelsel kunnen versterken.

Gelijktijdige behandeling met xanthinederivaten, steroïden of diuretica kan een mogelijk hypokaliëmisches effect van bèta2-agonisten versterken (zie rubriek 4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik). Hypokalemie kan de vatbaarheid voor hartaritmieën verhogen bij patiënten die behandeld worden met digitalisglycosiden.

Er is een verhoogd risico op aritmieën bij patiënten die gelijktijdig anesthetica met gehalogeneerde koolwaterstoffen ontvangen.

De bronchodilaterende effecten van formoterol kunnen versterkt worden door anticholinergica.

Bèta-adrenergische blokkers kunnen het effect van Foradil verminderen of opheffen. Foradil mag daarom niet samen met bèta-adrenergische blokkers worden toegediend (met inbegrip van oogdruppels) tenzij er hiervoor dwingende redenen zijn.

Aangezien formoterol wordt toegediend via inhalatie en de plasmaconcentraties zeer laag zijn bij de therapeutische doses, werd geen studie uitgevoerd met betrekking tot de invloed van voedsel en drank.

## 4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

### Vruchtbaarheid

Er zijn geen gegevens beschikbaar over het effect van Foradil op de menselijke vruchtbaarheid. Een verminderde vruchtbaarheid werd niet waargenomen tijdens studies met mannelijke en vrouwelijke ratten (zie rubriek 5.3).

### Zwangerschap

De veiligheid van Foradil tijdens de zwangerschap en de borstvoeding werd nog niet vastgesteld. In dierexperimenten veroorzaakte formoterol implantatieverliezen en verlaagde vroege postnatale overleving en geboortegewicht. Het gebruik tijdens de zwangerschap moet vermeden worden tenzij er geen veiliger alternatief is. Zoals andere bèta-agonisten, kan formoterol de arbeid afremmen door een relaxerend effect op de gladde spieren van de uterus.

### Borstvoeding

Het is niet bekend of formoterol overgaat in de humane moedermelk. Het bestanddeel werd teruggevonden in de moedermelk bij zogende ratten. Moeders behandeld met Foradil mogen geen borstvoeding geven. Toediening van formoterol aan moeders die borstvoeding geven, mag alleen overwogen worden als het verwacht voordeel voor de moeder groter is dan enig nadeel voor het kind.

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

Patiënten die last hebben van duizeligheid of andere gelijkaardige ongewenste effecten mogen geen voertuigen besturen of machines bedienen.

## 4.8 Bijwerkingen

De ongewenste effecten werden gerangschikt volgens afnemende frequentie volgens het volgende schema: zeer vaak ( $\geq 1/10$ ); vaak ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); soms ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ); zelden ( $\geq 1/10000$ ,  $< 1/1000$ ); zeer zelden ( $< 1/10000$ ); niet bekend (frequentie kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

<b>Immuunsysteemaandoeningen</b>	
Zeer zelden:	overgevoeligheidsreacties (waaronder ernstige hypotensie, urticaria, bronchospasme, angioedeem, pruritus, rash)
<b>Voedings- en stofwisselingsstoornissen</b>	
Niet bekend:	hypokaliëmie**, hyperglycemie**
<b>Psychische stoornissen</b>	
Soms:	agitatie, angst, nervositas, slapeloosheid
<b>Zenuwstelselaandoeningen</b>	
Vaak:	hoofdpijn, tremor
Soms:	duizeligheid
Zeer zelden:	dysgeusie

<b>Hartaandoeningen</b>	
Vaak:	palpitaties
Soms:	tachycardie
Zeer zelden:	perifeer oedeem
Niet bekend:	angina pectoris**, verlengd QT electrocardiogram **, hartaritmieën, bijvoorbeeld: atriale fibrillatie**, ventriculaire extrasystoles**, tachyritmie**
<b>Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen</b>	
Soms:	bronchospasme, waaronder paradoxaal bronchospasme, keelirritatie, acute astma-aanvallen*
Niet bekend:	hoest**
<b>Huid- en onderhuidaandoeningen</b>	
Niet bekend:	rash**
<b>Maagdarmstelselaandoeningen</b>	
Soms:	droge mond
Zeer zelden:	nausea
<b>Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen</b>	
Soms:	spierspasmen, myalgie
<b>Onderzoeken</b>	
Niet bekend:	verhoogde bloeddruk (waaronder hypertensie)**

