

# VALMISTEYHTEENVETO

## 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

FORMAXA 12 mikrog/annos, inhalaatiojauhe, kapseli, kova

## 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi kova kapseli (mitattu annos) sisältää 12 mikrogrammaa formoterolifumaraattidihydraattia. Suukappaleen kautta kulkeutuva annos on 9 mikrogrammaa formoterolifumaraattidihydraattia.

Apuaine, joiden vaikutus tunnetaan:

- laktoosi 12,6 mg per otettu annos (vastaten 16,8 mg per mitattu annos)
- laktoosimonohydraatti 5,4 milligrammaa per otettu annos (vastaten 7,2 mg per mitattu annos)

Täydellinen apuaineluettelo, ks kohta 6.1.

## 3. LÄÄKEMUOTO

Inhalaatiojauhe, kapseli, kova  
Väritön kova kapseli

## 4. KLIINISET TIEDOT

### 4.1 Käyttöaiheet

Formoterolia käytetään lisälääkityksenä inhaloitavien kortikosteroidien rinnalla astman ylläpito- ja hoitohoidossa. Formoteroli on tarkoitettu astmapotilaiden bronko-obstruktiivisten oireiden lievitykseen ja rasisusastmaoireiden estoon, silloin kun asianmukaisella kortikosteroidihoidolla ei saada riittävästi tehoa. Formoteroli on tarkoitettu myös keuhkoahautautautiin (COPD) liittyvien bronko-obstruktiivisten oireiden hoitoon.

Hoito suositetaan aloitettavaksi keuhkosairauksien ja lastentautien erikoislääkäreiden määräyksellä.

### 4.2 Annostus ja antotapa

#### Annostus

Vain aikuisille ja nuorille.

Jos potilas tarvitsee normaalia suurempia annoksia useammin kuin kahtena päivänä viikossa, on se merkki siitä, ettei astma ole hoitotasapainossa. Ylläpitohoitoa tulee tällöin arvioida uudelleen.

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

*Säännöllinen ylläpitohoito:* 1 inhalaatio kerran tai kahdesti vuorokaudessa. Jotkut potilaat saattavat tarvita 2 inhalaatiota kerran tai kahdesti vuorokaudessa.

*Rasituksen aiheuttaman keuhkoputkien supistumisen esto:* 1 inhalaatio ennen rasisusta.

Ylläpito- ja hoitohoidossa säännöllinen päivittäinen annos ei saa ylittää 4 inhalaatiota, kuitenkin tarvittaessa voidaan ottaa 6 inhalaatiota yhden vuorokauden aikana.

Yhdellä inhalointikerralla ei tule ottaa enempää kuin 3 annosta.

***COPD:***

*Säännöllinen ylläpitohoito:* 1 inhalaatio kerran tai kahdesti vuorokaudessa.

Ylläpito-hoidossa säännöllinen päivittäinen annos ei saa ylittää 2 inhalaatiota. Tarvittaessa potilas voi ottaa normaalin säännöllisen päivittäisen lääkityksen lisäksi lisäännoksia oireiden helpottamiseksi, enimmäisannoksen ollessa 4 inhalaatiota (ylläpitohoito ja lisäännokset) vuorokaudessa. Yhdellä inhalointikerralla ei tule ottaa enempää kuin 2 annosta.

Jos FORMAXAa käytetään jonkin toisen formoteroli-inhalaattorin sijasta, on otettava huomioon, että potilaan saama annos vaikuttavaa lääkeainetta saattaa muuttua. Annosmuutos saattaa olla tarpeellinen.

***Erityiset potilasryhmät:***

Suosittelua normaaliannosta ei tarvitse muuttaa hoidettaessa vanhuksia tai potilaita, joilla on munuaisten tai maksan vajaatoimintaa. (Ks. kohta 4.4.).

***Pediatriiset potilaat***

Formaxa-valmistetta ei suositella alle 18-vuotiaille lapsille, koska tiedot turvallisuudesta ja tehosta ovat riittämättömät.

**Antotapa:**

Kapselit on tarkoitettu vain inhalaatioon, eikä niitä pidä niellä.

***Laitteen käyttö:***

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

Inhalaattorin käyttöohje on pakkauksessa olevassa pakkausselosteessa.

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

Potilaan on tärkeää tietää, että hypromelloosikapseli voi särkyä kun se puhkeaa kapselikammiossa, ja pieniä hypromelloosipalasia voi inhaloitaessa joutua suuhun ja nieluun. Tätä voidaan minimoida välttämällä puhkaisunappien painamista useammin kuin kerran.

**4.3 Vasta-aiheet**

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

**4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet**

FORMAXA ei ole täysin samanlainen muiden formoterolia sisältävien inhalaattorien kanssa. Potilaita ei tämän vuoksi tule siirtää formoterolia sisältävien valmisteiden käytöstä FORMAXAn käyttöön ilman lääkärin valvontaa.

FORMAXAa tulee käyttää ainoastaan potilaille, jotka tarvitsevat jatkuvaa säännöllistä keuhkoputkia laajentavaa lääkitystä. Sitä ei tule käyttää lyhytvaikutteisten beeta<sub>2</sub>-agonistin sijasta akuutin kohtauksen hoitoon. Akuutti kohtaus tulee hoitaa lyhytvaikutteisella beeta<sub>2</sub>-agonistilla.

Formoterolia ei tule käyttää (eikä se ole riittävä) ensisijaisena lääkkeenä astman hoitoon.

