

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Bedufora, (100 mikrogramów + 6 mikrogramów)/dawkę odmierzoną, aerozol inhalacyjny roztwór.

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda dawka odmierzona (z zaworu) zawiera:

100 mikrogramów beklometazonu dipropionianu (*Beclometasoni dipropionas*) oraz 6 mikrogramów formoterolu fumaranu dwuwodnego (*Formoteroli fumaras dihydricus*).

Odpowiada to dawce dostarczonej (z pompki rozpylającej) zawierającej 84,6 mikrograma beklometazonu dipropionianu i 5,0 mikrogramów formoterolu fumaranu dwuwodnego.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu:

Ten produkt leczniczy zawiera 7 mg alkoholu (etanol, bezwodny) na dawkę (z zaworu).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Aerozol inhalacyjny, roztwór.

Pojemnik zawiera roztwór bezbarwny do żółtawego.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Bedufora jest przeznaczony do stosowania u dorosłych.

Astma

Produkt leczniczy Bedufora jest wskazany w regularnym leczeniu astmy, wymagającym zastosowania produktu złożonego (wziewnego kortykosteroidu i długo działającego beta₂-agonisty):

- u pacjentów z niewystarczającą kontrolą objawów choroby za pomocą kortykosteroidów wziewnych oraz stosowanego doraźnie szybko działającego, wziewnego beta₂-agonisty lub
- u pacjentów, u których uzyskano odpowiednią kontrolę objawów choroby za pomocą zarówno kortykosteroidów wziewnych, jak i długo działających beta₂-agonistów.

POChP

Leczenie objawowe pacjentów z ciężką postacią przewlekłej obturacyjnej choroby płuc (POChP) (wartość FEV₁ < 50% wartości należnej) oraz nawracającymi w przeszłości zaostrzeniami, u których występują wyraźne objawy choroby pomimo regularnego leczenia długo działającymi lekami rozszerzającymi oskrzela.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

ASTMA

Produkt leczniczy Bedufora nie jest przeznaczony do stosowania w początkowym okresie leczenia astmy. Dawkowanie składników produktu leczniczego Bedufora należy ustalać indywidualne i należy dostosować je do stopnia ciężkości choroby. Należy wziąć to pod uwagę nie tylko w momencie

rozpoczynania leczenia produktami złożonymi, ale także podczas ustalania dawki. Jeśli u pacjenta jest konieczne zastosowanie skojarzenia substancji czynnych w dawkach innych niż te dostępne w inhalatorze złożonym, należy przepisać odpowiednie dawki beta₂-agonistów i (lub) kortykosteroidów do podania za pomocą osobnych inhalatorów.

Beklometazonu dipropionian zawarty w produkcie leczniczym Bedufora ulega rozmieszczeniu w drogach oddechowych charakterystycznemu dla cząsteczek o bardzo drobnych rozmiarach (ang. extrafine), dzięki czemu osiągane jest silniejsze działanie terapeutyczne niż w przypadku postaci beklometazonu dipropionianu o cząsteczkach większych rozmiarów (100 mikrogramów beklometazonu dipropionianu bardzo drobnocząsteczkowego zawartego w produkcie leczniczym Bedufora jest równoważne 250 mikrogramom beklometazonu dipropionianu o większych cząsteczkach). Z tego względu, całkowita dawka dobową beklometazonu dipropionianu przyjmowana w produkcie leczniczym Bedufora powinna być mniejsza niż całkowita dawka dobową beklometazonu dipropionianu przyjmowana w produktach zawierających beklometazonu dipropionian o większych cząsteczkach.

Należy wziąć to pod uwagę u pacjentów, u których zmieniono leczenie beklometazonu dipropionianem o dużych rozmiarach cząsteczek na leczenie produktem leczniczym Bedufora; dawkę beklometazonu dipropionianu należy zmniejszyć i dostosować do indywidualnych potrzeb pacjenta. Istnieją dwa sposoby leczenia:

A. Terapia podtrzymująca: Produkt leczniczy Bedufora jest przyjmowany regularnie jako leczenie podtrzymujące, a dodatkowy, szybko działający lek rozszerzający oskrzela jest stosowany w razie potrzeby.

B. Terapia podtrzymująca i doraźna: Produkt leczniczy Bedufora przyjmowany jest regularnie jako leczenie podtrzymujące oraz w razie potrzeby, w przypadku wystąpienia objawów astmy.

A. Terapia podtrzymująca:

Pacjentom należy doradzić, by zawsze mieli przy sobie inny szybko działający lek rozszerzający oskrzela do stosowania w razie potrzeby.

Zalecenia dotyczące dawkowania dla dorosłych w wieku 18 lat i powyżej:

Jedna lub dwie inhalacje dwa razy na dobę. Maksymalna dawka dobową to 4 inhalacje.

B. Terapia podtrzymująca i doraźna:

Pacjenci przyjmują stosowaną dobową dawkę podtrzymującą produktu leczniczego Bedufora i dodatkowo, przyjmują w razie potrzeby produkt leczniczy Bedufora w przypadku wystąpienia objawów astmy. Pacjentów należy poinstruować, by zawsze mieli przy sobie produkt leczniczy Bedufora do zastosowania doraźnie.

Terapię podtrzymującą i doraźną produktem leczniczym Bedufora należy rozważyć zwłaszcza u pacjentów z:

- niedostateczną kontrolą astmy i koniecznością stosowania leczenia doraźnego,
- zaostrzeniem astmy w przeszłości wymagającym interwencji medycznej.

U pacjentów, którzy często przyjmują doraźnie dużą liczbę inhalacji produktu leczniczego Bedufora, konieczne jest dokładne monitorowanie zależnych od dawki działań niepożądanych.

Zalecenia dotyczące dawkowania dla dorosłych w wieku 18 lat i powyżej:

Zalecana dawka podtrzymująca to 1 inhalacja dwa razy na dobę (jedna inhalacja rano i jedna inhalacja wieczorem).

Pacjenci powinni przyjąć jedną dodatkową inhalację w razie potrzeby, w przypadku wystąpienia objawów astmy. Jeśli objawy nadal utrzymują się po kilku minutach, należy jeszcze przyjąć dodatkową inhalację.

Maksymalna dawka dobową wynosi 8 inhalacji.

Pacjentom wymagającym częstego przyjmowania inhalacji doraźnych w ciągu doby, należy zdecydowanie zalecić zwrócenie się o pomoc medyczną. Należy u nich ponownie ocenić stan astmy i ponownie przeanalizować terapię podtrzymującą.

Zalecane dawkowanie dla dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat:

Nie określono bezpieczeństwa stosowania i skuteczności produktu leczniczego Bedufora u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat. Dane dotyczące stosowania produktu leczniczego Bedufora u dzieci w wieku od 5 do 11 lat i u młodzieży od 12 do 17 lat są opisane w punktach 4.8, 5.1 i 5.2, jednak nie jest możliwe określenie zaleceń dotyczących dawkowania.

Pacjenci powinni być regularnie poddawani kontroli lekarskiej, co pozwoli utrzymać optymalne dawkowanie produktu leczniczego Bedufora, o którego zmianie może zdecydować jedynie lekarz. Należy stopniowo ustalić najmniejszą dawkę produktu zapewniającą skuteczną kontrolę objawów choroby. Po uzyskaniu kontroli objawów astmy za pomocą najmniejszej zalecanej dawki, kolejnym etapem leczenia może być próba zastosowania tylko kortykosteroidu wziewnego.

Należy zalecić pacjentom, aby przyjmowali produkt leczniczy Bedufora codziennie, nawet w okresie bez objawów astmy.

POChP

Dawka zalecana u dorosłych w wieku 18 lat i powyżej:

Dwie inhalacje dwa razy na dobę.

Szczególne grupy pacjentów

Nie ma konieczności dostosowywania dawkowania u pacjentów w podeszłym wieku. Brak dostępnych danych dotyczących stosowania produktu leczniczego Bedufora u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby lub nerek (patrz punkt 5.2).

Sposób podawania

Do stosowania wziewnego

W celu zapewnienia właściwego zastosowania produktu, lekarz lub inny wykwalifikowany pracownik opieki medycznej powinni pokazać pacjentowi, jak prawidłowo posługiwać się inhalatorem. Prawidłowe zastosowanie ciśnieniowego inhalatora z dozownikiem jest konieczne w celu zapewnienia skuteczności leczenia. Należy zalecić pacjentowi, by dokładnie przeczytał ulotkę dla pacjenta oraz przestrzegał instrukcji stosowania tam zawartej.

