

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 astmanhoitosuosituksen mukaisesti tarvitsevat myös pitkävaikutteista beeta₂-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 beeta₂-agonisteja. Akuutin astmakohtauksen hoitoon suositellaan käytettäväksi lyhytvaikutteisia beeta₂-agonisteja.

Nykyisten astmahoitosuositusten mukaisesti pitkävaikutteisia beeta₂-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 foliopussin 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 neuvoa tyhjentämään suukappale kopauttamalla sitä pöytää tai kämmentä vasten ja uusimaan lääkkeen oton.
- laukaisemaan inhalaattori vain kerran ennen inhalointia. Jos laukaisukertoja on useampi, potilasta tulee neuvoa 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 beeta₂-agonistihoitoa tarvitsevien astmapotilaiden on myös saatava optimaalista tulehdusta hoitavaa ylläpitohoitoa kortikosteroidilla. Potilaita on kehoitettava jatkamaan tulehdusta hoitavaa lääkitystä formoterolihoiton aloittamisen jälkeen, vaikka oireet lievittyisivätkin. Jos oireet jatkuvat tai ilmenee tarvetta suurentaa beeta₂-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 inhaloivat 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 haittavaikutuksia saattaa ilmetä ja tauti pahentua formoterolihoiton 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 läikehoitoa asteittain pienennetään. Formoterolihoitossa on käytettävä pienintä vaikuttavaa annosta.

Päivittäistä enimmäisannosta ei saa ylittää. Ylläpitohoiton 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 beeta₂-agonisteja) useita kertoja viikossa raskautuksen 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 beeta₂-agonisteilla on hyperglykeeminen vaikutus.

Beeta₂-agonistihoito voi aiheuttaa vaikean hypokalemian. Erityistä varovaisuutta on noudatettava akuuttia vaikeaa astmaa hoidettaessa, koska hypoksia saattaa lisätä beeta₂-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 inhaloimisen 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 laktaasipuutos tai glukoosi-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 beeta₂-agonistien sydämeen kohdistuvaa vaikutusta.

Samanaikainen hoito muilla sympatomimeeteillä, kuten muilla beeta₂-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 beeta₂-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 koneidenkäyttökykyyn

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

4.8 Haittavaikutukset

Beeta₂-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
Psykkiset 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 bronkospasmiä saattaa esiintyä hyvin harvoin (ks. kohta 4.4).

Beeta₂-agonistihoido 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-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveydenhuollon 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

Oireet

Yliannostuksen hoidosta on vain vähän kliinistä kokemusta. Yliannostus aiheuttaa todennäköisesti beeta₂-agonisteille tyypillisiä haittavaikutuksia: vapinaa, päänsärkyä ja sydämen tykyttelytunteuksia. 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 beeta₂-reseptoriagonistit, ATC-koodi: R03AC13.

Vaikutusmekanismi

Formoteroli on tehokas, selektiivinen beeta₂-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 keuhkoastmautipotilaille 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 oraaliset 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 plasmassa 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 astmatikkojen 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 selvittävässä 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 jyrksijöillä suurten beeta₂-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.

Foliopussin avaamisen jälkeen: 4 kuukautta. Säilytä alle 30 °C foliopussin avaamisen jälkeen suojassa kosteudelta.

6.4 Säilytys

Säilytä avaamattomassa foliopussissa 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 foliopussiin 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 pakkauskojoja 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

2.2.2022

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Formoterol Easyhaler 12 mikrog/dos inhalationspulver.

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En uppmätt dos innehåller 12 mikrogram formoterolfumaratdihydrat.

Den uppmätta dosen och dosen som patienter får innehåller samma mängd aktiv substans.

Hjälpämne med känd effekt: laktosmonohydrat, cirka 8 mg per dos.

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Inhalationspulver.

Vitt till gulvitt pulver.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Formoterol Easyhaler 12 mikrog/dos inhalationspulver används för behandling av astma som tillägg till underhållsbehandling med inhalerad kortikosteroid till patienter som enligt de nuvarande rekommendationerna för behandling av astma även behöver en långverkande beta₂-agonist.

Formoterol Easyhaler 12 mikrog/dos inhalationspulver används även för lindring av akuta bronkobrastruktiva symtom hos patienter som har kronisk obstruktiv lungsjukdom (KOL) och behöver långvarig bronkdilaterande behandling.

