

**ZĀĻU APRAKSTS****1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Foradil Aerolizer 12 mikrogrami inhalācijas pulveris cietās kapsulās

**2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS**

Viena kapsula satur 12 mikrogramus formoterola fumarāta dihidrāta. (SNN: formoterola fumarāta dihidrāts – *formoteroli fumaras dihydricus*).

Palīgviela(-s) ar zināmu iedarbību: laktozes monohidrāts (ko satur piena proteīni).

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

**3. ZĀĻU FORMA**

Inhalācijas pulveris cietās kapsulās.

**4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA****4.1. Terapeitiskās indikācijas**

- Kā papildterapija inhalējamo kortikosteroīdu (IKS) lietošanai bronhokonstrikcijas ārstēšanai un profilaksei pacientiem ar bronhiālo astmu (skatīt 4.4. apakšpunktā).
- Ieelpojamo alergēnu, auksta gaisa vai fiziskas piepūles izraisītu bronhu spazmu profilaksei.
- Bronhokonstrikcijas profilakse un ārstēšana pacientiem ar atgriezenisku vai neatgriezenisku hronisku obstruktīvu plaušu slimību (HOPS), tostarp hronisku bronhītu un emfizēmu. Foradil Aerolizer ir apstiprināta spēja uzlabot dzīves kvalitāti pacientiem ar HOPS.

**4.2. Devas un lietošanas veids**

Devas

**Pieaugušie***Bronhiālā astma*

Regulārai balstterapijai lieto 1 līdz 2 kapsulas inhalācijām (atbilst 12 līdz 24 mikrogramiem formoterola) divas reizes dienā. Foradil Aerolizer drīkst parakstīt vienīgi lietošanai kopā ar inhalējamu kortikosteroīdu.

Maksimālā ieteicamā balstdeva ir 48 mikrogrami dienā.

Nepieciešamības gadījumā parastu simptomu atvieglošanai var papildus lietot 1 līdz 2 kapsulas dienā taču jāpārliecinās, ka netiek pārsniegta ieteicamā maksimālā deva 48 mikrogrami dienā. Tomēr, ja nepieciešamība pēc papildu devām rodas biežāk nekā atsevišķos gadījumos (piem., biežāk nekā 2 dienas nedēļā), jāmeklē medicīniska konsultācija un jāpārvērtē ārstēšana, jo tas var liecināt par pamatslimības saasinājumu. Foradil Aerolizer nedrīkst lietot bronhiālās astmas lēkmes akūtu simptomu atvieglošanai. Akūtas lēkmes gadījumā jālieto īsas darbības beta 2 agonistu (skatīt 4.4. apakšpunktā).

*Profilakse pret fiziskas slodzes izraisītu bronhu spazmu vai pirms zināma alergēna iedarbības, no kuras nevar izvairīties*

Vismaz 15 minūtes pirms fiziskas piepūles vai alergēna iedarbības jāinhalē 1 inhalācijas kapsulas (12 mikrogrami) saturs. Pacientiem ar smagu bronhu spazmu anamnēzē profilaksei var būt nepieciešamas 2 inhalācijas kapsulas (24 mikrogrami).

Pacientiem ar hronisku astmu Foradil Aerolizer lietošana var būt klīniski indicēta fiziskas slodzes izraisītu bronhu spazmu profilaksei vai pirms zināma alergēna iedarbības, no kuras nevar izvairīties, tomēr astmas ārstēšanai jāizmanto arī IKS.

#### Hroniska obstruktīva plaušu slimība

Regulārai balstterapijai lieto 1 līdz 2 kapsulas inhalācijām (12 līdz 24 mikrogrami) divas reizes dienā.

#### **Pediatriskā populācija (no 6 gadu vecuma)**

##### Bronhiālā astma

Regulārai balstterapijai lieto 1 inhalāciju kapsulu (12 mikrogrami) divas reizes dienā. Foradil Aerolizer drīkst parakstīt vienīgi lietošanai kopā ar inhalējamu kortikosteroīdu.

Bērniem vecumā no 6 līdz 12 gadiem ieteicams izmantot kombinētu ārstēšanu ar inhalējamajiem kortikosteroīdiem un ilgstošas darbības beta 2 agonistiem (IDBA), izņemot gadījumus, kad inhalējamo kortikosteroīdu un ilgstošas darbības beta 2 agonistu nepieciešams lietot monoterapijā (skatīt 4.4. un 4.8. apakšpunktus).

Maksimālā ieteicamā deva ir 24 mikrogrami dienā.

Foradil Aerolizer nedrīkst lietot akūtu bronhiālās astmas simptomu atvieglošanai. Akūtas lēkmes gadījumā jālieto īslaicīgas darbības beta 2 agonistu (skatīt 4.4. apakšpunktā).

#### Profilakse pret fiziskas slodzes izraisītu bronhu spazmu vai pirms zināma alergēna iedarbības, no kuras nevar izvairīties

Vismaz 15 minūtes pirms fiziskas piepūles vai alergēna iedarbības jāinhalē 1 inhalācijas kapsulas saturs (12 mikrogrami).

Pacientiem ar hronisku astmu Foradil Aerolizer lietošana var būt klīniski indicēta fiziskas slodzes izraisītu bronhu spazmu profilaksei vai pirms zināma alergēna iedarbības, no kuras nevar izvairīties, tomēr astmas ārstēšanai jāizmanto arī IKS.

Foradil Aerolizer neiesaka lietot bērniem, kuri jaunāki par 6 gadiem.

#### **Pieaugušie un bērni, sākot no 6 gadu vecuma**

Vērā ņemama bronhodilatējoša darbība Foradil Aerolizer piemīt vēl 12 stundas pēc inhalācijas. Tādēļ vairumā gadījumu ar balstterapiju divas reizes dienā būs iespējams kontrolēt ar hroniskiem stāvokļiem saistītu bronhokonstrikciju gan dienā, gan naktī.

#### **Īpašas pacientu grupas**

##### *Nieru darbības traucējumi*

Formoterols nav pētīts pacientiem ar nieru darbības traucējumiem (skatīt 5.2. apakšpunktu).

##### *Aknu darbības traucējumi*

Formoterols nav pētīts pacientiem ar aknu darbības traucējumiem (skatīt 5.2. apakšpunktu).

##### *Gados vecāki cilvēki (65 gadus veci un vecāki)*

Formoterol farmakokinētika nav pētīta gados vecākiem pacientiem (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Pieejamie dati, kas iegūti klīniskos pētījumos ar gados vecākiem pacientiem neliecina par to, ka šādiem pacientiem lietotai devai jāatšķiras no citu pieaugušo devas (skatīt 5.1. apakšpunktu).

#### Lietošanas veids

Lietošanai inhalācijām pieaugušajiem un bērniem, sākot no 6 gadu vecuma.

Foradil Aerolizer kapsulas ar inhalācijas pulveri drīkst lietot tikai ar Aerolizer ierīci, kas pievienota Foradil Aerolizer iepakojumam.

Lai nodrošinātu zāļu pareizu lietošanu, ārstam vai citam veselības aprūpes speciālistam:

- jāparāda pacientam, kā lietot inhalatoru;

- jāizsniedz kapsulas tikai kopā ar inhalatoru;
- jābrīdina pacients, ka kapsulas paredzētas tikai inhalācijām un tās nedrīkst norīt (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Detalizēta lietošanas pamācība ir pievienota zāļu lietošanas instrukcijai.

