

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Foradil, 12 mikrogramów, proszek do inhalacji w kapsułkach twardych

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Jedna kapsułka twarda zawiera 12 mikrogramów formoterolu fumaranu dwuwodnego (*Formoteroli fumaras dihydricus*).

Substancja pomocnicza o znanym działaniu: laktoza jednowodna.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Proszek do inhalacji w kapsułce twardej.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

- Zapobieganie i leczenie zwężenia oskrzeli u pacjentów z astmą oskrzelową, jako uzupełnienie terapii kortykosteroidami podawanymi wziewnie (patrz punkt 4.4).
- Zapobieganie skurczowi oskrzeli wywołanemu przez alergeny wziewne, zimne powietrze lub wysiłek fizyczny.
- 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 Foradil poprawia jakość życia u pacjentów z POChP.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Dorośli

Astma oskrzelowa

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

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 Foradil 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).

Zapobieganie skurczowi oskrzeli wywołanemu przez wysiłek fizyczny lub alergeny

Wdychanie zawartości jednej 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 2 kapsułek do inhalacji (24 mikrogramów).

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

Przewlekła obturacyjna choroba płuc

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

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.

Dzieci w wieku powyżej 6 lat i młodzież

Astma oskrzelowa

Leczenie podtrzymujące: inhalacja zawartości 1 kapsułki (12 mikrogramów) dwa razy na dobę.

Produkt leczniczy Foradil 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 Foradil 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 jednej kapsułki do inhalacji (12 mikrogramów) przynajmniej 15 minut przed wysiłkiem fizycznym lub narażeniem na alergen.

U pacjentów z przewlekłą astmą, stosowanie produktu leczniczego Foradil 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 Foradil u dzieci w wieku do 6 lat.

Dorośli i dzieci w wieku powyżej 6 lat:

Działanie rozszerzające oskrzela utrzymuje się przez 12 godzin po inhalacji produktu Foradil. Dlatego też, leczenie podtrzymujące, polegające na stosowaniu leku dwa razy na dobę, przyczynia się w większości przypadków do ustąpienia zwężenia oskrzeli, związanego ze stanami przewlekłymi, zarówno w ciągu dnia, jak i w nocy.

Sposób podawania

Produkt przeznaczony do stosowania wziewnego za pomocą inhalatora Aerolizer u dorosłych oraz dzieci w wieku powyżej 6 lat.

Szczegółowa instrukcja stosowania, patrz punkt 6.6.

4.3 Przeciwwskazania

Znana nadwrażliwość na formoterol, laktozę (która zawiera niewielką ilość białek mleka) lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Śmiertelność spowodowana astmą

Formoterol, substancja czynna produktu Foradil, 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 Foradil. Formoterol nie jest lekiem pierwszego wyboru w leczeniu astmy.

Zalecana dawka

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

Konieczność jednoczesnego stosowania leków przeciwzapalnych w astmie

Podczas leczenia pacjentów z astmą, należy stosować produkt leczniczy Foradil, 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 Foradil razem z innym długo działającym lekiem pobudzającym receptory β_2 -adrenergiczne.

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

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

Zaostrzenie astmy

Badania kliniczne z zastosowaniem produktu Foradil wskazują na większą częstość występowania ciężkich zaostrzeń astmy u pacjentów przyjmujących Foradil 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 Foradil 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 Foradil ani zwiększać dawki w czasie zaostrzenia astmy. Nie należy stosować produktu Foradil 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 Foradil 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 produktu Foradil, u pacjentów z cukrzycą zaleca się dodatkową kontrolę stężenia glukozy we krwi.

Hipokaliemia

Terapia lekami pobudzającymi receptory β_2 -adrenergiczne, w tym produktem Foradil, 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 równocześnie 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 Foradil może wystąpić paradoksalny skurcz oskrzeli. W takiej sytuacji należy natychmiast przerwać podawanie produktu i zastosować inne leczenie.

Produkt Foradil zawiera laktozę jednowodną (mniej niż 500 μ g w dostarczanej dawce). Ilość taka zazwyczaj nie stanowi problemu dla osób z nietolerancją laktozy. 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 Foradil, zamiast umieszczenia ich w inhalatorze Aerolizer. Większość tych przypadków nie była związana z występowaniem działań niepożądanych. Osoby wykonujące zawód medyczny powinny wytłumaczyć pacjentowi jak prawidłowo stosować produkt leczniczy Foradil za pomocą inhalatora Aerolizer (patrz punkty 4.2 i 6.6). Jeśli u pacjenta, któremu przepisano produkt leczniczy Foradil nie nastąpi poprawa oddychania, osoba wykonująca zawód medyczny powinna zapytać pacjenta, w jaki sposób produkt Foradil jest przez niego używany.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Foradil, 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 leki 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 Foradil.

