

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

FORADIL AEROLIZER 12 mikrogrammi inhalatsioonipulber kõvakapslites

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

1 kõvakapsel sisaldab 12 mikrogrammi formoteroolfumaraatdihüdraati.

INN. *Formoterolum*

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Inhalatsioonipulber kõvakapslis

Valge voolav pulber läbipaistvas kõvas želatiinkapslis, millele on kirjasuurusega 3 musta tindiga trükitud 'CG' kattele ja 'FXF' korpusele või 'CG' korpusele ja 'FXF' kattele.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Bronhospasm ravi bronhiaalastma korral lisaks inhaleeritavale kortikosteroidile.

Bronhospasm kroonilise obstruktiivse kopsuhaiguse korral.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Foradil Aerolizer'it võivad kasutada täiskasvanud ja üle 6-aastased lapsed.

Foradil Aerolizer'i inhalatsioonipulbriga kapslid on ainult inhaleerimiseks ja neid võib inhaleerida ainult pakendisoleva spetsiaalse Aerolizer inhalaatoriga.

Täiskasvanud

Bronhiaalastma

Säilitusraviks 1...2 kapslit (12...24 mikrogrammi formoterooli) kaks korda ööpäevas.

Foradil Aerolizer'it tohib määrata ainult täiendava ravimina lisaks inhaleeritavale kortikosteroidile.

Maksimaalne soovitatav säilitusannus on 48 mikrogrammi ööpäevas. Vajadusel võib tavaliste sümptomite leevendamiseks lisaks säilitusravile manustada 1...2 formoterooli kapslit, kui ei ületata maksimaalset ööpäevast annust (48 mikrogrammi). Kui lisaannuste vajadus muutub sagedaseks (enam kui kahel päeval nädalas), tuleb nõu saamiseks pöörduda arsti poole, kes vajadusel korrigeerib ravi, kuna see võib viidata haiguse ägenemisele.

Foradil Aerolizer'it ei tohi kasutada astmahoo ägedate sümptomite leevendamiseks. Astmahoo korral tuleks kasutada lühitoimelisi β_2 -agoniste (vt lõik 4.4).

Pingutusastma profülaktikaks või enne kokkupuudet teadaoleva allergeeniga

Ühe kapsli sisu (12 mikrogrammi) tuleb inhaleerida 15 minutit enne pingutust või allergeeniga kokkupuudet. Patsientidele, kellel on anamneesis esinenud raskekujulist bronhospasmi, võib profülaktikaks olla vajalik 2 kapsli sisu inhaleerimine (24 mikrogrammi).

Püsiva astmaga patsientidel võib olla kliiniliselt näidustatud Foradil'i kasutamine füüsilisest koormusest tingitud bronhospasmi ennetamiseks või enne kokkupuudet teadaoleva mittevälditava allergeeniga, kuid astma ravi peab sisaldama ka inhaleeritavat kortikosteroidi.

Krooniline obstruktiivne kopsuhaigus

Säilitusraviks 1...2 kapslit (12...24 mikrogrammi) kaks korda ööpäevas.

Üle 6-aastased lapsed

Bronhiaalastma

Säilitusraviks 1 kapsel (12 mikrogrammi) kaks korda ööpäevas. Maksimaalne soovitatav annus on 24 mikrogrammi ööpäevas. Foradil Aerolizer'it tohib määrata ainult täiendava ravimina lisaks inhaleeritavale kortikosteroidile.

6...12 aasta vanuseid lapsi on soovitatav ravida kombinatsioonravimiga, mis sisaldab inhaleeritavat kortikosteroidi ja pikatoimelist beeta₂-agonisti (LABA), välja arvatud juhtudel, kui on vajalik inhaleeritava kortikosteroidi ja pikatoimelise beeta₂-agonisti eraldi manustamine (vt lõigud 4.4 ja 4.8).

Foradil Aerolizer'it ei tohi kasutada astmahoo ägedate sümptomite leevendamiseks.

Astmahoo korral tuleks kasutada lühitoimelisi β_2 -agoniste (vt lõik 4.4).

Pingutusastma profülaktikaks või enne kokkupuudet teadaoleva allergeeniga

Ühe inhaleeritava kapsli sisu (12 mikrogrammi) tuleb inhaleerida vähemalt 15 minutit enne pingutust või allergeeniga kokkupuudet.

Püsiva astmaga patsientidel võib olla kliiniliselt näidustatud Foradil Aerolizer'i kasutamine füüsilisest koormusest tingitud bronhospasmi ennetamiseks või enne kokkupuudet teadaoleva mittevälditava allergeeniga, kuid astma ravi peab sisaldama ka inhaleeritavat kortikosteroidi.

