

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Edufil 12 μg Κόνις για εισπνοή (σκληρό καψάκιο)

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε καψάκιο σκληρό περιέχει 12μg φουμαρική φορμοτερόλη.

Έκδοχο με γνωστή δράση

Κάθε καψάκιο σκληρό περιέχει 23,98 mg μονοϋδρική λακτόζη.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Κόνις για εισπνοή (σκληρό καψάκιο).

Καψάκιο από διαφανή ζελατίνα, η οποία περιέχει λευκή σκόνη που ρέει εύκολα.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

- Προφύλαξη και θεραπεία του βρογχοσπασμού σε ασθενείς με αναστρέψιμη αποφρακτική νόσο των αεροφόρων οδών, όπως βρογχικό άσθμα και χρόνια βρογχίτιδα, με ή χωρίς εμφύσημα.
- Προφύλαξη από βρογχοσπασμό 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 δια εισπνοής σε ενήλικες και παιδιά ηλικίας 5 ετών και άνω.

Το Edufil, κόνις για εισπνοή (σκληρά καψάκια) πρέπει να χορηγείται μόνο μέσω του εισπνευστήρα, που παρέχεται στη συσκευασία.

Για να διασφαλιστεί η σωστή χορήγηση του φαρμάκου, θα πρέπει ο γιατρός ή άλλος επαγγελματίας υγείας να ακολουθεί τα παρακάτω:

- Να δείξει στον ασθενή πως να χρησιμοποιεί την συσκευή.
- Το καψάκιο να χορηγείται μόνο μέσω συσκευής.
- Να εξηγήσει στον ασθενή ότι τα καψάκια είναι μόνο για εισπνοή και δεν πρέπει να καταπίνονται (βλ. παράγραφο 4.4 Ιδιαίτερες προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη

χρήση).

Λεπτομερείς οδηγίες χρήσης περιέχονται στο Φύλλο Οδηγιών για τον Χρήστη.

Είναι σημαντικό για τον ασθενή να καταλάβει ότι το καψάκιο ζελατίνης μπορεί να τεμαχιστεί κατά την χρήση και μικρά κομματάκια ζελατίνης να φτάσουν στο στόμα ή στο λαιμό μετά την εισπνοή. Η περίπτωση να συμβεί αυτό είναι πολύ μικρή, παρόλα αυτά το καψάκιο δεν πρέπει να τρυπιέται μέσω της συσκευής περισσότερες από μία φορές. Το καψάκιο είναι φτιαγμένο από βρώσιμο υλικό και δεν είναι επιβλαβής η κατάποση του.

Τα καψάκια θα πρέπει να αφαιρούνται από τη συσκευασία του blister **μόνο ακριβώς πριν** την χρήση τους.

Το καψάκιο είναι μόνο για εισπνοή.

Ενήλικες

Αναστρέψιμη αποφρακτική νόσος των αεροφόρων οδών

Για τακτική θεραπεία συντήρησης, 1-2 καψάκια (12-24 μg) δύο φορές την ημέρα. Το Edufil ενδείκνυται ως επιπρόσθετη θεραπεία στα εισπνεόμενα κορτικοστεροειδή.

Η μέγιστη συνιστώμενη δόση συντήρησης είναι 48 μg την ημέρα.

Σε περίπτωση ανάγκης 1-2 καψάκια, επί πλέον αυτών που απαιτούνται για θεραπεία συντήρησης, μπορεί να χρησιμοποιηθούν καθημερινά για την ανακούφιση από τα συνηθισμένα συμπτώματα, υπό τον όρο ότι η συνιστώμενη μέγιστη ημερήσια δόση των 48μg δεν θα ξεπερασθεί.

Όμως, εάν η ανάγκη για επί πλέον 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.

Το Edufil δεν ενδείκνυται για άμεση ανακούφιση των οξέων συμπτωμάτων της κρίσης άσθματος. Στην περίπτωση οξείας κρίσης, θα πρέπει να χρησιμοποιηθεί ένας βραχείας δράσης β2-αγωνιστής (βλ. παράγραφο 4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση).

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

Ένα καψάκιο (12μg) πρέπει να εισπνέεται περίπου 15 λεπτά πριν την άσκηση ή την έκθεση. Σε ασθενείς με ιστορικό σοβαρού βρογχόσπασμου, 2 καψάκια (24μg) μπορεί να είναι απαραίτητα για προφύλαξη.

Σε ασθενείς με επίμονο άσθμα, η χρήση του Edufil για την πρόληψη του βρογχόσπασμου που προκαλείται από άσκηση ή πριν την έκθεση σε ένα γνωστό αναπόφευκτο αλλεργιογόνο μπορεί να ενδείκνυται κλινικά, αλλά η θεραπεία του άσθματος ενδείκνυται επίσης να περιλαμβάνει ένα κορτικοστεροειδές.

Χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια

Για τακτική θεραπεία συντήρησης, 1-2 καψάκια (12-24μg) δύο φορές την ημέρα.

Παιδιά ηλικίας 5 ετών και άνω:

Άσθμα

Για τακτική θεραπεία συντήρησης, 1 καψάκιο (12μg) δύο φορές την ημέρα. Το Eudafil ενδείκνυται ως επιπρόσθετη θεραπεία στα εισπνεόμενα κορτικοστεροειδή.

Για παιδιά ηλικίας 5-12 ετών, συνιστάται η θεραπεία με προϊόν που περιέχει συνδυασμό ενός εισπνεόμενου κορτικοστεροειδούς και ενός μακράς διάρκειας β2- αγωνιστή (LABA), εκτός από την περίπτωση που απαιτείται ξεχωριστή αγωγή με εισπνεόμενο κορτικοστεροειδές και μακράς δράσης β2-αγωνιστή (βλ. Παράγραφο 4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση).

Η μέγιστη συνιστώμενη δόση είναι 24 μg την ημέρα.

Το Eudafil δεν ενδείκνυται για άμεση ανακούφιση των οξέων συμπτωμάτων της κρίσης του άσθματος.

