

## ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

### 1. ΕΜΠΟΡΙΚΗ ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Formorep® Κόνις για εισπνοή σε ταινίες μιας δόσης (blister).

### 2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΟ ΣΥΣΤΑΤΙΚΟ

Κάθε ταινία μιας δόσης (blister) περιέχει 12mcg formoterol fumarate dihydrate (φουμαρική φορμοτερόλη διϋδρική).

### 3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Κόνις για εισπνοή σε δόσεις (blister μιας δόσης).

### 4. ΚΛΙΝΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

#### 4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Προφύλαξη και θεραπεία του βρογχόσπασμου σε ασθενείς με αναστρέψιμη αποφρακτική νόσο των αεροφόρων οδών, όπως βρογχικό άσθμα και χρόνια βρογχίτιδα, με ή χωρίς εμφύσημα. Προφύλαξη από βρογχόσπασμο, προκαλούμενο από εισπνεόμενα αλλεργιογόνα, ψυχρό αέρα ή άσκηση.

Επίσης για την ανακούφιση από τα συμπτώματα του βρογχόσπασμου σε ασθενείς με χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια.

#### 4.2 Δοσολογία και Τρόπος Χορήγησης

Για χρήση σε ενήλικες και παιδιά ηλικίας 6 ετών και άνω.

Το φάρμακο περιέχεται σε ταινίες μιας δόσης (blister) και λαμβάνεται με την εισπνευστική συσκευή *Elpenhaler*® που παρέχεται στην συσκευασία (βλ. παρ. 6.6).

Θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη ότι η εισπνευστική συσκευή για τη φορμοτερόλη είναι διαφορετική στα διάφορα φαρμακευτικά προϊόντα. Επομένως η μετάταξη των ασθενών από ένα φαρμακευτικό προϊόν σε ένα άλλο θα πρέπει να γίνεται με ιατρική παρακολούθηση.

Επειδή η βρογχοδιασταλτική δράση του Formorep® παραμένει σημαντική και μετά 12 ώρες από την εισπνοή, θεραπεία συντήρησης δύο φορές την ημέρα μπορεί στις περισσότερες περιπτώσεις να ελέγξει το βρογχόσπασμο, που έχει σχέση με χρόνιες καταστάσεις, τόσο κατά την ημέρα, όσο και κατά τη νύχτα.

#### ***Ενήλικες***

##### Αναστρέψιμη αποφρακτική νόσος των αεροφόρων οδών

Για τακτική θεραπεία συντήρησης, 1 – 2 blister (12 – 24mcg) δύο φορές την ημέρα.

Σε περίπτωση ανάγκης 1 – 2 blister, επί πλέον αυτών που απαιτούνται για θεραπεία συντήρησης, μπορεί να χρησιμοποιηθούν καθημερινά για την ανακούφιση από τα συμπτώματα. Όμως, εάν η ανάγκη για επιπλέον δόσεις είναι περισσότερο από περιστασιακή (π.χ. σε περισσότερες από δύο ημέρες την εβδομάδα), πρέπει να ζητηθεί ιατρική συμβουλή και να γίνει επανεκτίμηση της θεραπείας, καθόσον αυτό μπορεί να είναι ένδειξη επιδείνωσης της υποκείμενης κατάστασης.

##### Προφύλαξη κατά του βρογχόσπασμου που προκαλείται από άσκηση ή πριν από αναπόφευκτη έκθεση σε κάποιο γνωστό αλλεργιογόνο

Ένα blister (12mcg) πρέπει να εισπνέεται περίπου 15 λεπτά πριν. Σε ασθενείς με σοβαρό άσθμα, 2 blister (24mcg) μπορεί να είναι απαραίτητα.

##### Χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια

Για τακτική θεραπεία συντήρησης 1 – 2 blister (12 – 24 mcg) δύο φορές την ημέρα.

#### ***Παιδιά ηλικίας 6 ετών και άνω***

##### Αναστρέψιμη αποφρακτική νόσος των αεροφόρων οδών

Για τακτική θεραπεία συντήρησης, 1 blister (12mcg) δύο φορές την ημέρα.