Foradil Aerolizer ei ole soovitatav alla 6-aastastele lastele.

Täiskasvanud ja üle 6-aastased lapsed

Foradil Aerolizer'i bronhodilateeriv toime püsib ka veel 12 tundi pärast manustamist. Seega on enamikul kroonilist ravi vajavatel bronhokonstriksiooni juhtudel piisav, kui ravimit manustatakse kaks korda päevas.

Patsientide erirühmad

Neerupuudulikkus

Formoterooli ei ole neerupuudulikkusega patsientidel uuritud.

Maksapuudulikkus

Formoterooli ei ole maksapuudulikkusega patsientidel uuritud.

Eakad (vanemad kui 65 aastat)

Formoterooli ei ole eakatel patsientidel uuritud. Kliinilistest uuringutest pärinevatel andmetel ei ole annuse kohandamine täiskasvanutega võrreldes vajalik.

4.3 Vastunäidustused

Teadaolev ülitundlikkus formoterooli või laktoosi (sisaldab väheses koguses piimavalke) suhtes.

4.4 Hoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Astmaga seotud suremus

Foradil Aerolizer'i toimeaine formoterool kuulub pikatoimeliste β_2 -agonistide klassi. Uuringus teise β_2 -agonisti salmeterooliga ilmnes, et astmaga seotud suremus võrreldes platseeboga oli suurem salmeterool-ravi saanud patsientide grupis. Puuduvad uuringud, mis kinnitaksid astmaga seotud suremuse tõusu Foradil Aerolizer-ravi korral.

Formoterooli ei tohiks kasutada (ja see ei ole ka piisav) esmase ravina astma korral.

Soovitatav annus

Foradil Aerolizer'i annus peaks olema individuaalselt määratud vastavalt patsiendi vajadustele ning kasutada tuleks võimalikult madalat toimivat annust. Annust ei tohiks suurendada üle soovitatava maksimaalse annuse (vt lõik 4.2).

Põletikuvastane ravi (nt kortikosteroididega) astma korral

Astmahaigete ravimisel tuleb pikatoimelist beeta2-agonisti (LABA) Foradil Aerolizer'it kasutada ainult täiendava ravimina lisaks inhaleeritavale kortikosteroidile patsientidel, kes ei ole saavutanud piisavat ravivastust ainult inhaleeritava kortikosteroidi kasutamisel või kelle haiguse raskusaste õigustab selgelt ravi alustamist nii inhaleeritava kortikosteroidi kui LABA'ga.

Sage ravimivajadus (nt profülaktiline ravi kortikosteroidide ja LABA'ga) koormusest tingitud bronhokonstriksiooni ennetamiseks mitmel korral nädalas hoolimata adekvaatselt püsivast võib olla suboptimaalse astmakontrolli sümptom ja viitab astmaravi tõhususe ning ravisoostumuse hindamise vajadusele.

6...12 aasta vanuseid lapsi on soovitatav ravida kombinatsioonravimiga, mis sisaldab inhaleeritavat kortikosteroidi ja LABA, välja arvatud juhul, kui on vajalik inhaleeritava kortikosteroidi ja LABA eraldi manustamine (vt lõik 4.2 Annustamine ja manustamisviis ning lõik 4.8 Kõrvaltoimed).

Foradil Aerolizer'it ei tohi kasutada koos ühegi teise LABA'ga.

Foradil Aerolizer'i määramisel tuleks kaaluda saadava põletikuvastase ravi adekvaatsust. Patsiente tuleb instrueerida, et nad ka pärast Foradil Aerolizer-ravi alustamist jätkaksid põletikuvastast ravi ega muudaks seda ka siis, kui sümptomid vähenevad.

Kui astmanähud on kontrolli all, võib kaaluda Foradil Aerolizer'i annuse järk-järgulist vähendamist. Tähtis on annuse vähendamise ajal patsiente regulaarselt jälgida. Kasutada tuleb Foradil Aerolizer'i väikseimat efektiivset annust.

Bronhiaalastma ägenemine

Foradil Aerolizer'i kliinilised uuringud näitasid, et raskeid astma ägenemisi esines rohkem Foradil Aerolizer'it saavate patsientide hulgas, eriti 5...12. aasta vanustel, võrreldes platseebot saavate patsientidega (vt lõik 4.8). Need uuringud ei võimalda täpsustada raskete astmajuhtude ägenemiste esinemise erinevust ravigruppide vahel.

Kui astma sümptomid püsivad või kui sümptomite kontrolliks on vaja suurendada Foradil Aerolizer'i annust, viitab see haiguse ägenemisele ja vajadusele korrigeerida ravi.

