

## VALMISTEYHTEENVETO

### 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Formoterol Easyhaler 12 mikrog/annos inhalaatiojauhe.

### 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi mitattu annos sisältää 12 mikrogrammaa formoterolifumaraattidihydraattia.

Mitattu annos ja potilaan saama annos sisältävät saman määrän vaikuttavaa ainetta.

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan: laktoosimonohydraatti, noin 8 mg per annos.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

### 3. LÄÄKEMUOTO

Inhalaatiojauhe.

Valkoinen tai kellertävänvalkoinen jauhe.

### 4. KLIINISET TIEDOT

#### 4.1 Käyttöaiheet

Formoterol Easyhaler 12 mikrog/annos inhalaatiojauhetta käytetään astman hoitoon inhaloitavan kortikosteroidin lisäksi potilaille, jotka nykyisten astmanhoitosuositusten mukaisesti tarvitsevat myös pitkävaikutteista beeta<sub>2</sub>-agonistia.

Formoterol Easyhaler 12 mikrog/annos inhalaatiojauhetta käytetään myös keuhkoputkien ei-pysyvän supistuksen aiheuttamien oireiden lievittämiseen potilaille, joilla on keuhkohtaumatauti ja jotka tarvitsevat pitkäaikaista keuhkoputkia laajentavaa hoitoa.

#### 4.2 Annostus ja antotapa

##### Annostus

*Aikuiset (mukaan lukien iäkkäät) ja yli 12-vuotiaat nuoret*

##### Astma

Säännöllinen ylläpitohoito: 1 inhalaatio (12 mikrog) 2 kertaa vuorokaudessa. Vaikeammassa astmassa annosta voidaan lisätä 2 inhalaatioon (24 mikrog) 2 kertaa vuorokaudessa.

Enimmäisvuorokausiannos on 4 inhalaatiota (2 inhalaatiota 2 kertaa vuorokaudessa).

##### Keuhkohtaumatauti

Säännöllinen ylläpitohoito: 1 inhalaatio (12 mikrog) 2 kertaa vuorokaudessa.

Enimmäisvuorokausiannos on 2 inhalaatiota (1 inhalaatio 2 kertaa vuorokaudessa).

## *Pediatriset potilaat*

### **6–12-vuotiaat lapset**

#### Astma

Säännöllinen ylläpitohoito: 1 inhalaatio (12 mikrog) 2 kertaa vuorokaudessa.  
Enimmäisvuorokausiannos on 24 mikrog vuorokaudessa.

#### Keuhkohtaumatauti

Ei sovellettavissa.

### **Alle 6-vuotiaat lapset**

Formoterol Easyhaler -inhalaatiojauhetta ei suositella alle 6-vuotiaille lapsille.

#### ***Munuaisten ja maksan toimintahäiriöt***

Formoterolin käytön soveltuvuudesta potilaille, jolla on heikentynyt maksan tai munuaisten toiminta, ei ole tietoa. Koska formoteroli eliminoituu pääasiassa maksametabolian kautta, voidaan olettaa, että formoterolialtistus on suurempi potilailla, joilla on vaikea maksakirroosi.

Formoterolin vaikutuksen on osoitettu kestävän noin 12 tuntia. Hoidossa tulee pyrkiä aina pienimpään tehokkaaseen annokseen.

Nykyisten astmahoitosuositusten mukaisesti säännöllistä keuhkoputkia laajentavaa lääkitystä tarvitsevien potilaiden hoidossa tulee käyttää pitkävaikutteisia inhaloitavia beeta<sub>2</sub>-agonisteja. Akuutin astmakohtauksen hoitoon suositellaan käytettäväksi lyhytvaikutteisia beeta<sub>2</sub>-agonisteja.

Nykyisten astmahoitosuositusten mukaisesti pitkävaikutteisia beeta<sub>2</sub>-agonisteja voidaan lisätä hoito-ohjelmaan potilaille, joilla on ongelmia suurten inhaloitavien kortikosteroidiannosten käytössä. Potilaalle on kerrottava, ettei steroidihoitoa saa lopettaa tai muuttaa, kun formoterolin käyttö aloitetaan.