Inhalator produktu leczniczego Bedufora jest wyposażony w licznik dawek dla opakowań po 120 dawek i wskaźnik dawek dla opakowań po 180 dawek dla obu w tylnej części dozownika, który pokazuje, ile dawek leku pozostało. Dla wielkości opakowania 120 dawek, za każdym razem, gdy pacjent naciska pojemnik, zostaje uwolniona dawka leku, a licznik dawek pokazuje o jedną dawkę mniej. Dla wielkości opakowania 180 dawek, za każdym razem, gdy pacjent naciska pojemnik, wskaźnik dawek nieznacznie się obraca, a ilość pozostałych dawek jest pokazywana w odstępach co 20 dawek. Pacjentów należy poinformować, aby uważali, by nie upuścić inhalatora, gdyż może to spowodować odliczenie kolejnej dawki.

Test inhalatora:

Przed pierwszym użyciem inhalatora lub jeśli inhalator nie był używany przez 14 dni lub dłużej, pacjent powinien wykonać jedno rozpylenie w powietrze w celu upewnienia się, czy urządzenie działa prawidłowo. Po pierwszym teście inhalatora, licznik dawek powinien pokazywać liczbę 120 lub 180. Jeśli to możliwe, podczas inhalacji pacjenci powinni stać lub siedzieć w pozycji wyprostowanej.

Sposób użycia inhalatora:

Jeśli inhalator został wystawiony na działanie bardzo niskich temperatur, zanim lek zostanie użyty, należy przez kilka minut ogrzewać go w dłoniach. Nigdy nie należy stosować innych sposobów ogrzewania pojemnika

1. Pacjent powinien zdjąć wieczko ochronne z ustnika i sprawdzić, czy ustnik jest czysty i pozbawiony kurzu lub innych zanieczyszczeń.
2. Pacjent powinien wykonać wydech tak głęboki i powolny, jak to możliwe.
3. Pacjent powinien trzymać pojemnik w pozycji pionowej, trzonem skierowanym do góry i następnie umieścić ustnik między wargami, nie zaciskając na nim zębów.
4. Pacjent powinien w tym samym czasie wykonać głęboki i powolny wdech przez usta. Tuż po rozpoczęciu wdechu pacjent powinien nacisnąć górną część inhalatora w celu uwolnienia jednego rozpylenia leku.
5. Pacjent powinien wstrzymać oddech tak długo, jak to możliwe, a następnie powinien wyjąć inhalator z ust i wykonać powolny wydech. Pacjent nie powinien wykonywać wydechu do inhalatora.

Jeśli planowane jest przyjęcie kolejnej dawki leku, pacjent powinien trzymać inhalator nadal w pozycji pionowej przez około pół minuty, a następnie powtórzyć czynności opisane w punktach od 2 do 5.

WAŻNE: Czynności opisanych w punktach od 2 do 5 nie należy wykonywać zbyt szybko.

Po użyciu pacjent powinien nałożyć wieczko ochronne na inhalator i sprawdzić licznik lub wskaźnik dawek.

Pacjenta należy poinformować, że powinien zaopatrzyć się w nowy inhalator, kiedy licznik lub wskaźnik dawek pokazuje liczbę 20. Pacjent powinien przestać używać inhalatora, gdy licznik lub wskaźnik dawek pokazuje liczbę 0, gdyż pozostały w pojemniku lek może nie wystarczyć do uwolnienia pełnej dawki i powinien rozpocząć korzystanie z nowego inhalatora.

Jeśli w czasie inhalacji pojawi się mgiełka z inhalatora lub z boku jamy ustnej, należy powtórzyć wszystkie czynności zaczynając od punktu 2.

Pacjentowi ze słabym chwytem może być łatwiej trzymać inhalator w obu dłoniach. Należy wtedy oba palce wskazujące umieścić na górnej części pojemnika z lekiem, a oba kciuki u podstawy inhalatora.

Po inhalacji pacjent powinien przepłukać jamę ustną lub gardło wodą lub umyć zęby (patrz punkt 4.4).

Pojemnik zawiera płyn pod ciśnieniem. Pacjentów należy poinformować, aby nie wystawiali pojemnika na działanie temperatury wyższej niż 50°C i nie przekłuwali go

Czyszczenie

Należy zalecić pacjentom uważne przeczytanie ulotki dla pacjenta, w której zawarte są instrukcje dotyczące czyszczenia inhalatora. W celu regularnego czyszczenia inhalatora, pacjent powinien zdjąć wieczko ochronne z ustnika i przetrzeć suchą tkaniną ustnik od środka i na zewnątrz. **Do czyszczenia ustnika nie należy wyjmować pojemnika z obudowy i nie należy stosować wody ani innych płynów.**

Pacjenci, którzy mają trudności z synchronizowaniem uwolnienia dawki aerozolu z wykonaniem wdechu, mogą korzystać z komory inhalacyjnej (spejsera) AeroChamber Plus. Lekarz, farmaceuta lub pielęgniarka powinni poinformować pacjenta odnośnie prawidłowego użycia i czyszczenia inhalatora i spejsera w celu zapewnienia optymalnego dostarczenia do płuc leku podawanego wziewnie. Pacjenci stosujący komorę inhalacyjną AeroChamber Plus mogą to uzyskać wykonując jeden ciągły, powolny i głęboki oddech przez spejser, bez żadnego opóźnienia między uwolnieniem leku z inhalatora a wdechem.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancje czynne lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Produkt leczniczy Bedufora należy stosować z zachowaniem ostrożności (z uwzględnieniem możliwości monitorowania stanu pacjenta) u pacjentów z zaburzeniami rytmu serca, szczególnie blokiem przedsionkowo-komorowym trzeciego stopnia i tachyarytmią (przyspieszone i (lub) nieregularne bicie serca), samoistnym podzastawkowym zwężeniem aorty, przerostową kardiomiopatią z zawężeniem drogi odpływu, ciężką chorobą serca, zwłaszcza ostrym zawałem mięśnia sercowego, niedokrwinną chorobą serca, zastoinową niewydolnością serca, zarostowymi chorobami naczyń, zwłaszcza stwardnieniem tętnic, nadciśnieniem tętniczym i tętniakiem. Należy także zachować ostrożność podczas leczenia pacjentów z rozpoznanym lub podejrzanym wydłużeniem odstępu QTc, zarówno wrodzonym, jak i wywołanym lekami (QTc > 0,44 sekund). Sam formoterol może powodować wydłużenie odstępu QTc.

Należy także zachować ostrożność podczas stosowania produktu leczniczego Bedufora u pacjentów z tyreotoksykozą, cukrzycą, guzem chromochłonnym i niewyrównaną hipokaliemią.

Leczenie beta₂-agonistą może powodować potencjalnie ciężką hipokaliemię. Należy zachować szczególną ostrożność w leczeniu ciężkiej astmy, ponieważ ryzyko wystąpienia hipokaliemii może ulec zwiększeniu pod wpływem niedotlenienia. Hipokaliemia może także ulec zwiększeniu przez jednoczesne stosowanie innych leków, które mogą ją wywołać, takich jak pochodne ksantyny, steroidy i leki moczopędne (patrz punkt 4.5).

Zaleca się także zachować ostrożność w przypadku niestabilnej astmy, kiedy to istnieje możliwość stosowania doraźnie wielu leków rozszerzających oskrzela. Zaleca się, by w takich sytuacjach kontrolować stężenie potasu w surowicy.

Inhalacja formoterolu może spowodować zwiększenie stężenia glukozy we krwi. Z tego względu należy ściśle kontrolować stężenie glukozy we krwi u pacjentów chorych na cukrzycę.

Jeśli planowane jest znieczulenie za pomocą halogenowych środków znieczulających, należy upewnić się, że pacjent nie przyjmował produktu leczniczego Bedufora przez co najmniej 12 godzin przed rozpoczęciem znieczulenia, ze względu na ryzyko zaburzeń rytmu serca.

Podobnie, jak w przypadku wszystkich produktów wziewnych zawierających kortykosteroidy, należy zachować ostrożność podając produkt leczniczy Bedufora pacjentom z aktywną lub nieaktywną gruźlicą płuc oraz grzybiczymi i wirusowymi zakażeniami dróg oddechowych.

Zaleca się, by nie przerywać nagle leczenia produktem leczniczym Bedufora.

Jeśli pacjent stwierdzi, że leczenie jest nieskuteczne, powinien zgłosić się do lekarza prowadzącego. Zwiększenie częstości stosowania doraźnego leków rozszerzających oskrzela wskazuje na zaostrzenie choroby podstawowej i wymaga ponownej oceny leczenia astmy. Nagłe i postępujące pogorszenie kontroli astmy lub POChP może zagrażać życiu pacjenta, który powinien zostać poddany natychmiastowej kontroli lekarskiej. Należy rozważyć konieczność zwiększenia dawki kortykosteroidów, w postaci wziewnej lub doustnej, lub zastosowania antybiotykoterapii w przypadku podejrzenia infekcji.

