

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Zafiron, 12 µg /dawkę inhalacyjną, proszek do inhalacji w kapsułkach twardych

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Jedna kapsułka twarda (jedna dawka inhalacyjna) zawiera 12 mikrogramów formoterolu fumaranu (*Fomoteroli fumaras*) w postaci 12,5 µg formoterolu fumaranu dwuwodnego.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu: laktoza jednowodna.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Proszek do inhalacji w kapsułkach twardych.

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 Zafiron 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 Zafiron powinien być przepisywany jedynie jako lek dodatkowy stosowany razem z wziewnym kortykosteroidem.

Maksymalna zalecana dawka podtrzymująca wynosi 48 mikrogramów na dobę.

W razie konieczności, można zastosować dodatkowo 1 do 2 kapsułek na dobę w celu zmniejszenia nasilenia objawów, o ile nie zostanie przekroczona maksymalna zalecana dawka dobową wynosząca 48 mikrogramów. Jeśli konieczność 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 Zafiron 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 Zafiron 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 do inhalacji (12 do 24 µg) dwa razy na dobę.

Dzieci w wieku powyżej 6 lat

Astma oskrzelowa

Leczenie podtrzymujące: inhalacja zawartości 1 kapsułki do inhalacji (12 µg) dwa razy na dobę.

Produkt leczniczy Zafiron 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 Zafiron 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 Zafiron 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 Zafiron 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 Zafiron. 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 do stosowania wziewnego u dorosłych oraz dzieci w wieku powyżej 6 lat.

Szczegółowa instrukcja stosowania, patrz punkt 6.6.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na formoterol lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

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

Zalecana dawka

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

Leczenie przeciwzapalne

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

Każdorazowo w przypadku zalecenia produktu Zafiron, należy ocenić, czy pacjenci otrzymują wystarczające leczenie przeciwzapalne. Pacjentom należy zalecić kontynuację przyjmowania leków przeciwzapalnych po rozpoczęciu stosowania produktu Zafiron, nawet jeśli objawy ustąpią. Jeśli objawy astmy zostaną opanowane, można rozważyć stopniowe zmniejszenie dawki produktu Zafiron. W okresie zmniejszania dawki istotne jest regularne kontrolowanie stanu pacjentów. Należy stosować najmniejszą skuteczną dawkę produktu Zafiron.

Zaostrzenie astmy

Badania kliniczne z zastosowaniem produktu Zafiron wskazują na większą częstość występowania ciężkich zaostrzeń astmy u pacjentów przyjmujących Zafiron 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 Zafiron 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 Zafiron ani zwiększać dawki w czasie zaostrzenia astmy. Nie należy stosować produktu Zafiron 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.

Współistniejące choroby

Zafiron należy stosować ostrożnie i pod kontrolą oraz ze szczególnym uwzględnieniem zalecanego dawkowania u pacjentów z następującymi schorzeniami: niedokrwienność serca, zaburzenia rytmu serca (szczególnie w przypadku bloku przedsionkowo-komorowego trzeciego stopnia), tachyarytmia, 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, u pacjentów z cukrzycą zaleca się dodatkową kontrolę stężenia glukozy we krwi.

Hipokaliemia

Terapia lekami pobudzającymi receptory β_2 -adrenergiczne 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 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 Zafiron może wystąpić paradoksalny skurcz oskrzeli. W takiej sytuacji należy natychmiast przerwać podawanie produktu i zastosować inne leczenie.

Zafiron zawiera laktozę jednowodną. Produktu nie należy stosować u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy (typu Lapp) lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Zafiron, 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 nasilić 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 Zafiron.

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 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 przeciwcholinergicznym może wzmacniać działanie formoterolu polegające na rozszerzaniu oskrzeli.

Leki β -adrenolityczne mogą osłabiać lub hamować działanie produktu Zafiron. Z tego względu produktu Zafiron nie należy stosować z lekami blokującymi receptory β_2 -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 Zafiron w okresie ciąży i laktacji. W badaniach na zwierzętach, formoterol wywoływał poronienia, jak również zmniejszał wczesną pourodzeniową przeżywalność oraz masę urodzeniową.