Kuigi formoterooli määratakse lisaravina juhul kui inhaleeritavad kortikosteroidid ei taga piisavat kontrolli astmasümptomite üle, ei tohiks patsientidele formoterooli määrata akuutse

astma ägenemise ajal või kui neil esineb astma akuutne või oluline halvenemine. Formoteroolravi ajal võivad esineda tõsised astmaga seotud kõrvaltoimed ja ägenemised.

Foradil Aerolizer'it ei tohi kasutada ägedate astma sümptomite leevendamiseks. Astmahoo korral tuleks kasutada lühitoimelist β_2 -agonisti. Patsiente tuleb informeerida vajadusest pöörduda koheselt arsti poole astmasümptomite kiirel süvenemisel.

Kaasuvad haigused

Järgmiste haiguste esinemisel Foradil Aerolizer-ravi saaval patsiendil tuleb olla tähelepanelik, seda eriti annustamise osas:

- isheemilised südamehaigused,
- südame rütmihäired (eriti kolmanda astme atrioventrikulaarblokaad), tahhüarütmiaid, raskekujuline südamepuudulikkus,
- idiopaatiline subvalvulaarstenosis,
- raske hüpertensioon,
- aneurüsm,
- feokromotsütoom,
- hüpertroofiline obstruktiivne kardiomiopaatia,
- türeotoksikoos,
- teadaolev või kahtlustatav QT-intervalli pikenemine EKG-l ($QTc > 0,44$ s; vt lõik 4.5) ja patsiendid, keda ravitakse QTc -intervalli mõjutavate ravimitega (vt lõik 4.5).
- Kuna β_2 -agonistid omavad hüperglükeemilist toimet, on diabeediga patsiendil soovitatav täiendavalt määrata vere glükoosisisaldust.

Neeru- ja maksapuudulikkus

Neeru- või maksafunktsiooni langus ei mõjuta formoterooli farmakokineetikat. Kuna formoterool elimineeritakse peamiselt metabolismi teel, võib väljendunud maksatsirroosiga patsientidel eeldada formoterooli sisalduse suurenemist plasmas.

Hüpokaleemia

β_2 -agonistid võivad põhjustada potentsiaalselt ohtlikku hüpokaleemiat, kaasa arvatud Foradil Aerolizer. Hüpokaleemia võib soodustada südame rütmihäireid. Eriti ettevaatlik tuleb olla raskekujulise astma korral, kuna hüpokaleemia ja kaasuv ravi (vt lõik 4.5) võivad hüpokaleemilist toimet süvendada. Hüpokaleemilist efekti võib tugevdada kaasuv ravi ksantiiniderivaatidega, steroididega ja diureetikumidega. Sellistel juhtudel on soovitatav jälgida kaaliumisisaldust seerumis.

Paradoksaalne bronhospasm

Astma inhalatsioonravi võib põhjustada paradoksaalset bronhospasmi. Selle tekkimisel tuleb ravimi manustamine koheselt lõpetada ja määrata alternatiivne ravim (vt lõik 4.8).

Vale manustamisviis

On teatatud patsientidest, kes on kogemata kapslid inhaleerimise asemel alla neelanud. Enamasti ei põhjustanud see kõrvaltoimeid. Arst peab patsiendile selgitama Foradil Aerolizer'i õiget kasutamist. Kui Foradil Aerolizer'it kasutav patsient ei tunnetata sümptomite paranemist, tuleb kontrollida inhalaatori kasutamise õigsust.

Formoterool sisaldab laktoosmonohüdraati (vähem kui 500 mikrogrammi võetud annuse kohta). See kogus ei põhjusta tavaliselt laktoositalumatusega inimestel probleeme. Patsiendid, kellel on harvaesinev pärilik galaktoosi talumatus, laktaasipuudulikkus või glükoosi-galaktoosi imendumishäire, ei tohiks seda kasutada.

Lapsi vanuses kuni 6 aastat ei tohiks formoterooliga ravida, kuna selle vanuserühma jaoks ei ole piisavalt andmeid.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Formoterooliga ei ole koostoimete uuringuid läbi viidud.

β -adrenoblokaatorid (sh silmatilgad) võivad nõrgendada Foradil Aerolizer'i toimet, mistõttu nende koosmanustamist tuleks vältida.

