

INFORMACJA O LEKU

Alvesco 80 (cyklezonid), 80 µg/dawkę inhalacyjną; Alvesco 160 (cyklezonid), 160 µg/dawkę inhalacyjną
Skład jakościowy i ilościowy: Alvesco 80: Jedna dawka (dostarczana przez ustnik inhalatora) zawiera 80 mikrogramów cyklezonidu. Alvesco 160: Jedna dawka (dostarczana przez ustnik inhalatora) zawiera 160 mikrogramów cyklezonidu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1 w ChPL.

Postać farmaceutyczna: Aeroszol inhalacyjny, roztwór. Przezroczysty i bezbarwny.

Wskazania do stosowania: Leczenie przewlekłej astmy oskrzelowej u osób dorosłych i młodzieży (w wieku 12 lat i starszych).

Dawkowanie i sposób podawania: Produkt leczniczy jest przeznaczony wyłącznie do stosowania wziewnego. **Dawkowanie:** Zalecane dawkowanie u osób dorosłych i młodzieży: Zalecana dawka produktu leczniczego Alvesco wynosi 160 mikrogramów raz na dobę, a nasilenie objawów zmniejsza się w ciągu 24 godzin po rozpoczęciu leczenia produktem leczniczym Alvesco. Zwiększenie dawki do 640 mikrogramów na dobę (podawanej w dawkach po 320 mikrogramów dwa razy na dobę) może być korzystne dla niektórych pacjentów z ciężką astmą. Niemniej jednak, dawka wynosząca 160 mikrogramów na dobę zapewnia odpowiednią kontrolę astmy u większości pacjentów (patrz punkt 5.1 w ChPL). Dlatego większe dawki należy podawać wyłącznie w przypadku stwierdzenia dodatkowej korzyści klinicznej u regularnie monitorowanych pacjentów. Po uzyskaniu kontroli należy indywidualnie dobrać dawkę produktu leczniczego Alvesco i stopniowo ją zmniejszać aż do ustalenia minimalnej dawki niezbędnej do utrzymania skutecznej kontroli astmy. Dawka zmniejszona do 80 mikrogramów raz na dobę może u niektórych pacjentów stanowić skuteczną dawkę podtrzymującą. Alvesco najlepiej stosować wieczorem, jednak wykazano, że skuteczne jest także przyjmowanie produktu leczniczego Alvesco rano. Ostateczną decyzję dotyczącą stosowania produktu leczniczego rano lub wieczorem należy pozostawić lekarzowi. U pacjentów z ciężką astmą istnieje ryzyko nagłych napadów astmy. Należy u nich dokonywać systematycznej oceny kontroli astmy, w tym wykonywać badania czynności płuc. Zwiększenie częstości stosowania krótko działających leków rozszerzających oskrzela w celu złagodzenia objawów astmy wskazuje na pogorszenie kontroli astmy. Jeśli pacjenci stwierdzają, że leczenie stosowanymi doraźnie krótko działającymi lekami rozszerzającymi oskrzela jest mniej skuteczne lub, że wymagają więcej inhalacji niż zwykle, powinni zwrócić się o pomoc do lekarza. W takim przypadku należy dokonać ponownej oceny stanu pacjenta i rozważyć potrzebę zwiększenia dawki leków przeciwwzapalnych (np. stosowanie większej dawki produktu leczniczego Alvesco przez krótki okres [patrz punkt 5.1 w ChPL] lub podanie kortykosteroidów doustnie). Ciężkie zaostrzenia astmy należy leczyć według ogólnie przyjętych zasad. W szczególnych przypadkach, jak np. trudności z jednoczesnym uruchomieniem inhalatora i wykonaniem wdechu, produkt leczniczy Alvesco można stosować przy użyciu komory przedłużającej (spejsera) AeroChamber Plus. Osoby w podeszłym wieku oraz pacjenci z zaburzeniami czynności nerek lub wątroby: Nie ma potrzeby dostosowania dawki u pacjentów w podeszłym wieku oraz u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby lub nerek. Dzieci i młodzież: Do chwili obecnej, brak wystarczających danych dotyczących leczenia cyklezonidem dzieci w wieku poniżej 12 lat. **Sposób podawania:** *Środki ostrożności, które należy podjąć przed użyciem lub podaniem produktu leczniczego:* Pacjenta należy poinstruować, jak prawidłowo posługiwać się inhalatorem. Jeśli inhalator jest nowy lub nie był używany przez tydzień lub dłużej, należy trzy dawki leku uwolnić „w powietrze”. Wstrząsanie inhalatorem nie jest konieczne, ponieważ zawiera on roztwór aerozolowy. W trakcie inhalacji pacjent powinien siedzieć lub stać, trzymając inhalator pionowo, z kciukiem na podstawie poniżej ustnika. Należy wytłumaczyć pacjentowi, żeby zdjął osłonę z ustnika inhalatora, umieścił ustnik w ustach, zamknął wargi wokół ustnika i wykonał powoli głęboki wdech. W czasie wykonywania wdechu przez usta należy nacisnąć górną część inhalatora. Następnie pacjent powinien wyjąć inhalator z ust i wstrzymać oddech na około 10 sekund lub tak długo, jak jest to możliwe. Pacjent nie powinien wydychać powietrza do inhalatora. Następnie pacjent powinien wykonać powolny wydech oraz umieścić osłonę na ustniku. Ustnik inhalatora należy raz w tygodniu czyścić suchą chusteczką lub tkaniną. Inhalatora nie wolno myć ani wkładać do wody. Szczegółowe informacje, patrz Ulotka dla pacjenta.

Przeciwwskazania: Nadwrażliwość na cyklozomid lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1. w ChPL.

Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania: Podobnie jak w przypadku wszystkich kortykosteroidów wziewnych, Alvesco należy podawać z zachowaniem ostrożności pacjentom z czynną lub nieaktywną gruźlicą płuc, z zakażeniami grzybiczymi, wirusowymi lub bakteryjnymi, pod warunkiem ich prawidłowego leczenia. Podobnie jak w przypadku wszystkich kortykosteroidów wziewnych, produkt leczniczy Alvesco nie jest wskazany w leczeniu stanu astmatycznego lub innego nagłego nasilenia objawów astmy, w przypadku których wymagane jest intensywne leczenie. Podobnie jak w przypadku wszystkich kortykosteroidów wziewnych, produkt leczniczy Alvesco nie jest przeznaczony do łagodzenia napadów astmy, w których konieczne jest zastosowanie wziewne krótko działającego leku rozszerzającego oskrzela. Należy zalecić pacjentom, aby mieli przy sobie lek przeznaczony do stosowania doraźnie, w razie potrzeby. Podczas leczenia wziewnymi kortykosteroidami mogą wystąpić działania ogólnoustrojowe, szczególnie gdy leki te są stosowane w dużych dawkach przez dłuższy okres. Wystąpienie tych działań jest dużo mniej prawdopodobne niż w przypadku podawania kortykosteroidów doustnie. Możliwe działania ogólnoustrojowe obejmują: niewydolność nadnerczy, opóźnienie wzrostu u dzieci i młodzieży, zmniejszenie gęstości mineralnej kości, zaćmę i jaskrę oraz rzadziej występujące zmiany psychologiczne lub w zachowaniu w tym wzmożona aktywność psychoruchowa, zaburzenia snu, lęk, depresja lub agresja (szczególnie u dzieci). Z tego względu ważne jest, aby ustalić najmniejszą dawkę podtrzymującą wziewnego kortykosteroidu pozwalającą na skuteczną kontrolę astmy. Zalecane jest regularne kontrolowanie wzrostu u dzieci i młodzieży, długotrwale leczonych wziewnymi kortykosteroidami. Jeśli nastąpiło spowolnienie wzrostu, należy dokonać ponownej oceny terapii w celu zmniejszenia dawki wziewnego kortykosteroidu, jeśli to możliwe do najmniejszej dawki pozwalającej na utrzymanie kontroli astmy na zadawalającym poziomie. Ponadto, należy rozważyć skierowanie pacjenta do pediatry specjalizującego się w chorobach układu oddechowego. Brak danych dotyczących stosowania produktu leczniczego u pacjentów z ciężką niewydolnością wątroby. U pacjentów z ciężką niewydolnością wątroby można spodziewać się zwiększonej ekspozycji na lek, dlatego też takich pacjentów należy obserwować, czy nie występują u nich działania ogólnoustrojowe. Korzyści ze stosowania wziewnego cyklozonidu zmniejszają potrzebę leczenia steroidami doustnie. Jednak u pacjentów po zmianie leczenia doustnymi steroidami na wziewny cyklozomid przez dłuższy czas utrzymuje się ryzyko zahamowania czynności nadnerczy. Możliwość wystąpienia związanych z tym objawów może utrzymywać się przez pewien okres. Pacjenci z tej grupy mogą wymagać specjalistycznej konsultacji w celu ustalenia stopnia wydolności nadnerczy przed planowym zabiegiem chirurgicznym. W sytuacjach nagłych wymagających interwencji medycznej (w tym chirurgicznej) oraz w przypadku sytuacji obciążających organizm należy zawsze brać pod uwagę możliwość wystąpienia niewydolności nadnerczy i rozważyć podjęcie stosownego leczenia kortykosteroidami. Zmiana leczenia u pacjentów stosujących kortykosteroidy doustnie: Zmiana leczenia u pacjentów stosujących steroidy doustnie na wziewny cyklozomid oraz dalsze postępowanie w tej grupie osób wymaga szczególnej ostrożności, ponieważ przywrócenie czynności kory nadnerczy zaburzonej w wyniku długotrwałego leczenia steroidem podawanym ogólnie może wymagać dłuższego czasu. U pacjentów, którzy byli długotrwale leczeni steroidami podawanymi ogólnie lub dużymi dawkami tych leków, może dojść do niewydolności kory nadnerczy. U tych pacjentów należy systematycznie monitorować czynność kory nadnerczy, a dawkę steroidu podawanego ogólnie należy zmniejszać z zachowaniem ostrożności. Po około tygodniu stosowania leczenia wziewnego rozpoczyna się stopniowe odstawianie steroidu podawanego ogólnie; dawka jest zmniejszana o 1 mg prednizolonu na tydzień lub o dawkę równoważną. Gdy dawki podtrzymujące prednizolonu są większe niż 10 mg na dobę, właściwe może być większe zmniejszenie dawki w odstępach tygodniowych, z zachowaniem ostrożności. W okresie odstawiania doustnego steroidu, u niektórych pacjentów występują niespecyficzne objawy ogólne, pomimo utrzymania lub nawet poprawy czynności układu oddechowego. Tych pacjentów należy zachęcać do kontynuowania stosowania wziewnego cyklozonidu oraz do odstawiania steroidu podawanego ogólnie, chyba, że wystąpią obiektywne objawy niewydolności nadnerczy. Jeśli u pacjentów, u których dokonuje się zmiany leczenia steroidami doustnymi nadal występują objawy niewydolności kory nadnerczy, powinni oni mieć przy sobie kartę zawierającą ostrzeżenie dotyczące steroidów, wskazującą na potrzebę

dotatkowego podania steroidów o działaniu ogólnym w przypadku stresu, np. nasilenia napadów astmy, zakażeń w obrębie klatki piersiowej, poważnych współistniejących chorób, zabiegu chirurgicznego, urazu itp. Zastąpienie leczenia steroidem stosowanym ogólnie leczeniem steroidem wziewnym niekiedy powoduje ujawnienie się chorób alergicznych, takich jak alergiczne zapalenie błony śluzowej nosa czy wyprysk, które były dotychczas kontrolowane za pomocą leku o działaniu ogólnoustrojowym. Paradoksalny skurcz oskrzeli ze współistniejącym natychmiastowym nasileniem świstów lub innych objawów skurczu oskrzeli po zastosowaniu produktu leczniczego należy leczyć krótko działającymi, wziewnymi lekami rozszerzającymi oskrzela, które zazwyczaj szybko przynoszą poprawę. Należy dokonać oceny stanu pacjenta, a leczenie produktem leczniczym Alvesco można kontynuować wyłącznie wtedy, gdy po dokładnym rozważeniu przewidywane korzyści są większe od możliwego ryzyka. Należy pamiętać o zależności między nasileniem astmy a ogólną podatnością na występowanie ostrych reakcji oskrzeli (patrz punkt 4.8 w ChPL). W celu zapewnienia najkorzystniejszej depozycji leku w płucach należy systematycznie kontrolować sposób wykonywania inhalacji przez pacjenta, aby upewnić się, że uruchomienie inhalatora jest zsynchronizowane z wdechem. Należy unikać leczenia skojarzonego z ketokonazolem lub innym silnym inhibitorem CYP3A4, chyba że korzyści z takiego leczenia przeważają nad zwiększonym ryzykiem ogólnoustrojowych działań niepożądanych kortykosteroidów (patrz punkt 4.5 w ChPL).

Działania niepożądane: W badaniach klinicznych z zastosowaniem produktu leczniczego Alvesco w dawce od 40 do 1280 mikrogramów na dobę u około 5% pacjentów wystąpiły działania niepożądane. W większości przypadków działania te były łagodne i nie było konieczne przerwanie leczenia produktem leczniczym Alvesco.

Częstość występowania Klasyfikacja układów i narządów	Niezbyt często (>1/1 000, <1/100)	Rzadko (>1/10 000, < 1/1 000)	Częstość nieznana
Zaburzenia serca		Kołatanie serca**	
Zaburzenia żołądka i jelit	Nudności, wymioty* Nieprzyjemny smak	Ból brzucha* Dyspepsja*	
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Reakcje w miejscu podania Suchość w miejscu podania		
Zaburzenia układu immunologicznego		Obrzęk naczynioruchowy Nadwrażliwość	
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Infekcje grzybicze jamy ustnej*		
Zaburzenia układu nerwowego	Ból głowy*		
Zaburzenia psychiczne			Nadmierna aktywność psychoruchowa Zaburzenia snu Lęk Depresja Agresja Zmiany w zachowaniu (szczególnie u dzieci)
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Dysfonia Kaszel po inhalacji*		

Częstość występowania Klasyfikacja układów i narządów	Niezbyt często (>1/1 000, <1/100)	Rzadko (>1/10 000, < 1/1 000)	Częstość nieznana
	Paradoksalny skurcz oskrzeli*		
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Wyprysk i wysypka		
Zaburzenia naczyniowe		Nadciśnienie tętnicze	

* Zbliżona lub mniejsza częstość występowania w porównaniu do placebo.

** Obserwowane w badaniach klinicznych kołatanie serca w większości przypadków wynikało z jednoczesnego stosowania leków o znanym wpływie na serce (np. teofilina lub salbutamol).

Paradoksalny skurcz oskrzeli może wystąpić natychmiast po przyjęciu produktu leczniczego. Jest to nieswoista, nagła reakcja występująca w przypadku wszystkich produktów leczniczych podawanych wziewnie, która może być wywołana przez substancję czynną, substancję pomocniczą lub strumień zimnego aerozolu w przypadku inhalatorów ciśnieniowych z dozownikiem. W ciężkich przypadkach należy rozważyć zaprzestanie stosowania produktu leczniczego Alvesco. Mogą wystąpić działania ogólnoustrojowe wziewnych kortykosteroidów, szczególnie gdy leki te są stosowane w dużych dawkach przez dłuższy okres. Możliwe działania ogólnoustrojowe obejmują: zespół Cushinga, zespół cushingoidalny, niewydolność nadnerczy, opóźnienie wzrostu u dzieci i młodzieży, zmniejszenie gęstości mineralnej kości, zaćmę i jaskrę (patrz też punkt 4.4 w ChPL).