Należy unikać jego stosowania 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

Nie wiadomo, czy formoterol przenika do mleka kobiecego. Substancję wykryto w mleku samic szczurów w okresie laktacji. Matki przyjmujące produkt Zafiron nie powinny karmić piersią.

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 w celu rejestracji produktu zawierającego formoterol 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 formoterolu w dawce 24 mikrogramów 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 produktu zawierającego formoterol w dawce 12 mikrogramów dwa razy na dobę i produktu w dawce 24 mikrogramy dwa razy na dobę oraz placebo było porównywane w jednym, dużym, wielośrodkowym, randomizowanym badaniu klinicznym z podwójnie ślepą 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) uporządkowano według malejącej częstości występowania w obrębie każdego układu. Częstości występowania określono następująco: 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. W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania objawy niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

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	
Rzadko:	Nudności
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	
Niezbyt często:	Skurcze mięśni, bóle mięśni

* Działania niepożądane zgłaszane u pacjentów leczonych produktem Zafiron, po jego wprowadzeniu do obrotu.

Ponadto u pacjentów leczonych produktem leczniczym Zafiron po jego wprowadzeniu do obrotu zgłaszano następujące działania niepożądane. Ze względu na fakt, iż zebrane działania niepożądane pochodzą z populacji o nieznanym liczebności i zgłaszane były dobrowolnie, nie jest możliwe wiarygodne oszacowanie częstości ich występowania, i dlatego częstość ich występowania została sklasyfikowana jako nieznaną. 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 tętnicze.

Podobnie jak w przypadku wszystkich innych leków stosowanych wziewnie, bardzo rzadko może wystąpić paradoksalny skurcz oskrzeli (patrz punkt 4.4). Stosowanie leków pobudzających receptory β_2 -adrenergiczne może powodować zwiększenie stężenia insuliny, wolnych kwasów tłuszczowych, glicerolu i ciał ketonowych we krwi. 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 również zgłaszać podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Objawy przedawkowania

Przedawkowanie produktu Zafiron może prowadzić do działań charakterystycznych dla leków pobudzających receptory β_2 -adrenergiczne: nudności, wymiotów, bólów 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 blokujących receptory β_2 -adrenergiczne, ale wyłącznie pod kontrolą i z zachowaniem szczególnej ostrożności, ponieważ zastosowanie leku blokującego receptory β_2 -adrenergiczne może wywołać skurcz oskrzeli. W przypadku ciężkiego zatrucia należy monitorować stężenie elektrolitów 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 obserwowano 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 formoterol jest skuteczny w zapobieganiu skurczowi oskrzeli wywołanemu przez alergeny wziewne, wysiłek fizyczny, zimne powietrze, histaminę lub metacholinę. Formoterol podawany w postaci inhalacji 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.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Dawka terapeutyczna produktu Zafiron wynosi od 12 do 24 mikrogramów dwa razy na dobę. Dane dotyczące właściwości farmakokinetycznych formoterolu pochodzą z badań z udziałem zdrowych ochotników po inhalacji dawek większych od zalecanych oraz pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP) po inhalacji dawek terapeutycznych. Ilość wydalanego z moczem formoterolu w postaci niezmienionej, wykorzystywana jako pośredni wskaźnik całkowitego wpływu leku na organizm, jest skorelowana z danymi o usuwaniu leku z osocza. Okresy półtrwania w fazie eliminacji obliczone dla moczu i osocza są podobne.

Wchłanianie

Po inhalacji jednorazowej dawki 120 mikrogramów fumaranu formoterolu przez zdrowych ochotników, formoterol szybko wchłaniał się do osocza i osiągał maksymalne stężenie 266 pmol/l 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 inhalowanej dawki leku (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 wskazują na ograniczoną kumulację formoterolu w osoczu po podaniu wielokrotnym.

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

Podobnie jak w przypadku innych leków podawanych wziewnie, należy oczekiwać, że większa część dawki formoterolu 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 zostało wchłonięte.