**Svarīgi, lai pacients saprastu, ka želatīna kapsula var sadalīties un pēc inhalācijas mutes dobumā vai rīklē var iekļūt sīki želatīna gabaliņi. No tā var lielā mērā izvairīties, nepārdurot kapsulu vairāk kā vienu reizi. Tomēr kapsula ir izgatavota no pārtikas želatīna, kas ir nekaitīgs, ja to norij.**

Kapsulas no blistera jāizņem tieši pirms zāļu lietošanas.

#### 4.3. Kontrindikācijas

Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu, laktozi (ko nelielā daudzumā satur piena proteīni) un/vai jebkuru no 6.1 apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.

#### 4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

##### Ar bronhiālo astmu saistīta nāve

Formoterols, Foradil Aerolizer aktīvā viela, pieder ilgstošas darbības beta 2 agonistu grupai. Pētījumā ar salmeterolu, citu ilgstošas darbības beta 2 agonistu, novēroja lielāku nāves gadījumu biežumu bronhiālās astmas dēļ pacientiem, kurus ārstēja ar salmeterolu (13/13 176) nekā placebo grupā (3/13 179). Nav veikts atbilstošs pētījums, lai noteiktu, vai ar bronhiālo astmu saistītu nāves gadījumu biežums palielinās pēc Foradil Aerolizer lietošanas. Foradil Aerolizer nedrīkst lietot (turklāt, to nedrīkst lietot monoterapijas veidā, jo tad netiek pilnībā nodrošināta astmas ārstēšana) par pirmo astmas ārstēšanas līdzekli.

##### Ieteicamā deva

Foradil Aerolizer devu jānosaka individuāli atbilstoši pacienta vajadzībām un tai jābūt mazākai iespējamai devai, kuru lietojot var sasniegt terapeitisko mērķi. To nedrīkst palielināt virs maksimālās ieteicamās devas (skatīt 4.2. apakšpunktā). Zāļu lietošanas drošums, lietojot lielākas devas par 48 mikrogramiem dienā pieaugušajiem ar bronhiālo astmu, 24 mikrogramiem dienā bērniem ar bronhiālo astmu un 48 mikrogramiem dienā pacientiem ar HOPS, nav pierādīts.

##### Vienlaikus pretiekaisuma terapijas nepieciešamība bronhiālās astmas gadījumā

Ārstējot bronhiālās astmas slimniekus, Foradil Aerolizer, ilgstošas darbības beta 2 agonistu (IDBA), drīkst lietot tikai kā papildus līdzekli inhalējamajam kortikosteroīdam (IKS) pacientiem, kuriem inhalējamā kortikosteroīda lietošana monoterapijā nesniedz atbilstošu ārstēšanu vai kuriem atbilstoši slimības smaguma pakāpei skaidri nepieciešama ārstēšana gan ar IKS, gan IDBA.

Bērniem vecumā no 6 līdz 12 gadiem ieteicams izmantot kombinētu ārstēšanu ar IKS un IDBA, izņemot gadījumus, kad IKS un IDBA nepieciešams lietot monoterapijā (skatīt 4.2. un 4.8. apakšpunktos). Bērns jaunākus par 6 gadiem nevajadzētu ārstēt ar formoterolu, jo nav pietiekamu datu par zāļu lietošanu šajā pacientu grupā.

Foradil Aerolizer nedrīkst lietot vienlaikus ar citu IDBA.

Parakstot Foradil Aerolizer, jānovērtē, vai pacienti saņem atbilstošu pretiekaisuma terapiju. Pacienti jāinformē, ka pēc Foradil Aerolizer lietošanas sākuma pretiekaisuma terapija jāturpina bez izmaiņām, arī tad, ja simptomi samazinās.

Tiklīdz panākta astmas simptomu kontrole, var apsvērt iespēju pakāpeniski mazināt Foradil Aerolizer devu. Zāļu devas mazināšanas laikā ir svarīgi regulāri vērtēt pacienta veselību. Jāordinē mazākā Foradil Aerolizer efektīvā deva.

##### Bronhiālās astmas paasināšanās

Lai gan Foradil Aerolizer var pievienot par papildlīdzekli astmas terapijā, ja inhalējamie kortikosteroīdi nesniedz pietiekamu astmas simptomu kontroli, tomēr Foradil Aerolizer ordinēšanu nedrīkst sākt smaga akūta astmas uzliesmojuma laikā, kā arī tad, ja pacientam astmas gaita būtiski pasliktinās vai astmas lēkmes laikā.

Foradil Aerolizer lietošanas laikā var rasties smagi ar astmu saistīti nevēlami notikumi un astmas uzliesmojums. Pacienti jāaicina turpināt ārstēšanos. Tomēr, ja pēc Foradil Aerolizer lietošanas sākšanas astmas simptomi joprojām netiek kontrolēti vai pastiprinās, pacienti jāaicina vērsties pie ārsta.

Klīniski pētījumi ar Foradil Aerolizer liecina par biežāku smagu bronhiālās astmas paasinājumu pacientiem, it īpaši vecumā no 6 līdz 12 gadiem, kuri saņēma Foradil Aerolizer, nekā tiem, kuri saņēma placebo (skatīt 4.8. apakšpunktā). Šie pētījumi neļauj noskaidrot skaitlisku atšķirību smagas bronhiālās astmas paasinājuma biežumam dažādās ārstēšanas grupās.

Ārstam jāpārvērtē bronhiālās astmas terapija, ja simptomi turpinās vai simptomu kontrolēšanai nepieciešamo Foradil Aerolizer devu skaits palielinās, jo tas parasti liecina par pamatslimības saasinājumu.

Nedrīkst sākt Foradil Aerolizer lietošanu vai palielināt tā devu bronhiālās astmas paasinājuma laikā. Foradil Aerolizer nedrīkst lietot akūtu bronhiālās astmas simptomu atvieglošanai. Akūtas lēkmes gadījumā jālieto īslaicīgas darbības beta 2 agonistu. Pacientus jāinformē, ka nekavējoties jāsaņem medicīniska ārstēšana, ja bronhiālā astma pēkšņi paasinās.

Bieža nepieciešamība pēc zāļu (piemēram, profilaktiskas ārstēšanas ar, piemēram, kortikosteroīdiem un ilgstošas darbības beta 2 agonistiem) lietošanas fiziskas piepūles izraisītu bronhu spazmu profilaksei vairākas reizes nedēļā, neskatoties uz adekvātu uzturošo ārstēšanu, var liecināt par nepietiekamu bronhiālās astmas kontroli un nepieciešamību atkārtoti izvērtēt bronhiālās astmas ārstēšanu un iespējamās komplikācijas.

### **Vienlaicīgi stāvokļi**

Īpaša aprūpe un uzraudzība, īpašu uzmanību pievēršot devu limitiem, nepieciešama, ja Foradil Aerolizer lieto pacientiem ar šādiem traucējumiem:

sirds išēmiskā slimība, tahiaritmija vai smaga sirds mazspēja, sirds aritmija (īpaši trešās pakāpes atrioventrikulārā blokāde), smaga sirds dekompensācija, idiopātiska subvalvulāra aortas stenoze, smaga hipertensija, aneirisma, feohromocitoma, hipertrofiska obstruktīva kardiomiopātija, tireotoksikoze, diagnosticēts pagarināts QT intervāls vai aizdomas par to ( $QTc > 0,44$  s; skatīt 4.5. apakšpunktā).

Beta 2 agonistu, tai skaitā Foradil Aerolizer, hiperglikēmiskās darbības dēļ pacientiem ar cukura diabētu ieteicama papildu glikozes līmeņa kontrole asinīs.

