

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Foradil 12 mikrog/annos inhalaatiojauhe, kapseli, kova

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi kapseli sisältää 12 mikrog formoterolifumaraattidihydraattia.

Apuaine(et), joiden vaikutus tunnetaan

Jokainen kapseli sisältää 25 mg laktoosia (ks. kohta 4.4).

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Inhalaatiojauhe, kapseli, kova

Valmisteen kuvaus. Inhalaatiojauhe (12 mikrog/annos) on pakattu koviin värittömiin liivatekapseleihin (koko 3), joissa on merkintä CG, FXF; kapselin sisältö: valkoinen jauhe; inhalaattori: kaksiosainen, suojuus ja pohja siniset, suukappale valkoinen, ulkomitat: korkeus 75 mm, suukappale 18 mm x 14 mm, pohja 33 mm x 21 mm, kapselikammio: 16,3 mm x 6,5 mm merkintä Foradil Aerolizer.

Foradil-inhalaatiojauhekapselit tulee käyttää ainoastaan Aerolizer-inhalaattorilla, joka toimitetaan myyntipakkauksen mukana.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

- Keuhkoputkien supistuksen ehkäisy astmassa lisälääkityksenä inhalaationa otettavan glukokortikosteroidihoidon kanssa (ks. kohta 4.4).
- Sisäänhengitettyjen allergeenien, kylmän ilman tai rasituksen aiheuttama keuhkoputkien supistustilan ehkäisy.
- Keuhkoputkien supistuksen ylläpitohoito ja ehkäisy keuhkohtaumataudissa (COPD), mukaan lukien krooninen keuhkoputken tulehdus ja keuhkolaajentuma.

Hoito suositetaan aloitettavaksi keuhkosairauksien ja lastentautien erikoislääkäreiden määräyksellä.

4.2 Annostus ja antotapa

Inhalaationa aikuisille ja 6-vuotiaille ja sitä vanhemmille lapsille.

Foradil-inhalaatiojauhekapselit on tarkoitettu vain inhalaatiokäyttöön, ja ne on otettava ainoastaan Foradil-pakkauksessa olevan Aerolizer-inhalaattorin kanssa.

Foradilin keuhkoputkia laajentava vaikutus on merkitsevä vielä 12 tunnin kuluttua inhalaatiosta. Näin ollen kahdesti vuorokaudessa toteutettu ylläpitohoito on yleensä riittävä pitämään keuhkoputkien supisteluoireet hallinnassa sekä päivisin että öisin.

Oikean lääkkeenottotavan varmistamiseksi lääkärin tai muun terveydenhuollon ammattihenkilön tulee:

- Näyttää potilaalle, kuinka inhalaattoria käytetään
- Toimittaa inhalaatiokapselit ainoastaan yhdessä inhalaattorin kanssa

- Ohjeistaa potilasta, että kapselit on tarkoitettu ainoastaan inhaloitavaksi eikä niitä tule niellä (ks. kohta 4.4).

Lääkkeen yksityiskohtaiset käyttöohjeet löytyvät pakkausselosteesta.

Potilaan on hyvä tietää, että inhalaatiokapseli saattaa revetä inhalaattorissa ja pieniä kapselin palasia saattaa kulkeutua inhalaattorista suuhun tai nieluun inhalaation jälkeen. Kapselin repeämisen todennäköisyys pienenee, jos sen lävistää ainoastaan kerran. Liivateesta valmistetun kapselikuoren nielemisestä ei ole haittaa.

Kapselit saa poistaa läpipainopakkauksesta vasta välittömästi ennen käyttöä.

Aikuiset

Astma

Säännölliseen ylläpitohoitoon: 1-2 inhalaatiokapselia (vastaa 12-24 mikrogrammaa formoterolia) kahdesti vuorokaudessa. Foradilia tulee käyttää ainoastaan lisälääkkeenä inhaloitavan glukokortikoidin kanssa.

Suurin suositeltu ylläpitohoitoannos on 48 mikrogrammaa vuorokaudessa.

Tavallisten oireiden lievittämiseksi voidaan tarvittaessa ottaa lisäksi 1-2 kapselia vuorokaudessa, mutta suositeltua suurinta annosta 48 mikrogrammaa vuorokaudessa ei tule ylittää. Mikäli lisäannokset ovat tarpeen useammin kuin satunnaisesti (esim. useammin kuin kahtena päivänä viikossa), potilaan tulee kääntyä lääkärin puoleen ja hoito tulee arvioida uudelleen, koska tämä voi olla oire hoidettavan sairauden pahenemisesta. Foradilia ei saa käyttää astmakohtauksen akuuttien oireiden lievittämiseen. Akuutissa astmakohtauksessa on käytettävä lyhytvaikutteista beeta₂-agonistia (ks. kohta 4.4).

Rasituksen aiheuttaman keuhkoputkien supistustilan ehkäisy tai ennen altistumista tunnetulle allergeenille, jota ei voi välttää:

Yksi inhalaatiokapseli (12 mikrog) vähintään 15 minuuttia ennen rasitusta tai altistusta. Kaksi inhalaatiokapselia (24 mikrog) voi olla tarpeen ennaltaehkäisevänä hoitona potilaille, joilla on ollut vaikeita bronkospasmeja.

Foradilin käyttö rasituksen aiheuttaman keuhkoputkien supistumisen ehkäisemiseksi tai käyttö ennen altistumista tunnetulle allergeenille, jota ei voi välttää, voi olla perusteltua kroonista astmaa sairastavilla potilailla hoidettaessa, mutta astman hoidossa tulee lisäksi käyttää jotakin inhaloitavaa glukokortikoidia.

Keuhkohtaumatauti (COPD)

Säännölliseen ylläpitohoitoon: 1-2 inhalaatiokapselia (12-24 mikrog) kahdesti vuorokaudessa.

Pediatriiset potilaat (6-vuotiaat tai sitä vanhemmat lapset)

Astma

Säännölliseen ylläpitohoitoon: Yksi inhalaatiokapseli (12 mikrog) kahdesti vuorokaudessa. Foradilia tulee käyttää ainoastaan lisälääkkeenä inhaloitavan glukokortikoidin kanssa.

6–12-vuotiaiden lasten hoidossa suositellaan käytettäväksi inhaloitavan glukokortikoidin ja pitkävaikutteisen beeta₂-agonistin yhdistelmävalmisteita lukuun ottamatta tapauksia, joissa erilliset inhaloitavat glukokortikoidi- ja pitkävaikutteiset beeta₂-agonistivalmisteet ovat tarpeen (ks. kohdat 4.4 ja 5.1).

Suurin suositeltu annos on 24 mikrogrammaa vuorokaudessa.

Foradilia ei tule käyttää akuutin astma-kohtauksen oireiden lievittämiseen. Akuutissa astma-kohtauksessa tulee käyttää lyhytvaikutteista beeta₂-agonistia (ks. kohta 4.4).

Rasituksen aiheuttaman bronkokonstriktion ehkäisy tai ennen altistumista tunnetulle allergeenille, jota ei voi välttää:

Yksi inhalaatiokapseli (12 mikrog) vähintään 15 minuuttia ennen rasitusta tai altistusta.

Foradilin käyttö rasituksen aiheuttaman keuhkoputkien supistumisen ehkäisemiseksi tai käyttö ennen altistumista tunnetulle allergeenille, jota ei voi välttää, voi olla perusteltua kroonista astmaa sairastavilla potilaita hoidettaessa, mutta astman hoidossa tulee lisäksi käyttää jotakin inhaloitavaa glukokortikoidia.

Foradilia ei suositella alle 6-vuotiaille lapsille, sillä riittäviä tietoja tämän potilasryhmän osalta ei vielä ole saatavilla.

Erityisryhmät

Maksan ja munuaisten vajaatoiminta

Formoterolin käyttöä ei ole tutkittu maksan tai munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla (ks. kohta 5.1)

Iäkkäät potilaat (yli 65-vuotiaat)

Formoterolin farmakokinetiikka ei ole tutkittu iäkkäillä potilailla (ks. kohta 5.2). Kliinistä tutkimuksista saatavilla oleva tieto ei anna viitteitä annosmuutoksen tarpeesta aikuispotilaisiin (alle 65-vuotiaisiin) verrattuna (ks. kohta 5.1).

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Astmaan liittyvät kuolemantapaukset

Foradilin vaikuttava aine formoteroli kuuluu pitkävaikutteisiin beeta₂-adrenergisiin agonisteihin. Toisella pitkävaikutteisella beeta₂-agonistilla, salmeterolilla tehdyssä tutkimuksessa havaittiin, että salmeterolilla hoidetussa ryhmässä ilmeni enemmän astman aiheuttamia kuolemantapauksia (13/13 176) kuin lumelääkeryhmässä (3/13 179). Asianmukaista tutkimusta siitä, lisääkö Foradil astmaan liittyviä kuolemantapauksia, ei ole tehty.

Suositteltu annos

Foradil-annos määritetään potilaan yksilöllisten tarpeiden mukaan, ja annoksen on oltava pienin mahdollinen hoitoon soveltuva annos. Suurinta suositeltua annosta ei saa ylittää (ks. kohta 4.2).

Astman samanaikaisen anti-inflammatorisen hoidon tarve

Foradilia ei pidä käyttää (ikä se riittää) ensisijaiseksi hoidoksi astmaan.

Astman hoidossa Foradilia (pitkävaikutteinen beeta₂-agonisti) tulee käyttää ainoastaan glukokortikoidihoidon lisänä potilaille, joiden astma ei pysy riittävän hyvin hallinnassa pelkällä inhaloitavalla glukokortikoidilla, tai joiden sairauden vaikeusaste selvästi vaatii sekä inhaloitavan glukokortikoidin että pitkävaikutteisen beeta₂-agonistin.

6–12-vuotiaiden lasten hoidossa suositellaan käytettäväksi inhaloitavan glukokortikoidin ja pitkävaikutteisen beeta₂-agonistin yhdistelmävalmisteita; lukuun ottamatta tapauksia, joissa erilliset

inhaloitavat glukokortikoidi- ja pitkävaikutteiset beeta₂-agonistivalmisteet ovat tarpeen (ks. kohdat 4.2 ja 5.1).

Foradilia ei tule käyttää samanaikaisesti muiden pitkävaikutteisten beeta₂-agonistien kanssa.

Foradilia määrättäessä tulee arvioida potilaan riittävä tulehduslääkkeen saanti. Potilaita tulee neuvoa jatkamaan tulehduslääkkeen käyttöä entiseen tapaan Foradilin käytön aloittamisen jälkeen, vaikka oireet helpottuisivatkin.

Kun astman oireet on saatu hallintaan, voidaan harkita Foradil-annoksen asteittaista pienentämistä. Potilaiden säännöllinen jälkiseuranta on tärkeää, kun läikehoitoa asteittain pienennetään. Pienintä Foradilin vaikuttavaa annosta tulisi käyttää.

Astman paheneminen

Foradililla tehdyissä kliinisissä tutkimuksissa Foradilia saaneilla potilailla, etenkin 5 - 12-vuotiailla, oli enemmän vakavia astman pahenemistapauksia kuin lumelääkettä saaneilla potilailla (ks. kohdat 4.8 ja 5.1).

Lääkärin tulee arvioida astmalääkitys uudelleen, mikäli oireet eivät parane, tai jos oireiden kontrolloimiseksi tarvittava Foradil-annosten määrä kasvaa, koska tämä on yleensä merkki hoidettavan sairauden pahenemisesta.

Foradilin käyttöä ei saa aloittaa eikä annosta suurentaa astman pahenemisvaiheen aikana.