Σε περίπτωση ανάγκης 1 – 2 blister, επί πλέον αυτών που απαιτούνται για θεραπεία συντήρησης, μπορεί να χρησιμοποιηθούν καθημερινά για την ανακούφιση από τα συμπτώματα. Όμως, εάν η ανάγκη για επιπλέον δόσεις είναι περισσότερο από περιστασιακή (π.χ. σε

περισσότερο από δύο ημέρες την εβδομάδα), πρέπει να ζητηθεί ιατρική συμβουλή και να γίνει επανεκτίμηση της θεραπείας, καθόσον αυτό μπορεί να είναι ένδειξη επιδείνωσης της υποκείμενης κατάστασης.

Προφύλαξη κατά του βρογχόσπασμου που προκαλείται από άσκηση ή πριν από αναπτόφευκτη έκθεση σε κάποιο γνωστό αλλεργιογόνο

Ένα blister (12mcg) πρέπει να εισπνέεται περίπου 15 λεπτά πριν.

Το Formopen® δεν συνιστάται σε παιδιά μικρότερα των 6 ετών.

### **4.3 Αντενδείξεις**

Υπερευαίσθησία σε οποιοδήποτε συστατικό του σκευάσματος.

### **4.4 Ιδιαίτερες Προειδοποιήσεις και Προφυλάξεις κατά τη Χρήση**

#### **Αντιφλεγμονώδης θεραπεία**

Γενικά ασθματικοί ασθενείς, που χρειάζονται τακτική θεραπεία με ένα  $\beta_2$ -αγωνιστή πρέπει να πάρουν επίσης τακτικές και επαρκείς δοσολογίες ενός εισπνεόμενου αντιφλεγμονώδους (π.χ. κορτικοστεροειδών ή/και σε παιδιά, sodium cromoglycate) ή από το στόμα κορτικοστεροειδών.

Όποτε συνταγογραφείται το Formopen®, πρέπει να γίνεται εκτίμηση των ασθενών για την επάρκεια της αντιφλεγμονώδους θεραπείας που παίρνουν. Πρέπει να συνιστάται στους ασθενείς να εξακολουθήσουν να παίρνουν την αντιφλεγμονώδη θεραπεία χωρίς αλλαγές μετά την έναρξη του Formopen®, ακόμη και εάν τα συμπτώματα βελτιωθούν. Εάν τα συμπτώματα επιμένουν ή εάν αυξάνει ο αριθμός των δόσεων του Formopen® που απαιτείται για τον έλεγχο των συμπτωμάτων, αυτό συνήθως είναι ένδειξη επιδείνωσης της υποκείμενης κατάστασης και απαιτεί επανεκτίμηση της θεραπείας του άσθματος από γιατρό.

#### **Συνυπάρχουσες παθήσεις**

Χρειάζεται ειδική φροντίδα και επίβλεψη, με ιδιαίτερη έμφαση στα δοσολογικά όρια σε ασθενείς που παίρνουν Formopen®, όταν μπορεί να υπάρχουν οι ακόλουθες καταστάσεις:

Ισχαιμική καρδιακή νόσος, σοβαρή καρδιακή ανεπάρκεια, ταχυαρρυθμίες, καρδιακές αρρυθμίες, ιδιαίτερα κολποκοιλιακός αποκλεισμός τρίτου βαθμού, μη αντιρροπούμενη καρδιακή ανεπάρκεια, ιδιοπαθής υποβαλβιδική αορτική στένωση, υπερτροφική αποφρακτική μυοκαρδιοπάθεια, ανεύρυσμα, σοβαρή υπέρταση, θυρεοτοξίκωση, φαιοχρωμοκύττωμα. Επίσης πρέπει να δίδεται προσοχή σε ασθενείς με επιμήκυνση του διαστήματος QT (QTc>0.44 δευτερόλεπτα) και σε ασθενείς στους οποίους χορηγούνται φάρμακα που επηρεάζουν το QTc διάστημα (βλ. παρ. 4.5). Η φορμοτερόλη από μόνη της μπορεί να προκαλέσει επιμήκυνση του QTc διαστήματος.