Jos oireet jatkuvat tai pahenevat, tai jos suositeltu Formoterol Easyhaler -annos ei riitä hallitsemaan oireita, on sairaus tavallisesti pahenemassa.

Kun potilaalle vaihdetaan Formoterol Easyhaler aiemmin käytössä olleen muun inhaloitavan lääkkeen tilalle, annostus on harkittava yksilöllisesti aiempi lääkitys ja lääkkeenantotapa huomioon ottaen.

#### Antotapa

Inhalaatioon.

*Ennen lääkkeen käsittelyä tai antoa huomioon otettavat varotoimet*

### **Käyttöohjeet**

Easyhaler on sisäänhengitysilman virtauksella toimiva inhalaattori. Kun potilas hengittää sisään suukappaleen kautta, lääkeaine kulkeutuu hengitysilman mukana hengitysteihin.

Huom! On tärkeää, että potilasta neuvotaan

- lukemaan huolellisesti käyttöohjeet pakkauksessa olevasta pakkausselosteesta
- säilyttämään laite suojakotelossa laminaattipussin avaamisen jälkeen, jotta tuotteen säilyvyys ei kärsi. Samalla se myös suojaa inhalaattoria.
- ravistamaan ja laukaisemaan inhalaattori ennen jokaista inhalaatiokertaa
- sisäänhengittämään voimakkaasti ja syvään suukappaleen kautta, jotta optimaalinen annos kulkeutuisi keuhkoihin
- olemaan hengittämättä ulos suukappaleen kautta, jotta potilaan saama lääkeannos ei pienene. Jos

- näin käy, potilasta tulee neuvua tyhjentämään suukappale kopauttamalla sitä pöytää tai kämmentä vasten ja uusimaan lääkkeen oton.
- laukaisemaan inhalaattori vain kerran ennen inhalointia. Jos laukaisukertoja on useampi, potilasta tulee neuvua tyhjentämään suukappale kopauttamalla sitä pöytää tai kämmentä vasten ja uusimaan lääkkeen oton.
  - laittamaan suukappaleen suojuksen aina takaisin paikoilleen ja sulkemaan suojakotelo käytön jälkeen, jotta laite ei vahingossa laukea (minkä seurauksena potilaan saama annos voisi olla jatkossa liian suuri tai pieni)
  - puhdistamaan suukappale kuivalla kankaalla säännöllisin väliajoin. Puhdistamiseen ei koskaan saa käyttää vettä, koska jauhe on herkkä kosteudelle.
  - vaihtamaan Formoterol Easyhaler uuteen annoslaskurin lukeman näyttäessä nolaa, vaikka laitteessa on vielä jauhetta jäljellä.

### 4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainitulle apuaineelle (laktoosimonohydraatille, joka sisältää pieniä määriä maitoproteiineja).

### 4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Formoterol Easyhaler-valmistetta ei saa käyttää (eikä se riitä) ensisijaiseksi hoidoksi astmaan.

Pitkävaikutteista beeta<sub>2</sub>-agonistihoitoa tarvitsevien astmapotilaiden on myös saatava optimaalista tulehdusta hoitavaa ylläpitohoitoa kortikosteroidilla. Potilaita on kehoitettava jatkamaan tulehdusta hoitavaa lääkitystä formoterolihoitoa aloittamisen jälkeen, vaikka oireet lievittyisivätkin. Jos oireet jatkuvat tai ilmenee tarvetta suurentaa beeta<sub>2</sub>-agonistin annosta, voi tämä merkitä astman pahenemista. Tällöin potilaita on neuvottava ottamaan yhteyttä lääkäriin, sillä astman ylläpitohoito täytyy arvioida uudelleen.

Vaikka formoteroli saatetaan aloittaa lisähoidoksi silloin, kun inhaloitavat kortikosteroidit eivät hillitse riittävästi astman oireita, potilaille ei saa aloittaa formoterolin käyttöä astman akuutissa, vaikeassa pahenemisvaiheessa eikä silloin, kun potilaalla on selvästi paheneva tai äkillisesti vaikeutunut astma. Vakavia astmaan liittyviä häiritseviä vaikutuksia saattaa ilmetä ja tauti pahentua formoterolihoitoa aikana. Potilaita on neuvottava jatkamaan lääkkeen käyttöä, mutta ottamaan yhteyttä lääkäriin, jos astman oireet eivät pysy hallinnassa tai pahenevat formoterolin aloittamisen jälkeen. Kun astman oireet on saatu hallintaan, voidaan harkita formoteroliannoksen asteittaista pienentämistä. Potilaiden säännöllinen jälkiseuranta on tärkeää, kun lääkehoitoa asteittain pienennetään. Formoterolihoitossa on käytettävä pienintä vaikuttavaa annosta.