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 181 C, 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.

Podmiot odpowiedzialny: AstraZeneca AB, SE-151 85 Södertälje, Szwecja

Pozwolenie wydane przez URPL numer: Alvesco 80: 11230, Alvesco 160: 11231

Kategoria dostępności: Produkt leczniczy wydawany z przepisu lekarza – Rp

Przed zastosowaniem należy zapoznać się z Charakterystyką Produktu Leczniczego zatwierdzoną dn. 28 września 2017r.

Urzędowa cena detaliczna/kwota dopłaty ponoszona przez ubezpieczonego pacjenta:

Alvesco® 80: 60 dawek – 53,87 PLN / 20,41 PLN; 120 dawek – 103,95 PLN / 37,04 PLN

Alvesco® 160: 60 dawek – 76,85 PLN / 9,94 PLN; 120 dawek - 146,62 PLN / 12,80 PLN

Dodatkowe informacje dostępne na życzenie: AstraZeneca Pharma Poland Sp. z o.o., ul. Postępu 14, 02 - 676 Warszawa, tel. +48 22 245 73 00, fax. +48 22 485 30 07, www.astrazeneca.pl

ANEKS I
CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane - patrz punkt 4.8.

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Daxas 500 mikrogramów tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletki zawiera 500 mikrogramów roflumilastu.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu:

Każda tabletki powlekana zawiera 188,72 mg laktozy jednowodnej.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekana (tabletki).

Żółta, 9 mm tabletki powlekana w kształcie litery D, z wytłoczonym „D” po jednej stronie.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Daxas jest wskazany u osób dorosłych w leczeniu podtrzymującym ciężkiej (FEV₁ po podaniu leku rozszerzającego oskrzela poniżej 50% wartości należnej), przewlekłej obturacyjnej choroby płuc (POChP) z towarzyszącym przewlekłym zapaleniem oskrzeli, z częstymi zaostrzeniami w wywiadzie, jako uzupełnienie leczenia lekami rozszerzającymi oskrzela.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Zalecana dawka to 500 mikrogramów (jedna tabletki) roflumilastu raz na dobę.

W celu uzyskania działania terapeutycznego, konieczne może być przyjmowanie produktu leczniczego Daxas przez kilka tygodni (patrz punkt 5.1). W badaniach klinicznych Daxas był stosowany przez okres do jednego roku.

Szczególne grupy pacjentów

Osoby w podeszłym wieku

Nie ma konieczności dostosowania dawki.

Niewydolność nerek

Nie ma konieczności dostosowania dawki.

Niewydolność wątroby

Dane kliniczne dotyczące stosowania produktu leczniczego Daxas u pacjentów z łagodną niewydolnością wątroby klasyfikowaną jako niewydolność klasy A w skali Child-Pugha są

niewystarczające, aby zalecać dostosowanie dawki (patrz punkt 5.2). Dlatego należy zachować ostrożność podczas stosowania produktu Daxas w tej grupie pacjentów. Nie należy stosować produktu leczniczego Daxas u pacjentów z umiarkowaną lub ciężką niewydolnością wątroby, klasyfikowaną jako niewydolność klasy B lub C w skali Child-Pugha (patrz punkt 4.3).

Dzieci i młodzież

Stosowanie produktu leczniczego Daxas u dzieci i młodzieży (w wieku poniżej 18 lat) nie jest zalecane w POChP.

Sposób podawania

Produkt leczniczy należy stosować doustnie.

Tabletkę należy połknąć popijając wodą. Przyjmować każdego dnia o tej samej porze. Tabletki mogą być przyjmowane z jedzeniem lub bez jedzenia.

4.3 Przeciwwskazania

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

Umiarkowana lub ciężka niewydolność wątroby (klasa B lub C w skali Child-Pugha).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Należy poinformować pacjenta o specjalnych ostrzeżeniach oraz środkach ostrożności zapewniających bezpieczne stosowanie produktu Daxas. Każdy pacjent przed rozpoczęciem leczenia produktem Daxas powinien otrzymać Kartę Pacjenta.

Stosowanie doraźnie

Produkt leczniczy Daxas nie jest wskazany do stosowania doraźnego w celu łagodzenia napadowego skurczu oskrzeli.

Zmniejszenie masy ciała

W jednorocznych badaniach (M2-124, M2-125), zmniejszenie masy ciała występowało częściej u pacjentów leczonych roflumilastem, w porównaniu do pacjentów przyjmujących placebo. Po przerwaniu stosowania roflumilastu, u większości pacjentów masa ciała powracała do wartości początkowych po 3 miesiącach.

Masę ciała pacjentów z niedowagą należy sprawdzać w trakcie każdej wizyty. Pacjentom należy zalecić regularną kontrolę masy ciała. W przypadku niewyjaśnionego i klinicznie istotnego zmniejszenia masy ciała, należy przerwać stosowanie roflumilastu oraz w dalszym ciągu kontrolować masę ciała.

Szczególne sytuacje kliniczne

Ze względu na brak odpowiedniego doświadczenia, nie wolno rozpoczynać leczenia roflumilastem, a leczenie już rozpoczęte należy przerwać u pacjentów z ciężkimi chorobami immunologicznymi (np. zakażenie HIV, stwardnienie rozsiane, toczeń rumieniowaty, postępująca leukoencefalopatia wieloogniskowa), ciężkimi ostrymi chorobami zakaźnymi, nowotworami (z wyjątkiem raka podstawnokomórkowego) lub u pacjentów leczonych lekami immunosupresyjnymi (takimi jak: metotreksat, azatiopryna, infliksymab, etanercept lub długotrwałe przyjmowane doustne kortykosteroidy; z wyjątkiem krótkotrwałego leczenia ogólnie działającymi kortykosteroidami). Doświadczenie dotyczące stosowania produktu u pacjentów z zakażeniami utajonymi, takimi jak gruźlica, wirusowe zapalenie wątroby, zakażenie wirusem opryszczki i półpaśca jest ograniczone. Nie prowadzono badań u pacjentów z zastoinową niewydolnością serca (klasa 3 i 4 wg NYHA), dlatego leczenie takich pacjentów nie jest zalecane.

Zaburzenia psychiczne

Stosowanie roflumilastu związane jest ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia zaburzeń psychicznych, takich jak bezsenność, lęk, nerwowość i depresja. Zwykle w ciągu pierwszych tygodni leczenia rzadko obserwowano występowanie myśli i zachowań samobójczych, w tym samobójstw, u pacjentów z lub bez depresji w przeszłości (patrz punkt 4.8). Należy dokonać dokładnej oceny stosunku korzyści do ryzyka wynikającego z rozpoczęcia lub kontynuowania leczenia roflumilastem u pacjentów, którzy zgłosili wystąpienie w przeszłości lub u których obecnie występują objawy lub jeśli planowane jest równoczesne stosowanie produktów leczniczych, które mogą wywołać zaburzenia psychiczne. Stosowanie roflumilastu nie jest zalecane u pacjentów z depresją z towarzyszącymi myślami lub zachowaniami samobójczymi w wywiadzie. Należy poinformować pacjentów i osoby sprawujące nad nimi opiekę, że w przypadku zauważenia jakichkolwiek zmian w zachowaniu lub nastroju oraz pojawienia się jakichkolwiek myśli samobójczych, koniecznie trzeba powiadomić o tym fakcie lekarza przepisującego lek. Jeśli u pacjenta pojawią się nowe lub nasilą objawy psychiczne bądź wystąpią myśli lub próby samobójcze, zaleca się przerwanie leczenia roflumilastem.

Przedłużająca się nietolerancja

Objawy niepożądane, takie jak biegunka, nudności, ból brzucha oraz ból głowy, występują głównie w ciągu pierwszych tygodni leczenia i w większości przypadków ustępują w trakcie kontynuowania terapii. W razie przedłużającej się nietolerancji należy powtórnie ocenić leczenie roflumilastem. Dotyczy to szczególnych populacji, w których ekspozycja na działanie produktu może być większa, jak niepalące kobiety rasy czarnej (patrz punkt 5.2) lub pacjenci równocześnie leczeni inhibitorami CYP1A2/2C19/3A4 (takimi jak fluwoksamina i cymetydyna) lub inhibitorem CYP1A2/3A4 - enoksacyną (patrz punkt 4.5).

Masa ciała < 60 kg

Leczenie roflumilastem może prowadzić do zwiększonego ryzyka zaburzeń snu (głównie bezsenności) u pacjentów z masą ciała <60 kg przed rozpoczęciem leczenia w związku z większym łącznym działaniem hamującym PDE4 stwierdzanym u tych pacjentów (patrz punkt 4.8).

Teofilina

Brak danych klinicznych na temat równoczesnego stosowania produktu Daxas i teofiliny w leczeniu podtrzymującym. Dlatego też, skojarzone leczenie z teofiliną nie jest zalecane.

Laktoza

Każda tabletkę produktu leczniczego Daxas zawiera laktozę. Produkt leczniczy nie powinien być stosowany 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

Badania dotyczące interakcji przeprowadzono wyłącznie u dorosłych.

Głównym etapem metabolizmu roflumilastu jest N-oksydacja roflumilastu do N-tlenku roflumilastu przez CYP3A4 i CYP1A2. Zarówno roflumilast, jak i N-tlenek roflumilastu charakteryzują się wewnętrzną aktywnością hamującą fosfodiesterazę 4 (ang. PDE4). Dlatego też, następujące po podaniu roflumilastu całkowite hamowanie PDE4 uważa się za łączny efekt działania roflumilastu i N-tlenku roflumilastu. (tzn. całkowitego wpływu roflumilastu i N-tlenku roflumilastu na organizm). Badania interakcji z inhibitorem CYP1A2/3A4 - enoksacyną i inhibitorami CYP1A2/2C19/3A4 - cymetydyną i fluwoksaminą, wykazały zwiększenie całkowitej aktywności hamującej PDE4 odpowiednio o 25%, 47% i 59%. Badana dawka fluwoksaminy wynosiła 50 mg. Skojarzenie roflumilastu z wyżej wymienionymi substancjami czynnymi może prowadzić do zwiększenia całkowitego wpływu leku na organizm i przedłużającej się nietolerancji. W takim przypadku należy ponownie ocenić leczenie roflumilastem (patrz punkt 4.4).

Podawanie induktora enzymu cytochromu P450 ryfampicyny powodowało zmniejszenie całkowitej aktywności hamującej PDE4 o około 60%. Dlatego stosowanie silnych induktorów enzymów cytochromu P450 (np. fenobarbitalu, karbamazepiny, fenytoiny) może zmniejszać skuteczność

terapeutyczną roflumilastu. Z tego powodu, leczenie roflumilastem nie jest zalecane u pacjentów otrzymujących silne induktory enzymów cytochromu P450.

Badania kliniczne dotyczące interakcji z inhibitorami CYP3A4 - erytromycyną i ketokonazolem wykazały 9% zwiększenie całkowitej aktywności hamującej PDE4. Równoczesne podawanie z teofiliną powodowało 8% zwiększenie całkowitej aktywności hamującej PDE4 (patrz punkt 4.4). W badaniu interakcji z doustnie stosowanymi środkami antykoncepcyjnymi zawierającymi gestoden i etynyloestradiol, całkowita aktywność hamująca PDE4 zwiększyła się o 17%. Nie ma konieczności dostosowania dawki u pacjentów otrzymujących te substancje czynne.

Nie stwierdzono interakcji z podawanym wziewnie salbutamolem, formoterolem, budezonidem oraz podawanymi doustnie montelukastem, digoksyną, warfaryną, syldenafilem i midazolamem.

Równoczesne podawanie z lekami zobojętniającymi (połączenie wodorotlenku glinu i wodorotlenku magnezu) nie zmieniało wchłaniania ani farmakokinetyki roflumilastu i jego N-tlenku.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Kobiety w wieku rozrodczym

Kobiety w wieku rozrodczym należy poinformować o konieczności stosowania skutecznej metody antykoncepcji podczas leczenia. Roflumilast nie jest zalecany do stosowania u kobiet w wieku rozrodczym, które nie stosują skutecznej metody antykoncepcji.

Ciąża

Istnieją ograniczone dane dotyczące stosowania roflumilastu u kobiet w okresie ciąży.

Badania na zwierzętach wykazały szkodliwy wpływ na reprodukcję (patrz punkt 5.3). Roflumilast nie jest zalecany do stosowania w okresie ciąży.

Wykazano, że roflumilast przenika przez łożysko u ciężarnych szczurów.

Karmienie piersią

Na podstawie dostępnych danych farmakokinetycznych dotyczących zwierząt stwierdzono przenikanie roflumilastu i jego metabolitów do mleka. Nie można wykluczyć zagrożenia dla karmionego piersią niemowlęcia. Roflumilastu nie należy stosować podczas karmienia piersią.

Płodność

W badaniu dotyczącym spermatogenezy u ludzi, roflumilast w dawce 500 mikrogramów nie miał wpływu na parametry nasienia ani na hormony płciowe w trakcie 3-miesięcznego okresu leczenia oraz następującego po nim 3-miesięcznego okresu bez leczenia.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Daxas nie ma wpływu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

W badaniach klinicznych dotyczących POChP, u około 16% pacjentów stosujących roflumilast wystąpiły reakcje niepożądane (w porównaniu z 5% w grupie placebo). Najczęściej zgłaszanymi reakcjami niepożądanymi były biegunka (5,9%), zmniejszenie masy ciała (3,4%), nudności (2,9%), ból brzucha (1,9%) oraz ból głowy (1,7%). Większość z wymienionych reakcji niepożądanych miała charakter łagodny lub umiarkowany. Wymienione reakcje niepożądane występowały głównie w ciągu pierwszych tygodni terapii i w większości przypadków ustępowały w trakcie dalszego leczenia.

Tabelaryczny wykaz działań niepożądanych

W poniższej tabeli działania niepożądane zostały uszeregowane zgodnie z klasyfikacją częstości MedDRA:

Bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$); rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$); bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$), nieznaną (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania działania niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającą się ciężkością.