\*Het percentage patiënten met ernstige astma exacerbaties in klinische studies was hoger voor Foradil dan voor placebo en het grootste numerieke onevenwicht werd waargenomen bij kinderen van 5-12 jaar oud (zie rubriek 4.4 en 5.1).

\*\* Deze bijwerkingen werden gerapporteerd bij patiënten behandeld met Foradil gedurende post-marketing ervaring. De frequentie kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald en is daarom ingedeeld als “niet bekend”.

Zoals met alle inhalatietherapieën, kunnen paradoxale bronchospasmen voorkomen in zeer zeldzame gevallen (zie rubriek 4.4). Behandeling met bèta2-agonisten kan aanleiding geven tot verhoogde niveaus van insuline, vrije vetzuren, glycerol en ketonlichamen. De hulpstof lactose bevat kleine hoeveelheden melkeiwitten. Dit kan 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:

Federaal agentschap voor geneesmiddelen en gezondheidsproducten

Afdeling Vigilantie

Galileelaan 5/03

B- 1210 BRUSSEL

Website: [www.eenbijwerkingmelden.be](http://www.eenbijwerkingmelden.be)



e-mail: [adr@fagg.be](mailto:adr@fagg.be)

## 4.9 Overdosering

### Symptomen

Een overdosering van Foradil zal waarschijnlijk leiden tot de effecten die typisch zijn voor bèta2-agonisten: nausea, braken, hoofdpijn, tremor, somnolentie, palpitaties, tachycardie, verlengd QTc interval, ventriculaire aritmieën, metabole acidose, hypokaliëmie, hyperglykemie, hypertensie.

### Behandeling

Een ondersteunende en symptomatische behandeling is aangewezen. Ernstige gevallen dienen in het ziekenhuis te worden opgenomen.

Het gebruik van cardioselectieve bèta-blokkers kan worden overwogen, maar alleen met uiterste voorzichtigheid aangezien het gebruik van bèta-blokkers een bronchospasme kan uitlokken. Serum kalium zou moeten gemonitord worden.

## 5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

### 5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Selectieve bèta2-adrenergische agonist, ATC-code: R03AC13

Formoterol is een krachtige selectieve bèta2-adrenergische stimulans. Het oefent een bronchodilaterend effect uit bij patiënten met omkeerbare obstructie van de luchtwegen. Zijn werking begint snel (binnen 1-3 minuten) en is 12 uur na inhalatie nog steeds significant. Bij therapeutische dosissen zijn cardiovasculaire effecten minimaal en doen zich slechts sporadisch voor.

Formoterol inhibeert de afgifte van histamine en leukotriënen uit passief gesensibiliseerde humane longen. Sommige anti-inflammatoire eigenschappen, zoals inhibitie van oedeem en van accumulatie van ontstekingscellen, werden in dierproeven waargenomen.

In vitro studies met de trachea van cavia's toonden aan dat racemische formoterol en zijn (R,R)- en (S,S)-enantiomeer hoog selectieve bèta2-adrenoreceptor agonisten zijn. Het (S,S)-enantiomeer was 800- tot 1000-maal minder krachtig dan het (R,R)-enantiomeer en had geen invloed op de activiteit van het (R,R)-enantiomeer op de tracheale gladde spier. Er was geen farmacologische basis voor het bij voorkeur gebruik van een van beide enantiomeren t.o.v. het racemisch mengsel.

Bij de mens werd aangetoond dat Foradil doeltreffend is voor de preventie van bronchospasmen veroorzaakt door geïnhaleerde allergenen, inspanning, koude lucht, histamine of metacholine.