Foradilia ei saa käyttää akuuttien astmaoireiden hoitoon. Akuutissa astma-kohtauksessa on käytettävä lyhytvaikutteista beeta₂-agonistia. Potilaita on neuvottava ottamaan heti yhteys lääkäriin, jos astma äkillisesti pahenee.

Usein tarvittava lääkitys (kuten ennaltaehkäisevä hoito esim. kortikosteroideilla ja pitkävaikutteisilla beeta₂-agonisteilla) rasituksen aiheuttaman bronkokonstriktion ehkäisyyn, riittävästä ylläpitolääkityksestä huolimatta useasti joka viikko, voi olla merkki suboptimaalisesta astman hallinnasta, ja edellyttää astmahoidon kokonaisarviointia.

Vaikka Foradil saatetaan aloittaa lisähoidoksi silloin, kun inhaloitavat kortikosteroidit eivät hillitse riittävästi astman oireita, potilaille ei tule aloittaa Foradilin käyttöä astman akuutissa, vaikeassa pahenemisvaiheessa eikä silloin, kun potilaalla on selvästi paheneva tai äkillisesti vaikeutunut astma.

Vakavia astmaan liittyviä haittavaikutuksia saattaa ilmetä ja tauti pahentua Foradil-hoidon aikana. Potilaita tulisi pyytää jatkamaan lääkkeen käyttöä, mutta ottamaan yhteyttä lääkäriin, jos astman oireet eivät pysy hallinnassa tai pahenevat Foradilin aloittamisen jälkeen.

Samanaikaiset sairaudet

Seuraavien sairauksien yhteydessä potilaan erityinen tarkkailu, johon kuuluu annosrajojen erityinen korostaminen, on tarpeen:

Iskeeminen sydänsairaus, takyarytmiat tai muut sydämen rytmihäiriöt (erityisesti kolmannen asteen eteis-kammiokatkos), vaikea sydämen toiminnanvajausta, idiopaattinen subvalvulaarinen aortta-stenoosi, vaikea hypertensio, aneurysma, feokromosytooma, hypertrofinen obstruktiivinen kardiomyopatia, tyreotoksikoosi tai muut vakavat kardiovaskulaariset häiriöt.

Formoteroli saattaa pidentää QTc-aikaa, joten varovaisuuteen on syytä hoidettaessa potilaita, joiden QT-ajan epäillään tai tiedetään olevan pidentynyt (sykekorjattu QTc-aika > 0,44 sek.) tai jotka käyttävät QTc-aikaan mahdollisesti vaikuttavia lääkkeitä (ks. kohta 4.5).

Beeta₂-agonistien, Foradil mukaan lukien, hyperglykeemisen vaikutuksen takia veren sokeripitoisuuden seuranta (ylimääräisin kokein) on suositettavaa sokeritautipotilaita hoidettaessa.

Hypokalemia

Beeta₂-agonistihoidoissa, Foradil mukaan lukien, voi aiheuttaa vaikeaa hypokalemiaa. Hypokalemia voi altistaa sydämen rytmihäiriöille. Erityistä varovaisuutta tulee noudattaa vaikeaa astmaa hoidettaessa, koska samanaikainen hypoksia ja muu lääkehoito (ks. kohta 4.5) voivat lisätä hypokalemian vaaraa. Seerumin kaliumpitoisuuden seuranta on näissä tapauksissa suositettavaa.

Paradoksaalinen bronkospasmi

Kuten muillakin inhaloitavilla lääkehoidoilla, paradoksaalisen bronkospasmin mahdollisuus Foradil-hoidon yhteydessä tulee ottaa huomioon. Tällaisen ilmetessä Foradilin käyttö tulee välittömästi lopettaa ja siirtyä johonkin muuhun käypään hoitoon (ks. kohta 4.8).

Väärä lääkkeenantoreitti

Joidenkin potilaiden on raportoitu virheellisesti nielleen Foradil inhalaatiokapseleita sen sijaan, että he olisivat asettaneet kapselit Aerolizer-inhalaattoriin. Valtaosa kapseleiden nielemistapauksista ei johtanut haittavaikutuksiin. Terveystieteiden tutkimuskeskuksesta tulee keskustella potilaiden kanssa Foradil Aerolizer-inhalaattorin oikeasta käytöstä (ks. kohta 4.2 Annostus ja antotapa). Mikäli potilas, jolle Foradil on määrätty käytettäväksi, ei koe hengitysongelmiensa paranevan, tulee terveydenhuoltohenkilöstön kysyä, kuinka potilas on käyttänyt Foradil Aerolizer -inhalaattoria.

Apuaineet

Foradil-inhalaatiojauhekapselit sisältävät laktoosimonohydraattia. Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, täydellinen laktaasinpuutos tai glukoosi-galaktoosi-imetyymishäiriö, ei pidä käyttää tätä lääkettä.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Yhteisvaikutustutkimuksia ei ole tehty.

Beetasalpaajat voivat heikentää Foradilin vaikutusta tai estää sen. Tästä syystä Foradilia ei pidä antaa samanaikaisesti beetasalpaajien kanssa (mukaan lukien silmätipat), ellei se ole välttämätöntä.

Foradilia, kuten muitakin beeta₂-agonisteja tulee antaa varoen potilaille, joita hoidetaan samanaikaisesti kinidiinillä, disopyramidilla, prokaiinamidilla, fentiatsiineilla, antihistamiineilla, MAO:n estäjillä, makrolideilla ja trisyklisillä depressiolääkkeillä tai sykekorjattua QT-aikaa (QTc – aika) pidentävillä lääkeaineilla. Lääkkeet, joiden tiedetään pidentävän QTc-aikaa lisäävät kammioarytmian vaaraa (ks. kohta 4.4). Nämä lääkeaineet voivat tehostaa adrenergisten beeta₂-agonistien verenkiertoon kohdistuvaa vaikutusta.

Muiden sympatomimeettien (kuten muiden beeta₂-agonistien tai adrenaliinin) samanaikainen käyttö saattaa lisätä Foradilin haittavaikutuksia ja voi siten vaatia annoksen säätöä.

Ksantiinijohdosten, steroidien ja diureettien (esim. tiatsidien tai loop-diureettien) samanaikainen käyttö voi lisätä beeta₂-agonistien mahdollista, harvoin ilmenevää hypokaleemista vaikutusta (ks. kohta 4.4). Hypokalemia voi puolestaan lisätä digitalisglykosideja käyttävän potilaan alttiutta sydämen rytmihäiriöille.

Halogenoiduilla hiilivedyillä toteutettu anestesia lisää Foradil-hoitoa saavan potilaan riskiä sydämen rytmihäiriöille.

Antikolinergiset lääkkeet saattavat lisätä formoterolin keuhkoputkia laajentavaa vaikutusta.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Naiset, jotka voivat tulla raskaaksi

Naisille, jotka voivat tulla raskaaksi, ei ole erityisiä ohjeita tämän lääkkeen käytöstä.

Raskaus

Foradilin turvallisuudesta raskauden ja imetyksen aikana ei ole riittävästi tietoa. Eläintutkimuksissa formoteroli on aiheuttanut hedelmöittyneiden munasolujen kiinnittymisongelmia sekä heikentynyttä varhaista syntymänjälkeistä henkiinjäämistä ja alentunutta syntymäpainoa. Näitä tapahtumia on ilmennyt merkittävästi suuremmilla systeemisillä altistustasoilla kuin mitä saavutetaan formoterolilla kliinisessä käytössä. Käyttöä raskauden aikana tulee välttää paitsi tapauksissa, joissa turvallisempaa vaihtoehtoa astman hallitsemiseksi ei löydy ja äidin odotettavissa oleva hyöty ylittää sikiölle mahdollisesti aiheutuvien haittojen riskin. Kuten muutkin beeta₂-reseptoreja stimuloivat lääkkeaineet, formoteroli voi estää synnytyksen käynnistymisen kohdun sileää lihasta relaksoivan vaikutuksensa takia.

Imetys

Foradilin imetyksenaikaisesta käytöstä ei ole riittävästi tietoa. Formoterolin kulkeutumisesta äidinmaitoon ihmisellä ei ole tietoa. Formoterolin on todettu kulkeutuvan imettävien rottien maitoon pieninä määrinä (ks. kohta 5.3). Foradil-hoitoa saavien äitien ei tule imettää, ellei odotettavissa olevan hyödyn oleteta ylittävän lapselle mahdollisesti aiheutuvat riskit, sillä useat lääkkeaineet erittyvät äidinmaitoon.

Hedelmällisyys

Tietoa formoterolin vaikutuksista ihmisen hedelmällisyyteen ei ole saatavana. Uros- ja naarasrottien hedelmällisyydessä ei havaittu häiriöitä suoritetuissa tutkimuksissa.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Potilaita, joilla esiintyy huimausta tai muita saman tyyppisiä haittavaikutuksia on kehoitettava välttämään autolla ajamista tai koneiden käyttöä.

4.8 Haittavaikutukset

Yleisimmin raportoidut beeta₂-agonistihoidoihin liittyvät haittavaikutukset (kuten vapina ja sydämentykytys) ovat yleensä lieviä ja ne häviävät muutaman päivän kuluessa beeta₂-agonistihoidon jatkuessa.

Haittavaikutukset on lueteltu esiintymistiheyden mukaan seuraavasti: hyvin yleinen ($\geq 1/10$); yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$); melko harvinainen ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$); harvinainen ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$), hyvin harvinainen ($< 1/10\,000$), tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin). Haittavaikutukset on luokiteltu MedDRA-elinjärjestelmän mukaan ja esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

Taulukko 1. Kliinisistä tutkimuksista ja muista lähteistä havaitut haittavaikutukset

Immuunijärjestelmä

Harvinaiset:	Yliherkkyysoireet (esim. hypotensio, bronkospasmit, eksanteema, nokkosihottuma, angioedeema, kutina)
--------------	--

Aineenvaihdunta ja ravitsemus

Harvinaiset:	Hypokalemia
Hyvin harvinaiset:	Hyperglykemia

Psyykkiset häiriöt

Melko harvinaiset:	Agitaatio, levottomuus, hermostuneisuus, unihäiriöt
--------------------	---

Hermosto

Yleiset:	Päänsärky, vapina
Melko harvinaiset:	Heitehuimaus
Hyvin harvinaiset:	Makuhäiriöt

Sydän

Yleiset:	Sydämentykytys
Melko harvinaiset:	Sydämen tiheälyöntisyys
Harvinaiset:	Sydämen rytmihäiriöt, kuten eteisvärinä, supraventrikulaarinen takykardia, lisälyönnit
Hyvin harvinaiset:	Angina pectoris, pidentynyt QTc-aika, perifeerinen edeema

Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina

Yleiset:	Lasten astman vaikea paheneminen
Melko harvinaiset:	Bronkospasmi, mukaan lukien paradoksaalinen bronkospasmi, nielun ärsytys, aikuisten astman vaikea paheneminen

Ruoansulatuselimistö

Melko harvinaiset:	Suun kuivuminen
Harvinaiset:	Pahoinvointi

Luusto, lihakset ja sidekudos

Melko harvinaiset:	Lihaskouristukset, lihassärky
--------------------	-------------------------------

Tutkimukset

Hyvin harvinainen	Muutokset verenpaineessa
-------------------	--------------------------

Myyntiintulon jälkeen havaittuja haittavaikutuksia (esiintymistiheys tuntematon)

Seuraavia haittavaikutuksia on tullut esiin Foradilia saaneilla potilailla myyntiintulon jälkeen. Koska nämä raportit ovat ilmoitettu vapaaehtoisesti tuntemattomasta ryhmäkoosta, ei voida luotettavasti arvioida esiintymistiheyttä, jolloin se on luokiteltu tuntemattomaksi. Haittavaikutukset on luokiteltu MedDRA-elinjärjestelmän mukaan ja esitetty haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

Taulukko 2. Spontaani- tai kirjallisuusraporteista havaitut haittavaikutukset (esiintymistiheys tuntematon)

Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina

Yskä

Iho ja ihonalainen kudos

Ihottuma

Tutkimukset

Verenpaineen nousu (mukaan lukien korkea verenpaine)

Kuten kaikkien inhalaatiohoitojen yhteydessä, ovat paradoksaaliset bronkospasmit mahdollisia hyvin harvoissa tapauksissa (ks. kohta 4.4).