Päivittäistä enimmäisannosta ei saa ylittää. Ylläpitohoitoa pitkäaikaisturvallisuutta ei ole osoitettu suuremmilla mitatuilla vuorokausiannoksilla kuin 48 mikrogrammaa aikuisten astmassa, 24 mikrogrammaa lasten astmassa sekä 24 mikrogrammaa keuhkoastmataudissa.

Jos potilas tarvitsee tiheästi lääkitystä (estohoitoa, kuten kortikosteroideja ja pitkävaikutteisia beeta<sub>2</sub>-agonisteja) useita kertoja viikossa rasituksen aiheuttaman keuhkoputkien supistumisen ehkäisyyn, vaikka ylläpitohoito on riittävä, tämä voi olla merkki riittämättömästä astman hoitotasapainosta. Tilanne vaatii astmahoidon uudelleenarvioinnin ja hoitomyöntyvyyden arvioinnin.

Erityisesti annosrajoja tulee huolellisesti seurata silloin, kun Formoterol Easyhaleria käyttävällä potilaalla on: vaikea hypertensio, vaikea sydämen vajaatoiminta, iskeeminen sydänsairaus, sydämen rytmihäiriö, erityisesti kolmannen asteen eteis-kammiokatkos, idiopaattinen subvalvulaarinen aorttastenoosi, hypertrofinen obstruktiivinen kardiomyopatia, tyreotoksikoosi, feokromosytooma, aneurysma, tunnettu tai epäilty pidentynyt QTc-aika (QTc > 0,44 s; ks. kohta 4.5) ja QTc-aikaan vaikuttava lääkitys. Myös formoteroli saattaa pidentää QTc-aikaa.

Varovaisuutta on noudatettava, kun teofylliiniä ja formoterolia annetaan samanaikaisesti potilaalle,

jolla on sydänsairaus.

Diabetespotilaille suositellaan hoidon alkuvaiheessa ylimääräisiä verensokerin tarkistuksia, koska beeta<sub>2</sub>-agonisteilla on hyperglykeeminen vaikutus.

Beeta<sub>2</sub>-agonistihoido voi aiheuttaa vaikean hypokalemian. Erityistä varovaisuutta on noudatettava akuuttia vaikeaa astmaa hoidettaessa, koska hypoksia saattaa lisätä beeta<sub>2</sub>-agonistien aiheuttamaa hypokalemian riskiä. Samanaikainen hoito muilla lääkkeillä, kuten ksantiinjohdoksilla, steroideilla ja diureeteilla saattaa lisätä hypokalemian riskiä (ks. kohta 4.5). Näissä tapauksissa suositellaan seerumin kaliumtason seuranta.

Kuten muukin inhalaatiohoito, saattaa inhaloitava formoteroli aiheuttaa paradoksaalisen bronkospasmin, mikä ilmenee äkillisenä hengityksen vinkumisena ja hengenahdistuksena heti inhaloinnin jälkeen. Se on hoidettava välittömästi nopeavaikutteisella inhaloitavalla keuhkoputkia laajentavalla lääkkeellä. Formoterol Easyhalerin käyttö on lopetettava heti, hoito on arvioitava uudelleen ja tarvittaessa korvattava muulla sopivalla hoidolla (ks. kohta 4.8).

Formoterol Easyhaler -annos sisältää noin 8 mg laktoosimonohydraattia. Määrä ei yleensä aiheuta ongelmia laktoosi-intolerantikoille. Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, täydellinen laktaasiinpuutos tai glukosii-galaktoosi-imeytymishäiriö, ei pidä käyttää tätä lääkettä.

#### Pediatriset potilaat

Alle 6-vuotiaita lapsia ei pidä hoitaa Formoterol Easyhalerilla, sillä käytöstä tässä ryhmässä ei ole riittävästi kokemusta.