Λόγω της υπεργλυκαιμικής δράσης των  $\beta_2$ -διεγερτών, συνιστώνται επιπρόσθετοι έλεγχοι της γλυκόζης του αίματος σε διαβητικούς ασθενείς.

Δεν είναι γνωστή η επίδραση της μειωμένης ηπατικής ή νεφρικής λειτουργίας των υπερηλικών στη φαρμακοκινητική της φορμοτερόλης. Δεδομένου ότι η φορμοτερόλη μεταβολίζεται κυρίως στο ήπαρ, αναμένεται αύξηση της βιοδιαθεσιμότητας σε ασθενείς με σοβαρή κίρρωση του ήπατος.

#### **Υποκαλιαιμία**

Δυνητικά σοβαρή υποκαλιαιμία μπορεί να είναι αποτέλεσμα θεραπείας με  $\beta_2$ -αγωνιστές. Συνιστάται ιδιαίτερη προσοχή σε σοβαρό άσθμα, επειδή αυτή η επίδραση μπορεί να ενισχυθεί από υποξία και ταυτόχρονη θεραπεία (βλ. παρ. 4.5). Συνιστάται ο έλεγχος των επιπέδων καλίου στον ορό σε αυτές τις καταστάσεις.

#### **Παράδοξος βρογχόσπασμος**

Όπως συμβαίνει και με άλλες θεραπείες με εισπνοή, πρέπει να έχει κανείς υπόψη του τη δυνατότητα παράδοξου βρογχόσπασμου. Εάν εμφανισθεί, πρέπει να σταματήσει αμέσως η χορήγηση του ιδιοσκευάσματος και να υποκατασταθεί με εναλλακτική θεραπεία.

#### **4.5 Αλληλεπιδράσεις με Άλλα Φάρμακα και Άλλες Μορφές Αλληλεπίδρασης**

Φάρμακα όπως η κινιδίνη, δισοπυραμίδη, προκαϊναμίδη, φαινοθειαζίνες, αντιισταμινικά, αναστολείς της μονο-αμινο-οξειδάσης και τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά μπορεί να συσχετισθούν με επιμήκυνση του διαστήματος QT και αυξημένο κίνδυνο κοιλιακών αρρυθμιών (βλ. παρ. 4.4).

Ταυτόχρονη χορήγηση άλλων συμπαθομιμητικών παραγόντων μπορεί να ενισχύσει τις ανεπιθύμητες ενέργειες του Formopen®.

Η χορήγηση Formopen® σε ασθενείς που υποβάλλονται σε θεραπεία με αναστολείς της μονο-αμινο-οξειδάσης ή τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά πρέπει να γίνεται με προσοχή, επειδή μπορεί να ενισχυθεί η δράση των β<sub>2</sub>-αδρενεργικών διεγερτών στο καρδιαγγειακό σύστημα.

Ταυτόχρονη θεραπεία με αναστολείς της μονο-αμινο-οξειδάσης ή παράγοντες με παρόμοιες ιδιότητες, όπως η φουραζολιδόνη και η προκαρβαζίνη, μπορεί να προκαλέσει υπερτασική αντίδραση.

Υπάρχει αυξημένος κίνδυνος εμφάνισης αρρυθμιών σε ασθενείς που υποβάλλονται ταυτόχρονα σε αναισθησία με αλογονωμένους υδρογονάνθρακες.

Η ταυτόχρονη θεραπεία με παράγωγα ξανθινών, στεροειδή ή διουρητικά μπορεί να ενισχύσει την υποκαλιαιμική δράση των β<sub>2</sub>-αγωνιστών. Η υποκαλιαιμία μπορεί να αυξήσει την τάση για καρδιακές αρρυθμίες σε ασθενείς που υποβάλλονται σε θεραπεία με δακτυλίτιδα (βλ. παρ. 4.4).

Οι β-αδρενεργικοί αναστολείς μπορεί να εξασθενήσουν ή να ανταγωνισθούν τη δράση του Formopen®. Έτσι το Formopen® δεν πρέπει να χορηγείται μαζί με β-αδρενεργικούς αναστολείς (περιλαμβανόμενων των οφθαλμικών σταγόνων), εκτός εάν υπάρχουν επιβεβλημένοι λόγοι για τη χρήση τους.