Op objectieve wijze werd aangetoond dat formoterol, toegediend door middel van de inhalator Aerolizer™ aan doses van 12 microgram tweemaal per dag en 24 microgram tweemaal per dag, snel een bronchodilatatie veroorzaakt bij patiënten met stabiel COPD. Deze

bronchodilatatie houdt minstens 12 uur aan en bleef aanwezig na 3 en 12 maanden behandeling bij patiënten met ernstige tot matig ernstige COPD.

### **Ernstige astma exacerbaties**

Placebo-gecontroleerde klinische studies van minstens 4 weken behandelingsduur met Foradil suggereren een hogere incidentie van ernstige astma exacerbaties bij patiënten die Foradil kregen dan zij die placebo kregen, vooral bij patiënten 5-12 jaar oud.

	Placebo	Foradil 12 microgram 2x/dag	Foradil 24 microgram 2x/dag	Salbutamol
Placebo-gecontroleerde klinische studies van minstens 4 weken behandelingsduur.	0,3 %	0,9 % (Foradil 10 - 12 microgram 2x/dag)	1,9 %	
Gecombineerde data van twee 12-weeken dubbel-blinde, gerandomiseerde, placebo-gecontroleerde, parallel-groep studies. Leeftijd $\geq$ 12 jaar n=1095	0,7 % ( 2/277 )	0,4 % ( 1/275 )	3,3 % ( 9/271 )	0,7 % ( 2/272 )
Multi-center, gerandomiseerde, parallel-groep, dubbel-blinde, placebo-gecontroleerde 16 weken studie. Leeftijd $\geq$ 12 jaar n=2085	0,2 % ( 1/514 )	0,6 % ( 3/527 ) 0,2 % ( 1/517 ) Open label behandelingsgroep - 12 microgram 2x/dag plus tot twee additionele doses per dag	0,4 % ( 2/527 )	
Gerandomiseerde, placebo-gecontroleerde dubbel-blinde 52-weeken studie. Leeftijd 5-12 jaar n=518	0,0 % ( 0/176 )	4,7 % ( 8/171 )	6,4 % ( 11/171 )	

### ***Ervaring bij kinderen (5-12 jaar) met astma***

De veiligheid van Foradil 12 microgram tweemaal daags vergeleken met Foradil 24 microgram tweemaal daags en placebo werd onderzocht in een grote, multicenter, gerandomiseerde, dubbel-blinde, 52-weeken klinische studie met 518 kinderen met astma (leeftijd 5 tot 12 jaar) die dagelijks bronchodilatoren en anti-inflammatoire behandeling nodig hadden. Meer kinderen die Foradil 24 microgram tweemaal daags (11/171, 6,4%) of Foradil 12 microgram tweemaal daags (8/171, 4,7%) dan kinderen die placebo kregen (0/176, 0,0%) kregen ernstige astma exacerbaties.

### ***Ervaring bij adolescenten en volwassen patiënten met astma***

In twee pivotale gecontroleerde studies over 12 weken, uitgevoerd voor de registratie in de Verenigde Staten, waarin 1095 patiënten met een leeftijd vanaf 12 jaar werden geïncludeerd,

traden meer frequent ernstige astma exacerbaties (acute verslechtering van astma, resulterend in hospitalisatie) op met Foradil 24 microgram tweemaal per dag (9/271; 3,3%) dan met Foradil 12 microgram tweemaal per dag (1/275; 0,4%), placebo (2/277; 0,7%) of albuterol (2/272; 0,7%).