Beeta₂-agonistihoito saattaa suurentaa insuliinin, vapaiden rasvahappojen, glyserolin ja ketoaineiden pitoisuutta veressä.

Lääkevalmisteen apuaineena käytetty laktoosi sisältää pieniä määriä maitoproteiineja, jotka saattavat aiheuttaa allergisen reaktion.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden tutkimuskeskusta pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

4.9 Yliannostus

Oireet

Kliinistä kokemusta yliannostustapausten hoidosta on vain niukasti. Foradilin yliannostelun oireina voi esiintyä beeta₂-agonisteille tyypillisiä vaikutuksia kuten pahoinvointia, oksentelua, päänsärkyä, vapinaa, uneliaisuutta, sydämen tykytystä, sydämen tiheälyöntisyyttä, kammioarytmiaa, metabolista asidoosia, hypokalemiaa, hyperglykemiaa, pidentynyttä QTc-aikaa ja hypertensiota.

Hoito

Suositellaan elintoimintoja tukevaa, oireenmukaista hoitoa. Vaikeissa tapauksissa potilas on toimitettava sairaalaan.

Kardioselektiivisten beeta-salpaajien käyttöä voi harkita lääkärin valvonnassa. Niitä on kuitenkin käytettävä erittäin varovasti, koska beetasalpaajat voivat aiheuttaa bronkospasmin. Seerumin kaliumpitoisuutta tulee seurata.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Selektiiviset beeta-2-reseptoriagonistit; ATC-koodi: R03AC13

Formoteroli on tehokas beeta₂-agonisti. Sillä on voimakas keuhkoputkia laajentava vaikutus, joka alkaa 1–3 minuutissa ja on merkitsevä vielä 12 tunnin kuluttua inhalaatiosta. Formoterolin (R,R)-enantiomeeri on 800–1000 kertaa voimakkaampi beeta₂-reseptoriagonisti kuin (S,S)-enantiomeeri. (S,S)-enantiomeeri ei vaikuta (R,R)-enantiomeerin aktiivisuuteen henkitorven sileässä lihaksessa. Terapeuttisilla annoksilla formoterolin kardiovaskulaariset vaikutukset ovat vähäisiä ja niitä esiintyy vain harvoin.

Formoteroli estää histamiinin ja leukotrieenien vapautumista ihmisen passiivisesti herkistyneistä keuhkojen syöttösoluista. Eläintutkimuksissa formoterolilla on todettu joitakin anti-inflammatorisia ominaisuuksia kuten turvotusta ja tulehdussolujen kerääntymistä estävä vaikutus.

Ihmisessä valmiste estää allergeenien, rasituksen, kylmän ilman, histamiinin tai metakoliinin aiheuttamaa bronkospasmiä.

Aerolizer-inhalaattorilla annetuilla formoteroliannoksilla (12 mikrogrammaa kahdesti vuorokaudessa ja 24 mikrogrammaa kahdesti vuorokaudessa) osoitettiin objektiivisesti nopea keuhkoputkia laajentavan vaikutuksen alkaminen potilailla, joilla oli vakaa keuhkohtaumatauti. Vaikutus kesti vähintään 12 tuntia.

Astma

Foradililla laajalla ikäskaalalla suoritetuissa 27 sisäisessä kliinisessä tutkimuksessa oli mukana lapsi-, aikuis- ja vanhuspotilaita. Tarkasti kontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa osoitettiin formoterolin paremmuus lumelääkkeeseen ja salbutamoliin verrattuna astman hoidossa. Hoitojaksot näissä tutkimuksissa kestivät yhdestä päivästä (kerta-annos) 12 viikkoon. Tämän lisäksi suoritettiin neljä sokkouttamaton seurantatutkimusta, joissa oli mukana lapsi-, aikuis- ja vanhuspotilaita edellä mainituista tutkimuksista. Seurantatutkimuksissa Foradililla osoitettiin olevan hyväksyttävä teho ja turvallisuusprofiili 12 kuukauden lisähoidon aikana. Alla on kuvattu kolme keskeisintä tutkimusta, jotka ovat tukeneet formoterolin käyttöä lasten, aikuisten ja iäkkäiden astman hoidossa.

Tutkimus DP/PD2 oli 12-viikkoa kestänyt kaksoissokkoutettu, rinnakkaisten ryhmien monikeskustutkimus, jossa verrattiin formoterolijauheen 12 µg ja 24 µg vuorokausiannosta

salbutamolijauheen 1 200 µg:n vuorokausiannokseen 219 astmaa sairastavalla lapsipotilaalla (iältään 5–13-vuotiaita). Tutkimuksessa kahdesti vuorokaudessa Aerolizer-laitteella annostellun 12 µg formoterolijauhekapselin osoitettiin olevan parempi keuhkoputkia laajentavalta teholtaan verrattuna kolmesti päivässä otettuun 400 µg salbutamolijauhe-annokseen 12 viikkoa kestäneessä hoidossa uloshengityksen huippuvirtausta (PEF) mitattaessa. Turvallisuuden suhteen kahdesti päivässä otetun 12 µg formoteroliannoksen todettiin olleen hieman kolmesti päivässä otettua 400 µg salbutamoliannosta tai kahdesti päivässä otettua 6 µg formoteroliannosta paremmin siedetty kolme kuukautta kestäneen hoidon aikana.

Tutkimus DP/RD1 oli lumekontrolloitu kaksoissokkoutettu potilaiden välinen monikeskustutkimus, jossa verrattiin toistuvaa 12 µg formoterolijauhe-annosta toistuvaan 400 µg salbutamolijauhe-annokseen 304 astmapotilaalla (iältään 19–72-vuotiaita) 12 viikkoa kestäneessä aktiivihoitovaiheessa. Tutkimuksessa kahdesti vuorokaudessa otettu 12 µg formoterolijauhe-annos osoittautui tilastollisesti paremmaksi sekä neljästi päivässä otettuun 400 µg salbutamoliannokseen että lumelääkkeeseen verrattuna tutkimuksen primaarimuuttujan suhteen (aamu-PEF ennen lääkeinhalaatiota). Turvallisuuden suhteen kahdesti päivässä otettu 12 µg formoteroliannos oli yhtä hyvin siedetty kuin neljästi päivässä otettu 400 µg salbutamoliannos ja lumelääke kolmen kuukauden hoitojakson aikana.

Tutkimus DP/RD3 oli kaksoissokkoutettu rinnakkaisten ryhmien monikeskustutkimus, jossa verrattiin kahdesti päivässä inhaloidun 12 µg tai 24 µg formoterolijauhe-annoksen ja neljästi päivässä otetun 400 µg:n salbutamolijauhe-annoksen tehoa ja siedettävyyttä kolmen kuukauden ajan 262 iäkkäällä astmapotilaalla (iältään 64–82-vuotiaita). Tutkimuksessa kahdesti päivässä otettu 12 µg tai 24 µg formoteroliannos osoittautui tilastollisesti paremmaksi verrattuna neljästi päivässä otettuun 400 µg:n salbutamoli-annokseen tutkimuksen primaarimuuttujan suhteen (aamu-PEF ennen lääkeinhalaatiota) kolmen kuukauden aikana. Turvallisuuden suhteen formoteroli oli hieman paremmin siedetty kuin salbutamoli.

Vakava astman paheneminen

Foradililla ja lumevalmisteella tehdyt kliiniset vertailututkimukset, joissa hoitoaika oli vähintään neljä viikkoa, viittasivat siihen, että Foradilia saaneille potilaille vakavia astman pahenemistapauksia ilmeni enemmän (0,9 %, kun annos oli 10–12 mikrogrammaa kahdesti vuorokaudessa ja 1,9 %, kun annos oli 24 mikrogrammaa kahdesti vuorokaudessa) kuin lumelääkettä saaneille potilaille (0,3 %). Ilmiö oli selvän 5 - 12-vuotiaiden potilaiden joukossa.

Kokemukset nuorista ja aikuisista astmapotilaista

USA:n myyntilupaa varten tehdyissä kahdessa keskeisessä 12 viikkoa kestäneessä vertailututkimuksessa, joihin osallistui yhteensä 1 095 vähintään 12-vuotiasta potilasta, vakavia astman pahenemisia (astman akuutti paheneminen, joka johti sairaalakäyntiin) ilmeni useammin Foradilia 24 mikrogrammaa kahdesti vuorokaudessa saaneille (9/271; 3,3 %) kuin Foradilia 12 mikrogrammaa kahdesti vuorokaudessa saaneille (1/275; 0,4 %), lumelääkettä saaneille (2/277; 0,7 %) tai salbutamolia saaneille (2/272; 0,7 %) potilaille.

Yllä mainittua havaintoa arvioitiin kliinisessä tutkimuksessa, johon osallistui 2 085 potilasta ja jossa verrattiin astmaan liittyviä vakavia haittatapahtumia pienemmän ja suuremman annoksen saaneiden ryhmien välillä. Tämän 16-viikkoisen tutkimuksen tulokset eivät osoittaneet selvää yhteyttä Foradil-annosten välillä. Sellaisten potilaiden osuus (%), joilla ilmeni vakavia astman pahenemisia, oli jonkun verran suurempi Foradil-ryhmässä kuin lumelääkeryhmässä (kolmessa kaksoissokkohoitoryhmässä: Foradil 24 mikrogrammaa kahdesti vuorokaudessa (2/527; 0,4 %), Foradil 12 mikrogrammaa kahdesti vuorokaudessa (3/527; 0,6 %) ja lumelääkeryhmä (1/514; 0,2 %) ja open-label-hoitoryhmässä: Foradil 12 mikrogramma kahdesti vuorokaudessa + enintään kaksi lisäannosta vuorokaudessa (1/517; 0,2 %).

Kokemukset 5–12-vuotiaiden lasten astmasta

Foradilin turvallisuutta tutkittiin yhdessä 52 viikkoa kestäneessä laajassa, satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa kliinisessä monikeskustutkimuksessa. Tutkimuksessa verrattiin kahdesti

vuorokaudessa otettavaa 12 mikrogramman Foradil-annosta kahdesti vuorokaudessa otettavaan 24 mikrogramman annokseen ja lumelääkkeeseen, ja siihen osallistui 518 (5–12-vuotiaista) lasta, jotka tarvitsivat päivittäin keuhkoputkia laajentavaa lääkettä sekä tulehduslääkettä. Astman vaikeaa pahenemista esiintyi enemmän Foradilia 24 mikrogrammaa (11/171; 6,4 %) tai 12 mikrogrammaa (8/171; 4,7 %) kahdesti vuorokaudessa saaneilla lapsilla kuin lumelääkettä saaneilla lapsilla (0/176; 0,0 %).

Hoitosuositukset, ks. lähemmin kohdista 4.2 ja 4.4.

Hengitettyjen allergeenien, kylmän ilman tai rasituksen aiheuttaman bronkospasmin estohoito

Formoterolia on tutkittu neljässä kliinisessä tutkimuksessa rasituksen aiheuttaman bronkospasmin estohoitona ja kahdessa tutkimusta hengitettyjen allergeenien aiheuttaman bronkospasmin estohoitona. Alla on esitetty kolme keskeistä tutkimusta, jotka tukevat Foradilin käyttöä hengitettyjen allergeenien, kylmän ilman tai rasituksen aiheuttaman bronkospasmin estohoitona.