#### **4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset**

Formoterol Easyhalerilla ei ole tehty erityisiä interaktiotutkimuksia.

Teoriassa on riski, että samanaikainen hoito muiden QTc-aikaa pidentävien lääkeaineiden kanssa saattaa aiheuttaa farmakodynaamisen yhteisvaikutuksen formoterolin kanssa ja lisätä kammioarytmioiden riskiä. Esimerkkejä tällaisista lääkevalmisteista ovat mm. tietyt antihistamiinit (esim. terfenadiini, astemitsoli, mitsolastiini), tietyt rytmihäiriölääkkeet (esim. kinidiini, disopyramidi, prokaiiniamidi), erytromysiini ja trisykliset antidepressantit. Sen lisäksi levodopa, levotyroksiini, oksitosiini ja alkoholi voivat voimistaa beeta<sub>2</sub>-agonistien sydämeen kohdistuvaa vaikutusta.

Samanaikainen hoito muilla sympatomimeeteillä, kuten muilla beeta<sub>2</sub>-agonisteilla tai efedriinillä, saattaa tehostaa sekä Formoterol Easyhalerin toivottuja vaikutuksia että sen haittavaikutuksia. Tästä syystä annostitus saattaa olla tarpeen.

Samanaikainen hoito ksantiinjohdannaisilla, steroideilla tai diureeteilla, kuten tiatsideilla ja loop-diureeteilla voi lisätä beeta<sub>2</sub>-agonistien hypokalemista haittavaikutusta. Hypokalemia puolestaan voi lisätä digitalisglykosideilla hoidettavien potilaiden rytmihäiriöalttiutta (ks. kohta 4.4).

Samanaikainen anestesia halogenoiduilla hiilivedyillä lisää rytmihäiriöalttiutta.

Formoterolilla saattaa olla yhteisvaikutuksia MAO:n estäjien kanssa, joten sitä ei tule antaa potilaille, joita hoidetaan tai on hoidettu viimeisen 14 päivän aikana MAO:n estäjillä.

Formoterolin ja kortikosteroidien samanaikainen käyttö voi lisätä näiden lääkkeiden käyttöön liittyvää hyperglykeemistä vaikutusta.

Antikolinergiset lääkeaineet voivat voimistaa formoterolin keuhkoputkia laajentavaa vaikutusta.

Beetasalpaajat voivat heikentää tai estää Formoterol Easyhalerin vaikutusta. Siksi Formoterol

Easyhaleria ei pidä käyttää yhdessä beetasalpaajien (mukaan lukien silmätipat) kanssa, ellei se ole välttämätöntä.

#### 4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

##### Raskaus

Formoterolin raskaudenaikaisesta käytöstä ei ole riittävästi kokemusta. Eläinkokeissa formoteroli on aiheuttanut keskenmenoja sekä alentanut varhaista syntymänjälkeistä eloonjääntä ja syntymäpainoa. Nämä vaikutukset ilmenivät huomattavasti suuremmilla pitoisuuksilla, kuin mitä on saavutettu formoterolin kliinisessä käytössä. Formoterolihoitoa voidaan harkita kaikissa raskauden vaiheissa, jos se on astman hoitotasapainon ylläpitämiseksi tarpeellista ja etenkin jos äidin saama hyöty on suurempi kuin mikään sikiöön kohdistuva mahdollinen riski. Mahdollista riskiä ihmiselle ei tunneta.

##### Imetys

Tiedot formoterolin kulkeutumisesta äidinmaitoon ovat puutteelliset. Rotilla pieniä määriä formoterolia on löydetty imettävien emojen maidosta. Formoterolin käyttöä imettävälle äidille tulee harkita vain, jos äidin saama hyöty on suurempi kuin mikään lapseen kohdistuva mahdollinen riski.

#### 4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Formoterolilla ei ole vaikutusta ajokykyyn tai kykyyn käyttää koneita, tai vaikutus on merkityksettömän pieni.

#### 4.8 Haittavaikutukset

Beeta<sub>2</sub>-agonistihoidon yleisimmin ilmoitetut haittatapahtumat, kuten vapina ja sydämentykytys, ovat yleensä lieviä ja häviävät muutaman päivän kuluessa hoidon aloittamisen jälkeen.