In een erop volgende studie om deze waarnemingen nader te bestuderen, werden 2085 patiënten geïncludeerd om de astma-gerelateerde bijwerkingen tussen de hogere en lagere dosisgroepen te vergelijken. De resultaten van deze studie over 16 weken toonden geen duidelijk dosisverband voor Foradil. In deze studie was het percentage patiënten met ernstige astma exacerbaties enigszins hoger voor Foradil dan voor placebo (voor de drie dubbelblinde behandelingsgroepen: Foradil 24 microgram tweemaal per dag (2/527; 0,4%), Foradil 12 microgram tweemaal per dag (3/527; 0,6%) en placebo (1/514; 0,2%) en voor de open-label behandelingsgroepen: Foradil 12 microgram tweemaal per dag plus tot twee additionele doses per dag (1/517; 0,2%).

## **5.2 Farmacokinetische eigenschappen**

De farmacokinetische informatie van formoterol in plasma werd bekomen bij gezonde personen na inhalatie van hogere dosissen dan de aanbevolen hoeveelheden en bij patiënten met COPD na inhalatie van therapeutische dosissen. De urinaire excretie van onveranderde formoterol werd gebruikt als een indirecte maatstaf van systemische blootstelling. De graad van urinaire excretie is gecorreleerd met gegevens van de geneesmiddelendispositie in het plasma en de eliminatiehalfwaardetijd berekend voor urine en plasma zijn gelijkaardig.

### **Absorptie**

Bij gezonde vrijwilligers die een enkele dosis van 120 microgram formoterol fumarate toegediend kregen, werd de formoterol snel in het plasma geabsorbeerd en bereikte een maximumconcentratie van 266 pmol/L binnen 5 minuten na de inhalatie. Bij patiënten met COPD die gedurende 12 weken behandeld werden met 12 of 24 microgram formoterol fumarate tweemaal per dag, varieerde de plasmaconcentratie van formoterol tussen 11,5 en 25,7 pmol/L en 23,3 en 50,3 pmol/L respectievelijk na 10 min, 2 uur en 6 uur na de inhalatie.

Een analyse van de urinaire excretiespiegel bevestigt dat geïnhaleerde formoterol snel wordt geabsorbeerd. De maximale excretiespiegel na toediening van 12-96 microgram wordt binnen 1-2 uur na inhalatie bereikt.

Studies waarin de cumulatieve urinaire excretie van formoterol en/of van zijn (R,R)- en (S,S)-enantiomeren onderzocht werd, toonden aan dat de hoeveelheid formoterol beschikbaar in de circulatie evenredig met de geïnhaleerde dosis stijgt (12-96 microgram).

Na inhalatie van 12 microgram of 24 microgram formoterol fumarate tweemaal per dag gedurende 12 weken, nam de urinaire excretie van onveranderde formoterol toe tussen 63% en 73% (laatste dosis vs. eerste dosis) bij patiënten met astma en tussen 19% en 38% bij patiënten met COPD. Dit veronderstelt dat er een gelimiteerde accumulatie is van formoterol in plasma met meerdere doseringen.

Er was geen relatieve accumulatie van een enantiomeer t.o.v. een ander na herhaaldelijke doses.

Zoals gerapporteerd werd voor andere geïnhaleerde geneesmiddelen, wordt waarschijnlijk de

grootste hoeveelheid formoterol, toegediend via een inhalator, ingeslikt en dan geabsorbeerd via de gastro-intestinale tractus.

Wanneer 80 microgram <sup>3</sup>H-gemerkte formoterol fumarate oraal werd toegediend aan twee gezonde vrijwilligers, werd tenminste 65% van het geneesmiddel geabsorbeerd.

### **Distributie**

De plasma-eiwitbinding van formoterol bedraagt 61-64%, en de binding met menselijk serum-albumine bedraagt 34%.

Er is geen saturatie van de bindingsplaatsen binnen het concentratie-interval bereikt met therapeutische dosissen.