Pitkävaikutteista beeta-2-adrenoreseptoriagonistihoitoa tarvitsevien astmapotilaiden on myös saatava riittävä ylläpitohoitoa tulehdusta hoitavilla kortikosteroideilla. Potilaita on neuvottava jatkamaan tulehdusta hoitavan lääkkeen ottamista FORMAXA-valmisteen käytön aloittamisen jälkeen, vaikka oireet lievittyisivätkin. Jos oireet jatkuvat tai ilmenee tarvetta lisätä beeta-2-adrenoreseptoriagonistin annosta, tämä merkitsee perussairauden pahentumista. Tällöin ylläpito-hoidon uudelleenarviointi on aiheellista.

Vaikka Formaxaa voidaan käyttää lisälääkityksenä silloin, kun inhaloitavilla kortikosteroideilla ei

saada astman oireita riittävästi hallintaan, potilaille ei pidä aloittaa Formaxa-hoitoa äkillisen vaikean astma-kohtauksen aikana tai jos heillä on merkittävästi huonontunut tai äkillisesti paheneva astma.

Vakavia astmaan liittyviä haittatapahtumia ja pahenemisvaiheita saattaa esiintyä Formaxa-hoidon aikana. Potilaita on kehoitettava jatkamaan lääkitystä, mutta kääntymään lääkärin puoleen, jos astman oireita ei ole saatu hallintaan tai ne pahenevat Formaxa-hoidon aloittamisen jälkeen. Kun astman oireet on saatu hallintaan, voidaan harkita Formaxa-annoksen asteittaista pienentämistä. Potilaiden säännöllinen seuranta on tärkeää lääkitystä vähennettäessä. Potilaalle tulee antaa pienin tehokas Formaxa-annos.

Päivittäistä enimmäisannosta ei saa ylittää. Ylläpito-hoidon pitkäaikaisturvallisuutta ei ole osoitettu suuremmilla annoksilla kuin 36 mikrogrammaa/vrk aikuisten astmassa, 18 mikrogrammaa/vrk lasten astmassa sekä keuhko-astmataudissa.

Jos riittävästä ylläpito-hoidosta huolimatta esiintyy usein toistuvaa lääkityksen tarvetta (estolääkitystä esim. kortikosteroideilla ja pitkävaikutteisilla beeta<sub>2</sub>-agonisteilla) rasitusastmaoireiden estoon useita kertoja viikossa, tämä voi olla merkki riittämättömästä hoitotasapainosta ja edellyttää astmahoidon uudelleenarviointia sekä hoitomyöntyvyyden tarkastelua.

### ***Samanaikaiset sairaudet:***

Seuraavien kliinisten tilojen yhteydessä potilaan tarkkailu on erityisen tarpeellista, ja annosrajojen harkitsemiseen on kiinnitettävä erityistä huomiota.

Varovaisuutta tulee noudattaa hoidettaessa potilaita, joilla on tyreotoksikoosi, feokromosytooma, hypertrofinen obstruktiivinen kardiomyopatia, idiopaattinen subvalvulaarinen aorttastenoosi, vakava hypertensio, aneurysma tai jokin muu vakava sydän-verisuonisairaus, kuten iskeeminen sydänsairaus, takyarytmioita tai vakava sydämen vajaatoiminta.

Formoteroli saattaa pidentää QT<sub>c</sub>-aikaa. Varovaisuutta tulee noudattaa hoidettaessa potilaita, joilla on pidentynyt QT<sub>c</sub>-aika (> 0,44 sek) sekä potilaita, jotka saavat QT<sub>c</sub>-aikaan vaikuttavia lääkkeitä (ks. kohta 4.5).

Diabetespotilaille suositellaan ylimääräisiä verensokerin tarkistuksia hoidon alussa, koska beeta<sub>2</sub>-agonisteilla on hyperglykemisiä vaikutuksia.

Beeta<sub>2</sub>-agonistihoidoilla voi johtaa hypokalemiaan, joka voi olla vakava. Erityistä varovaisuutta suositellaan akuutin vaikean astman hoidossa, sillä hypoksia voi suurentaa hoitoon liittyvää riskiä. Ksantiinijohdosten, steroidien ja diureettien samanaikainen käyttö voi lisätä hypokaleemista vaikutusta. Tästä syystä seerumin kaliumpitoisuuksia on seurattava.

Kuten muidenkin inhaloitavien lääkevalmisteiden käytön yhteydessä, paradoksaalisen bronkospasmin mahdollisuus on otettava huomioon. Jos paradoksaalista bronkospasmiä ilmenee, hoito on välittömästi lopetettava ja vaihtoehtoinen hoito aloitettava (ks. kohta 4.8).

FORMAXA sisältää laktoosia (alle 20 milligrammaa potilaan saamaa annosta kohti). Tämä määrä ei yleensä aiheuta ongelmia laktoosi-intoleranteille henkilöille.

Potilaiden, joilla on harvinaista, perinnöllistä galaktoosi-intoleranssia, saamelaisilla esiintyvää hypolaktasiaa (ns. Lapp hypolaktasia) tai glukoosi-galaktoosi-imeytymishäiriötä, ei tule käyttää tätä lääkevalmistetta.

### ***Väärä antotapa***

On raportoitu potilaita, jotka ovat erehdyksessä nielleet formoterolikapseleita sen sijaan, että olisivat asettaneet kapselit inhalaattoriin. Suurimpaan osaan näistä nielemisistä ei liittynyt haittavaikutuksia. Terveystieteiden ammattilaisten tulisi keskustella potilaan kanssa tuotteen oikeasta käytöstä (ks. kohta 4.2). Jos potilaan hengitys, jolle on määrätty formoterolia, ei parane, tulee terveydenhuollon

ammattilaisen kysyä potilaalta, miten hän käyttää sitä.