Rasituksen aiheuttaman keuhkoputkien supistumisen estohoito

Satunnaistetussa kaksoissokkoutetussa, kaksoislume-, neli-suuntaisessa vaihtovuoroisessa kerta-annostutkimuksessa verrattiin 12 µg ja 24 µg formoteroli inhalaatiojauhekapseli-annosta, 180 µg albuteroli inhalaatioannosta ja lumelääkettä 17 potilaalla (iältään 13–50-vuotiaita) rasituksen aiheuttaman keuhkoputkien supistumisen ehkäisyssä. Tutkimuksessa 12 µg tai 24 µg formoteroli kerta-annos vähensi merkittävästi enemmän rasituksen aiheuttamaa keuhkoputkien supistumista verrattuna lumeeseen, arvioituna mittaamalla FEV₁:iä 15 minuuttia sekä 4, 8 ja 12 tuntia annostelun jälkeen. Formoterolin molemmat annokset osoittautuivat merkittävästi paremmiksi suojiksi albuteroliin verrattuna 4, 8 ja 12 tunnin kuluttua annoksen ottamisesta. 12 µg ja 24 µg formoteroli-annosten välillä ei havaittu merkittävä eroa lääkkeen tehossa. 24 µg formoteroli-annoksella ilmoitettiin esiintyneen vähemmän haittavaikutuksia.

Hengitettyjen allergeenien aiheuttaman keuhkoputkien supistumisen estohoito

Satunnaistetussa lumekontrolloidussa potilasryhmien sisäisessä monikeskustutkimuksessa arvioitiin 24 astmapotilaalla (iältään 17–40-vuotiaita) 24 µg:n inhaloidun formoteroli kerta-annoksen tehoa ja siedettävyyttä allergeenien aiheuttaman keuhkoputkien supistumisen estossa kolmen ja 32 tunnin välisenä aikana tutkimuslääkkeen inhaloinnin jälkeen. Tutkimus osoitti, että formoteroli sai aikaan merkittävän ja pitkäkestoisen suojan allergeenien aiheuttamaa keuhkoputkien supistumista vastaan FEV₁:llä mitattuna. Turvallisuuden suhteen Formoterolin siedettävyysofioili oli erinomainen.

Kylmän ilman aiheuttaman keuhkoputkien supistumisen esto

Kontrolloidussa tutkimuksessa 24 µg:n inhaloidun formoteroli-annoksen tehon säilymistä verrattiin lumelääkkeeseen ja 200 µg:n inhaloituun albuteroli-annokseen 12 aikuisella astmaatikolla, joille suoritettiin hyperventilaatiokoe kuivassa, kylmässä ilmassa (-20 °C) neljänä koepäivänä. Tarkkailupäivänä tutkimushenkilöille tehtiin neljä hyperventilaatiokoetta toiminnallisen vakauden varmistamiseksi. Kolmena muuna koepäivänä ensimmäisen hyperventiloititestin jälkeen potilaat inhaloivat joko lumelääkettä, albuterolia tai formoterolia satunnaistetusti ja kaksoissokkoutetusti. Hyperventilaatiokoe toistettiin yhden, neljän ja kahdeksan tunnin kuluttua ja mikäli keuhkoputkien supistumista estävä vaikutus oli vielä havaittavissa, hyperventilaatiokoe toistettiin vielä 12 ja 24 tunnin kuluttua lääkkeen ottamisesta. Tutkimuksessa formoteroli osoittautui antavan albuterolia merkittävästi pidemmän suojan astmaatikoilla kylmän ilman aikaansaamaa keuhkoputkien supistumista vastaan FEV₁:llä mitattuna

Keuhkoahtaumatauti (COPD)

COPD:tä sairastavilla potilailla suoritettiin kaksi laajaa monikansallista kontrolloitua satunnaistettua kaksoissokkoutettua rinnakkaisten ryhmien monikeskustutkimusta (tutkimukset 25827 02 056 ja 25827 02 058). Molemmat tutkimukset olivat lumekontrolloituja ja niissä käytettiin vertailuryhmänä toista aktiivihoidoa. Pääasiallisena tavoitteena oli arvioida Aerolizer-laitteella otetun 12 µg ja 24 µg

formoteroliannoksen tehoa lumelääkkeeseen verrattuna. Molemmissa tutkimuksissa suoritettiin jatkoanalyysi, missä lähtötilan perusteella potilaat jaettiin ”palautuviin” ja ”palautumattomiin”; jako perustui 15 %:n paranemaan FEV₁:ssä 30 minuuttia 200 µg salbutamoli-inhalaation jälkeen mitatussa FEV₁:ssä. Molemmissa tutkimuksissa noin 50 % potilaista oli palautuva COPD.

Tutkimus 25827 02 056 oli satunnaistettu potilaiden välinen kaksoissokkoutettu tutkimus, jossa verrattiin kahta inhaloitua formoterolifumaraatti-annosta (12 µg ja 24 µg kahdesti vuorokaudessa) lumelääkkeeseen ja inhaloitua ipratropiumbromidiin (40 µg neljästi vuorokaudessa) 12 viikon ajan 698:lla COPD:tä sairastavalla potilaalla (iältään 40–87-vuotiaita). Tutkimuksessa formoterolifumaraatin molemmat annokset (12 µg ja 24 µg kahdesti vuorokaudessa) paransivat keuhkofunktiota tilastollisesti ja kliinisesti merkitsevästi lumelääkkeeseen verrattuna 12 viikon hoidon jälkeen FEV₁-kuvaajan käyrän alle jäävällä pinta-alalla mitattuna (FEV₁ AUC). Formoterolifumaraatti paransi tutkimushenkilöiden elämänlaatua ja se oli tehokkaampi kuin ipratropiumbromidi (40 µg neljästi vuorokaudessa). Molemmat lääkkeet olivat yhtä hyvin siedettyjä.

Tutkimus 25827 02 058 oli satunnaistettu potilaiden välinen tutkimus, jossa verrattiin kahta inhaloitavaa formoterolifumaraatti jauheannosta (12 µg ja 24 µg kahdesti vuorokaudessa) lumelääkkeeseen (kaksoissokkoutetusti) ja suun kautta otettuun hitaasti vapautuvaan teofylliiniin (200–400 mg kahdesti vuorokaudessa sokkouttamatta; potilaiden teofylliiniannos määritettiin yksilöllisesti seerumin teofylliinipitoisuuden perusteella). Tutkimus kesti vuoden ajan ja siinä oli mukana 622 COPD-potilasta (iältään 34–88-vuotiaita). Tutkimuksessa formoterolifumaraatin 12 µg ja 24 µg kahdesti vuorokaudessa otettuna sai aikaan tilastollisesti ja kliinisesti merkitsevän keuhkotoiminnan paranemisen lumelääkkeeseen verrattuna arvioituna FEV₁-kuvaajan käyrän alle jäävällä pinta-alalla 12 viikon hoidon jälkeen. Formoterolifumaraatti paransi myös tutkimushenkilöiden elämänlaatua ja oli sekä tehokkaampi että paremmin siedetty kuin teofylliini.

5.2 Farmakokineetiikka

Imeytyminen

Foradil Aerolizer inhalaattorilla annettu formoterolifumaraatti imeytyy nopeasti verenkiertoon: huippupitoisuus on mitattu 5 minuutin kuluttua inhalaatiosta.

Tutkimukset formoterolin tai sen (R,R)- ja (S,S)-enantiomeerien kumulatiivisesta erittymisestä virtsaan osoittivat verenkiertoon imeytyvän formoterolimäärän kasvavan suhteessa inhaloitua annokseen (12–96 mikrogramman annoksilla).

Kuten muistakin inhaloitavista lääkeaineista on raportoitu, myös inhaloidusta formoterolifumaraatista suurin osa todennäköisesti niellään. Kun formoterolifumaraatti annetaan suun kautta, aine imeytyy vähintään 65 prosenttisesti ruuansulatuskanavasta.

Jakautuminen

Formoteroli sitoutui plasman proteiiniin 61–64 prosenttisesti ja ihmisen seerumin albumiiniin 34 prosenttisesti. Terapeuttisilla annoksilla saavutettavina pitoisuuksina formoteroli ei saturoi sitoutumiskohtia.

Biotransformaatio

Formoteroli eliminoituu pääasiassa metaboloitumalla suoran glukuronidaation ollessa tärkein muuttumisreitti. O-demetylaation kautta tapahtuva glukuronidaatio on toinen reitti. Muita vähäisempiä muuttumisreittejä ovat formoterolin sulfaattikonjugaatio ja sulfaattikonjugaatiota seuraava deformaatio. Koska formoterolin metaboliaan osallistuu useita glukuronidaatiota (UGT1A1, 1A3, 1A6, 1A7, 1A8, 1A9, 1A10, 2B7 ja 2B15) ja O-demetylaatiota (CYP2D6, 2C19, 2C9 ja 2A6) katalysoivia isotsyymejä, on spesifisen entsyymin eston merkitys formoterolin metabolian kannalta vähäinen. Siksi lääke-lääkeinteraktioiden mahdollisuus on pieni. Formoteroli ei inhiboinut sytokromi P450 -isoentsyymejä terapeuttisilla pitoisuuksilla.

Eliminaatio

Säännöllisesti inhaloidusta formoterolifumaraatista erittyy virtsaan muuttumattomana formoterolina 7-10 % annoksesta.

Säännöllisessä käytössä formoterolifumaraatin erityis astmapotilaiden virtsaan lisääntyi 63–73 % (eritys viimeisestä annoksesta verrattuna eritykseen ensimmäisestä) 12 viikkoa kestävästä käytön aikana, ja erityis COPD-potilaiden virtsaan lisääntyi 19-38 %. Formoterolin eri enantiomeerien suhteellinen osuus virtsassa ei muuttunut toistuvien annosten jälkeen.

Formoteroli ja sen metaboliitit eliminoituvat täydellisesti elimistöstä; noin 2/3 suun kautta otetusta annoksesta erittyy virtsaan ja 1/3 ulosteeseen. Formoterolin munuaispuhdistuma on 150 ml/min.

Terveiden ihmisten elimistössä, 120 mikrog kerta-annoksen inhalaation jälkeen, terminaalivaiheen eliminaation puoliintumisaika plasmassa oli 10 h.

Erytisryhmät

Sukupuolen vaikutus: formoterolin farmakokinetiikka on samanlaista miehissä ja naisissa, kun henkilön paino otetaan huomioon.

Iäkkäät potilaat: formoterolin farmakokinetiikkaa iäkkäiden elimistössä ei ole tutkittu.

Lapset: 5–12-vuotiailla astmaa sairastavilla lapsipotilailla suoritettua tutkimuksessa potilaille annettiin 12 tai 24 µg formoterolifumaraattia inhaloituna 12 viikon ajan. Tutkimuksessa virtsaan erittyneen muuttumattoman formoterolin määrä kasvoi 18–84 % verrattuna ensimmäisen annoksen jälkeen mitattuun arvoon. Lapsilla lääkkeen kertyminen ei ylittänyt aikuisilla havaittua kertymistä, joilla muutos oli 63–73 % (ks. yllä). Tutkituilla lapsipotilailla noin 6 % annoksesta erittyi virtsaan muuttumattomana formoterolina.