Tabela 1. Działania niepożądane roflumilastu w badaniach klinicznych dotyczących POChP i po wprowadzeniu do obrotu

Klasyfikacja Częstość układów i narządów	Często	Niezbyt często	Rzadko
Zaburzenia układu immunologicznego		Nadwrażliwość	Obrzęk naczynioruchowy
Zaburzenia endokrynologiczne			Ginekomastia
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Zmniejszenie masy ciała Zmniejszenie apetytu		
Zaburzenia psychiczne	Bezsenna	Lęk	Myśli i zachowania samobójcze* Depresja Nerwowość Napad paniki
Zaburzenia układu nerwowego	Ból głowy	Drżenie Zawroty głowy	Zaburzenia smaku
Zaburzenia serca		Kołatanie serca	
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia			Zakażenia dróg oddechowych (z wyjątkiem zapalenia płuc)
Zaburzenia żołądka i jelit	Biegunka Nudności Ból brzucha	Zapalenie błony śluzowej żołądka Wymioty Refluks żołądkowo-przełykowy Dyspepsja	Obecność świeżej krwi w kale Zaparcia
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych			Zwiększenie aktywności gamma-GT Zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej (AspAT)
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej		Wysypka	Pokrzywka
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej		Kurcze i osłabienie mięśni Ból mięśni Ból pleców	Zwiększenie aktywności fosfokinazy kreatynowej we krwi (ang. CPK)

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość	Często	Niezbýt często	Rzadko
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania			Złe samopoczucie Osłabienie Zmęczenie	

Opis wybranych działań niepożądanych

*W badaniach klinicznych oraz po wprowadzeniu do obrotu rzadko zgłaszano występowanie myśli i zachowań samobójczych, w tym również samobójstw. Należy poinformować pacjentów i osoby sprawujące nad nimi opiekę o konieczności powiadomienia osoby przepisującej receptę o wystąpieniu jakichkolwiek myśli samobójczych (patrz także punkt 4.4).

Inne szczególne populacje

W badaniu RO-2455-404-RD obserwowano zwiększenie częstości występowania zaburzeń snu (głównie bezsenności) u pacjentów w wieku ≥ 75 lat lub starszych leczonych roflumilastem w porównaniu do pacjentów otrzymujących placebo (3,9% w porównaniu do 2,3%). Obserwowana częstość występowania była również większa u pacjentów w wieku poniżej 75 lat leczonych roflumilastem w porównaniu do pacjentów otrzymujących placebo (3,1% w porównaniu do 2,0%).

W badaniu RO-2455-404-RD obserwowano zwiększenie częstości występowania zaburzeń snu (głównie bezsenności) u pacjentów z masą ciała < 60 kg przed rozpoczęciem leczenia leczonych roflumilastem w porównaniu do pacjentów otrzymujących placebo (6,0% w porównaniu do 1,7%). Częstość występowania u pacjentów z masą ciała ≥ 60 kg przed rozpoczęciem leczenia wynosiła 2,5% u pacjentów leczonych roflumilastem w porównaniu do 2,2%, u pacjentów otrzymujących placebo.

Leczenie w skojarzeniu z długo działającym antagonistą receptorów muskarynowych (ang. long acting muscarinic antagonists, LAMA)

Podczas badania RO-2455-404-RD u pacjentów otrzymujących roflumilast w skojarzeniu z długo działającym antagonistą receptorów muskarynowych (LAMA) oraz z równocześnie stosowanymi wziewnymi kortykosteroidami (ICS) i długo działającymi beta₂-mimetykami (LABA) w porównaniu do pacjentów otrzymujących roflumilast jedynie w skojarzeniu z ICS i LABA obserwowano większą częstość zmniejszenia masy ciała, zmniejszenia łaknienia, bólów głowy i depresji. Jeśli w skojarzeniu stosowano również LAMA, różnica częstości występowania pomiędzy grupą otrzymującą roflumilast a grupą placebo była ilościowo większa w odniesieniu do zmniejszenia masy ciała (7,2% w porównaniu do 4,2%), zmniejszenia łaknienia (3,7% w porównaniu do 2,0%), bólu głowy (2,4% w porównaniu do 1,1%) i depresji (1,4% w porównaniu do -0,3%).

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

W badaniach I fazy, po pojedynczym doustnym podaniu dawki 2 500 mikrogramów oraz pojedynczym podaniu dawki 5 000 mikrogramów (dziesięciokrotność dawki zalecanej) zaobserwowano zwiększone nasilenie następujących objawów: ból głowy, zaburzenia żołądkowo-jelitowe, zawroty głowy, kołatanie serca, uczucie pustki w głowie, zimne poty i niedociśnienie tętnicze.

Postępowanie

W przypadku przedawkowania zaleca się zapewnienie właściwego leczenia podtrzymującego. Ze względu na dużą zdolność roflumilastu do wiązania z białkami, hemodializa nie stanowi skutecznej metody usuwania substancji. Brak informacji na temat możliwości usuwania roflumilastu poprzez dializę otrzewnową.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki stosowane w chorobach obturacyjnych dróg oddechowych, inne leki stosowane w chorobach obturacyjnych dróg oddechowych do stosowania ogólnego, kod ATC: R03DX07

Mechanizm działania

Roflumilast jest inhibitorem PDE4, będącym niesteroidową przeciwzapalną substancją czynną, zaprojektowaną w celu hamowania zarówno ogólnoustrojowego, jak też i związanego z płucami, procesu zapalnego w przebiegu POChP. Mechanizm jego działania polega na hamowaniu PDE4, który jest głównym enzymem metabolizującym cykliczny monofosforan adenozyliny (ang. cAMP), występującym w komórkach strukturalnych oraz komórkach zapalnych ważnych w patogenezie POChP. Roflumilast działa na warianty splicingowe podtypów PDE4A, 4B i 4D ze zbliżoną mocą w zakresie nanomolarnym. Powinowactwo do wariantów splicingowych podtypu PDE4C jest od 5 do 10-krotnie mniejsze. Taki mechanizm działania oraz selektywność dotyczy również N-tlenku roflumilastu, który jest głównym metabolitem czynnym roflumilastu.

Działanie farmakodynamiczne

W modelach doświadczalnych hamowanie PDE4 prowadzi do zwiększenia stężenia wewnątrzkomórkowego cAMP oraz zmniejsza związane z POChP nieprawidłowe działanie leukocytów, komórek mięśni gładkich naczyń krwionośnych dróg oddechowych i płuc, komórek śródbłonna i nabłonka dróg oddechowych oraz fibroblastów. Po stymulacji *in vitro* ludzkich neutrofilów, monocytów, makrofagów lub limfocytów, roflumilast i N-tlenek roflumilastu hamują uwalnianie mediatorów zapalnych, takich jak leukotrien B₄, reaktywne formy tlenu, czynnik martwicy nowotworu α , interferon γ i granzym B.

U pacjentów z POChP roflumilast zmniejszał liczbę neutrofilów w płwocinie. Ponadto roflumilast zmniejszał napływ neutrofilów i eozynofiliów do dróg oddechowych zdrowych ochotników, poddanych działaniu endotoksyn.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

W dwóch podobnie zaplanowanych, jednorocznych badaniach potwierdzających (M2-124 i M2-125) oraz w dwóch 6-miesięcznych badaniach dodatkowych (M2-127 i M2-128), całkowita liczba przydzielonych losowo do grup i leczonych pacjentów wynosiła 4768, z czego 2374 leczonych było roflumilastem. Badania przeprowadzono w dwóch grupach równoległych, podwójnie zaślepionych i kontrolowanych placebo.

Jednoroczne badania obejmowały pacjentów z ciężką i bardzo ciężką postacią POChP w wywiadzie [FEV_1 (natężona objętość wydechu pierwszosekundowa) $\leq 50\%$ wartości należytnej], z towarzyszącymi objawami przewlekłego zapalenia oskrzeli, potwierdzonymi we wstępnej ocenie dokonywanej przy użyciu skali punktowej obecnością kaszlu z wykrztuszaniem płwociny oraz z przynajmniej jednym udokumentowanym zaostrzeniem w minionym roku. W badaniach dozwolone były długo działające β -mimetyki (ang. long-acting beta-agonists, LABA), które zastosowano u około 50% badanej populacji. Krótko działające leki przeciwocholinergiczne (ang. short-acting anticholinergics, SAMA) dozwolone były do stosowania u tych pacjentów, którzy nie przyjmowali LABA. Produkty lecznicze do stosowania doraźnego (salbutamol lub albuterol) dozwolone były jedynie w razie potrzeby. W trakcie badań niedozwolone było stosowanie wziewnych

kortykosteroidów i teofiliny. Pacjenci, u których nie występowały zaostrzenia w wywiadzie zostali wyłączeni z badań.

W zbiorczej analizie jednorocznych badań M2-124 i M2-125, roflumilast w dawce 500 mikrogramów raz na dobę istotnie poprawiał czynność płuc w porównaniu z placebo, średnio o 48 ml (FEV₁ przed lekiem rozszerzającym oskrzela, pierwszorzędowy punkt końcowy, p<0,0001) oraz o 55 ml (FEV₁ po leku rozszerzającym oskrzela, p<0,0001). Poprawa czynności płuc widoczna była podczas pierwszej wizyty po 4 tygodniach i utrzymywała się do jednego roku (zakończenie okresu obserwacji).

Wskaźnik (na pacjenta na rok) zaostrzeń umiarkowanych (wymagających podania ogólnoustrojowych glikokortykosteroidów) lub ciężkich (będących powodem hospitalizacji i (lub) prowadzących do zgonu), po 1 roku wynosił 1,142 dla roflumilastu i 1,374 dla placebo, odpowiadając zmniejszeniu ryzyka względnego o 16,9% (95% przedział ufności: 8,2% do 24,8%) (pierwszorzędowy punkt końcowy, p=0,0003). Wyniki były podobne, niezależnie od wcześniejszego leczenia wziewnymi kortykosteroidami lub leczenia zasadniczego z zastosowaniem LABA. W podgrupie pacjentów z częstymi zaostrzeniami w wywiadzie (przynajmniej 2 zaostrzenia w ciągu ostatniego roku), wskaźnik zaostrzeń wynosił 1,526 dla roflumilastu i 1,941 dla placebo, odpowiadając zmniejszeniu ryzyka względnego o 21,3% (95% przedział ufności: 7,5% do 33,1%). W podgrupie pacjentów z umiarkowaną postacią POChP, roflumilast nie zmniejszał znacząco wskaźnika zaostrzeń w porównaniu do placebo.

Zmniejszenie częstości umiarkowanych lub ciężkich zaostrzeń podczas stosowania roflumilastu i LABA w porównaniu do placebo i LABA wynosiło średnio 21% (p=0,0011). Odpowiednie zmniejszenie zaostrzeń obserwowane u pacjentów bez równoczesnego stosowania LABA wynosiło średnio 15% (p=0,0387). Liczba zgonów wśród pacjentów leczonych placebo lub roflumilastem, którzy zmarli z jakiegokolwiek powodu, była jednakowa (42 zgony w każdej grupie; 2,7% każdej grupy; analiza zbiorcza).

Do dwóch jednorocznych badań dodatkowych (M2-111 i M2-112) włączono i przydzielono losowo do grup łącznie 2 690 pacjentów. W odróżnieniu od dwóch tzw. badań „potwierdzających”, w badaniach dodatkowych przewlekłe zapalenie oskrzeli oraz zaostrzenia POChP nie były warunkiem koniecznym do włączenia pacjentów do próby. Wziewne kortykosteroidy stosowane były u 809 (61%) pacjentów leczonych roflumilastem, podczas gdy stosowanie LABA i teofiliny było zabronione. Roflumilast w dawce 500 mikrogramów raz na dobę znacząco poprawił czynność płuc w porównaniu do placebo, średnio o 51 ml (FEV₁ przed lekiem rozszerzającym oskrzela, p<0,0001) oraz o 53 ml (FEV₁ po leku rozszerzającym oskrzela, p<0,0001). Wskaźnik zaostrzeń (według definicji z protokołu) nie był istotnie zmniejszony przez roflumilast w pojedynczych badaniach (zmniejszenie ryzyka względnego: 13,5% w badaniu M2-111 i 6,6% w badaniu M2-112; p= nie istotne). Częstość występowania działań niepożądanych była niezależna od równoczesnego leczenia wziewnymi kortykosteroidami.

Dwa 6-miesięczne badania uzupełniające (M2-127 i M2-128) obejmowały pacjentów, u których rozpoznano POChP co najmniej 12 miesięcy wcześniej. Obydwa badania obejmowały pacjentów z chorobą umiarkowaną do ciężkiej, z nieodwracalną obturacją dróg oddechowych oraz FEV₁ w granicach od 40% do 70% wartości należnej. Leczenie roflumilastem lub placebo zostało dodane do wcześniej ustalonego leczenia długo działającym lekiem rozszerzającym oskrzela, w szczególności salmeterolem w badaniu M2-127 i tiotropium w badaniu M2-128. W obydwu 6-miesięcznych badaniach, FEV₁ mierzony przed podaniem leku rozszerzającego oskrzela, uległ istotnej poprawie o 49 ml (pierwszorzędowy punkt końcowy, p<0,0001) w odniesieniu do działania rozszerzającego oskrzela obserwowanego w przypadku leczenia salmeterolem w badaniu M2-127 oraz o 80 ml (pierwszorzędowy punkt końcowy, p<0,0001) w porównaniu do leczenia tiotropium w badaniu M2-128.

Badanie RO-2455-404-RD prowadzono przez rok u pacjentów z POChP z wartością początkową (przed podaniem leku rozszerzającego oskrzela) FEV₁ <50% wartości należnej i częstymi zaostrzeniami choroby w wywiadzie. Badanie oceniało wpływ roflumilastu na częstość występowania zaostrzenia POChP u pacjentów leczonych produktami złożonymi zawierającymi LABA i wziewne kortykosteroidy, w porównaniu do placebo. Łącznie 1935 pacjentów przydzielono losowo do podwójnie zaślepionych grup leczenia; około 70% w trakcie prowadzenia badania przyjmowało również długo działającego antagonistę receptorów muskarynowych (LAMA). Głównym punktem

końcowym było zmniejszenie odsetka umiarkowanych lub ciężkich zaostrzeń POChP na pacjenta na rok. Odsetek ciężkich zaostrzeń POChP i zmian w zakresie FEV₁ oceniano jako główne drugorzędowe punkty końcowe.

Tabela 2. Zestawienie punktów końcowych zaostrzenia POChP w badaniu RO-2455-404-RD

Kategoria zaostrzenia	Model analizy	Roflumilast (N=969) Odsetek (n)	Placebo (N=966) Odsetek (n)	Stosunek Roflumilast/Placebo			wartość p testu 2-stronnego
				Odsetek częstości	Zmiana (%)	95% CI	
Umiarkowane lub ciężkie	Regresja Poissona	0,805 (380)	0,927 (432)	0,868	-13,2	0,753; 1,002	0,0529
Umiarkowane	Regresja Poissona	0,574 (287)	0,627 (333)	0,914	-8,6	0,775; 1,078	0,2875
Ciężkie	Negatywna regresja dwumianowa	0,239 (151)	0,315 (192)	0,757	-24,3	0,601; 0,952	0,0175

Wystąpił trend zmniejszenia występowania umiarkowanych lub ciężkich zaostrzeń choroby u pacjentów leczonych roflumilastem w porównaniu do placebo w ciągu 52 tygodni; nie osiągnął on istotności statystycznej (Tabela 2). Wstępnie określona analiza wrażliwości, wykorzystująca model leczenia dwumianowej regresji negatywnej wykazała statystycznie istotną różnicę wynoszącą -14,2% (odsetek częstości: 0,86; 95% CI: od 0,74 do 0,99).

Odsetki częstości w analizie regresji Poissona zgodnej z protokołem badania oraz w analizie regresji Poissona zgodnej z intencją leczenia z nieznaczącą wrażliwością na przerwanie udziału w badaniu wyniosły odpowiednio 0,81 (95% CI: 0,69 do 0,94) i 0,89 (95% CI: od 0,77 do 1,02).