Formoterolin käyttöön liittyvät haittavaikutukset on luokiteltu kohde-elimien ja yleisyyden mukaan. Haittavaikutusten yleisyysluokat on määritelty 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 ( $< 1/10\ 000$ ) ja tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin).

Immuunijärjestelmä	Harvinainen	Yliherkkyysoireet kuten bronkospasmi, vaikea hypotensio, urtikaria, angioedeema, kutina, eksanteema, perifeerinen turvotus
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	Harvinainen	Hypokalemia
	Hyvin harvinainen	Hyperglykemia
Psyykkiset häiriöt	Melko harvinainen	Agitaatio, levottomuus, unihäiriöt, ahdistuneisuus
Hermosto	Yleinen	Päänsärky, vapina
	Hyvin harvinainen	Heitehuimaus, makuaistin häiriöt
Sydän	Yleinen	Palpitaatio
	Melko harvinainen	Takykardia
	Harvinainen	Sydämen rytmihäiriöt, esim. eteisvärinä, supraventrikulaarinen takykardia, lisälyönnit

	Hyvin harvinainen	<i>Angina pectoris</i> , QTc-ajan pidentyminen
Verisuonisto	Hyvin harvinainen	Verenpaineen vaihtelu
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	Harvinainen	Bronkospasmin paheneminen, paradoksaalinen bronkospasmi (ks. kohta 4.4), suun ja nielun ärsytys
Ruoansulatuselimistö	Harvinainen	Pahoinvointi
Luusto, lihakset ja sidekudos	Melko harvinainen	Lihaskouristukset, lihaskivut

Kuten muidenkin inhalaatiohoitojen yhteydessä paradoksaalista bronkospasmia saattaa esiintyä hyvin harvoin (ks. kohta 4.4).

Beeta<sub>2</sub>-agonistihoidoissa voi suurentaa insuliinin, vapaiden rasvahappojen, glyserolin ja ketoaineiden määrää veressä.

Laktoosimonohydraatti sisältää pieniä määriä maitoproteiineja ja voi siten aiheuttaa allergisen reaktion.

#### Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveydenhuollon ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi)

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

## **4.9 Yliannostus**

### Oireet

Yliannostuksen hoidosta on vain vähän kliinistä kokemusta. Yliannostus aiheuttaa todennäköisesti beeta<sub>2</sub>-agonisteille tyypillisiä haittavaikutuksia: vapinaa, päänsärkyä ja sydämen tykyttelytunteita. Myös takykardiaa, hyperglykemiaa, hypokalemiaa, pidentynyttä QTc-aikaa, arytmioita, pahoinvointia ja oksentelua on raportoitu yksittäisinä tapauksina.

### Hoito

Tilanteen hallintaan tarvitaan tukilääkitystä tai oireenmukaista hoitoa. Jos potilaalla ilmenee vaikeita oireita, on hänet hoidettava sairaalassa.

Kardioselektiivisten beetasalpaajien käyttöä voidaan harkita. Tällöin on kuitenkin noudatettava erityistä varovaisuutta, sillä beetasalpaajat voivat aiheuttaa bronkospasmin.

Seerumin kaliumpitoisuutta on seurattava.

## 5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

### 5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: obstruktiivisten hengitystiesairauksien lääkkeet, selektiiviset beeta<sub>2</sub>-reseptoriagonistit, ATC-koodi: R03AC13.

#### Vaikutusmekanismi

Formoteroli on tehokas, selektiivinen beeta<sub>2</sub>-agonisti, jolla on keuhkoputkia laajentava vaikutus reversiibelissä hengitystieobstruktiossa. Vaikutus alkaa nopeasti (1–3 minuutissa) ja kestää noin 12 tuntia.

#### Kliininen teho ja turvallisuus

Formoterolin on todettu tehokkaasti estävän rasituksen tai metakoliinin aiheuttamaa bronkospasmia.

Formoterolia on tutkittu keuhkoasthma- ja COPD:n hoidossa ja sen on osoitettu lievittävän oireita ja parantavan keuhkojen toimintaa. Formoteroli vaikuttaa reversiibeliin keuhkoputkien supistukseen.