### **Hipokaliēmija**

Beta 2 agonistu, tai skaitā Foradil Aerolizer, terapijas rezultātā var rasties potenciāli nopietna hipokaliēmija. Hipokaliēmija var palielināt jutību pret sirds aritmiju. Īpašu piesardzību ieteicams ievērot pacientiem ar smagu bronhiālo astmu, jo hipokaliēmiju var pastiprināt hipoksija un vienlaicīga ārstēšana (skatīt 4.5. apakšpunktā). Šādās situācijās ieteicams kontrolēt kālija līmeni serumā.

### **Paradoksālā bronhu spazma**

Tāpat kā ar jebkuru inhalāciju terapiju, jāpatur prātā paradoksālās bronhu spazmu rašanās risks. Tām rodoties, zāļu lietošana nekavējoties jāpārtrauc un tā vietā jāizvēlas alternatīva terapija.

### **Nepareizs lietošanas veids**

Saņemti ziņojumi par pacientiem, kuri nejauši ir norijuši kapsulas, nevis ievietojuši tās Foradil Aerolizer inhalatorā. Lielākā daļa no šiem gadījumiem nebija saistīta ar blakusparādībām. Ārstam vai veselības aprūpes speciālistam jāapspriež ar pacientu, kā pareizi lietot Foradil Aerolizer (skatīt 4.2. apakšpunktu). Ja pacientam, kuram ir ordinēts Foradil Aerolizer, nav vērojama elpošanas funkciju uzlabošanās, ārstam vai veselības aprūpes speciālistam jāprasa pacientam, kā viņš lieto Foradil Aerolizer.

### **Foradil Aerolizer satur laktozi**

Foradil Aerolizer satur laktozes monohidrātu (mazāk nekā 500 mikrogramus vienā devā). Šis daudzums parasti nerada problēmas pacientiem ar laktozes nepanesību. Šīs zāles nevajadzētu lietot pacientiem ar retu iedzimtu galaktozes nepanesību, ar pilnīgu laktāzes deficītu vai glikozes-galaktozes malabsorbciju.

#### 4.5 Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Antiholīnērgiskie līdzekļi var pastiprināt formoterola bronhodilatējošo iedarbību. Beta adrenoreceptoru blokatori var pavājināt Foradil Aerolizer iedarbību vai darboties tai pretēji. Tādēļ Foradil Aerolizer nedrīkst lietot kopā ar beta adrenoreceptoru blokatoriem (tostarp acu pilieniem), ja vien to lietošana nav absolūti nepieciešama.

Tāpat kā citi beta 2 agonisti, Foradil Aerolizer piesardzīgi jāordinē pacientiem, kuru terapijā lieto tādas zāles kā hinidīnu, dizopiramīdu, prokaīnamīdu, fenotiazīnus, antihistamīnus, monoamīnoksidāzes inhibitorus, makrolīdu grupas antibiotikas un tricikliskos antidepresantus vai jebkuras citas zāles, kas pagarina QT intervālu, jo šie līdzekļi var potencēt adrenerģisko līdzekļu iedarbību uz kardiovaskulāro sistēmu. Zāles, kas pagarina QT intervālu, ir saistītas ar palielinātu ventrikulāras aritmijas risku (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Vienlaicīga citu simpatomimētisko līdzekļu lietošana var pastiprināt Foradil Aerolizer nevēlamās blakusparādības.

Vienlaicīga lietošana ar ksantīna atvasinājumiem, steroīdiem vai diurētiskiem līdzekļiem var pastiprināt beta 2 agonistu iespējamo hipokaliēmisko efektu (skatīt 4.4. apakšpunktu). Hipokaliēmija var palielināt sirds aritmijas rašanās risku pacientiem, kuri tiek ārstēti ar sirds glikozīdiem.

Pacientiem, kuri saņem anestēziju izmantojot halogenētos ogļūdeņražus, pastāv palielināts aritmijas attīstības risks.

#### 4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

##### Sievietes reproduktīvā vecumā

Nav īpašu ieteikumu sievietēm reproduktīvā vecumā.

##### Grūtniecība

Nav veikti atbilstoši vai labi kontrolēti pētījumi grūtniecēm, lai sniegtu informāciju par risku saistībā ar šo zāļu lietošanu. Ir pieejami ierobežoti dati par Foradil lietošanu grūtniecēm. Ierobežots skaits pētījumu ar dzīvniekiem neliecina par Foradil tiešu vai netiešu kaitīgu ietekmi attiecībā uz reproduktīvo toksicitāti (skatīt 5.3. apakšpunktu). Formoterolu grūtniecības laikā drīkst lietot tikai tādā gadījumā, ja paredzamais ieguvums atsver iespējamo risku auglim.

Līdzīgi citiem beta 2 agonistiem līdzekļiem, formoterols var aizkavēt dzemdības tā atslābinošās iedarbības uz dzemdes gludo muskulatūru dēļ.

##### Barošana ar krūti

Nav zināms, vai formoterols izdalās mātes pienā cilvēkam. Tomēr, pēc perorālas lietošanas formoterols zīdīšanas periodā izdalās žurku pienā (skatīt 5.3. apakšpunktu). Barošanas ar krūti ieguvumi zīdaiņa attīstībai un veselībai jāapsver, izvērtējot klīnisko nepieciešamību lietot Foradil Aerolizer mātei, kā arī jebkādam Foradil Aerolizer radītām iespējamām blakusparādībām ar krūti barotam bērnam.

##### Fertilitāte

Nav datu par formoterola ietekmi uz fertilitāti cilvēkiem. Pētījumos ar žurku tēviņiem un mātītēm nav novērota negatīva ietekme uz fertilitāti (skatīt 5.3. apakšpunktu).

#### 4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Foradil Aerolizer neietekmē vai nedaudz ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus.

#### 4.8. Nevēlamās blakusparādības

**Nopietns bronhiālās astmas paasinājums**

Placebo kontrolētos klīniskos pētījumos vismaz 4 nedēļu ilga ārstēšana ar Foradil Aerolizer liecināja par lielāku nopietnu bronhiālās astmas paasinājumu pacientiem, it īpaši vecumā no 5 līdz 12 gadiem, kuri saņēma Foradil Aerolizer (0,9% lietojot 10–12 mikrogramus divas reizes dienā, 1,9% lietojot 24 mikrogramus divas reizes dienā), nekā tiem, kuri saņēma placebo (0,3%).

**Pieredze pusaudzīiem un pieaugušajiem ar bronhiālo astmu**

Divos centrālos 12 nedēļu ilgos kontrolētos pētījumos, ko veica reģistrācijai ASV un aptvēra 1 095 iesaistīti 12 gadus vecus un vecākus pacientus, nopietns bronhiālās astmas paasinājums (akūta bronhiālās astmas stāvokļa pasliktināšanās ar turpmāku hospitalizāciju) radās biežāk, lietojot 24 mikrogramus Foradil Aerolizer divas reizes dienā (9/271, 3,3%) nekā lietojot 12 mikrogramus Foradil Aerolizer divas reizes dienā (1/275, 0,4%), placebo (2/277, 0,7%) vai albuterolu (2/272, 0,7%).

Turpmāk veiktā klīniskā pētījumā par šo novērojumu iesaistīja 2 085 pacienti, lai salīdzinātu ar bronhiālo astmu saistītas nopietnas blakusparādības lielākas un mazākas devas grupās. Šā 16 nedēļu ilgā pētījuma rezultāti neliecināja par uzskatāmu saistību ar Foradil Aerolizer devu. Pacientu ar nopietnu bronhiālās astmas paasinājumu procentuālais daudzums šai pētījumā bija nedaudz lielāks ar Foradil Aerolizer nekā ar placebo (trīs dubultmaskētas terapijas grupās: Foradil Aerolizer 24 mikrogrami divas reizes dienā (2/527, 0,4%), Foradil Aerolizer 12 mikrogrami divas reizes dienā (3/527, 0,6%) un placebo (1/514, 0,2%) un atklātas ārstēšanas grupā: Foradil Aerolizer 12 mikrogrami divas reizes dienā un līdz divām papilddevām dienā (1/517, 0,2%).