Zmniejszenie uzyskano w podgrupie pacjentów leczonych w skojarzeniu z LAMA (odsetek częstości: 0,88; 95% CI: od 0,75 do 1,04) oraz w podgrupie nieleczonej LAMA (odsetek częstości: 0,83; 95% CI: od 0,62 do 1,12)

Częstość występowania ciężkich zaostrzeń choroby zmniejszyła się w całej grupie pacjentów (odsetek częstości: 0,76; 95% CI: od 0,60 do 0,95) z częstością 0,24 na pacjenta/rok w porównaniu do odsetka 0,32 na pacjenta/rok w grupie pacjentów otrzymujących placebo. Podobne zmniejszenie uzyskano w podgrupie pacjentów leczonych w skojarzeniu z LAMA (odsetek częstości: 0,77; 95% CI: od 0,60 do 0,99) oraz w podgrupie nieleczonej LAMA (odsetek częstości: 0,71; 95% CI: od 0,42 do 1,20)

Roflumilast po 4 tygodniach leczenia poprawił czynność płuc (działanie utrzymujące się przez 52 tygodnie). Wartość FEV₁ po podaniu leku rozszerzającego oskrzela zwiększyła się w grupie otrzymującej roflumilast o 52 ml (95% CI: 40, 65 ml), a zmniejszyła się w grupie otrzymującej placebo o 4 ml (95% CI: -16, 9 ml). Wartość FEV₁ po podaniu leku rozszerzającego oskrzela wykazywała klinicznie istotną poprawę na korzyść produktu Roflumilast o 56 ml w porównaniu do placebo (95% CI: 38, 73 ml).

Siedemnastu (1,8%) pacjentów w grupie otrzymującej roflumilast i 18 (1,9%) pacjentów w grupie otrzymującej placebo zmarło z różnych przyczyn podczas podwójnie zaślepiętego okresu badania, a 7 (0,7%) pacjentów w każdej grupie zmarło z powodu zaostrzenia POChP. Odsetek pacjentów, u których wystąpiło co najmniej jedno działanie niepożądane podczas podwójnie zaślepiętego okresu badania wynosił 648 (66,9%) pacjentów i 572 (59,2%) pacjentów odpowiednio w grupie otrzymującej roflumilast i placebo. Obserwowane działania niepożądane roflumilastu w badaniu RO-2455-404-RD były zgodne z działaniami wymienionymi w punkcie 4.8.

Badany lek z dowolnych powodów odstawiło więcej pacjentów w grupie otrzymującej roflumilast (27,6%) niż w grupie placebo (19,8%) (współczynnik ryzyka: 1,40; 95%CI: od 1,19 do 1,65).

Głównymi przyczynami przerwania udziału w badaniu było wycofanie zgody pacjenta i zgłaszane działania niepożądane.

Dzieci i młodzież

Europejska Agencja Leków uchyliła obowiązek dołączania wyników badań roflumilastu we wszystkich podgrupach populacji dzieci i młodzieży w przewlekłej obturacyjnej chorobie płuc, (stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Roflumilast u ludzi jest intensywnie metabolizowany z wytworzeniem głównego farmakodynamicznie czynnego metabolitu, N-tlenku roflumilastu. Ponieważ zarówno roflumilast, jak i N-tlenek roflumilastu biorą udział w hamowaniu aktywności PDE4 *in vivo*, wnioski z badań farmakokinetycznych oparte są na całkowitej aktywności hamującej PDE4 (tzn. całkowitej ekspozycji organizmu na roflumilast i N-tlenek roflumilastu).

Wchłanianie

Biodostępność bezwzględna roflumilastu po podaniu doustnym dawki 500 mikrogramów wynosi około 80%. Maksymalne stężenia roflumilastu w osoczu zwykle występują po około jednej godzinie (zakres od 0,5 do 2 godzin) od podania na czczo. Maksymalne stężenia metabolitu N-tlenku osiągnęte są po około ośmiu godzinach (zakres od 4 do 13 godzin). Spożywanie posiłków nie wpływa na całkowitą aktywność hamującą PDE4, ale opóźnia wystąpienie stężenia maksymalnego (t_{max}) roflumilastu o jedną godzinę oraz zmniejsza C_{max} w przybliżeniu o 40%. Jednakże, C_{max} i t_{max} N-tlenku roflumilastu pozostają niezmiennione.

Dystrybucja

Wiązanie roflumilastu i jego metabolitu N-tlenku z białkami osocza wynosi w przybliżeniu odpowiednio 99% i 97%. Objętość dystrybucji dla pojedynczej dawki 500 mikrogramów roflumilastu wynosi ok. 2,9 l/kg. Ze względu na właściwości fizyko-chemiczne, roflumilast jest łatwo dystrybuowany do narządów i tkanek, włączając tkankę tłuszczową myszy, chomika i szczura. Po wczesnej fazie dystrybucji z wyraźnym przenikaniem do tkanek, następuje faza wyraźnej eliminacji z tkanki tłuszczowej, najprawdopodobniej ze względu na nasilony rozkład związku macierzystego do N-tlenku roflumilastu. Badania na szczurach ze znakowanym radioaktywnie roflumilastem wykazały również nieznaczne przenikanie przez barierę krew-mózg. Brak jest dowodów na swoiste gromadzenie lub zatrzymywanie roflumilastu lub jego metabolitów w narządach i tkance tłuszczowej.

Metabolizm

Roflumilast jest intensywnie metabolizowany w reakcjach fazy I (cytochrom P450) i fazy II (sprzęganie). Głównym metabolitem stwierdzanym w osoczu krwi ludzkiej jest N-tlenek. Wartość pola powierzchni pod krzywą (ang. AUC) metabolitu N-tlenku w osoczu jest przeciętnie 10-krotnie większa niż wartość AUC roflumilastu w osoczu. Dlatego też uważa się, że metabolit N-tlenek jest głównym czynnikiem całkowitej aktywności hamującej PDE4 *in vivo*.

Badania *in vitro* i badania kliniczne interakcji sugerują, że przekształcanie roflumilastu do jego metabolitu N-tlenku odbywa się przy udziale CYP1A2 i 3A4. Na podstawie dalszych wyników badań *in vitro* na mikrosomach komórek wątroby ludzkiej wykazano, że stężenia terapeutyczne roflumilastu i N-tlenku roflumilastu w osoczu nie hamują CYP1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1, 3A4/5, ani 4A9/11. Dlatego też, prawdopodobieństwo istotnych interakcji z substancjami metabolizowanymi przez enzymy P450 jest małe. Dodatkowo, badania *in vitro* wykazały brak indukowania CYP1A2, 2A6, 2C9, 2C19, lub 3A4/5 oraz tylko nieznaczne indukowanie aktywności CYP2B6 przez roflumilast.

Eliminacja

Klirens osoczowy po krótkim wlewie dożylnym roflumilastu wynosi około 9,6 l/godz. Po podaniu doustnym mediana efektywnego okresu półtrwania w osoczu roflumilastu i jego metabolitu N-tlenku, wynosi odpowiednio około 17 i 30 godzin. Stężenia w stanie stacjonarnym roflumilastu i jego metabolitu N-tlenku w osoczu uzyskuje się w przybliżeniu po 4 dniach w przypadku roflumilastu i

6 dniach w przypadku N-tlenku roflumilastu, przy dawkowaniu raz na dobę. Po podaniu dożylnym lub doustnym znakowanego radioaktywnie roflumilastu, około 20% radioaktywności wykrywano w kale i 70% w moczu w postaci nieaktywnych metabolitów.

Liniiowość lub nieliniiowość

Farmakokinetyka roflumilastu i jego metabolitu N-tlenku jest proporcjonalnie zależna od dawki, w zakresie dawek od 250 mikrogramów do 1000 mikrogramów.

Specjalne grupy pacjentów

U osób w podeszłym wieku, u kobiet oraz u rasy nie-kaukaskiej całkowita aktywność leku hamująca PDE4 była zwiększona. Całkowita aktywność hamująca PDE4 była nieznacznie zmniejszona u osób palących. Żadnej z tych zmian nie uważa się za mającą znaczenie kliniczne. Nie jest zalecane dostosowanie dawki u tych pacjentów. Kombinacja czynników, takich jak niepalące kobiety rasy czarnej, może prowadzić do zwiększenia wpływu leku na organizm i przedłużającej się nietolerancji. W tym przypadku należy powtórnie rozważyć leczenie roflumilastem (patrz punkt 4.4).

W badaniu RO-2455-404-DR w porównaniu z ogólną populacją, łączne działanie hamujące PDE4 określone na podstawie niezwiązanych frakcji *ex vivo* wynosiło o 15% więcej u pacjentów w wieku ≥ 75 lat i o 11% więcej u pacjentów z początkową masą ciała < 60 kg (patrz punkt 4.4).

Niewydolność nerek

U pacjentów z ciężką niewydolnością nerek (klirens kreatyniny 10-30 ml/min) całkowita aktywność hamująca PDE4 była zmniejszona o 9%. Nie ma konieczności dostosowania dawki.

Niewydolność wątroby

Farmakokinetyka roflumilastu w dawce 250 mikrogramów raz na dobę, badana była u 16 pacjentów z łagodną do umiarkowanej niewydolnością wątroby, klasyfikowaną jako niewydolność klasy A i B w skali Child-Pugha. U tych pacjentów, całkowita aktywność hamująca PDE4 zwiększona była o około 20% u pacjentów z niewydolnością wątroby klasy A w skali Child-Pugha i o około 90% u pacjentów z niewydolnością wątroby klasy B w skali Child-Pugha. Symulacje wskazują na proporcjonalność pomiędzy dawką 250 i 500 mikrogramów roflumilastu u pacjentów z łagodną i umiarkowaną niewydolnością wątroby. Niezbędne jest zachowanie ostrożności u pacjentów z niewydolnością wątroby klasy A w skali Child-Pugha (patrz punkt 4.2). Pacjenci z umiarkowaną lub ciężką niewydolnością wątroby, klasyfikowaną jako niewydolność klasy B lub C w skali Child-Pugha, nie powinni przyjmować roflumilastu (patrz punkt 4.3).

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Brak dowodów na potencjalne działanie immunotoksyczne, uczulające skórę lub fototoksyczne.

U szczurów zaobserwowano nieznaczne zmniejszenie płodności samców w połączeniu z toksycznością dotyczącą najądrzy. U innych gryzoni lub gatunków nienależących do gryzoni, w tym małp, mimo większej ekspozycji nie występowała toksyczność dotycząca najądrzy, ani zmiany parametrów nasienia.

W jednym z dwóch badań dotyczących rozwoju płodowego u szczurów, w przypadku dawki toksycznej dla matki zaobserwowano większą częstość występowania niepełnego kostnienia kości czaszki. W jednym z trzech badań dotyczących płodności oraz rozwoju płodowego u szczurów, zaobserwowano utratę zarodków po implantacji. Utraty zarodków po implantacji nie obserwowano u królików. U myszy zaobserwowano przedłużenie czasu trwania ciąży.

Znaczenie tych danych dla ludzi nie jest znane.

Najbardziej istotne działania dotyczące bezpieczeństwa, pochodzące z badań farmakologicznych oraz toksykologicznych, wystąpiły przy dawkach i ekspozycji większych niż przeznaczone do stosowania klinicznego. Obserwowano głównie zaburzenia żołądka i jelit (tzn. wymioty, zwiększone wydzielanie

żołądkowe, nadżerki błony śluzowej żołądka, zapalenie jelita) oraz zaburzenia serca (tzn. krwotoki ogniskowe, złoży hemosyderyny i nacieki komórek limfocytycznych w prawym przedsionku serca u psów, oraz obniżone ciśnienie krwi i przyspieszone bicie serca u szczurów, świnek morskich i psów).

W badaniach toksyczności po podaniu wielokrotnym oraz w badaniach rakotwórczości zaobserwowano specyficzną dla gryzoni toksyczność dotyczącą błony śluzowej nosa. Działanie to wydaje się być spowodowane substancją pośrednią N-tlenkiem ADCP (4-amino-3,5-dichloro-pirydyny), powstającym specyficznym w nabłonku węchowym u gryzoni, ze szczególnym powinowactwem do wiązania u tych gatunków (tzn. myszy, szczura i chomika).

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń

Laktoza jednowodna
Skrobia kukurydziana
Powidon (K90)
Magnezu stearynian

Otoczka

Hypromeloza
Makrogol 4000
Tytanu dwutlenek (E171)
Żelaza tlenek żółty (E172)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak szczególnych środków ostrożności dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blistry PVC/PVDC/Aluminium zawierające po 10, 14, 28, 30, 84, 90 lub 98 tabletek powlekanych.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Bez szczególnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Szwecja

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/10/636/001-007

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 05 lipca 2010 r.

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 24 kwietnia 2015 r.

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

18-11-2016

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

SPRACZONO
POD WSKAZANIEM
MAGISTRANTY
2016-03-31

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Euphyllin long, 200 mg, kapsułki o zmodyfikowanym uwalnianiu, twarde

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Jedna kapsułka o zmodyfikowanym uwalnianiu zawiera 200 mg teofiliny (*Theophyllinum*).

Substancja pomocnicza o znanym działaniu: laktoza jednowodna 13,5 mg:

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Kapsułka o zmodyfikowanym uwalnianiu, twarda.

Kapsułki koloru białego, nieprzezroczyste z nadrukiem Eu 200.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Zapobieganie i leczenie zaburzeń oddechowych spowodowanych zwężeniem dróg oddechowych (skurcz oskrzeli) w przebiegu astmy oskrzelowej i przewlekłej obturacyjnej choroby płuc.

Uwaga

Produkty o zmodyfikowanym uwalnianiu zawierające teofilinę, takie jak Euphyllin long, nie są przeznaczone do doraźnego leczenia stanu astmatycznego (ciężkiego napadu astmy oskrzelowej) lub nagłego skurczu oskrzeli (napady duszności spowodowane zwężeniem oskrzeli).

Teofiliny nie należy stosować jako leku pierwszego wyboru w leczeniu astmy u dzieci.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Dawkowanie teofiliny należy dobierać indywidualnie. Jeśli to możliwe, dawkę należy ustalać po oznaczeniu stężenia teofiliny w osoczu.

Dorośli (zakres terapeutyczny: 8 do 20 $\mu\text{g/ml}$).

Dzieci (zakres terapeutyczny: 5 do 12 $\mu\text{g/ml}$).

W niektórych przypadkach w celu uzyskania działania terapeutycznego konieczne może być uzyskanie stężenia teofiliny w osoczu do 20 $\mu\text{g/ml}$.

W celu zmniejszenia ryzyka wystąpienia działań niepożądanych należy unikać stężeń większych niż 20 $\mu\text{g/ml}$. Stężenie teofiliny w surowicy należy również kontrolować w przypadkach zmniejszonej skuteczności lub w przypadku wystąpienia działań niepożądanych.

Jeśli pacjent stosował wcześniej teofilinę lub jej związki, należy to uwzględnić ustalając dawkę początkową (patrz poniżej) i odpowiednio ją zmniejszyć.