Nie należy rozpoczynać leczenia produktem leczniczym Bedufora podczas zaostrzenia objawów choroby lub w przypadku znacznego pogorszenia się lub zaostrzenia astmy. Podczas leczenia produktem leczniczym Bedufora mogą wystąpić ciężkie działania niepożądane związane z astmą oraz zaostrzenie astmy. Pacjenci powinni kontynuować leczenie, jednak w przypadku braku kontroli nad objawami choroby lub zaostrzenia objawów astmy po rozpoczęciu leczenia produktem leczniczym

Bedufora, powinni zgłosić się do lekarza prowadzącego.

Jak w przypadku innych leków podawanych wziewnie, może wystąpić paradoksalny skurcz oskrzeli, z natychmiastowym nasileniem świszczącego i przyspieszonego oddechu po przyjęciu dawki. Należy wówczas natychmiast zastosować szybko działający wziewny lek rozszerzający oskrzela. Należy natychmiast przerwać podawanie produktu leczniczego Bedufora, ocenić stan pacjenta oraz w razie konieczności, zastosować leczenie alternatywne.

Produktu leczniczego Bedufora nie należy stosować jako leku pierwszego rzutu w leczeniu astmy.

Należy doradzić pacjentom, by w leczeniu ostrych napadów astmy stosowali doraźnie szybko działający lek rozszerzający oskrzela, który powinni mieć zawsze przy sobie, albo produkt leczniczy Bedufora (dla pacjentów stosujących produkt leczniczy Bedufora jako terapię podtrzymującą i doraźną), albo inny, szybko działający lek rozszerzający oskrzela (dla pacjentów stosujących produkt leczniczy Bedufora tylko jako leczenie podtrzymujące).

Należy przypomnieć pacjentom o konieczności codziennego przyjmowania produktu leczniczego Bedufora, zgodnie z zaleceniami lekarza, nawet w okresie bez objawów choroby. Doraźne inhalacje produktu leczniczego Bedufora należy stosować w przypadku wystąpienia objawów astmy, lecz nie są one przeznaczone do regularnego stosowania zapobiegawczo, np. przed wysiłkiem fizycznym. W takim przypadku należy rozważyć zastosowanie innego szybko działającego leku rozszerzającego oskrzela.

Po opanowaniu objawów astmy, należy rozważyć stopniowe zmniejszanie dawki produktu leczniczego Bedufora. Ważna jest regularna obserwacja pacjentów w okresie zmniejszania dawki. Należy stosować najmniejszą skuteczną dawkę produktu leczniczego Bedufora (patrz punkt 4.2).

Kortykosteroidy wziewne mogą spowodować wystąpienie działań ogólnoustrojowych, szczególnie, jeśli są one stosowane w dużych dawkach przez długi okres. Wystąpienie tych działań jest znacznie mniej prawdopodobne niż w przypadku stosowania doustnych kortykosteroidów. Możliwe działania ogólnoustrojowe obejmują: zespół Cushinga, wystąpienie cech typowych dla zespołu Cushinga, zahamowanie czynności nadnerczy, zmniejszenie gęstości mineralnej kości, opóźnienie wzrostu u dzieci i młodzieży, zaćmę i jaskrę oraz rzadziej zespół zaburzeń psychicznych lub zmian w zachowaniu, w tym nadpobudliwość psychoruchowa, zaburzenia snu, lęk, depresja lub agresja (szczególnie u dzieci).

Z tego względu, ważne jest, by regularnie oceniać stan pacjenta i zmniejszyć dawkę kortykosteroidu wziewnego do najmniejszej dawki zapewniającej skuteczną kontrolę objawów astmy.

Dane farmakokinetyczne po podaniu pojedynczej dawki (patrz punkt 5.2) wskazują, że stosowanie beklometazonu dipropionianu w skojarzeniu z formoterolem z zastosowaniem komory inhalacyjnej AeroChamber Plus w porównaniu do stosowania standardowych inhalatorów nie powoduje zwiększenia całkowitego narażenia ogólnoustrojowego na formoterol i zmniejsza narażenie ogólnoustrojowe na beklometazonu 17-monopropionian, podczas gdy narażenie ogólnoustrojowe na beklometazonu dipropionian w postaci niezmienionej, który dociera do krążenia z płuc, jest zwiększone; jednakże, skoro całkowite narażenie ogólnoustrojowe na beklometazonu dipropionian oraz jego aktywny metabolit nie zmienia się, stosowanie beklometazonu dipropionianu w skojarzeniu z formoterolem z powyższym spejserem nie powoduje zwiększenia ryzyka ogólnoustrojowych działań.

Długotrwałe leczenie dużymi dawkami kortykosteroidów wziewnych może spowodować zahamowanie czynności nadnerczy i ostry przełom nadnerczowy. Dzieci w wieku poniżej 16 lat przyjmujące większe niż zalecane dawki beklometazonu dipropionianu mogą być szczególnie narażone na wystąpienie takiego działania. Ostry przełom nadnerczowy może być potencjalnie spowodowany przez: urazy, zabiegi chirurgiczne, infekcje i gwałtowne zmniejszenie dawkowania. Objawy są zazwyczaj nietypowe i mogą to być: anoreksja, ból brzucha, zmniejszenie masy ciała,

zmęczenie, ból głowy, nudności, wymioty, niedociśnienie, zaburzenie świadomości, hipoglikemia i napady drgawkowe. W okresach stresu lub przed planowanym zabiegiem chirurgicznym, należy rozważyć dodatkowe zastosowanie kortykosteroidów działających ogólnoustrojowo.

Należy zachować ostrożność w przypadku zmiany leczenia na leczenie produktem leczniczym Bedufora, zwłaszcza w sytuacji jakichkolwiek podejrzeń zaburzenia czynności nadnerczy związanych z wcześniejszym leczeniem steroidami ogólnoustrojowymi.

U pacjentów, u których leczenie kortykosteroidami doustnymi zmieniono na leczenie kortykosteroidami wziewnymi, ryzyko zaburzeń czynności nadnerczy może utrzymywać się przez dłuższy okres. Ryzyko to może również dotyczyć pacjentów, którzy w przeszłości wymagali doraźnego podawania dużych dawek kortykosteroidów lub byli długotrwale leczeni lub przyjmowali duże dawki wziewnych kortykosteroidów. Możliwość wystąpienia zaburzeń czynności nadnerczy należy zawsze brać pod uwagę w przypadku nagłych sytuacji lub planowanych zabiegów wywołujących stres; należy wówczas rozważyć podanie odpowiednich kortykosteroidów. Przed przystąpieniem do planowanych zabiegów chirurgicznych może być konieczna konsultacja ze specjalistą, który oceni stopień zaburzeń czynności nadnerczy.

Zapalenie płuc u pacjentów z POChP

U pacjentów z POChP otrzymujących wziewne kortykosteroidy zaobserwowano zwiększenie częstości występowania zapalenia płuc, w tym zapalenia płuc wymagającego hospitalizacji. Istnieją pewne dowody na zwiększone ryzyko wystąpienia zapalenia płuc wraz ze zwiększeniem dawki steroidów, ale nie zostało to jednoznacznie wykazane we wszystkich badaniach.

Nie ma jednoznacznych dowodów klinicznych na różnice między produktami zawierającymi wziewne kortykosteroidy, dotyczące stopnia ryzyka występowania zapalenia płuc.

Lekarze powinni szczególnie wnikliwie obserwować pacjentów z POChP, czy nie rozwija się u nich zapalenie płuc, ponieważ kliniczne objawy takich zakażeń oraz zaostrzenia POChP często się nakładają. Do czynników ryzyka zapalenia płuc u pacjentów z POChP należą aktualne palenie tytoniu, starszy wiek, niski wskaźnik masy ciała (BMI) i ciężka postać POChP.

Produkt leczniczy Bedufora zawiera 7 mg alkoholu (etanolu) na rozpylenie, co jest równoważne z ilością 0,20 mg/kg masy ciała na dawkę, podczas zastosowania dwóch rozpyleń. Ilość leku w dwóch rozpyleniach jest równoważna mniej niż 1 mL wina lub piwa. Niewielka ilość alkoholu w tym produkcie leczniczym nie powoduje żadnych zauważalnych skutków.

W celu zmniejszenia ryzyka kandydozy jamy ustnej i gardła, należy doradzić pacjentom dokładne płukanie jamy ustnej i gardła wodą oraz mycie zębów po inhalacji przepisanej dawki.

Zaburzenia widzenia

Zaburzenie widzenia może wystąpić w wyniku ogólnoustrojowego i miejscowego stosowania kortykosteroidów. Jeżeli u pacjenta wystąpią takie objawy, jak nieostre widzenie lub inne zaburzenia widzenia, należy rozważyć skierowanie go do okulisty w celu ustalenia możliwych przyczyn, do których może należeć zaćma, jaskra lub rzadkie choroby, takie jak centralna chorioretinopatia surowicza (CSCR), którą notowano po ogólnoustrojowym i miejscowym stosowaniu kortykosteroidów.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Interakcje farmakokinetyczne

Beklometazonu dipropionian jest bardzo szybko metabolizowany z udziałem esteraz.

