

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

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

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Jedna dawka odmierzona (z zaworu) zawiera:

100 mikrogramów beklometazonu dipropionianu oraz 6 mikrogramów formoterolu fumaranu dwuwodnego.

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

Substancja pomocnicza o znanym działaniu

Produkt leczniczy Befoair zawiera niewielką ilość etanolu (alkohol), 7 mg na dawkę odmierzoną, co odpowiada 0,2 mg/kg mc. na dawkę wynoszącą dwa rozpylenia.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Aerozol inhalacyjny, roztwór

Pojemnik zawiera bezbarwny roztwór.

Pojemnik jest wyposażony w urządzenie rozpylające z tworzywa sztucznego, z ustnikiem osłoniętym ochronną nasadką.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Astma

Produkt leczniczy Befoair jest wskazany w regularnym leczeniu astmy, wymagającym zastosowania produktu złożonego (wziwnego 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.

Przewlekła obturacyjna choroba płuc (POChP)

Leczenie objawowe pacjentów z ciężką postacią POChP ($FEV_1 < 50\%$ wartości należnej) oraz nawracającymi w przeszłości zaostrzeniami, u których występują wyraźne objawy choroby pomimo regularnego leczenia długo działającymi lekami rozszerzającymi oskrzela.

Produkt leczniczy Befoair jest przeznaczony do stosowania u osób dorosłych.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Astma

Produkt leczniczy Befoair nie jest przeznaczony do stosowania w początkowym okresie leczenia astmy. Dawkowanie składników produktu leczniczego Befoair należy ustalać indywidualnie i należy dostosować je do stopnia nasilenia 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 Befoair, należy przepisać odpowiednie dawki beta₂-agonistów i (lub) kortykosteroidów do podania za pomocą osobnych inhalatorów.

Beklometazonu dipropionian, zawarty w produkcie leczniczym Befoair, ulega rozmieszczeniu w drogach oddechowych, charakterystycznemu dla cząstek o bardzo drobnych rozmiarach (ang. extrafine), dzięki czemu osiągane jest silniejsze działanie lecznicze niż w przypadku postaci beklometazonu dipropionianu o cząstkach większych rozmiarów (100 mikrogramów beklometazonu dipropionianu bardzo drobnocząstkowego zawartego w produkcie leczniczym Befoair jest równoważne 250 mikrogramom beklometazonu dipropionianu o większych cząstkach). Z tego względu całkowita dawka dobową beklometazonu dipropionianu, przyjmowana w produkcie leczniczym Befoair, 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 Befoair; dawkę beklometazonu dipropionianu należy zmniejszyć i dostosować do indywidualnych potrzeb pacjenta.

Istnieją dwa sposoby leczenia:

- A. Leczenie podtrzymujące:** produkt leczniczy Befoair przyjmuje się regularnie w leczeniu podtrzymującym, z oddzielnym krótko działającym lekiem rozszerzającym oskrzela, stosowanym doraźnie.
- B. Leczenie podtrzymujące i leczenie doraźne:** produkt leczniczy Befoair przyjmuje się regularnie w leczeniu podtrzymującym oraz, w razie potrzeby, w razie wystąpienia objawów astmy.

A. Leczenie podtrzymujące

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

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

1 lub 2 inhalacje dwa razy na dobę.

Maksymalna dawka dobową to 4 inhalacje.

B. Leczenie podtrzymujące i leczenie doraźne

Pacjenci przyjmują codziennie dawkę produktu leczniczego Befoair i dodatkowo przyjmują Befoair w razie potrzeby, gdy wystąpią objawy astmy. Pacjentom należy zalecić, aby zawsze mieli przy sobie produkt leczniczy Befoair do zastosowania doraźnie.

Leczenie podtrzymujące i doraźne produktem leczniczym Befoair należy w szczególności rozważyć u pacjentów:

- z niedostateczną kontrolą astmy i koniecznością stosowania leczenia doraźnego
- z zaostrzeniami astmy w przeszłości, wymagającymi interwencji medycznej.

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

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

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

W razie wystąpienia objawów astmy, pacjenci powinni przyjąć jedną dodatkową inhalację w razie potrzeby. Jeśli po kilku minutach objawy nadal utrzymują się, 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 rozważyć leczenie podtrzymujące.