Η L-Dopa, η L-θυροξίνη, η οκυτοκίνη και η αλκοόλη μπορεί να επηρεάσουν δυσμενώς την καρδιακή ανοχή έναντι των β<sub>2</sub>-διεγερτών.

#### **4.6 Κύηση και Γαλουχία**

##### **Χρήση κατά την κύηση**

Δεν έχει επιβεβαιωθεί ακόμη η ασφάλεια του Formopen® κατά την κύηση. Η χρήση του πρέπει να αποφεύγεται κατά την κύηση, ιδιαίτερα κατά το 1<sup>ο</sup> τρίμηνο, εκτός εάν δεν υπάρχει ασφαλέστερη εναλλακτική λύση. Όπως συμβαίνει με άλλους β<sub>2</sub>-αδρενεργικούς διεγέρτες, η φορμότερόλη μπορεί να αναστείλει τον τοκετό, λόγω χαλαρωτικής ενέργειας στους λείους μύες της μήτρας.

##### **Χρήση κατά την γαλουχία**

Δεν έχει επιβεβαιωθεί ακόμη η ασφάλεια του Formopen® κατά το θηλασμό. Δεν είναι γνωστό εάν η φορμότερόλη περνά στο ανθρώπινο μητρικό γάλα. Η ουσία ανιχνεύθηκε στο γάλα αρουραίων που θηλάζαν. Οι μητέρες που παίρνουν Formopen® δεν πρέπει να θηλάζουν.

#### **4.7 Επίδραση στην Ικανότητα Οδήγησης και Χειρισμού Μηχανημάτων**

Καμμία γνωστή.

#### **4.8 Ανεπιθύμητες Ενέργειες**

##### *Μυοσκελετικό σύστημα*

Περιστασιακά: Τρόμος.

Σπάνια: Μυϊκές κράμπες, μυαλγία.

##### *Καρδιαγγειακό σύστημα*

Περιστασιακά: Αίσθημα παλμών.

Σπάνια: Ταχυκαρδία.

##### *Κεντρικό Νευρικό σύστημα*

Περιστασιακά: Κεφαλαλγία.

Σπάνια: Ανησυχία, ζάλη, άγχος, νευρικήτητα, αϋπνία.

### *Αναπνευστικό σύστημα*

Σπάνια: Επιδεινούμενος βρογχόσπασμος.

### Τοπικός ερεθισμός

Σπάνια: Στοματοφαρυγγικός ερεθισμός.

### *Άλλα*

Μεμονωμένα περιστατικά: Αντιδράσεις υπερευαισθησίας, όπως σοβαρή υπόταση, κνίδωση, αγγειοοίδημα, κνησμός, εξάνθημα. Περιφερικό οίδημα, μεταβολή της γεύσης, ναυτία, ερεθισμός επιπεφυκώτων, οίδημα βλεφάρων.

## **4.9 Υπερδοσολογία**

### **Συμπτώματα**

Υπερδοσολογία Formopen® είναι πιθανόν να οδηγήσει σε ενέργειες που είναι τυπικές των β<sub>2</sub>-αδρενεργικών διεγερτών: Ναυτία, έμετος, πονοκέφαλος, τρόμος, υπνηλία, αίσθημα παλμών, ταχυκαρδία, κοιλιακές αρρυθμίες, μεταβολική οξέωση, υποκαλιαιμία, υπεργλυκαιμία.

### **Αντιμετώπιση**

Ενδείκνυται υποστηρικτική και συμπτωματική θεραπεία. Τα σοβαρά περιστατικά πρέπει να νοσηλεύονται στο νοσοκομείο. Ενδεχομένως να απαιτηθεί η χρήση καρδιοεκλεκτικών β-αναστολέων, αλλά μόνο με εξαιρετική προσοχή, επειδή η χρήση φαρμακευτικής αγωγής με β-αδρενεργικούς αναστολείς μπορεί να προκαλέσει βρογχόσπασμο.