### **Biotransformatie**

Formoterol wordt hoofdzakelijk door metabolisatie geëlimineerd, waarbij een rechtstreekse glucuronidatie de belangrijkste biotransformatieweg is. Een andere weg is de O-demethylatie gevolgd door een glucuronidatie. Minder belangrijke wegen zijn sulfaatconjugatie van formoterol en deformylering gevolgd door sulfaatconjugatie. Multiële isoenzymen katalyseren de glucuronidatie (UGT1A1, 1A3, 1A6, 1A7, 1A8, 1A9, 1A10, 2B7 en 2B15) en O-demethylatie (CYP2D6, 2C19, 2C9 en 2A6) van formoterol, duidend op een laag potentieel voor geneesmiddeleninteracties door inhibitie van een specifiek isoenzym betrokken bij het formoterol-metabolisme. Formoterol inhibeert geen cytochroom P450 isoenzymen bij therapeutisch relevante concentraties.

### **Eliminatie**

Bij gezonde vrijwilligers, werd ongeveer 6-8% van een enkele dosis geïnhaleerd formoterol fumarate (12-120 microgram) teruggevonden in de urine als onveranderde formoterol fumarate. De (R,R)- en (S,S)-enantiomeren telden respectievelijk voor 40% en 60% van de in de urine teruggevonden onveranderde formoterol, na enkele dosissen (12-120 microgram) bij gezonde vrijwilligers en na enkele en herhaaldelijke dosissen bij astmapatiënten. Bij astmapatiënten en bij patiënten met COPD, gedurende 12 weken behandeld met 12 of 24 microgram formoterol fumarate tweemaal per dag, werd respectievelijk ongeveer 10% van de dosis of 7% van de dosis uitgescheiden in de urine als onveranderde formoterol.

Het geneesmiddel en zijn metabolieten worden volledig uit het organisme geëlimineerd. Circa 2/3 van een orale dosis verschijnt in de urine en 1/3 in de faeces. De renale klaring van formoterol uit het bloed was 150 ml/min.

Na inhalatie van een enkele dosis van 120 microgram formoterol fumarate bij gezonde vrijwilligers, werd de terminale eliminatiehalfwaardetijd van formoterol uit het plasma vastgesteld op 10 uur en de terminale eliminatiehalfwaardetijd van de (R,R)- en (S,S)-enantiomeren, afgeleid van de urinaire excretiespiegels, waren respectievelijk 13,9 en 12,3 uur.

### **Bijzondere populaties**

*Geslacht:* Na correctie voor het lichaamsgewicht, was de farmacokinetiek van formoterol niet significant verschillend bij mannen en vrouwen.

*Bejaarden en kinderen:* de farmacokinetiek van formoterol werd niet bestudeerd bij de oudere populatie.

In een studie bij kinderen met astma van 5 tot 12 jaar, die 12 of 24 microgram formoterol

fumaraat tweemaal per dag toegediend kregen via orale inhalatie gedurende 12 weken, nam de urinaire excretie van onveranderde formoterol toe met 18 en 84% in vergelijking met de eerste dosis. De accumulatie bij kinderen overschreed niet de accumulatie bij volwassenen, bij wie de toename tussen 63 en 73% lag (zie hierboven). Ongeveer 6% van de dosis werd teruggevonden in de urine bij kinderen als onveranderde formoterol.

*Stoornissen van de lever/nieren:* de farmacokinetiek van formoterol werd niet bestudeerd bij personen met een lever- of nieraandoening.

### **5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek**

#### **Mutageniciteit**

Er werden mutageniciteitstesten uitgevoerd met een breed gamma aan experimentele eindpunten. Er werden geen genotoxische effecten gevonden in de uitgevoerde *in vitro* of *in vivo* testen.

#### **Carcinogeniciteit**

Een twee jaar durende studie met ratten en muizen toonde geen carcinogeen potentieel.

Mannelijke muizen behandeld met zeer hoge doses toonden een iets hogere incidentie van benigne adrenale subcapsulaire cel tumoren. Deze bevinding werd niet teruggevonden bij een tweede 'feeding' studie met muizen over 24 maanden. In deze studie bestonden de pathologische wijzigingen uit een toegenomen incidentie van benigne tumoren van de gladde spieren in de vrouwelijke genitale tractus en levertumoren bij beide geslachten bij hoge dosissen. Tumoren van de gladde spieren zijn gekende effecten van  $\beta$ -agonisten bij hoge dosissen.