Maksan tai munuaisten vajaatoimintaa sairastavat potilaat: Formoterolin farmakokinetiikasta maksan tai munuaisten vajaatoimintaa sairastavien elimistössä ei ole tutkimustietoa.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Mutageenisuus

Laajoissa *in vitro* ja *in vivo* suoritetuissa mutageenisuustutkimuksissa formoterolilla ei ole havaittu genotoksisia vaikutuksia.

Karsinogeenisuus

Kahden vuoden mittaisissa rotta- ja hiiritutkimuksissa ei ole todettu karsinogeenisiä vaikutuksia.

Hoidettaessa uroshiiriä hyvin suurilla annoksilla, hyvänlaatuisten lisämunuaisen kapselin alaisten kasvaimien esiintyvyys lisääntyi hiukan. Tätä ei kuitenkaan havaittu toisessa hiiritutkimuksessa. Tässä tutkimuksessa suurilla annoksilla hyvänlaatuiset lihaskasvaimet lisääntyivät naarashiirien genitaalialueilla ja lisäksi maksakasvaimien esiintyvyys lisääntyi molemmilla sukupuolilla. Sileälihaskasvaimien lisääntyminen on tunnettu suurten beeta-agonistiannosten haittavaikutus jyrsijöillä.

Kahdessa, erilaisilla annoksilla rotilla suoritettua tutkimuksessa munasarjojen lihaskasvaimet lisääntyivät. Näitä hyvänlaatuisia kasvaimia esiintyy tyyppillisesti rotilla beeta₂-agonistien suurten annosten pitkäaikaiskäytön yhteydessä. Myös munasarjakasvaimet ja hyvänlaatuiset granuloosa/teekasolujen kasvaimet lisääntyivät; beeta-agonistien tiedetään vaikuttavan rottien munasarjoihin, mikä on hyvin todennäköisesti ominaista juuri jyrsijöille. Ensimmäisessä tutkimuksessa havaittujen joidenkin kasvaintyyppien lisääntyminen suurilla annoksilla oli tutkimusyksikön historiallisten kontrolliarvojen piirissä. Näiden kasvaintyyppien lisääntymistä ei ilmennyt matalimmilla annoksilla.

Toisessa rottatutkimuksessa minkään tyyppiset kasvaimet eivät lisääntyneet tilastollisesti merkitsevästi matalammilla annoksilla, joiden systeeminen altistus oli 10 kertaa suurempi kuin odotetaan aiheutuvan suurimmalla ihmiselle suositetulla formoterolin annoksella.

Näiden löydösten ja mutageenisuustutkimuksista saatujen tietojen perusteella formoterolin terapeuttisen käytön ei katsota aiheuttavan syöpävaaraa.

Lisääntymiseen kohdistuva toksisuus

Teratogeenisiä vaikutuksia eläintutkimuksissa ei ole todettu. Formoterolin vaikutuksia hedelmällisyyteen ja lisääntymistoimintoihin arvioitiin sukukypsillä uros- ja naarasrotilla. Lisääntymistoksisuustutkimuksissa rotilla hedelmällisyydessä ja varhaisessa alkionkehityksessä ei havaittu häiriöitä suun kautta annetulla 3 mg/kg päiväannoksella (joka vastaa pinta-alan suhteutettuna noin 1200-kertaista ihmisen suositeltua päivittäistä inhalaatiojauhe-annosta). Suun kautta otetun annoksen jälkeen formoteroli erittyy imettävien rottien maitoon.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Laktoosimonohydraatti (25 mg/kapseli, sisältää maitoproteiinia)

Kapselikuori: liivate

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

2 vuotta läpipainopakkauksissa (A/AI).

6.4 Säilytys

Säilytä alle 25 °C:ssa. Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä kosteudelle.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

30 x 12 mikrog/annos + inhalaattori (Aerolizer),

60 x 12 mikrog/annos + inhalaattori (Aerolizer).

Läpipainopakkaukset (A/AI).

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Oikean lääkkeenoton varmistamiseksi lääkärin tai hoitohenkilökunnan tulee neuvoa potilasta inhalaattorin käytössä.

Kapselit annetaan vain yhdessä inhalaattorin kanssa

Potilasta on varoitettava, että kapselit on tarkoitettu vain inhaloitavaksi, eikä niitä saa niellä.

Pakkauksessa on pakkausseloste, jossa ovat myös inhalaattorin käyttöohjeet.

Potilaan on tärkeää tietää, että liivatekapseli voi inhalaattorin kapselikammiossa puhkaistaessa särkyä, ja pieniä liivatepalasia voi inhaloitaessa joutua suuhun ja nieluun. Tätä voidaan minimoida siten, että vältetään puhkaisunappien painamista useammin kuin kerran. Kapseli on kuitenkin tehty syötävästä gelatiinista, eikä ole haitallinen.

Kapselit saa poistaa läpipainopakkauksesta vasta välittömästi ennen käyttöä.
Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.
Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Novartis Finland Oy, Metsänneidonkuja 10, FI-02130 Espoo

8. MYYNTILUVAN NUMERO

11845

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 12.7.1995
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 15.11.2006

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

11.9.2020

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Foradil 12 mikrog/dos inhalationspulver, hård kapsel

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En kapsel innehåller 12 mikrog formoterolfumaratdihydrat.

Hjälpämne med känd effekt

Varje kapsel innehåller 25 mg laktos (se avsnitt 4.4).

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Inhalationspulver, hård kapsel

Beskrivning av läkemedlet. Inhalationspulvret (12 mikrog/dos) är förpackat i hårda, färglösa gelatinkapslar (storlek 3) försedda med märkningen CG, FXF. Innehållet i kapseln: vitt pulver. Inhalator: tvådelad, med blått skydd och blå botten, vitt munstycke; yttre mått: höjd 75 mm, munstycke 18 mm x 14 mm, botten 33 mm x 21 mm, kapselkammare: 16,3 mm x 6,5 mm; märkt med Foradil Aerolizer.

Foradilkapslarna med inhalationspulver får endast administreras med Aerolizer-inhalatorn som medföljer i läkemedelsförpackningen.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

- Förebyggande av bronkkonstriktion vid astma, som tillägg till inhalationsbehandling med glukokortikosteroider (se avsnitt 4.4).
- Förebyggande av bronkkonstriktion orsakad av inhalede allergener, kall luft eller ansträngning.
- Som underhållsbehandling och förebyggande av bronkkonstriktion vid kronisk obstruktiv lungsjukdom (KOL), inklusive kronisk bronkit och lungemfysem.

Det rekommenderas att behandling sätts in på ordination av en specialist i lungsjukdomar eller en specialist i barnsjukdomar.

4.2 Dosering och administreringsätt

Som inhalation för vuxna och barn i åldern 6 år eller äldre.

Foradilkapslarna med inhalationspulver är endast avsedda för inhalation och får endast administreras med Aerolizer-inhalatorn som medföljer förpackningen med Foradil.

Foradils bronkdilaterande effekt är betydande ännu 12 timmar efter inhalationen. Därmed är underhållsbehandling två gånger per dygn vanligen tillräcklig för att hålla symtomen på bronkkonstriktion under kontroll både dagtid och nattetid.

För att säkerställa korrekt administrering av läkemedlet ska läkaren eller annan hälso- och sjukvårdspersonal:

- visa patienten hur inhalatorn används
- expediera inhalationskapslarna endast tillsammans med inhalatorn
- instruera patienten att kapslarna är avsedda endast för inhalation och inte får sväljas (se avsnitt 4.4).

En utförlig bruksanvisning finns i bipacksedeln.

Det är bra för patienten att veta att inhalationskapseln kan gå sönder i inhalatorn, och små bitar av kapseln kan komma ut ur inhalatorn och hamna i munnen eller svalget vid inhalationen. Sannolikheten för att kapseln går sönder minskar om den perforeras endast en gång. Att svälja kapselhöljet av gelatin är inte skadligt.

Kapslarna får inte tas ut ur blistret förrän precis innan de ska användas.

Vuxna

Astma

Regelbunden underhållsbehandling: 1–2 inhalationskapslar (motsvarar 12–24 mikrogram formoterol) två gånger per dygn. Foradil ska endast användas som tilläggsbehandling tillsammans med en inhalerbar glukokortikoid.

Den högsta rekommenderade underhållsdosen är 48 mikrogram per dygn.

Vid behov kan ytterligare 1–2 kapslar per dygn tas för att lindra vanliga symtom, men den högsta rekommenderade dosen 48 mikrogram per dygn får inte överskridas. Om extradoser behövs oftare än sporadiskt (t.ex. oftare än två dagar i veckan) ska patienten vända sig till läkare och behandlingen utvärderas på nytt, eftersom detta kan vara ett tecken på att sjukdomen som behandlas har förvärrats. Foradil får inte användas för lindring av akuta symtom vid astmaanfall. Vid akuta astmaanfall ska en kortverkande beta₂-agonist användas (se avsnitt 4.4).

Förebyggande av ansträngningsutlöst bronkkonstriktion eller före exponering för en känd allergen som inte kan undvikas:

En inhalationskapsel (12 mikrog) minst 15 minuter före ansträngning eller exponering. Två inhalationskapslar (24 mikrog) kan behövas som profylaktisk behandling för patienter som har haft svåra bronkospasmer.

Användning av Foradil för förebyggande av ansträngningsutlöst bronkkonstriktion eller före exponering för en känd allergen som inte kan undvikas kan vara motiverat vid vård av patienter med kronisk astma, men i behandlingen av astma bör därtill en inhalerbar glukokortikoid användas.

Kronisk obstruktiv lungsjukdom (KOL)

Regelbunden underhållsbehandling: 1–2 inhalationskapslar (12–24 mikrog) två gånger per dygn.

Pediatrik population (barn i åldern 6 år eller äldre)

Astma

Regelbunden underhållsbehandling: En inhalationskapsel (12 mikrog) två gånger per dygn. Foradil ska endast användas som tilläggsbehandling tillsammans med en inhalerbar glukokortikoid.

I vården av barn i åldern 6–12 år rekommenderas användning av kombinationspreparat med en inhalerbar glukokortikoid och en långverkande beta₂-agonist, förutom i de fall då separata inhalerbara glukokortikoidpreparat och långverkande beta₂-agonistpreparat behövs (se avsnitten 4.4 och 5.1).

Den högsta rekommenderade dosen är 24 mikrogram per dygn.

Foradil ska inte användas för lindring av symtom vid akuta astmaanfall. Vid akuta astmaanfall ska en kortverkande beta₂-agonist användas (se avsnitt 4.4).

Förebyggande av ansträngningsutlöst bronkkonstriktion eller före exponering för en känd allergen som inte kan undvikas:

En inhalationskapsel (12 mikrog) minst 15 minuter före ansträngning eller exponering.

Användning av Foradil för förebyggande av ansträngningsutlöst bronkkonstriktion eller före exponering för en känd allergen som inte kan undvikas kan vara motiverat vid vård av patienter med kronisk astma, men i behandlingen av astma bör därtill en inhalerbar glukokortikoid användas.

Foradil rekommenderas inte för barn under 6 år, eftersom tillräckliga data om denna patientgrupp ännu inte finns tillgängliga.

Specialgrupper

Lever- och njursvikt

Användning av formoterol har inte undersökts hos patienter med lever- eller njursvikt (se avsnitt 5.1).

Äldre patienter (över 65 år)

Farmakokinetiken för formoterol har inte undersökts hos äldre patienter (se avsnitt 5.2). Tillgängliga data från kliniska prövningar tyder inte på något behov av dosändring jämfört med vuxna patienter (under 65 år) (se avsnitt 5.1).