Jednoczesne podawanie pochodnych metyloksantyn, steroidów lub leków moczopędnych nie oszczędzających potas może nasilać ewentualne działanie hipokaliemiczne leków pobudzających receptory β_2 -adrenergiczne (patrz punkt 4.4). Hipokaliemia może zwiększać podatność na zaburzenia rytmu serca u pacjentów leczonych glikozydami naparstnicy.

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 Foradil. Z tego względu produktu Foradil 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

Brak odpowiednich lub odpowiednio kontrolowanych badań u kobiet w ciąży. Dane dotyczące stosowania produktu Foradil w okresie ciąży są ograniczone. Badania prowadzone na zwierzętach wykazały, że formoterol powodował działanie toksyczne dla płodu, zmniejszenie liczby żywych płodów, a (R,R)-enancjomer formoterolu wykazywał działanie teratogenne zarówno u szczurów jak i u królików. Tego typu działania niepożądane obserwowano przy znacząco większej ekspozycji ogólnoustrojowej niż ekspozycja osiągana podczas stosowania klinicznego – patrz punkt 5.3. Formoterol może być stosowany w czasie ciąży jedynie wtedy, gdy spodziewane korzyści dla matki przewyższają potencjalne zagrożenie dla płodu.

Poród

Podobnie, jak inne leki pobudzające receptory β_2 -adrenergiczne, formoterol może hamować akcję porodową w wyniku działania rozkurczającego mięsień macicy.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy formoterol przenika do mleka kobiecego. Jednakże formoterol wykryto w mleku samic szczurów w okresie laktacji. Podawanie formoterolu w okresie karmienia piersią może być rozważane jedynie w przypadku gdy spodziewane korzyści dla matki przewyższają potencjalne zagrożenie dla dziecka.

Płodność

Nie ma specjalnych zaleceń dla kobiet w wieku rozrodczym. Brak danych dotyczących wpływu formoterolu na płodność. W badaniach na szczurach nie obserwowano wpływu formoterolu na płodność u samic. Przy ekspozycji ogólnoustrojowej przewyższającej ekspozycję osiąganą w warunkach klinicznych, (R,R)-enancjomer formoterolu powodował zmniejszenie płodności u samców szczura – 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 Foradil podawany był przez co najmniej 4 tygodnie, sugerują większą częstość występowania ciężkich zaostrzeń astmy u pacjentów otrzymujących Foradil (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 w celu rejestracji produktu Foradil na rynku amerykańskim, do których włączono 1095 pacjentów w wieku 12 lat i starszych, ciężkie zaostrzenia astmy (zaostrzenie astmy powodujące konieczność hospitalizacji) występowały częściej w przypadku podawania produktu Foradil w dawce 24 mikrogramów dwa razy na dobę (9/271, 3,3%) niż w przypadku podawania produktu Foradil 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 produktu Foradil. Odsetek pacjentów z ciężkimi zaostrzeniami astmy w tym badaniu był nieco większy w przypadku podawania produktu Foradil niż w przypadku podawania placebo (w trzech grupach z podwójnie ślełą próbą: Foradil w dawce 24 mikrogramy dwa razy na dobę (2/527, 0,4%), Foradil 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): Foradil 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 produktu Foradil w dawce 12 mikrogramów dwa razy na dobę i produktu Foradil w dawce 24 mikrogramy dwa razy na dobę oraz placebo było porównywane w jednym, dużym, wieloośrodkowym, 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 Foradil w dawce 24 mikrogramy dwa razy na dobę (11/171, 6,4%) lub Foradil 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 (Tabela 1). 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 ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$); rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$); 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:	Hipokaliemia*
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 produktem Foradil, po jego wprowadzeniu do obrotu.

Działania niepożądane zgłaszane po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu (częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych))

Ponadto u pacjentów leczonych produktem leczniczym Foradil po jego wprowadzeniu do obrotu zgłaszano następujące działania niepożądane. Ze względu na fakt, iż zebrane działania niepożądane pochodzą z populacji nieznanej wielkości i zgłaszane były dobrowolnie, nie jest możliwe wiarygodne oszacowanie częstości ich występowania, i dlatego częstość ich występowania została sklasyfikowana jako nieznana. Działania niepożądane leku wymieniono według klasyfikacji układów i narządów zgodnej z MedDRA. W obrębie każdej grupy układów i narządów, działania niepożądane leku 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 i 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

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

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Objawy

Przedawkowanie produktu Foradil 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 podtrzymujące. W ciężkich przypadkach konieczna jest hospitalizacja.

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

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

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: selektywni agoniści receptora β_2 -adrenergicznego;
kod ATC: R03AC13

Formoterol jest silnym lekiem pobudzającym wybiórczo receptory β_2 -adrenergiczne. Wywiera 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 mieszaniny racemicznej.

Wykazano, że Foradil 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 Aerolizer, 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 produktu Foradil wynosi od 12 do 24 mikrogramów dwa razy na dobę. Dane dotyczące właściwości farmakokinetycznych formoterolu pochodzą z badań z udziałem zdrowych ochotników, którzy stosowali wziewnie 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 niezmienionej, 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 niezmienionej 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 spodziewać się, 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 występujących 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 sprzężenie z kwasem glukuronowym. Innym procesem biotransformacji jest O-demetylacja, po której następuje sprzężenie z kwasem glukuronowym.

Pozostałe procesy metaboliczne mające mniejszy udział w biotransformacji formoterolu to: sprzężenie formoterolu z siarczanem oraz deformylacja, a następnie sprzężenie z siarczanem. Sprzężenie 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, 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 szczurach i myszach, 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 prowadzonych 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 -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 zastosowanie formoterolu w dawkach leczniczych nie powoduje działania rakotwórczego.

Toksyczny wpływ na rozrodczość

Badania toksycznego wpływu na rozwój zarodka i płodu, prowadzone na szczurach i królikach po podaniu formoterolu drogą doustną wykazały działanie toksyczne dla płodu (śmiertelność noworodków i zmniejszenie masy ciała), zmniejszenie liczby żywych płodów, a (R,R)-enancjomer formoterolu wykazywał działanie teratogenne przy znacząco większej ekspozycji ogólnoustrojowej niż ekspozycja osiągnięta podczas stosowania klinicznego. Nie stwierdzono wpływu na rozwój zarodka i płodu po podaniu wziewnym szczurom.

W 3-miesięcznym badaniu toksyczności prowadzonym na młodych szczurach, doustny (zgłębnik) (R,R)-enancjomer formoterolu w dawkach skutkujących ekspozycją większą od ekspozycji klinicznej, powodował działanie toksyczne na jądra i nie zaobserwowano takich działań po podaniu wziewnym.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Laktoza jednowodna

Skład otoczki kapsułki:

Żelatyna

Tusz o składzie:

Szelak

Żelaza tlenek czarny (E 172)

Glikol propylenowy

Amonu wodorotlenek 28%

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie są znane.

6.3 Okres ważności

2 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w temperaturze poniżej 25°C.

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

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

Wielkość opakowań: 30 lub 60 kapsułek w blistrach oraz inhalator lub 180 kapsułek oraz 3 inhalatory (3 opakowania po 60 kapsułek w blistrach oraz inhalator w każdym opakowaniu).

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. Kapsułki można wydawać jedynie razem z inhalatorem.

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.

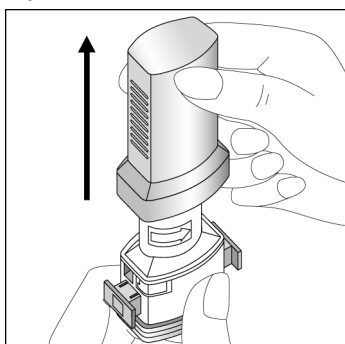
Kapsułki należy wyjąć z blistra foliowego **tylko bezpośrednio** przed użyciem.

Instrukcja obsługi inhalatora

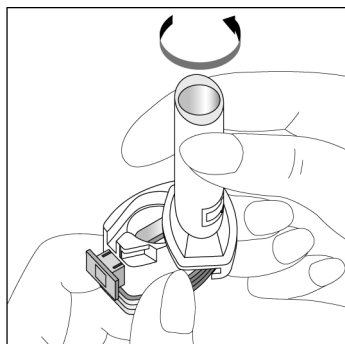
Bezpośrednio przed użyciem należy wyjąć kapsułkę z blistra foliowego. Należy upewnić się, że dłonie są całkowicie suche, by nie zamoczyć kapsułki.

Nie należy połykać kapsułki. Proszek w kapsułce przeznaczony jest wyłącznie do inhalacji.

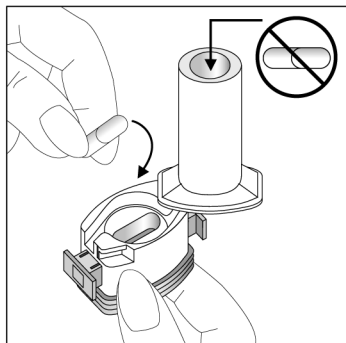
1. Zdjąć nasadkę.



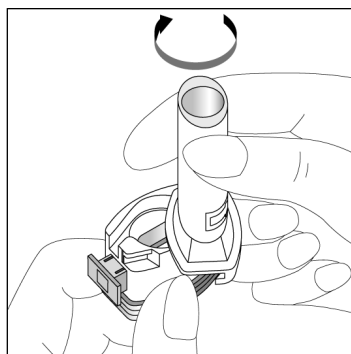
2. Mocno przytrzymać podstawę inhalatora i otworzyć przekręcając ustnik w kierunku wskazanym strzałką.