Metabolizm beklometazonu w mniejszym stopniu zależy od CYP3A niż w przypadku innych kortykosteroidów i interakcje są raczej mało prawdopodobne, jednak nie można wykluczyć wystąpienia działań ogólnoustrojowych po jednoczesnym stosowaniu silnie działających inhibitorów CYP3A (np. rytonawir, kobicystat). Z tego względu zaleca się ostrożność i właściwe monitorowanie podczas stosowania tych leków.

Interakcje farmakodynamiczne

U pacjentów z astmą należy unikać podawania leków beta-adrenolitycznych (włącznie z kroplami do oczu). Jeśli z konieczności pacjenci z astmą otrzymują leki beta-adrenolityczne, działanie formoterolu będzie zmniejszone lub zahamowane.

Z drugiej strony, jednoczesne stosowanie innych leków beta-adrenergicznych może spowodować sumowanie się działania, dlatego też należy zachować ostrożność podczas stosowania formoterolu jednocześnie z teofiliną lub innymi lekami beta-adrenergicznymi.

Jednoczesne podawanie z chinidyną, dyzopiramidem, prokainamidem, fenotiazynami, lekami przeciwhistaminowym, inhibitorami monoaminooksydazy i trójpierścieniowymi lekami przeciwdepresyjnymi, może wydłużać odstępowanie QTc i zwiększać ryzyko komorowych zaburzeń rytmu.

Ponadto, L-dopa, L-tyroksyna, oksytocyna i alkohol mogą zaburzać tolerancję serca na leki beta₂-sympatykomimetyczne.

Jednoczesne podawanie z inhibitorami monoaminooksydazy lub lekami o podobnych właściwościach, takimi jak furazolidon i prokarbazyna, może wywołać nadciśnienie tętnicze krwi.

Istnieje zwiększone ryzyko wystąpienia zaburzeń rytmu serca u pacjentów jednocześnie poddawanych znieczuleniu za pomocą halogenowych węglowodorów.

Jednoczesne podawanie z pochodnymi ksantyny, steroidami lub lekami moczopędnymi może nasilać działanie hipokaliemiczne beta₂-agonistów (patrz punkt 4.4). Hipokaliemia może zwiększyć skłonność do występowania zaburzeń rytmu serca u pacjentów leczonych glikozydami naparstnicy.

Produkt leczniczy Bedufora zawiera małe ilości etanolu. Teoretycznie istnieje możliwość wystąpienia interakcji u szczególnie wrażliwych pacjentów przyjmujących disulfiram lub metronidazol.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Brak doświadczenia i dowodów na bezpieczeństwo stosowania gazu nośnego norfluran (HFA 134a) u kobiet w ciąży lub karmiących piersią. Jednakże badania nad wpływem norfluranu (HFA 134a) na reprodukcję i rozwój zarodka i płodu u zwierząt nie wykazały żadnych działań niepożądanych o znaczeniu klinicznym.

Ciąża

Brak odpowiednich danych klinicznych dotyczących stosowania produktu leczniczego Bedufora u kobiet w ciąży.

W badaniach na zwierzętach, po podaniu beklometazonu dipropionianu w skojarzeniu z formoterolu fumaranem, wykazano dowody na szkodliwy wpływ na reprodukcję po podaniu dużych dawek o działaniu ogólnoustrojowym (patrz punkt 5.3). Ze względu na działanie tokolityczne beta₂-sympatykomimetyków, należy zachować szczególną ostrożność od zajścia w ciążę aż do porodu. Formoterol nie powinien być zalecany do stosowania w okresie ciąży, a szczególnie w końcowym okresie ciąży, ani w czasie porodu, chyba że nie istnieje żadna inna (bezpieczniejsza) alternatywa.

Produkt leczniczy Bedufora należy stosować w okresie ciąży tylko wówczas, gdy spodziewane korzyści przewyższają możliwe ryzyko.

Karmienie piersią

Brak odpowiednich danych klinicznych dotyczących stosowania produktu leczniczego Bedufora u kobiet karmiących piersią.

Mimo braku danych z badań na zwierzętach, należy przyjąć, że podobnie jak inne kortykosteroidy, beklometazonu dipropionian przenika do mleka matki.

Nie wiadomo, czy formoterol przenika do mleka kobiecego, jednak został on wykryty w mleku karmiących zwierząt.

Stosowanie produktu leczniczego Bedufora u kobiet karmiących piersią należy rozważyć wyłącznie w sytuacji, gdy spodziewane korzyści przewyższają możliwe ryzyko.

Należy podjąć decyzję, czy przerwać karmienie piersią, czy przerwać stosowanie produktu leczniczego Bedufora biorąc pod uwagę korzyści z karmienia piersią dla dziecka i korzyści z leczenia dla kobiety.

Płodność

Brak danych u ludzi. W badaniach na zwierzętach stosowanie dużych dawek beklometazonu dipropionianu było związane ze zmniejszoną płodnością samic szczurów oraz toksycznym działaniem na płód (patrz punkt 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Produkt leczniczy Bedufora nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Ponieważ produkt leczniczy Bedufora zawiera beklometazonu dipropionian i formoterolu fumaran dwuwodny, można spodziewać się wystąpienia działań niepożądanych, których rodzaj i nasilenie są związane z każdą z tych substancji czynnych. Nie odnotowano wystąpienia dodatkowych działań niepożądanych po jednoczesnym zastosowaniu obu tych substancji.

Poniżej wymieniono działania niepożądane związane z beklometazonem dipropionianu i formoterolem, podawanych w skojarzeniu (w produkcie leczniczym Bedufora) oraz jako pojedyncze substancje, z uwzględnieniem klasyfikacji układów i narządów. Częstość występowania działań niepożądanych określono następująco: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$) i nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Częste i niezbyt częste działania niepożądane pochodzą z badań klinicznych u pacjentów chorych na astmę i POChP.

Klasyfikacja układów i narządów	Działanie niepożądane	Częstość występowania
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Zapalenie gardła, kandydoza jamy ustnej, zapalenie płuc*	Często
	Grypa, zakażenia grzybicze jamy ustnej, kandydoza jamy ustnej i gardła, kandydoza przełyku, kandydoza sromu i pochwy, zapalenie błony śluzowej żołądka i jelit, zapalenie zatok, zapalenie błony śluzowej nosa	Niezbyt często
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Granulocytopenia	Niezbyt często
	Trombocytopenia	Bardzo rzadko
Zaburzenia układu immunologicznego	Alergiczne zapalenie skóry	Niezbyt często
	Reakcje nadwrażliwości, w tym rumień, obrzęk warg, twarzy, oczu i gardła	Bardzo rzadko
Zaburzenia endokrynologiczne	Zahamowanie czynności nadnerczy	Bardzo rzadko
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Hipokaliemia, hiperglikemia	Niezbyt często

Zaburzenia psychiczne	Niepokój	Niezbyt często
	Nadpobudliwość psychoruchowa, zaburzenia snu, lęk, depresja, agresja, zmiany w zachowaniu (głównie u dzieci)	Nieznana
Zaburzenia układu nerwowego	Ból głowy	Często
	Drżenie, zawroty głowy	Niezbyt często
Zaburzenia oka	Jaskra, zaćma	Bardzo rzadko
	Nieostre widzenie (patrz także punkt 4.4.)	Nieznana
Zaburzenia ucha i błędnika	Zapalenie trąbki Eustachiusza	Niezbyt często
Zaburzenia serca	Kołatanie serca, wydłużenie odstępu QTc w zapisie EKG, zmiany w zapisie EKG, tachykardia, tachyarytmia, migotanie przedsionków*	Niezbyt często
	Skurcze dodatkowe komorowe, dławica piersiowa	Rzadko
Zaburzenia naczyniowe	Przekrwienie, zecerwienie	Niezbyt często
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Dysfonia	Często
	Kaszel, kaszel z odkrztuszaniem, podrażnienie gardła, przełom astmatyczny	Niezbyt często
	Paradoksalny skurcz oskrzeli	Rzadko
	Duszność, zaostrzenie astmy	Bardzo rzadko
Zaburzenia żołądka i jelit	Biegunka, suchość błony śluzowej jamy ustnej, niestrawność, dysfagia, uczucie pieczenia warg, nudności, zaburzenia smaku	Niezbyt często
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Świąd, wysypka, nadmierne pocenie się, pokrzywka	Niezbyt często
	Obrzęk naczynioruchowy	Rzadko
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Kurcze mięśni, ból mięśni	Niezbyt często
	Opóźnienie wzrostu u dzieci i młodzieży	Bardzo rzadko
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Zapalenie nerek	Rzadko
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Obrzęk obwodowy	Bardzo rzadko
Badania diagnostyczne	Zwiększenie stężenia białka C-reaktywnego (CRP), zwiększenie liczby płytek krwi, zwiększenie stężenia wolnych kwasów tłuszczowych, zwiększenie stężenia insuliny we krwi, zwiększenie stężenia ciał ketonowych we krwi, zmniejszenie stężenia kortyzolu we krwi*	Niezbyt często
	Zwiększenie ciśnienia krwi, zmniejszenie ciśnienia krwi	Rzadko
	Zmniejszenie gęstości kości	Bardzo rzadko

* W głównym badaniu klinicznym u pacjentów chorych na POChP został zgłoszony jeden, nieciężki przypadek zapalenia płuc przez jednego pacjenta leczonego beklometazonu dipropionianem w skojarzeniu z formoterolem (100+6) mikrogramów/dawkę. Inne działania niepożądane obserwowane po zastosowaniu beklometazonu dipropionianu w skojarzeniu z formoterolem (100+6) mikrogramów/dawkę w badaniach klinicznych dotyczących POChP to: zmniejszenie stężenia

kortyzolu we krwi i migotanie przedsionków.