Τηλ. Κέντρου Δηλητηριάσεων Αθηνών : (210) 7793777.

## **5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ**

### **Κωδικός ATC: R03AC13**

### **5.1 Φαρμακοδυναμικές Ιδιότητες**

Η φορμοτερόλη είναι ένας ισχυρός εκλεκτικός β<sub>2</sub>-αδρενεργικός διεγέρτης. Ασκει βρογχοδιασταλτική δράση σε ασθενείς με ανατάξιμη απόφραξη των αεροφόρων οδών. Η δράση αρχίζει γρήγορα (μέσα σε 1 – 3 λεπτά) και παραμένει σημαντική 12 ώρες μετά την εισπνοή. Σε θεραπευτικές δόσεις οι καρδιαγγειακές επιδράσεις είναι ελάχιστες και συμβαίνουν μόνο περιστασιακά.

Η φορμοτερόλη αναστέλλει την απελευθέρωση της ισταμίνης και των λευκοτριενών από τους ευαισθητοποιημένους βρόγχους του ανθρώπου. Σε πειράματα σε ζώα έχουν παρατηρηθεί μερικές αντιφλεγμονώδεις ιδιότητες όπως αναστολή του οιδήματος και της άθροισης των φλεγμονωδών κυττάρων.

Στον άνθρωπο το Formopen® έχει αποδειχθεί αποτελεσματικό στην προφύλαξη από το βρογχόσπασμο που προκαλείται από εισπνεόμενα αλλεργιογόνα, άσκηση, ψυχρό αέρα, ισταμίνη ή μεταχολίνη.

Η φορμοτερόλη που χορηγείται σε δόσεις 12 mcg δύο φορές την ημέρα και 24 mcg δύο φορές την ημέρα, φάνηκε αντικειμενικά να παρέχει γρήγορη έναρξη της βρογχοδιασταλτικής δράσης, σε ασθενείς με σταθερή χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια που διατηρήθηκε για τουλάχιστον 12 ώρες και η οποία συνοδεύτηκε με σημαντικό όφελος στον όρο ποιότητα ζωής (QoL), χρησιμοποιώντας το Respiratory Questionnaire, κατά Saint George.

### **5.2 Φαρμακοκινητικές Ιδιότητες**

#### **Απορρόφηση**

Όπως αναφέρθηκε για άλλα εισπνεόμενα φάρμακα, είναι πιθανόν το 90% περίπου της φορμοτερόλης που χορηγείται από μια εισπνευστική συσκευή, να καταπωθεί και μετά να απορροφηθεί από το γαστρεντερικό σωλήνα. Αυτό σημαίνει ότι τα φαρμακοκινητικά χαρακτηριστικά της από το στόμα μορφής, κατά μεγάλο μέρος ισχύουν επίσης και για τη σκόνη

για εισπνοές.

Από το στόμα δοσολογίες μέχρι 300mcg φουμαρικής φορμοτερόλης απορροφώνται αμέσως από το γαστρεντερικό σωλήνα. Μέγιστες συγκεντρώσεις στο πλάσμα της αναλλοίωτης ουσίας επιτυγχάνονται σε 0.5 – 1 ώρα μετά τη χορήγηση. Μια από το στόμα δόση 80mcg απορροφάται κατά 65% ή περισσότερο.

Η φαρμακοκινητική της φορμοτερόλης εμφανίζεται γραμμική στο φάσμα των από το στόμα δόσεων που ερευνήθηκαν δηλ. 20 – 300mcg. Επαναλαμβανόμενη από το στόμα χορήγηση 40 -160mcg την ημέρα δεν οδηγεί σε σημαντική άθροιση του φαρμάκου.

Μετά από εισπνοή θεραπευτικών δόσεων, δεν είναι δυνατόν ν' ανιχνευθεί η φορμοτερόλη στο πλάσμα με τη χρήση των πρώιμων διαθέσιμων αναλυτικών μεθόδων. Η ανάλυση των τιμών απέκκρισης από τα ούρα υποδηλώνει ότι η εισπνεόμενη φορμοτερόλη απορροφάται γρήγορα. Η μέγιστη τιμή απέκκρισης μετά από χορήγηση 12 – 96mcg επιτυγχάνεται μέσα σε 1 – 2 ώρες από την εισπνοή.