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

Yhteisvaikutustutkimuksia ei ole tehty.

Muiden sympatomimeettien, kuten muiden beeta<sub>2</sub>-agonistien tai efedriinin, samanaikainen käyttö saattaa voimistaa FORMAXAn haittavaikutuksia ja edellyttää annostitrausta.

Ksantiinijohdosten, steroidien ja diureettien, kuten tiatsidien ja loop-diureettien, samanaikainen käyttö voi lisätä beeta<sub>2</sub>-agonistien harvinaista hypokaleemista haittavaikutusta. Hypokalemia puolestaan voi lisätä digitaalisglykosideilla hoidetun potilaan rytmihäiriöalttiutta (ks. kohta 4.4).

Teoriassa on olemassa vaara, että formoterolin samanaikainen annostelu muiden lääkkeiden kanssa, joiden tiedetään pidentävän QTc-aikaa, saattaa aiheuttaa farmakodynaamisen yhteisvaikutuksen ja lisätä kammioperäisten rytmihäiriöiden mahdollista vaaraa. Tällaisia lääkkeitä ovat esim. tietyt antihistamiinit (esim. terfenadiini, astemitsoli, mitsolastiini), tietyt rytmihäiriölääkkeet (esim. kinidiini, disopyramidi, prokainamidi), erytromysiini, fentiatsiini ja trisykliset masennuslääkkeet).

Samanaikainen anestesia halogenoiduilla hiilivedyillä lisää potilaan rytmihäiriöalttiutta.

Antikolinergiset lääkeaineet saattavat voimistaa formoterolin bronkodilatoivia vaikutuksia.

Beetasalpaajat voivat heikentää tai estää FORMAXAn vaikutusta. Siksi FORMAXAa ei tule käyttää samanaikaisesti beetasalpaajien kanssa (mukaan lukien silmätipat), ellei se ole aivan välttämätöntä.

FORMAXAa tulee käyttää varoen MAO:n estäjiä tai trisyklisiä depressiolääkkeitä saavien potilaiden hoidossa, koska beeta<sub>2</sub>-agonistien kardiovaskulaarinen vaikutus voi tehostua.

#### **4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys**

##### Raskaus

Formoterolin käytöstä raskaana oleville naisille ei ole riittävästi tietoja. Eläinkokeissa formoteroli on aiheuttanut keskenmenoja sekä heikentynyttä varhaista syntymänjälkeistä eloonjäämistä ja alentunutta syntymäpainoa. Nämä vaikutukset ilmenivät huomattavasti suuremmilla systeemisillä altistustasoilla, kuin mitä saavutetaan formoterolilla kliinisessä käytössä. Formoterolin käyttöä voidaan harkita raskauden kaikissa vaiheissa, jos se on astman hoitotasapainon ylläpitämiseksi tarpeellista ja jos odotettu hyöty äidille on suurempi kuin mikään sikiöön kohdistuva mahdollinen riski. Mahdollista riskiä ihmisille ei tunneta.

##### Imetys

Formoterolin kulkeutumisesta äidinmaitoon ei ole tietoa. Pieniä määriä formoterolia on mitattu imettävien rottien maidosta. Formoterolin käyttöä imettävälle äidille tulee harkita vain jos odotettu hyöty äidille 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 lievä.

#### **4.8 Haittavaikutukset**

Yleisimmin raportoidut beeta<sub>2</sub>-agonistihoidon liittyvät haittavaikutukset (kuten vapina ja sydämentykytykset) ovat yleensä lieviä ja ne häviävät muutaman päivän kuluessa hoidon aloittamisesta.

Formoteroliin liitetyt haittavaikutukset on lueteltu alla elinjärjestelmän ja esiintymistiheyden mukaan ryhmiteltyinä. Esiintymistiheys on määritelty seuraavasti: hyvin yleinen ( $\geq 1/10$ ); yleinen ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); melko harvinainen ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ); harvinainen ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ) ja hyvin harvinainen ( $< 1/10\ 000$ ).

Immuunijärjestelmä	Harvinainen	Yliherkkyysoireet, esim. bronkospasmi, eksanteema, urtikaria, kutina, angioneuroottinen oedeema, perifeerinen turvotus
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	Harvinainen	Hypokalemia
	Hyvin harvinainen	Hyperglykemia
Psyykkiset häiriöt	Melko harvinainen	Agitaatio, levottomuus, unihäiriö, ahdistus, hermostuneisuus ja kiihottuneisuus.
Hermosto	Yleinen	Päänsärky, vapina
	Hyvin harvinainen	Makuaistin häiriöt, heitehuimaus
Sydän	Yleinen	Sydämentykytys
	Melko harvinainen	Sydämen tiheälyöntisyys
	Harvinainen	Rytmihäiriöt, esim. eteisvärinä, supraventrikulaarinen takykardia, lisälyönnit.
	Hyvin harvinainen	Angina pectoris, QTc-ajan piteneminen
Verisuonisto	Hyvin harvinainen	Verenpaineen vaihtelu
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	Melko harvinainen	Nielun ärsytys
Ruoansulatuselimistö	Melko harvinainen	Suun ärsytys
	Harvinainen	Pahoinvointi
Luusto, lihakset ja sidekudos	Melko harvinainen	Lihaskouristukset, lihassärky

Kuten muunkin inhalaatiohoidon aikana saattaa hyvin harvoin esiintyä paradoksaalista bronkospasmiä (ks. kohta 4.4).