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

Nie ustalono bezpieczeństwa stosowania i skuteczności skojarzenia beklometazonu dipropionianu z formoterolem fumaranem u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat. Dostępne dane dotyczące stosowania u dzieci w wieku od 5 do 11 lat oraz u młodzieży w wieku od 12 do 17 lat opisano w punktach 4.8, 5.1 i 5.2, ale nie można podać żadnych zaleceń dotyczących dawkowania.

Pacjenci powinni być regularnie poddawani kontroli lekarskiej, co pozwoli utrzymać optymalne dawkowanie produktu leczniczego Bephoair, o którego zmianie może zdecydować jedynie lekarz. Należy stopniowo ustalić najmniejszą dawkę, 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 Bephoair codziennie, nawet w okresie bez objawów astmy.

POChP

Zalecenia dotyczące dawkowania dla osób 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 Bephoair u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby lub nerek (patrz punkt 5.2).

Sposób podawania

Produkt leczniczy Bephoair jest przeznaczony do podawania wziewnego.

W celu zapewnienia właściwego zastosowania tego produktu leczniczego, lekarz lub inna osoba należąca do fachowego personelu medycznego powinna 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 podanej w niej instrukcji stosowania.

Inhalator produktu leczniczego Bephoair jest wyposażony w licznik dawek w tylnej części dozownika,

który pokazuje, ile dawek produktu leczniczego pozostało. Dla wielkości opakowania 120 dawek, za każdym razem, gdy pacjent naciska pojemnik, zostaje uwolniona dawka produktu leczniczego, a licznik dawek pokazuje o jedną dawkę mniej. 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.

Sposób użycia inhalatora:

Jeśli inhalator został wystawiony na działanie bardzo niskich temperatur, przed użyciem należy ogrzać go w dłoniach przez kilka minut. Nigdy nie należy stosować innych sposobów ogrzewania pojemnika. Jeśli to możliwe, podczas inhalacji pacjenci powinni stać lub siedzieć w pozycji wyprostowanej.

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 pod ciśnieniem w pozycji pionowej, trzonem skierowanym do góry i następnie umieścić ustnik między wargami, nie zaciskając na nim zębów.
4. W tym samym czasie pacjent powinien wykonać głęboki i powolny wdech przez usta. Tuż po rozpoczęciu wdechu pacjent powinien nacisnąć górną część inhalatora w celu uwolnienia jednego rozpylenia produktu leczniczego.
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 produktu leczniczego, 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 dawek. Pacjenta należy poinformować, że powinien zaopatrzyć się w nowy inhalator, kiedy licznik dawek pokazuje liczbę 20. Pacjent powinien przestać używać inhalator, gdy licznik dawek pokazuje liczbę 0, gdyż pozostały w pojemniku produkt leczniczy może nie wystarczyć do uwolnienia pełnej dawki.

Jeśli w czasie inhalacji pojawi się „mgiełka” nad ustnikiem 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 produktem leczniczym, 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. Pacjent powinien zostać poinstruowany, by nie wystawiać pojemnika na działanie temperatury powyżej 50°C oraz by nie przekłuwać pojemnika.

Czyszczenie inhalatora

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

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 produktu leczniczego podawanego wziewnie. Pacjenci stosujący komorę inhalacyjną mogą to uzyskać, wykonując jeden ciągły, powolny i głęboki oddech przez spejser, bez żadnego opóźnienia między uwolnieniem produktu leczniczego 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 Befoair 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, chorobą niedokrwinną 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 Befoair u pacjentów z tyreotoksykozą, cukrzycą, guzem chromochłonnym nadnerczy 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 produktów leczniczych, 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 leków znieczulających, należy upewnić się, że pacjent nie przyjmował produktu leczniczego Befoair 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 Befoair pacjentom z aktywną lub nieaktywną gruźlicą płuc oraz grzybiczymi i wirusowymi zakażeniami dróg oddechowych.

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

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 Befoair podczas zaostrzenia objawów choroby lub w przypadku znacznego pogorszenia się lub zaostrzenia astmy. Podczas leczenia produktem leczniczym Befoair, 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 Befoair, powinni zgłosić się do lekarza prowadzącego.

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

Produktu leczniczego Befoair 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 Befoair (dla pacjentów stosujących produkt leczniczy Befoair jako terapię podtrzymującą i doraźną), albo inny, szybko działający lek rozszerzający oskrzela (dla pacjentów stosujących produkt leczniczy Befoair tylko jako leczenie podtrzymujące).