Σε δόση υψηλότερη από την θεραπευτική (120mcg απλή δόση), το μέγιστο της συγκεντρώσεως (266pmol/L) παρατηρήθηκε στα 5 λεπτά μετά την εισπνοή. Οι ασθενείς με χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια (COPD) στους οποίους χορηγήθηκε για 12 εβδομάδες φουμαρική φορμοτερόλη 12 με 24mcg, δύο φορές την ημέρα, οι συγκεντρώσεις του πλάσματος της φορμοτερόλης κυμάνθηκαν μεταξύ 11.5 και 25.7 pmol/L και 23.3 και 50.3 pmol/L αντίστοιχα στα 10 λεπτά, 2 ώρες και 6 ώρες μετά την εισπνοή.

Αθροιστική απέκκριση φορμοτερόλης από τα ούρα μετά από χορήγηση της σκόνης για εισπνοές (12 – 24mcg) και δύο διαφορετικών μορφών αερολύματος (12 – 96mcg) έδειξαν το διαθέσιμο ποσό φορμοτερόλης στην κυκλοφορία να αυξάνει σε αναλογία με τη δόση.

#### **Κατανομή**

Η δέσμευση φορμοτερόλης με τις πρωτεΐνες του πλάσματος είναι 61 – 64% (34% πρωταρχικά με τη λευκωματίνη). Δεν υπάρχει κορεσμός στα σημεία δέσμευσης στο φάσμα συγκέντρωσης που επιτυγχάνεται σε θεραπευτικές δοσολογίες.

#### **Βιομετατροπή**

Η φορμοτερόλη αποβάλλεται πρωταρχικά με μεταβολισμό, η δε άμεση γλυκουρονοποίηση είναι η κύρια οδός βιομετατροπής. Η Ο-απομεθυλίωση ακολουθούμενη από γλυκουρονιδίωση είναι μια άλλη οδός.

#### **Αποβολή**

Η αποβολή της φορμοτερόλης από την κυκλοφορία φαίνεται να είναι πολυφασική. Η εμφανής ημιζωή εξαρτάται από το χρονικό διάστημα που μελετάται. Με βάση τις συγκεντρώσεις στο πλάσμα ή στο αίμα μέχρι 6, 8 ή 12 ώρες μετά τη χορήγηση από το στόμα, προσδιορίστηκε μια ημιζωή αποβολής περίπου 2 -3 ωρών. Από τιμές απέκκρισης από τα ούρα μεταξύ 3 και 16 ωρών μετά την εισπνοή, υπολογίστηκε ημιζωή περίπου 5 ωρών.

Το φάρμακο και οι μεταβολίτες του αποβάλλονται εντελώς από τον οργανισμό. Περίπου τα δύο τρίτα μιας δόσης από το στόμα εμφανίζονται στα ούρα και το ένα τρίτο στα κόπρανα. Μετά από εισπνοή περίπου το 6 - 9% της δόσης κατά μ.ο. απεκκρίνεται αναλλοίωτο από τα ούρα. Η νεφρική κάθαρση της φορμοτερόλης είναι 150mL/min.

### **5.3 Προκλινικά Στοιχεία για την Ασφάλεια**

#### **Μεταλλαξιogenese**

Έγιναν έλεγχοι μεταλλαξιogenese που καλύπτουν ευρύ φάσμα πειραματικών τελικών σημείων. Δεν βρέθηκαν γονοτοξικές επιδράσεις σε κανέναν από τους in vitro ή in vivo ελέγχους που έγιναν.

#### **Καρκινογένεση**

Μελέτες δύο ετών σε αρουραίους και ποντικούς δεν έδειξαν καρκινογόνο ιδιότητα.

Άρρενες ποντικοί που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με πολύ υψηλά δοσολογικά επίπεδα, εμφάνισαν μια ελαφρά υψηλότερη συχνότητα καλοήθων επινεφριδικών υποκαπικών κυτταρικών όγκων, που θεωρούνται ότι αντανακλούν μεταβολές στη φυσιολογική διαδικασία γήρανσης.

