

## VALMISTEYHTEENVETO

### 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

FORADIL 12 mikrog/annos inhalaatiojauhe, kapseli, kova

### 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi kapseli sisältää 12 mikrog formoterolifumaraattidihydraattia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

### 3. LÄÄKEMUOTO

Inhalaatiojauhe, kapseli, kova

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

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

### 4. KLIINiset TIEDOT

#### 4.1 Käyttöaiheet

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

Hoito suositetaan aloitettavaksi keuhkosairauksien ja lastentautien erikoislääkäreiden määräyksellä.

#### 4.2 Annostus ja antotapa

Inhalaationa aikuisille ja 6-vuotiaille ja sitä vanhemmille lapsille.

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

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

Oikean lääkkeenottotavan varmistamiseksi lääkärin tai muun terveydenhuollon ammattihenkilön tulee:

- Näyttää potilaalle, kuinka inhalaattoria käytetään
- Toimittaa inhalaatiokapselit ainoastaan yhdessä inhalaattorin kanssa
- Ohjeistaa potilasta, että kapselit on tarkoitettu ainoastaan inhaloitavaksi eikä niitä tule niellä (ks. kohta 4.4).

Lääkkeen yksityiskohtaiset käyttöohjeet löytyvät pakkausselosteesta.

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

Kapselit saa poistaa läpipainopakkauksesta vasta välittömästi ennen käyttöä.

## **Aikuiset**

### Astma

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

Suurin suositeltu ylläpitohoitoannos on 48 mikrogrammaa vuorokaudessa.

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

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

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

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

### Keuhkohtaumatauti (COPD)

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

## **Lapsipotilaat (6-vuotiaat tai sitä vanhemmat lapset)**

### Astma

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

6 - 12-vuotiaiden lasten hoidossa suositellaan käytettäväksi inhaloitavan glukokortikoidin ja pitkävaikutteisen beeta<sub>2</sub>-agonistin yhdistelmävalmisteita lukuun ottamatta tapauksia, joissa erilliset inhaloitavat glukokortikoidi- ja pitkävaikutteiset beeta<sub>2</sub>-agonistivalmisteet ovat tarpeen (ks. kohdat 4.4 ja 5.1).

Suurin suositeltu annos on 24 mikrogrammaa vuorokaudessa.

Foradilia ei tule käyttää akuutin astma-kohtauksen oireiden lievittämiseen. Akuutissa astma-kohtauksessa tulee käyttää lyhytvaikutteista beeta<sub>2</sub>-agonistia (ks. kohta 4.4).

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

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

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

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

## **Erityisryhmät**

### Maksan ja munuaisten vajaatoiminta

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

### Iäkkäät potilaat (yli 65-vuotiaat)

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

## **4.3 Vasta-aiheet**

Tunnettu yliherkkyys formoterolille, laktoosille (sisältää pienen määrän maitoproteiinia) tai jollekin muulle kohdassa 6.1 mainitulle apuaineelle.

## **4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet**

### **Astmaan liittyvät kuolemantapaukset**

Foradilin vaikuttava aine formoteroli kuuluu pitkävaikutteisiin beeta<sub>2</sub>-adrenergisiin agonisteihin. Toisella pitkävaikutteisella beeta<sub>2</sub>-agonistilla, salmeterolilla tehdyssä tutkimuksessa havaittiin, että salmeterolilla hoidetussa ryhmässä ilmeni enemmän astman aiheuttamia kuolemantapauksia (13/13 176) kuin lumelääkeryhmässä (3/13 179). Asianmukaista tutkimusta siitä, lisääkö Foradil astmaan liittyviä kuolemantapauksia, ei ole tehty.

### **Suositteltu annos**

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

### **Astman samanaikaisen anti-inflammatorisen hoidon tarve**

Foradilia ei pidä käyttää (eikä se riitä) ensisijaiseksi hoidoksi astmaan.

Astman hoidossa Foradilia (pitkävaikutteinen beeta<sub>2</sub>-agonisti) tulee käyttää ainoastaan glukokortikoidihoidon lisänä potilaille, joiden astma ei pysy riittävän hyvin hallinnassa pelkällä inhaloitavalla glukokortikoidilla, tai joiden sairauden vaikeusaste selvästi vaatii sekä inhaloitavan glukokortikoidin että pitkävaikutteisen beeta<sub>2</sub>-agonistin.

6 - 12-vuotiaiden lasten hoidossa suositellaan käytettäväksi inhaloitavan glukokortikoidin ja pitkävaikutteisen beeta<sub>2</sub>-agonistin yhdistelmävalmisteita; lukuun ottamatta tapauksia, joissa erilliset inhaloitavat glukokortikoidi- ja pitkävaikutteiset beeta<sub>2</sub>-agonistivalmisteet ovat tarpeen (ks. kohdat 4.2 ja 5.1).

Foradilia ei tule käyttää samanaikaisesti muiden pitkävaikutteisten beeta<sub>2</sub>-agonistien kanssa.

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

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

### **Astman paheneminen**

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

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

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

Foradilia ei saa käyttää akuuttien astmaoireiden hoitoon. Akuutissa astma-kohtauksessa on käytettävä lyhytvaikutteista beeta<sub>2</sub>-agonistia. Potilaita on neuvottava ottamaan heti yhteys lääkäriin, jos astma äkillisesti pahenee.

Usein tarvittava lääkitys (kuten ennaltaehkäisevä hoito esim. kortikosteroideilla ja pitkävaikutteisilla beeta<sub>2</sub>-agonisteilla) rasituksen aiheuttaman bronkokonstriktion ehkäisyyn, riittävästä ylläpitolääkityksestä huolimatta useasti joka viikko, voi olla merkki suboptimaalisesta astman hallinnasta, ja edellyttää astmahoidon kokonaisarviointia.

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

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

### **Samanaikaiset sairaudet**

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

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

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

Beeta<sub>2</sub>-agonistien, Foradil mukaan lukien, hyperglykeemisen vaikutuksen takia veren sokeripitoisuuden seuranta (ylimääräisin kokein) on suositettavaa sokeritautipotilaita hoidettaessa.

### **Hypokalemia**

Beeta<sub>2</sub>-agonistihoidoissa, Foradil mukaan lukien, voi aiheuttaa vaikeaa hypokaleemiaa. Hypokaleemia voi altistaa sydämen rytmihäiriöille. Erityistä varovaisuutta tulee noudattaa vaikeaa astmaa hoidettaessa, koska samanaikainen hypoksia ja muu lääkehoito (ks. kohta 4.5) voivat lisätä hypokalemian vaaraa. Seerumin kaliumpitoisuuden seuranta on näissä tapauksissa suositettavaa.

### **Paradoksaalinen bronkospasmi**

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

### **Väärä lääkkeenantoreitti**

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

### **Apuaineet**

Foradil-inhalaatiojauhekapselit sisältävät laktoosimonohydraattia (alle 500 mikrogrammaa annosta kohden). Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, saamelaisilla esiintyvä laktaasinpuutos tai glukoosi-galaktoosi imeytymishäiriö, ei tule käyttää tätä lääkettä.

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

Foradil-valmisteella ei ole tehty erityisiä yhteisvaikutustutkimuksia.

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

Foradilia, kuten muitakin beeta<sub>2</sub>-agonisteja tulee antaa varoen potilaille, joita hoidetaan samanaikaisesti kinidiinillä, disopyramidilla, prokaiiniamidilla, fentiatsiineilla, antihistamiineilla, MAO:n estäjillä, makrolideilla ja trisyklisillä depressioläkkeillä tai sykekorjattua QT-aikaa (QTc – aika) pidentävillä lääkeaineilla. Lääkkeet, joiden tiedetään pidentävän QTc-aikaa lisäävät kammioarytmian vaaraa (ks. kohta 4.4). Nämä lääkeaineet voivat tehostaa adrenergisten beeta<sub>2</sub>-agonistien verenkiertoon kohdistuvaa vaikutusta.

Muiden sympatomiemittien (kuten muiden beeta<sub>2</sub>-agonistien tai adrenaliinin) samanaikainen käyttö saattaa lisätä Foradilin haittavaikutuksia ja voi siten vaatia annoksen säätöä.

Ksantiinijohdosten, steroidien ja diureettien (esim. tiatsidien tai loop-diureettien) samanaikainen käyttö voi lisätä beeta<sub>2</sub>-agonistien mahdollista, harvoin ilmenevää hypokaleemista vaikutusta (ks. kohta 4.4). Hypokaleemia voi puolestaan lisätä digitalisglykosideja käyttävän potilaan alttiutta sydämen rytmihäiriöille.

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

Antikolinergiset lääkkeet saattavat lisätä formoterolin keuhkoputkia laajentavaa vaikutusta.

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

### **Naiset, jotka voivat tulla raskaaksi**

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

## Raskaus

Foradilin turvallisuudesta raskauden ja imetyksen aikana ei ole riittävästi tietoa. Eläintutkimuksissa formoteroli on aiheuttanut hedelmöittyneiden munasolujen kiinnittymisongelmia sekä heikentynyttä varhaista syntymänjälkeistä henkiinjäämistä ja alentunutta syntymäpainoa. Näitä tapahtumia on ilmennyt merkittävästi suuremmilla systeemisillä altistustasoilla kuin mitä saavutetaan formoterolilla kliinisessä käytössä. Käyttöä raskauden aikana tulee välttää paitsi tapauksissa, joissa turvallisempaa vaihtoehtoa astman hallitsemiseksi ei löydy ja äidin odotettavissa oleva hyöty ylittää sikiölle mahdollisesti aiheutuvien haittojen riskin. Kuten muutkin beeta<sub>2</sub>-reseptoreja stimuloivat lääkeaineet, formoteroli voi estää synnytyksen käynnistymisen kohdun sileää lihasta relaksoivan vaikutuksensa takia.

## Imetys

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

## Hedelmällisyys

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

## 4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

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

## 4.8 Haittavaikutukset

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

Haittavaikutukset on lueteltu esiintymistiheyden mukaan seuraavasti: hyvin yleinen ( $\geq 1/10$ ); yleinen ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); melko harvinainen ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ); harvinainen ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ), hyvin harvinainen ( $< 1/10\ 000$ ), tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin).

Haittavaikutukset on luokiteltu MedDRA-elinjärjestelmän mukaan ja esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

Taulukko 1. Kliinisistä tutkimuksista ja muista lähteistä havaitut haittavaikutukset

### Immuunijärjestelmä

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

### Aineenvaihdunta ja ravitsemus

Harvinaiset:	Hypokalemia
Hyvin harvinaiset:	Hyperglykemia

### Psyykkiset häiriöt

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

### Hermosto

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

## Sydän

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

## Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina

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

## Ruoansulatuselimistö

Melko harvinaiset:	Suun kuivuminen
Harvinaiset:	Pahoinvointi

## Luusto, lihakset ja sidekudos

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

## Tutkimukset

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

## Myyntiintulon jälkeen havaittuja haittavaikutuksia (esiintymistiheys tuntematon)

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

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

## Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina

Yskä

## Iho ja ihonalainen kudos

Ihottuma

## Tutkimukset

Verenpaineen nousu (mukaan lukien korkea verenpaine)

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

Beeta<sub>2</sub>-agonistihoito saattaa suurentaa insuliinin, vapaiden rasvahappojen, glyserolin ja ketoaineiden pitoisuutta veressä.

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

## Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteiden epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteiden hyöty-haittatasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden 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  
FI-00034 Fimea  
**4.9 Yliannostus**

### **Oireet**

Kliinistä kokemusta yliannostustapausten hoidosta on vain niukasti. Foradilin yliannostelun oireina voi esiintyä beeta<sub>2</sub>-agonisteille tyypillisiä vaikutuksia kuten pahoinvointia, oksentelua, päänsärkyä, vapinaa, uneliaisuutta, sydämen tykytystä, sydämen tiheälyöntisyyttä, kammioarytmiaa, metabolista asidoosia, hypokalemiaa, hyperglykemiaa, pidentynyttä QTc-aikaa ja hypertensiota.

### **Hoito**

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

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

## **5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET**

### **5.1 Farmakodynamiikka**

#### **Farmakoterapeuttinen ryhmä**

Selektiiviset beeta<sub>2</sub>-reseptoriagonistit

#### **ATC-koodi**

R03AC13

Formoteroli on tehokas beeta<sub>2</sub>-agonisti. Sillä on voimakas keuhkoputkia laajentava vaikutus, joka alkaa 1-3 minuutissa ja on merkitsevä vielä 12 tunnin kuluttua inhalaatiosta. Formoterolin (R,R) – enantiomeeri on 800-1000 kertaa voimakkaampi beeta<sub>2</sub> reseptoriagonisti kuin (S, S) –enantiomeeri. (S,S) –enantiomeeri ei vaikuta (R, R) –enantiomeerin aktiivisuuteen henkitorven sileässä lihaksessa. Terapeuttisilla annoksilla formoterolin kardiovaskulaariset vaikutukset ovat vähäisiä ja niitä esiintyy vain harvoin.

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

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

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

### **Astma**

Foradililla laajalla ikäskaalalla suoritetuissa 27 sisäisessä kliinisessä tutkimuksessa oli mukana lapsi-, aikuis- ja vanhuspotilaita. Tarkasti kontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa osoitettiin formoterolin paremmuus lumelääkkeeseen ja salbutamoliin verrattuna astman hoidossa. Hoitojaksot näissä tutkimuksissa kestivät yhdestä päivästä (kerta-annos) 12 viikkoon. Tämän lisäksi suoritettiin neljä sokkouttamatonta seurantatutkimusta, joissa oli mukana lapsi-, aikuis- ja vanhuspotilaita edellä mainituista tutkimuksista. Seurantatutkimuksissa Foradililla osoitettiin olevan hyväksyttävä teho ja



turvallisuusprofiili 12 kuukauden lisähoidon aikana. Alla on kuvattu kolme keskeisintä tutkimusta, jotka ovat tukeneet formoterolin käyttöä lasten, aikuisten ja iäkkäiden astman hoidossa.

**Tutkimus DP/PD2** oli 12-viikkoa kestänyt kaksoissokkoutettu, rinnakkaisten ryhmien monikeskustutkimus, jossa verrattiin formoterolijauheen 12 µg ja 24 µg vuorokausiannosta salbutamolijauheen 1 200 µg:n vuorokausiannokseen 219 astmaa sairastavalla lapsipotilaalla (iältään 5–13 -vuotiaita). Tutkimuksessa kahdesti vuorokaudessa Aerolizer-laitteella annostellun 12 µg formoterolijauhekapselin osoitettiin olevan parempi keuhkoputkia laajentavalta teholtaan verrattuna kolmesti päivässä otettuun 400 µg salbutamolijauhe-annokseen 12 viikkoa kestäneessä hoidossa uloshengityksen huippuvirtausta (PEF) mitattaessa. Turvallisuuden suhteen kahdesti päivässä otetun 12 µg formoteroliannoksen todettiin olleen hieman kolmesti päivässä otettua 400 µg salbutamoliannosta tai kahdesti päivässä otettua 6 µg formoteroliannosta paremmin siedetty kolme kuukautta kestäneen hoidon aikana.

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

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

### **Vakava astman paheneminen**

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

### **Kokemukset nuorista ja aikuisista astmapotilaista**

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

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

## **Kokemukset 5 - 12-vuotiaiden lasten astmasta**

Foradilin turvallisuutta tutkittiin yhdessä 52 viikkoa kestäneessä laajassa, satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa kliinisessä monikeskustutkimuksessa. Tutkimuksessa verrattiin kahdesti vuorokaudessa otettavaa 12 mikrogramman Foradil-annosta kahdesti vuorokaudessa otettavaan 24 mikrogramman annokseen ja lumelääkkeeseen, ja siihen osallistui 518 (5–12-vuotiasta) lasta, jotka tarvitsivat päivittäin keuhkoputkia laajentavaa lääkettä sekä tulehduslääkettä. Astman vaikeaa pahenemista esiintyi enemmän Foradilia 24 mikrogrammaa (11/171; 6,4 %) tai 12 mikrogrammaa (8/171; 4,7 %) kahdesti vuorokaudessa saaneilla lapsilla kuin lumelääkettä saaneilla lapsilla (0/176; 0,0 %).

Hoitosuositukset, ks. lähemmin kohdista 4.2 ja 4.4.

## **Hengitettyjen allergeenien, kylmän ilman tai rasituksen aiheuttaman bronkospasmin estohoito**

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

### Rasituksen aiheuttaman keuhkoputkien supistumisen estohoito

Satunnaistetussa kaksoissokkoutetussa, kaksoislume-, neli-suuntaisessa vaihtovuoroisessa kerta-annostutkimuksessa verrattiin 12 µg ja 24 µg formoteroli inhalaatiojauhekapseli-annosta, 180 µg albuteroli inhalaatioannosta ja lumelääkettä 17 potilaalla (iältään 13–50-vuotiaita) rasituksen aiheuttaman keuhkoputkien supistumisen ehkäisyssä. Tutkimuksessa 12 µg tai 24 µg formoteroli kerta-annos vähensi merkittävästi enemmän rasituksen aiheuttamaa keuhkoputkien supistumista verrattuna lumeeseen, arvioituna mittaamalla FEV<sub>1</sub>:iä 15 minuuttia sekä 4, 8 ja 12 tuntia annostelun jälkeen. Formoterolin molemmat annokset osoittautuivat merkittävästi paremmiksi suojiksi albuteroliin verrattuna 4, 8 ja 12 tunnin kuluttua annoksen ottamisesta. 12 µg ja 24 µg formoteroli-annosten välillä ei havaittu merkittävää eroa lääkkeen tehossa. 24 µg formoteroli-annoksella ilmoitettiin esiintyneen vähemmän haittavaikutuksia.

### Hengitettyjen allergeenien aiheuttaman keuhkoputkien supistumisen estohoito

Satunnaistetussa lumekontrolloidussa potilasryhmien sisäisessä monikeskustutkimuksessa arvioitiin 24 astmapotilaalla (iältään 17–40-vuotiaita) 24 µg:n inhaloidun formoteroli kerta-annoksen tehoa ja siedettävyyttä allergeenien aiheuttaman keuhkoputkien supistumisen estossa kolmen ja 32 tunnin välisenä aikana tutkimuslääkkeen inhaloinnin jälkeen. Tutkimus osoitti, että formoteroli sai aikaan merkittävän ja pitkäkestoisen suojan allergeenien aiheuttamaa keuhkoputkien supistumista vastaan FEV<sub>1</sub>:llä mitattuna. Turvallisuuden suhteen Formoterolin siedettävyyprofiili oli erinomainen.

### Kylmän ilman aiheuttaman keuhkoputkien supistumisen esto

Kontrolloidussa tutkimuksessa 24 µg:n inhaloidun formoteroli-annoksen tehon säilymistä verrattiin lumelääkkeeseen ja 200 µg:n inhaloituun albuteroli-annokseen 12 aikuisella astmaatikolla, joille suoritettiin hyperventilaatiokoe kuivassa, kylmässä ilmassa (-20 °C) neljänä koepäivänä. Tarkkailupäivänä tutkimushenkilöille tehtiin neljä hyperventilaatiokoetta toiminnallisen vakauden varmistamiseksi. Kolmena muuna koepäivänä ensimmäisen hyperventiloititestin jälkeen potilaat inhaloivat joko lumelääkettä, albuterolia tai formoterolia satunnaistetusti ja kaksoissokkoutetusti. Hyperventilaatiokoe toistettiin yhden, neljän ja kahdeksan tunnin kuluttua ja mikäli keuhkoputkien supistumista estävä vaikutus oli vielä havaittavissa, hyperventilaatiokoe toistettiin vielä 12 ja 24 tunnin kuluttua lääkkeen ottamisesta. Tutkimuksessa formoteroli osoittautui antavan albuterolia merkittävästi pidemmän suojan astmaatikoilla kylmän ilman aikaansaamaa keuhkoputkien supistumista vastaan FEV<sub>1</sub>:llä mitattuna

## **Keuhkohtaumatauti (COPD)**

COPD:tä sairastavilla potilailla suoritettiin kaksi laajaa monikansallista kontrolloitua satunnaistettua kaksoissokkoutettua rinnakkaisten ryhmien monikeskustutkimusta (tutkimukset 25827 02 056 ja 25827 02 058). Molemmat tutkimukset olivat lumekontrolloituja ja niissä käytettiin vertailuryhmänä toista aktiivihoitoa. Pääasiallisena tavoitteena oli arvioida Aerolizer-laitteella otetun 12 µg ja 24 µg formoteroliannoksen tehoa lumelääkkeeseen verrattuna. Molemmissa tutkimuksissa suoritettiin jatkoanalyysi, missä lähtötilanteen perusteella potilaat jaettiin ”palautuviin” ja ”palautumattomiin”; jako perustui 15 %:n paranemaan FEV<sub>1</sub>:ssä 30 minuuttia 200 µg salbutamoli-inhalaation jälkeen mitatussa FEV<sub>1</sub>:ssä. Molemmissa tutkimuksissa noin 50 % potilaista oli palautuva COPD.

**Tutkimus 25827 02 056** oli satunnaistettu potilaiden välinen kaksoissokkoutettu tutkimus, jossa verrattiin kahta inhaloitua formoterolifumaraatti-annosta (12 µg ja 24 µg kahdesti vuorokaudessa) lumelääkkeeseen ja inhaloituun ipratropiumbromidiin (40 µg neljästi vuorokaudessa) 12 viikon ajan 698:lla COPD:tä sairastavalla potilaalla (iältään 40–87-vuotiaita). Tutkimuksessa formoterolifumaraatin molemmat annokset (12 µg ja 24 µg kahdesti vuorokaudessa) paransivat keuhkofunktiota tilastollisesti ja kliinisesti merkitsevästi lumelääkkeeseen verrattuna 12 viikon hoidon jälkeen FEV<sub>1</sub>-kuvaajan käyrän alle jäävällä pinta-alalla mitattuna (FEV<sub>1</sub> AUC). Formoterolifumaraatti paransi tutkimushenkilöiden elämänlaatua ja se oli tehokkaampi kuin ipratropiumbromidi (40 µg neljästi vuorokaudessa). Molemmat lääkkeet olivat yhtä hyvin siedettyjä.