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

4.4 Varningar och försiktighet

Astmarelaterade dödsfall

Den aktiva substansen i Foradil, formoterol, hör till de långverkande beta₂-adrenerga agonisterna. I en studie med en annan långverkande beta₂-agonist, salmeterol, observerades att det förekom fler dödsfall orsakade av astma i gruppen som fick behandling med salmeterol (13/13 176) än i placebogruppen (3/13 179). Någon ändamålsenlig studie av huruvida Foradil ökar antalet astmarelaterade dödsfall har inte gjorts.

Rekommenderad dos

Foradildosen bestäms utgående från patientens individuella behov, och dosen ska vara lägsta möjliga för behandling lämpliga dos. Den högsta rekommenderade dosen får inte överskridas (se avsnitt 4.2).

Behovet av samtidig antiinflammatorisk behandling av astma

Foradil ska inte användas (och är inte tillräckligt) som förstahandsläkemedel vid behandling av astma.

Vid behandling av astma ska Foradil (långverkande beta₂-agonist) endast användas som tillägg till glukokortikoidläkemedel hos patienter för vilka enbart en inhalerbar glukokortikoid inte är tillräcklig för adekvat astmakontroll eller om sjukdomens svårighetsgrad klart kräver behandling med både en inhalerbar glukokortikoid och en långverkande beta₂-agonist.

I vården av barn i åldrarna 6–12 år rekommenderas användning av kombinationspreparat med en inhalerbar glukokortikoid och en långverkande beta₂-agonist, förutom i de fall då separata inhalerbara glukokortikoidpreparat och långverkande beta₂-agonistpreparat behövs (se avsnitten 4.2 och 5.1).

Foradil ska inte användas samtidigt med andra långverkande beta₂-agonister.

När Foradil ordineras ska man säkerställa att patientens användning av antiinflammatoriska läkemedel är tillräcklig. Patienterna ska instrueras att fortsätta ta sitt antiinflammatoriska läkemedel som tidigare efter att behandling med Foradil inletts, även när symtomen minskar.

När astmasymtomen är under kontroll kan en gradvis nedtrappning av Foradildosen övervägas. Regelbunden uppföljning av patienterna är viktigt under nedtrappningen. Den lägsta effektiva dosen av Foradil ska användas.

Astmaexacerbationer

I kliniska prövningar med Foradil förekom fler allvarliga fall av astmaexacerbationer hos patienter som fått Foradil, särskilt hos 5–12-åringar, än hos patienter som fått placebo (se avsnitten 4.8 och 5.1).

Läkaren bör göra en ny utvärdering av astmamedicineringen om symtomen inte lindras eller om antalet Foradildoser som behövs för att kontrollera symtomen ökar, eftersom detta vanligen är ett tecken på försämring av den behandlade sjukdomen.

Behandling med Foradil får inte inledas och dosen får inte ökas under en astmaexacerbation.

Foradil får inte användas för behandling av akuta astmasymtom. Vid akuta astmaanfall ska en kortverkande beta₂-agonist användas. Patienterna ska instrueras att omedelbart kontakta läkare om astman akut försämras.

Frekvent behov av medicinering (såsom profylaktisk behandling med t.ex. kortikosteroider och långverkande beta₂-agonister) för förebyggande av ansträngningsutlöst bronkkonstriktion, flera gånger varje vecka trots adekvat underhållsbehandling, kan vara ett tecken på suboptimal astmakontroll och förutsätter en helhetsbedömning av astmabehandlingen.

Även om behandling med Foradil kan introduceras som tilläggsbehandling när inhalationskortikosteroider inte är tillräckliga för adekvat astmakontroll ska behandling med Foradil inte påbörjas under en akut, svår astmaexacerbation eller vid en akut eller markant försämring av astman.

Allvarliga astmarelaterade biverkningar och exacerbationer kan uppkomma under behandling med Foradil. Patienterna ska uppmanas att fortsätta behandlingen men samtidigt kontakta läkare om astmasymtomen inte kan hållas under kontroll eller om de förvärras efter initiering av behandling med Foradil.

Samtidiga sjukdomar

I samband med följande sjukdomar är särskild uppföljning av patienten nödvändig, med särskild betoning på dosgränserna:

Ischemisk hjärtsjukdom, takyarytmier eller andra rytmrubbningar (särskilt atrioventrikulärt block av grad III), svår hjärtsvikt, idiopatisk subvalvulär aortastenosis, svår hypertension, aneurysm, feokromocytom, hypertrofisk obstruktiv kardiomyopati, tyreotoxikos eller andra allvarliga kardiovaskulära störningar.

Formoterol kan orsaka förlängning av QTc-intervallet. Försiktighet ska därför iaktas vid vård av patienter med misstänkt eller konstaterad förlängning av QT-tiden (hjärtfrekvenskorrigerat QTc-intervall > 0,44 sek) och patienter som använder läkemedel som eventuellt påverkar QTc-intervallet (se avsnitt 4.5).

På grund av beta₂-agonisternas, inklusive Foradils, hyperglykemiska effekt rekommenderas uppföljning av blodsockernivåerna (i form av extra prover) vid vård av diabetespatienter.

Hypokalemi

Behandling med beta₂-agonister, inklusive Foradil, kan orsaka svår hypokalemi. Hypokalemi kan disponera för arytmier. Särskild försiktighet bör iaktas vid behandling av svår astma eftersom samtidig hypoxi och annan läkemedelsbehandling (se avsnitt 4.5) kan öka risken för hypokalemi. Uppföljning av kaliumnivån i serum rekommenderas i dessa fall.

Paradoxal bronkospasm

Liksom vid annan inhalationsterapi ska risken för paradoxal bronkospasm i samband med behandling med Foradil beaktas. Om paradoxal bronkospasm uppkommer ska Foradilbehandlingen avbrytas omedelbart och annan lämplig behandling sättas in (se avsnitt 4.8).

Fel administreringsväg

Några patienter rapporteras ha svårt att sätta Foradil-inhalationskapslarna istället för att sätta dem i Aerolizer-inhalatorn. I majoriteten av fallen ledde nedsväljningen av kapslarna inte till några biverkningar. Hälso- och sjukvårdspersonalen bör samtala med patienterna om hur Foradil Aerolizer-inhalatorn används på rätt sätt (se avsnitt 4.2). Om en patient som ordinerats Foradil upplever att andningsproblemen inte minskat bör hälso- och sjukvårdspersonalen fråga hur patienten har använt Foradil Aerolizer-inhalatorn.

Hjälpämnen

Foradilkapslarna med inhalationspulver innehåller laktosmonohydrat. Patienter med något av följande sällsynta ärftliga tillstånd bör inte använda detta läkemedel: galaktosintolerans, total laktasbrist eller glukos-galaktosmalabsorption.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Inga interaktionsstudier har utförts.

Betablockerare kan försvaga eller blockera effekten av Foradil. Därför ska Foradil inte ges samtidigt med betablockerare (inklusive ögondroppar) om det inte är nödvändigt.

Foradil liksom andra beta₂-agonister ska ges med försiktighet till patienter som samtidigt får behandling med kinidin, disopyramid, prokainamid, fentiaziner, antihistaminer, MAO-hämmare, makrolider och tricykliska antidepressiva läkemedel eller läkemedel som förlänger den hjärtfrekvenskorrigerade QT-tiden (QTc-intervallet). Läkemedel som förlänger QTc-intervallet ökar risken för ventrikulär arytmier (se avsnitt 4.4). Dessa läkemedel kan förstärka effekten av adrenerga beta₂-agonister på blodcirkulationen.

Samtidig behandling med andra sympatomimetika (t.ex. andra beta₂-agonister eller adrenalin) kan öka förekomsten av biverkningar av Foradil och därmed leda till behov av dosjustering.

Samtidig behandling med xantinderivat, steroider och diuretika (t.ex. tiazider eller loopdiuretika) kan förstärka en potentiell, sällsynt hypokalemisk effekt av beta₂-agonister (se avsnitt 4.4). Hypokalemi kan i sin tur öka benägenheten för arytmier hos patienter som får behandling med digitalisglykosider.

Anestesi som utförs med halogenerade kolväten ökar risken för arytmier hos patienter som får behandling med Foradil.

Antikolinerga läkemedel kan förstärka den bronkdilaterande effekten av formoterol.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Fertila kvinnor

Det finns inga särskilda anvisningar om användningen av detta läkemedel hos fertila kvinnor.

Graviditet

Det finns inte tillräckliga data om säkerheten av Foradil under graviditet och amning. I djurstudier har formoterol orsakat problem med implantationen av befruktade äggceller samt minskad tidig postnatal överlevnad och födelsevikt. Effekterna uppträdde vid betydligt högre systemexponeringar än de som uppnås vid klinisk användning av formoterol. Användning under graviditet ska undvikas, förutom i de fall då inga tryggare alternativ för att upprätthålla astmakontroll finns och då den förväntade nyttan för modern överstiger den potentiella risken för fostret. Liksom andra beta₂-receptorstimulerande läkemedel kan formoterol hindra förlossningar från att komma igång på grund av dess relaxerande effekt på den glatta muskulaturen i livmodern.

Amning

Det finns inte tillräckliga data om användning av Foradil under amning. Det är okänt om formoterol utsöndras i bröstmjolk. Det har konstaterats att formoterol i små mängder utsöndras i mjölk hos diande råttor (se avsnitt 5.3). Mödrar som får behandling med Foradil ska inte amma, såvida inte den förväntade nyttan antas överstiga de potentiella riskerna för barnet, eftersom många läkemedel utsöndras i bröstmjolk.

Fertilitet

Det finns inga data om effekten av formoterol på fertiliteten hos människa. Inga störningar i fertiliteten hos han- och honråttor observerades i de studier som gjorts.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Patienter som upplever yrsel eller andra liknande biverkningar ska uppmanas att undvika att köra bil eller använda maskiner.

4.8 Biverkningar

De mest frekvent rapporterade biverkningarna relaterade till beta₂-agonistbehandling (såsom tremor och palpitationer) är vanligen milda och försvinner när behandlingen pågått i några dagar.

Biverkningarna listas efter frekvens enligt följande konvention: mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$), ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data). Biverkningarna presenteras i enlighet med MedDRA:s klassificering av organsystem samt inom respektive frekvensområde efter fallande allvarlighetsgrad.

Tabell 1. Biverkningar som observerats i kliniska prövningar eller fåtts från andra källor

Immunsystemet

Sällsynta: Överkänslighetsreaktioner (t.ex. hypotension, bronkospasmer, exantem, urtikaria, angioödem, pruritus)

Metabolism och nutrition

Sällsynta: Hypokalemi
Mycket sällsynta: Hyperglykemi

Psykiska störningar

Mindre vanliga: Agitation, rastlöshet, nervositet, sömnstörningar

Centrala och perifera nervsystemet

Vanliga:	Huvudvärk, tremor
Mindre vanliga:	Svindel
Mycket sällsynta:	Dysgeusi

Hjärtat

Vanliga:	Palpitationer
Mindre vanliga:	Takykardi
Sällsynta:	Arytmier, såsom förmaksflimmer, supraventrikulär takykardi, extrasystole
Mycket sällsynta:	Angina pectoris, förlängning av QTc-intervallet, perifert ödem

Andningsvägar, bröstkorg och mediastinum

Vanliga:	Svår försämring av astma hos barn
Mindre vanliga:	Bronkospasm, inklusive paradoxal bronkospasm, irritation i svalget, svår försämring av astma hos vuxna

Magtarmkanalen

Mindre vanliga:	Muntorrhet
Sällsynta:	Illamående

Muskuloskeletala systemet och bindväv

Mindre vanliga:	Muskelkramper, muskelvärk
-----------------	---------------------------

Undersökningar

Mycket sällsynta:	Förändringar i blodtrycket
-------------------	----------------------------

Biverkningar som observerats efter godkännandet för försäljning (ingen känd frekvens)

Följande biverkningar har uppkommit efter godkännandet för försäljning hos patienter som fått Foradil. Eftersom dessa biverkningar har rapporterats frivilligt i en grupp av okänd storlek är det inte möjligt att på ett tillförlitligt sätt bedöma deras frekvens, och därför används beteckningen ”ingen känd frekvens”. Biverkningarna presenteras i enlighet med MedDRA:s klassificering av organsystem samt efter fallande allvarlighetsgrad.

