

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Foramed, 12 µg/dawkę inhalacyjną, proszek do inhalacji w kapsułkach twardej

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Jedna kapsułka twarda (co odpowiada jednej dawce inhalacyjnej) zawiera 12 mikrogramów formoterolu fumaranu dwuwodnego (*Formoteroli fumaras dihydricus*).

Substancja pomocnicza o znanym działaniu: laktoza jednowodna 15 mg.
Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Proszek do inhalacji w kapsułce twardej
Przezroczyste, bezbarwne kapsułki żelatynowe twarde zawierają biały lub kremowy proszek.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

- Zapobieganie i leczenie zwężenia oskrzeli u pacjentów z astmą oskrzelową, jako uzupełnienie terapii glikokortykosteroidami podawanymi wziewnie (patrz punkt 4.4).
- Zapobieganie i leczenie zwężenia oskrzeli u pacjentów z odwracalną lub nieodwracalną przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP), w tym z przewlekłym zapaleniem oskrzeli i rozedmą płuc. Wykazano, że formoterol poprawia jakość życia u pacjentów z POChP.
- Zapobieganie skurczowi oskrzeli, wywołanemu przez alergeny wziewne, zimne powietrze lub wysiłek fizyczny.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Kapsułki produktu leczniczego Foramed są przeznaczone wyłącznie do stosowania wziewnego za pomocą inhalatora u dorosłych oraz dzieci w wieku powyżej 6 lat.
Szczegółowa instrukcja obsługi inhalatora, patrz punkt 6.6.

Dorośli

Astma oskrzelowa

Leczenie podtrzymujące: inhalacja zawartości 1 do 2 kapsułek (12 do 24 mikrogramów) dwa razy na dobę. Produkt leczniczy Foramed powinien być przepisany jedynie jako lek dodatkowy stosowany razem z wziewnym glikokortykosteroidem.

Maksymalna zalecana dawka podtrzymująca wynosi 48 mikrogramów na dobę.

W razie potrzeby, można zastosować dodatkowo 1 do 2 kapsułek na dobę w celu zmniejszenia nasilenia typowych objawów, o ile nie zostanie przekroczona maksymalna zalecana dawka dobową wynosząca 48 mikrogramów. Jeśli potrzeba stosowania dodatkowych dawek występuje częściej (np. więcej niż dwa dni w tygodniu), należy rozważyć zmianę leczenia, ponieważ może to wskazywać na zaostrzenie procesu chorobowego. Produktu Foramed nie należy stosować w celu zmniejszenia nasilenia ostrych objawów w napadzie astmy. W razie napadu astmy, należy zastosować krótko działający lek pobudzający receptory β_2 -adrenergiczne (patrz punkt 4.4).

Przewlekła obturacyjna choroba płuc

Leczenie podtrzymujące: inhalacja zawartości 1 do 2 kapsułek (12 lub 24 mikrogramów) dwa razy na dobę.

Zapobieganie skurczowi oskrzeli wywołanemu przez alergeny wziewne lub wysiłek fizyczny

Wdychanie zawartości 1 kapsułki (12 mikrogramów) przynajmniej 15 minut przed wysiłkiem fizycznym lub narażeniem na alergen. W celu zapobiegania skurczowi oskrzeli u pacjentów z silnym skurczem oskrzeli w wywiadzie, może być konieczne zastosowanie inhalacji zawartości 2 kapsułek do inhalacji (24 mikrogramów).

Dzieci w wieku powyżej 6 lat i młodzież

Astma oskrzelowa

Leczenie podtrzymujące: inhalacja zawartości 1 kapsułki (12 mikrogramów) dwa razy na dobę. Produkt leczniczy Foramed powinien być przepisywany jedynie jako lek dodatkowy stosowany razem z wziewnym kortykosteroidem.

Nie należy stosować formoterolu u dzieci w wieku do 6 lat ze względu na brak wystarczającego doświadczenia klinicznego w tej grupie.

U dzieci w wieku od 6 do 12 lat zaleca się zastosowanie leczenia produktem złożonym zawierającym wziewny kortykosteroid oraz długo działający lek pobudzający receptory β_2 -adrenergiczne, z wyjątkiem przypadków, kiedy wymagane jest zastosowanie oddzielnie wziewnego kortykosteroidu oraz długo działającego leku pobudzającego receptory β_2 -adrenergiczne (patrz punkty 4.4 i 4.8).

Maksymalna zalecana dawka wynosi 24 mikrogramy na dobę.

Nie należy stosować produktu Foramed w celu zmniejszenia nasilenia ostrych objawów astmy.

W przypadku wystąpienia ostrego napadu astmy, należy zastosować krótko działający lek pobudzający receptory β_2 -adrenergiczne (patrz punkt 4.4).

Zapobieganie skurczowi oskrzeli wywołanemu przez wysiłek fizyczny lub alergeny

Wdychanie zawartości 1 kapsułki do inhalacji (12 mikrogramów) przynajmniej 15 minut przed wysiłkiem fizycznym lub narażeniem na alergen.

U pacjentów z przewlekłą astmą, stosowanie produktu leczniczego Foramed w celu zapobiegania skurczowi oskrzeli wywołanemu przez wysiłek fizyczny lub alergeny jest klinicznie wskazane, jednak leczenie astmy powinno również obejmować terapię z zastosowaniem wziewnego kortykosteroidu.

Nie zaleca się stosowania produktu Foramed u dzieci w wieku poniżej 6 lat.