Foradil Aerolizer'i, nagu ka teisi β_2 -agoniste tuleb kasutada ettevaatlikult koos antiarütmikumidega (nt kinidiini, disopüramiidi, prokaiinamiidi, fenotiasiinide), antihistamiinsete ainete (nt terfenadiin, astemisool, misolastiin), monoamiini oksüdaasi inhibiitorite, makroliidide ja tritsükliliste antidepressantidega või ükskõik millise teise ravimiga, mis võib pikendada QT-intervalli, sest need potentseerivad adrenergiliste agonistide toimet kardiovaskulaarsüsteemile.

QT-intervalli pikendavad ravimid võivad suurendada ventrikulaarsete arütmiate tekke riski (vt lõik 4.4.). Hüpokaleemia võib soodustada südame rütmihäireid.

Patsientidel, kes saavad samaaegset anesteesiat halogeenitud süsivesinikega, on kõrgenenud arütmiate oht.

Antikolinergilised ravimid võivad tugevdada formoterooli bronhodilateerivat toimet.

Teiste sümpatomimeetiliste ainete, näiteks teiste β_2 -agonistide või efedriini samaaegne kasutamine võib tugevdada Foradil Aerolizer'i kõrvaltoimeid ja sel juhul võib olla vajalik annuse tiitrimine.

Ksantiini derivaatide, kortikosteroidide või diureetikumide, näiteks tiasiidide ja lingudiureetikumide samaaegne manustamine võib tugevdada β_2 -agonistravi tulemusena tekkida võivat hüpokaleemiat (vt lõik 4.4.). Hüpokaleemia võib suurendada arütmiate esinemise tõenäosust patsientidel, keda ravitakse südameglükosiididega.

4.6 Rasedus ja imetamine

Rasetusmisvõimelises eas olevad naised

Rasetusmisvõimelises eas olevate naiste kohta erisoovitused puuduvad.

Rasedus

Ei ole piisavalt andmeid Foradil Aerolizer'i kasutamise kohta raseduse ajal. Loomkatsetes on formoterool põhjustanud implantaadi irdumist, vähendanud varast postnataalset elulemust ja loote kaalu. Need toimed esinesid tunduvalt suuremate süsteemsete kontsentratsioonide korral kui seda on võimalik saavutada. Ravi formoterooliga võib kaaluda igas raseduse staadiumis, kui see on vajalik astma kontrolliks ja kui oodatav kasu emale on suurem kui mistahes võimalik risk lootele. Potentsiaalne risk inimesele ei ole teada.

Sarnaselt teistele β_2 -agonistidele võib formoterool lõõgastava toime tõttu emaka silelihasesse aeglustada sünnituse kulgu.

Imetamine

Foradil Aerolizer'i kasutamise kohta imetamise ajal ei ole piisavalt andmeid. Ravimit on leitud imetavate rottide piimas. Kuna paljud ravimid erituvad rinnapiima, ei tohiks Foradil Aerolizer'it imetamise ajal kasutada.

Fertiilsus

Formoterooli mõju kohta fertiilsusele andmed puuduvad. Isastel ja emastel rottidel läbi viidud uuringutes ei kirjeldatud fertiilsuse langust.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Formoterool ei mõjuta autojuhtimise ja masinatega töötamise võimet.

4.8 Kõrvaltoimed

Astma tõsine ägenemine

Platseebokontrollitud kliiniliste uuringute tulemustest vähemalt neljanädalase ravi vältel Foradil Aerolizer'iga võib järeldata astma ägenemisjuhtude suurenenud määra Foradil Aerolizer'i (0,9% 10...12 µg kaks korda päevas, 1,9% 24 µg kaks korda päevas) saanud patsientidel võrreldes platseeboravi saanutega (0,3%), eriti 5...12-aastaste laste seas.

Tulemused noorukite ja täiskasvanud astmapatsientide seas

Kahe 12-nädalase kontrollitud juhtuuringu jooksul, mis viidi läbi 1095 USA-s elava ja vähemalt 12-aastase patsiendi seas, ilmnes astma tõsist ägenemist (astma äge süvenemine, mis nõudis patsiendi hospitaliseerimist) märksa sagedamini kaks korda päevas 24 µg Foradil Aerolizer'it saavate (9/271, 3,3%) patsientide hulgas kui kaks korda päevas 12 µg Foradil Aerolizer'it (1/275, 0,4%), platseeboravi (2/277, 0,7%) või albuterooli (2/272, 0,7%) saavate patsientide seas.