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

Ένα καψάκιο (12μg) πρέπει να εισπνέεται περίπου 15 λεπτά πριν την άσκηση ή την έκθεση. Σε ασθενείς με επίμονο άσθμα, η χρήση του Eudafil για την πρόληψη του βρογχόσπασμου που προκαλείται από άσκηση ή πριν την έκθεση σε ένα γνωστό αναπόφευκτο αλλεργιογόνο μπορεί να ενδείκνυται κλινικά, αλλά η θεραπεία του άσθματος πρέπει επίσης να περιλαμβάνει ένα κορτικοστεροειδές.

Το Eudafil δεν συνιστάται σε παιδιά μικρότερα των 5 ετών.

Για ενήλικες και παιδιά ηλικίας 5 ετών και άνω

Επειδή η βρογχοδιασταλτική δράση του Eudafil 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.

Ειδικοί πληθυσμοί

Νεφρική ανεπάρκεια

Η φορμοτερόλη δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια.

Ηπατική ανεπάρκεια

Η φορμοτερόλη δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς με ηπατική ανεπάρκεια

Ηλικιωμένοι (μεγαλύτεροι των 65 ετών)

Η φαρμακοκινητική της φορμοτερόλης δεν έχει μελετηθεί σε πληθυσμό ηλικιωμένων. Τα διαθέσιμα δεδομένα από τις κλινικές δοκιμές σε ηλικιωμένους ασθενείς, έδειξαν ότι δεν απαιτείται δόση διαφορετική από αυτή των ενηλίκων.

4.3 Αντενδείξεις

Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Σχετιζόμενοι με το άσθμα θάνατοι

Η φορμοτερόλη, το δραστικό συστατικό του Eudofil, ανήκει στην κατηγορία των μακράς δράσης β2-αδρενεργικών αγωνιστών. Σε μια μελέτη με σαλμετερόλη, έναν διαφορετικό μακράς διάρκειας β2-αγωνιστή, παρατηρήθηκε υψηλότερος δείκτης θανάτου λόγω άσθματος σε ασθενείς σε θεραπεία με σαλμετερόλη (13/13176) από ότι στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου (3/13179). Δεν έχει διεξαχθεί μελέτη ικανή να καθορίσει εάν ο δείκτης των σχετιζομένων με το άσθμα θανάτων αυξάνεται με τη φορμοτερόλη.

Η φορμοτερόλη δεν πρέπει να χρησιμοποιείται (και δεν επαρκεί) σαν πρώτη θεραπεία για το άσθμα.

Συνιστώμενη δόση

Η δόση του Eudofil θα πρέπει να εξατομικεύεται σύμφωνα με τις ανάγκες του ασθενή και θα πρέπει να είναι η μικρότερη δυνατή δόση που μπορεί να ικανοποιήσει τους στόχους της θεραπείας. Δεν πρέπει να αυξάνεται πάνω από την μέγιστη συνιστώμενη δόση (βλ. παράγραφο 4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης).

Δεν θα πρέπει να υπερβαίνεται η μέγιστη ημερήσια δόση. Δεν έχει αποδειχθεί η μακροχρόνια ασφάλεια της τακτικής θεραπείας στις υψηλές δόσεις των 36 μικρογραμμαρίων την ημέρα σε ενήλικες με άσθμα, των 18 μικρογραμμαρίων την ημέρα σε παιδιά με άσθμα και 18 μικρογραμμαρίων την ημέρα σε ασθενείς με ΧΑΠ.

Ανάγκη για συγχορήγηση αντιφλεγμονώδους θεραπείας στο άσθμα

Οι ασθενείς με άσθμα στους οποίους απαιτείται θεραπεία με μακράς διάρκειας β2-αγωνιστές, θα πρέπει να λαμβάνουν τη βέλτιστη συντήρηση αντιφλεγμονώδους θεραπείας με κορτικοστεροειδή. Οι ασθενείς πρέπει να ενημερώνονται να συνεχίζουν να λαμβάνουν την αντιφλεγμονώδη θεραπεία τους μετά την εισαγωγή της φορμοτερόλης ακόμα και όταν τα συμπτώματα τους μειώνονται. Εάν τα συμπτώματα επιμένουν ή η θεραπεία με β2-αγωνιστές θα πρέπει να αυξηθεί, τότε είναι ένδειξη επιδείνωσης της υποκείμενης κατάστασης και απαιτείται επανεκτίμηση της θεραπείας συντήρησης.

Τα παιδιά ηλικίας μέχρι 5 ετών δεν πρέπει να λαμβάνουν θεραπεία με φορμοτερόλη, καθώς δεν υπάρχει επαρκής εμπειρία για αυτή την ομάδα ασθενών.

Το Eudofil δεν πρέπει να χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με κάποιο άλλο LABA. Όποτε συνταγογραφείται το Eudofil, 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 Eudofil, ακόμα και εάν τα συμπτώματα βελτιωθούν.

Όταν βελτιωθούν τα συμπτώματα, πρέπει να ληφθεί μέριμνα για την προοδευτική μείωση της δόσεως του Eudofil. Η τακτική παρακολούθηση των ασθενών καθώς μειώνεται η δόση είναι σημαντική. Πρέπει να χρησιμοποιείται η μικρότερη δυνατή δραστική δόση.

Επιδείνωση άσθματος

Παρόλο που η φορμοτερόλη μπορεί να εισαχθεί ως συμπληρωματική θεραπεία, όταν τα εισπνεόμενα κορτικοστεροειδή δεν παρέχουν επαρκή έλεγχο των συμπτωμάτων του άσθματος, οι ασθενείς δεν θα πρέπει να ξεκινάνε φορμοτερόλη κατά τη διάρκεια οξείας σοβαρής παρόξυνσης άσθματος ή αν έχουν σημαντική επιδείνωση ή οξεία επιδείνωση άσθματος. Σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες που σχετίζονται με το άσθμα και τις παροξύνσεις μπορούν να εμφανιστούν κατά τη θεραπεία με φορμοτερόλη. Οι ασθενείς θα πρέπει να συνεχίσουν τη θεραπεία, αλλά να αναζητήσουν την ιατρική συμβουλή εάν τα συμπτώματα του άσθματος παραμένουν ανεξέλεγκτα ή επιδεινώνονται μετά την έναρξη της φορμοτερόλης. Μόλις ελεγχθούν τα συμπτώματα του άσθματος, πρέπει να εξεταστεί η σταδιακή μείωση της δόσης της φορμοτερόλης. Καθώς η θεραπεία ελαττώνεται, είναι σημαντική η τακτική επανεξέταση των ασθενών. Θα πρέπει να χρησιμοποιείται η χαμηλότερη αποτελεσματική δόση φορμοτερόλης.