**Pieredze 5 līdz 12 gadus veciem bērniem ar bronhiālo astmu**

Foradil Aerolizer 12 mikrogramu divas reizes dienā salīdzināšanu ar Foradil Aerolizer 24 mikrogramiem divas reizes dienā un ar placebo veica vienā lielā, daudzcentru, randomizētā, dubultmaskētā, 52 nedēļu ilgā klīniskā pētījumā ar 518 bērniem ar bronhiālo astmu (vecums 5–12 gadi), kuriem nepieciešama ikdienas ārstēšana ar bronhodilatatoriem un pretiekaisuma līdzekļiem. Nopietns bronhiālās astmas paasinājums biežāk bija bērniem, kuri saņēma Foradil Aerolizer 24 mikrogramus divas reizes dienā (11/171, 6,4%) vai Foradil Aerolizer 12 mikrogramus divas reizes dienā (8/171, 4,7%) nekā bērniem, kuri saņēma placebo (0/176, 0,0%).

Ieteikumus par ārstēšanu skatīt 4.2. un 4.4. apakšpunktos.

**Tabulā apkopoto nevēlamo blakusparādību saraksts**

Blakusparādības 1. tabulā ir norādītas atbilstoši MedDRA orgānu sistēmu grupām. Katrā orgānu sistēmas grupā blakusparādības ir sakārtotas pēc sastopamības biežuma, un biežākās reakcijas norādītas kā pirmās. Katrā sastopamības biežuma grupā zaļu blakusparādības ir norādītas nopietnības samazinājuma secībā. Turklāt katrai blakusparādībai ir norādīta arī atbilstošā biežuma kategorija, izmantojot šādu klasifikāciju (CIOMS III): ļoti bieži ( $\geq 1/10$ ); bieži ( $\geq 1/100$  līdz  $<1/10$ ), retāk ( $\geq 1/1\,000$  līdz  $<1/100$ ); reti ( $\geq 1/10\,000$  līdz  $<1/1\,000$ ); ļoti reti ( $<1/10\,000$ ), nav zināmi (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem).

**1. tabula Nevēlamas blakusparādības no klīniskiem pētījumiem un citiem avotiem.**

|                                         |                                                                                                            |
|-----------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Imūnās sistēmas traucējumi</b>       |                                                                                                            |
| Reti:                                   | paaugstināta jutība (tostarp bronhu spazmas, hipotensija, nātrene, angioneirotiskā tūska, nieze, izsitumi) |
| <b>Vielmaiņas un uztures traucējumi</b> |                                                                                                            |
| Reti:                                   | hipokaliēmija                                                                                              |
| Ļoti reti:                              | hiperglikēmija                                                                                             |
| <b>Psihiskie traucējumi</b>             |                                                                                                            |
| Retāk:                                  | uzbudinājums, trauksme, nervozitāte, bezmiegs                                                              |
| <b>Nervu sistēmas traucējumi</b>        |                                                                                                            |
| Bieži:                                  | galvassāpes, trīce                                                                                         |

|                                                                        |                                                                                                      |
|------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Retāk:                                                                 | reibonis                                                                                             |
| Ļoti reti:                                                             | garšas sajūtas traucējumi                                                                            |
| <b>Sirds funkcijas traucējumi</b>                                      |                                                                                                      |
| Bieži:                                                                 | sirdsklauves                                                                                         |
| Retāk:                                                                 | tahikardija                                                                                          |
| Reti:                                                                  | sirds aritmijas, piemēram, priekškambaru fibrillācija, supraventrikulāra tahikardija, ekstrasistoles |
| Ļoti reti:                                                             | stenokardija*, pagarināts QT intervāls elektrokardiogrammā *, perifēra tūska                         |
| <b>Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības</b> |                                                                                                      |
| Retāk:                                                                 | bronhu spazmas, tai skaitā paradoksālas bronhospazmas, rīkles kairinājums                            |
| <b>Kuņģa-zarnu trakta traucējumi</b>                                   |                                                                                                      |
| Retāk:                                                                 | sausums mutē                                                                                         |
| Ļoti reti:                                                             | slikta dūša                                                                                          |
| <b>Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi</b>                  |                                                                                                      |
| Retāk:                                                                 | muskuļu krampji, mialģija                                                                            |

Pēc-reģistrācijas periodā pacientiem, kuri lietoja Foradil Aerolizer, ziņots par sekojošām nevēlamām blakusparādībām. Tā kā par šīm blakusparādībām ziņots brīvprātīgi un no nenoteikta skaita pacientu grupas, nav iespējams vienmēr noteikt to biežumu, tāpēc tas klasificēts kā „nav zināmi”. Blakusparādības ir norādītas atbilstoši MedDRA orgānu sistēmu grupām. Katrā orgānu sistēmas grupā zemāk minētas blakusparādības ir sakārtotas pēc sastopamības biežuma:

## 2. tabula Nevēlamas blakusparādības, par kurām ziņots pēcreģistrācijas periodā (biežums nav zināms)

|                                                                        |                                                                                                                  |
|------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Vielmaiņas un uztures traucējumi</b>                                |                                                                                                                  |
| Nav zināmi:                                                            | hipokaliēmija, hiperglikēmija.                                                                                   |
| <b>Sirds funkcijas traucējumi</b>                                      |                                                                                                                  |
| Nav zināmi:                                                            | stenokardija, sirds aritmijas, piemēram, priekškambaru fibrillācija, ventrikulāras ekstrasistoles, tahiaritmija. |
| <b>Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības</b> |                                                                                                                  |
| Nav zināmi:                                                            | klepus.                                                                                                          |
| <b>Ādas un zemādas audu bojājumi</b>                                   |                                                                                                                  |
| Nav zināmi:                                                            | izsitumi.                                                                                                        |
| <b>Izmeklējumi</b>                                                     |                                                                                                                  |
| Nav zināmi:                                                            | pagarināts QT intervāls elektrokardiogrammā, paaugstināts asinsspiediens (ieskaitot hipertensiju).               |

Tāpat kā ar jebkuru inhalāciju terapiju, ļoti retos gadījumos var rasties paradoksālās bronhu spazmas (skatīt 4.4. apakšpunktu). Tām rodies, zāļu lietošana nekavējoties jāpārtrauc un tā vietā jāizvēlas alternatīva terapija. Ārstēšana ar beta 2 agonistiem var paaugstināt insulīna, brīvo taukskābju, glicerola un ketonvielu līmeni asinīs. Palīgviela laktoze satur nelielu daudzumu piena proteīnus, kas var izraisīt alerģiskas reakcijas.

### Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvuma/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām Zāļu valsts aģentūrai, Jersikas ielā 15, Rīgā, LV 1003. Tīmekļa vietne: [www.zva.gov.lv](http://www.zva.gov.lv)

## 4.9. Pārdozēšana

### Simptomi

Foradil Aerolizer pārdozēšanas simptomi ir līdzīgi beta 2 agonistu izraisītiem raksturīgiem efektiem: slikta dūša, vemšana, galvassāpes, trīce, miegainība, sirdsklauves, tahikardija, ventrikulāra aritmija, metaboliska acidoze, hipokaliēmija, pagarināts QT intervāls, hiperglikēmija, hipertensija.