Δύο μελέτες σε αρουραίους, που κάλυψαν διαφορετικά δοσολογικά φάσματα, έδειξαν αύξηση στα μεσωθηκικά λειομύματα. Αυτά τα καλοήθη νεοπλάσματα σχετίζονται τυπικά με

μακροχρόνια θεραπεία αρουραίων με υψηλές δόσεις β<sub>2</sub>-αδρενεργικών φαρμάκων. Αυξημένες συχνότητες ωθηκικών κύστεων και καλοήθων θυλακιωμάτων / θηκωμάτων παρατηρήθηκαν επίσης. Οι β-αγωνιστές είναι γνωστό ότι επιδρούν στις ωθήκες των αρουραίων, κατά τρόπο που είναι πιθανόν ειδικός για τα τρωκτικά. Ορισμένοι άλλοι τύποι όγκων, που παρατηρήθηκαν στην πρώτη μελέτη, στην οποία έγινε χρήση υψηλότερων δόσεων, ήταν μέσα στις συναντώμενες στον πληθυσμό των μαρτύρων συχνότητες και δεν παρατηρήθηκαν στο πείραμα των χαμηλότερων δόσεων.

Καμία από τις συχνότητες των όγκων δεν αυξήθηκε σε στατιστικά σημαντικό βαθμό στη χαμηλότερη δοσολογία της δεύτερης μελέτης, μια δοσολογία που οδηγεί σε συστηματική έκθεση 10 φορές υψηλότερη από αυτήν που αναμένεται από τη μέγιστη συνιστώμενη δοσολογία φορμοτερόλης.

Με βάση αυτά τα ευρήματα και την απουσία μεταλλαξιογόνου ιδιότητας, συμπεραίνεται ότι η χρήση φορμοτερόλης σε θεραπευτικές δόσεις δεν παρουσιάζει καρκινογόνο κίνδυνο.

#### **Τοξικότητα κατά την αναπαραγωγή**

Πειράματα σε ζώα δεν έδειξαν τερατογόνες επιδράσεις. Μετά από χορήγηση από το στόμα, η φορμοτερόλη απεκκρίθηκε στο γάλα αρουραίων που θήλαζαν.

### **6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ**

#### **6.1 Κατάλογος Εκδόχων**

Lactose monohydrate.

#### **6.2 Ασυμβατότητες**

Καμία γνωστή.

#### **6.3 Διάρκεια Ζωής**

24 μήνες.

#### **6.4 Ιδιαίτερες Προφυλάξεις κατά την Φύλαξη του Προϊόντος**

Προστατέψτε το από ζέστη και υγρασία (φυλάξτε το σε θερμοκρασία κάτω των 25°C).

Επιβάλλεται η φύλαξη όλων των φαρμάκων μακριά από τα παιδιά.

#### **6.5 Φύση και Συστατικά του Περιέκτη**

Κουτί που περιέχει 1 πλαστική εισπνευστική συσκευή *Elpenhaler*<sup>®</sup> με 30 blister alu-alu μιας δόσης και 1 εφεδρική πλαστική θήκη με 30 επιπλέον blisters alu-alu μιας δόσης.

#### **6.6 Οδηγίες Χρήσης/Χειρισμού**

Για την εξασφάλιση της ορθής χορήγησης του φαρμάκου, πρέπει ο γιατρός ή άλλο υγειονομικό προσωπικό να δείχνουν στον ασθενή πώς να χρησιμοποιήσει την εισπνευστική συσκευή.

### **7. ΕΠΩΝΥΜΙΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΤΟΥ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

ELPEN ΑΕ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ ΒΙΟΜΗΧΑΝΙΑ

Λεωφόρος Μαραθώνος 95, 19009 Πικέρμι Αττικής, Τηλ: 210 6039326-9.

### **8. ΑΡΙΘΜΟΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

61455/5-10-2006.

### **9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

5-10-2006.

### **10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΤΕΛΕΥΤΑΙΑΣ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ**

29-11-2007.