### 5.2 Farmakokinetiikka

#### Imeytyminen

On todennäköistä, että noin 80 % formoterolista, muiden Easyhaler-laitteesta inhaloitujen lääkkeiden tavoin, tulee niellyksi ja imeytyy ruoansulatuskanavasta. Näin ollen oraalisesti annetun formoterolin farmakokinetiikka pätee suurelta osin myös inhalaatiojauheeseen. Terapeuttisina annoksina inhaloitua formoterolia ei voida havaita plasmasta nykyisillä analyysimenetelmillä.

Formoteroli imeytyy hyvin ja nopeasti. Terapeuttisia annoksia suurempia annoksia (120 mikrog) käytettäessä formoterolin huippupitoisuus plasmassa havaitaan 5 minuutin kuluttua inhalaatiosta. Radioaktiivisesti leimatusta 80 mikrogramman oraalista annoksesta imeytyy vähintään 65 %. Oraaliset annokset aina 300 mikrogrammaan asti imeytyvät hyvin ja muuttumattoman formoterolin huippupitoisuus saavutetaan 0,5–1 tunnissa. Kaksitoista viikkoa kestäneessä tutkimuksessa keuhkoastma- ja COPD-potilaille annettiin formoterolifumaraattia 12 tai 24 mikrog 2 kertaa vuorokaudessa. Kymmenen minuuttia, 2 tuntia ja 6 tuntia inhaloinnin jälkeen plasman formoterolipitoisuudet vaihtelivat pienemmällä annoksella välillä 11,5–25,7 pmol/l ja suuremmalla annoksella välillä 23,3–50,3 pmol/l.

Formoterolin farmakokinetiikka on lineaarista tutkituilla 20–300 mikrogramman oraalilla annoksilla. Toistuvat 40–160 mikrogramman oraalit vuorokausiannokset eivät johda lääkeaineen merkittävään kumuloitumiseen. Maksimierittymisnopeus saavutetaan 1–2 tunnissa 12–96 mikrogramman inhaloinnin jälkeen.

Kun formoterolia annettiin 12 tai 24 mikrog 2 kertaa vuorokaudessa 12 viikon ajan, lisääntyi muuttumattoman formoterolin erityis aikuispotilaiden virtsaan 63–73 % ja lapsipotilaiden virtsaan 18–84 %. Tämä viittaa vähäiseen ja rajoittuvaan formoterolin kertymiseen plasmasta toistetun annon jälkeen.

Tutkimukset, jotka selvittivät jauheena (12–96 mikrog) tai aerosolina (12–96 mikrog) inhaloidun formoterolin ja/tai sen (R,R) ja (S,S)-enantiomeerien kumulatiivista erittymistä virtsaan, osoittivat imeytymisen lisääntyvän lineaarisesti annoksen kasvaessa.

#### Jakautuminen

Formoterolista sitoutuu plasman proteiineihin 61–64 % (34 % pääasiassa albumiiniin). Terapeuttisia annoksia käytettäessä sitoutumiskohdat eivät saturoidu.

## Biotransformaatio

Formoteroli eliminoituu pääasiassa metaboloitumalla suoran glukuronidaation ollessa tärkein metaboliareitti. Toinen metaboliareitti on O-demetylaation kautta tapahtuva glukuronidaatio. Sytokromi P450:n isoentsyymit (2D6, 2C19, 2C9 ja 2A6) katalysoivat metaboliaa ja sen vuoksi mahdollisuus metaboliseen lääke-lääke-interaktioon on vähäinen. Formoterolin kinetiikka on samanlainen kerta-annoksen ja toistuvan annon jälkeen, mikä osoittaa, että formoterolilla ei ole metabolian autoinduktiota tai inhibitiota.

## Eliminaatio

Formoterolin eliminaatio verenkierrosta näyttää olevan monivaiheinen; näennäinen puoliintumisaika riippuu tarkastellusta aikavälistä. Plasmasta tai verestä 6, 8 tai 12 tuntia oraalisen annon jälkeen mitattujen pitoisuuksien perusteella eliminaation puoliintumisajaksi on määritetty noin 2–3 tuntia. Kun virtsaan erittymisnopeudet on määritetty 3–16 tuntia inhalaation jälkeen, on formoterolin puoliintumisajaksi saatu noin 5 tuntia.