### Ārstēšana

Indicēta atbalstoša un simptomātiska ārstēšana. Smagākos gadījumos pacients jāhospitalizē. Var apsvērt kardioselektīvu beta blokatoru lietošanu, taču tikai ārsta uzraudzībā un ievērojot ārkārtēju piesardzību, jo beta adrenoblokatoru lietošana var veicināt bronhu spazmu rašanos. Jākontrolē kālija līmenis serumā.

## 5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

### 5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: Selektīvs beta 2 adrenerģisks agonists, ATĶ kods: R03AC13

#### Darbības mehānisms

Formoterols ir spēcīgs selektīvs beta 2 agonists. Tam piemīt bronhodilatējoša iedarbība atgriezeniskas elpceļu obstrukcijas gadījumā. Darbības sākums ir ātrs (1 līdz 3 minūšu laikā), un iedarbība ir nozīmīga vēl 12 stundas pēc inhalācijas. Terapeitiskās devās kardiovaskulārā iedarbība ir minimāla, un tā parādās tikai dažkārt.

Formoterols inhibē histamīna un leukotriēnu atbrīvošanos no pasīvi sensibilizētām cilvēka plaušām. Izmēģinājumos ar dzīvniekiem novērotas dažas pretiekaisuma īpašības, piemēram, tūskas un iekaisuma procesa šūnu uzkrāšanās inhibīcija.

*In vitro* pētījumos ar jūrascūciņas traheju konstatēts, ka racēmiskais formoterols un tā (R,R)– un (S,S)–enantiomēri ir izteikti selektīvi beta–2 adrenoreceptoru agonisti. (S,S)–enantiomērs bija 800–1 000 reižu vājāks nekā (R,R)–enantiomērs, un tas neietekmēja (R,R)–enantiomēra ietekmi uz trahejas gludo muskulatūru. Netika apstiprināts farmakoloģiskais pamatojums tam, lai racēmiskā maisījuma vietā lietotu vienu no diviem enantiomēriem.

#### Farmakodinamiskā iedarbība

Tika novērots, ka cilvēkam Foradil Aerolizer ir efektīvs ielēpojamo alergēnu, fiziskas slodzes, auksta gaisa vai metaholīna izraisītu bronhu spazmu profilaksē. Objektīvi pierādīts, ka formoterols, ievadot to ar Aerolizer inhalatoru devās pa 12 mikrogramiem divas reizes dienā un 24 mikrogramiem divas reizes dienā, pacientiem ar stabilu HOPS nodrošina ātru bronhodilatāciju, kas saglabājas vismaz 12 stundas un tiek saistīts ar subjektīvu dzīves kvalitātes uzlabojumu, nosakot to ar anketēšanas palīdzību–*Saint George's Respiratory Questionnaire*.

### **Astma**

Divdesmit septiņos iekšējos klīniskajos pētījumos plašā vecumu grupā tika iekļautas pediatriiskā, pieaugušo un vecāka gadagājuma pacientu populācija. Atbilstoši kontrolētos klīniskajos pētījumos astmas ārstēšanā ar terapijas ilgumu intervālā no 1 dienas (vienreizēja deva) līdz 12 nedēļām tika pierādīts formoterola pārākums, salīdzinot ar placebo un salbutamolu. Turklāt četri atklāti, klīniskie novērošanas pētījumi, iekļaujot pediatriisko, pieaugušo un vecāka gadagājuma pacientu populāciju no šādiem iepriekšējiem pētījumiem, tika veikti, pierādot pieņemamu Foradila efektivitāti un drošuma profilu pēc papildu 12 terapijas mēnešiem. Turpmāk aprakstīti 3 no nozīmīgākajiem pētījumiem, kuros apstiprināta formoterola indikācija astmas gadījumā attiecīgi bērniem, pieaugušajiem un vecāka gadagājuma pacientiem.

**DP/PD2 pētījums** – 12 nedēļu ilgs, dubultakls, daudzcentru, paralēlu grupu klīniskais pētījums, kurā novērtēta formoterola (sausā pulvera veidā) efektivitāte, to ordinējot pa 12 µg un 24 µg vienu reizi dienā salīdzinājumā ar salbutamolu (sausā pulvera veidā), to ordinējot pa 1200 µg vienu reizi dienā 219 bērniem (vecumā no 5–13 gadiem), kuriem ir astma. Pētījumā secināts, ka formoterols sausā

pulvera veidā pa 12 µg divas reizes dienā, ievadot kapsulu saturu inhalāciju veidā ar Aerolizer ierīces palīdzību, un izvērtējot atbilstoši PEFR (izelpas maksimumplūsmā), pēc 12 nedēļu terapijas uzrādīja labāku bronhodilatējošu iedarbību, salīdzinot ar salbutamolu, kas ievadīts sausa pulvera veidā pa 400 µg trīs reizes dienā. Attiecībā uz lietošanas drošumu, ordinējot pa 12 µg divas reizes dienā, formoterola panesamība 3 terapijas mēnešu laikā bija nedaudz labāka, salīdzinot ar salbutamolu, kas ievadīts pa 400 µg trīs reizes dienā, vai formoterolu, kas ievadīts pa 6 µg divas reizes dienā.

**DP/RD1 pētījums** – dubultakls, placebo kontrolēts, daudzcentru, pacientu grupu salīdzinošs klīniskais pētījums, kurā 304 pacientiem (vecumā no 19–72 gadiem), kuriem ir astma, salīdzināta atkārtotu formoterola devu (sausā pulvera veidā) pa 12 µg un atkārtotu salbutamola devu (sausā pulvera veidā) pa 400 µg efektivitāte, tos ordinējot 12 nedēļu aktīvas terapijas periodā. Pētījumā secināts, ka formoterols, ordinējot pa 12 µg divas reizes dienā, attiecībā uz primāro mainīgo mērķparametru (rīta PEFR pirms inhalācijas) ir statistiski pārāks gan, salīdzinot ar salbutamolu, kas ievadīts pa 400 µg četras reizes dienā, gan placebo. Attiecībā uz lietošanas drošumu, ordinējot formoterolu pa 12 µg divas reizes dienā, tā panesamība 3 terapijas mēnešu laikā bija līdzvērtīga salbutamola panesamībai, kas ievadīts pa 400 µg četras reizes dienā, vai placebo panesamībai.

**DP/RD3 pētījums** – dubultakls, daudzcentru, paralēlu grupu klīniskais pētījums, kurā 262 vecāka gadagājuma pacientiem (vecumā no 64–82 gadiem), kuriem ir astma, salīdzināta formoterola efektivitāte un panesamība 3 mēnešu laikā, to ordinējot inhalāciju veidā pa 12 µg un pa 24 µg divas reizes dienā sausa pulvera veidā, un salbutamolu, kas ievadīts pa 400 µg četras reizes dienā sausa pulvera veidā. Pētījumā secināts, ka formoterols, ordinējot pa 12 µg un 24 µg divas reizes dienā, attiecībā uz primāro mainīgo mērķparametru (rīta PEFR pirms inhalācijas) ir statistiski pārāks 3 mēnešu laikā, salīdzinot ar salbutamolu, kas ievadīts pa 400 µg četras reizes dienā. Attiecībā uz lietošanas drošumu formoterola panesamība bija nedaudz labāka, salīdzinot ar salbutamolu.

#### **Bronhospazmu profilakse, ko izraisiļuši inhalēti alergēni, auksts gaiss vai fiziska slodze**

Tika veikti četri klīniskie pētījumi, kuros novērtēta formoterola iedarbība pacientiem, lietojot tādu bronhospazmu profilaksei, ko izraisījusi fiziska slodze, un divi klīniskie pētījumi, kuros novērtēta formoterola iedarbība pacientiem, lietojot tādu bronhospazmu profilaksei, ko izraisījis inhalēts alergēns. Trīs nozīmīgos pētījumos apstiprināta Foradil indikācija bronhospazmu profilaksei, ko izraisījuši inhalēti alergēni, auksts gaiss vai fiziska slodze, kā aprakstīts turpmāk.