Dawkę należy ustalić na podstawie beztłuszczowej masy ciała, ponieważ teofilina nie przenika do tkanki tłuszczowej.

Dobowa dawka podtrzymująca dla dorosłych wynosi około 11 do 13 mg teofiliny na kg masy ciała. Jeśli to możliwe, leczenie teofiliną należy rozpoczynać wieczorem, krótko przed położeniem się spać, a dawkę należy zwiększać powoli w ciągu 2 do 3 dni.

W zależności od wieku zaleca się następujące dawki podtrzymujące:

Wiek (lata)	Masa ciała (kg)	Dawka dobową teofiliny (mg teofiliny/kg masy ciała)
Dzieci		
6 do 8	20 do 25	24
8 do 12	25 do 40	20
Młodzież		
12 do 16	40 do 60	18
Dorośli	50 do 70	11 do 13

Jeśli produkt teofiliny o niezmodyfikowanym uwalnianiu ma być zastąpiony produktem o zmodyfikowanym uwalnianiu, może być konieczne zmniejszenie dawki dobowej.

Jeśli wystąpią objawy przedawkowania, w zależności od nasilenia tych objawów, należy pominąć następną dawkę lub zmniejszyć ją o 50%. Jeśli to możliwe, wszelkie konieczne zmiany dawki powinny być dokonywane po oznaczeniu stężenia teofiliny w osoczu.

Zwykle stosowana dawka produktu Euphyllin long, 200 mg wynosi 1-2 kapsułki raz lub dwa razy na dobę. Nie stosować więcej niż 900 mg na dobę. Dawka zależy od wieku, masy ciała pacjenta i wartości klirensu.

Sposób podawania i czas trwania leczenia

- Kapsułki Euphyllin long należy połykać w całości, popijając dużą ilością płynu.
- Pacjenci mający trudności z połykaniem kapsułek mogą je otworzyć i połknąć całą zawartość, popijając dużą ilością płynu.
- Dawka dobową jest zwykle przyjmowana jako dawka pojedyncza wieczorem lub jest podzielona na dwie dawki, przy czym tę dodatkową dawkę przyjmuje się rano ze śniadaniem.
- Czas trwania leczenia zależy od rodzaju, nasilenia oraz przebiegu choroby i jest określony przez lekarza.

Pacjentom z dusznościami występującymi w nocy zaleca się przyjmowanie dawki dobowej (maksymalnie 2 kapsułki) produktu Euphyllin long, 200 mg w dawce pojedynczej wieczorem.

Szczególne grupy pacjentów

Osoby w podeszłym wieku:

U osób w podeszłym wieku (powyżej 60 lat) wydalanie teofiliny jest spowolnione. Stosowanie teofiliny przez osoby w podeszłym wieku wiąże się ze zwiększonym ryzykiem działania toksycznego, dlatego też u tych osób należy monitorować stężenie teofiliny w osoczu (patrz punkt 4.4). W tej grupie pacjentów konieczne jest podawanie mniejszych dawek produktu leczniczego, dlatego też należy zachować ostrożność podczas zwiększania dawki.

Dzieci i młodzież:

Euphyllin long, 200 mg nie jest lekiem pierwszego wyboru w leczeniu astmy u dzieci. Teofiliny w postaci preparatów stałych nie należy stosować u dzieci w wieku poniżej 6 lat. Dostępne są inne postaci farmaceutyczne leku, które są bardziej odpowiednie dla dzieci w wieku poniżej 6 lat.

Zaburzenia czynności wątroby i (lub) czynności nerek:

U pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby wydalanie teofiliny jest często bardzo powolne.

W ciężkich zaburzeniach czynności nerek metabolity teofiliny mogą ulegać kumulacji.

W tej grupie pacjentów konieczne jest podawanie mniejszych dawek produktu leczniczego, dlatego też należy zachować ostrożność podczas zwiększania dawki.

Osoby palące:

U osób palących konieczne jest podawanie większych dawek teofiliny w przeliczeniu na kilogram masy ciała niż u dorosłych niepalących. U pacjentów, którzy przerwali palenie tytoniu, należy zachować ostrożność podczas ustalania dawkowania, ponieważ stężenie teofiliny we krwi jest u nich zwiększone.

Inni pacjenci:

Wydalanie teofiliny bardzo często przebiega wolniej u pacjentów z niewydolnością serca, ciężkim niedotlenieniem, zaburzeniami czynności wątroby, zapaleniem płuc lub infekcjami wirusowymi (zwłaszcza grypą), u osób w podeszłym wieku oraz w czasie równoczesnego stosowania innych leków (patrz punkt 4.5). Donoszono również o spowolnionym wydalaniu teofiliny po szczepieniach przeciw gruźlicy i grypie. W takich przypadkach może być konieczne zmniejszenie dawki.

4.3 Przeciwwskazania

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

Świeży zawał mięśnia sercowego.

Ostre zaburzenia rytmu serca z szybką czynnością serca.

Dzieci w wieku poniżej 6 lat.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Teofilinę należy stosować ostrożnie i tylko wtedy, gdy jest to bezwzględnie wskazane, w przypadku:

- niestabilnej dławicy piersiowej;
- ryzyka zaburzeń rytmu serca z szybką czynnością serca;
- ciężkiego nadciśnienia tętniczego;
- kardiomiopatii przerostowej ze zwężeniem drogi odpływu;
- nadczynności tarczycy;
- padaczki;
- wrzodu żołądka i (lub) dwunastnicy;
- porfirii.

Teofilinę należy również stosować ostrożnie u osób z zaburzeniami czynności wątroby lub nerek (dostosowanie dawki, patrz punkt 4.2).

Stosowanie teofiliny u osób w podeszłym wieku, pacjentów z wieloma chorobami, u pacjentów ciężko chorych i (lub) pacjentów leczonych na oddziałach intensywnej opieki medycznej jest związane ze zwiększonym ryzykiem działania toksycznego. U tych pacjentów należy monitorować stężenie teofiliny w osoczu (patrz również punkt 4.2).

Gorączka zmniejsza klirens teofiliny. W celu uniknięcia zatrucia może być konieczne zmniejszenie dawki.

Stężenie teofiliny w osoczu należy monitorować w przypadku niewystarczającego działania zalecanej dawki lub w przypadku wystąpienia działań niepożądanych.

Euphyllin long 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.

Informacja dla osób chorych na cukrzycę:

- 1 kapsułka produktu Euphyllin long, 200 mg zawiera 13,5 mg laktozy jednowodnej, co odpowiada 0,001 jednostki chlebowej.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Teofilina działa synergistycznie z innymi lekami zawierającymi ksantyny, z β -sympatykomimetykami, kofeiną i podobnymi substancjami.

Metabolizm teofiliny może być spowolniony i (lub) stężenie teofiliny w osoczu może być zwiększone, co wiąże się ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia przedawkowania i działań niepożądanych, podczas jednoczesnego stosowania teofiliny z następującymi lekami:

doustne środki antykoncepcyjne, antybiotyki makrolidowe (zwłaszcza erytromycyna i troleandomycyna), chinolony (inhibitory gyrazy, zwłaszcza cyprofloksacyna, enoksacyna i pefloksacyna; patrz niżej), imipenem (zwłaszcza działania niepożądane ze strony ośrodkowego układu nerwowego, takie jak drgawki), izoniazyd, tiabendazol, leki blokujące kanał wapniowy (np. werapamil lub diltiazem), propranolol, meksyletyna, propafenon, tyklopidyna, cymetydyna, ranitydyna, allopurynol, febuksostat, fluwoksamina, α -interferon, peginterferon α -2, zafirlukast, szczepionki przeciw grypie, etyntydyna, idrocylamid, zileuton i disulfiram.

W takich przypadkach może być konieczne zmniejszenie dawki teofiliny.

Metabolizm teofiliny może być przyspieszony i (lub) biodostępność teofiliny oraz jej skuteczność mogą być zmniejszone podczas jednoczesnego przyjmowania barbituranów (np. fenobarbitalu, pentobarbitalu i prymidonu), karbamazepiny, fenytoiny i fosfenytoiny, ryfampicyny i ryfapentyny, sulfipirazonu oraz leków zawierających hiperycynę (produkty zawierające ziele dziurawca zwyczajnego), rytonawiru, aminoglutetymidu.

Metabolizm teofiliny może być przyspieszony i (lub) biodostępność teofiliny oraz jej skuteczność mogą być zmniejszone u osób palących.

Dlatego też w niektórych przypadkach może być konieczne zwiększenie dawki teofiliny.

Dawkę teofiliny należy zmniejszyć do nie więcej niż 60% zalecanej dawki w przypadku jednoczesnego podawania z cyprofloksacyną i do nie więcej niż 30% zalecanej dawki w przypadku podawania z enoksacyną. Inne chinolony (np. pefloksacyna lub kwas pipemidowy) mogą również nasilić działanie produktów zawierających teofilinę. W związku z tym w czasie jednoczesnego leczenia chinolonami bezwzględnie zaleca się częste kontrolowanie stężenia teofiliny.

Działanie węglańku litu i β -adrenolityków może być osłabione w przypadku równoczesnego przyjmowania teofiliny.

Działanie następujących leków oraz ryzyko wystąpienia działań niepożądanych może być zwiększone w przypadku równoczesnego przyjmowania z teofiliną:

- Leki moczopędne, np. furosemid. Działania teofiliny i furosemidu zmniejszające stężenie potasu w surowicy mogą się sumować.
- Podanie halotanu pacjentom przyjmującym teofilinę może prowadzić do ciężkich zaburzeń rytmu serca.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Brak wystarczających danych klinicznych dotyczących stosowania teofiliny w pierwszym trymestrze ciąży, dlatego też należy unikać stosowania produktu Euphyllin long w tym okresie.

Ponieważ teofilina przenika przez barierę łożyskową i może wywoływać działanie sympatykomimetyczne u płodu, w drugim i trzecim trymestrze ciąży można ją stosować jedynie po dokładnym rozważeniu ryzyka i korzyści.

W trakcie rozwoju ciąży, stopień wiązania z białkami osocza i klirens teofiliny mogą się zmniejszać i może być konieczne zmniejszenie dawki w celu uniknięcia działań niepożądanych.

Stosowanie teofiliny w końcowym okresie ciąży, może hamować skurcze macicy. Noworodki, których matki przyjmowały teofilinę w czasie ciąży, muszą być uważnie obserwowane, czy nie występują u nich objawy wywołane działaniem teofiliny.

Karmienie piersią

Teofilina przenika do mleka matki i może osiągnąć stężenie terapeutyczne w surowicy noworodka. Z tego względu kobietom karmiącym piersią należy podawać możliwie najmniejszą dawkę leczniczą teofiliny, a karmienie piersią, jeśli to możliwe, powinno odbywać się bezpośrednio przed przyjęciem dawki leku.

Dziecko karmione piersią przez kobietę przyjmującą teofilinę należy uważnie obserwować w celu wykrycia możliwych objawów wywołanych działaniem teofiliny. W razie konieczności zastosowania większych dawek leczniczych, należy przerwać karmienie piersią.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Teofilina, nawet gdy jest przyjmowana zgodnie z zaleceniami, może wpływać na szybkość reakcji, upośledzając zdolność prowadzenia pojazdów, obsługiwanie maszyn lub pracy bez solidnego podparcia dla nóg. Dotyczy to zwłaszcza sytuacji, gdy teofilina jest stosowana w skojarzeniu z innymi lekami wpływającymi na szybkość reakcji lub z alkoholem.

4.8 Działania niepożądane

Do określenia częstości występowania działań niepożądanych przyjęto następującą konwencję: 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 ($< 1/10\ 000$); częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

W czasie leczenia produktami zawierającymi teofilinę mogą wystąpić następujące działania niepożądane:

Częstość występowania	Bardzo często	Niezbyt często	Nieznana
Klasyfikacja układów i narządów			
Zaburzenia serca	Tachykardia i zaburzenia rytmu serca, kołatanie serca		
Zaburzenia żołądka i jelit	Nudności, wymioty, biegunka, zmniejszenie napięcia mięśniowego dolnego zwieracza przełyku może nasilać istniejący, nocny refluks żołądkowo-przełykowy		
Zaburzenia układu immunologicznego		Reakcje nadwrażliwości	
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Hipokaliemia, zwiększenie stężenia wapnia w surowicy, hiperglikemia, hiperurykemia, zmiany stężenia elektrolitów w surowicy		
Zaburzenia układu nerwowego	Bóle głowy, pobudzenie, drżenie kończyn, niepokój ruchowy		Drgawki
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Zwiększone wydalanie moczu, zwiększone stężenie kreatyniny w surowicy		
Zaburzenia psychiczne	Bezsenna		
Zaburzenia naczyniowe	Niedociśnienie		

Działania niepożądane mogą być bardziej nasilone u osób z nadwrażliwością na teofilinę lub w przypadku przedawkowania (stężenie teofiliny w osoczu większe niż 20 mg/l).

W szczególności, gdy stężenie teofiliny w osoczu jest większe niż 25 mg/l mogą wystąpić objawy działania toksycznego, takie jak drgawki, nagły spadek ciśnienia krwi, komorowe zaburzenia rytmu i ciężkie objawy ze strony układu pokarmowego (np. krwawienia z przewodu pokarmowego). Patrz punkt 4.9.

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 181 C, 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 przedawkowania:

Jeśli stężenie teofiliny w osoczu utrzymuje się w zakresie terapeutycznym do 20 mg/l, działania niepożądane, takie jak: zaburzenia żołądkowo-jelitowe (nudności, bóle żołądka, wymioty, biegunka), pobudzenie ośrodkowego układu nerwowego (niepokój, ból głowy, bezsenna, zawroty głowy) i zaburzenia czynności serca (zaburzenia rytmu serca) są na ogół łagodne do umiarkowanych, w zależności od indywidualnej wrażliwości pacjenta.

Jeśli stężenie teofiliny w osoczu jest większe niż 20 mg/l, obserwuje się na ogół takie same objawy, jak wymienione wyżej, ale są one bardziej nasilone.

Jeśli stężenie jest większe niż 25 mg/l, mogą wystąpić ciężkie dolegliwości ze strony ośrodkowego układu nerwowego i serca: drgawki, ciężkie zaburzenia rytmu serca, niewydolność krążenia. Takie reakcje nie muszą być konieczne poprzedzone wystąpieniem łagodniejszych działań niepożądanych. Przedawkowanie może także prowadzić do rabdomiolizy.

U pacjentów ze zwiększoną wrażliwością na teofilinę mogą występować cięższe objawy przedawkowania nawet wtedy, gdy stężenia w osoczu są mniejsze od wymienionych powyżej.

Postępowanie w przypadku przedawkowania:

W przypadku łagodnych objawów przedawkowania:

Należy przerwać podawanie produktu i oznaczyć stężenie teofiliny w osoczu. Jeśli leczenie jest wznawiane, dawkę należy odpowiednio zmniejszyć.

Powolne uwalnianie teofiliny z produktu o przedłużonym uwalnianiu oznacza, że należy uwzględnić możliwość przedłużonego czasu trwania objawów zatrucia i dalszego zwiększenia stężenia teofiliny w osoczu. Podane poniżej sposoby postępowania w przypadku przedawkowania zasługują na szczególną uwagę u osób leczonych produktami o powolnym uwalnianiu substancji czynnej.

W przypadku reakcji ze strony ośrodkowego układu nerwowego (np. niepokój i drgawki):

Podaje się zwykle benzodiazepiny, takie jak diazepam dożylnie.

Jeśli objawy przedawkowania zagrażają życiu, należy:

- monitorować czynności życiowe;
- utrzymywać drożność dróg oddechowych (intubacja);
- podawać tlen;
- w razie konieczności, podawać dożylnie płyny zwiększające objętość osocza;
- kontrolować i w razie konieczności uzupełniać niedobory płynów i elektrolitów;
- zastosować hemoperfuzję (patrz poniżej).

W przypadku zagrażających życiu zaburzeń rytmu serca:

- u pacjentów, którzy nie chorują na astmę, zaleca się podawanie dożylnie beta-adrenolityków, np. propranololu.

Ostrzeżenie:

U pacjentów chorych na astmę oskrzelową beta-adrenolityki mogą wywołać silny skurcz oskrzeli, dlatego u tych pacjentów zamiast propranololu należy podawać lek blokujący kanały wapniowe, np. werapamil.

W bardzo ciężkich przypadkach zatrucia, gdy opisane powyżej postępowanie jest nieskuteczne oraz u pacjentów, u których stężenie teofiliny w osoczu jest bardzo duże, szybkie i całkowite odtrucie można osiągnąć przez zastosowanie hemoperfuzji lub hemodializy. W większości przypadków nie jest to konieczne, ponieważ teofilina jest metabolizowana dostatecznie szybko.

Dalsze postępowanie w leczeniu zatrucia teofiliną zależy od ciężkości i przebiegu klinicznego oraz od objawów, jakie występują u pacjenta.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki stosowane w chorobach obturacyjnych dróg oddechowych, ksantyny, teofilina. Kod ATC: R03DA04

Mechanizm działania

Teofilina należy do grupy metyloksantyn (pochodnych puryny). Jej szeroki zakres działania obejmuje:

Działanie na układ oddechowy:

- działanie rozkurczające mięśnie gładkie oskrzeli i naczyń płucnych;
- poprawa klirensu śluzowo-rzęskowego;
- hamowanie uwalniania mediatorów z komórek tucznych i innych komórek biorących udział w reakcji zapalnej;
- zmniejszenie nasilenia sprowokowanego skurczu oskrzeli;
- zmniejszenie nasilenia natychmiastowych i późnych reakcji astmatycznych;
- zwiększenie kurczliwości przepony.

Działanie na inne układy:

- rozszerzenie naczyń krwionośnych;
- działanie rozkurczające mięśnie gładkie (np. pęcherzyka żółciowego, przewodu pokarmowego);
- hamowanie kurczliwości macicy;
- dodatnie inotropowe i chronotropowe działanie na serce;
- pobudzenie mięśni szkieletowych;
- zwiększenie wydalania moczu;
- pobudzenie czynności wewnątrzwydzielniczej i zewnątrzwydzielniczej (np. zwiększone wydzielanie kwasu solnego w żołądku, zwiększone wydzielanie amin katecholowych przez nadnercza).

Mechanizm działania teofiliny nie jest dotąd w pełni poznany.

Hamowanie fosfodiesterazy powodujące zwiększenie stężenia wewnątrzkomórkowego cAMP może odgrywać rolę tylko w przypadku, gdy stężenia teofiliny są w górnej granicy zakresu terapeutycznego. Do innych proponowanych mechanizmów działania zalicza się: blokowanie receptorów adenyzytowych, antagonizm w stosunku do prostaglandyn i zmianę rozmieszczenia wapnia wewnątrzkomórkowego. Te działania są jednak obserwowane tylko po podaniu dużych dawek teofiliny.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Po podaniu doustnym teofilina jest wchłaniana całkowicie.

Dystrybucja

Rozszerzające oskrzela działanie teofiliny zależy od jej stężenia w osoczu. Optymalne działanie terapeutyczne z dopuszczalnie małym ryzykiem wystąpienia działań niepożądanych uzyskuje się przy stężeniu teofiliny w osoczu 5 do 20 µg/ml (patrz punkt 4.2. W celu zmniejszenia ryzyka wystąpienia działań niepożądanych należy unikać stężeń większych niż 20 µg/ml.

Teofilina wiąże się w około 40-60% z białkami osocza, jednakże u noworodków oraz u dorosłych z chorobami wątroby wiązanie to jest zmniejszone. Z krążenia substancja czynna przenika do wszystkich kompartmentów, z wyjątkiem tkanki tłuszczowej.

Metabolizm

Głównymi metabolitami teofiliny są kwas 1,3-dimetylomoczowy (około 40%), 3-metyloksantyna (około 36%) i kwas 1-metylomoczowy (około 17%). Spośród nich, tylko 3-metyloksantyna jest farmakologicznie czynna, ale w stopniu mniejszym niż teofilina.

Eliminacja

Teofilina jest metabolizowana w wątrobie i wydalana głównie przez nerki. U dorosłych około 7-13% dawki jest wydalane w niezmienionej postaci z moczem. Szybkość metabolizowania teofiliny w wątrobie zależy od właściwości osobniczych, co powoduje znaczne zróżnicowanie wartości klirensu, stężenia w surowicy i okresu półtrwania.

Najważniejsze czynniki wpływające na klirens teofiliny to:

- wiek;
- masa ciała;
- odżywianie;
- palenie tytoniu (teofilina jest metabolizowana znacznie szybciej u osób palących);
- stosowanie określonych leków (patrz punkt 4.5);
- choroby i (lub) zaburzenia czynności serca, płuc lub wątroby;
- infekcje wirusowe.

U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek może dochodzić do kumulacji metabolitów teofiliny, z których niektóre są farmakologicznie czynne.

Ponadto klirens teofiliny zmniejsza się w przypadku zwiększonej aktywności fizycznej i w ciężkiej niedoczynności tarczycy, natomiast zwiększa się w ciężkich postaciach łuszczycy.

Szybkość eliminacji początkowo zależy od stężenia teofiliny, ale gdy stężenie w surowicy osiąga górną granicę zakresu terapeutycznego klirens jest zależny od efektu wysycenia, tak więc nawet niewielkie zwiększenie dawki może spowodować nieproporcjonalne zwiększenie stężenia teofiliny.

Szczególne grupy pacjentów

Okres półtrwania teofiliny w osoczu również jest znacznie zróżnicowany i wynosi:

- 7-9 godzin u niepalących dorosłych z astmą, bez jakichkolwiek innych współistniejących chorób;
- 4-5 godzin u osób palących;
- 3-5 godzin u dzieci;
- ponad 24 godziny u wcześniaków i pacjentów z chorobami płuc, niewydolnością serca lub chorobą wątroby.

W trakcie rozwoju ciąży objętość dystrybucji teofiliny może zwiększać się, a stopień wiązania z białkami osocza i klirens mogą się zmniejszać. Dlatego może być konieczne zmniejszenie dawki teofiliny w celu uniknięcia działań niepożądanych.

Teofilina przenika przez barierę łożyskową i do mleka matki.

Badania wykazały, że stosunek stężeń w mleku/osoczu wynosi 0,6-0,89, co w zależności od szybkości klirensu u niemowlęcia i stężenia w osoczu matki, może być wystarczające do kumulowania się teofiliny u karmionych piersią niemowląt.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Toksyczność ostra

Patrz punkt 4.9.

Działanie rakotwórcze, mutagenność, zaburzenia płodności

Badania toksyczności przewlekłej przeprowadzone na psach i szczurach nie dostarczyły żadnych danych o działaniu toksycznym związanym z teofiliną.

Zarówno w badaniach *in vivo*, jak i *in vitro* z użyciem modeli doświadczalnych uwzględniających metabolizm ssaków nie wykazano działania mutagennego teofiliny u ssaków. Donoszono o pozytywnych wynikach badań *in vitro* z użyciem modeli doświadczalnych nieuwzględniających metabolizmu ssaków. Ponieważ wiadomo, że teofilina ulega szybkiej demetylacji w warunkach *in vivo*, wyniki uzyskane *in vitro* mają niewielkie znaczenie w odniesieniu do stosowania teofiliny u ludzi. Jak dotąd nie prowadzono długoterminowych badań dotyczących działania rakotwórczego teofiliny u zwierząt.

Stężenie teofiliny we krwi pępowinowej jest w przybliżeniu takie, jak w surowicy matki.

Badania wykazały, że stosunek stężeń w mleku/osoczu wynosi 0,6-0,89, co w zależności od stężenia w osoczu matki i szybkości klirensu u niemowlęcia, może być wystarczające do kumulacji teofiliny u niemowląt karmionych piersią.

Istnieją dowody na to, że teofilina może powodować wady rozwojowe serca i naczyń u osobników ze zwiększoną wrażliwością.

Wyniki badań prowadzonych na zwierzętach:

Nie stwierdzono teratogennego działania teofiliny u szczurów, podczas gdy u myszy teofilina po podaniu dootrzewnowym (*i.p.*) powodowała zarówno rozszczep podniebienia, jak i zniekształcenia palców u nóg.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Metyloceluloza 15 mPas
Celuloza mikrokrystaliczna
Karmeloza sodowa
Celulozy octan
Trietylu cytrynian
Laktoza jednowodna
Talk

Skład kapsułki żelatynowej twardej:

Tytanu dwutlenek (E 171)
Żelatyna
Woda

Skład czarnego tuszu:

Opacode S-1-277002 black (szelak, żelaza tlenek czarny (E 172), glikol propylenowy, amonowy wodorotlenek stężony)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

5 lat

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w temperaturze nie wyższej niż 25°C. Chronić od światła.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blistry z folii PVC/PVDC/Aluminium w tekturowym pudełku.

Wielkość opakowań:

20 szt. (2 blistry po 10 szt.)

30 szt. (3 blistry po 10 szt.)

100 szt. (10 blistrów po 10 szt.)

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

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

Bez specjalnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Takeda Pharma Sp. z o.o.
Al. Jerozolimskie 146 A
02-305 Warszawa

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

4501

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 27 października 1999 r.
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 7 grudnia 2009 r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

SPRAWDZON
POD WZGLĘD
2016-03-31

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Euphyllin long, 300 mg, kapsułki o zmodyfikowanym uwalnianiu, twarde

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Jedna kapsułka o zmodyfikowanym uwalnianiu zawiera 300 mg teofiliny (*Theophyllum*).

Substancja pomocnicza o znanym działaniu: laktoza jednowodna 20,2 mg.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Kapsułka o zmodyfikowanym uwalnianiu, twarda.

Kapsułki koloru białego, nieprzezroczyste z nadrukiem Eu 300.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Zapobieganie i leczenie zaburzeń oddechowych spowodowanych zwężeniem dróg oddechowych (skurcz oskrzeli) w przebiegu astmy oskrzelowej i przewlekłej obturacyjnej choroby płuc.

Uwaga

Produkty o zmodyfikowanym uwalnianiu zawierające teofilinę, takie jak Euphyllin long, nie są przeznaczone do doraźnego leczenia stanu astmatycznego (ciężkiego napadu astmy oskrzelowej) lub nagłego skurczu oskrzeli (napady duszności spowodowane zwężeniem oskrzeli).

Teofiliny nie należy stosować jako leku pierwszego wyboru w leczeniu astmy u dzieci.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Dawkowanie teofiliny należy dobierać indywidualnie. Jeśli to możliwe, dawkę należy ustalać po oznaczeniu stężenia teofiliny w osoczu.

Dorośli (zakres terapeutyczny: 8 do 20 $\mu\text{g/ml}$).

Dzieci (zakres terapeutyczny: 5 do 12 $\mu\text{g/ml}$).

W niektórych przypadkach w celu uzyskania działania terapeutycznego konieczne może być uzyskanie stężenia teofiliny w osoczu do 20 $\mu\text{g/ml}$.

W celu zmniejszenia ryzyka wystąpienia działań niepożądanych należy unikać stężeń większych niż 20 $\mu\text{g/ml}$. Stężenie teofiliny w surowicy należy również kontrolować w przypadkach zmniejszonej skuteczności lub w przypadku wystąpienia działań niepożądanych.

Jeśli pacjent stosował wcześniej teofilinę lub jej związki, należy to uwzględnić ustalając dawkę początkową (patrz poniżej) i odpowiednio ją zmniejszyć.

Dawkę należy ustalić na podstawie beztłuszczowej masy ciała, ponieważ teofilina nie przenika do tkanki tłuszczowej.

Dobowa dawka podtrzymująca dla dorosłych wynosi około 11 do 13 mg teofiliny na kg masy ciała. Jeśli to możliwe, leczenie teofiliną należy rozpoczynać wieczorem, krótko przed położeniem się spać, a dawkę należy zwiększać powoli w ciągu 2 do 3 dni.

W zależności od wieku zaleca się następujące dawki podtrzymujące:

Wiek (lata)	Masa ciała (kg)	Dawka dobową (mg teofiliny/kg masy ciała)
Młodzież 12 do 16	40 do 60	18
Dorośli	50 do 70	11 do 13

Jeśli produkt teofiliny o niezmodyfikowanym uwalnianiu ma być zastąpiony produktem o zmodyfikowanym uwalnianiu, może być konieczne zmniejszenie dawki dobowej.

Jeśli wystąpią objawy przedawkowania, w zależności od nasilenia tych objawów, należy pominąć następną dawkę lub zmniejszyć ją o 50%. Jeśli to możliwe, wszelkie konieczne zmiany dawki powinny być dokonywane po oznaczeniu stężenia teofiliny w osoczu.

Zwykle stosowana dawka produktu Euphyllin long, 300 mg wynosi 1-2 kapsułki raz lub dwa razy na dobę, nie więcej niż 900 mg na dobę. Dawka zależy od wieku, masy ciała pacjenta i wartości klirensu.

Sposób podawania i czas trwania leczenia

- Kapsułki Euphyllin long należy połykać w całości, popijając dużą ilością płynu.
- Pacjenci mający trudności z połykaniem kapsułek mogą je otworzyć i połknąć całą zawartość, popijając dużą ilością płynu.
- Dawka dobową jest zwykle przyjmowana jako dawka pojedyncza wieczorem lub jest podzielona na dwie dawki, przy czym tę dodatkową dawkę przyjmuje się rano ze śniadaniem.
- Czas trwania leczenia zależy od rodzaju, nasilenia oraz przebiegu choroby i jest określony przez lekarza.

Pacjentom z dusznościami występującymi w nocy zaleca się przyjmowanie dawki dobowej (maksymalnie 2 kapsułki) produktu Euphyllin long, 300 mg w dawce pojedynczej wieczorem.

Szczególne grupy pacjentów

Osoby w podeszłym wieku:

U osób w podeszłym wieku (powyżej 60 lat) wydalanie teofiliny jest spowolnione. Stosowanie teofiliny przez osoby w podeszłym wieku wiąże się ze zwiększonym ryzykiem działania toksycznego, dlatego też u tych osób należy monitorować stężenie teofiliny w osoczu (patrz punkt 4.4). W tej grupie pacjentów konieczne jest podawanie mniejszych dawek produktu leczniczego, dlatego też należy zachować ostrożność podczas zwiększania dawki.

Dzieci i młodzież:

Euphyllin long, 300 mg nie jest lekiem pierwszego wyboru w leczeniu astmy u dzieci. Teofiliny w postaci preparatów stałych nie należy stosować u dzieci w wieku poniżej 6 lat. Dostępne są inne postaci farmaceutyczne leku, które są bardziej odpowiednie dla dzieci w wieku poniżej 6 lat. Ze względu na dużą zawartość substancji czynnej kapsułki 300 mg nie są odpowiednie dla dzieci w wieku poniżej 12 lat.

Zaburzenia czynności wątroby i (lub) czynności nerek:

U pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby wydalanie teofiliny jest często bardzo powolne. W ciężkich zaburzeniach czynności nerek metabolity teofiliny mogą ulegać kumulacji. W tej grupie pacjentów konieczne jest podawanie mniejszych dawek produktu leczniczego, dlatego też należy zachować ostrożność podczas zwiększania dawki.

Osoby palące:

U osób palących konieczne jest podawanie większych dawek teofiliny w przeliczeniu na kilogram masy ciała niż u dorosłych niepalących. U pacjentów, którzy przegrali palenie tytoniu, należy zachować ostrożność podczas ustalania dawkowania, ponieważ stężenie teofiliny we krwi jest u nich zwiększone.

Inni pacjenci:

Wydalanie teofiliny bardzo często przebiega wolniej u pacjentów z niewydolnością serca, ciężkim niedotlenieniem, zaburzeniami czynności wątroby, zapaleniem płuc lub infekcjami wirusowymi (zwłaszcza grypą), u osób w podeszłym wieku oraz w czasie równoczesnego stosowania innych leków (patrz punkt 4.5). Donoszono również o spowolnionym wydalaniu teofiliny po szczepieniach przeciw gruźlicy i grypie. W takich przypadkach może być konieczne zmniejszenie dawki.

4.3 Przeciwwskazania

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

Świeży zawał mięśnia sercowego.

Ostre zaburzenia rytmu serca z szybką czynnością serca.

Dzieci w wieku poniżej 12 lat.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Teofilinę należy stosować ostrożnie i tylko wtedy, gdy jest to bezwzględnie wskazane, w przypadku:

- niestabilnej dławicy piersiowej;
- ryzyka zaburzeń rytmu serca z szybką czynnością serca;
- ciężkiego nadciśnienia tętniczego;
- kardiomiopatii przerostowej ze zwężeniem drogi odpływu;
- nadczynności tarczycy;
- padaczki;
- wrzodu żołądka i (lub) dwunastnicy;
- porfirii.

Teofilinę należy również stosować ostrożnie u osób z zaburzeniami czynności wątroby lub nerek (dostosowanie dawki, patrz punkt 4.2).

Stosowanie teofiliny u osób w podeszłym wieku, pacjentów z wieloma chorobami, u pacjentów ciężko chorych i (lub) pacjentów leczonych na oddziałach intensywnej opieki medycznej jest związane ze zwiększonym ryzykiem działania toksycznego. U tych pacjentów należy monitorować stężenie teofiliny w osoczu (patrz również punkt 4.2).

Gorączka zmniejsza klirens teofiliny. W celu uniknięcia zatrucia może być konieczne zmniejszenie dawki.

Stężenie teofiliny w osoczu należy monitorować w przypadku niewystarczającego działania zalecanej dawki lub w przypadku wystąpienia działań niepożądanych.

Euphyllin long 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

Informacja dla osób chorych na cukrzycę:

- 1 kapsułka produktu Euphyllin long, 300 mg zawiera 20,2 mg laktozy jednowodnej, co odpowiada 0,001 jednostki chłebowej.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Teofilina działa synergistycznie z innymi lekami zawierającymi ksantyny, z β -sympatykomimetykami, kofeiną i podobnymi substancjami.

Metabolizm teofiliny może być spowolniony i (lub) stężenie teofiliny w osoczu może być zwiększone, co wiąże się ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia przedawkowania i działań niepożądanych, podczas jednoczesnego stosowania teofiliny z następującymi lekami:

doustne środki antykoncepcyjne, antybiotyki makrolidowe (zwłaszcza erytromycyna i troleandomycyna), chinolony (inhibitory gyrazy, zwłaszcza cyprofloksacyna, enoksacyna i pefloksacyna; patrz niżej), imipenem (zwłaszcza działania niepożądane ze strony ośrodkowego układu nerwowego, takie jak drgawki), izoniazyd, tiabendazol, leki blokujące kanał wapniowy (np. werapamil lub diltiazem), propranolol, meksyletyna, propafenon, tyklopidyna, cymetydyna, ranitydyna, allopurynol, febuksostat, fluwoksamina, α -interferon, peginterferon α -2, zafirlukast, szczepionki przeciw grypie, etyntydyna, idrocylamid, zileuton i disulfiram.

W takich przypadkach może być konieczne zmniejszenie dawki teofiliny.

Metabolizm teofiliny może być przyspieszony i (lub) biodostępność teofiliny oraz jej skuteczność mogą być zmniejszone podczas jednoczesnego przyjmowania barbituranów (np. fenobarbitalu, pentobarbitalu i prymidonu), karbamazepiny, fenytoiny i fosfenytoiny, ryfampicyny i ryfapentyny, sulfipirazonu oraz leków zawierających hiperycynę (produkty zawierające ziele dziurawca zwyczajnego), rytonawiru, aminoglutetymidu.

Metabolizm teofiliny może być przyspieszony i (lub) biodostępność teofiliny oraz jej skuteczność mogą być zmniejszone u osób palących.

Dlatego też w niektórych przypadkach może być konieczne zwiększenie dawki teofiliny.

Dawkę teofiliny należy zmniejszyć do nie więcej niż 60% zalecanej dawki w przypadku jednoczesnego podawania z cyprofloksacyną i do nie więcej niż 30% zalecanej dawki w przypadku podawania z enoksacyną. Inne chinolony (np. pefloksacyna lub kwas pipemidowy) mogą również nasilić działanie produktów zawierających teofilinę. W związku z tym w czasie jednoczesnego leczenia chinolonami bezwzględnie zaleca się częste kontrolowanie stężenia teofiliny.

Działanie węglańca litu i β -adrenolityków może być osłabione w przypadku równoczesnego przyjmowania teofiliny.

Działanie następujących leków oraz ryzyko wystąpienia działań niepożądanych może być zwiększone w przypadku równoczesnego przyjmowania z teofiliną:

- Leki moczopędne, np. furosemid. Działania teofiliny i furosemidu zmniejszające stężenie potasu w surowicy mogą się sumować.
- Podanie halotanu pacjentom przyjmującym teofilinę może prowadzić do ciężkich zaburzeń rytmu serca.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Brak wystarczających danych klinicznych dotyczących stosowania teofiliny w pierwszym trymestrze ciąży, dlatego też należy unikać stosowania produktu Euphyllin long w tym okresie.

Ponieważ teofilina przenika przez barierę łożyskową i może wywoływać działanie sympatykomimetyczne u płodu, w drugim i trzecim trymestrze ciąży można ją stosować jedynie po dokładnym rozważeniu ryzyka i korzyści.

W trakcie rozwoju ciąży, stopień wiązania z białkami osocza i klirens teofiliny mogą się zmniejszać i może być konieczne zmniejszenie dawki w celu uniknięcia działań niepożądanych.

Stosowanie teofiliny w końcowym okresie ciąży, może hamować skurcze macicy. Noworodki, których matki przyjmowały teofilinę w czasie ciąży, muszą być uważnie obserwowane, czy nie występują u nich objawy wywołane działaniem teofiliny.

Karmienie piersią

Teofilina przenika do mleka matki i może osiągnąć stężenie terapeutyczne w surowicy noworodka. Z tego względu kobietom karmiącym piersią należy podawać możliwie najmniejszą dawkę leczniczą teofiliny, a karmienie piersią, jeśli to możliwe, powinno odbywać się bezpośrednio przed przyjęciem dawki leku.

Dziecko karmione piersią przez kobietę przyjmującą teofilinę należy uważnie obserwować w celu wykrycia możliwych objawów wywołanych działaniem teofiliny. W razie konieczności zastosowania większych dawek leczniczych, należy przerwać karmienie piersią.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Teofilina, nawet gdy jest przyjmowana zgodnie z zaleceniami, może wpływać na szybkość reakcji, upośledzając zdolność prowadzenia pojazdów, obsługiwanie maszyn lub pracy bez solidnego podparcia dla nóg. Dotyczy to zwłaszcza sytuacji, gdy teofilina jest stosowana w skojarzeniu z innymi lekami wpływającymi na szybkość reakcji lub z alkoholem.

4.8 Działania niepożądane

Do określenia częstości występowania działań niepożądanych przyjęto następującą konwencję: 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 ($< 1/10\ 000$); częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

W czasie leczenia produktami zawierającymi teofilinę mogą wystąpić następujące działania niepożądane:

Częstość występowania	Bardzo często	Niezbyt często	Nieznana
Klasyfikacja układów i narządów			
Zaburzenia serca	Tachykardia i zaburzenia rytmu serca, kołatanie serca		
Zaburzenia żołądka i jelit	Nudności, wymioty, biegunka, zmniejszenie napięcia mięśniowego dolnego zwieracza przełyku może nasilać istniejący, nocny refluks żołądkowo-przełykowy		
Zaburzenia układu immunologicznego		Reakcje nadwrażliwości	
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Hipokaliemia, zwiększenie stężenia wapnia w surowicy, hiperglikemia, hiperurykemia, zmiany stężenia elektrolitów w surowicy		
Zaburzenia układu nerwowego	Ból głowy, pobudzenie, drżenie kończyn, niepokój ruchowy		Drgawki
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Zwiększone wydalanie moczu, zwiększone stężenie kreatyniny w surowicy		
Zaburzenia psychiczne	Bezsenna		
Zaburzenia naczyniowe	Niedociśnienie		

Działania niepożądane mogą być bardziej nasilone u osób z nadwrażliwością na teofilinę lub w przypadku przedawkowania (stężenie teofiliny w osoczu większe niż 20 mg/l).

W szczególności, gdy stężenie teofiliny w osoczu jest większe niż 25 mg/l mogą wystąpić objawy działania toksycznego, takie jak drgawki, nagły spadek ciśnienia krwi, komorowe zaburzenia rytmu i ciężkie objawy ze strony układu pokarmowego (np. krwawienia z przewodu pokarmowego). Patrz punkt 4.9.

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 181 C, 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 przedawkowania:

Jeśli stężenie teofiliny w osoczu utrzymuje się w zakresie terapeutycznym do 20 mg/l, działania niepożądane, takie jak: zaburzenia żołądkowo-jelitowe (nudności, bóle żołądka, wymioty, biegunka), pobudzenie ośrodkowego układu nerwowego (niepokój, ból głowy, bezsenność, zawroty głowy) i zaburzenia czynności serca (zaburzenia rytmu serca) są na ogół łagodne do umiarkowanych, w zależności od indywidualnej wrażliwości pacjenta.

Jeśli stężenie teofiliny w osoczu jest większe niż 20 mg/l, obserwuje się na ogół takie same objawy, jak wymienione wyżej, ale są one bardziej nasilone.

Jeśli stężenie jest większe niż 25 mg/l, mogą wystąpić ciężkie dolegliwości ze strony ośrodkowego układu nerwowego i serca: drgawki, ciężkie zaburzenia rytmu serca, niewydolność krążenia. Takie reakcje nie muszą być konieczne poprzedzone wystąpieniem łagodniejszych działań niepożądanych. Przedawkowanie może także prowadzić do rabdomiolizy.

U pacjentów ze zwiększoną wrażliwością na teofilinę mogą występować cięższe objawy przedawkowania nawet wtedy, gdy stężenia w osoczu są mniejsze od wymienionych powyżej.

Postępowanie w przypadku przedawkowania:

W przypadku łagodnych objawów przedawkowania:

Należy przerwać podawanie produktu i oznaczyć stężenie teofiliny w osoczu. Jeśli leczenie jest wznawiane, dawkę należy odpowiednio zmniejszyć.

Powolne uwalnianie teofiliny z produktu o przedłużonym uwalnianiu oznacza, że należy uwzględnić możliwość przedłużonego czasu trwania objawów zatrucia i dalszego zwiększenia stężenia teofiliny w osoczu. Podane poniżej sposoby postępowania w przypadku przedawkowania zasługują na szczególną uwagę u osób leczonych produktami o powolnym uwalnianiu substancji czynnej.

W przypadku reakcji ze strony ośrodkowego układu nerwowego (np. niepokój i drgawki):

Podaje się zwykle benzodiazepiny, takie jak diazepam dożylnie.

Jeśli objawy przedawkowania mogą zagrażać życiu, należy:

- monitorować czynności życiowe;
- utrzymywać drożność dróg oddechowych (intubacja);
- podawać tlen;
- w razie konieczności, podawać dożylnie płyny zwiększające objętość osocza;
- kontrolować i w razie konieczności uzupełniać niedobory płynów i elektrolitów;
- zastosować hemoperfuzję (patrz poniżej).

W przypadku zagrażających życiu zaburzeń rytmu serca:

- u pacjentów, którzy nie chorują na astmę, zaleca się podawanie dożylnie beta-adrenolityków, np. propranololu.

Ostrzeżenie:

U pacjentów chorych na astmę oskrzelową beta-adrenolityki mogą wywołać silny skurcz oskrzeli, dlatego u tych pacjentów zamiast propranololu należy podawać lek blokujący kanały wapniowe, np. werapamil.

W bardzo ciężkich przypadkach zatrucia, gdy opisane powyżej postępowanie jest nieskuteczne oraz u pacjentów, u których stężenie teofiliny w osoczu jest bardzo duże, szybkie i całkowite odtrucie można osiągnąć przez zastosowanie hemoperfuzji lub hemodializy. W większości przypadków nie jest to konieczne, ponieważ teofilina jest metabolizowana dostatecznie szybko.

Dalsze postępowanie w leczeniu zatrucia teofiliną zależy od ciężkości i przebiegu klinicznego oraz od objawów, jakie występują u pacjenta.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki stosowane w chorobach obturacyjnych dróg oddechowych, ksantyny, teofilina. Kod ATC: R03DA04

Mechanizm działania

Teofilina należy do grupy metyloksantyn (pochodnych puryny). Jej szeroki zakres działania obejmuje:

Działanie na układ oddechowy:

- działanie rozkurczające mięśnie gładkie oskrzeli i naczyń płucnych;
- poprawa klirensu śluzowo-rzęskowego;
- hamowanie uwalniania mediatorów z komórek tucznych i innych komórek biorących udział w reakcji zapalnej;
- zmniejszenie nasilenia sprowokowanego skurczu oskrzeli;
- zmniejszenie nasilenia natychmiastowych i późnych reakcji astmatycznych;
- zwiększenie kurczliwości przepony.