Tabell 2. Biverkningar från spontana rapporter eller fall beskrivna i litteraturen (ingen känd frekvens)

Andningsvägar, bröstkorg och mediastinum

Hosta

Hud och subkutan vävnad

Utslag

Undersökningar

Förhöjning av blodtrycket (inklusive högt blodtryck)

Liksom vid all inhalationsterapi kan paradoxala bronkospasmer uppkomma i mycket sällsynta fall (se avsnitt 4.4).

Behandling med beta₂-agonister kan resultera i förhöjda koncentrationer av insulin, fria fettsyror, glycerol och ketonkroppar i blodet.

Hjälpämnet laktos innehåller små mängder mjölkprotein, som kan orsaka allergiska reaktioner.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via:

webbplats: www.fimea.fi
Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea
Biverkningsregistret
PB 55
00034 FIMEA

4.9 Överdoser

Symtom

Den kliniska erfarenheten av behandling av överdosering är begränsad. Överdoser av Foradil kan ge symtom som är typiska för beta₂-agonister, t.ex. illamående, kräkningar, huvudvärk, tremor, sömnhet, palpitationer, takykardi, ventrikulär arytm, metabolisk acidosis, hypokalemi, hyperglykemi, förlängt QTc-intervall och hypertension.

Behandling

Symtomatisk behandling som stödjer vitala funktioner rekommenderas. I svåra fall ska patienten läggas in på sjukhus.

Användning av kardioselektiva betablockerare under överinseende av läkare kan övervägas. De ska dock användas med stor försiktighet, eftersom betablockerare kan framkalla bronkospasm. Kaliumkoncentrationen i serum ska monitoreras.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Selektiva beta-2-stimulerande medel; ATC-kod: R03AC13

Formoterol är en effektiv beta₂-agonist. Den har en kraftig bronkdilaterande effekt som sätter in inom 1–3 minuter och är betydande ännu 12 timmar efter inhalationen. Formoterols (R,R)-enantiomer är en 800–1 000 gånger mer potent beta₂-receptoragonist än (S,S)-enantiomeren. (S,S)-enantiomeren påverkar inte (R,R)-enantiomerens aktivitet i den glatta muskulaturen i trakea. Vid terapeutiska doser är de kardiovaskulära effekterna av formoterol ringa och förekommer endast sällan.

Formoterol hämmar frisättning av histamin och leukotriener från passivt sensibiliserade mastceller i lungorna hos människa. I djurstudier har formoterol konstaterats ha vissa antiinflammatoriska egenskaper, t.ex. en hämmande effekt på svullnad och ansamling av inflammationsceller.

Hos människa förhindrar läkemedlet bronkospasmer orsakade av allergener, ansträngning, kall luft, histamin eller metakolin.

Med formoteroldoser (12 mikrogram två gånger per dygn och 24 mikrogram två gånger per dygn) administrerade med Aerolizer-inhalator påvisades objektivt en snabbt insättande bronkdilaterande effekt hos patienter med stabil kronisk obstruktiv lungsjukdom. Effekten varade i minst 12 timmar.

Astma

I 27 interna kliniska prövningar med brett åldersspann studerades Foradil hos barnpatienter samt vuxna och äldre patienter. I de noggrant kontrollerade kliniska prövningarna påvisades formoterol vara bättre jämfört med placebo och salbutamol vid behandling av astma. Behandlingsperioderna i dessa prövningar varade från en dag (enkeldos) till 12 veckor. Därtill genomfördes fyra icke-blindade uppföljningsprövningar med barnpatienter, vuxna och äldre patienter från ovanstående prövningar. I uppföljningsprövningarna påvisades Foradil ha en acceptabel effekt och säkerhetsprofil under den 12 månader långa tilläggsbehandlingen. Nedan beskrivs de tre mest centrala prövningarna som stöder användning av formoterol vid behandling av astma hos barn, vuxna och äldre.

Prövning DP/PD2 var en 12 veckor lång dubbelblind multicenterprövning med parallella grupper där man jämförde dygnsdoser på 12 mikrog respektive 24 mikrog formoterolpulver med en dygnsdos på 1 200 mikrog salbutamolpulver hos 219 barnpatienter (i åldrarna 5–13 år) med astma. Vid mätning av det maximala utandningsflödet (PEF) under prövningen påvisades formoterolpulverkapseln på 12 mikrog som administrerades två gånger per dygn med Aerolizer-inhalator ha en bättre bronkdilaterande effekt jämfört med salbutamolpulverdosen på 400 mikrog som administrerades tre gånger per dag under den 12 veckor långa behandlingen. I fråga om säkerhet konstaterades formoteroldosen på 12 mikrog som administrerades två gånger per dag tolereras något bättre än salbutamoldosen på 400 mikrog som administrerades tre gånger per dag och formoteroldosen på 6 mikrog som administrerades två gånger per dag under den tre månader långa behandlingen.

Prövningen DP/RD1 var en placebokontrollerad, dubbelblind multicenterprövning mellan patienter, där en upprepad formoterolpulverdosis på 12 mikrog jämfördes med en upprepad salbutamolpulverdosis på 400 mikrog hos 304 astmapatienter (i åldrarna 19–72 år) under det 12 veckor långa skedet med aktiv behandling. I prövningen visade sig formoterolpulverdosen på 12 mikrog två gånger per dygn vara statistiskt bättre än både salbutamoldosen på 400 mikrog fyra gånger per dag och placebo i fråga om prövningens primära parameter (PEF-värdet på morgonen före läkemedelsinhalation). I fråga om säkerhet tolererades formoteroldosen på 12 mikrog två gånger per dag lika bra som salbutamoldosen på 400 mikrog fyra gånger per dag och placebo under den tre månader långa behandlingsperioden.

Prövning DP/RD3 var en dubbelblind multicenterprövning med parallella grupper där man med avseende på effekt och tolerabilitet jämförde formoterolpulverdoser på 12 mikrog respektive 24 mikrog som inhalerades två gånger per dag med en salbutamolpulverdosis på 400 mikrog som administrerades fyra gånger per dag under tre månaders tid hos 262 äldre astmapatienter (i åldrarna 64–82 år). I prövningen visade sig formoteroldoserna på 12 mikrog respektive 24 mikrog två gånger per dag vara statistiskt bättre än salbutamoldosen på 400 mikrog fyra gånger per dag i fråga om prövningens primära parameter (PEF-värdet på morgonen före läkemedelsinhalation) under tre månaders tid. I fråga om säkerhet tolererades formoterol något bättre än salbutamol.

Allvarlig astmaexacerbation

Jämförande kliniska prövningar med Foradil och placebo, där behandlingstiden var minst fyra veckor, tydde på att allvarliga astmaexacerbationer förekom i högre grad (0,9 % när dosen var 10–12 mikrog två gånger per dygn och 1,9 % när dosen var 24 mikrog två gånger per dygn) hos patienter som fått Foradil än hos patienter som fått placebo (0,3 %). Fenomenet var tydligast bland patienter i åldrarna 5–12 år.

Erfarenheter av unga och vuxna astmapatienter

I två centrala 12 veckor långa jämförande prövningar som gjordes inför ansökan om godkännande för försäljning i USA deltog totalt 1 095 patienter i åldern 12 år och äldre. Bland dem förekom allvarliga astmaexacerbationer (akut försämring av astman som ledde till sjukhusbesök) oftare hos patienter som fått 24 mikrogram Foradil två gånger per dygn (9/271; 3,3 %) än hos de patienter som fått 12 mikrogram Foradil två gånger per dygn (1/275; 0,4 %), placebo (2/277; 0,7 %) eller salbutamol (2/272; 0,7 %).

Ovannämnda observation utvärderades i en klinisk prövning med 2 085 deltagare, där man jämförde astmarelaterade allvarliga biverkningar mellan grupper som fått en lägre respektive högre dos. Resultaten från denna 16 veckor långa prövning visade inte på något klart samband med Foradildoserna. Andelen (%) patienter som uppvisade allvarliga astmaexacerbationer var något högre i Foradilgruppen än i placebogruppen (i tre dubbelblinda behandlingsgrupper: Foradil 24 mikrogram två gånger per dygn (2/527; 0,4 %), Foradil 12 mikrogram två gånger per dygn (3/527; 0,6 %) och en placebogrupp (1/514; 0,2 %) samt i en open-label-behandlingsgrupp: Foradil 12 mikrogram två gånger per dygn + högst två extra doser per dygn (1/517; 0,2 %).

Erfarenheter av astma hos barn i åldrarna 5–12 år

Säkerheten av Foradil undersöktes i en 52 veckor lång omfattande, randomiserad, dubbelblind klinisk multicenterprövning. I prövningen jämfördes en Foradildos på 12 mikrogram två gånger per dygn med en Foradildos på 24 mikrogram två gånger per dygn och med placebo, och i prövningen deltog 518 barn (i åldrarna 5–12 år) som dagligen behövde ett bronkdilaterande läkemedel och ett antiinflammatoriskt läkemedel. Svåra astmaexacerbationer förekom oftare hos barn som fått Foradil 24 mikrogram (11/171; 6,4 %) eller 12 mikrogram (8/171; 4,7 %) två gånger per dygn än hos barn som fått placebo (0/176; 0,0 %).

För behandlingsrekommendationer, se närmare i avsnitten 4.2 och 4.4.

Profylaktisk behandling av bronkospasm orsakad av inhaleade allergener, kall luft eller ansträngning

Formoterol har undersökts i fyra kliniska prövningar som profylaktisk behandling av ansträngningsutlöst bronkospasm och i två prövningar som profylaktisk behandling av bronkospasm orsakad av inhaleade allergener. Nedan presenteras tre centrala prövningar som stöder användning av Foradil i profylaktisk behandling av bronkospasm orsakad av inhaleade allergener, kall luft eller ansträngning.

Profylaktisk behandling av ansträngningsutlöst bronkkonstriktion

I en randomiserad, dubbelblind, dubbelplacebo-, fyrramad överkorsningsprövning med enkeldos jämfördes doser på 12 mikrog respektive 24 mikrog formoterol i inhalationspulverkapslar med en inhalationsdos salbutamol på 180 mikrog samt placebo hos 17 patienter (i åldrarna 13–50 år) för förebyggande av ansträngningsutlöst bronkkonstriktion. I prövningen minskade en enkeldos på 12 mikrog eller 24 mikrog formoterol ansträngningsutlöst bronkkonstriktion i signifikant högre grad jämfört med placebo, beräknat genom mätning av FEV₁ 15 minuter samt 4, 8 och 12 timmar efter administrering. Båda doserna av formoterol visade sig ge signifikant bättre skydd jämfört med salbutamol vid 4, 8 och 12 timmar efter administrering av dosen. Ingen signifikant skillnad i effekt observerades mellan formoteroldoserna på 12 mikrog respektive 24 mikrog. Med dosen 24 mikrog formoterol rapporterades färre biverkningar ha uppkommit.

Profylaktisk behandling av bronkkonstriktion orsakad av inhaleade allergener

I en randomiserad, placebokontrollerad multicenterprövning inom patientgrupper utvärderades effekt och tolerabilitet av en enkeldos på 24 mikrogram inhaleerat formoterol hos 24 astmapatienter (i åldrarna 17–40 år) för förebyggande av bronkkonstriktion orsakad av allergener under tidsperioden 3–32 timmar efter inhalation av prövningsläkemedlet. Prövningen visade att formoterol fick till stånd ett signifikant och långvarigt skydd mot bronkkonstriktion orsakad av allergener mätt med FEV₁. I fråga om säkerhet var tolerabilitetsprofilen för formoterol utmärkt.