Należy przypomnieć pacjentom o konieczności codziennego przyjmowania produktu leczniczego Befoair, zgodnie z zaleceniami lekarza, nawet w okresie bez objawów choroby. Doraźne inhalacje produktu leczniczego Befoair 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 Befoair. Ważna jest regularna obserwacja pacjentów w okresie zmniejszania dawki. Należy stosować najmniejszą skuteczną dawkę produktu leczniczego Befoair (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, zaciemnienie 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 skojarzenia beklometazonu dipropionianu z formoterolu fumaranem 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 skojarzenia beklometazonu dipropionianu z formoterolu fumaranem 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 obejmować anoreksję, ból brzucha, zmniejszenie masy ciała, zmęczenie, ból głowy, nudności, wymioty, niedociśnienie tętnicze, zaburzenie świadomości, hipoglikemię 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 Befoair, 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 długotrwałe leczeni za pomocą dużych dawek 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 obserwowano 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 (ang. *body mass index*, BMI) i ciężka postać POChP.

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

Produkt leczniczy Befoair zawiera małe ilości etanolu (alkoholu), 7 mg na rozpylenie, co jest równoważne 0,2 mg/kg mc. na dawkę podczas zastosowania dwóch rozpyleń. W przypadku przyjmowania zwykle stosowanych dawek, ilość etanolu jest nieznaczna i nie stwarza zagrożenia dla pacjenta.

Zaburzenia widzenia

Zaburzenia widzenia mogą 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 (ang. *Central Serous Chorioretinopathy*, 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. Dlatego produkt leczniczy Befoair nie powinien być podawany 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 monoaminooksydazy i trójpierścieniowymi lekami przeciwdepresyjnymi, może wydłużać odstęp 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, w tym z lekami o podobnych właściwościach, takimi jak furazolidon i prokarbazyna, może wywołać nadciśnienie tętnicze.

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 Befoair 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

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).

Ciąża

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

Brak odpowiednich danych klinicznych dotyczących stosowania skojarzenia beklometazonu dipropionianu z formoterolu fumaranem w postaci wziewnej 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 Befoair należy stosować w okresie ciąży tylko wówczas, gdy spodziewane korzyści przewyższają możliwe ryzyko.

Karmienie piersią

Brak odpowiednich danych klinicznych dotyczących stosowania skojarzenia beklometazonu dipropionianu z formoterolem fumaranem w postaci wziewnej u kobiet w okresie laktacji. 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 Befoair 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 Befoair, biorąc pod uwagę korzyści z karmienia piersią dla dziecka i korzyści z leczenia dla kobiety karmiącej piersią.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Jest mało prawdopodobne, by produkt leczniczy Befoair miał jakikolwiek wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Ponieważ produkt leczniczy Befoair 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 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 (u pacjentów z POChP)*	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	Niezbyt często

	błony śluzowej nosa	
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*, 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 skojarzeniem beklometazonu dipropionianu z formoterolu fumaranem (100 + 6) mikrogramów/dawkę w postaci wziewnej. Inne działania niepożądane obserwowane po zastosowaniu skojarzenia beklometazonu dipropionianu z formoterolu fumaranem (100 + 6) mikrogramów/dawkę w postaci wziewnej 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).

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 lub gardła lub

umycie zębów po każdym zastosowaniu produktu. Objawy kandydozy można leczyć miejscowymi lekami przeciwgrzybiczymi, kontynuując leczenie produktem leczniczym Befoair.

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

Młodzież

W 12-tygodniowym badaniu z udziałem młodzieży z astmą, profil bezpieczeństwa skojarzenia beklometazonu dipropionianu i formoterolu fumaranu o mocy (100 + 6) mikrogramów na dawkę nie różnił się od profilu bezpieczeństwa monoterapii beklometazonu dipropionianem.

Dzieci

Po zastosowaniu eksperymentalnego, przeznaczonego dla grupy pediatrycznej skojarzenia beklometazonu dipropionianu z formoterolu fumaranem o mocy (50 + 6) mikrogramów na dawkę, podawanego dzieciom chorym na astmę w wieku od 5 do 11 lat przez 12 tygodni, wykazano profil bezpieczeństwa podobny do będących w obrocie produktów zawierających formoterol i beklometazonu dipropionian jako pojedyncze składniki.