Κλινικές μελέτες με φορμοτερόλη έδειξαν υψηλότερη συχνότητα επιδείνωσης σοβαρού

άσθματος σε ασθενείς που λαμβάνουν φορμοτερόλη από ότι σε αυτούς που ελάμβαναν εικονικό φάρμακο, ειδικά σε ασθενείς ηλικίας 5-12 ετών (βλ. παράγραφο 4.8 Ανεπιθύμητες Ενέργειες). Αυτές οι μελέτες δεν επιτρέπουν τον ακριβή προσδιορισμό των διαφορών στον ρυθμό επιδείνωσης του σοβαρού άσθματος μεταξύ των ομάδων θεραπείας.

Εάν τα συμπτώματα επιμένουν ή εάν αυξάνει ο αριθμός των δόσεων του Eudofil, που απαιτείται για τον έλεγχο των συμπτωμάτων, αυτό συνήθως είναι ένδειξη επιδείνωσης της υποκείμενης κατάστασης και απαιτεί μία επανεκτίμηση της θεραπείας του άσθματος από γιατρό.

Δεν ενδείκνυται η έναρξη θεραπείας με Eudofil κατά την οξεία κρίση του άσθματος.

Το Eudofil δεν πρέπει να χρησιμοποιείται για την ανακούφιση των οξέων συμπτωμάτων του άσθματος. Στην περίπτωση της οξείας κρίσης, θα πρέπει να χρησιμοποιείται ένας βραχείας δράσης β2-αγωνιστής. Οι ασθενείς πρέπει να ενημερώνονται για την ανάγκη αναζήτησης άμεσης ιατρικής αντιμετώπισης εάν το άσθμα τους επιδεινωθεί ξαφνικά.

Η συχνή ανάγκη για φαρμακευτική αγωγή (δηλ. προφυλακτική θεραπεία π.χ. κορτικοστεροειδή και μακράς δράσης β2-αγωνιστές) για την πρόληψη του βρογχόσπασμου προκαλούμενου από άσκηση, αρκετές φορές την εβδομάδα, παρά την επαρκή θεραπεία συντήρησης, μπορεί να είναι ένδειξη μη ικανοποιητικού ελέγχου του άσθματος και αυτό σημαίνει επαναξιολόγηση της θεραπείας του άσθματος και αξιολόγηση της συμμόρφωσης.

Συνυπάρχουσες παθήσεις

Απαιτείται προσοχή κατά τη θεραπεία ασθενών με θυρεοτοξίκωση, φαιοχρωμοκύττωμα, υπερτροφική αποφρακτική μυοκαρδιοπάθεια, υποβαλβιδική αορτική στένωση, σοβαρή υπέρταση, ανεύρυσμα, ή άλλες σοβαρές καρδιαγγειακές διαταραχές, όπως η ισχαιμική καρδιοπάθεια, ταχυαρρυθμίες, ιδιαίτερα κολποκοιλιακός αποκλεισμός τρίτου βαθμού, ή σοβαρή καρδιακή ανεπάρκεια.

Η φορμοτερόλη μπορεί να προκαλέσει επιμήκυνση του QTc διαστήματος. Απαιτείται προσοχή κατά τη θεραπεία ασθενών με επιμήκυνση του διαστήματος QTc και σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με φάρμακα που επηρεάζουν το QTc διάστημα (βλ. 4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης).

Λόγω της υπεργλυκαιμικής δράσης των β2- διεγερτών, συνιστώνται επιπρόσθετοι έλεγχοι της γλυκόζης του αίματος σε διαβητικούς ασθενείς.

Υποκαλιαμία

Πιθανή σοβαρή υποκαλιαμία, μπορεί να προκληθεί από τη θεραπεία με β2 -αγωνιστή. Συνιστάται ιδιαίτερη προσοχή σε οξύ σοβαρό άσθμα, καθώς ο σχετιζόμενος κίνδυνος μπορεί να αυξηθεί λόγω υποξίας. Η υποκαλιαιμική δράση μπορεί να ενισχυθεί με την ταυτόχρονη θεραπεία με παράγωγα ξανθίνης, στεροειδή και διουρητικά. Επομένως θα πρέπει να παρακολουθούνται τα επίπεδα καλίου στον ορό.

Παράδοξος βρογχοσπασμός

Όπως και με άλλες θεραπείες με εισπνοή, πρέπει να έχει κανείς υπόψη του τη δυνατότητα παράδοξου βρογχοσπασμού. Εάν εμφανισθεί, πρέπει να σταματήσει αμέσως η χορήγηση του ιδιοσκεύασματος και να υποκατασταθεί με άλλη θεραπευτική αγωγή (βλ. παρ. 4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες)..

Το Eudofil περιέχει λακτόζη

Το Eudofil καψάκιο περιέχει λακτόζη. Οι ασθενείς με σπάνια κληρονομικά προβλήματα δυσανεξίας στη γαλακτόζη, πλήρη ανεπάρκεια λακτάσης ή κακή απορρόφηση γλυκόζης-γαλακτόζης δεν πρέπει να πάρουν αυτό το φάρμακο.

Λανθασμένος τρόπος χορήγησης

Έχουν αναφερθεί περιστατικά ασθενών που έχουν από λάθος καταπιεί καψάκια φορμοτερόλης

αντί να τα τοποθετήσουν στην συσκευή εισπνοών. Η πλειονότητα των περιστατικών αυτών δεν έχει συσχετιστεί με ανεπιθύμητες ενέργειες. Οι επαγγελματίες υγείας θα πρέπει να συμβουλεύουν τους ασθενείς για την σωστή χρήση του **Edufil** (βλ. παράγραφο 4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης). Εάν ο ασθενής που του συνταγογραφήθηκε το **Edufil** δεν αισθάνεται αναπνευστική βελτίωση, ο επαγγελματίας υγείας θα πρέπει να ελέγξει πώς αυτός χρησιμοποιεί το **Edufil**.

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες ρφές αλληλεπίδρασης

Δεν έχουν πραγματοποιηθεί ειδικές μελέτες αλληλεπίδρασης με τη φορμοτερόλη.

Υπάρχει ένας θεωρητικός κίνδυνος ότι η συγχρόνηση με άλλα φάρμακα που είναι γνωστό ότι παρατείνουν το QTc διάστημα, μπορεί να αυξήσει τη φαρμακοδυναμική αλληλεπίδραση με τη φορμοτερόλη και να αυξήσει τον πιθανό κίνδυνο κοιλιακών αρρυθμιών. Παραδείγματα τέτοιων φαρμάκων είναι ορισμένα αντισταμινικά (π.χ. τερφεναδίνη, αστεμιζόλη, μιζολαστίνη), ορισμένα αντιαρρυθμικά (π.χ. κινιδίνη, δισοπυραμίδα, προκαϊναμίδη), φαινοθειαζίδες, μακρολίδες (π.χ. ερυθρομυκίνη, αζιθρομυκίνη) και τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά ή αναστολείς της μονοαμινοοξειδάσης.

Ταυτόχρονη χορήγηση άλλων συμπαθομιμητικών παραγόντων όπως άλλων β₂ αγωνιστών ή εφεδρίνης μπορεί να ενισχύσει τις ανεπιθύμητες ενέργειες του Edufil και μπορεί να απαιτείται τιτλοποίηση της δόσης.

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

Η ταυτόχρονη θεραπεία με παράγωγα ξανθινών, στεροειδή ή διουρητικά μπορεί να ενισχύσει την υποκαλιαϊμική δράση των β₂-αγωνιστών. Η υποκαλιαϊμία μπορεί να αυξήσει την προδιάθεση εμφάνισης αρρυθμιών σε ασθενείς που αντιμετωπίζονται με γλυκοσίδες της δακτυλίτιδας.

Οι βρογχοδιασταλτικές επιδράσεις της φορμοτερόλης μπορεί να ενισχυθούν με αντιχολινεργικά φάρμακα.

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

Η L-Dopa, L-θυροξίνη, η ωκυτοκίνη και η αλκοόλη μπορεί να επηρεάσουν δυσμενώς την καρδιακή ανοχή έναντι των β₂-διεγερτών.

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Κύηση

Υπάρχουν περιορισμένα στοιχεία σχετικά με την χρήση της φορμοτερόλης σε έγκυες γυναίκες. Περιορισμένες μελέτες σε ζώα δεν υποδηλώνουν ότι η φορμοτερόλη έχει έμμεση ή άμεση επίδραση σε σχέση με την αναπαραγωγική τοξικότητα. Σε μελέτες με πειραματόζωα, η φορμοτερόλη έχει προκαλέσει απώλειες κύησης καθώς επίσης μείωση της πρώιμης μεταγεννητικής επιβίωσης και του βάρους γέννησης του μωρού. Τα αποτελέσματα εμφανίστηκαν σε σημαντικά υψηλότερο βαθμό από εκείνα που επιτεύχθηκαν κατά την κλινική χρήση της φορμοτερόλης. Η θεραπεία με φορμοτερόλη μπορεί να υφίσταται σε όλα τα στάδια της εγκυμοσύνης, εάν απαιτείται για την απόκτηση του ελέγχου του άσθματος και αν το αναμενόμενο όφελος για τη μητέρα είναι μεγαλύτερο από οποιοδήποτε πιθανό κίνδυνο για το έμβρυο. Ο ενδεχόμενος κίνδυνος για τον άνθρωπο είναι άγνωστος.

Θηλασμός

Υπάρχουν περιορισμένα δεδομένα σχετικά με τη χρήση της φορμοτερόλης στη διάρκεια του θηλασμού. Δεν είναι γνωστό εάν η φορμοτερόλη περνά στο ανθρώπινο μητρικό γάλα. Η ουσία ανιχνεύθηκε στο γάλα αρουραίων, που θηλάζαν. Λόγω του ότι αρκετά φάρμακα απεκκρίνονται στο ανθρώπινο γάλα, οι μητέρες που παίρνουν Edufil, δεν θα πρέπει να θηλάζουν.

Γονιμότητα

Δεν υπάρχουν διαθέσιμα στοιχεία για την επίδραση της φορμοτερόλης στην ανθρώπινη γονιμότητα. Δεν παρατηρήθηκε μείωση της γονιμότητας σε μελέτες που πραγματοποιήθηκαν σε αρσενικούς και θηλυκούς αρουραίους.

4.7 Επίδρασεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Η φορμοτερόλη δεν έχει καμία επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Επιδείνωση σοβαρού άσθματος

Κλινικές μελέτες ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο για θεραπεία τουλάχιστον 4 εβδομάδων με φορμοτερόλη υποδήλωσαν υψηλότερη συχνότητα εμφάνισης επιδείνωσης σοβαρού άσθματος σε ασθενείς οι οποίοι ελάμβαναν φορμοτερόλη (0,9% με 10-12 μg δύο φορές ημερησίως, 1,9% με 24 μg δύο φορές ημερησίως) σε σχέση με αυτούς που ελάμβαναν εικονικό φάρμακο (0,3%), ειδικά σε ασθενείς ηλικίας 5-12 ετών.

Εμπειρία σε έφηβους και ενήλικες ασθενείς με άσθμα

Σε δύο πιλοτικές ελεγχόμενες δοκιμασίες 12-εβδομάδων που πραγματοποιήθηκαν για την έγκριση της φορμοτερόλης στην Αμερική σε συνδυασμένο πληθυσμό 1.095 ασθενών ηλικίας 12 χρονών και άνω, εμφανίστηκε σοβαρή επιδείνωση του άσθματος (οξεία επιδείνωσή του με αποτέλεσμα τη νοσηλεία σε νοσοκομείο) πιο συχνά με φορμοτερόλη 24 μg δύο φορές ημερησίως (9/271, 3,3%) από ότι με φορμοτερόλη 12 μg δύο φορές ημερησίως (1/275, 0,4%), με το εικονικό φάρμακο (2/277, 0,7%) ή την αλβουτερόλη (2/272, 0,7%).