Podobnie jak w przypadku innych produktów podawanych wziewnie, może wystąpić paradoksalny skurcz oskrzeli (patrz punkt 4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania).

Do działań niepożądanych zazwyczaj związanych z leczeniem formoterolem należą: hipokaliemia, ból głowy, drżenie, kołatanie serca, kaszel, kurcze mięśni i wydłużenie odstępu QTc.

Do działań niepożądanych zazwyczaj związanych z podawaniem beklometazonu dipropionianu należą: zakażenia grzybicze jamy ustnej, kandydoza jamy ustnej, dysfonia, podrażnienie gardła. Dysfonię i kandydozę jamy ustnej można złagodzić przez wypłukanie wodą jamy ustnej i gardła lub umycie zębów po każdym zastosowaniu produktu. Objawy kandydozy można leczyć miejscowymi lekami przeciwgrzybiczymi, kontynuując leczenie produktem leczniczym Bedufora.

Ogólnoustrojowe działania kortykosteroidów wziewnych (np. beklometazonu dipropionianu) mogą wystąpić zwłaszcza podczas długotrwałego stosowania dużych dawek. Należą do nich: zahamowanie czynności nadnerczy, zmniejszenie gęstości mineralnej kości, opóźnienia wzrostu u dzieci i młodzieży, jaskra i zaćma (patrz także punkt 4.4).

Mogą również wystąpić reakcje nadwrażliwości, w tym wysypka, pokrzywka, świąd, rumień oraz obrzęk oczu, twarzy, warg i gardła.

Dzieci i młodzież

W 12-tygodniowym badaniu z udziałem młodzieży z astmą, profil bezpieczeństwa beklometazonu dipropionianu i formoterolu nie różnił się od profilu bezpieczeństwa monoterapii beklometazonu dipropionianem.

Beklometazonu dipropionian i formoterolu fumaran, jako pediatryczne eksperymentalne skojarzenie beklometazonu dipropionianu i formoterolu fumaranu o mocy (50 + 6) mikrogramów na dawkę, podawany dzieciom z astmą w wieku 5-11 lat w okresie 12 tygodni leczenia, wykazał profil bezpieczeństwa podobny do będących w obrocie produktów zawierających formoterol i beklometazonu dipropionian jako pojedyncze składniki.

Jednak ta sama postać beklometazonu dipropionianu i formoterolu fumaranu (50 + 6) mikrogramów, przeznaczona dla grupy pediatrycznej, podawana dzieciom z astmą w wieku 5-11 lat przez 2 tygodnie, nie wykazywała gorszej skuteczności w porównaniu do będących w obrocie leków zawierających formoterol i beklometazonu dipropionian jako osobne składniki, pod względem zmniejszenia tempa wzrostu kończyn dolnych.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych:

Al. Jerozolimskie 181C 02-222 Warszawa

Tel.: + 48 22 49 21 301

Faks: + 48 22 49 21 309

Strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

U pacjentów z astmą badano działanie beklometazonu dipropionianu i formoterolu (100+6) mikrogramów/dawkę podanego wziewnie w ilości do dwunastu skumulowanych dawek (w sumie 1200 mikrogramów beklometazonu dipropionianu i 72 mikrogramy formoterolu). Leczenie skumulowanymi dawkami nie miało negatywnego wpływu na parametry życiowe, nie obserwowano też poważnych lub ciężkich działań niepożądanych.

Zastosowanie zbyt dużych dawek formoterolu może prowadzić do wystąpienia działań typowych dla agonistów receptorów beta₂-adrenergicznych: nudności, wymiotów, bólu głowy, drżenia, senności, kołatania serca, częstoskurczu, arytmii komorowych, wydłużenia odstępu QTc, kwasicy metabolicznej, hipokaliemii, hiperglikemii.

W przypadku przedawkowania formoterolu, wskazane jest leczenie podtrzymujące i objawowe. W ciężkich przypadkach pacjentów należy hospitalizować. Można rozważyć zastosowanie kardioselektywnych leków blokujących receptory beta-adrenergiczne, jednak wyłącznie zachowując szczególną ostrożność, ponieważ zastosowanie leku blokującego receptory beta-adrenergiczne może wywołać skurcz oskrzeli. Należy kontrolować stężenie potasu w surowicy.

W przypadku wziewnego zastosowania dawek beklometazonu dipropionianu większych niż zalecane, może wystąpić okresowe zahamowanie czynności nadnerczy. Nie wymaga to działań doraźnych, ponieważ czynność nadnerczy powraca do normy po kilku dniach, co potwierdzają badania stężenia kortyzolu w osoczu. U tych pacjentów należy kontynuować leczenie dawkami zapewniającymi kontrolę objawów astmy.

Długotrwałe stosowanie zbyt dużych dawek beklometazonu dipropionianu podawanego wziewnie: ryzyko zahamowania czynności nadnerczy (patrz punkt 4.4). Może być konieczne monitorowanie czynności nadnerczy. Leczenie należy kontynuować stosując dawkę zapewniającą kontrolę objawów astmy.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki stosowane w obturacyjnych chorobach dróg oddechowych: leki adrenergiczne, stosowane wziewnie, kod ATC: R03 AK08

Mechanizm działania i działanie farmakodynamiczne

Produkt leczniczy Bedufora zawiera beklometazonu dipropionian i formoterol. Te dwie substancje czynne wykazują różny sposób działania. Podobnie jak w przypadku innych skojarzeń kortykosteroidów wziewnych i agonisty receptorów beta₂-adrenergicznych, łączne działanie tych składników powoduje zmniejszenie częstości występowania zaostrzeń astmy.

Beklometazonu dipropionian

Beklometazonu dipropionian, stosowany wziewnie w zalecanych dawkach, wykazuje glikokortykosteroidowe działanie przeciwzapalne w obrębie płuc, co w rezultacie powoduje zmniejszenie nasilenia objawów oraz częstości występowania zaostrzeń astmy, przy jednocześnie mniejszej częstości występowania działań niepożądanych w porównaniu do kortykosteroidów podawanych ogólnie.

Formoterol

Formoterol jest selektywnym agonistą receptorów beta₂-adrenergicznych, powodującym rozkurcz mięśni gładkich oskrzeli u pacjentów z odwracalną obturacją dróg oddechowych. Działanie rozszerzające oskrzela występuje szybko w ciągu 1 do 3 minut po inhalacji i utrzymuje się przez 12 godzin po podaniu pojedynczej dawki.

ASTMA

Skuteczność kliniczna terapii podtrzymującej z zastosowaniem beklometazonu dipropionianu w skojarzeniu z formoterolem

W badaniach klinicznych z udziałem pacjentów dorosłych, dodanie formoterolu do leczenia beklometazonu dipropionianem powodowało złagodzenie objawów astmy i poprawę czynności płuc oraz zmniejszenie częstości występowania zaostrzeń choroby.

W 24-tygodniowym badaniu wpływ beklometazonu dipropionianu w skojarzeniu z formoterolem (100+6) mikrogramów/dawkę HFA na czynność płuc był co najmniej taki sam, jak wpływ beklometazonu dipropionianu i formoterolu podawanych osobno, oraz był większy niż działanie samego beklometazonu dipropionianu.

Skuteczność kliniczna terapii podtrzymującej i doraźnej z zastosowaniem beklometazonu dipropionianu w skojarzeniu z formoterolem

W 48-tygodniowym badaniu w grupach równoległych z udziałem 1701 pacjentów z astmą porównywano skuteczność beklometazonu dipropionianu w skojarzeniu z formoterolem stosowanego w terapii podtrzymującej (1 inhalacja 2 razy na dobę) i terapii doraźnej (do 8 inhalacji na dobę) z jego stosowaniem w terapii podtrzymującej (1 inhalacja 2 razy na dobę) oraz doraźnym zastosowaniem w razie potrzeby salbutamolu u pacjentów dorosłych z niedostatecznie kontrolowaną umiarkowaną lub ciężką astmą. Wyniki wykazały, że beklometazonu dipropionian w skojarzeniu z formoterolem, stosowane jako terapia podtrzymująca i doraźna, powodował istotne wydłużenie czasu do pierwszego ciężkiego zaostrzenia (*) w porównaniu do zastosowania beklometazonu dipropionianu w skojarzeniu z formoterolem w terapii podtrzymującej i salbutamolu stosowanego doraźnie ($p < 0,001$, zarówno w populacji ITT, jak i PP). Częstość występowania ciężkiego zaostrzenia astmy u pacjentów w ciągu roku uległa znacznemu zmniejszeniu w grupie stosującej terapię podtrzymującą i doraźną, w porównaniu do grupy stosującej salbutamol: odpowiednio 0,1476 w porównaniu do 0,2239 (statystycznie istotne zmniejszenie: $p < 0,001$). W grupie pacjentów stosujących beklometazonu dipropionian w skojarzeniu z formoterolem jako terapię podtrzymującą i doraźną osiągnięto znaczącą klinicznie poprawę kontroli astmy. W obu grupach zmniejszeniu uległa średnia liczba doraźnych inhalacji na dobę oraz odsetek pacjentów stosujących lek doraźnie.

(*) Uwaga: ciężkie zaostrzenie zdefiniowano jako pogorszenie się astmy w wyniku czego, konieczna była hospitalizacja, wizyta na oddziale pomocy doraźnej lub konieczność leczenia steroidami działającymi ogólnoustrojowo przez więcej niż 3 dni.

W innym badaniu klinicznym, u pacjentów z astmą, u których zastosowano metacholinę do wywołania skurczu oskrzeli, pojedyncza dawka beklometazonu dipropionianu w skojarzeniu z formoterolem (100+6) mikrogramów/dawkę powodowała szybkie rozszerzenie oskrzeli i natychmiastowe zmniejszenie objawów duszności, podobne do uzyskiwanego po podaniu salbutamolu o mocy 200 mikrogramów/dawkę.

Dzieci i młodzież

W 12-tygodniowym badaniu z udziałem młodzieży z astmą, beklometazonu dipropionian w skojarzeniu z formoterolem (100 + 6) mikrogramów, nie był lepszy od monoterapii beklometazonu dipropionianem, ani pod względem parametrów czynnościowych płuc (zmienna pierwotna: zmiana w stosunku do wartości początkowej średniego szczytowego przepływu wydechowego (PEF) mierzonego przed podaniem porannej dawki leku), wtórnych zmiennych dotyczących skuteczności, ani w ocenie poprawy klinicznej.

Działanie rozszerzające oskrzela po podaniu pojedynczej dawki beklometazonu dipropionianu i formoterolu, badanego skojarzenia beklometazonu dipropionianu oraz formoterolu fumaranu o mocy 50 + 6 mikrogramów na dawkę w eksperymentalnej grupie pediatrycznej, podawanego poprzez komorę inhalacyjną AeroChamber Plus dzieciom z astmą w wieku od 5 do 11 lat, było ocenione w porównaniu z działaniem dostępnych w obrocie leków zawierających beklometazonu dipropionian i formoterolu fumaran podawanych osobno.

Beklometazonu dipropionian i formoterol o mocy 50 + 6 mikrogramów, w porównaniu do beklometazonu dipropionianu i formoterol podawanymi osobno, nie wykazał większej skuteczności w odniesieniu do średniej wartości FEV₁ ocenianej przez 12 godzin po porannym podaniu leku, ponieważ dolna granica 95% CI skorygowanej średniej różnicy wyniosła -0,047 L, i była większa niż wcześniej ustalony limit w odniesieniu do porównywalnej skuteczności wynoszący - 0,1 L.

Beklometazonu dipropionian i formoterol o mocy 50 + 6 mikrogramów na dawkę, podawany poprzez komorę inhalacyjną AeroChamber Plus, dzieciom z astmą w wieku od 5 do 11 lat przez 12 tygodni leczenia, nie okazał się lepszy w porównaniu do monoterapii beklometazonu dipropionianem i nie okazał się również gorszy w porównaniu do leczenia beklometazonu dipropionianem i formoterolem podawanymi osobno, pod względem parametrów czynnościowych płuc (zmienna pierwotna: zmiana porannego FEV₁ przed podaniem leku).

POChP

W dwóch 48-tygodniowych badaniach oceniono wpływ na czynność płuc oraz na wskaźnik zaostrzeń choroby (zdefiniowany jako konieczność zastosowania doustnych steroidów i (lub) antybiotyków i (lub) hospitalizacje) u pacjentów z ciężką postacią POChP (30% <FEV₁ <50%).

W pierwszym badaniu klinicznym wykazano znaczną poprawę czynności płuc (pierwszorzędowy punkt końcowy zmiany FEV₁ przed podaniem dawki leku) w porównaniu do formoterolu po 12 tygodniach leczenia (skorygowana średnia różnica między beklometazonu dipropionianem w skojarzeniu z formoterolem i formoterolem wynosiła 69 mL), a także podczas każdej wizyty w trakcie całego okresu leczenia (48 tygodni). W badaniu, w którym leczono przez 48 tygodni ogółem 1199 pacjentów z ciężkim POChP, wykazano, że średnia liczba zaostrzeń choroby na jednego pacjenta w ciągu roku (współczynnik zaostrzeń, wspólny pierwszorzędowy punkt końcowy) zmniejszyła się istotnie statystycznie u pacjentów stosujących beklometazonu dipropionian w skojarzeniu z formoterolem w porównaniu do pacjentów leczonych formoterolem (skorygowany średni współczynnik zaostrzeń wynosił 0,80 w porównaniu do 1,12 w grupie stosującej formoterol, skorygowany współczynnik wynosił 0,72 przy p<0,001).

Ponadto, stosowanie beklometazonu dipropionianu w skojarzeniu z formoterolem istotnie statystycznie wydłużyło czas do wystąpienia pierwszego zaostrzenia w porównaniu do leczenia formoterolem. Przewagę beklometazonu dipropionianu w skojarzeniu z formoterolem nad formoterolem pod względem współczynnika zaostrzeń choroby potwierdzono również w podgrupach pacjentów przyjmujących jednocześnie tiotropiowy bromek (około 50% w każdej leczonej podgrupie) lub nieprzyjmujących tego leku.

Inne badanie kliniczne, które było badaniem randomizowanym, złożonym z trzech równoległych grup, przeprowadzonym z udziałem 718 pacjentów, potwierdziło przewagę leczenia beklometazonu dipropionianem w skojarzeniu z formoterolem w porównaniu z leczeniem formoterolem w zakresie zmian wartości FEV₁ przed podaniem leku i na końcu leczenia (48 tygodni) i wykazało, że beklometazonu dipropionian w skojarzeniu z formoterolem ma nie mniejszą skuteczność niż produkt złożony zawierający budesonid z formoterolem w ustalonych dawkach pod względem tego samego parametru.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Ogólnoustrojowa ekspozycja na substancje czynne, beklometazonu dipropionian i formoterolu, zawarte w produkcie złożonym, porównywano z ekspozycją na pojedyncze składniki produktu.

W badaniu farmakokinetycznym, przeprowadzonym u zdrowych ochotników, którym podawano pojedynczą dawkę beklometazonu dipropionianu w skojarzeniu z formoterolem (4 rozpylenia po 100 + 6 mikrogramów) lub pojedynczą dawkę beklometazonu dipropionianu CFC (4 rozpylenia po 250 mikrogramów) i formoterolu HFA (4 rozpylenia po 6 mikrogramów), pole pod krzywą AUC dla głównego, aktywnego metabolitu beklometazonu dipropionianu (beklometazonu 17-monopropionianu) oraz jego maksymalne stężenie w osoczu były odpowiednio o 35% i 19% mniejsze

po podaniu produktu złożonego niż po podaniu samego beklometazonu dipropionianu o większych cząstkach CFC, natomiast szybkość wchłaniania po podaniu produktu złożonego była większa (0,5 godziny vs 2 godziny) w porównaniu do szybkości po podaniu samego beklometazonu dipropionianu o większych cząstkach CFC.

W przypadku formoterolu, maksymalne stężenie w osoczu było podobne po jego podaniu w postaci produktu złożonego, jak i po podaniu obu substancji oddzielnie, a narażenie ogólnoustrojowe było nieznacznie większe po podaniu produktu złożonego niż po podaniu obu substancji oddzielnie.

Nie ma dowodów na występowanie interakcji farmakokinetycznych i farmakodynamicznych (ogólnoustrojowych) między beklometazonu dipropionianem a formoterolem.

W badaniu przeprowadzonym z udziałem zdrowych ochotników, wykazano, że w porównaniu do standardowych inhalatorów, stosowanie spejsera AeroChamber Plus zwiększa dostarczanie do płuc aktywnego metabolitu beklometazonu dipropionianu, którym jest beklometazonu 17-monopropionian, oraz formoterolu, odpowiednio o 41% i 45%. Całkowite narażenie ogólnoustrojowe było bez zmian dla formoterolu, zmniejszone o 10% dla beklometazonu 17-monopropionianu i zwiększone dla niezmiennego beklometazonu dipropionianu.

Badanie depozycji w płucach u pacjentów ze stabilnym POChP, zdrowych ochotników i pacjentów z astmą wykazało, że średnio 33% dawki nominalnej osadza się w płucach pacjentów chorych na POChP w porównaniu do 34% u osób zdrowych i 31% u pacjentów z astmą. Stężenia w osoczu beklometazonu 17-monopropionianu i formoterolu były porównywalne pomiędzy trzema grupami w ciągu 24 godzin po inhalacji. Całkowite narażenie na beklometazonu dipropionian było większe u pacjentów chorych na POChP w porównaniu z pacjentami z astmą i zdrowymi ochotnikami.

Dzieci i młodzież

Beklometazonu dipropionian i formoterol nie były biorównoważne w stosunku do podawanych osobno beklometazonu dipropionianu i formoterolu o bardzo drobnych rozmiarach cząstek, w przypadku podania młodzieży z astmą w wieku od 12 do 17 lat w badaniu farmakokinetycznym z pojedynczą dawką (4 dawki leku o mocy 100 + 6 mikrogramów). Wynik ten był niezależny od zastosowania komory inhalacyjnej (AeroChamber Plus).

W przypadku niezastosowania komory inhalacyjnej, dostępne dane wskazują na niższe maksymalne stężenie w osoczu wewnętrznego kortykosteroidu z beklometazonu dipropionianu i formoterol w porównaniu do osobnego skojarzenia (punktowe oszacowanie stosunków skorygowanych średnich geometrycznych dla C_{max} beklometazonu 17-monopropionianu [B17MP] 84,38%, 90% CI 70,22; 101,38).

W przypadku, gdy beklometazonu dipropionian i formoterolu fumaran był zastosowany z komorą inhalacyjną, maksymalne stężenie formoterolu w osoczu wzrosło o około 68% w porównaniu do osobnego skojarzenia składników (punktowe oszacowanie stosunków skorygowanych średnich geometrycznych dla C_{max} 168,41, 90% CI 138,2; 205,2). Znaczenie kliniczne tych różnic w przypadku przewlekłego stosowania nie jest znane.

Całkowite ogólnoustrojowe narażenie na formoterol (AUC_{0-t}) było równoważne w porównaniu do osobnego skojarzenia składników, niezależnie od tego czy zastosowano komorę inhalacyjną, czy jej nie zastosowano. W przypadku beklometazonu 17-monopropionianu wykazano równoważność tylko wtedy, gdy nie zastosowano komory inhalacyjnej, podczas gdy 90% CI AUC_{0-t} było nieco poza przedziałem równoważności, gdy zastosowano komorę inhalacyjną (punktowe oszacowanie stosunków skorygowanych średnich geometrycznych 89,63% CI, 79,93; 100,50).

Beklometazonu dipropionian i formoterolu stosowane bez użycia komory inhalacyjnej, u młodzieży, powodował niższą całkowitą ekspozycję ogólnoustrojową na beklometazonu 17-monopropionian lub równoważną na formoterol (AUC_{0-t}) w porównaniu z tą obserwowaną u dorosłych. Ponadto średnie maksymalne stężenia w osoczu (C_{max}) dla obu substancji były niższe u młodzieży niż u dorosłych.

W badaniu farmakokinetycznym z pojedynczą dawką beklometazonu dipropionianu i formoterolu, jako badane skojarzenie stosowane w grupie pediatrycznej, o mocy 50 + 6 mikrogramów na dawkę podany poprzez AeroChamber Plus nie był biorównoważny w stosunku do osobnego skojarzenia beklometazonu dipropionianu i formoterolu, podawanego dzieciom z astmą w wieku od 5 do 11 lat. Wyniki badań wskazują na niższe AUC_{0-t} i maksymalne stężenie w osoczu wziewnego kortykosteroidu składającego się z beklometazonu dipropionianu i formoterolu o mocy 50 + 6 mikrogramów w porównaniu z osobnym skojarzeniem składników (punktowe oszacowanie stosunków skorygowanych średnich geometrycznych dla beklometazonu 17-monopropionianu AUC_{0-t} : 81%, 90% CI 69,7; 94,8; C_{max} : 82%, 90% CI 70,1; 94,7). Całkowita ekspozycja ogólnoustrojowa na formoterol (AUC_{0-t}) była równoważna do ekspozycji ze skojarzenia osobnego składników, podczas gdy C_{max} było nieco niższe dla beklometazonu dipropionianu i formoterolu 50 + 6 mikrogramów w porównaniu ze skojarzeniem osobnym składników (punktowe oszacowanie współczynników skorygowanej wartości geometrycznej 92%, 90% CI 78; 108).

Beklometazonu dipropionian

Beklometazonu dipropionian jest prolekiem o słabym powinowactwie do receptorów glikokortykosteroidowych. Ulega hydrolizie z udziałem esteraz do aktywnego metabolitu beklometazonu 17-monopropionianu, który wykazuje większą miejscową aktywność przeciwzapalną w porównaniu do proleku, beklometazonu dipropionianu.

Wchłanianie, dystrybucja i metabolizm

Beklometazonu dipropionian podany wziewnie jest szybko wchłaniany z płuc; przed wchłonięciem następuje jego intensywna przemiana do aktywnego metabolitu beklometazonu 17-monopropionianu z udziałem esteraz, które są obecne w większości tkanek. Dostępność ogólnoustrojowa aktywnego metabolitu jest wynikiem wchłaniania z płuc (36%) i wchłaniania z przewodu pokarmowego połkniętej części dawki. Biodostępność połkniętej części dawki beklometazonu dipropionianu jest nieznaczna, lecz w wyniku przemiany do beklometazonu 17-monopropionianu, zachodzącej przed dostaniem się do krwioobiegu, 41% dawki wchłania się jako aktywny metabolit.

Zwiększanie wziewnej dawki prowadzi do w przybliżeniu liniowego zwiększenia narażenia ogólnoustrojowego.

Bezwzględna biodostępność po podaniu wziewnym wynosi około 2% i 62% nominalnej dawki, odpowiednio dla niezmienionego beklometazonu dipropionianu i beklometazonu 17-monopropionianu. Po podaniu dożylnym, rozmieszczenie beklometazonu dipropionianu i jego aktywnego metabolitu charakteryzuje duży klirens osoczowy (odpowiednio 150 i 120 L/h), przy niewielkiej objętości dystrybucji w stanie stacjonarnym dla beklometazonu dipropionianu (20 L) i większej dystrybucji do tkanek dla jego aktywnego metabolitu (424 L).

Stopień wiązania się z białkami osocza jest umiarkowanie duży.

Eliminacja

Beklometazonu dipropionian jest wydalany w większości z kałem, głównie w postaci polarnych metabolitów. Wydalanie beklometazonu dipropionianu i jego metabolitów z moczem jest minimalne. Okres półtrwania w fazie eliminacji wynosi 0,5 h i 2,7 h, odpowiednio dla beklometazonu dipropionianu i beklometazonu 17-monopropionianu.

Szczególne grupy pacjentów

Nie badano farmakokinetyki beklometazonu dipropionianu u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek lub wątroby; jednakże ze względu na to, że beklometazonu dipropionian jest bardzo szybko metabolizowany z udziałem esteraz obecnych w soku jelitowym, surowicy, płucach i wątrobie, do bardziej polarnych produktów: beklometazonu 21-monopropionianu, beklometazonu 17-monopropionianu i beklometazonu, zaburzenia czynności wątroby nie powinny wpływać na farmakokinetykę i profil bezpieczeństwa beklometazonu dipropionianu.

Beklometazonu dipropionianu i jego metabolitów nie wykryto w moczu i dlatego nie należy spodziewać się zwiększenia ogólnoustrojowego narażenia na produkt u pacjentów z zaburzeniami

czynności nerek.

Formoterol

Wchłanianie i dystrybucja

Po podaniu wziewnym, formoterol jest wchłaniany zarówno z płuc, jak i z przewodu pokarmowego. Część dawki połkniętej podczas inhalacji z użyciem inhalatora z dozownikiem (MDI: *Metered Dose Inhaler*), może wynosić od 60% do 90% dawki. Co najmniej 65% połkniętej dawki wchłania się z przewodu pokarmowego.

Maksymalne stężenie w osoczu leku w postaci niezmienionej osiągane jest w ciągu 0,5 do 1 godziny po podaniu doustnym. Formoterol wiąże się z białkami osocza w 61 – 64%, z czego 34% wiąże się z albuminami. W zakresie stężeń osiąganych po podaniu dawek leczniczych nie dochodzi do wysycenia miejsc wiązania. Po podaniu doustnym okres półtrwania w fazie eliminacji wynosi 2 do 3 godzin.

Wchłanianie formoterolu przebiega liniowo po podaniu wziewnym dawek od 12 do 96 µg formoterolu fumaranu.

Metabolizm

Formoterol jest intensywnie metabolizowany, głównie poprzez bezpośrednie wiązanie z grupą hydroksylofenolową. Produkt wiązania z kwasem glukuronowym jest nieaktywny. Drugim w kolejności procesem biotransformacji jest O-demetylacja, po której następuje sprzęganie z grupą 2'-hydroksylofenolową. W procesie O-demetylacji formoterolu uczestniczą izoenzymy cytochromu P450: CYP2D6, CYP2C19 i CYP2C9. Wydaje się, że głównym miejscem przemian metabolicznych jest wątroba. Formoterol w stężeniach mających znaczenie lecznicze nie hamuje aktywności enzymów CYP450.

Eliminacja

Skumulowane wydalenie formoterolu z moczem po podaniu wziewnym pojedynczej dawki za pomocą inhalatora proszkowego (DPI: *Dry Powder Inhalers*) zwiększało się liniowo dla dawek od 12 do 96 µg. Średnio, wydalone było odpowiednio 8% i 25% dawki formoterolu niezmienionego i dawki całkowitej. Na podstawie pomiaru stężeń w osoczu, mierzonych u 12 zdrowych ochotników po podaniu wziewnym pojedynczej dawki wynoszącej 120 µg, ustalono, że średni końcowy okres półtrwania w fazie eliminacji wynosi 10 godzin. Enancjomery (R,R) i (S,S) stanowiły odpowiednio około 40% i 60% dawki leku w postaci niezmienionej wydalonego z moczem. Względny stosunek obu enancjomerów nie zmieniał się w zakresie badanych dawek i nie stwierdzono dowodów na zwiększoną kumulację jednego enancjomeru względem drugiego po podaniu dawek wielokrotnych.

Po podaniu doustnym (40 do 80 µg) leku zdrowym ochotnikom, 6% do 10% dawki jest wydalone w postaci niezmienionej z moczem; do 8% dawki wydalone było w postaci glukuronidu.

W sumie 67% doustnej dawki formoterolu jest wydalone z moczem (głównie w postaci metabolitów), a pozostała część dawki jest wydalana z kałem. Klirens nerkowy formoterolu wynosi 150 ml/min.

Szczególne grupy pacjentów

Zaburzenia czynności wątroby i (lub) nerek: nie badano farmakokinetyki formoterolu u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby lub nerek, jednak ze względu na to, że formoterol jest eliminowany głównie w wyniku metabolizmu w wątrobie, można spodziewać się zwiększonej ekspozycji na lek u pacjentów z ciężką marskością wątroby.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Działania toksyczne obserwowane u zwierząt po podaniu beklometazonu dipropionianu i formoterolu w postaci produktu złożonego lub oddzielnie, były związane głównie ze zwiększeniem ich aktywności farmakologicznej. Mają one związek z zahamowaniem czynności układu immunologicznego przez beklometazonu dipropionian oraz z działaniem formoterolu na układ krążenia, obserwowanym głównie u psów. Nie obserwowano nasilenia działań toksycznych ani występowania nieoczekiwanych objawów po podaniu produktu złożonego.

Badania wpływu na reprodukcję, prowadzone na szczurach wykazały, że działanie zależy od dawki. Produkt złożony wpływał na zmniejszenie płodności u samic oraz wywoływał działania toksyczne na rozwój zarodka i płód zwierząt. Wiadomo, że podawanie dużych dawek kortykosteroidów ciężarnym samicom zwierząt, powoduje nieprawidłowy rozwój płodu, w tym rozszczep podniebienia i wewnątrzmaciczne zahamowanie wzrostu, i prawdopodobnie działania te, obserwowane po podaniu produktu złożonego zawierającego beklometazonu dipropionian oraz formoterol, są spowodowane przez beklometazonu dipropionian.

Działania te stwierdzono jedynie w przypadku dużego ogólnoustrojowego narażenia na aktywny metabolit beklometazonu 17-monopropionian (200 razy większe od oczekiwanego stężenia w osoczu pacjentów).

Ponadto, w badaniach na zwierzętach obserwowano wydłużenie czasu trwania ciąży oraz przebiegu porodu, co jest związane z tokolitycznym działaniem leków beta₂-sympatykomimetycznych. Działania te zaobserwowano przy wartościach stężeń formoterolu w osoczu samic mniejszych niż stężenia spodziewane u pacjentów leczonych beklometazonu dipropionianem w skojarzeniu z formoterolem.

W badaniach genotoksyczności przeprowadzonych z zastosowaniem skojarzenia beklometazonu dipropionianu z formoterolem, nie stwierdzono mutagennego działania. Nie przeprowadzono badań nad rakotwórczym działaniem proponowanego skojarzenia obu substancji czynnych. Jednakże, dane uzyskane z badań przeprowadzonych na zwierzętach dla każdej z tych substancji, nie sugerują ryzyka wystąpienia działania rakotwórczego u ludzi.

Dane przedkliniczne dotyczące gazu nośnego norfluran (HFA-134a), niezawierającego „freonu” (chlorofluorowęglowodoru, *CFC*), wynikające z konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa, badań toksyczności po podaniu wielokrotnym, genotoksyczności, potencjalnego działania rakotwórczego oraz toksycznego wpływu na rozród i rozwój potomstwa, nie ujawniają szczególnego zagrożenia dla człowieka.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Norfluran (HFA-134a)
Etanol bezwodny
Kwas solny stężony

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

21 miesięcy

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Pojedyncze opakowanie zawierające 120 lub 180 dawek:

Przed wydaniem leku pacjentowi: Przechowywać w lodówce (2°C – 8°C) maksymalnie przez 18 miesięcy.

Po wydaniu leku pacjentowi: Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C. Przechowywać przez maksymalnie 3 miesiące.

Podwójne lub potrójne opakowanie zawierające 120 lub 180 dawek:

Przed pierwszym użyciem: Przechowywać w lodówce (2°C – 8°C).

Po pierwszym użyciu: Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C. Przechowywać maksymalnie przez 3 miesiące.

Uwaga: Pojemnik zawiera płyn pod ciśnieniem. Nie wystawiać na działanie temperatury wyższej niż 50°C. Pojemnika nie należy przekłuwać.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Roztwór do inhalacji znajduje się w pojemniku pod ciśnieniem, powlekanym aluminium, z zaworem dozującym i zaopatrzonym w dozownik z tworzywa polipropylenowego, który zawiera licznik dawek (opakowanie 120 dawek) lub wskaźnik dawki (opakowanie 180 dawek) z ustnikiem i różowe ochronne wieczko plastikowe.

Każde opakowanie zawiera:

- 1 pojemnik pod ciśnieniem, zawierający 120 dawek lub
- 2 pojemniki pod ciśnieniem, każdy zawierający po 120 dawek lub
- 3 pojemniki pod ciśnieniem, każdy zawierający po 120 dawek lub
- 1 pojemnik pod ciśnieniem, zawierający 180 dawek lub
- 3 pojemniki pod ciśnieniem, każdy zawierający po 180 dawek.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Pojedyncze opakowanie zawierające jeden inhalator ze 120 dawkami lub 180 dawkami

Dla aptek:

Należy wpisać datę wydania pacjentowi na samoprzylepnej etykiecie na opakowaniu i nakleić etykietę na inhalatorze.

Należy upewnić się, że okres pomiędzy datą wydania a datą ważności wydrukowaną na opakowaniu wynosi co najmniej 3 miesiące.

Podwójne lub potrójne opakowania zawierające dwa lub trzy inhalatory po 120 lub 180 dawek

Za każdym razem, gdy rozpoczyna się korzystanie z inhalatora, należy wpisać datę pierwszego użycia na jednej z etykiet samoprzylepnych i przykleić tę etykietę na inhalatorze. Inhalatora nie należy używać po upływie 3 miesięcy od pierwszego użycia i nigdy po upływie daty ważności podanej na opakowaniu po „EXP”.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

STADA Arzneimittel AG
Stadastrasse 2-18
61118 Bad Vilbel
Niemcy

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu:

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**