Jednakże, po zastosowaniu podobnego, przeznaczonego dla grupy pediatrycznej, skojarzenia beklometazonu dipropionianu z formoterolu fumaranem o mocy (50 + 6) mikrogramów, podawanego dzieciom z astmą w wieku od 5 do 11 lat przez 2 tygodnie, nie wykazano 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 skojarzenia beklometazonu dipropionianu z formoterolu fumaranem (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: R03AK08

Mechanizm działania i działanie farmakodynamiczne

Produkt leczniczy Befoair 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 produktu leczniczego Befoair w leczeniu podtrzymującym

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 skojarzenia beklometazonu dipropionianu z formoterolu fumaranem (100 + 6) mikrogramów/dawkę odmierzoną 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 produktu leczniczego Befoair w leczeniu podtrzymującym i leczeniu doraźnym

W 48-tygodniowym badaniu w grupach równoległych z udziałem 1701 pacjentów z astmą porównywano skuteczność skojarzenia beklometazonu dipropionianu z formoterolu fumaranem w postaci wziewnej stosowanego w leczeniu podtrzymującym (1 inhalacja 2 razy na dobę) i leczeniu doraźnym (do 8 inhalacji na dobę) z jego stosowaniem w leczeniu podtrzymującym (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 skojarzenie beklometazonu dipropionianu z formoterolu fumaranem w postaci wziewnej, stosowane jako leczenie podtrzymujące i doraźne, powodowało istotne wydłużenie czasu do pierwszego ciężkiego zaostrzenia (*) w porównaniu do zastosowania skojarzenia beklometazonu dipropionianu z formoterolu fumaranem w postaci wziewnej w leczeniu podtrzymującym i salbutamolu stosowanego doraźnie ($p < 0,001$, zarówno w populacji ITT (ang. intention-to-treat), jak i PP (ang. per-protocol-population)). Częstość występowania ciężkiego zaostrzenia astmy u pacjentów w ciągu roku uległa znacznemu zmniejszeniu w grupie stosującej leczenie podtrzymujące i doraźne, w porównaniu do grupy stosującej salbutamol: odpowiednio 0,1476 w porównaniu do 0,2239 (statystycznie istotne zmniejszenie: $p < 0,001$). W grupie pacjentów stosujących skojarzenie beklometazonu dipropionianu z formoterolu fumaranem w postaci wziewnej jako leczenie podtrzymujące i doraźne osiągnięto znaczącą klinicznie poprawę kontroli astmy. W obu grupach zmniejszeniu uległa średnia liczba doraźnych inhalacji na dobę oraz odsetek pacjentów stosujących produkt leczniczy 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 skojarzenia beklometazonu dipropionianu z formoterolu fumaranem w postaci wziewnej o mocy (100 + 6) μg /dawkę odmierzoną, powodowała szybkie rozszerzenie oskrzeli i natychmiastowe zmniejszenie objawów duszności, podobne do uzyskiwanego po podaniu salbutamolu o mocy 200 μg /dawkę.

Dzieci i młodzież

Młodzież

W 12-tygodniowym badaniu z udziałem młodzieży z astmą, skojarzenie beklometazonu dipropionianu z formoterolu fumaranem w postaci wziewnej o mocy (100 + 6) mikrogramów nie było lepsze od monoterapii beklometazonu dipropionianem, ani pod względem parametrów czynnościowych płuc (pierwszorzędowy punkt końcowy: zmiana w stosunku do wartości początkowej średniego szczytowego przepływu wydechowego (PEF) mierzonego przed podaniem porannej dawki produktu leczniczego), drugorzędowych punktów końcowych dotyczących skuteczności, ani w ocenie parametrów klinicznych.

Dzieci

Oceniano działanie rozszerzające oskrzela pojedynczej dawki eksperymentalnego, przeznaczonego dla grupy pediatrycznej skojarzenia beklometazonu dipropionianu z formoterolu fumaranem w postaci wziewnej u mocy (50 + 6) mikrogramów na dawkę w grupie pediatrycznej, podawanego poprzez komorę inhalacyjną Aerochamber Plus dzieciom chorym na astmę w wieku od 5 do 11 lat w porównaniu z działaniem dostępnych w obrocie produktów leczniczych zawierających beklometazonu dipropionian i formoterolu fumaran podawanych osobno. Skojarzenie beklometazonu dipropionianu z formoterolu fumaranem o mocy (50 + 6) mikrogramów, w porównaniu do beklometazonu dipropionianu i formoterolu fumaranu podawanymi osobno, nie okazało się gorsze w odniesieniu do średniej wartości FEV₁ ocenianej przez 12 godzin po porannym podaniu produktu leczniczego, 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.