**Tutkimus 25827 02 058** oli satunnaistettu potilaiden välinen tutkimus, jossa verrattiin kahta inhaloitavaa formoterolifumaraatti jauheannosta (12 µg ja 24 µg kahdesti vuorokaudessa) lumelääkkeeseen (kaksoissokkoutetusti) ja suun kautta otettuun hitaasti vapautuvaan teofylliiniin (200–400 mg kahdesti vuorokaudessa sokkouttamatta; potilaiden teofylliiniannos määritettiin yksilöllisesti seerumin teofylliinipitoisuuden perusteella). Tutkimus kesti vuoden ajan ja siinä oli mukana 622 COPD-potilasta (iältään 34–88-vuotiaita). Tutkimuksessa formoterolifumaraatin 12 µg ja 24 µg kahdesti vuorokaudessa otettuna sai aikaan tilastollisesti ja kliinisesti merkitsevän keuhkotoiminnan paranemisen lumelääkkeeseen verrattuna arvioituna FEV<sub>1</sub>-kuvaajan käyrän alle jäävällä pinta-alalla 12 viikon hoidon jälkeen. Formoterolifumaraatti paransi myös tutkimushenkilöiden elämänlaatua ja oli sekä tehokkaampi että paremmin siedetty kuin teofylliini.

## **5.2 Farmakokinetiikka**

### **Imeytyminen**

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

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

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

### **Jakautuminen**

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

### **Biotransformaatio**

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

### **Eliminaatio**

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

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

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

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

### **Erityisryhmät**

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

*Iäkkäät potilaat:* formoterolin farmakokinetiikkaa iäkkäiden elimistössä ei ole tutkittu.

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

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

## **5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta**

### **Mutageenisuus**

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

### **Karsinogeenisuus**

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

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

Kahdessa, erilaisilla annoksilla rotilla suoritetussa tutkimuksessa munasarjojen lihaskasvaimet lisääntyivät. Näitä hyvänlaatuisia kasvaimia esiintyy tyypillisesti rotilla beeta<sub>2</sub>-agonistien suurten annosten pitkäaikaiskäytön yhteydessä. Myös munasarjakasvaimet ja hyvänlaatuiset granuloosa/teekasolujen kasvaimet lisääntyivät; beeta-agonistien tiedetään vaikuttavan rottien munasarjoihin, mikä on hyvin todennäköisesti ominaista juuri jyrksijöille. Ensimmäisessä tutkimuksessa havaittujen joidenkin kasvaintyyppien lisääntyminen suurilla annoksilla oli tutkimusyksikön historiallisten kontrolliarvojen piirissä. Näiden kasvaintyyppien lisääntymistä ei ilmennyt matalimmilla annoksilla.

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

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

## **Lisääntymiseen kohdistuva toksisuus**

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

## **6. FARMASEUTTISET TIEDOT**

### **6.1 Apuaineet**

Laktoosimonohydraatti (25 mg/kapseli, sisältää maitoproteiinia)

*Kapselikuori:* liivate

### **6.2 Yhteensopimattomuudet**

Ei oleellinen.

### **6.3 Kestoaika**

2 vuotta läpipainopakkauksissa (Al/Al).

### **6.4 Säilytys**

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

### **6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot**

30 x 12 mikrog/annos + inhalaattori (Aerolizer),  
60 x 12 mikrog/annos + inhalaattori (Aerolizer).  
Läpipainopakkaukset (Al/Al).

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

## **6.6 Erityiset varoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet**

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

Kapselit annetaan vain yhdessä inhalaattorin kanssa

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

Pakkauksessa on pakkausseloste, jossa ovat myös inhalaattorin käyttöohjeet.

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

Kapselit saa poistaa läpipainopakkauksesta vasta välittömästi ennen käyttöä.

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

## **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

Novartis Finland Oy, Metsänneidonkuja 10, FI-02130 Espoo

## **8. MYYNTILUVAN NUMERO**

11845

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

12.7.1995 / 9.10.2000 / 15.11.2006

## **10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

15.8.2013