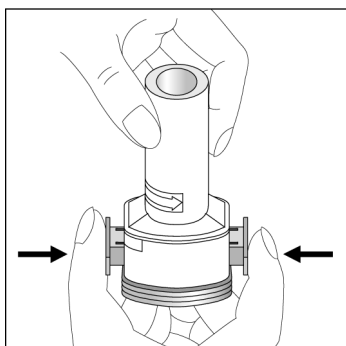
3. Umieścić kapsułkę w przegródce w kształcie kapsułki w podstawie inhalatora.
Kapsułkę należy wyjąć z blistra foliowego **bezpośrednio przed użyciem**.



4. Przekręcić ustnik do pozycji zamkniętej.

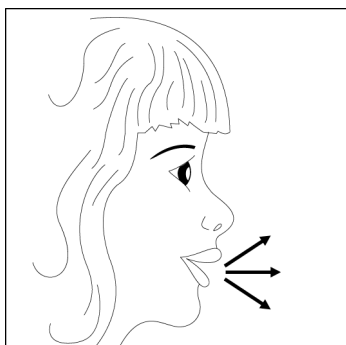


5. Nacisnąć niebieskie przyciski do oporu **TYLKO RAZ**, trzymając inhalator w pozycji pionowej.
Zwolnić przyciski.

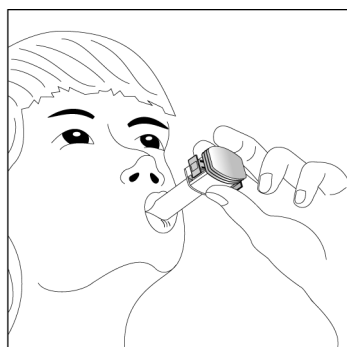


Uwaga: W tym momencie kapsułka może rozpaść się, a drobne kawałki żelatyny mogą przedostać się do jamy ustnej lub gardła. Ponieważ żelatyna jest jadalna, jej spożycie nie jest szkodliwe. Prawdopodobieństwo wystąpienia takiego przypadku jest minimalne, gdy kapsułka nie będzie przekłuta więcej niż jeden raz, zachowane zostaną warunki przechowywania oraz jeżeli kapsułka zostanie wyjęta z blistra foliowego bezpośrednio przed użyciem (patrz punkt 3).

6. Wykonać głęboki wydech.

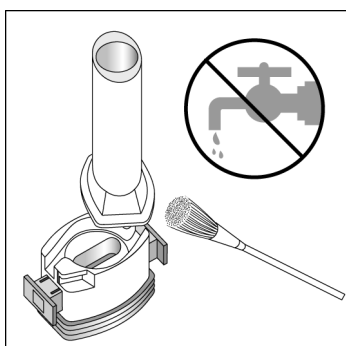


7. Umieścić ustnik w ustach i nieco przechylić głowę do tyłu. Zaciśnąć wargi wokół ustnika i wykonać szybki, ale miarowy i głęboki wdech. W czasie, gdy kapsułka obraca się w komorze inhalatora, a proszek ulega rozproszeniu, powinien być słyszalny charakterystyczny dźwięk. Jeżeli dźwięk ten nie pojawi się, może to oznaczać, że kapsułka utknęła w przegródce. Należy wtedy otworzyć inhalator i podważając kapsułkę, usunąć ją z przegródki. NIE NALEŻY podważać kapsułki poprzez wielokrotne naciskanie przycisków.



8. Po usłyszeniu charakterystycznego dźwięku, należy wstrzymać oddech tak długo, jak to możliwe, bez uczucia dyskomfortu, a następnie wyjąć inhalator z ust. Należy wykonać wydech przez nos. Otworzyć inhalator i sprawdzić, czy w kapsułce nie pozostał jeszcze proszek. Jeśli w kapsułce pozostał proszek, należy powtórzyć czynności opisane w punktach od 6 do 8.

9. Po użyciu, otworzyć inhalator, usunąć pustą kapsułkę, zamknąć ustnik i nałożyć ponownie nasadkę.



Czyszczenie inhalatora:

W celu usunięcia resztek proszku, przetrzeć ustnik i przegródkę na kapsułkę SUCHĄ ściereczką. Można również użyć w tym celu czystej miękkiej szczoteczki. NIE NALEŻY UŻYWAĆ WODY DO CZYSZCZENIA INHALATORA.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Novartis Poland Sp. z o.o.
ul. Marynarska 15
02-674 Warszawa

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr 7929

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 02.10.1998
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 22.08.2013

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

08/2022