#### ***Fiziskas slodzes izraisītas bronhokonstrikcijas profilakse***

Reizes devu salīdzinošs, randomizēts, dubultakls, divkārtslēpts, krustenisks 4 grupu klīniskais pētījums, kurā salīdzināta formoterola efektivitāte 12 µg un 24 µg sausa pulvera veidā kapsulās, un 180 µg albuterola dozētu devu inhalatora salīdzinājumā ar placebo efektivitāte 17 pacientiem (vecumā no 13–50 gadiem) fiziskas slodzes izraisītas bronhokonstrikcijas profilaksei. Pētījumā secināts, ka formoterols, ordinējot vienreizējas devas veidā pa 12 µg vai 24 µg, nodrošina ievērojami lielāku aizsardzību pret fiziskas slodzes izraisītu bronhokonstrikciju, salīdzinot ar placebo 15 minūtes un 4, 8 un 12 stundas pēc devas ievadīšanas un izvērtējot atbilstoši FEV1. Abas formoterola devas uzrādīja ievērojami lielāku aizsardzību nekā albuterols 4, 8 un 12 stundas pēc devas ievadīšanas. Netika konstatēta nozīmīga efektivitātes atšķirība, salīdzinot formoterolu pa 12 µg un 24 µg. Ievadot formoterolu pa 24 µg, par iespējamām blakusparādībām tika ziņots retāk.

#### ***Alergēnu izraisītas bronhokonstrikcijas profilakse***

Randomizēts, placebo kontrolēts, daudzcentru, salīdzinošs klīniskais pētījums, izvērtējot formoterola efektivitāti un panesamību konkrētam pacientam, to ordinējot vienreizējas devas inhalāciju veidā pa 24 µg 24 pacientiem (vecumā no 17–40 gadiem), kuriem ir astma, profilaktiski pret alergēnu izraisītu bronhokonstrikciju 3 un 32 stundu laikā pēc pētījuma zāļu inhalācijas. Pētījumā secināts, ka formoterols nodrošina nozīmīgu un ilgstošu aizsardzību pret alergēnu izraisītu bronhokonstrikciju, izvērtējot atbilstoši FEV1. Attiecībā uz lietošanas drošumu formoterols uzrādīja ļoti labu panesamību.

#### ***Auksta gaisa izraisītas bronhokonstrikcijas profilakse***

Kontrolētā klīniskajā pētījumā tika salīdzināta formoterola (24 µg), kas ievadīts inhalāciju veidā, placebo un albuterola (200 µg), kas ievadīts inhalāciju veidā, iedarbības ilgums 12 astmas pacientiem, kuriem 4 pētījuma dienu laikā veikti hiperventilācijas testi ar aukstu gaisu (–20°C). Kontroles dienā

viņiem tika veikti četri hiperventilācijas testi, lai nodrošinātu funkcionālu stabilitāti. Atlikušajās 3 dienās pēc pirmā hiperventilācijas testa minētajiem slimniekiem nejaušinātā, dubultklā procedūrā inhalāciju veidā tika ordinēts placebo, albuterols vai formoterols. Hiperventilācijas tests tika atkārtots pēc 1, 4 un 8 stundām, un, ja inhibējošā iedarbība tika joprojām konstatēta, – 12 un 24 stundas pēc zāļu ievadīšanas. Pētījumā secināts, ka, izvērtējot atbilstoši FEV1, aizsardzība pret alergēnu izraisītu bronhokonstrikciju, ko astmas slimniekiem izraisījusi nekondicionēta gaisa hiperventilācija, pēc formoterola ievadīšanas, salīdzinot ar albuterolu, ir ievērojami ilgstošāka.

### **HOPS**

Tika veikti divi lieli starptautiski randomizēti, dubultkli, paralēlu grupu kontrolēti daudzcentru klīniskie pētījumi to pacientu mērķpopulācijās, kuriem ir HOPS (pētījumi 25827 02 056 un 25827 02 058). Abi pētījumi bija placebo kontrolēti, un tajos iekļauta aktīva salīdzināmā grupa. Abu pētījumu primārais mērķis – novērtēt formoterola efektivitāti, salīdzinot ar placebo, ievadot pa 12 µg un 24 µg divas reizes dienā ar Aerolizer ierīci. Abos pētījumos turpmākas analīzes tika veiktas pacientiem, kas, atbilstoši pamatrādītājiem klasificēti kā “atgriezeniski” vai “neatgriezeniski”, pamatojoties uz 15% FEV1 pieauguma samazināšanos 30 minūtes pēc 200 µg salbutamola inhalēšanas. Aptuveni 50% pacientu abos pētījumos HOPS bija atgriezenisks.

**Pētījums 25827 02 056** – randomizēts, dubultklis, pacientu grupu salīdzinošs klīniskais pētījums, kurā 698 pacientiem (vecumā no 40–87 gadiem), kuriem ir HOPS, formoterola fumarāta efektivitāte, ordinējot divas devas sausa pulvera veidā (pa 12 µg un 24 µg divas reizes dienā) 12 nedēļu laikā, salīdzināta ar placebo un ipratropija bromīda dozēšanas inhalatoru (40 µg četras reizes dienā). Pētījumā secināts, ka formoterola fumarāts (ievadot pa 12 µg un 24 µg divas reizes dienā) izraisīja statistiski un klīniski būtiskus plaušu funkcijas uzlabojumus, salīdzinot ar placebo pēc 12 nedēļu terapijas un izvērtējot atbilstoši FEV1 zemlīknes laukumam. Formoterola fumarāts arī uzlaboja pacientu dzīves kvalitāti, un uzrādīja lielāku efektivitāti, kā arī līdzīgu apmierinošu panesamību, salīdzinot ar ipratropija bromīdu (ievadot pa 40 µg četras reizes dienā).

**Pētījums 25827 02 058** – randomizēts, pacientu grupu salīdzinošs klīniskais pētījums, kurā 725 pacientiem (vecumā no 34–88 gadiem), kuriem ir HOPS, formoterola fumarāta efektivitāte, ordinējot divas devas sausa pulvera inhalāciju veidā (pa 12 µg un 24 µg divas reizes dienā), salīdzināta ar placebo (dubultmaskēts pētījums) un perorālo ilgstošas darbības teofilīnu (pa 200–400 mg) individuālās devās, pamatojoties uz zāļu koncentrāciju serumā (atklāts pētījums), katru no tām ordinējot divas reizes dienā viena gada laikā. Pētījumā secināts, ka formoterola fumarāts gan ievadot pa 24 µg, gan ievadot pa 12 µg divas reizes dienā, izraisīja statistiski un klīniski būtiskus plaušu funkcijas uzlabojumus pēc 12 nedēļu terapijas, salīdzinot ar placebo un izvērtējot atbilstoši FEV1 zemlīknes laukumam. Formoterola fumarāts arī uzlaboja pacientu dzīves kvalitāti, un uzrādīja lielāku efektivitāti, kā arī ļoti labu panesamību, salīdzinot ar teofilīnu.