Dorośli i dzieci w wieku powyżej 6 lat

Działanie rozszerzające oskrzela utrzymuje się przez 12 godzin po inhalacji produktu Foramed.

Dlatego też, leczenie podtrzymujące, polegające na stosowaniu leku dwa razy na dobę, przyczynia się w większości przypadków do ustąpienia zwiężenia oskrzeli, związanego ze stanami przewlekłymi, zarówno w ciągu dnia, jak i w nocy.

Szczególne grupy pacjentów

Zaburzenia czynności nerek

Brak danych dotyczących stosowania formoterolu u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek.

Zaburzenia czynności wątroby

Brak danych dotyczących stosowania formoterolu u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na formoterol, laktozę (która zawiera niewielkie ilości białek mleka) lub którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Formoterol, substancja czynna produktu Foramed, należy do grupy długo działających leków pobudzających receptory β_2 -adrenergiczne. W badaniu z salmeterolem, innym długo działającym lekiem pobudzającym receptory β_2 -adrenergiczne, zaobserwowano wyższy wskaźnik śmiertelności spowodowanej astmą u pacjentów leczonych salmeterolem (13/13176) niż w grupie pacjentów otrzymujących placebo (3/13179). Nie przeprowadzono odpowiednich badań w celu stwierdzenia czy wskaźnik śmiertelności związanej z astmą jest zwiększony podczas stosowania produktu Foramed. Formoterol nie jest lekiem pierwszego wyboru w leczeniu astmy.

Zalecana dawka

Dawkę produktu Foramed należy dostosować indywidualnie dla każdego pacjenta. Należy stosować możliwie najmniejszą dawkę zapewniającą działanie terapeutyczne. Nie należy przekraczać maksymalnej dawki dobowej (patrz punkt 4.2).

Konieczność jednoczesnego stosowania leków przeciwzapalnych w astmie

Podczas leczenia pacjentów z astmą, należy stosować produkt leczniczy Foramed, długo działający lek pobudzający receptory β_2 -adrenergiczne (*ang. LABA*), tylko jako lek dodatkowy stosowany razem z wziewnym kortykosteroidem u pacjentów, u których astma nie jest odpowiednio kontrolowana za pomocą wziewnego kortykosteroidu lub u pacjentów, u których zaostrzenie choroby daje podstawę do rozpoczęcia leczenia za pomocą zarówno wziewnego kortykosteroidu jak i długo działającego leku pobudzającego receptory β_2 -adrenergiczne.

Nie należy stosować formoterolu u dzieci w wieku do 6 lat ze względu na brak wystarczającego doświadczenia klinicznego w tej grupie pacjentów.

U dzieci w wieku od 6 do 12 lat zaleca się zastosowanie leczenia produktem złożonym zawierającym wziewny kortykosteroid oraz długo działający lek pobudzający receptory β_2 -adrenergiczne, z wyjątkiem przypadków, kiedy wymagane jest zastosowanie oddzielnie wziewnego kortykosteroidu oraz długo działającego leku pobudzającego receptory β_2 -adrenergiczne (patrz punkt 4.2 i 4.8).

Nie należy stosować produktu leczniczego Foramed razem z innym długo działającym lekiem pobudzającym receptory β_2 -adrenergiczne.

Każdorazowo w przypadku zalecenia produktu Foramed, należy ocenić, czy pacjenci otrzymują wystarczające leczenie przeciwzapalne. Pacjentom należy zalecić kontynuację przyjmowania leków przeciwzapalnych po rozpoczęciu stosowania produktu Foramed, nawet jeśli objawy ustąpią.

Jeśli objawy astmy zostaną opanowane, należy rozważyć stopniowe zmniejszenie dawki produktu leczniczego Foramed. W okresie zmniejszania dawki istotne jest regularne kontrolowanie stanu pacjentów. Należy stosować najmniejszą skuteczną dawkę produktu leczniczego Foramed.

Zaostrzenie astmy

Badania kliniczne z zastosowaniem formoterolu wskazują na większą częstość występowania ciężkich zaostrzeń astmy u pacjentów przyjmujących formoterol niż u pacjentów otrzymujących placebo, w szczególności u dzieci w wieku od 5 do 12 lat (patrz punkt 4.8). Badania te nie pozwalają na dokładne określenie różnicy w liczbie przypadków zaostrzenia astmy pomiędzy badanymi grupami.

Jeśli objawy utrzymują się lub liczba dawek produktu Foramed powodująca ustąpienie objawów ulega zwiększeniu, oznacza to zwykle, że proces chorobowy zaostrza się i należy ponownie rozważyć sposób leczenia astmy.

Nie należy rozpoczynać leczenia produktem Foramed ani zwiększać dawki w czasie zaostrzenia astmy. Nie należy stosować produktu Foramed w celu zmniejszenia nasilenia ostrych objawów astmy.

W przypadku wystąpienia ostrego napadu astmy, należy zastosować krótko działający lek pobudzający receptory β_2 -adrenergiczne. Należy poinformować pacjenta o konieczności natychmiastowego zasięgnięcia porady lekarza w przypadku nagłego zaostrzenia astmy.

Konieczność częstego przyjmowania leku (tj. leczenie profilaktyczne np. za pomocą kortykosteroidów i długo działających leków pobudzających receptory β_2 -adrenergiczne) w celu zapobiegania skurczowi oskrzeli wywołanemu przez wysiłek fizyczny kilkakrotnie w ciągu każdego tygodnia, pomimo odpowiedniego leczenia podtrzymującego, może być objawem niewystarczającej kontroli astmy, i może uzasadniać ponowną ocenę terapii astmy oraz ocenę stosowania się pacjenta do zaleceń lekarza.

Choroby współistniejące

Produkt Foramed należy stosować ostrożnie i pod kontrolą, oraz ze szczególnym uwzględnieniem zalecanego dawkowania u pacjentów z następującymi schorzeniami: choroba niedokrwienna serca, zaburzenia rytmu serca (szczególnie w przypadku bloku przedsionkowo-komorowego trzeciego stopnia), tachyarytmie, ciężka niewydolność serca lub ciężka niewyrównana niewydolność serca, idiopatyczne podzastawkowe zwężenie aorty, ciężkie nadciśnienie tętnicze, tętniak, guz chromochłonny, przerostowa kardiomiopatia ze zwężeniem drogi odpływu, nadczynność tarczycy, stwierdzone lub podejrzewane wydłużenie odstępu QT ($QT_c > 0,44$ s, patrz punkt 4.5).

Z powodu hiperglikemizującego działania leków pobudzających receptory β_2 -adrenergiczne, w tym formoterolu, u pacjentów z cukrzycą zaleca się dodatkową kontrolę stężenia glukozy we krwi.

Hipokaliemia

Terapia lekami pobudzającymi receptory β_2 -adrenergiczne, w tym produktem Foramed, może powodować wystąpienie ciężkiej hipokaliemii. Hipokaliemia może zwiększać podatność na wystąpienie zaburzeń rytmu serca. Zaleca się szczególną ostrożność u pacjentów z ciężką astmą, ponieważ hipokaliemia może nasilić się na skutek niedotlenienia oraz stosowanego równoczesnego leczenia (patrz punkt 4.5). W takich sytuacjach zaleca się stałą kontrolę stężenia potasu w surowicy krwi.

Paradoksalny skurcz oskrzeli

Jak w przypadku innych leków podawanych wziewnie, po podaniu produktu Foramed, może wystąpić paradoksalny skurcz oskrzeli. W takiej sytuacji należy natychmiast przerwać podawanie produktu i zastosować inne leczenie.

Produkt Foramed zawiera 15 mg laktozy jednowodnej. Produktu nie należy stosować u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy (typu Lapp) lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

Nieprawidłowa droga podania leku

Zgłaszano przypadki pomyłkowego połknięcia kapsułek z formoterolem, zamiast umieszczenia ich w inhalatorze. Większość tych przypadków nie była związana z występowaniem działań niepożądanych. Osoby wykonujące zawód medyczny powinny wytłumaczyć pacjentowi jak prawidłowo stosować produkt leczniczy Foramed za pomocą inhalatora (patrz punkty 4.2 i 6.6). Jeśli u pacjenta, któremu przepisano produkt Foramed nie nastąpi poprawa oddychania, osoba wykonująca zawód medyczny powinna zapytać pacjenta, w jaki sposób produkt Foramed jest przez niego używany.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Foramed, podobnie jak inne leki pobudzające receptory β_2 -adrenergiczne, należy stosować ostrożnie u pacjentów przyjmujących leki, takie jak: chinidyna, dyzopiramid, prokainamid, pochodne fenotiazyny, leki przeciwhistaminowe, inhibitory monoaminooksydazy, makrolidy oraz trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne lub wydłużające odstęp QT, ponieważ mogą one nasilać działanie leków pobudzających receptory adrenergiczne na układ krążenia. Leki, które wydłużają odstęp QT, zwiększają ryzyko wystąpienia komorowych zaburzeń rytmu serca (patrz punkt 4.4).

Jednoczesne podawanie innych sympatykomimetyków może nasilać niepożądane działania produktu Foramed.

Jednoczesne podawanie pochodnych ksantyny, steroidów lub leków moczopędnych może nasilać ewentualne działanie hipokaliemiczne leków pobudzających receptory β_2 -adrenergiczne (patrz punkt 4.4). Hipokaliemia może zwiększać podatność na wystąpienie zaburzeń rytmu serca u pacjentów leczonych glikozydami naporstnicy.

U pacjentów otrzymujących jednocześnie leki znieczulające w postaci halogenowanych węglowodorów istnieje zwiększone ryzyko wystąpienia zaburzeń rytmu serca.

Stosowanie leków przeciwocholinergicznych może wzmacniać działanie formoterolu, polegające na rozszerzaniu oskrzeli.

Leki β -adrenolityczne mogą osłabiać lub hamować działanie produktu Foramed. Z tego względu produktu Foramed nie należy stosować z lekami blokującymi receptory β -adrenergiczne (również w postaci kropli do oczu), o ile nie ma bezwzględnej konieczności ich podania.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Dotychczas nie ustalono bezpieczeństwa stosowania produktu Foramed w okresie ciąży. W badaniach na zwierzętach, formoterol wywoływał poronienia, jak również zmniejszał pourodzeniową wczesną przeżywalność oraz masę urodzeniową. Należy unikać stosowania produktu w czasie ciąży, jeśli istnieje bardziej bezpieczny lek alternatywny. Podobnie, jak inne leki pobudzające receptory β_2 -adrenergiczne, formoterol może hamować akcję porodową w wyniku działania rozkurczającego mięsień macicy.

Karmienie piersią

Istnieją tylko ograniczone dane dotyczące stosowania formoterolu w czasie karmienia piersią. Nie wiadomo, czy formoterol przenika do mleka kobiecego. Substancję wykryto w mleku samic szczurów w okresie laktacji. Matki przyjmujące produkt Foramed nie powinny karmić piersią.

Płodność

Brak dostępnych danych dotyczących wpływu formoterolu na płodność. W badaniach na szczurach, nie obserwowano zaburzeń płodności u samców i samic szczurów (patrz punkt 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

W przypadku wystąpienia zawrotów głowy lub innych, podobnych objawów niepożądanych, nie należy prowadzić pojazdów ani obsługiwać maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Ciężkie zaostrzenia astmy

Badania kliniczne kontrolowane placebo, w których formoterol podawany był przez co najmniej 4 tygodnie, sugerują większą częstość występowania ciężkich zaostrzeń astmy u pacjentów otrzymujących formoterol (0,9% w przypadku dawki 10 do 12 mikrogramów dwa razy na dobę, 1,9% w przypadku dawki 24 mikrogramy dwa razy na dobę) niż u pacjentów otrzymujących placebo (0,3%), w szczególności u dzieci w wieku od 6 do 12 lat.

Doświadczenie u młodzieży i dorosłych pacjentów z astmą

W dwóch szeroko zakrojonych, kontrolowanych badaniach (ang. pivotal studies) prowadzonych przez 12 tygodni, do których włączono 1095 pacjentów w wieku 12 lat i starszych, ciężkie zaostrzenia astmy (zaostrzenie astmy powodujące konieczność hospitalizacji) występowały częściej w przypadku podawania formoterolu w dawce 24 mikrogramy dwa razy na dobę (9/271, 3,3%) niż w przypadku podawania formoterolu w dawce 12 mikrogramów dwa razy na dobę (1/275, 0,4%), podawania placebo (2/277, 0,7%) lub albuterolu (2/272, 0,7%).

Do kolejnego badania klinicznego, odnoszącego się do powyższych obserwacji, włączono 2085 pacjentów. Porównywano ciężkie zdarzenia niepożądane związane z astmą w grupach przyjmujących większe i mniejsze dawki leku. Wyniki uzyskane w tym 16-tygodniowym badaniu nie wskazują na istnienie wyraźnego związku między występowaniem tych działań a dawką formoterolu. Odsetek pacjentów z ciężkimi zaostrzeniami astmy w tym badaniu był nieco większy w przypadku podawania formoterolu niż w przypadku podawania placebo (w trzech grupach z podwójnie ślepą próbą: formoterol w dawce 24 mikrogramy dwa razy na dobę (2/527, 0,4%), formoterol w dawce 12 mikrogramów dwa razy na dobę (3/527, 0,6%) i placebo (1/514, 0,2%) oraz w grupie ze znanym lekiem (ang. open-label treatment group): formoterol w dawce 12 mikrogramów dwa razy na dobę oraz do dwóch dodatkowych dawek na dobę (1/517, 0,2%).

Doświadczenie u dzieci w wieku od 6 do 12 lat z astmą

Bezpieczeństwo stosowania formoterolu w dawce 12 mikrogramów dwa razy na dobę i formoterolu w dawce 24 mikrogramy dwa razy na dobę oraz placebo było porównywane w jednym, dużym, wielośrodkowym, randomizowanym badaniu klinicznym z podwójnie ślełą próbą, prowadzonym przez 52 tygodnie w grupie 518 dzieci (w wieku od 6 do 12 lat) z astmą, wymagających codziennego stosowania leków rozszerzających oskrzela i leków przeciwzapalnych. Ciężkie zaostrzenia astmy występowały częściej u dzieci otrzymujących formoterol w dawce 24 mikrogramy dwa razy na dobę (11/171, 6,4%) lub formoterol w dawce 12 mikrogramów dwa razy na dobę (8/171, 4,7%) niż u dzieci otrzymujących placebo (0/176, 0,0%).

Informacje dotyczące zaleceń do stosowania produktu leczniczego znajdują się w punktach 4.2 i 4.4.

Pozostałe działania niepożądane

Działania niepożądane (tabela 1) zostały wymienione zgodnie z klasyfikacją układów i narządów MedDRA. W obrębie każdej kategorii działania niepożądane wymieniono w zależności od częstości występowania, zaczynając od najczęściej występujących. W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania działania niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem. Ponadto, kategorie częstości występowania działań niepożądanych ustalono zgodnie z następującą konwencją: bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$, $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); rzadko ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$); bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$), włącznie z pojedynczymi doniesieniami.

Tabela 1

Zaburzenia układu immunologicznego	
Rzadko:	Reakcje nadwrażliwości, takie jak niedociśnienie tętnicze, skurcz oskrzeli, pokrzywka, obrzęk naczynioruchowy, świąd, wysypka skórna
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	
Rzadko:	Hipoglikemia*
Bardzo rzadko:	Hiperglikemia*
Zaburzenia psychiczne	
Niezbyt często:	Pobudzenie, lęk, nerwowość, bezsenność
Zaburzenia układu nerwowego	
Często:	Bóle głowy, drżenie mięśni
Niezbyt często	Zawroty głowy
Bardzo rzadko:	Zaburzenia smaku
Zaburzenia serca	
Często:	Kołatanie serca
Niezbyt często:	Tachykardia
Rzadko:	Arytmie, np. migotanie przedsionków, tachykardia nadkomorowa, skurcze dodatkowe
Bardzo rzadko:	Obrzęki obwodowe, dusznica bolesna*, wydłużony odstęp QT w elektrokardiogramie*
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	
Niezbyt często:	Skurcz oskrzeli, w tym paradoksalny skurcz oskrzeli, podrażnienie błony śluzowej gardła
Zaburzenia żołądka i jelit	
Niezbyt często:	Suchość błony śluzowej jamy ustnej
Rzadko:	Nudności
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	
Niezbyt często:	Skurcze mięśni, bóle mięśni

* Działania niepożądane zgłaszane u pacjentów leczonych formoterolem, po jego pierwszym wprowadzeniu do obrotu.

Działania niepożądane zgłaszane po wprowadzeniu formoterolu do obrotu (częstość nieznana)

Ponadto u pacjentów leczonych formoterolem po jego pierwszym wprowadzeniu do obrotu zgłaszano następujące działania niepożądane. Ze względu na fakt, iż zebrane działania niepożądane pochodzą z populacji nieznanego rozmiaru i zgłaszane były dobrowolnie, nie jest możliwe wiarygodne oszacowanie częstości ich występowania, i dlatego częstość ich występowania została sklasyfikowana jako nieznaną. Działania niepożądane wymieniono według klasyfikacji układów i narządów zgodnie z MedDRA. W obrębie każdej grupy układów i narządów, działania niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia: kaszel.

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej: wysypka.

Badania diagnostyczne: zwiększone ciśnienie krwi, w tym nadciśnienie.

Jak w przypadku innych leków podawanych wziewnie, w bardzo rzadkich przypadkach może wystąpić paradoksalny skurcz oskrzeli (patrz punkt 4.4). Leczenie lekami pobudzającymi receptory β_2 -adrenergiczne może powodować zwiększenie stężenia insuliny we krwi, wolnych kwasów tłuszczowych, glicerolu oraz ciał ketonowych. Substancja pomocnicza laktoza zawiera niewielką ilość białek mleka, które mogą powodować reakcje alergiczne.

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

e-mail: ndl@urpl.gov.pl

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Objawy

Przedawkowanie formoterolu może prowadzić do działań charakterystycznych dla leków pobudzających receptory β_2 -adrenergiczne: nudności, wymiotów, bólu głowy, drżenia mięśni, senności, kołatania serca, tachykardii, komorowych zaburzeń rytmu, kwasicy metabolicznej, hipokaliemii, hiperglikemii, wydłużenia odstępu QT w elektrokardiogramie, nadciśnienia tętniczego.

Leczenie

Wskazane jest leczenie objawowe i wspomagające. W ciężkich przypadkach konieczna jest hospitalizacja.

Można rozważyć zastosowanie kardioselektywnych leków β -adrenolitycznych, ale wyłącznie pod kontrolą lekarza i z zachowaniem dużej ostrożności, ponieważ zastosowanie leku blokującego receptory β -adrenergiczne może wywołać skurcz oskrzeli.

W przypadku ciężkiego zatrucia należy monitorować stężenie potasu w surowicy krwi oraz równowagę kwasowo-zasadową.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: selektywni agoniści receptorów β_2 -adrenergicznych;
kod ATC: R 03AC13.

Formoterol jest silnym lekiem pobudzającym wybiórczo receptory β_2 -adrenergiczne. Wyziera działanie rozszerzające oskrzela u pacjentów z odwracalną obturacją dróg oddechowych. Działanie to występuje szybko (w ciągu 1 do 3 minut) i utrzymuje się przez 12 godzin po inhalacji. W dawkach leczniczych działanie na układ krążenia jest nieznaczne i występuje jedynie w sporadycznych przypadkach.

Formoterol hamuje uwalnianie histaminy i leukotrienów, które powstają w płucach w wyniku reakcji alergicznej. W doświadczeniach na zwierzętach zaobserwowano pewne właściwości przeciwzapalne, takie jak hamowanie obrzęku i gromadzenia komórek biorących udział w reakcjach zapalnych.

Badania *in vitro* na tchawicach świnek morskich wykazały, że racemiczny formoterol oraz jego (R,R)- i (S,S)-enancjomery są silnie selektywnymi agonistami receptora β_2 -adrenergicznego. Działanie (S,S)-enancjomeru było 800 do 1000 razy słabsze niż (R,R)-enancjomeru i nie miało wpływu na działanie (R,R)-enancjomeru na mięśnie gładkie tchawicy. Nie wykazano żadnych podstaw farmakologicznych w preferencyjnym stosowaniu jednego z dwóch enancjomerów w porównaniu do mieszanki racemicznej.

Wykazano, że formoterol jest skuteczny w zapobieganiu skurczowi oskrzeli wywołanemu przez alergeny wziewne, wysiłek fizyczny, zimne powietrze, histaminę lub metacholinę.

Formoterol podawany w postaci inhalacji przy użyciu inhalatora, w dawkach 12 mikrogramów dwa razy na dobę i 24 mikrogramy dwa razy na dobę, wykazuje szybkie działanie rozszerzające oskrzela u pacjentów ze stabilną przewlekłą obturacyjną chorobą płuc. Działanie to utrzymuje się przez co najmniej 12 godzin i ma wpływ na jakość życia pacjentów, którą oceniano na podstawie wypełnianego przez nich kwestionariusza (*ang. Saint George's Respiratory Questionnaire*).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Dawka terapeutyczna formoterolu wynosi od 12 do 24 mikrogramów dwa razy na dobę. Dane dotyczące właściwości farmakokinetycznych formoterolu pochodzą z badań z udziałem zdrowych ochotników, którzy stosowali wziewne dawki większe od zalecanych oraz z badań z udziałem pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP), którzy stosowali wziewnie dawki terapeutyczne. Ilość wydalanego w moczu formoterolu w postaci niezmięnionej, wykorzystywana jako pośredni wskaźnik ogólnoustrojowej ekspozycji, jest skorelowana z danymi o stężeniu leku w osoczu. Okresy półtrwania w fazie eliminacji ustalone dla moczu i osocza są podobne.

Wchłanianie

U zdrowych ochotników po inhalacji jednorazowej dawki 120 mikrogramów fumaranu formoterolu, formoterol był szybko wchłaniany. Maksymalne stężenie w osoczu wynosiło 266 pmol/l i występowało w ciągu 5 minut po inhalacji. U pacjentów z POChP leczonych przez 12 tygodni dawką 12 lub 24 mikrogramów fumaranu formoterolu dwa razy na dobę, średnie stężenia formoterolu w osoczu wynosiły od 11,5 do 25,7 pmol/l oraz 23,3 i 50,3 pmol/l, odpowiednio 10 min, 2 godziny oraz 6 godzin po inhalacji.

Badania skumulowanego wydalania z moczem formoterolu i (lub) jego (R,R)- i (S,S)-enancjomerów wykazały, że stężenie formoterolu we krwi zwiększa się proporcjonalnie do podanej wziewnie dawki (12 do 96 mikrogramów).

Po inhalacji 12 mikrogramów lub 24 mikrogramów fumaranu formoterolu dwa razy na dobę przez 12 tygodni, wydalanie formoterolu w postaci niezmięnionej z moczem zwiększało się od 63% do 73% (ostatnia dawka w porównaniu z pierwszą dawką) u pacjentów z astmą oraz od 19% do 38% u pacjentów z POChP. Powyższe dane sugerują ograniczoną kumulację formoterolu w osoczu po podaniu wielokrotnym.

Po wielokrotnym podaniu nie obserwowano względnie większej kumulacji jednego z enancjomerów w porównaniu do drugiego.

Podobnie, jak w przypadku innych leków podawanych wziewnie, można się spodziewać, że większa część dawki formoterolu przyjętego z inhalatora zostanie połknięta, a następnie wchłonięta z

przewodu pokarmowego. Po doustnym podaniu 80 mikrogramów fumaranu formoterolu znakowanego ^3H dwóm zdrowym ochotnikom, co najmniej 65% dawki leku wchłania się.

Dystrybucja

U ludzi formoterol wiąże się z białkami osocza w 61 do 64 % (w tym 34% z albuminami).

W zakresie stężeń osiąganych po podaniu dawek leczniczych nie dochodzi do wysycenia miejsc wiązania.

Metabolizm

Formoterol jest eliminowany z organizmu, głównie w procesach metabolicznych, zaś głównym procesem biotransformacji jest bezpośrednie sprzężanie z kwasem glukuronowym. Innym procesem biotransformacji jest O-demetylacja, po której następuje sprzężanie z kwasem glukuronowym.

Pozostałe procesy metaboliczne mające mniejszy udział w biotransformacji formoterolu to: sprzężanie formoterolu z siarczanem oraz deformylacja, a następnie sprzężanie z siarczanem. Sprzężanie formoterolu z kwasem glukuronowym oraz O-demetylacja formoterolu są katalizowane przez wiele izoenzymów (odpowiednio UGT1A1, 1A3, 1A6, 1A7, 1A8, 1A9, 1A10, 2B7, 2B15 oraz CYP2D6, 2C19, 2C9, 2A6), co wskazuje na niewielkie prawdopodobieństwo wystąpienia interakcji leków, w wyniku zahamowania specyficznego izoenzymu biorącego udział w metabolizmie formoterolu. Formoterol w stężeniach terapeutycznych nie hamuje aktywności izoenzymów cytochromu P450.

Eliminacja

U pacjentów z astmą lub POChP, leczonych przez 12 tygodni dawkami 12 mikrogramów lub 24 mikrogramy fumaranu formoterolu dwa razy na dobę, odpowiednio około 10% i 7% dawki było wydalane w postaci niezmienionej w moczu. Po podaniu pojedynczej dawki (12 do 120 mikrogramów) zdrowym ochotnikom, oraz po podaniu pojedynczych i wielokrotnych dawek pacjentom z astmą, (R,R)- i (S,S)-enancjomery stanowiły odpowiednio 40% i 60% ilości formoterolu w postaci niezmienionej w moczu.

Lek i jego metabolity są całkowicie usuwane z organizmu; około $\frac{2}{3}$ dawki doustnej wydalane jest w moczu, a $\frac{1}{3}$ z kałem. Klirens nerkowy formoterolu wynosi 150 ml/min.

Po podaniu wziewnym pojedynczej dawki 120 mikrogramów fumaranu formoterolu zdrowym ochotnikom, okres półtrwania formoterolu w fazie eliminacji z osocza wynosił 10 godzin, zaś okresy półtrwania (R,R)- oraz (S,S)-enancjomerów w fazie eliminacji, wyliczone na podstawie wskaźników wydalania w moczu, wynosiły odpowiednio 13,9 oraz 12,3 godzin.

Szczególne grupy pacjentów

Płeć: Po skorygowaniu względem masy ciała, nie odnotowano istotnych różnic w farmakokinetyce formoterolu u kobiet i mężczyzn.

Osoby w podeszłym wieku: Nie badano właściwości farmakokinetycznych u pacjentów w podeszłym wieku.

Dzieci: W badaniu z udziałem dzieci w wieku 5 do 12 lat chorych na astmę, przyjmujących wziewnie 12 mikrogramów lub 24 mikrogramy fumaranu formoterolu dwa razy na dobę przez 12 tygodni, ilość formoterolu wydalanego w postaci niezmienionej w moczu zwiększyła się od 18% do 84% w porównaniu do ilości wydalanej po podaniu pierwszej dawki. Kumulacja leku u dzieci nie była większa niż u pacjentów dorosłych, u których wydalanie formoterolu w postaci niezmienionej z moczem zwiększało się od 63% do 73% (patrz wyżej). U badanych dzieci, około 6% dawki formoterolu było wydalane w postaci niezmienionej w moczu.

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby lub nerek: Nie badano właściwości farmakokinetycznych formoterolu u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby lub nerek.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Działanie mutagenne

Przeprowadzono badania mutagenności formoterolu, które obejmowały szeroki zakres doświadczalnych punktów końcowych.
W żadnym z badań wykonanych *in vitro* lub *in vivo* nie stwierdzono działań genotoksycznych.

Działanie rakotwórcze

Trwające dwa lata badania, prowadzone na myszach i szczurach, nie wykazały działania rakotwórczego.

U samców myszy, którym podawano bardzo duże dawki formoterolu, stwierdzono nieco większą częstość występowania łagodnych nowotworów komórek podtorebkowych nadnerczy. Jednakże powyższa obserwacja nie została potwierdzona w drugim, przeprowadzonym na myszach badaniu, w którym po zastosowaniu dużych dawek obserwowano zwiększenie częstości występowania łagodnych guzów mięśni gładkich narządów płciowych u samic oraz guzów wątroby, zarówno u samców, jak i samic myszy. Występowanie guzów mięśni gładkich jest znanym skutkiem stosowania dużych dawek leków pobudzających receptory β -adrenergiczne u gryzoni.

W dwóch badaniach przeprowadzonych na szczurach, którym podawano różne dawki, wykazano zwiększenie częstości występowania mięśniaków gładkokomórkowych krezki jajnika. Występowanie tych łagodnych nowotworów jest związane z długotrwałym podawaniem szczurom dużych dawek leków pobudzających receptory β_2 -adrenergiczne. Zaobserwowano również zwiększenie częstości występowania torbieli jajnika i łagodnych guzów warstwy ziarnistej pęcherzyka Graafa/komórek osłonki; wiadomo, że leki pobudzające receptory β_2 -adrenergiczne wywierają działanie na jajniki u szczurów, co najprawdopodobniej jest swoiste dla gryzoni. Kilka innych typów nowotworów odnotowanych w pierwszym badaniu, w którym stosowano większe dawki, pozostawało w granicach częstości występowania, ustalonych w populacji kontrolnej i nie zaobserwowano ich w doświadczeniu, w którym stosowano mniejsze dawki.

W drugim badaniu przeprowadzonym na szczurach, w przypadku zastosowania najmniejszej dawki, po której organizm był 10 razy bardziej narażony na jej szkodliwe działanie, niż można byłoby się spodziewać stosując maksymalną zalecaną u ludzi dawkę formoterolu, częstość występowania guzów nie była istotnie statystycznie zwiększona.

Na podstawie tych wyników oraz braku potencjalnego działania mutagennego, można wnioskować, że stosowanie formoterolu w dawkach leczniczych nie powoduje działania rakotwórczego.

Toksyczny wpływ na rozrodczość

Badania na zwierzętach nie wykazały działania teratogennego. Po doustnym podaniu formoterol przenikał do mleka samic szczurów w okresie laktacji.

Oceniano wpływ formoterolu na płodność i ogólną zdolność rozmnażania się u płciowo dojrzałych samców i samic szczura. Nie obserwowano zaburzeń płodności lub wpływu na wczesny rozwój zarodka po doustnym podaniu dawek wynoszących do 60 mg/kg mc./dobę (około 12 000-krotność maksymalnej dawki w postaci proszku do inhalacji zalecanej u ludzi, obliczanej w mg/m²).

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Laktoza jednowodna 230
Laktoza jednowodna 120
Laktoza jednowodna 400

Otoczka kapsułki:
Żelatyna

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

2 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu, w temperaturze poniżej 25°C.

Chronić od światła i wilgoci.

Inhalator jest przeznaczony do zaaplikowania takiej ilości kapsułek, jaka znajduje się w danym opakowaniu. Nie należy używać tego samego inhalatora do innego opakowania leku.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blistry z folii Aluminium/Aluminium oraz inhalator w tekturowym pudełku.

Wielkość opakowań: 30, 60, 90 lub 120 kapsułek oraz inhalator.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

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

Aby zapewnić właściwe stosowanie leku, należy pokazać pacjentowi, jak należy posługiwać się inhalatorem oraz poinformować pacjenta, że kapsułki przeznaczone są wyłącznie do inhalacji i że nie powinny być połykane.

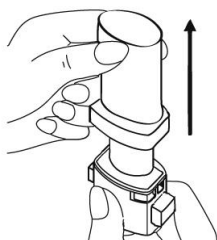
Inhalator jest przeznaczony do zaaplikowania leku z takiej liczby kapsułek, jaka znajduje się w danym opakowaniu. Nie należy używać tego samego inhalatora do innego opakowania leku.