4.2 Dosering och administreringssätt

Dosering

Vuxna (inklusive äldre) och ungdomar över 12 år

Astma

Regelbunden underhållsbehandling: 1 inhalation (12 mikrog) 2 gånger per dygn. Vid svårare astma kan dosen ökas till 2 inhalationer (24 mikrog) 2 gånger per dygn.

Maximal dygnsdos är 4 inhalationer (2 inhalationer 2 gånger per dygn).

Kronisk obstruktiv lungsjukdom

Regelbunden underhållsbehandling: 1 inhalation (12 mikrog) 2 gånger per dygn.

Maximal dygnsdos är 2 inhalationer (1 inhalation 2 gånger per dygn).

Pediatrisk population

Barn 6–12 år

Astma

Regelbunden underhållsbehandling: 1 inhalation (12 mikrog) 2 gånger per dygn. Maximal dygnsdos är 24 mikrog per dygn.

Kronisk obstruktiv lungsjukdom

Ej relevant.

Barn under 6 år

Formoterol Easyhaler inhalationspulver rekommenderas inte till barn under 6 år.

Nedsatt njur- och leverfunktion

Data saknas om formoterols lämplighet för användning hos patienter med nedsatt lever- eller njurfunktion. Eftersom formoterol elimineras främst genom levermetabolism kan det antas att exponeringen för formoterol är högre hos patienter med svår levercirros.

Effekten av formoterol har visat sig hålla i cirka 12 timmar. Behandlingen ska alltid genomföras med den lägsta effektiva dosen.

Enligt de nuvarande rekommendationerna om astmabehandling ska långverkande inhalerade beta₂-agonister användas till patienter som behöver regelbunden bronkdilaterande behandling. Användning av kortverkande beta₂-agonister rekommenderas för behandling av akuta astmaattacker.

I enlighet med gällande rekommendationer om astmabehandling kan långverkande beta₂-agonister läggas till behandlingsregimen för patienter med problem vid användning av höga doser av inhalerade kortikosteroider. Patienten ska informeras om att steroidbehandlingen inte får avbrytas eller ändras när formoterol insätts.

Om symtomen kvarstår eller förvärras, eller om den rekommenderade dosen av Formoterol Easyhaler inte räcker till för att kontrollera symtomen, är sjukdomen vanligtvis i ett förvärringsskov.

När ett annat inhalerat läkemedel ersätts med Formoterol Easyhaler ska doseringen övervägas individuellt med hänsyn till tidigare medicinering och administreringssätt.

Administreringssätt

För inhalation.

Försiktighetsåtgärder innan läkemedlet hanteras eller administreras

Bruksanvisning

Easyhaler är en inhalator som fungerar med flödet av inhalerad luft. När patienten andas in genom munstycket, kommer läkemedlet in i luftvägarna med den inhalerade luften.

Obs! Det är viktigt att patienten instrueras att

- noga läsa bruksanvisningen på bipacksedeln i förpackningen
- förvara enheten i skyddsfodralet när foliepåsen har öppnats så att produktens hållbarhet inte försämras. Samtidigt skyddar det även inhalatorn.
- skaka och aktivera inhalatorn före varje inhalation
- andas in djupt och kraftigt genom munstycket för att säkerställa att en optimal dos når lungorna
- aldrig andas ut genom munstycket eftersom detta kommer att leda till en minskning av den

- levererade dosen. Om detta skulle hända ska patienten instrueras att knacka munstycket mot en bordsskiva eller en handflata för att tömma det och sedan upprepa doseringsförfarandet.
- aldrig aktivera enheten mer än en gång utan att inhalera pulvret. Om detta skulle hända ska patienten instrueras att knacka munstycket mot en bordsskiva eller en handflata för att tömma det och sedan upprepa doseringsförfarandet.
 - att alltid sätta tillbaka munstyckets skydd och stänga fodralet efter användning för att förhindra oavsiktlig aktivering av inhalatorn (vilket kan leda till att patienten därefter får för stor eller för liten dos)
 - rengöra munstycket med en torr trasa med jämna mellanrum. Vatten får aldrig användas för rengöring eftersom pulvret är känsligt för fukt.
 - ersätta Formoterol Easyhaler med en ny när dosräknaren når noll även om pulver fortfarande kan finnas kvar i inhalatorn.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1 (laktosmonohydrat som innehåller små mängder av mjölkproteiner).

4.4 Varningar och försiktighet

Formoterol Easyhaler ska inte användas (och räcker inte) som förstahandsbehandling vid astma.

Astmapatienter som behöver långverkande beta₂-agonistbehandling ska också få optimal underhållsbehandling av inflammationen med kortikosteroider. Patienterna ska instrueras att fortsätta antiinflammatorisk behandling efter påbörjad formoterolbehandling, även om symtomen lindras. Om symtomen kvarstår eller det uppstår ett behov av att öka beta₂-agonistdosen kan detta tyda på en förvärring av astma. I så fall ska patienterna rådas att kontakta läkare eftersom underhållsbehandlingen av astma behöver omvärderas.

Även om formoterol kan insättas som tilläggsbehandling när inhalede kortikosteroider inte ger adekvat dämpning av astmasymtomen får behandling med formoterol inte påbörjas under en akut svår astmaexacerbation eller vid en markant eller akut försämring av astma. Allvarliga astmarelaterade biverkningar och exacerbationer kan inträffa under behandling med formoterol. Patienterna ska uppmanas att fortsätta behandlingen men samtidigt rådgöra med läkare om astmasymtomen kvarstår eller försämras efter initiering av behandling med formoterol. När astmasymtomen är under kontroll kan en gradvis minskning av formoteroldosen övervägas. Regelbunden uppföljning av patienter är viktig när läkemedelsbehandlingen gradvis minskas. Den lägsta effektiva dosen ska användas vid formoterolbehandling.

Den maximala dagliga dosen får inte överskridas. Långtidssäkerhet för underhållsbehandling har inte påvisats med högre uppmätta dygnsdoser än 48 mikrogram vid vuxenastma, 24 mikrogram vid pediatrik astma och 24 mikrogram vid KOL.

Om patienten behöver intensiv medicinering (profylax såsom kortikosteroider och långverkande beta₂-agonister) flera gånger i veckan för att förebygga ansträngningsutlöst bronkokonstriktion trots att underhållsbehandlingen är tillräcklig, kan detta vara en indikation på otillräcklig astmakontroll. Situationen kräver en omvärdering av astmabehandlingen och en bedömning av behandlingsföljsamheten.

Det är särskilt viktigt att dosgränserna övervakas noga när en patient som använder Formoterol Easyhaler har:

svår hypertoni, svår hjärtsvikt, ischemisk hjärtsjukdom, hjärtarytmi, särskilt AV-block grad III, idiopatisk subvalvulär aortstenos, hypertrofisk obstruktiv kardiomyopati, tyreotoxikos, feokromocytom, aneurysm, känd eller misstänkt förlängning av QTc-intervallet, (QTc > 0,44 s; se avsnitt 4.5) och läkemedel som påverkar QTc-intervallet. Även formoterol kan förlänga QTc-intervallet.

Försiktighet ska iakttas när teofyllin och formoterol ges samtidigt till patienter med hjärtsjukdom.

Extra blodsockerkontroller rekommenderas för diabetespatienter i början av behandlingen eftersom beta₂-agonister har hyperglykemisk effekt.

Beta₂-agonistbehandling kan orsaka svår hypokalemi. Särskild försiktighet ska iakttas vid behandling av akut svår astma eftersom hypoxi kan öka risken för hypokalemi på grund av beta₂-agonister. Samtidig behandling med andra läkemedel såsom xantinderivat, steroider och diuretika kan öka risken för hypokalemi (se avsnitt 4.5). I dessa fall rekommenderas övervakning av serumkalium.

Liksom med annan inhalationsbehandling kan inhalerat formoterol orsaka paradoxal bronkospasm som yppar sig som plötslig väsande andning och andnöd direkt efter inhalation. Den måste behandlas omedelbart med ett snabbverkande inhalerat bronkdilaterande läkemedel. Formoterol Easyhaler ska utsättas omedelbart, behandlingen omvärderas och vid behov ersättas med annan lämplig behandling (se avsnitt 4.8).

En dos Formoterol Easyhaler innehåller cirka 8 mg laktosmonohydrat. Mängden orsakar vanligtvis inte problem för laktosintoleranta personer. Patienter med sällsynta ärftliga tillstånd som galaktosintolerans, total laktasbrist eller glukos-galaktosmalabsorption ska inte använda detta läkemedel.

Pediatrisk population

Barn under 6 år ska inte behandlas med Formoterol Easyhaler eftersom tillräcklig erfarenhet saknas i denna population.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Inga specifika interaktionsstudier har utförts med Formoterol Easyhaler.

I teorin finns det en risk att samtidig behandling med andra QTc-förlängande läkemedel kan leda till en farmakodynamisk interaktion med formoterol och öka risken för ventrikulära arytmier. Exempel på sådana läkemedel är vissa antihistaminer (t.ex. terfenadin, astemizol, mizolastin), vissa antiarytmika (t.ex. kinidin, disopyramid, prokainamid), erytromycin och tricykliska antidepressiva läkemedel. Dessutom kan levodopa, levotyroxin, oxytocin och alkohol förstärka hjärteffekterna av beta₂-agonister.

Samtidig behandling med andra sympatomimetika, såsom andra beta₂-agonister eller efedrin, kan förstärka både de önskade effekterna av Formoterol Easyhaler och dess biverkningar. Därför kan dositering vara nödvändig.

Samtidig behandling med xantinderivat, steroider eller diuretika såsom tiazider och loop-diuretika kan öka den hypokalemiska biverkningen av beta₂-agonister. Hypokalemi kan i sin tur öka känsligheten för arytmier hos patienter som behandlas med digitalisglykosider (se avsnitt 4.4).

Samtidig anesthesi med halogenerade kolväten ökar benägenheten för arytmier.

Formoterol kan interagera med MAO-hämmare och ska inte användas till patienter som behandlas eller har behandlats med MAO-hämmare under de senaste 14 dagarna.

Samtidig användning av formoterol och kortikosteroider kan öka den hyperglykemiska effekten vid användning av dessa läkemedel.

Antikolinerga läkemedel kan förstärka den bronkdilaterande effekten av formoterol.

Betablockerare kan försvaga eller upphäva effekten av Formoterol Easyhaler. Därför ska Formoterol

Easyhaler inte användas i kombination med betablockerare (inklusive ögondroppar) om det inte är nödvändigt.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Tillräcklig erfarenhet från användning av formoterol hos gravida kvinnor saknas. I djurstudier har formoterol orsakat missfall och minskat tidig överlevnad och födelsevikt. Dessa effekter observerades vid signifikant högre koncentrationer än de som uppnåddes med klinisk användning av formoterol. Formoterolbehandling kan övervägas i alla stadier av graviditeten om det är nödvändigt för att uppehålla astmakontrollen och särskilt om fördelen för modern uppväger eventuell risk för fostret. Den potentiella risken för människan är okänd.

Amning

Data om utsöndring av formoterol i bröstmjölks är ofullständiga. Hos råttor har små mängder formoterol hittats i mjölk från digivande honor. Användning av formoterol hos ammande mödrar ska endast övervägas om fördelen för modern uppväger den eventuella risken för barnet.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

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

4.8 Biverkningar

De vanligaste rapporterade biverkningarna av behandling med beta₂-agonister, såsom tremor och hjärtklappning, är vanligtvis milda och försvinner inom några dagar efter att behandlingen påbörjats.

Biverkningarna vid användning av formoterol har klassificerats enligt organsystem och frekvenskategorier:

Följande frekvenskategorier används: mycket vanliga (≥ 1/10), vanliga (≥ 1/100, < 1/10), mindre vanliga (≥ 1/1 000, < 1/100), sällsynta (≥ 1/10 000, < 1/1 000), mycket sällsynta (< 1/10 000), ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Immunsystemet	Sällsynta	Överkänslighetsreaktioner såsom bronkospasm, svår hypotoni, urtikaria, angioödem, klåda, exantem, perifer svullnad
Metabolism och nutrition	Sällsynta	Hypokalemi
	Mycket sällsynta	Hyperglykemi
Psykiska störningar	Mindre vanliga	Agitation, rastlöshet, sömnstörningar, ångest
Centrala och perifera nervsystemet	Vanliga	Huvudvärk, tremor
	Mycket sällsynta	Yrsel, smakstörningar
Hjärtat	Vanliga	Palpitationer
	Mindre vanliga	Takykardi
	Sällsynta	Hjärtarytmier, t.ex. förmaksflimmer, supraventrikulär takykardi, extraslag
	Mycket sällsynta	Angina pectoris, förlängt QTc-intervall
Blodkärl	Mycket sällsynta	Blodtryckssvängningar
Andningsvägar, bröstorg och	Sällsynta	Förvärring av bronkospasm, paradoxal bronkospasm (se

mediastinum		avsnitt 4.4), irritation i munnen och svalget
Magtarmkanalen	Sällsynta	Illamående
Muskuloskeletala systemet och bindväv	Mindre vanliga	Muskelkramper, muskelvärk

Liksom med andra inhalationsbehandlingar kan paradoxal bronkospasm förekomma i mycket sällsynta fall (se avsnitt 4.4).