Beeta-2-agonistihoido saattaa suurentaa veren insuliinin, vapaiden rasvahappojen, glyserolin ja ketoniasidien pitoisuuksia.

Apuaineena käytetty laktoosi sisältää pieniä määriä maitoproteiineja. Ne voivat aiheuttaa allergisia reaktioita.

#### Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haitta –tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista

seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi  
Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea  
Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri  
PL 55  
00034 FIMEA

#### 4.9 Yliannostus

Yliannostuksen hoitamisesta on vain niukasti kliinistä kokemusta.

Formoterolin yliannostus aiheuttaa todennäköisesti beeta<sub>2</sub>-agonisteille tyypillisiä vaikutuksia, kuten vapinaa, päänsärkyä, sydämentykytystä, metabolista asidoosia ja uneliaisuutta. Myös sydämen tiheälyöntisyyttä, hyperglykemiaa, hypokalemiaa, QTc-ajan pitenemistä, rytmihäiriöitä, pahoinvointia ja oksentelua on raportoitu yksittäisinä tapauksina.

Yliannostuksen hoito: Elintoimintoja tukeva, oireenmukainen hoito. Vakavissa tapauksissa potilas on hoidettava sairaalassa.

Kardioselektiivisten beeta-salpaajien käyttöä voidaan harkita, mutta tällöin on noudatettava äärimmäistä varovaisuutta, sillä beetasalpaajien käyttö voi aiheuttaa bronkospasmin. Seerumin kaliumpitoisuutta on seurattava.

### 5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

#### 5.1 Farmakodynamiikka

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

FORMAXAn vaikuttava aine, formoteroli, on tehokas beeta<sub>2</sub>-agonisti, joka vaikuttaa selektiivisesti sileän lihaksen beeta<sub>2</sub>-reseptoreihin. Sillä on voimakas keuhkoputkia laajentava vaikutus, joka alkaa 1-3 minuutin kuluessa ja on merkitsevä vielä 12 tunnin kuluttua inhalaatiosta. Terapeuttisia annoksia käytettäessä sen kardiovaskulaariset vaikutukset ovat vähäisiä ja niitä esiintyy harvoin.

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

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

#### 5.2 Farmakokineetiikka

*Imeytyminen:* On todennäköistä, että potilas nielee noin 90 % inhaloidusta annoksesta ja se imeytyy ruuansulatuskanavasta. Näin ollen oraalisen annoksen farmakokineetiikka suurelta osin pätee myös inhaloituun annokseen.

Suun kautta otettu formoterolifumaraattidihydraatti imeytyy hyvin ruuansulatuskanavasta aina 300 mikrogramman annoksiin asti. Muuttumattoman aineen huippupitoisuus plasmassa on todettavissa 0,5-1 tunnin kuluessa.

80 mikrogramman oralisesta annoksesta imeytyy vähintään 65 %.

Formoterolin farmakokineetiikka on lineaarista tutkituilla annosalueilla (20 – 300 mikrogrammaa suun

kautta). Toistuva oraalinen anto (40-160 mikrog/vrk) ei kumuloidu.

Vaikuttavan aineen pitoisuudet plasmassa inhaloitujen terapeuttisten formoteroliannosten jälkeen ovat niin pieniä, ettei niitä voinut aiemmin havaita silloisilla mittausmenetelmillä. Virtsaan erittymisen mittaukset viittaavat formoterolin nopeaan imeytymiseen. Erittymisnopeuden huippu on todettavissa 1-2 tunnin kuluessa 12-96 mikrogramman inhaloidusta annoksesta.

Formoterolin kumulatiivinen erittyminen virtsaan on osoittanut imeytyneen formoterolimäärän kasvavan suhteessa annokseen, inhalaatiojauheen annoksen ollessa joko 12-24 mikrogrammaa tai kahden koostumuksen omaavan inhalaatioaerosolin annoksen ollessa 12-96 mikrogrammaa.

*Jakautuminen:* Formoteroli sitoutuu plasman proteiiniin 61-64 –prosenttisesti (34 % pääasiallisesti albumiiniin). Terapeuttisten formoteroliannosten aikaansaamat plasmapitoisuudet eivät satureoi sitoutumiskohtia.

*Biotransformaatio:* Formoteroli eliminoituu pääasiassa suoran glukuronisaation kautta. Metaboliala tapahtuu myös O-demetylaation kautta tapahtuvan glukuronisaation kautta.

*Eliminaatio:* Formoterolin eliminaatio verenkierrosta näyttää olevan monivaiheista; näennäinen puoliintumisaika riippuu tarkastellusta aikavälillä. Plasmasta tai verestä 6, 8 tai 12 tuntia oraalisen annon jälkeen mitattujen pitoisuuksien perusteella eliminaation puoliintumisaikasi on määritetty noin 2-3 tuntia. Kun virtsaan erittymisnopeudet on määritetty 3-16 tuntia inhalaation jälkeen, on puoliintumisaikasi saatu noin 5 tuntia.

Formoteroli ja sen metaboliitit eliminoituvat täydellisesti; 2/3 oralisesta annoksesta erittyy virtsaan ja 1/3 ulosteeseen. Inhalaatioannoksen jälkeen keskimäärin noin 6-9 % annoksesta erittyy muuttumattomana virtsaan. Formoterolin munuaispuhdistuma on 150 ml/min.

### **5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta**

Formoterolin vaikutus rotilla ja koirilla tehdyissä toksisuustutkimuksissa näkyi pääasiassa kardiovaskulaarijärjestelmässä aiheuttaen hyperemiaa, takykardiaa, rytmihäiriöitä ja sydänlihaksen leesioita. Nämä ovat tunnettuja suurten beeta<sub>2</sub>-agonistiannosten aiheuttamia farmakologisia vaikutuksia.

Urosrotilla on todettu hieman alentunutta fertiilisuutta suurten systeemisten formoteroliannosten jälkeen.

Formoterolilla ei ole todettu genotoksisia vaikutuksia *in vitro* eikä *in vivo* –testeillä. Rotilla ja hiirillä on huomattu hieman suurentunutta hyvänlaatuisten kohdun sileälihaskasvainten esiintyvyyttä. Tätä pidetään luokkaominaisuutena, jota tavataan jyrksijöillä, pitkäaikaiskäytössä suurten beeta<sub>2</sub>-agonistiannosten jälkeen.

## **6. FARMASEUTTISET TIEDOT**

### **6.1 Apuaineet**

Laktoosimonohydraatti 7,196 mg (joka sisältää maitoproteiineja), laktoosi 16,792 mg  
*Kapselin kuori:* hypromelloosi

### **6.2 Yhteensopimattomuudet**

Ei oleellinen

### **6.3 Kesto aika**

3 vuotta

#### **6.4 Säilytys**

Säilytä alle 25 °C.

Säilytä alkuperäispakkauksessa suojassa kosteudelta.

#### **6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskooko (pakkauskoot)**

HDPE-tablettipakkaus, joka on suljettu polypropeenillä kierrekorkilla, jossa kuivausainesäiliö (silikageeli).

1 x 60 inhalaatiokapselia + 1 inhalaattori

2 x 60 inhalaatiokapselia + 2 inhalaattoria

3 x 60 inhalaatiokapselia + 3 inhalaattoria

Inhalaattori koostuu muoviosista.

Kaikkia pakkauskojoja ei välttämättä ole myynnissä.

#### **6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle (ja muut käsittelyohjeet)**

Ei erityisvaatimuksia (ks. kohta 4.2 (Annostus ja antotapa)).

### **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

Laboratories SMB S.A.  
rue de la Pastorale 26-28  
B-1080 Brussels  
Belgia

### **8. MYYNTILUVAN NUMERO**

18590

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

27.1.2005

### **10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

22.04.2022.



# PRODUKTRESUMÉ

## 1. LÄKEMEDLETS NAMN

Formaxa 12 mikrogram/dos, inhalationspulver, hård kapsel

## 2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje hård kapsel (uppmätt dos) innehåller 12 mikrogram formoterolfumaratdihydrat. Dosen som tillförs genom munstycket är 9 mikrogram formoterolfumaratdihydrat.

### Hjälpämne(n) med känd effekt:

- Laktos 12,6 mg per tillförd dos (motsvarande 16,8 mg per uppmätt dos).
- Laktosmonohydrat 5,4 mg per tillförd dos (motsvarande 7,2 mg per uppmätt dos).

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

## 3. LÄKEMEDELFORM

Inhalationspulver, hård kapsel  
Färglös hård kapsel

## 4. KLINISKA UPPGIFTER

### 4.1 Terapeutiska indikationer

Formoterol är indicerat som tillägg till underhållsbehandling med inhalede kortikosteroider för lindring av bronkobrastruktiva symtom och förebyggande av ansträngningsutlösta symtom till patienter med astma när adekvat behandling med kortikosteroider inte är tillräcklig. Formoterol är också indicerat för lindring av bronkobrastruktiva symtom vid kronisk obstruktiv lungsjukdom (KOL).

Det rekommenderas att behandlingen påbörjas av läkare som är specialiserade på pulmonologi eller pediatrik.

### 4.2 Dosering och administreringsätt

#### Dosering

För användning av vuxna och ungdomar.

Användning av högre doser än vad som vanligen behövs för en patient i mer än 2 dagar per vecka är ett tecken på suboptimal sjukdomskontroll och underhållsbehandlingen bör omvärderas.

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

*Underhållsdosering:* En inhalation en eller två gånger dagligen. Vissa patienter kan kräva två inhalationer en eller två gånger dagligen.

*Förebyggande av ansträngningsutlöst bronkkonstriktion:* En inhalation före ansträngning.

Den dagliga dosen för underhållsanvändning bör inte överskrida fyra inhalationer. Vid enstaka tillfällen kan dock upp till högst sex inhalationer tillåtas inom en 24-timmarsperiod.

Fler än sex inhalationer bör inte tas under ett enda tillfälle.

***KOL:***

Underhållsdosering: En inhalation en eller två gånger dagligen.

Den dagliga dosen för underhållsanvändning bör inte överskrida två inhalationer.

Vid behov kan ytterligare inhalationer utöver de förskrivna för underhållsbehandling användas för lindring av symtom upp till en högsta total daglig dos på fyra inhalationer (underhållsbehandling plus vid behov). Fler än två inhalationer bör inte tas vid samma tillfälle.

Om Formaxa ersätter ett annat inhalationssystem med formoterol måste hänsyn tas till att dosen av aktiv substans som patienten får kan ändras. Därför kan dosjustering krävas.

**Särskilda patientgrupper:**

Ingen dosjustering bör krävas till äldre patienter eller patienter med nedsatt njur- eller leverfunktion vid de rekommenderade normala doserna (se avsnitt 4.4).

***Pediatrisk population:***

Formaxa rekommenderas inte till barn under 18 år beroende på otillräckliga data avseende säkerhet och effekt.