Profylaktisk behandling av bronkkonstriktion orsakad av kall luft

I en kontrollerad prövning jämfördes bibehållandet av effekten av en inhaleerad formoteroldos på 24 mikrog med placebo och med en inhaleerad salbutamoldos på 200 mikrog hos 12 vuxna astmatiker som genomgick ett hyperventilationstest i torr, kall luft (-20 °C) under fyra testdagar. Under en observationsdag genomgick prövningsdeltagarna fyra hyperventilationstester för att säkerställa funktionell stabilitet. Efter det första hyperventilationstestet under de tre andra testdagarna inhaleerade patienterna antingen placebo, salbutamol eller formoterol randomiserat och dubbelblindat. Hyperventilationstestet upprepades efter en, fyra och åtta timmar, och ifall en bronkkonstriktionshämmande effekt ännu kunde iaktas upprepades hyperventilationstestet ännu vid 12 och 24 timmar efter administreringen av läkemedlet. I prövningen visade sig formoterol i jämförelse med salbutamol ge astmatiker ett signifikant långvarigare skydd mot bronkkonstriktion orsakad av kall luft mätt med FEV₁.

Kronisk obstruktiv lungsjukdom (KOL)

På patienter med KOL genomfördes två omfattande multinationella, kontrollerade, randomiserade, dubbelblinda multicenterprövningar med parallella grupper (prövningarna 25827 02 056 och 25827 02 058). Båda prövningarna var placebokontrollerade och som kontrollgrupp användes en annan aktiv behandling. Det huvudsakliga syftet var att utvärdera effekten av formoteroldoser på 12 mikrog respektive 24 mikrog administrerade med en Aerolizer-inhalator i jämförelse med placebo. I båda prövningarna genomfördes en fortsättningsanalys där patienterna utgående från utgångsläget delades in i ”reversibel” och ”irreversibel”. Indelningen grundade sig på en 15 % förbättring i FEV₁, som mättes 30 minuter efter inhalation av 200 mikrog salbutamol. I båda prövningarna hade ca 50 % av patienterna reversibel KOL.

Prövning 25827 02 056 var en randomiserad, dubbelblind prövning mellan patienter där man jämförde två inhalerade formoterolfumaratdoser (12 mikrog och 24 mikrog två gånger per dygn) med placebo och inhalerat ipratropiumbromid (40 mikrog fyra gånger per dygn) under 12 veckor hos 698 patienter med KOL (i åldrarna 40–87 år). I prövningen fick båda doserna (12 mikrog och 24 mikrog två gånger per dygn) av formoterolfumarat till stånd en statistiskt och kliniskt signifikant förbättring av lungfunktionen jämfört med placebo efter en 12 veckor lång behandling mätt med arean under FEV₁-kurvan (FEV₁ AUC). Formoterolfumarat förbättrade prövningsdeltagarnas livskvalitet och var effektivare än ipratropiumbromid (40 mikrog fyra gånger per dygn). Båda läkemedlen var lika väl tolererade.

Prövning 25827 02 058 var en randomiserad prövning mellan patienter, där man jämförde två inhalerbara pulverdoser av formoterolfumarat (12 mikrog och 24 mikrog två gånger per dygn) med placebo (dubbelblindat) och med oralt teofyllin med långsam frisättning (200–400 mg två gånger per dygn icke-blindat; patienternas dos av teofyllin bestämdes individuellt utgående från teofyllin-koncentrationen i serum). Prövningen pågick i ett år och i den deltog 622 patienter med KOL (i åldrarna 34–88 år). I prövningen åstadkom formoterolfumarat 12 mikrog och 24 mikrog två gånger per dygn en statistiskt och kliniskt signifikant förbättring av lungfunktionen jämfört med placebo mätt med arean under FEV₁-kurvan efter en 12 veckor lång behandling. Formoterolfumarat förbättrade också prövningsdeltagarnas livskvalitet och var både effektivare och bättre tolererat än teofyllin.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Formoterolfumarat som administrerats med en Foradil Aerolizer-inhalator absorberas snabbt i blodomloppet: maximal koncentration har uppmätts 5 minuter efter inhalationen.

Undersökningar av den kumulativa utsöndringen av formoterol eller dess (R,R)- och (S,S)-enantiomerer i urinen visade att mängden formoterol som absorberades i blodomloppet ökade i förhållande till den inhalerade dosen (med doser på 12–96 mikrogram).

I likhet med vad som rapporterats om andra inhalerbara läkemedel sväljs sannolikt största delen också av inhalerat formoterolfumarat. När formoterolfumarat ges oralt absorberas läkemedlet till minst 65 % från magtarmkanalen.

Distribution

Bindningsgraden till plasmaproteiner för formoterol är 61–64 % och till serumalbumin hos människa 34 %. Vid koncentrationer som uppnås med terapeutiska doser saturerar formoterol inte bindningsplatserna.

Metabolism

Formoterol elimineras huvudsakligen genom att metaboliseras, då direkt glukuronidation är den viktigaste metabola vägen. Glukuronidation som sker via O-demetylering är en annan rutt. Andra

mindre betydelsefulla metabola vägar är sulfatkonjugering av formoterol och därefter följande deformylering. Eftersom flera isozymer som katalyserar glukuronidation (UGT1A1, 1A3, 1A6, 1A7, 1A8, 1A9, 1A10, 2B7 och 2B15) och O-demetylering (CYP2D6, 2C19, 2C9 och 2A6) deltar i metabolismen av formoterol har hämning av ett specifikt enzym ringa betydelse för metabolismen av formoterol. Därmed är risken för interaktioner med andra läkemedel liten. Formoterol inhiberade inte isoenzymet cytokrom P450 vid terapeutiska koncentrationer.

Eliminering

Av regelbundet inhalerat formoterolfumarat utsöndras 7–10 % av dosen i urinen som oförändrat formoterol.

Vid regelbunden användning ökade utsöndringen av formoterolfumarat i urinen hos astmapatienter med 63–73 % (utsöndringen efter den sista dosen jämfört med utsöndringen efter den första) under en 12 veckor lång behandling, och utsöndringen i urinen hos KOL-patienter ökade med 19–38 %. Den relativa andelen i urinen av de olika enantiomererna av formoterol ändrade inte efter upprepade doser.

Formoterol och dess metaboliter elimineras fullständigt ur kroppen; ca 2/3 av en oral dos utsöndras i urinen och 1/3 i avföring. Renalt clearance för formoterol är 150 ml/min.

Efter inhalation av en enkeldos om 120 mikrog var den terminala halveringstiden i plasma 10 timmar hos friska personer.

Specialgrupper

Inverkan av kön: farmakokinetiken för formoterol är likadan hos män och kvinnor när personens vikt tas i beaktande.

Äldre patienter: farmakokinetiken för formoterol hos äldre har inte undersökts.

Barn: I en prövning där barnpatienter i åldrarna 5–12 år med astma deltog gavs patienterna 12 eller 24 mikrog formoterolfumarat som inhalationer under 12 veckors tid. Mängden formoterol som utsöndrades i oförändrad form i urinen ökade med 18–84 % under prövningen jämfört med värdet som uppmättes efter den första dosen. Ackumuleringen av läkemedel hos barn översteg inte ackumuleringen som observerades hos vuxna, hos vilka förändringen var 63–73 % (se ovan). Hos de undersökta barnpatienterna utsöndrades ca 6 % av dosen i urinen som oförändrat formoterol.

Patienter med lever- eller njursvikt: Det finns inga forskningsdata om farmakokinetiken för formoterol hos patienter med lever- eller njursvikt.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Mutagenicitet

I omfattande mutagenicitetsstudier *in vitro* och *in vivo* observerades inga genotoxiska effekter av formoterol.

Karcinogenicitet

I två år långa studier på råttor och möss konstaterades inga karcinogena effekter.

När hanmöss gavs mycket höga doser ökade förekomsten av benigna subkapsulära binjuretumörer något. Detta observerades dock inte i en annan studie på möss. I denna studie ökade förekomsten av benigna leiomyom i genitalområdet hos honmöss när höga doser gavs, och därtill ökade förekomsten av levertumörer hos båda könen. Ökad förekomst av leiomyom hos gnagare är en känd biverkning av höga doser betaagonister.

I två studier på råttor med olika doser ökade förekomsten av leiomyom i äggstockarna. Dessa benigna tumörer förekommer typiskt hos råttor i samband med långtidsanvändning av höga doser beta₂-agonister. Även förekomsten av tumörer i äggstockarna samt benigna granulosa-/tekacells-

tumörer ökade. Det är känt att betaagonister påverkar äggstockarna hos råttor, vilket högst sannolikt är typiskt just för gnagare. Den ökade förekomsten av vissa tumörtyper som observerades i samband med höga doser i den första studien låg inom de historiska kontrollvärdena för forskningsenheten. Ökning i förekomsten av dessa tumörtyper förekom inte vid de lägsta doserna.

I en annan studie på råttor förekom inte statistiskt signifikanta ökningsförändringar för någon tumörtyp vid de lägsta doserna, som gav upphov till en systemisk exponering som är 10 gånger högre än den som förväntas av den högsta rekommenderade formoteroldosen för människa.

Utgående från dessa fynd och från data som fås från mutagenicitetsstudier anses inte terapeutisk användning av formoterol orsaka en risk för cancer.

Reproduktionstoxiska effekter

Inga teratogena effekter har konstaterats i djurstudier. Effekten av formoterol på fertilitet och reproduktionsfunktioner utvärderades hos könsmogna han- och honråttor. I de reproduktions- toxikologiska studierna observerades inga störningar i fertiliteten eller i den tidiga embryogenesen hos råttor vid en daglig oral dos om 3 mg/kg (motsvarar ca 1200 gånger den rekommenderade dagliga dosen inhalationspulver för människa, när dosen ställs i proportion till kroppsytan). Efter intag av en oral dos utsöndras formoterol i mjölk hos diande råttor.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Laktosmonohydrat (25 mg/kapsel, innehåller mjölkprotein)

Kapselhölje: gelatin

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

2 år i blister (A/A).

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 25 °C. Förvaras i originalförpackningen. Fuktkänsligt.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

30 x 12 mikrog/dos + inhalator (Aerolizer),
60 x 12 mikrog/dos + inhalator (Aerolizer).
Blister (A/A).

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

För att säkerställa att läkemedlet används på rätt sätt ska läkare eller hälso- och sjukvårdspersonal instruera patienterna i hur inhalatorn används.

Kapslarna ska ges endast tillsammans med inhalatorn.

Patienterna ska informeras om att kapslarna endast är avsedda för inhalation och inte får sväljas.

I förpackningen finns en bipacksedel som också innehåller en bruksanvisning för inhalatorn.

Det är viktigt att patienten vet att gelatinkapseln kan gå sönder när den punkteras i inhalatorns kapselkammare, och små gelatinbitar kan hamna i munnen eller svalget vid inhalationen. Risken för detta kan minimeras genom att undvika att trycka på perforeringsknapparna fler än en gång. Kapseln är dock gjord av ätbart gelatin och är inte skadlig.

Kapslarna får inte tas ut ur blistret förrän precis innan de ska användas.
Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.
Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Novartis Finland Oy, Skogsjungfrugränden 10, FI-02130 Esbo

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

11845

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 12.7.1995

Datum för den senaste förnyelsen: 15.11.2006

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

11.9.2020