Beta₂-agonistbehandling kan öka mängden av insulin, fria fettsyror, glycerol och ketoner i blodet.

Laktosmonohydrat innehåller små mängder mjölkproteiner och kan således orsaka en allergisk reaktion.

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 till:

webbplats: www.fimea.fi

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea
Biverkningsregistret
PB 55
00034 FIMEA

4.9 Överdoser

Symtom

Det finns endast begränsad klinisk erfarenhet av behandling av överdosering. Överdoser kan sannolikt orsaka biverkningar som är typiska för beta₂-agonister: tremor, huvudvärk och hjärtklappning. Takykardi, hyperglykemi, hypokalemi, QTc-förlängning, arytmier, illamående och kräkningar har också rapporterats som isolerade fall.

Behandling

Understödjande läkemedelsbehandling eller symptomatisk behandling krävs för att kontrollera situationen. Patienter som får svåra symtom ska behandlas på sjukhus.

Användning av kardioselektiva betablockerare kan övervägas. Emellertid ska särskild försiktighet iaktas eftersom betablockerare kan orsaka bronkospasm.

Kaliumkoncentrationen i serum ska övervakas.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Medel vid obstruktiva luftvägssjukdomar, selektiva beta-2-stimulerande medel, ATC-kod: R03AC13.

Verkningsmekanism

Formoterol är en potent, selektiv beta₂-agonist med bronkdilaterande effekt vid reversibel luftvägsobstruktion. Effekten kommer snabbt (inom 1–3 minuter) och varar i cirka 12 timmar.

Klinisk effekt och säkerhet

Formoterol har visat sig vara effektivt för att hämma ansträngningsutlöst eller metakolininducerad bronkospasm.

Formoterol har undersökts vid behandling av KOL och har visat sig lindra symtomen och förbättra lungfunktionen. Formoterol är effektivt vid reversibel bronkokonstriktion.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Det är troligt att cirka 80 % av formoterol, liksom andra läkemedel som inhaleras med Easyhaler, kommer att sväljas och absorberas från magtarmkanalen. Således gäller farmakokinetiken för oralt administrerat formoterol också till stor del för inhalerat pulver. Vid terapeutiska doser kan inhalerat formoterol inte detekteras i plasma med nuvarande analysmetoder.

Formoterol absorberas väl och snabbt. Vid högre doser än terapeutiska doser (120 mikrog) ses maximal plasmakoncentration av formoterol 5 minuter efter inhalation. Minst 65 % av en radioaktivt märkt peroral dos på 80 mikrogram absorberas. Orala doser upp till 300 mikrogram absorberas väl och maximal koncentration av oförändrat formoterol uppnås inom 0,5–1 timme. I en 12-veckors prövning fick patienter med KOL formoterolfumarat 12 eller 24 mikrog två gånger per dygn. Tio minuter, 2 timmar och 6 timmar efter inhalation varierade plasmakoncentrationerna av formoterol från 11,5–25,7 pmol/ vid den lägre dosen och från 23,3–50,3 pmol/l vid den högre dosen.

Farmakokinetiken för formoterol är linjär vid de undersökta orala doserna 20–300 mikrogram. Upprepade dygnsdoser på 40–160 mikrogram leder inte till någon nämnvärd ansamling av läkemedlet. Maximal utsöndringshastighet nås inom 1–2 timmar efter inhalation av 12–96 mikrogram.

När formoterol 12 eller 24 mikrog administrerades två gånger per dygn i 12 veckor ökade urinutsöndringen av oförändrat formoterol med 63–73 % hos vuxna patienter och 18–84 % hos barnpatienter. Detta antyder en liten och begränsad ansamling av formoterol i plasma efter upprepad administrering.