Dystrybucja

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

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

Metabolizm

Formoterol jest eliminowany z organizmu głównie w procesach metabolicznych. 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 to sprzężanie formoterolu z siarczanem oraz deformylacja, po której następuje sprzężanie z siarczanem. Sprzężanie formoterolu z kwasem glukuronowym oraz O-demetylacja 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 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 z moczem. Enancjomery (R,R) i (S,S) stanowiły odpowiednio 40% i 60% ilości formoterolu w postaci niezmienionej w moczu, po podaniu pojedynczej dawki (12 do 120 mikrogramów) u zdrowych ochotników oraz po podaniu jednorazowym i wielokrotnym u pacjentów z astmą.

Lek i jego metabolity są całkowicie usuwane z organizmu; około $\frac{2}{3}$ dawki doustnej wydalane jest z moczem, a $\frac{1}{3}$ z kałem. Klirens nerkowy formoterolu wynosi 150 ml/min. U zdrowych ochotników okres półtrwania formoterolu w fazie eliminacji z osocza po inhalacji pojedynczej dawki 120 mikrogramów fumaranu formoterolu wynosił 10 godzin, zaś okresy półtrwania w fazie eliminacji enancjomerów (R,R) oraz (S,S), wyliczone na podstawie wskaźników wydalania z moczem, 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 wzięwnie 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 wydalonej 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

Mutagenność

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 i (lub) 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 na zwierzętach nie wykazały działania teratogenego. Po doustnym podaniu formoterol przenikał do mleka samic szczurów w okresie laktacji.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Laktoza jednowodna półmikronizowana
Laktoza jednowodna mikronizowana

Skład otoczki kapsułki:

Żelatyna

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

2 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w temperaturze poniżej 25°C.

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blistry z folii PA/Aluminium/PVC/Aluminium w tekturowym pudełku wraz z inhalatorem.

Wielkość opakowań:

- 60 kapsułek (6 blisterów po 10 kapsułek),
- 120 kapsułek (12 blisterów po 10 kapsułek).

Inhalator składa się z korpusu i wieczka, dwóch przycisków ze stalową sprężyną do uruchamiania.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowywania 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 wolno ich połykać.

Sposób stosowania i posługiwania się inhalatorem

Kapsułkę należy wyjąć z blistra bezpośrednio przed użyciem. Nie wolno połykać kapsułek. Proszek w kapsułce jest przeznaczony wyłącznie do inhalacji za pomocą inhalatora.

1. Zdjąć nasadkę.
2. Mocno przytrzymać podstawę inhalatora i otworzyć przekręcając ustnik w kierunku wskazanym strzałką.
3. Umieścić kapsułkę w przegródce o kształcie kapsułki, która znajduje się w podstawie inhalatora. **Kapsułkę należy wyjąć z blistra bezpośrednio przed użyciem.**
4. Przekręcić ustnik z powrotem do pozycji zamkniętej.
5. Nacisnąć przyciski do oporu (**tylko raz**), trzymając inhalator w pozycji pionowej, następnie zwolnić przyciski.

UWAGA: w tym momencie kapsułka może rozpaść się i drobne kawałki żelatyny, po wykonaniu wdechu, mogą przedostać się do jamy ustnej lub gardła. Ponieważ żelatyna jest jadalna, jej spożycie nie jest szkodliwe. Prawdopodobieństwo wystąpienia takiego przypadku jest minimalne, jeżeli kapsułkę przekłuwa się w inhalatorze tylko jeden raz, zachowane były warunki przechowywania oraz jeżeli kapsułkę wyjęto z blistra bezpośrednio przed użyciem.

6. Wykonać głęboki wydech.
7. Umieścić ustnik w ustach i nieco przechylić głowę ku tyłowi. Zaciśnąć wargi wokół ustnika i wykonać równomierny wdech, tak głęboki, jak to jest możliwe. W czasie, gdy kapsułka obraca się w komorze inhalatora, a proszek ulega rozproszeniu, powinien być słyszalny charakterystyczny dźwięk (furkot). Jeśli 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 dyskomfortu i wyjąć inhalator z ust. Wykonać wydech. Otworzyć inhalator i sprawdzić, czy w kapsułce nie pozostał jeszcze proszek. Jeśli proszek pozostał w kapsułce, 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 lub czystą miękką szczoteczką.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Adamed Pharma S.A.
Pieńków, ul. M. Adamkiewicza 6A
05-152 Czosnów

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr 9759

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 25.02.2003 r.

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 24.09.2012 r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

11.04.2023