Μια επακόλουθη κλινική δοκιμή στράφηκε προς αυτή την παρατήρηση με 2.085 ασθενείς, για να συγκρίνει τις ανεπιθύμητες ενέργειες λόγω άσθματος σε ομάδες με υψηλότερες και χαμηλότερες δόσεις. Τα αποτελέσματα από μια 16-εβδομάδων δοκιμασία δεν έδειξαν εμφανή δοσοεξαρτώμενη σχέση για τη φορμοτερόλη. Το ποσοστό των ασθενών με σοβαρή επιδείνωση του άσθματος σε αυτή την μελέτη ήταν κάπως ψηλότερο για τη φορμοτερόλη από ότι για το εικονικό φάρμακο (για τις τρεις διπλά-τυφλές ομάδες θεραπείας: φορμοτερόλη 24 μg δύο φορές ημερησίως (2/527, 0,4%), φορμοτερόλη 12 μg δύο φορές ημερησίως (3/527, 0,6%) και εικονικό φάρμακο (1/514, 0,2%) και για την ανοιχτή ομάδα θεραπείας: φορμοτερόλη 12 μg δύο φορές ημερησίως επιπλέον των δύο δόσεων ημερησίως (1/517, 0,2%).

Εμπειρία σε παιδιά με άσθμα ηλικίας 5-12 ετών

Σε μια μεγάλη, πολυκεντρική, διπλά-τυφλή, 52 εβδομάδων κλινική δοκιμή ερευνήθηκε η ασφάλεια της φορμοτερόλης 12 μg δύο φορές ημερησίως σε σύγκριση με φορμοτερόλη 24 μg δύο φορές ημερησίως και το εικονικό φάρμακο σε 518 παιδιά με άσθμα (ηλικίας 5 έως 12 ετών) με ανάγκη καθημερινής θεραπείας με βρογχοδιασταλτικά και αντιφλεγμονώδη. Εμφάνισαν σοβαρή επιδείνωση του άσθματος περισσότερο, τα παιδιά που έπαιρναν φορμοτερόλη 24 μg δύο φορές ημερησίως (11/171, 6,4%) ή φορμοτερόλη 12 μg δύο φορές ημερησίως (8/171, 4,7%) από ότι τα παιδιά που έπαιρναν εικονικό φάρμακο (0/176, 0,0%).

Για συστάσεις ως προς τη θεραπεία βλ. Παράγραφο 4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης και παράγραφο 4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση.

Οι πιο συχνά αναφερόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες της θεραπείας με β₂-αγωνιστές, όπως ο τρόμος και το αίσθημα παλμών, τείνουν να είναι ήπιες και εξαφανίζονται μέσα σε λίγες ημέρες θεραπείας.

Άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες (Πίνακας 1) κατατάσσονται κατά MedDRA, σύστημα κατηγορίας οργάνων. Στην κατηγοριοποίηση ανά σύστημα οργάνων, οι ανεπιθύμητες ενέργειες ταξινομούνται με βάση τη σειρά συχνότητας, με τις συχνότερες να εμφανίζονται πρώτα. Μέσα σε κάθε κατηγορία συχνότητας, οι ανεπιθύμητες αντιδράσεις παρουσιάζονται με σειρά μειωμένης σοβαρότητας. Επιπλέον, η αντίστοιχη κατηγορία συχνότητας για κάθε ανεπιθύμητη αντίδραση του φαρμάκου βασίζεται στην ακόλουθη συνθήκη: πολύ συχνές ($\geq 1/10$), συχνές ($\geq 1/100$, $< 1/10$), όχι συχνές ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), σπάνιες ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$) πολύ σπάνιες ($< 1/10.000$), μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα).

Πίνακας 1

Κατηγορία/ Οργανικό σύστημα	Συχνότητα	Ανεπιθύμητες ενέργειες
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος	Σπάνιες	Αντιδράσεις υπερευαισθησίας δηλ. βρογχόσπασμος, αγγειοοίδημα, εξάνθημα, κνίδωση, κνησμός
Ψυχιατρικές διαταραχές	Όχι συχνές	Ανησυχία, άγχος, νευρικότητα, αϋπνία
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	Συχνές	Κεφαλαλγία, τρόμος
	Όχι συχνές	Ζάλη
	Πολύ σπάνιες	Δυσγευσία
Καρδιακές διαταραχές	Συχνές	Αίσθημα παλμών
	Όχι συχνές	Ταχυκαρδία
	Σπάνιες	Καρδιακή αρρυθμία, δηλ. κολπική μαρμαρυγή, υπερκοιλιακή ταχυκαρδία, έκτακτες συστολές
	Πολύ σπάνιες	Στηθάγχη, επιμήκυνση του διαστήματος QTc
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου	Όχι συχνές	Βρογχόσπασμος, συμπεριλαμβανομένου του παράδοξου βρογχόσπασμου, ερεθισμός του λαιμού
Διαταραχές του γαστρεντερικού συστήματος	Όχι συχνές	Ξηροστομία
	Σπάνιες	Ναυτία
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης	Σπάνιες	Υποκαλιαιμία
	Πολύ σπάνιες	Υπεργλυκαιμία
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού Ιστού	Όχι συχνές	Μυϊκοί σπασμοί, μυαλγία

Οι ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες παρατηρήθηκαν κατά την κυκλοφορία του φαρμάκου σε ασθενείς που ελάμβαναν φορμοτερόλη. Καθώς αυτές οι αντιδράσεις αναφέρθηκαν εθελοντικά από ένα πληθυσμό αβέβαιου μεγέθους, δεν είναι εφικτό να εκτιμηθεί αξιόπιστα η συχνότητά τους και ως εκ τούτου κατηγοριοποιούνται ως μη γνωστές. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρατίθενται σύμφωνα με την κατηγορία οργανικού συστήματος στο MedDRA. Εντός κάθε κατηγορίας οργανικού συστήματος, οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρατίθενται κατά φθίνουσα σειρά σοβαρότητας:

Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης: Υποκαλιαιμία, υπεργλυκαιμία

Παρακλινικές εξετάσεις: Επιμήκυνση του QT διαστήματος στο ηλεκτροκαρδιογράφημα, αυξημένη αρτηριακή πίεση (συμπεριλαμβανομένης της υπέρτασης)

Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου: Βήχας

Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού: Εξάνθημα

Καρδιακές διαταραχές: Στηθάγχη, καρδιακές αρρυθμίες π.χ. κολλική μαρμαρυγή, κοιλιακές έκτακτες συστολές, ταχυαρρυθμία

Όπως με όλα τα εισπνεόμενα φάρμακα, παράδοξος βρογχόσπασμος μπορεί να εμφανιστεί σε πολύ σπάνιες περιπτώσεις (βλ. παράγραφο 4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση). Η θεραπεία με β2-αγωνιστές μπορεί να οδηγήσει σε αύξηση των επιπέδων ινσουλίνης στο αίμα, ελεύθερα λιπαρά οξέα, γλυκερόλη και ενώσεις κετονών. Το έκδοχο λακτόζη περιέχει μικρές ποσότητες πρωτεϊνών γάλακτος. Αυτό μπορεί να προκαλέσει αλλεργικές αντιδράσεις.

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες του τομέα της υγειονομικής περίθαλψης να αναφέρουν οποιεσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται παρακάτω:

Εθνικό Οργανισμό Φαρμάκων
Μεσογείων 284, 15562 Χολαργός, Αθήνα,
Τηλ: 213 2040380/337,
Φαξ: 210 6549585
Ιστότοπος: <http://www.eof.gr>.

4.9 Υπερδοσολογία

Συμπτώματα

Υπάρχει περιορισμένη κλινική εμπειρία σχετικά με τη διαχείριση της υπερδοσολογίας. Η υπερδοσολογία θα μπορούσε να οδηγήσει σε αποτελέσματα τα οποία είναι χαρακτηριστικά των β2-αγωνιστών: πονοκέφαλος, τρόμος, αίσθημα παλμών. Τα συμπτώματα που αναφέρθηκαν από μεμονωμένες περιπτώσεις είναι ταχυκαρδία, υποκαλιαιμία, υπεργλυκαιμία, παράταση του διαστήματος QTc, αρρυθμία, ναυτία και έμετο. Ενδείκνυται υποστηρικτική και συμπτωματική θεραπεία.

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. Το κάλιο του ορού πρέπει να παρακολουθείται.

Τηλέφωνο του Κέντρου Δηλητηριάσεων: 210 77 93 777

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: φορμοτερόλη. Κωδικός ATC: R03AC13

Η φορμοτερόλη είναι ένας ισχυρός εκλεκτικός β₂-αδρενεργός διεγέρτης. Ασκει βρογχοδιασταλτική δράση σε ασθενείς με ανατάξιμη απόφραξη των αεροφόρων οδών. Η δράση αρχίζει γρήγορα (μέσα 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 λευκοτριενίων 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.

Οι μελέτες *in vitro* σε τραχεία ινδικών χοιριδίων έδειξαν ότι το ρακεμικό μίγμα της φορμοτερόλης των (R-R) και (S-S) εναντιομερών της είναι πολύ εκλεκτικοί β₂ αδρενεργικοί αγωνιστές. Το (S-S)-εναντιομερές ήταν 800 έως 1.000 φορές λιγότερο ισχυρό από το (R-R) εναντιομερές και δεν επηρέασε τη δράση του (R-R) εναντιομερούς στο λείο μυ της τραχείας. Δεν έχει δείχθει κάποια φαρμακολογική βάση για την χρήση κατά προτίμηση κάποιου από τα δύο εναντιομερή στο ρακεμικό μίγμα.

Στον άνθρωπο η φορμοτερόλη έχει αποδειχθεί αποτελεσματική στην προφύλαξη από το βρογχόσπασμό, που προκαλείται από εισπνεόμενα αλλεργιογόνα, άσκηση, ψυχρό αέρα, ισταμίνη ή μεταχολίνη.

Η φορμοτερόλη που χορηγείται με συγκεκριμένη συσκευή σε δόσεις 12μg, δύο φορές της ημέρα και 24μg 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 ποιότητας ζωής (QoL), χρησιμοποιώντας το Respiratory Questionnaire, κατά Saint George.

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Η φορμοτερόλη έχει ένα όριο θεραπευτικής δόσης από 12 έως 24 μg δύο φορές την ημέρα. Δεδομένα για τη φαρμακοκινητική της φορμοτερόλης στο πλάσμα έχουν συγκεντρωθεί από υγιείς εθελοντές μετά από εισπνοή της φουμαρικής φορμοτερόλης σε δόσεις υψηλότερες από τη συνιστώμενη δόση και από ασθενείς με Χ.Α.Π. μετά από εισπνοή σε θεραπευτικές δόσεις. Η απέκκριση από τα ούρα της αμετάβλητης φορμοτερόλης χρησιμοποιήθηκε ως έμμεσος τρόπος μέτρησης της συστηματικής έκθεσης. Οι ρυθμοί της απέκκρισης από τα ούρα συσχετίζονται με τα δεδομένα διάθεσης του φαρμάκου στο πλάσμα. Οι χρόνοι ημίσειας ζωής της απομάκρυνσης που υπολογίσθηκαν στο πλάσμα και στα ούρα είναι παρόμοιοι.

Απορρόφηση

Μετά από εισπνοή μιας εφάπαξ δόσης φουμαρικής φορμοτερόλης 120μg από υγιείς εθελοντές, η φορμοτερόλη απορροφήθηκε γρήγορα στο πλάσμα επιτυγχάνοντας μια μέγιστη συγκέντρωση των 266 ppmol /L μέσα σε 5 λεπτά μετά την εισπνοή. Σε ασθενείς με χρόνια αποφρακτική

πνευμονοπάθεια που έλαβαν αγωγή φουμαρικής φορμοτερόλης για 12 εβδομάδες σε δόσεις 12 ή 24 μg, δύο φορές την ημέρα, οι μέσες συγκεντρώσεις στο πλάσμα της φορμοτερόλης είχαν εύρος 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.