Kapsułka żelatynowa może ulec fragmentacji i po inhalacji drobne jej części mogą dostać się do jamy ustnej lub gardła. Prawdopodobieństwo wystąpienia takiego przypadku zostanie ograniczone do minimum, gdy kapsułka nie będzie przekłuta więcej niż jeden raz. Żelatyna, z której wykonane są kapsułki jest jadalna, a jej spożycie nie jest szkodliwe.

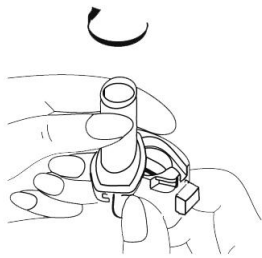
Kapsułki należy wyjąć z blistra foliowego **tylko bezpośrednio** przed użyciem.

Instrukcja obsługi inhalatora

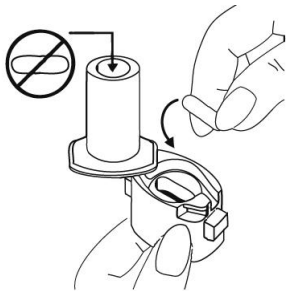
1. Zdjąć nasadkę inhalatora.



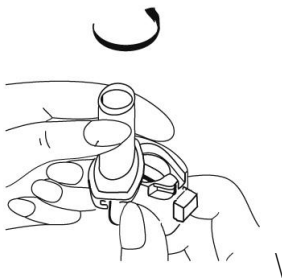
2. Przytrzymać podstawę inhalatora i otworzyć go, przekręcając ustnik zgodnie z kierunkiem wskazanym strzałką.



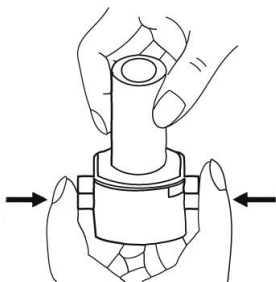
- Umieścić kapsułkę z proszkiem w komorze podstawy inhalatora. Kapsułkę należy wyjąć z blistra foliowego **bezpośrednio przez użyciem**.



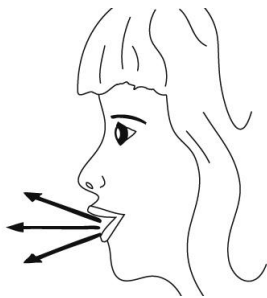
- Zamknąć inhalator, przekręcając ustnik przeciwnie do kierunku strzałki, do pozycji wyjściowej – zamkniętej.



- Trzymając inhalator w pozycji pionowej **jednokrotnie**, do oporu nacisnąć przyciski inhalatora.



- Zwolnić przyciski inhalatora. **UWAGA:** w tym momencie kapsułka może się rozpaść, a drobne kawałki żelatyny mogą przedostać się do jamy ustnej lub gardła. Ponieważ żelatyna jest jadalna, jej spożycie nie jest szkodliwe. Prawdopodobieństwo wystąpienia takiego przypadku jest minimalne, gdy kapsułka nie będzie przekłuta więcej niż jeden raz, zachowane zostaną warunki przechowywania oraz jeżeli kapsułka zostanie wyjęta z blistra foliowego bezpośrednio przed użyciem (patrz punkt 3).
- Trzymając inhalator wylotem skierowanym w kierunku ust, wykonać spokojnie głęboki wydech.



8. Przechylić nieznacznie głowę do tyłu, włożyć ustnik inhalatora do ust i objąć go szczelnie wargami.



9. Wykonać szybki, głęboki, równomierny wdech. W czasie wdechu powinien być słyszalny charakterystyczny dźwięk. Jeżeli dźwięk ten nie pojawi się, może to oznaczać, że kapsułka utknęła w komorze podstawy inhalatora. Należy wtedy otworzyć inhalator i podważając kapsułkę, usunąć ją z komory. **Nie należy** podważać kapsułki poprzez wielokrotne naciskanie przycisków. Następnie należy powtórzyć czynności opisane w punkcie 9.
10. Po usłyszeniu charakterystycznego dźwięku, należy wstrzymać oddech tak długo, jak to możliwe, bez dyskomfortu, następnie wyjąć inhalator z ust i wykonać wydech przez nos.
11. Otworzyć inhalator i sprawdzić, czy w kapsułce nie pozostał jeszcze proszek. Jeśli proszek pozostał, należy powtórzyć postępowanie od punktu 7 do punktu 10.
12. Po wykorzystaniu, otworzyć inhalator, usunąć pustą kapsułkę, zamknąć ustnik i nałożyć nasadkę.

Czyszczenie inhalatora

Inhalator proszkowy wymaga czyszczenia. W celu usunięcia resztek proszku lub kapsułki należy przetrzeć ustnik i przegrodkę przy użyciu **suchej** ściereczki lub miękkiej szczoteczki. **Nie należy używać wody do czyszczenia inhalatora.**

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Przedsiębiorstwo Farmaceutyczne LEK-AM Sp. z o.o.
ul. Ostrzykowitzna 14A
05-170 Zakroczym
Polska
Tel.: +48 22 785 27 60
Faks: +48 22 785 27 60 wew. 106

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

11095

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 30.04.2004 r.

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 11.07.2013 r.

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

31.08.2016 r.