**Administreringssätt**

Kapslarna är endast avsedda för inhalation och ska inte sväljas.

***Användning av inhalatorn:***

Formaxa är inandningsdriven vilket betyder att när patienten andas in genom munstycket följer substansen med den inandade luften ned i luftvägarna.

En bipacksedel medföljer i förpackningen med bruksanvisning för inhalatorn.

För att säkerställa lämplig administrering av läkemedlet bör läkare eller sjuksköterska visa patienten hur inhalatorn används.

Det är viktigt att patienten känner till att hypromelloskapseln kan gå sönder när den punkteras i kapselfacket så att små bitar av hypromellos kan komma in i munnen och svalget vid inhalation. Risken för detta kan minimeras genom att undvika att trycka på punktionsknapparna mer än en gång.

**4.3 Kontraindikationer**

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

**4.4 Varningar och försiktighet**

Formaxa är inte ett läkemedel som väsentligt liknar andra inhalatorer innehållande formoterol.

Patienter bör inte växla från ett annat inhalationspreparat med formoterol till Formaxa utan noggrann medicinsk övervakning.

Formaxa ska endast användas av patienter som behöver långvarig och regelbunden bronkdilaterande behandling och inte som ett alternativ till kortverkande beta-2-agonister i händelse av en akut attack. I händelse av en akut attack ska kortverkande beta-2-agonister användas.

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

Astmapatienter som behöver behandling med långverkande beta-2-agonister ska också få optimal antiinflammatorisk underhållsbehandling med kortikosteroider. Patienter ska anvisas att fortsätta sin antiinflammatoriska behandling efter start av behandling med Formaxa, även när symtomen minskar. Om symtomen kvarstår eller behandlingen med beta-2-agonister behöver ökas tyder detta på att den underliggande sjukdomen har försämrats och motiverar en omvärdering av underhållsbehandlingen. Även om behandling med Formaxa kan introduceras som tilläggsbehandling när inhalationskortikosteroider inte är tillräckliga för adekvat astmakontroll, ska inte behandling med Formaxa påbörjas under en svår astmaexacerbation eller vid en avsevärt eller akut försämrad astma.

Svåra astmarelaterade biverkningar och exacerbationer kan inträffa under behandling med Formaxa. Patienter ska uppmanas att fortsätta behandlingen men samtidigt rådgöra med läkare om astmasymtomen kvarstår okontrollerade eller försämras efter start av behandling med Formaxa. När astmasymtomen är under kontroll bör man överväga en gradvis nedtrappning av Formaxa-dosen. Regelbunden uppföljning av patienterna under nedtrappning av behandlingen är viktig. Den lägsta effektiva dosen av Formaxa ska användas.

Den högsta dagliga dosen bör inte överskridas. Säkerhet vid regelbunden långtidsbehandling har inte fastställts med doser högre än 36 mikrogram per dag för vuxna astmapatienter, 18 mikrogram per dag för barn med astma och 18 mikrogram per dag för patienter med KOL.

Frekvent behov av medicinering (d.v.s. profylaktisk behandling med t.ex. kortikosteroider och långverkande beta-2-agonister) för förebyggande av ansträngningsutlöst bronkkonstriktion flera gånger varje vecka, trots en adekvat underhållsbehandling, kan vara ett tecken på suboptimal astmakontroll och motiverar en omvärdering av astmabehandlingen och en utvärdering av efterlevnad.

#### ***Samexisterande kliniska tillstånd:***

I samband med följande kliniska tillstånd krävs särskild uppföljning av patienten med särskilt beaktande av dosgränser.

Försiktighet ska iakttas vid behandling av patienter med tyreotoxikos, feokromocytom, hypertrof obstruktiv kardiomyopati, idiopatisk subvalvulär aortstenos, svår hypertoni, aneurysm eller annan svår hjärtsjukdom som ischemisk hjärtsjukdom, takyarytmi eller svår hjärtsvikt.

Formoterol kan inducera förlängning av QTc-intervallet. Försiktighet ska iakttas vid behandling av patienter med förlängt QTc-intervall (> 0,44 s) och av patienter som behandlas med läkemedel som påverkar QTc-intervallet (se avsnitt 4.5).

På grund av den hyperglykemiska effekten av beta-2-agonister, rekommenderas utökade blodglukosmätningar initialt hos patienter med diabetes.

Potentiellt svår hypokalemi kan uppstå vid behandling med beta-2-agonister. Särskild försiktighet rekommenderas vid akut svår astma eftersom den därmed förknippade risken kan förstärkas vid hypoxi. Den hypokalemiska effekten kan förstärkas vid samtidig behandling med xantinderivat, steroider och diuretika. Serumkaliumnivåer ska därför övervakas.

Precis som vid annan inhalationsbehandling ska risken för paradoxal bronkospasm övervägas. Om det inträffar ska behandlingen avbrytas omedelbart och alternativ behandling påbörjas (se avsnitt 4.8).

Formaxa innehåller laktos (mindre än 20 milligram per tillförd dos). Denna mängd orsakar vanligtvis inte problem för laktosintoleranta personer. Patienter med något av följande sällsynta ärftliga tillstånd bör inte använda detta läkemedel: galaktosintolerans, total laktasbrist eller glukos-galaktosmalabsorption.

#### ***Felaktig administreringsväg***

Det har förekommit rapporter om patienter som har svält formoterolkapslar av misstag i stället för att placera kapslarna i inhalatorn. De flesta av dessa förtäringar förknippades inte med några biverkningar. Sjukvårdspersonal bör diskutera med patienten hur man använder läkemedlet på korrekt sätt (se avsnitt 4.2). Om en patient som har ordinerats formoterol inte upplever förbättrad andning ska sjukvårdspersonal fråga hur patienten använder läkemedlet.

## **4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner**

Inga interaktionsstudier har utförts.

Samtidig behandling med andra sympatomimetiska substanser såsom andra  $\beta_2$ -agonister eller efedrin kan förstärka biverkningar av Formaxa och kan kräva dositering.

Samtidig behandling med xantinderivat, steroider eller diuretika, såsom tiazider och loopdiuretika, kan förstärka en sällsynt hypokalemisk effekt av beta-2-agonister. Hypokalemi kan öka risken för hjärtarytmi hos patienter som behandlas med digitalisglykosider (se avsnitt 4.4).

Det finns en teoretisk risk att samtidig behandling med andra läkemedel som konstaterats förlänga QTc-intervallet kan ge upphov till en farmakodynamisk interaktion med formoterol och öka möjlig risk för ventrikulära arytmier. Exempel på sådana läkemedel är vissa antihistaminer (t.ex. terfenadin, astemizol, mizolastin), vissa antiarytmika (t.ex. kinidin, disopyramid, prokainamid), erytromycin, fentiazin och tricykliska antidepressiva.

Det finns en ökad risk för arytmier hos patienter som får samtidig anestesi med halogenerade vätekarbonater.

Den bronkdilaterande effekten av formoterol kan förstärkas av antikolinerga läkemedel.

Beta-blockerare kan försvaga eller hämma effekten av formoterol. Formaxa ska därför inte ges tillsammans med beta-blockerare (inklusive ögondroppar) såvida inte tvingande skäl föreligger.

Formaxa ska användas med försiktighet för patienter som får MAO-hämmare eller tricykliska antidepressiva eftersom effekten av beta-2-agonister på det kardiovaskulära systemet kan förstärkas.

#### **4.6 Fertilitet, graviditet och amning**

##### Graviditet

Det finns inga adekvata data från användningen av formoterol i gravida kvinnor. I djurstudier har formoterol orsakat implantationsförluster samt minskad tidig postnatal överlevnad och födelsevikt. Effekterna uppträdde vid betydligt högre systemexponeringar än de som uppnåts under klinisk användning av formoterol. Behandling med formoterol kan övervägas under hela graviditeten om den behövs för att upprätthålla astmakontroll och om den förväntade fördelen för modern uppväger eventuella risker för fostret. Den potentiella risken för människa är okänd.

##### Amning

Det är okänt om formoterol utsöndras i bröstmjolk. Hos råttor har små mängder av formoterol uppmätts i bröstmjolk. Behandling med formoterol av ammande kvinnor bör endast övervägas om den förväntade fördelen för modern uppväger eventuella risker för barnet.

#### **4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner**

Formaxa har ingen eller försumbar effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

#### **4.8 Biverkningar**

De vanligaste rapporterade biverkningarna av behandling med beta-2-agonister, t.ex. tremor och palpitationer, är vanligtvis lindriga och försvinner efter några dagars behandling.

Biverkningar som har förknippats med formoterol anges nedan klassificerade efter organsystem och frekvens. Frekvens definieras som: mycket vanliga ( $\geq 1/10$ ), vanliga ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), mindre vanliga ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ), sällsynta ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ) och mycket sällsynta ( $< 1/10\ 000$ ).

Immunsystemet	Sällsynta	Överkänslighetsreaktioner, t.ex. bronkospasm, exantem, urtikaria, klåda, angioneurotiskt ödem, perifert ödem
Metabolism och nutrition	Sällsynta	Hypokalemi
	Mycket sällsynta	Hyperglykemi
Psykiska störningar	Mindre vanliga	Agitation, rastlöshet, sömnstörningar, oro, nervositet och hyperexcitation
Centrala och perifera nervsystemet	Vanliga	Huvudvärk, tremor
	Mycket sällsynta	Smakförändringar, yrsel
Hjärtat	Vanliga	Palpitationer
	Mindre vanliga	Takykardi
	Sällsynta	Hjärtarytmier, t.ex. förmaksflimmer, supraventrikulär takykardi, extrasystole
	Mycket sällsynta	Angina pectoris, förlängning av QTc-intervall
Magtarmkanalen	Mindre vanliga	Munirritation
	Sällsynta	Illamående
Blodkärl	Mycket sällsynta	Variationer av blodtryck
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	Mindre vanliga	Halsirritation
Muskuloskeletala systemet och bindväv	Mindre vanliga	Muskelkramper, myalgi

Precis som vid all inhalationsbehandling kan paradoxal bronkospasm uppträda i mycket sällsynta fall (se avsnitt 4.4).

Behandling med beta-2-agonister kan resultera i förhöjda nivåer av insulin, fria fettsyror, glycerol och ketonkroppar i blodet.

Hjälpämnet laktos innehåller små mängder av mjölkproteiner. Det 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. Hälsa- och

sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V.

## 4.9 Överdoser

Klinisk erfarenhet av behandling av överdosering är begränsad.

En överdos av formoterol leder sannolikt till effekter som är typiska för beta-2-agonister, t.ex. tremor, huvudvärk, palpitationer, metabol acidos och sömnhet. Takykardi, hyperglykemi, hypokalemi, förlängt QTc-intervall, arytmier, illamående och kräkningar har rapporterats i enstaka fall.

Behandling av överdosering: Stödande behandling av vitala funktioner, symtomatisk behandling. I svåra fall ska patienten läggas in på sjukhus.

Användning av kardioselektiva beta-blockerare kan övervägas men endast med extrem försiktighet eftersom användning av beta-blockerare kan framkalla bronkospasm. Serumkalium bör övervakas.

## 5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

### 5.1 Farmakodynamiska egenskaper

#### Farmakoterapeutisk grupp

Selektiva beta-2-stimulerande medel

**ATC-kod:**

R03AC13

Den aktiva substansen i Formaxa, formoterol, är en effektiv beta-2-agonist som har en selektiv effekt på beta-2-receptorer i glatt muskulatur. Det har en kraftig bronkdilaterande effekt inom 1 till 3 minuter som fortfarande kvarstår 12 timmar efter inhalationen. I terapeutiska doser är de kardiovaskulära effekterna obetydliga och inträffar sällan.

Formoterol blockerar frisättningen av histamin och leukotriener från passivt sensibiliserade mastceller i lungorna. I djurstudier har formoterol visat sig ha vissa antiinflammatoriska effekter, t.ex. en hämmande effekt på ödem och ansamling av inflammatoriska celler.

Hos människa hämmar läkemedlet bronkkonstriktion orsakad av allergener, ansträngning, kall luft, histamin eller metakolin.

### 5.2 Farmakokinetiska egenskaper

#### Absorption

Det är sannolikt att cirka 90 % av den inhalede dosen sväljs och absorberas via magtarmkanalen. Därför är farmakokinetiken för en oral dos i stort sett även tillämplig för en inhaled dos.

Oralt formoterolfumaratdihydrat absorberas väl från magtarmkanalen upp till doser på 300 mikrogram. Den högsta nivån av oförändrad substans nås inom en halvtimme till en timme. Minst 65 % av en oral dos på 80 mikrogram absorberas.

Formoterols farmakokinetik är linjär i det studerade dosintervallet (20–300 mikrogram oralt). Upprepad oral administrering (40–160 mikrogram/dag) är inte kumulativ.

Plasmanivåer av den aktiva substansen efter inhalation av terapeutiska formoteroldoser är så låga att de inte kunde detekteras med tidigare mättekniker. Mätningar av utsöndring i urin påvisade snabb absorption av formoterol. Utsöndringsfrekvensen är högst 1–2 timmar efter inhalede doser på 12 till 96 mikrogram.

Kumulativ utsöndring av formoterol i urin har påvisat att mängden absorberad formoterol ökar i förhållande till dosen, både för doser på 12 till 24 mikrogram av inhalationspulver och doser på 12 till 96 mikrogram av två inhalationsaerosoler med annorlunda sammansättning.

#### Distribution

Sextioen till sextiofyra procent av formoterol binds till plasmaprotein (34 % huvudsakligen till albumin). Plasmanivåer av formoterol efter terapeutiska doser mättar inte bindningsställena.

#### Metabolism

Formoterol metaboliseras huvudsakligen via direkt glukuronidering. Glukuronidering via O-metylering är en annan väg.

#### Eliminering

Eliminering av formoterol från cirkulationen verkar vara multifasisk. Den synbara halveringstiden beror på observerat tidsintervall. Halveringstiden för eliminering har fastställts som 2–3 timmar baserat på uppmätta plasma- eller blodnivåer 6, 8 eller 12 timmar efter oral administrering. Halveringstiden har beräknats som 5 timmar baserat på uppmätta utsöndringsfrekvenser i urin på 3 till 16 timmar.

Formoterol och dess metaboliter elimineras totalt, 2/3 av den orala dosen utsöndras i urin och 1/3 utsöndras i feces. I genomsnitt utsöndras cirka 6 till 9 % av dosen oförändrad i urin efter inhalation. Njurclearance för formoterol är 150 ml/min.

### **5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter**

I toxicitetsstudier på råttor och hund påverkar formoterol huvudsakligen det kardiovaskulära systemet i form av hyperemi, takykardi, arytmier och skador på myokardiet. Dessa effekter är kända farmakologiska manifestationer efter administrering av höga doser av beta-2-agonister.

En något minskad fertilitet observerades för hanråttor vid hög systemisk exponering för formoterol. Inga genotoxiska effekter av formoterol har observerats i *in vitro*- och *in vivo*-tester. Hos råttor och möss har en svag ökning av benigna uterina leiomyom observerats. Denna effekt anses som en gnagarspecifik klasseffekt som uppträder efter lång exponering av höga doser av beta-2-agonister.

## **6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER**

### **6.1 Förteckning över hjälpämnen**

Laktosmonohydrat 7,196 mg (som innehåller mjölkproteiner), laktos 16,792 mg  
*Kapselhölje:* hypromellos

### **6.2 Inkompatibiliteter**

Ej relevant.

### **6.3 Hållbarhet**

3 år.

### **6.4 Särskilda förvaringsanvisningar**

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

### **6.5 Förpackningstyp och innehåll**

HDPE-tablettburk försluten med ett skruvlock av polypropen som innehåller torkmedel (kiselgel).  
1 x 60 hårda kapslar med 1 inhalator  
2 x 60 hårda kapslar med 2 inhalatorer  
3 x 60 hårda kapslar med 3 inhalatorer  
Inhalatorn är tillverkad av plastdelar.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

#### **6.6. Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering**

Inga särskilda krav (se avsnitt 4.2 Dosering och administreringsätt).

### **7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

Laboratories SMB S.A.  
rue de la Pastorale 26-28  
B-1080 Bryssel  
Belgien

### **8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

18590

### **9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE**

27.1.2005

### **10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN**

22.04.2022.