Kliiniline uuring 2085 patsiendiga viidi läbi eelneva tulemuse kontrollimiseks eesmärgiga võrrelda astmaga seotud raskeid kõrvaltoimeid suuremate ja väiksemate annuste korral. Nimetatud 16-nädalane uuring ei avastanud vastavaid annusest sõltuvaid kõrvaltoimeid Foradil Aerolizer'i manustamisel. Uuringu jooksul oli astma tõsiste ägenemisjuhtude esinemisprotsent veidi kõrgem Foradil Aerolizer'i manustamisel võrreldes platseeboga [kolmes topeltpimedas ravirühmas: kaks korda päevas 24 µg Foradili (2/527, 0,4%), kaks korda päevas 12 µg Foradil Aerolizer'it (3/527, 0,6%) ja platseebot (1/514, 0,2%); avatud uuringu ravirühmas: kaks korda päevas 12 µg Foradili Aerolizer'it pluss kaks lisaannust päevas (1/517, 0,2%).

Ravitulemused astmahaigetel 5...12-aastaste laste seas

Foradili Aerolizer'i annuse 12 µg kaks korda päevas ohutust võrreldi Foradil Aerolizer'i annusega 24 µg kaks korda päevas ja platseeboravi ohutusega ulatuslikus mitmekeskuselises, randomiseeritud, topeltpimedas, 52 nädalat väldanud kliinilises uuringus 518 astmahaige lapse seas (5...12 aasta vanuses). Lähtuti vajadusest kasutada iga päev bronhodilataatoreid ja põletikuvastaseid ravimpreparaate. Enam esines astma tõsist ägenemist laste seas, kes said Foradili Aerolizer'it 24 µg kaks korda päevas (11/171, 6,4%) või Foradil Aerolizer'it 12 µg kaks korda päevas (8/171, 4,7%), võrreldes lastega, kes said platseeboravi (0/176, 0,0%).

Raviskeemi koostamiseks vt lõiku 4.2 Annustamine ja manustamisviis ning lõiku 4.4 Hoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel.

Kõige sagedamini teatatud β_2 -agonistide kõrvaltoimed, näiteks treemor ja palpitatsioonid, on tavaliselt kerged ja kaovad paaripäevase ravi jooksul.

Teised soovimatud kõrvaltoimed

Kõrvaltoimed (Tabel 1) on toodud MedDRA organsüsteemi klasside alusel esinemissageduse järgi kahanevas järjekorras: väga sage ($\geq 1/10$); sage ($\geq 1/100$, $< 1/10$); aeg-ajalt ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); harv ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$); väga harv ($< 1/10000$), sealhulgas üksikjuhud. Igas sageduse rühmituses on kõrvaltoimed reastatud tõsiduse kahanemise järjekorras. Esinemissageduse kategooriad põhinevad järgmisel konventsioonil (CIOMS III):

Tabel 1 Kliinilistes uuringutes või turuletulekujärgsel perioodil esinenud kõrvaltoimed

Immuunsüsteemi häired	
Väga harv	Ülitundlikkus (kaasa arvatud hüpotensioon, urtikaaria, angioödeem, sügelemine, lööve)
Ainevahetus- ja toitumishäired	
Harv	Hüpokaleemia
Väga harv	Hüperglükeemia
Psühhiaatrilised häired	
Aeg-ajalt	Agitatsioon, ärevus, närvilisus, unetus
Närvisüsteemi häired	
Sage	Peavalu, treemor
Aeg-ajalt	Pearinglus
Väga harv	Düsgeusia
Südame häired	
Sage	Palpitatsioonid
Aeg-ajalt	Tahhükardia
Väga harv	Perifeerne turse
Teadmata	Stenokardia, südame rütmihäired (nt kodade virvendus, supraventrikulaarne tahhükardia, ekstrasüstolid)
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired	
Aeg-ajalt	Bronhospasm, kaasa arvatud paradoksaalne bronhospasm, kurgu ärritus
Teadmata	Köha*
Seedetrakti häired	
Aeg-ajalt	Suukuivus
Väga harv	Iiveldus
Lihaskoe ja sidekoe kahjustused	
Aeg-ajalt	Lihaskrambid, müalgia
Naha ja naha aluskoe kahjustused	
Teadmata	Lööve*
Vaskulaarsed häired	
Väga harv	Vererõhu kõikumised
Uuringud	
Teadmata	Elektrokardiogrammi pikenenud QT-intervall, vererõhu tõus (sh hüpertensioon)*

* Foradil Aerolizer-ravi saanud patsientidel teatatud turustamisjärgsed kõrvaltoimed. Kuna need kõrvaltoimed on saadud spontaanselt teadmata suurusega populatsioonist, ei ole võimalik nende esinemissagedust usaldusväärselt hinnata. Seetõttu on see märgitud kui teadmata.

Nagu kõigi inhaleeritavate ravimitega, võib väga harvadel juhtudel tekkida paradoksaalne bronhospasm (vt lõik 4.4).

Ravi β_2 -agonistidega võib põhjustada insuliini, vabade rasvhapete, glütserooli ja ketokehade taseme tõusu veres.

Abiaine laktoos sisaldab väikest hulka piimavalke. Need võivad põhjustada allergilisi reaktsioone.

4.9 Üleannustamine

Sümptomid

Kliiniline kogemus üleannustamise ravi kohta on ebapiisav. Üleannustamisel ilmnevad tõenäoliselt β_2 -agonistidele tüüpilised kõrvaltoimed: peavalu, treemor, palpitatsioonid. Üksikjuhtudel on üleannustamisel teatatud sümptomiteks olnud uimasus, ventrikulaarsed südame rütmihäired, metaboolne atsidoos, hüpertensioon, tahhükardia, hüperglükeemia, hüpokaleemia, pikenenud QTc-intervall, arütmia, iiveldus ja oksendamine.

Ravi

Ravi on toetav ja sümptomaatiline. Rasketel juhtudel tuleks patsient hospitaliseerida. Võib kaaluda kardioselektiivsete β -blokaatorite kasutamist, kuid seda arsti järelevalve all ning äärmise ettevaatlikkusega, sest nende kasutamine võib põhjustada bronhospasmi. Tuleb jälgida kaaliumi taset veres.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline grupp: inhaleeritavad adrenergilised ained, selektiivsed beeta2-adrenoretseptorite agonistid, ATC-kood: R03AC13

Toimemehhanism

Formoterool on selektiivne β_2 -agonist. Pöörduva hingamisteede obstruktsiooniga patsientidel avaldab see bronhodilateerivat toimet. Toime saabub kiiresti (1...3 minuti jooksul) ja kestab 12 tundi pärast inhaleerimist.

Formoterool inhibeerib histamiini ja leukotrieenide vabanemist passiivselt sensibiliseerunud inimese hingamisteedes. Loomkatsetes on täheldatud formoterooli põletikuvastast toimet, nagu turse ja põletikurakkude akumulatsiooni vähenemist.

Merisea trahhea *in vitro* uuringud näitasid, et ratseemiline formoterool ja selle (R,R)- ja (S,S)-enantiomeerid on kõrgselektiivsed β_2 -adrenoretseptorite agonistid. (S,S)-enantiomeer oli 800...1000 korda vähem tugevam kui (R,R)-enantiomeer ning ei mõjutanud (R,R)-enantiomeeri aktiivsust trahhea silelihastele. Farmakoloogiliselt ei ole tõestatud kummagi enantiomeeri eraldi kasutamise eelised võrreldes ratseemilise seguga.

Inimesel hoiab Foradil Aerolizer ära inhaleeritud allergeeni, füüsilise koormuse, külma õhu, histamiini või metakoliini poolt põhjustatud bronhospasmi teket.

Aerolizer inhalaatoriga manustatud formoterool annuses 12 μg või 24 μg kaks korda ööpäevas põhjustas kiire, vähemalt 12 tundi kestnud bronhodilatatsiooni kroonilist obstruktiivset kopsuhaigust põdevatel patsientidel. Seejuures paranes patsientide elukvaliteet (hindamise aluseks Saint George Respiratoorne Küsimustik).

5.2 Farmakokineetilised omadused

Foradil Aerolizer'i terapeutilised annused on vahemikus 12...24 μg kaks korda ööpäevas. Formoterooli kineetika kohta plasmas koguti andmeid tervetelt vabatahtlikelt, kes inhaleerisid soovitatavatest annustest suuremaid annuseid ning kroonilist obstruktiivset kopsuhaigust põdevatelt patsientidelt, kes inhaleerisid terapeutilisi annuseid. Muutumatu formoterooli eritumine uriiniga süsteemse ekspositsiooni kaudse näitajana korreleerub ravimi sisaldusega plasmas. Eliminatsiooni poolväärtusajad arvatuna uriini ja plasma kohta on sarnased.

Imendumine

Pärast ühekordse 120 µg formoteroolfumaraadi doosi inhaleerimist imendus tervetel vabatahtlikel formoterool kiiresti plasmasse, saavutades maksimaalse kontsentratsiooni 266 pmol/l 5 minuti jooksul. Kroonilise obstruktiivse kopsuhaigusega patsientidel, kes said ravi 12 nädala jooksul 12 või 24 µg formoteroolfumaraadiga kaks korda päevas, olid keskmised formoterooli plasmakontsentratsioonid vahemikus 11,5 ja 27,5 pmol/l ning 23,3 ja 50,3 pmol/l vastavalt 10 minutit, 2 tundi ja 6 tundi pärast inhaleerimist.