Μελέτες που διερεύνησαν την αθροιστική απέκκριση φορμοτερόλης στα ούρα και /ή των (R,R) και των (S,S) εναντιομερών έδειξαν ότι το διαθέσιμο ποσό φορμοτερόλης στην κυκλοφορία αυξάνει ανάλογα με τη εισπνεόμενη δόση (12 έως 96 μg) .

Μετά από εισπνοή 12 μg ή 24 μg φουμαρικής φορμοτερόλης δύο φορές την ημέρα για 12 εβδομάδες η απέκκριση της αμετάβλητης φορμοτερόλης από τα ούρα αυξήθηκε έως μεταξύ 63% και 73% (τελευταία έως πρώτη δόση) σε ασθενείς με άσθμα και έως μεταξύ 19 και 38% σε ασθενείς με Χ.Α.Π. Το γεγονός αυτό υποδηλώνει κάποια περιορισμένη συσσώρευση της φορμοτερόλης στο πλάσμα με πολλαπλή δοσολόγηση. Δεν υπήρξε σχετιζόμενη συσσώρευση του ενός εναντιομερούς έναντι του άλλου μετά από επαναλαμβανόμενη δοσολογία.

Όπως έχει αναφερθεί και με άλλα εισπνεόμενα φάρμακα, είναι πιθανόν η μεγαλύτερη ποσότητα φορμοτερόλης που χορηγείται με συσκευή εισπνοών να καταποθεί και μετά να απορροφηθεί από το γαστρεντερικό σωλήνα. Όταν 80 μg ³H-επισημασμένης φουμαρικής φορμοτερόλης χορηγήθηκε από του στόματος σε δύο υγιείς εθελοντές, τουλάχιστον το 65% του φαρμάκου απορροφήθηκε.

Κατανομή

Η δέσμευση φορμοτερόλης με τις πρωτεΐνες του πλάσματος ήταν 61-64% και η δέσμευση με την ανθρώπινη λευκωματίνη του ορού ήταν 34%.

Δεν υπάρχει κορεσμός στα σημεία δέσμευσης στο φάσμα συγκέντρωσης, που επιτυγχάνεται σε θεραπευτικές δοσολογίες.

Βιομετασχηματισμός

Η φορμοτερόλη αποβάλλεται πρωταρχικά με μεταβολισμό, με την άμεση γλυκουρονοποίηση να είναι η κύρια οδός βιομετατροπής. Η Ο-απομεθυλίωση ακολουθούμενη από γλυκουρονοποίηση είναι μία άλλη οδός.

Ήσσονος σημασίας οδοί περιλαμβάνουν σύνδεση θεικών με φορμοτερόλη και αποδόμηση ακολουθούμενη από σύζευξη με θειικά. Πολλά ένζυμα καταλύουν τη γλυκουρονική σύζευξη (UGT1A1, 1A3, 1A6, 1A7, 1A8, 1A9, 1A10, 2B7 και 2B15) και την Ο-απομεθυλίωση (CYP2D6, 2C19, 2C9, και 2A6) της φορμοτερόλης, υποδεικνύοντας έτσι ένα χαμηλό δυναμικό αλληλεπίδρασης του φαρμάκου με άλλα φάρμακα λόγω αναστολής από συγκεκριμένο ισοένζυμο που εμπλέκεται στο μεταβολισμό της φορμοτερόλης. Η φορμοτερόλη δεν αναστέλλει τα ισοένζυμα του κυτοχρώματος P450 σε θεραπευτικά σχετιζόμενες συγκεντρώσεις.

Αποβολή

Σε ασθενείς με άσθμα και ΧΑΠ που έλαβαν για 12 εβδομάδες 12 μg ή 24 μg φουμαρικής φορμοτερόλης δύο φορές την ημέρα, περίπου 10% και 7% της δόσης αντίστοιχα ανευρέθηκαν στα ούρα ως αμετάβλητη φορμοτερόλη. Τα (R-R) και (S-S) εναντιομερή συνέβαλαν στο 40% και 60% της ανάκτησης της αμετάβλητης φορμοτερόλης στα ούρα, αντίστοιχα, μετά από εφάπαξ δόσεις (12-120 μg) σε υγιείς εθελοντές και μετά από εφάπαξ και επαναλαμβανόμενες δόσεις σε ασθενείς με άσθμα.

Το φάρμακο και οι μεταβολίτες του αποβάλλονται πλήρως από τον οργανισμό με περίπου τα δύο τρίτα μιας δόσης από το στόμα να απεκκρίνονται στα ούρα και το ένα τρίτο στα κόπρανα.

Η νεφρική κάθαρση της φορμοτερόλης από το αίμα ήταν 150 mL/min.

Μετά από εισπνοή μιας εφάπαξ δόσης 120 μg φουμαρικής φορμοτερόλης από υγιείς εθελοντές

ο τελικός χρόνος ημίσειας ζωής της αποβολής της φορμοτερόλης από το πλάσμα καθορίστηκε στις 10 ώρες και ο τελικός χρόνος ημίσειας ζωής της αποβολής των (R-R) και (S-S) εναντιομερών που προέκυψε από τους ρυθμούς απέκκρισης στα ούρα ήταν 13,9 και 12,3 ώρες, αντίστοιχα.

Ειδικοί Πληθυσμοί

Φύλο: Μετά από διόρθωση για το σωματικό βάρος, η φαρμακοκινητική της φορμοτερόλης δεν διέφερε σημαντικά μεταξύ των ανδρών και των γυναικών.

Ηλικιωμένοι: Η φαρμακοκινητική της φορμοτερόλης δεν έχει μελετηθεί σε ηλικιωμένους.