Twee studies met ratten, bij verschillende dosisbereiken, toonden een toename van leiomyomen van het mesovarium. Deze benigne neoplasmen worden typisch geassocieerd met langetermijn behandeling van ratten met hoge dosissen  $\beta$ 2-adrenergische geneesmiddelen. Er werden ook toegenomen incidenties van ovariumcysten en benigne granulosa/thecacel tumoren waargenomen. Het is gekend dat  $\beta$ -agonisten effecten hebben op de ovaria bij ratten, welke zeer waarschijnlijk specifiek zijn voor knaagdieren. Een aantal andere types tumoren die werden waargenomen bij de eerste studie aan hogere dosissen lagen binnen de incidenties van de historische controlepopulatie, en werden niet waargenomen bij het experiment met lagere dosissen.

Geen enkele tumorincidentie was statistisch gezien in een significante mate toegenomen bij de laagste dosis van de tweede studie met ratten, een dosis die leidde tot een systemische blootstelling die 10 keer hoger was dan verwacht met de maximum dosis van formoterol.

Op basis van deze gegevens en de afwezigheid van een mutageen potentieel, wordt geconcludeerd dat het gebruik van formoterol aan therapeutische dosissen geen carcinogeen risico inhoudt.

#### **Reproductietoxiciteit**

Testen bij dieren toonden geen teratogene effecten; na een orale toediening werd formoterol uitgescheiden in de melk van zogende ratten.

Formoterol werd onderzocht op zijn effecten op vruchtbaarheid en algemene

reproductieperformantie bij seksueel volwassen mannelijke en vrouwelijke ratten. Er werd geen verminderde vruchtbaarheid of effect op de foetus waargenomen bij orale doses tot 60 mg/kg (ongeveer 12 000 maal de maximaal aanbevolen dagelijks geïnhaleerde dosis bij mensen op een mg/m<sup>2</sup> basis).

## **6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS**

### **6.1 Lijst van hulpstoffen**

Lactose, 150 mesh, gezeefd; gelatine.

### **6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

Niet van toepassing.

### **6.3 Houdbaarheid**

2 jaar

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

Buiten invloed van vocht en bij kamertemperatuur (15°C-25°C) bewaren.  
Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

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

Elke verpakking bevat een inhalatie-apparaat (de Aerolizer) en 30 of 60 harde capsules in Alu/Alu blisterverpakkingen.

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

Om het therapeutisch succes van het geneesmiddel te verzekeren, dient de patiënt door een arts of door andere bevoegden uit de gezondheidssector geïnformeerd te worden over:

- het correct gebruik van de inhalator.
- de capsule mag enkel toegediend worden in combinatie met de inhalator.
- capsules zijn enkel voor gebruik via inhalatie en mogen niet ingeslikt worden.

Voor gedetailleerde instructies voor het gebruik van de Aerolizer, zie de bijsluiter voor het publiek.

**Het is belangrijk dat de patiënt begrijpt dat de gelatinecapsule zich kan fragmenteren en dat na inhalatie kleine stukjes gelatine in de mond of de keelholte kunnen terechtkomen. Dit fenomeen kan beperkt worden indien men de capsule niet meer dan 1 keer doorboort.**

De capsule is hoe dan ook gemaakt van eetbare gelatine, welke niet schadelijk is.

De capsules mogen alleen maar **net vóór** gebruik uit de blisterverpakking worden verwijderd.

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

Sandoz nv/sa  
Telecom Gardens  
Medialaan 40  
B-1800 Vilvoorde

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

BE178087

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 10 oktober 1996  
Datum van laatste verlenging: 17 oktober 2014

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

- A. Datum van de laatste herziening van de SKP:
- B. Datum van de laatste goekeuring van de SKP: 01/2023