Przeznaczone dla grupy pediatrycznej skojarzenie beklometazonu dipropionianu z formoterolu fumaranem o mocy (50 + 6) mikrogramów na dawkę, podawane poprzez komorę inhalacyjną Aerochamber Plus dzieciom chorym na astmę w wieku od 5 do 11 lat przez 12 tygodni leczenia, nie okazało się lepsze w porównaniu do monoterapii beklometazonu dipropionianem i nie okazało się również gorsze w porównaniu do leczenia beklometazonu dipropionianem i formoterolu fumaranem podawanymi osobno pod względem parametrów czynnościowych płuc (pierwszorzędowy punkt końcowy: zmiana porannego PEF przed podaniem produktu leczniczego).

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 ($30\% < FEV_1 < 50\%$).

W pierwszym badaniu rejestracyjnym wykazano znaczną poprawę czynności płuc (równorzędny, pierwszorzędowy punkt końcowy zmiany FEV_1 przed podaniem dawki leku) w porównaniu do formoterolu po 12 tygodniach leczenia (skorygowana średnia różnica między skojarzeniem beklometazonu dipropionianu z formoterolu fumaranem i formoterolem w postaci wziewnej 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 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 skojarzenie beklometazonu dipropionianu z formoterolu fumaranem w postaci wziewnej w porównaniu do pacjentów leczonych samym formoterolem (skorygowany średni współczynnik zaostrzeń wynosił 0,80 w porównaniu do 1,12 w grupie stosującej sam formoterol, skorygowany współczynnik wynosił 0,72 przy $p < 0,001$). Ponadto, stosowanie skojarzenia beklometazonu dipropionianu z formoterolu fumaranem w postaci wziewnej istotnie statystycznie wydłużyło czas do wystąpienia pierwszego zaostrzenia w porównaniu do leczenia samym formoterolem. Przewagę skojarzenia beklometazonu dipropionianu z formoterolu fumaranem w postaci wziewnej nad samym 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.

Drugie badanie rejestracyjne które było badaniem randomizowanym, złożonym z trzech równoległych grup, przeprowadzonym z udziałem 718 pacjentów, potwierdziło przewagę leczenia skojarzeniem beklometazonu dipropionianu z formoterolu fumaranem w postaci doustnej w porównaniu z leczeniem formoterolem w zakresie zmian wartości FEV_1 przed podaniem produktu leczniczego i na końcu leczenia (48 tygodni) i wykazało, że skojarzenie beklometazonu dipropionianu z formoterolu fumaranem w postaci wziewnej ma nie mniejszą skuteczność niż produkt złożony zawierający budezonid z formoterolem w ustalonych dawkach pod względem tego samego parametru.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Ogólnoustrojową ekspozycję na substancje czynne, beklometazonu dipropionian i formoterol, zawarte w produkcie leczniczym złożonym o ustalonej dawce beklometazonu dipropionianu i formoterolu fumaranu, porównywano z ekspozycją na pojedyncze składniki produktu.

W badaniu farmakokinetycznym, przeprowadzonym u zdrowych ochotników, którym podawano pojedynczą dawkę produktu leczniczego złożonego o ustalonej dawce beklometazonu dipropionianu i formoterolu fumaranu (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 leczniczego złożonego, jak i po podaniu obu substancji oddzielnie. Natomiast całkowita ekspozycja ogólnoustrojowa była nieznacznie większa po podaniu produktu leczniczego 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 komory inhalacyjnej 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 niezmienionego beklometazonu dipropionianu.

Badanie depozycji w płucach u pacjentów ze stabilną POChP, zdrowych ochotników i pacjentów chorych na astmę 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 beklometazonu 17-monopropionianu i formoterolu w osoczu były porównywalne pomiędzy trzema grupami w ciągu 24 godzin po inhalacji. Całkowite narażenie na beklometazonu dipropionian (w przeciwieństwie do aktywnego metabolitu beklometazonu 17-monopropionianu) było większe u pacjentów chorych na POChP, w porównaniu ze stężeniami w osoczu u pacjentów chorych na astmę i zdrowych ochotników.

Dzieci i młodzież

Młodzież

Skojarzenie beklometazonu dipropionianu z formoterolu fumaranem w postaci wziewnej o mocy (100 + 6) mikrogramów nie było 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 produktu leczniczego o mocy (100 + 6) mikrogramów). Wynik ten był niezależny od zastosowania komory inhalacyjnej (AeroChamber Plus).