## **5.2. Farmakokinētiskās īpašības**

Foradil Aerolizer terapeitiskā deva ir 12–24 mikrogrami divas reizes dienā. Dati par formoterola farmakokinētiku plazmā iegūti no veseliem brīvprātīgajiem pēc tādu devu inhalēšanas, kas pārsniedz ieteikto devu diapazonu, un no pacientiem ar HOPS pēc terapeitisku devu inhalēšanas. Nemainīta formoterola izdalīšanās ar urīnu, ko izmanto kā netiešu sistēmiskās iedarbības raksturlielumu, korelē ar datiem par zāļu dispozīciju plazmā. Urīnam un plazmai aprēķinātais eliminācijas pusperiods ir līdzīgs.

### Uzsūkšanās

Pēc vienreizējas 120 mikrogramu lielas formoterola fumarāta devas inhalācijas veseliem brīvprātīgajiem, formoterols ātri uzsūcās plazmā, 5 min laikā sasniedzot maksimālo koncentrāciju plazmā–266 pmol/l. Pacientiem ar HOPS, kuriem 12 nedēļas ordinēja formoterola fumarātu 12 vai 24 mikrogramus lielās devās divas reizes dienā, formoterola vidējā koncentrācija plazmā 10 min, 2 stundas un 6 stundas pēc inhalācijas bija attiecīgi 11,5–25,7 pmol/l un 23,3 pmol/l – 50,3 pmol/l. Pētījumos par formoterola un/vai tā (R,R)– un (S,S)–enantiomēru kumulatīvu izdalīšanos ar urīnu konstatēja, ka formoterola daudzums asinsritē palielinās proporcionāli inhalētajai devai (12–96 mikrogrami).

Pēc formoterola fumarāta inhalēšanas devās pa 12 vai 24 mikrogramiem divas reizes dienā 12 nedēļas nemainīta formoterola izdalīšanās ar urīnu palielinājās par aptuveni 63–73% (pēdējā deva pret pirmo devu) pacientiem ar bronhiālo astmu un par aptuveni 19–38% pacientiem ar HOPS. Tas liecina par zināmu ierobežotu formoterola uzkrāšanos plazmā daudzkārtēju devu gadījumā.

Netika vērota izteiktāka viena enantiomēra akumulācija, salīdzinot ar citiem, lietojot daudzkārtējas devas.

Saskaņā ar ziņojumiem par citām inhalējamām zālēm, pastāv iespēja, ka lielākā daļa no formoterola, kas ievadīts ar inhalatoru, tiks norīta un uzsūksies kuņģa–zarnu traktā. Kad 80 mg ar  $^3\text{H}$  marķēta formoterola fumarāta perorāli ievadīja diviem veseliem brīvprātīgajiem, uzsūcās vismaz 65% zāļu.

#### Izkliede

Formoterola saistīšanās ar plazmas olbaltumiem bija 61–64%, un saistīšanās ar cilvēka seruma albumīnu bija 34%.

Koncentrācijā, kādu iespējams panākt ar terapeitiskām devām, saistīšanās vietu piesātināšanos nenovēro.

#### Biotransformācija

Formoterols tiek eliminēts galvenokārt metabolisma ceļā; galvenais biotransformācijas ceļš ir tieša glikuronidācija. Otrs ceļš ir O–demetilācija, kam seko glikuronidācija. Mazāk nozīmīgi ceļi ir formoterola sulfāta konjugācija un deformilācija, kam seko sulfāta konjugācija. Vairāki izoenzīmi katalizē formoterola glikuronidāciju (UGT1A1, 1A3, 1A6, 1A7, 1A8, 1A9, 1A10, 2B7 un 2B15) un O–demetilāciju (CYP2D6, 2C19, 2C9 un 2A6), kas liecina par zemu zāļu savstarpējās mijiedarbības potenciālu, inhibējot specifiskus izoenzīmus, kas iesaistīti formoterola metabolismā. Formoterols terapeitiski nozīmīgās koncentrācijās neinhibēja citohroma P450 izoenzīmus.

#### Eliminācija

Pacientiem ar bronhiālo astmu un HOPS, kuriem 12 nedēļas ordinēja formoterola fumarātu 12 un 24 mikrogramus lielās devās divas reizes dienā, attiecīgi aptuveni 10% un 7% no devas konstatēja urīnā nemainītā formoterola veidā. (R,R) un (S,S)–enantiomēri veidoja attiecīgi 40% un 60% no nemainīta formoterola izdalīšanās ar urīnu pēc vienreizējas devas lietošanas (12–120 mikrogrami) veseliem brīvprātīgajiem, un pēc vienreizējas un atkārtotu devu lietošanas pacientiem ar bronhiālo astmu.

Zāles un to metabolīti tika pilnībā eliminēti no organisma, aptuveni divām trešdaļām no perorālās devas izdaloties ar urīnu, bet vienai trešdaļai – ar izkārnījumiem. Formoterola renālais klīrenss no asinīm bija 150 ml/min.

Veseliem brīvprātīgajiem formoterola terminālās eliminācijas pusperiods plazmā pēc vienreizējas formoterola fumarāta inhalācijas 120 mikrogramu lielā devā bija 10 stundas, un (R,R)– un (S,S)–enantiomēru terminālās eliminācijas pusperiods bija attiecīgi 13,9 un 12,3 stundas, aprēķinot pēc izdalīšanās ar urīnu.

#### Īpašas pacientu grupas

Dzimuma ietekme: pēc korekcijām, ņemot vērā ķermeņa masu, vīriešiem un sievietēm būtiskas formoterola farmakokinētikas atšķirības netika novērotas.

Gados vecāki pacienti: vecāka gadagājuma populācijā formoterola farmakokinētika nav pētīta.

Bērni: pētījumā, kurā piedalījās 5–12 gadus veci bērni ar bronhiālo astmu, kuri saņēma 12 vai 24 mikrogramus formoterola fumarāta divas reizes dienā inhalācijas veidā 12 nedēļas, nemainīta formoterola izdalīšanās ar urīnu palielinājās par 18–84%, salīdzinot ar daudzumu, kādu konstatēja pēc pirmās devas.

Uzkrāšanās bērniem nepārsniedza rādītājus pieaugušajiem, kur palielinājums bija 63–73% (skatīt iepriekš). Bērniem, kuri piedalījās pētījumā, aptuveni 6% no devas konstatēja urīnā nemainīta formoterola veidā.

Aknu vai nieru darbības traucējumi: pacientiem ar aknu vai nieru bojājumu formoterola farmakokinētika nav pētīta.

### **5.3. Preklīniskie dati par drošumu**

Mutagenitāte

Veiktie mutagenitātes testi aptver plašu eksperimentālo mērķa parametru spektru. Nevienā no veiktajiem testiem *in vitro* vai *in vivo* nav konstatēta genotoksiska iedarbība.

Kancerogenitāte

Divus gadus ilgos pētījumos ar žurkām un pelēm netika konstatēts nekāds kancerogenitātes potenciāls. Peļu tēviņiem, kuriem ievadīja ļoti lielas preparāta devas, konstatēta nedaudz biežāka labdabīga virsnieru subkapsulāro šūnu audzēja sastopamība. Tomēr šī atradne netika konstatēta otrā peļu barošanas pētījumā, kurā patoloģiskās izmaiņas, lietojot lielas devas, aptvēra biežāku gludās muskulatūras audzēju sastopamību mātīšu dzimumorgānos un biežāku aknu audzēju sastopamību abu dzimumu dzīvniekiem. Gludās muskulatūras audzēji ir zināms beta receptoru agonistu efekts, lietojot tos lielās devās grauzējiem.

Divos pētījumos ar žurkām, kas aptver dažādu devu diapazonu, konstatēta mezovariālo leiomiomu biežāka rašanās. Šīs labdabīgās neoplazmas ir specifiski saistītas ar žurku ilgstošu ārstēšanu ar beta-2 adrenerģiskiem līdzekļiem. Novēroja arī olnīcu cistu un labdabīgu *granulosa/thecal* šūnu audzēju biežāku sastopamību; to uzskata par β-agonistiem raksturīgu iedarbību, kas ietekmē žurku olnīcas un, ļoti iespējams, ir specifiska grauzējiem. Pirmajā pētījumā, ievadot lielākas devas, konstatēti daži citi audzēju tipi, kuru sastopamības gadījumi novēroti sākotnējā kontroles populācijā, un netika konstatēti eksperimentos ar mazākām devām.

Neviens no audzēju sastopamības gadījumiem nepieauga līdz statistiski nozīmīgai pakāpei, ievadot vismazāko devu otrajā pētījumā ar žurkām deva izraisīja 10 reižu lielāku sistēmisko iedarbību nekā varētu sagaidīt no maksimālās cilvēkiem rekomendētās formoterola devas.

Pamatojoties uz iegūtajiem datiem un mutagēnā potenciāla trūkumu, var secināt, ka formoterola lietošana terapeitiskās devās nerada kancerogenitātes risku.

Reproduktīvā toksicitāte

Embrija un augļa attīstības pētījumos formoterola racemātu ievadīja perorāli žurkām (0,2, 6 un 60 mg/kg/dienā) un trušiem (0,2, 60 un 500 mg/kg/dienā) organoģenēzes periodā. Žurkām novēroja aizkavētu osifikāciju un samazinātu augļa ķermeņa masu, lietojot devas attiecīgi 0,2 un 6 mg/kg/dienā, kas 30 un 1 000 reizes pārsniedz maksimālo cilvēkam ieteicamo inhalācijas pulvera dienas devu (*maximum recommended inhalation human dose* – MRHID), pamatojoties uz KVL. Trušiem novēroja spontānu dzelteno ķermeņu un implantācijas vietu skaita samazināšanos, lietojot devu 500 mg/kg/dienā (kas 166 000 reizes pārsniedz MRHID, pamatojoties uz KVL) un deva bez ietekmes bija 60 mg/kg/dienā (kas 20 000 reizes pārsniedz MRHID, pamatojoties uz KVL).

Perinatālās un postnatālās attīstības pētījumā grūsnām žurkām formoterola racemātu ievadīja perorāli (0,2, 6 un 30 mg/kg/dienā) no grūsnības 17. dienas līdz zīdīšanas beigām. Pēcnācēju pirmajā paaudzē novēroja nedzīvu mazuļu dzimstību, jaundzimušo mirstību un ķermeņa masas pieauguma nomākumu, lietojot devu 6 mg/kg/dienā (kas 1 000 reizes pārsniedz MRHID, pamatojoties uz KVL). Šādu ietekmi novēroja arī žurku krusteniskās audzināšanas pētījumā (skatīt zīdīšanas datus par dzīvniekiem). Gan pēcnācēju pirmajā, gan otrajā paaudzē nenovēroja ietekmi uz reproduktīvajiem un attīstības rādītājiem.

Embrija un augļa attīstības pētījumos, ko veica cita firma, pierādīja, ka formoterols ((R,R)-enantiomers) ir teratogēns žurkām un trušiem pēc perorālas lietošanas, bet nav žurkām pēc inhalācijas. Kombinētā fertilitātes un reprodukcijas pētījumā žurku tēviņus un mātītes pirms pārošanās ārstēja ar perorāli (caur zondi) ievadītu formoterola (R,R)-enantiomēru attiecīgi 9 nedēļas un 2 nedēļas. Mātīšu ārstēšana turpinājās pārošanās, grūsnības un zīdīšanas laikā. Novēroja nabas trūci, ietekmi uz embriju un palielinātu mazuļu zaudējumu, lietojot devu 3 mg/kg/dienā (kas 500 reizes pārsniedz MRHID, pamatojoties uz KVL) un brahignatiju, lietojot devu 15 mg/kg/dienā (kas 2 500 reizes pārsniedz MRHID, pamatojoties uz KVL). Trušiem subkapsulārās aknu cistas, kas novērotas augļos, liecināja par teratogenitāti, lietojot devu 60 mg/kg/dienā (kas 20 000 reizes pārsniedz MRHID, pamatojoties uz KVL). Inhalāciju embrija un augļa attīstības pētījumā ar žurkām nenovēroja teratogēnu ietekmi,

lietojot līdz maksimālajai pārbaudītajai devai 0,091 mg/kg/dienā (kas 15 reizes pārsniedz MRHID, pamatojoties uz  $\text{KVL}$ ).

Pētījumos ar žurku tēviņiem un mātītēm, lietojot formoterola racemātu līdz 60 mg/kg/dienā perorāli (kas 10 000 reizes pārsniedz MRHID, pamatojoties uz  $\text{KVL}$ ) nenovēroja negatīvu ietekmi uz fertilitāti. Perorāla formoterola (R,R)-enantiomēra lietošana izraisīja grūsnības rādītāja samazināšanos, lietojot devu 15 mg/kg/dienā (kas 2 500 reizes pārsniedz MRHID, pamatojoties uz  $\text{KVL}$ ) un tika saistīta ar tēviņu fertilitātes traucējumiem.

#### Juvenīlās toksicitātes pētījums

Juvenīlās toksicitātes pētījumā ar žurkām formoterols ((R,R)-enantiomērs) izraisīja sēklinieku kanāliņu atrofiju, spermatozoīdu bojāeju, oligospermiju sēklinieku piedēkļos tēviņiem, lietojot devu 3 mg/kg/dienā (kas 500 reizes pārsniedz MRHID, pamatojoties uz  $\text{KVL}$ ).

Krusteniskās audzināšanas pētījumā ar žurkām formoterola racemātu ievadīja perorāli (6 mg/kg/dienā) no grūsnības 17. dienas līdz zīdīšanas 21. dienai. Ar formoterolu ārstēto mātīšu pēcnācējiem ievērojami samazinājās dzimšanas svars, bet, kad tos baroja kontroles grupas žurkas, ķermeņa masa bija salīdzināma ar kontroles grupu pēc 14 dienām. Kad kontroles grupas mazuļus krusteniski audzināja ar formoterolu ārstētās žurkas, ķermeņa masas samazināšanās bija vērojama pēc 14 dienām.

## **6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA**

### **6.1. Palīgvielu saraksts**

#### Kapsulas saturs

Laktozes monohidrāts (25 mg/kapsulā, satur piena olbaltumvielas)

#### Kapsulas apvalks

Želatīns

#### Apdrukas tinte

Šellaka

Melnais dzelzs oksīds (E 172)

Propilēnglikols

28% amonija hidroksīds

N-butilspirts

Izopropilspirts

Bezūdens etilsprits

Attīrīts ūdens

### **6.2. Nesaderība**

Nav piemērojama.

### **6.3. Uzglabāšanas laiks**

2 gadi.

### **6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi**

Uzglabāt temperatūrā līdz 25°C.

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā (blisteros) kopā ar inhalatoru, lai pasargātu no mitruma.

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

**6.5. Iepakojuma veids un saturs**

Al/Al blisteri. Pulveris inhalācijām cietās kapsulās: 60 kapsulas ar Aerolizer inhalatoru.

**6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai un citi norādījumi par rīkošanos**

Nav īpašu prasību.

**7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS**

Sandoz d.d.  
Verovškova 57  
SI-1000 Ljubljana  
Slovēnija

**8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)**

98-0742

**9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS / PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS**

Reģistrācijas datums: 1998. gada 11. novembris  
Pēdējās pārreģistrācijas datums: 2008. gada 24. oktobris

**10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS**

10/2022