Tieto inhaloidun formoterolin kinetiikasta plasmassa ja erittymisestä virtsaan terveiden tutkimushenkilöiden elimistössä osoittaa formoterolin eliminaation olevan kaksivaiheista; (R,R)-enantiomeerin terminaalivaiheen puoliintumisaika oli 13,9 tuntia ja (S,S)-enantiomeerin 12,3 tuntia. Noin 6,4–8 % annoksesta erittyi virtsaan muuttumattomana formoterolina, josta (R,R)-enantiomeerin osuus oli 40 % ja (S,S)-enantiomeerin 60 %.

Oraalisen 3H-formoterolin kerta-annoksen jälkeen 59–62 % annoksesta oli erittynyt virtsaan ja 32–34 % ulosteeseen. Formoterolin munuaispuhdistuma on 150 ml/min.

Noin 10 % formoteroliannoksesta erittyi aikuisten astmaatikkojen virtsaan muuttumattomana ja 15–18 % konjugoituneena formoterolina toistetun annon (12 ja 24 mikrog) jälkeen. Lasten elimistöstä noin 6 % formoteroliannoksesta erittyi virtsaan muuttumattomana ja 6,5–9 % konjugoituneena formoterolina toistetun annon (12 ja 24 mikrog) jälkeen. Enantiomeerien osuudet virtsassa olivat samat kuin terveillä vapaaehtoisilla; 40 % (R,R)-enantiomeerinä ja 60 % (S,S)-enantiomeerinä. Toistuva anto ei vaikuttanut enantiomeerien suhteelliseen kertymiseen.

### **5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta**

Prekliiniset tutkimustiedot toistetun annon toksisuutta, genotoksisuutta, karsinogeenisuutta ja lisääntymistoksisuutta selvittämissä tutkimuksissa eivät paljastaneet erityistä ihmiseen kohdistuvaa, terapeuttisella annosalueella esiintyvää vaaraa. Suuren systeemisen formoterolialtistuksen on havaittu hieman vähentävän urosrottien hedelmällisyyttä. Rottien ja hiirten kohdun sileälihaskasvainten ilmaantuvuus on hieman suurentunut. Tätä vaikutusta pidetään jyrsijöillä suurten beeta<sub>2</sub>-agonistiannosten pitkäaikaisen käytön jälkeen tavattavana luokkaominaisuutena.

## **6. FARMASEUTTISET TIEDOT**

### **6.1 Apuaineet**

Laktoosimonohydraatti (joka sisältää pieniä määriä maitoproteiineja).

### **6.2 Yhteensopimattomuudet**

Ei oleellinen.

### **6.3 Kesto aika**

Myyntipakkauksessa: 2 vuotta.



Laminaattipussin avaamisen jälkeen: 4 kuukautta. Säilytä alle 30 °C laminaattipussin avaamisen jälkeen suojassa kosteudelta.

#### **6.4 Säilytys**

Säilytä avaamattomassa laminaattipussissa ensimmäiseen käyttökertaan asti.

Avatun lääkevalmisteen säilytys, ks. kohta 6.3

#### **6.5 Pakkaustyypit ja pakkauskoot**

Moniannosjauheinhalaattori koostuu seitsemästä muoviosasta ja ruostumattomasta teräksestä valmistetusta jousesta. Muovimateriaalit ovat: polybutyleenitereftalaatti, LDPE, polykarbonaatti, styreenibutadieeni, polypropyleeni. Inhalaattori on suljettu laminaattipussiin ja pakattu pahvikoteloon joko suojakotelon kanssa tai ilman suojakotelo.

Pakkaukset:

Formoterol Easyhaler 12 mikrogrammaa/annos inhalaatiojauhe:

- 120 annosta + suojakotelo
- 120 annosta
- 2 x 120 annosta

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

#### **6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle**

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

### **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

Orion Corporation  
Orionintie 1  
02200 Espoo

### **8. MYYNTILUVAN NUMERO**

18816

### **9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

8.6.2004/17.9.2011

### **10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

1.3.2018