W przypadku niezastosowania komory inhalacyjnej, dostępne dane wskazują na mniejsze maksymalne stężenie w osoczu wziewnego kortykosteroidu ze skojarzenia beklometazonu dipropionianu z formoterolu fumaranem stosowanego wziewnie w porównaniu do osobnego skojarzenia składników (punktowe oszacowanie stosunków skorygowanych średnich geometrycznych dla $C_{\max}$ beklometazonu 17-monopropionianu [B17MP] 84,38%, 90% CI 70,22; 101,38).

W przypadku, gdy skojarzenie beklometazonu dipropionianu z formoterolu fumaranem było zastosowane z komorą inhalacyjną, maksymalne stężenie formoterolu w osoczu zwiększyło się 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).

Skojarzenie beklometazonu dipropionianu z formoterolu fumaranem w postaci wziewnej stosowane bez użycia komory inhalacyjnej, u młodzieży, powodowało mniejszą całkowitą ekspozycję ogólnoustrojową na beklometazonu 17-monopropionian lub równoważną na formoterol (AUC_{0-t}) w porównaniu z tą obserwowaną u osób dorosłych. Ponadto średnie maksymalne stężenia w osoczu (C_{max}) dla obu substancji były niższe u młodzieży niż u osób dorosłych.

Dzieci

W badaniu farmakokinetycznym z pojedynczą dawką, skojarzenie beklometazonu dipropionianu z formoterolu fumaranem, jako badane skojarzenie stosowane w grupie pediatrycznej, o mocy (50 + 6) mikrogramów na dawkę, podane przez komorę inhalacyjną AeroChamber Plus, nie było biorównoważne w stosunku do osobnego skojarzenia beklometazonu dipropionianu i formoterolu, podawanego dzieciom chorym na astmę w wieku od 5 do 11 lat. Wyniki badań wskazują na niższe AUC_{0-t} i maksymalne stężenie w osoczu wziewnego kortykosteroidu ze skojarzenia beklometazonu dipropionianu z formoterolu fumaranem w postaci wziewnej 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 skojarzenia beklometazonu dipropionianu z formoterolu fumaranem (50 + 6) mikrogramów w postaci wziewnej, 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% dawki nominalnej, 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 200 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. Wydalenie 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 ogólnoustrojowej ekspozycji 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 osiągnięte 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 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 (od 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/minutę.

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 ze znanym 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 produktu leczniczego 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 ze znanym tokolitycznym działaniem leków beta₂-sympatykomimetycznych. Działania te zaobserwowano przy wartościach stężeń formoterolu w osoczu samic mniejszych niż stężenia spodziewane u pacjentów leczonych beklometazonu dipropionianem i formoterolu fumanem w postaci wziewnego produktu złożonego.

W badaniach genotoksyczności przeprowadzonych z zastosowaniem skojarzenia beklometazonu dipropionianu z formoterolem, nie stwierdzono działania mutagennego. Nie przeprowadzono badań nad działaniem rakotwórczym 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 HFA 134a, niezawierającego chlorofluorowęglowodoru (ang. CFC: Chlorofluorocarbon), uzyskane na podstawie konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa stosowania, toksyczności po podaniu wielokrotnym, działania genotoksycznego, potencjalnego działania rakotwórczego i toksycznego wpływu na reprodukcję, nie ujawniają szczególnego zagrożenia dla człowieka.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Norfluran (HFA 134a)
Etanol bezwodny
Kwas solny, stężony (do ustalenia pH)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

21 miesięcy.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przed wydaniem produktu leczniczego pacjentowi:

Przechowywać w lodówce (w temperaturze od 2°C do 8°C) maksymalnie przez 18 miesięcy.

Po wydaniu produktu leczniczego pacjentowi:

Przechowywać w temperaturze poniżej 25°C maksymalnie przez 3 miesiące.

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 aluminiowym pojemniku ciśnieniowym z zaworem dozującym. Pojemnik jest umieszczony w obudowie z polipropylenowego tworzywa sztucznego, która zaopatrzona jest w licznik dawek (120 dawek) oraz ustnik i plastikową nasadkę z polipropylenu.

Każde tekturowe opakowanie zawiera 1 pojemnik pod ciśnieniem, zawierający 120 dawek.

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

Informacja dla aptek:

Na opakowaniu należy podać datę wydania produktu leczniczego pacjentowi.

Należy upewnić się, że okres pomiędzy datą wydania produktu leczniczego a końcem terminu ważności, podanego na opakowaniu, wynosi co najmniej 3 miesiące.

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

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Orion Corporation
Orionintie 1
02200 Espoo
Finlandia

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu:

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO