

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Bedufora, (200 mikrogramów + 6 mikrogramów)/dawkę odmierzoną, aerozol inhalacyjny, roztwór.

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda dawka odmierzona (z zaworu) zawiera:

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

Odpowiada to dawce dostarczonej (z pompki rozpylającej) zawierającej 177,7 mikrograma beklometazonu dipropionianu i 5,1 mikrograma formoterolu fumaranu dwuwodnego.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu:

Ten produkt leczniczy zawiera 9 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.

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.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

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 produkcie leczniczym 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 cząstek o bardzo drobnych rozmiarach (ang. extrafine), dzięki czemu osiągnie jest silniejsze działanie terapeutyczne niż w przypadku postaci beklometazonu dipropionianu

o cząstkach większych rozmiarów (100 mikrogramów beklometazonu dipropionianu bardzo drobnocząstkowego zawartego w produkcie leczniczym Bedufora jest równoważne 250 mikrogramom beklometazonu dipropionianu o większych cząstkach). 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 cząstkach.

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

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

Dwie inhalacje dwa razy na dobę.

Maksymalna dawka dobową to 4 inhalacje.

Produkt leczniczy Bedufora o mocy 200 + 6 mikrogramów/dawkę należy stosować jedynie w terapii podtrzymującej. Produkt leczniczy o mniejszej mocy (Bedufora, 100 + 6) mikrogramów/dawkę jest wskazany do stosowania w terapii podtrzymującej i doraźnej.

Pacjentów należy poinstruować, by zawsze mieli przy sobie inny krótko działający lek rozszerzający oskrzela do zastosowania doraźnie.

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.

Produktu leczniczego Bedufora (200 + 6) mikrogramów/dawkę **nie należy stosować w przypadku leczenia mającego na celu zmniejszenie dawkowania, ale** w takim przypadku należy zastosować dostępny produkt leczniczy o mniejszej mocy z beklometazonu dipropionianem, tj. Bedufora (100 + 6) mikrogramów/dawkę.

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

Szczególne populacje 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).

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

Produktu leczniczego Bedufora o mocy (200 + 6) mikrogramów/dawkę nie należy stosować u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat.

Sposób podawania

Do podawania wziewnego.

W celu zapewnienia właściwego zastosowania produktu leczniczego, 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 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 (180, 160, 140, 120...). 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 planowana jest inhalacja 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 pacjent nie powinien 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 przekuwali 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 plastikowej obudowy i nie należy używać 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 poinstruować 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, samoistnym podzastawkowym zwężeniem aorty, przerostową kardiomiopatią z zawężeniem drogi odpływu, niedokrwinną chorobą serca, ciężką niewydolnością serca, ciężkim 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 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.

Należy przypomnieć pacjentom o konieczności codziennego przyjmowania produktu leczniczego Bedufora, zgodnie z zaleceniami lekarza, nawet w okresie bez objawów choroby.

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 (dostępna jest niższa moc produktu leczniczego Bedufora (100 + 6), 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 psychofizyczną, 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 produktu leczniczego Bedufora 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 produktu leczniczego Bedufora 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

wziwnymi, 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 wziwnych 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.

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.

Produkt leczniczy Bedufora zawiera 9 mg alkoholu (etanolu) na rozpylenie, co jest równoważne z ilością 0,25 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.

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

Leki beta-adrenolityczne mogą osłabić lub zahamować działanie formoterolu. U pacjentów z astmą należy unikać podawania produktu leczniczego Bedufora jednocześnie z lekami beta-adrenolitycznymi (włącznie z kroplami do oczu), chyba że jest to uzasadnione.

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 monoaminoooksydazy i trójpierścieniowymi lekami przeciwdepresyjnymi, może wydłużać odstępn 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 monoaminoooksydazy 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 podawanie produktu leczniczego Bedufora, biorąc pod uwagę korzyści z karmienia piersią dla dziecka i korzyści z leczenia dla kobiety karmiącej piersią.

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	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, zapalenie płuc*	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, zwłaszcza ruchowy	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, zaczerwienienie	Niezbyt często
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Dysfonia	Często
	Kaszel, kaszel z odkrztuszaniem, podrażnienie gardła, przełom astmatyczny, zaczerwienienie gardła	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	Niezbyt często
	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.

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 skojarzenia beklometazonu dipropionianu z formoterolem (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 β_2 -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 β_2 -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.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania 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 kliniczną beklometazonu dipropionianu w skojarzeniu z formoterolem (200+6) mikrogramów/dawkę HFA, przyjmowanego w ilości 2 inhalacje dwa razy na dobę, oceniano w kluczowym 12-tygodniowym badaniu klinicznym, porównując wpływ leku na czynność płuc w stosunku do beklometazonu dipropionianu (BDP) stosowanego w monoterapii u pacjentów z astmą, u których nie uzyskano odpowiedniego stopnia kontroli choroby (duże dawki wGKS (wziewny glikokortykosteroid) lub średnie dawki wGKS + LABA (długodziałający beta₂-mimetyk wziewny)). Badanie wykazało większą skuteczność leczenia skojarzeniem beklometazonu dipropionianu z formoterolem (200+6) mikrogramów/dawkę HFA w porównaniu z leczeniem BDP HFA w odniesieniu do wyjściowych wartości średniego szczytowego przepływu wydechowego (PEF) mierzonego przed podaniem porannej dawki leku (skorygowana średnia różnica wynosiła 18,53 l).

W 24-tygodniowym badaniu porównywano profil bezpieczeństwa beklometazonu dipropionianu w skojarzeniu z formoterolem (200+6) mikrogramów/dawkę HFA, przyjmowanego w ilości 2 inhalacje dwa razy na dobę, z profilem bezpieczeństwa dopuszczonego do obrotu produktu leczniczego złożonego o ustalonej dawce (flutykazon + salmeterol (500+50) mikrogramów/dawkę, przyjmowanego w ilości 1 inhalacja dwa razy na dobę). Po 6 miesiącach leczenia nie zaobserwowano klinicznie istotnego wpływu beklometazonu dipropionianu w skojarzeniu z formoterolem (200+6) mikrogramów/dawkę HFA na oś podwzgórze-przysadka-nadnercza. Badanie wykazało, że zarówno beklometazonu dipropionianu w skojarzeniu z formoterolem (200+6) mikrogramów/dawkę, jak też dopuszczony do obrotu produkt leczniczy złożony o ustalonej dawce, nie były bardziej skuteczne niż produkt leczniczy zawierający beklometazonu dipropionian (BDP) stosowany w monoterapii (2000 µg/dobę) pod względem wartości FEV₁ mierzonej rano przed przyjęciem leku oraz pod względem odsetka pełnych dni bez objawów astmy.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Ogólnoustrojową ekspozycję na substancje czynne, beklometazonu dipropionian i formoterol, 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 inhalacje po 100+6 mikrogramów) lub pojedynczą dawkę beklometazonu dipropionianu CFC (4 inhalacje po 250 mikrogramów) i formoterolu HFA (4 inhalacje 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 CFC o dużych rozmiarach cząstek, przeciwnie, szybkość wchłaniania po podaniu produktu złożonego była większa (0,5 h vs 2 h) w porównaniu do szybkości po podaniu samego beklometazonu dipropionianu CFC o dużych rozmiarach cząstek.

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

nieznacznie większe po podaniu beklometazonu dipropionianu w skojarzeniu z formoterolem niż po podaniu obu substancji oddzielnie.

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

W badaniu farmakokinetycznym przeprowadzonym u zdrowych ochotników z zastosowaniem blokady węglem aktywowanym wykazano, że biodostępność w płucach beklometazonu 17-monopropionianu pochodzącego z beklometazonu dipropionianu w skojarzeniu z formoterolem (200+6) mikrogramów/dawkę, jest proporcjonalna do dawki w odniesieniu do produktu leczniczego o mocy (100+6) mikrogramów/dawkę {średni stosunek między ogólnoustrojową biodostępnością produktu leczniczego o mocy (200+6) mikrogramów/dawkę o mocy (100+6) mikrogramów/dawkę wynosi 91,63 (90% przedział ufności: 83,79; 100,20)}. Dla fumaranu formoterolu średni stosunek między ogólnoustrojową biodostępnością produktu leczniczego o mocy (200+6) mikrogramów/dawkę i o mocy (100+6) mikrogramów/dawkę wynosił 86,15 (90% przedział ufności: 75,94; 97,74).

W innym badaniu farmakokinetycznym przeprowadzonym u zdrowych ochotników bez blokady węglem aktywowanym, wykazano, że biodostępność ogólnoustrojowa beklometazonu 17-monopropionianu pochodzącego z beklometazonu dipropionianu w skojarzeniu z formoterolem (200+6) mikrogramów/dawkę była proporcjonalna do dawki w odniesieniu do produktu leczniczego o mocy (100+6) mikrogramów/dawkę {średni stosunek między ogólnoustrojową biodostępnością produktu leczniczego o mocy (200+6) mikrogramów/dawkę inhalacyjną i o mocy (100+6) mikrogramów/dawkę wynosi 89,2 (90% przedział ufności: 79,8; 99,7)}.

Całkowite narażenie ogólnoustrojowe po podaniu fumaranu formoterolu było niezmiennione {średni stosunek między ogólnoustrojową biodostępnością produktu leczniczego o mocy (200+6) mikrogramów/dawkę i produktu leczniczego o mocy (100+6) mikrogramów/dawkę wynosił 102,2 (90% przedział ufności: 90,4; 115,5)}.

W badaniu przeprowadzonym z udziałem zdrowych ochotników, wykazano, że stosowanie beklometazonu dipropionianu w skojarzeniu z formoterolem (200+6) mikrogramów/dawkę z komorą inhalacyjną AeroChamber Plus zwiększa dostarczanie do płuc aktywnego metabolitu beklometazonu dipropionianu, którym jest beklometazonu 17-monopropionian, oraz formoterolu, odpowiednio o 25% i 32%. Całkowite narażenie ogólnoustrojowe było nieznacznie zmniejszone dla beklometazonu 17-monopropionianu (o 17%) i dla formoterolu (o 17%), i zwiększone dla niezmiennionego beklometazonu dipropionianu (o 54 %).

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% dawki nominalnej, odpowiednio dla niezmiennionego 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 Inhaler*) 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 produktem leczniczym Bedufora.

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 134-a, niezawierającego chlorofluorowęglowodoru (ang. CFC: Chlorofluorocarbon), 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 zielone 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 etykiecie samoprzylepnej 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