Prövningar som utredde den kumulativa urinutsöndringen av inhalerad formoterol som pulver (12–96 mikrog) eller aerosol (12–96 mikrog) och/eller dess (R,R)- och (S,S)-enantiomerer visade en linjär ökning av absorptionen med ökande dos.

Distribution

Bindningen till plasmaproteiner är 61–64 % för formoterol (34 % främst till albumin). Vid terapeutiska doser mätas inte bindningspunkterna.

Metabolism

Formoterol elimineras huvudsakligen genom metabolism med direkt glukuronidering som viktigaste metaboliska väg. En annan metabolisk väg är glukuronidering via O-demetylering. Cytokrom P450-isozymer (2D6, 2C19, 2C9 och 2A6) katalyserar metabolismen och därför är potentialen för metabolisk läkemedelsinteraktion försumbar. Formoterols kinetik är likadan efter enstaka doser och upprepad administrering, vilket indikerar att formoterol inte har någon autoinduktion eller hämning av metabolismen.

Eliminering

Eliminering av formoterol från cirkulationen förefaller ske i flera steg; den skenbara halveringstiden beror på det undersökta tidsintervallet. Baserat på koncentrationer uppmätta i plasma eller blod 6, 8 eller 12 timmar efter oral administrering har halveringstiden för eliminering fastställts till cirka 2–3 timmar. När hastigheterna för utsöndring i urin bestäms 3–16 timmar efter inhalation är formoterols

halveringstid ungefär 5 timmar.

Data om plasmakinetik och utsöndring i urin av inhalerad formoterol hos friska individer visar att eliminering av formoterol sker i två steg; halveringstiden i terminalsteget för (R, R)-enantiomeren var 13,9 timmar och för (S, S)-enantiomeren 12,3 timmar. Cirka 6,4–8 % av dosen utsöndrades i urinen som oförändrat formoterol, varav andelen (R,R)-enantiomer var 40 % och andelen (S,S)-enantiomer var 60 %.

Efter en enstaka dos oralt 3H-formoterol utsöndrades 59–62 % av dosen i urinen och 32–34 % i feces. Njurclearance för formoterol är 150 ml/min.

Cirka 10 % av formoteroldosen utsöndrades oförändrad i urinen hos vuxna astmatiker och 15–18 % som konjugerat formoterol efter upprepad administrering (12 och 24 mikrog). Cirka 6 % av formoteroldosen utsöndrades oförändrad i urinen hos barn och 6,5–9 % som konjugerat formoterol efter upprepad administrering (12 och 24 mikrog). Andelen enantiomerer i urin var samma som hos friska frivilliga; 40 % som (R,R)-enantiomer och 60 % (S,S)-enantiomer. Upprepad administrering påverkade inte den relativa ansamlingen av enantiomerer.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Prekliniska data avslöjar ingen särskild risk för människan baserat på undersökningar av toxicitet, gentoxicitet, karcinogenicitet och reproduktionseffekter vid upprepad dos inom det terapeutiska dosintervallet. Omfattande systemisk exponering för formoterol har visat sig minska fertiliteten hos hanråttor något. Förekomsten av tumörer i glatt muskulatur i livmodern hos råttor och möss är något ökad. Dessa betraktas som gnagarspecifika klasseffekter som uppträder efter lång exponering för höga doser av beta₂-agonister.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Laktosmonohydrat (som innehåller små mängder av mjölkproteiner).

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

I försäljningsförpackningen: 2 år.

Öppnad foliepåse: 4 månader. Förvaras under 30 °C efter att foliepåsen har öppnats. Fuktkänsligt.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i öppen foliepåse fram till det första behandlingstillfället.

Förvaringsanvisningar för läkemedlet efter öppnande finns i avsnitt 6.3

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Flerdospulverinhalatorn består av sju plastdelar och en fjäder i rostfritt stål. Plastmaterialen i inhalatorn är: polybutylentereftalat, LDPE, polykarbonat, styrenbutadien, polypropen. Inhalatorn är förseglad i en foliepåse och packad med eller utan ett fodral i en kartong.

Förpackningar:

Formoterol Easyhaler 12 mikrogram/dos inhalationspulver:

- 120 doser + fodral
- 120 doser
- 2 x 120 doser

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Orion Corporation
Orionvägen 1
02200 Esbo

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

18816

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

8.6.2004/17.9.2011

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2.2.2022