Formoterooli ja/või selle (R,R)- ning (S,S)-enantiomeeride kumulatiivne renaalne eritumine pärast inhalatsioonipulbri (12...96 µg) manustamist näitas, et formoterooli süsteemne sisaldus suureneb proportsionaalselt manustatava annuse suurusega.

Pärast 12 või 24 µg formoteroolfumaraadi inhaleerimist kaks korda päevas 12 nädala jooksul suurenes muutumatu formoterooli renaalne eritumine vahemikus 63 ja 73% (viimane vs. esimene annus) astmahaigetel ning vahemikus 19 ja 38% kroonilise obstruktiivse kopsuhaigusega patsientidel. Seega esineb plasmas formoterooli korduval manustamisel mõningal määral akumulereerumist. Korduval manustamisel ei esinenud ühe enantiomeeri teisest suhteliselt suuremat akumulereerumist.

Põhinedes andmetele teiste inhaleeritavate ravimite kohta, on tõenäoline, et enamus inhaleeritavast formoteroolist neelatakse alla ja see imendub seedetraktist. 80 µg ³H-märgistatud formoteroolfumaraadi suukaudsel manustamisel kahele tervele vabatahtlikule imendus vähemalt 65%.

Jaotumine

Umbes 61...64% formoterooli seondub plasmavalkudega (umbes 34% albumiinidega). Terapeutiliste annuste manustamisel saavutatud kontsentratsioonivahemikes seondumiskohad ei küllastu.

Biotransformatsioon / metabolism

Suurem osa formoteroolist metaboliseerub peamiselt otsese glükuronisatsiooni, aga ka O-demetüleerumise teel. Väiksem osa formoteroolist metaboliseerub sulfaadiga konjugeerimise ja edasise deformuleerumise teel. Paljud ensüümid katalüüsivad formoterooli glükuronisatsiooni (UGT1A1, 1A3, 1A6, 1A7, 1A8, 1A9, 1A10, 2B7 ja 2B15) ja O-demetüleerumist (CYP2D6, 2C19, 2C9 ja 2A6) ning seepärast on koostoimete tõenäosus teiste ravimitega teatud spetsiifiliste ensüümide inhibeerimise tõttu vähetõenäoline. Formoterool ei inhibeerinud terapeutilistes annustes tsütokroom P450 ensüüme.

Eritumine

Astmahaigetel ja kroonilist obstruktiivset kopsuhaigust põdevatel patsientidel, keda raviti 12 nädala jooksul 12 või 24 µg formoteroolfumaraadiga kaks korda ööpäevas, leiti uriinist muutumatul kujul formoterooli vastavalt 10% ja 7% manustatud annusest. Uriinist leitud muutumatust formoteroolist moodustasid 40% (R,R)- ja 60% (S,S)-enantiomeer manustatuna ühekordse annusena (12...120 µg) tervetele vabatahtlikele ning ühekordse ja korduva annusena astmahaigetele.

Toimeaine ja selle metaboliidid erituvad organismist täielikult; umbes 2/3 suu kaudu manustatud annusest eritub uriiniga ja 1/3 sapiga. Formoterooli renaalne kliirens on 150 ml/min.

Tervetel vabatahtlikel oli lõplik formoterooli eliminatsiooni poolväärtusaeg plasmas pärast ühekordse 120 µg formoteroolfumaraadi inhaleerimist 10 tundi ning (R,R)- ja (S,S)-enantiomeeride lõplik eliminatsiooni poolväärtusaeg arvestatuna renaalse eritumise määrana vastavalt 13,9 ja 12,3 tundi.

Patsientide erirühmad

Sugu. Pärast kehakaalu korrigeerimist ei erinenud formoterooli farmakokineetika oluliselt meestel ja naistel.

Eakad. Formoterooli farmakokineetikat ei ole eakatel inimestel uuritud.

Lapsed. Uuringus 5...12-aastaste astmahaigete lastega, kes inhaleerisid 12...24 µg formoteroolfumaraati kaks korda päevas 12 nädala jooksul, suurenes muutumatu formoterooli renaalne eritumine 18...84% võrreldes pärast esimest annust mõõdetud kogusega. Akumulatsioon lastel ei ületanud vastavat näitajat täiskasvanutel, mis oli vahemikus 63 ja 73% (vt ülalpool). Uuritud lastel leiti uriinis muutumatul kujul formoterooli umbes 6% manustatud annusest.

Maksa-/ neerupuudulikkusega patsiendid: Neeru- või maksapuudulikkusega patsientidel ei ole uuritud formoterooli farmakokineetikat. Kuna formoterool elimineeritakse peamiselt metabolismi teel, võib väljendunud maksatsirroosiga patsientidel eeldada formoterooli sisalduse suurenemist plasmas.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Mutageensus

Mutageensusustestid on läbi viidud suures ulatuses ning üheski *in vitro* või *in vivo* katses ei leitud genotoksilist toimet.

Kartsinogeensus

Kaheaastased uuringud rottidel ja hiirtel ei näidanud kartsinogeenset potentsiaali.

Isastel hiirtel sagenes väga suurte annuste korral vähesel määral adrenaalsete subkapsulaarsete rakkude healoomuliste kasvajate esinemine. Siiski ei täheldatud seda muutust teises uuringus hiirtel, kus suurte annuste suukaudsel manustamisel olid patoloogilisteks muutusteks silelihaste healoomulised kasvajakud genitaaltraktis emastel ning maksakasvajad nii emastel kui isastel. On teada, et β_2 -agonistide suured annused põhjustavad närilistel silelihaste kasvajakud.

Kahes rottidel läbiviidud uuringus, kus kasutati erinevaid annuseid, esines mesovariaalsete leiomüoomide esinemissageduse tõus. Need healoomulised kasvajakud on rottidel tüüpilised pikaajalisel β_2 -agonistide suurte annuste kasutamisel. Täheldati ka munasarja tsüstide ja healoomuliste granuloosete/tekaalrakkude esinemise sazenemist; β_2 -agonistid avaldavad mõju rottide munasarjadele, mis on suure tõenäosusega näriliste puhul spetsiifiline toime. Esimeses uuringus täheldati suuremate annuste kasutamisel ka mõningaid teisi kasvajatüüpe, mida ei esinenud väiksemate annuste kasutamisel.

Teises, rottidel läbi viidud uuringus, ei suurenenud ühegi kasvaja esinemissagedus statistiliselt olulisel määral madalaima annuse kasutamisel, mille puhul süsteemne ekspositsioon oli 10 korda kõrgem inimesele soovitatavast maksimaalsest annusest.

Need uuringud viitavad mutageense potentsiaali puudumisele ning võib järeldada, et kasutamisel terapeutilistes annustes ei ole formoterool kartsinogeenne.

Reproduktiivne toksilisus

Loomkatsetes ei ilmnenud teratogeenset toimet. Pärast suukaudset manustamist rottidele eritus formoterool rinnapiima. Formoterooli mõju fertiilsusele ja üldisele reproduktiivsusele hinnati suguküpsel isastel ja emastel rottidel. Kuni 60 mg/kg/ööpäevas suukaudselt manustatavate annuste (umbes 12 000 korda suurem kui maksimaalne soovituslik päevane inhaleeritav annus inimestele mg/m^2 järgi) puhul ei kirjeldatud rottidel fertiilsuse halvenemist või toimet embrüo varajasele arengule.

6. FARMATSEUTLISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Laktoosmonohüdraat (25 mg / kapsel, sisaldab piimavalke), želatiin.

6.2 Sobimatus

Ei ole teada.

6.3 Kõlblikkusaeg

2 aastat.

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida temperatuuril kuni 25°C.

Hoida originaalpakendis (blisterpakendis) koos inhalaatoriga niiskuse eest kaitstult.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Karbis on Aerolizer inhalaator ja 30 või 60 kapslit inhalatsioonipulbriga alumiiniumist blisterpakendis.

6.6 Kasutamise- ja käsitlemisjuhend

Et tagada ravimi õige manustamine, peab arst või keegi meditsiinipersonalist:

- Näitama patsiendile, kuidas inhalaatorit kasutada.
- Andma kapsli ainult koos inhalaatoriga.
- Hoiatama patsienti, et kapslid on ainult inhaleerimiseks ning neid ei tohi alla neelata.

Üksikasjalik kasutusjuhend on toodud pakendi infolehes.

Patsient peab teadma, et želatiinkapsel võib puruneda ning väikesed želatiinitükikesed võivad inhaleerimise käigus sattuda suhu või neelu. Selle vältimiseks tuleb kapsel avada ühekordse läbitorkega. Samas on kapsel siiski valmistatud söödavast želatiinist, mis on ohutu.

Kapslid tuleb blisterpakendist välja võtta **ainult vahetult enne** kasutamist.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Novartis Finland Oy, Metsänneidonkuja 10, FIN-02130 Espoo, Soome

8. MÜÜGILOA NUMBER

387402

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE / MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

07.06.2002/25.06.2012

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Ravimiametis kinnitatud septembris 2013