Παιδιά: Σε μια μελέτη σε παιδιά ηλικίας 5 έως 12 ετών, όταν τους χορηγήθηκε φουμαρική φορμοτερόλη 12 έως 24 µg με από του στόματος εισπνοή, δύο φορές την ημέρα για 12 εβδομάδες, η μέγιστη συγκέντρωση του φαρμάκου στο πλάσμα παρατηρήθηκε στα 10 λεπτά μετά τη δόση και η απέκκριση στα ούρα της αμετάβλητης φουμαρικής φορμοτερόλης αυξήθηκε κατά 60% μετά από αγωγή 8 εβδομάδων. Ο ρυθμός της απορρόφησης και συσσώρευσης στα παιδιά ήταν παρόμοιος με αυτόν που παρατηρήθηκε στους ενήλικες. Περίπου το 12% της δόσης ανευρέθη στα ούρα των παιδιών ως αμετάβλητη φορμοτερόλη.

Έκπτωση της ηπατικής/νεφρικής λειτουργίας: Η φαρμακοκινητική της φορμοτερόλης δεν έχει μελετηθεί σε άτομα με έκπτωση της ηπατικής ή της νεφρικής λειτουργίας.

5.3 Προκλινικά δεδομένα 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 2 χρόνων σε ποντικούς και αρουραίους δεν έδειξαν καρκινογόνο ιδιότητα.

Άρρενες ποντικοί, που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με πολύ υψηλά δοσολογικά επίπεδα, εμφάνισαν μία ελαφρά υψηλότερη συχνότητα καλοηθών επινεφριδικών υποκαψικών κυτταρικών όγκων. Εντούτοις το εύρημα αυτό δεν παρατηρήθηκε σε μια δεύτερη μελέτη ποντικών διάρκειας 24 μηνών. Σε αυτή τη μελέτη, οι παθολογικές αλλαγές συνιστούσαν αυξημένη συχνότητα εμφάνισης καλοήθων όγκων του λείου μυός στη γεννητική οδό των θηλέων και όγκων του ήπατος και στα δύο φύλα. Οι όγκοι του λείου μυός είναι μια γνωστή δράση των β-αγωνιστών όταν χορηγούνται σε υψηλές δόσεις στα τρωκτικά.

Δύο μελέτες σε αρουραίους, που κάλυψαν διαφορετικά δοσολογικά φάσματα, έδειξαν αύξηση στα μεσωθηκικά λειομύωματα. Αυτά τα καλοήθη νεοπλάσματα σχετίζονται τυπικά με μακροχρόνια θεραπεία αρουραίων με υψηλές δόσεις β2-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 σημαντικά βαθμό στη χαμηλότερη δοσολογία της δεύτερης μελέτης, μια δοσολογία που οδηγεί σε συστηματική έκθεση 10 φορές υψηλότερη από αυτή που αναμένεται από τη μέγιστη συνιστώμενη δοσολογία φορμοτερόλης στον άνθρωπο.

Με βάση αυτά τα ευρήματα και την απουσία μεταλλαξιogenου ιδιότητες, συμπεραίνεται ότι η

χρήση φορμοτερόλης σε θεραπευτικές δόσεις δεν παρουσιάζει καρκινογόνο κίνδυνο.

Τοξικότητα κατά την αναπαραγωγή

Πειράματα σε ζώα δεν έδειξαν τερατογόνες επιδράσεις. Η φορμοτερόλη έχει αξιολογηθεί για την επίδραση της στη γονιμότητα και την αναπαραγωγική ικανότητα εν γένει σε σεξουαλικά ώριμους αρσενικούς και θηλυκούς αρουραίους. Δεν παρατηρήθηκε διαταραχή στη γονιμότητα ή δράση στην πρώτη εμβρυϊκή ανάπτυξη σε δόσεις σε αρουραίους μέχρι και 60 mg/kg/ημέρα, χορηγούμενη από το στόμα (περίπου 12.000 φορές τη μέγιστη συνιστώμενη ημερήσια δόση κόνεως για εισπνοή σε άνθρωπο σε mg/m²). Μετά από χορήγηση από το στόμα η φορμοτερόλη απεκκρίθηκε στο γάλα αρουραίων που θήλαζαν.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Μονοϋδρική λακτόζη ημι-μικρονισμένη, μονοϋδρική λακτόζη μικρονισμένη, ζελατίνη.

6.2 Ασυμβατότητες

Δεν εφαρμόζεται.

6.3 Διάρκεια ζωής

24 μήνες.

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Φυλάσσετε σε θερμοκρασία μικρότερη των 25°C.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Κουτί που περιέχει 3 κυψέλες με 10 καψάκια η κάθε μία και έναν εισπνευστήρα.

Κουτί που περιέχει 6 κυψέλες με 10 καψάκια η κάθε μία και έναν εισπνευστήρα.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

Οδηγίες χρήσης

Για την εξασφάλιση της ορθής χορήγησης του φαρμάκου, πρέπει ο γιατρός ή άλλο υγειονομικό πρόσωπο να δείχνουν στον ασθενή:

- πως να χρησιμοποιήσει τον εισπνευστήρα
- ότι η χρήση του καψακίου πρέπει να πραγματοποιείται πάντα με τη συσκευή εισπνοής
- ότι τα καψάκια είναι για χρήση μόνο δια εισπνοής και δεν πρέπει να καταπίνονται.

Είναι σημαντικό για τον ασθενή να κατανοήσει ότι το καψάκιο από ζελατίνα μπορεί να θρυμματισθεί και μικρά κομμάτια ζελατίνης να φθάσουν στο στόμα ή στο λαιμό μετά την εισπνοή. Η πιθανότητα να συμβεί αυτό μειώνεται εάν δεν τρυπηθεί το καψάκιο περισσότερο από μία φορά. Εντούτοις το καψάκιο είναι από εδώδιμη ζελατίνη, η οποία δεν είναι επιβλαβής.

Τα καψάκια πρέπει να αφαιρούνται από το blister **μόνον αμέσως πριν** από την χρήση τους.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

BENNETT ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ Α.Ε.
16° χλμ. Αθηνών-Λαμίας, 145 64, Κηφισιά, Ελλάδα
Τηλ.: 210 6254630
Fax: 210 6202350
E-mail: bennett@bennett.gr

8. ΑΡΙΘΜΟΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

104567/18/21-05-2019

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 8 Ιουλίου 2005
Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: 31 Μαΐου 2011

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

03/2022