Działanie na inne układy:

- rozszerzenie naczyń krwionośnych;
- działanie rozkurczające mięśnie gładkie (np. pęcherzyka żółciowego, przewodu pokarmowego);
- hamowanie kurczliwości macicy;
- dodatnie inotropowe i chronotropowe działanie na serce;
- pobudzenie mięśni szkieletowych;
- zwiększenie wydalania moczu;
- pobudzenie czynności wewnętrzwydzielniczej i zewnątrzwydzielniczej (np. zwiększone wydzielanie kwasu solnego w żołądku, zwiększone wydzielanie amin katecholowych przez nadnercza).

Mechanizm działania teofiliny nie jest dotąd w pełni poznany.

Hamowanie fosfodiesterazy powodujące zwiększenie stężenia wewnątrzkomórkowego cAMP może odgrywać rolę tylko w przypadku, gdy stężenia teofiliny są w górnej granicy zakresu terapeutycznego. Do innych proponowanych mechanizmów działania zalicza się: blokowanie receptorów adenyzykowych, antagonizm w stosunku do prostaglandyn i zmianę rozmieszczenia wapnia wewnątrzkomórkowego. Te działania są jednak obserwowane tylko po podaniu dużych dawek teofiliny.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Po podaniu doustnym teofilina jest wchłaniana całkowicie.

Dystrybucja

Rozszerzające oskrzela działanie teofiliny zależy od jej stężenia w osoczu. Optymalne działanie terapeutyczne z dopuszczalnie małym ryzykiem wystąpienia działań niepożądanych uzyskuje się przy stężeniu teofiliny w osoczu 5 do 20 µg/ml (patrz punkt 4.2). W celu zmniejszenia ryzyka wystąpienia działań niepożądanych należy unikać stężeń większych niż 20 µg/ml.

Teofilina wiąże się w około 40-60% z białkami osocza, jednakże u noworodków oraz u dorosłych z chorobami wątroby wiązanie to jest zmniejszone. Z krążenia substancja czynna przenika do wszystkich kompartmentów, z wyjątkiem tkanki tłuszczowej.

Metabolizm

Głównymi metabolitami teofiliny są kwas 1,3-dimetylomoczowy (około 40%), 3-metyloksantyna (około 36%) i kwas 1-metylomoczowy (około 17%). Spośród nich, tylko 3-metyloksantyna jest farmakologicznie czynna, ale w stopniu mniejszym niż teofilina.

Eliminacja

Teofilina jest metabolizowana w wątrobie i wydalana głównie przez nerki. U dorosłych około 7-13% dawki jest wydalane w niezmienionej postaci z moczem. Szybkość metabolizowania teofiliny w wątrobie zależy od właściwości osobniczych, co powoduje znaczne różnicowanie wartości klirensu, stężenia w surowicy i okresu półtrwania.

Najważniejsze czynniki wpływające na klirens teofiliny to:

- wiek;
- masa ciała;
- odżywianie;
- palenie tytoniu (teofilina jest metabolizowana znacznie szybciej u osób palących);
- stosowanie określonych leków (patrz punkt 4.5);
- choroby i (lub) zaburzenia czynności serca, płuc lub wątroby;
- infekcje wirusowe.

U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek może dochodzić do kumulacji metabolitów teofiliny, z których niektóre są farmakologicznie czynne.

Ponadto klirens teofiliny zmniejsza się w przypadku zwiększonej aktywności fizycznej i w ciężkiej niedoczynności tarczycy, natomiast zwiększa się w ciężkich postaciach łuszczycy.

Szybkość eliminacji początkowo zależy od stężenia teofiliny, ale gdy stężenie w surowicy osiąga górną granicę zakresu terapeutycznego klirens jest zależny od efektu wysycenia, tak więc nawet niewielkie zwiększenie dawki może spowodować nieproporcjonalne zwiększenie stężenia teofiliny.

Szczególne grupy pacjentów

Okres półtrwania teofiliny w osoczu również jest znacznie zróżnicowany i wynosi:

- 7-9 godzin u niepalących dorosłych z astmą bez jakichkolwiek innych współistniejących chorób;
- 4-5 godzin u osób palących;
- 3-5 godzin u dzieci;
- ponad 24 godziny u wcześniaków i pacjentów z chorobami płuc, niewydolnością serca lub chorobą wątroby.

W trakcie rozwoju ciąży objętość dystrybucji teofiliny może zwiększać się, a stopień wiązania z białkami osocza i klirens mogą się zmniejszać. Dlatego może być konieczne zmniejszenie dawki teofiliny w celu uniknięcia działań niepożądanych.

Teofilina przenika przez barierę łożyskową i do mleka matki.

Badania wykazały, że stosunek stężeń w mleku/osoczu wynosi 0,6-0,89, co w zależności od szybkości klirensu u niemowlęcia i stężenia w osoczu matki, może być wystarczające do kumulowania się teofiliny u karmionych piersią niemowląt.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Toksyczność ostra

Patrz punkt 4.9.

Działanie rakotwórcze, mutagenność, zaburzenia płodności

Badania toksyczności przewlekłej przeprowadzone na psach i szczurach nie dostarczyły żadnych danych o działaniu toksycznym związanym z teofiliną.

Zarówno w badaniach *in vivo*, jak i *in vitro* z użyciem modeli doświadczalnych uwzględniających metabolizm ssaków nie wykazano działania mutagennego teofiliny u ssaków. Donoszono o pozytywnych wynikach badań *in vitro* z użyciem modeli doświadczalnych nieuwzględniających metabolizmu ssaków. Ponieważ wiadomo, że teofilina ulega szybkiej demetylacji w warunkach *in vivo*, wyniki uzyskane *in vitro* mają niewielkie znaczenie w odniesieniu do stosowania teofiliny u ludzi. Jak dotąd nie prowadzono długoterminowych badań dotyczących działania rakotwórczego teofiliny u zwierząt.

Stężenie teofiliny we krwi pępowinowej jest w przybliżeniu takie, jak w surowicy matki.

Badania wykazały, że stosunek stężeń w mleku/osoczu wynosi 0,6-0,89, co w zależności od stężenia w osoczu matki i szybkości klirensu u niemowlęcia, może być wystarczające do kumulacji teofiliny u niemowląt karmionych piersią.
Istnieją dowody na to, że teofilina może powodować wady rozwojowe serca i naczyń u osobników ze zwiększoną wrażliwością.

Wyniki badań prowadzonych na zwierzętach:

Nie stwierdzono teratogennego działania teofiliny u szczurów, podczas gdy u myszy teofilina po podaniu dootrzewnowym (*i.p.*) powodowała zarówno rozszczep podniebienia, jak i zniekształcenia palców u nóg.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Metyloceluloza 15 mPas
Celuloza mikrokryształiczna
Karmeloza sodowa
Celulozy octan
Trietylu cytrynian
Laktoza jednowodna
Talk

Skład kapsułki żelatynowej twardej:

Tytanu dwutlenek (E 171)
Żelatyna
Woda

Skład czarnego tuszu:

Opacode S-1-277002 black (szelak, żelaza tlenek czarny (E 172), glikol propylenowy, amonowy wodorotlenek stężony)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

5 lat

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w temperaturze nie wyższej niż 25°C. Chronić od światła.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blistry z folii PVC/PVDC/Aluminium w tekturowym pudełku.

Wielkość opakowań:

20 szt. (2 blistry po 10 szt.)

30 szt. (3 blistry po 10 szt.)

100 szt. (10 blistrów po 10 szt.)

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

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

Bez specjalnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Takeda Pharma Sp. z o.o.
Al. Jerozolimskie 146 A
02-305 Warszawa

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

4502

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 27 października 1999 r.
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 7 grudnia 2009 r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Oxis Turbuhaler, 4,5 mikrograma/dawkę, proszek do inhalacji

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Formoteroli fumaras dihydricus

Jedna dawka dostarczona zawiera 4,5 mikrograma formoterolu fumaranu dwuwodnego.

Jedna dawka odmierzona zawiera 6 mikrogramów formoterolu fumaranu dwuwodnego.

Substancje pomocnicze o znanym działaniu:

Laktoza jednowodna w ilości 895,5 mikrogramów na dawkę dostarczoną. Patrz punkt 4.4.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Proszek do inhalacji.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt Oxis Turbuhaler jest wskazany w leczeniu podtrzymującym, w skojarzeniu z wzięwnymi glikokortykosteroidami, objawów obturacji dróg oddechowych i w zapobieganiu objawom wywołanym przez wysiłek u pacjentów z astmą, jeżeli leczenie glikokortykosteroidami nie jest wystarczające.

Produkt Oxis Turbuhaler jest również wskazany w leczeniu objawów obturacji dróg oddechowych u dorosłych pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Konieczność zażywania dodatkowych dawek (inhalacji) produktu Oxis Turbuhaler, oprócz stosowanych w leczeniu podtrzymującym, częściej niż dwa razy w tygodniu świadczy o tym, że stosowane leczenie nie jest wystarczające. Należy wówczas rozważyć zmianę sposobu leczenia.

Produktu Oxis Turbuhaler nie zaleca się do stosowania u dzieci w wieku do 6 lat z powodu niewystarczających danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania i skuteczności produktu w tej grupie wiekowej.

Astma

Produkt Oxis Turbuhaler może być stosowany u pacjentów z astmą raz lub dwa razy na dobę (dawki podtrzymujące) lub doraźnie, w celu zmniejszenia objawów obturacji dróg oddechowych.

Dorośli w wieku powyżej 18 lat

Stosowanie doraźne

1 inhalacja lub 2 inhalacje w celu zmniejszenia objawów obturacji dróg oddechowych.

Dawka podtrzymująca

1 inhalacja lub 2 inhalacje raz lub dwa razy na dobę. U niektórych pacjentów może być konieczne stosowanie 4 inhalacji raz lub dwa razy na dobę.

Zapobieganie objawom obturacji dróg oddechowych wywołanej wysiłkiem

2 inhalacje przed wysiłkiem.

Maksymalna dobową dawką podtrzymującą produktu nie powinna być większa niż 8 inhalacji, jednak w razie potrzeby dopuszcza się zastosowanie do 12 inhalacji na dobę.

Maksymalna dawka jednorazowa to 6 inhalacji.

Dzieci w wieku 6 lat i starsze

Stosowanie doraźne

1 inhalacja lub 2 inhalacje w celu zmniejszenia objawów obturacji dróg oddechowych.

Dawka podtrzymująca

2 inhalacje raz lub dwa razy na dobę.

Zapobieganie objawom obturacji dróg oddechowych wywołanej wysiłkiem

1 inhalacja lub 2 inhalacje przed wysiłkiem.

Maksymalna dobową dawką podtrzymującą produktu nie powinna być większa niż 4 inhalacje, jednak w razie potrzeby dopuszcza się zastosowanie do 8 inhalacji na dobę.

Maksymalna dawka jednorazowa to 2 inhalacje.

Przewlekła obturacyjna choroba płuc (POCHP)

Dorośli w wieku powyżej 18 lat

Dawka podtrzymująca

2 inhalacje raz lub dwa razy na dobę.

Maksymalna dobową dawką podtrzymującą nie powinna być większa niż 4 inhalacje.

U pacjentów leczonych produktem Oxis Turbuhaler w celu opanowania objawów można w razie potrzeby zastosować dodatkowe dawki (inhalacje) oprócz stosowanych w leczeniu podtrzymującym.

Maksymalna dobową dawką podtrzymującą to 8 inhalacji (łącznie ze stosowanymi stale).

Maksymalna dawka jednorazowa to 4 inhalacje.

Specjalne grupy pacjentów:

Nie jest konieczna zmiana dawkowania produktu u pacjentów w podeszłym wieku, pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby lub nerek, jeśli stosuje się lek w zalecanych dawkach (patrz punkt 4.4.).

Dzieci

U dzieci w wieku do 6 lat nie należy stosować produktu Oxis Turbuhaler ze względu na niewystarczające dane dotyczące stosowania leku w tej grupie wiekowej.

Uwaga: U pacjentów stosujących 2 inhalacje lub więcej można zastosować produkt Oxis Turbuhaler w większej dawce (9 mikrogramów/dawkę).

Sposób podawania

Instrukcja prawidłowego stosowania produktu Oxis Turbuhaler

Substancja lecznicza zawarta w produkcie Oxis Turbuhaler jest uwalniana z inhalatora w czasie wdechu pacjenta, co oznacza, że podczas wdechu przez ustnik substancja lecznicza dostaje się do dróg oddechowych.

Należy poinformować pacjenta o konieczności wykonywania głębokiego i silnego wdechu przez ustnik w celu przyjęcia całej dawki.

Należy poinformować pacjenta, że nie należy żuć ani gryźć ustnika. Nie wolno używać uszkodzonego inhalatora oraz inhalatora bez ustnika.

Podczas stosowania produktu Oxis Turbuhaler pacjent może nie wyczuwać smaku leku ze względu na jego niewielką ilość w inhalowanej dawce.

Szczegółowa instrukcja dotycząca stosowania jest dołączona do każdego opakowania.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na laktozę podawaną wziewnie (która zawiera niewielkie ilości białek mleka).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Ogólne

Produktu Oxis Turbuhaler nie należy stosować do rozpoczęcia leczenia astmy, ponieważ jest on niewystarczający do tego celu.

Pacjenci z astmą, którzy powinni być leczeni długo działającymi β_2 -mimetykami, powinni jednocześnie otrzymywać leczenie przeciwzapalne optymalnie dobranymi dawkami glikokortykosteroidów. Pacjentom należy zalecić kontynuowanie leczenia przeciwzapalnego po rozpoczęciu stosowania produktu Oxis Turbuhaler, nawet w przypadku złagodzenia objawów. Jeżeli objawy utrzymują się lub konieczne jest zwiększenie dawki β_2 -mimetyku, to znaczy, że proces chorobowy zaostrza się i należy ponownie rozważyć sposób leczenia astmy.

Chociaż produkt Oxis Turbuhaler może być dołączony do leczenia, kiedy stosowanie glikokortykosteroidów wziewnych nie zapewnia odpowiedniej kontroli objawów astmy, to nie należy rozpoczynać stosowania produktu Oxis Turbuhaler u pacjentów podczas ostrego, ciężkiego zaostrzenia astmy lub jeśli nastąpiło znaczne pogorszenie stanu pacjenta podczas istniejącego zaostrzenia. Podczas leczenia produktem Oxis Turbuhaler mogą wystąpić zaostrzenia i poważne działania niepożądane związane z przebiegiem astmy. Należy poinstruować pacjentów rozpoczynających leczenie, aby w przypadku, gdy nie wystąpi opanowanie objawów astmy lub wystąpi pogorszenie, kontynuowali leczenie i skontaktowali się z lekarzem. Kiedy objawy astmy pozostają pod kontrolą można rozważyć stopniowe zmniejszanie dawki produktu Oxis Turbuhaler. Dlatego ważne jest regularne kontrolowanie stanu pacjentów podczas zmniejszania stosowanych dawek. Należy stosować najmniejszą skuteczną dawkę produktu Oxis Turbuhaler.

Nie należy stosować dawek większych niż maksymalna dawka dobową. Nie jest znane długotrwałe bezpieczeństwo stałego stosowania produktu Oxis Turbuhaler w dawkach większych niż 36 μg na dobę u dorosłych z astmą, 18 μg na dobę u dzieci z astmą oraz 18 μg na dobę u pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc.

Konieczność częstego zażywania produktu w celu zapobiegania obturacji dróg oddechowych wywołanej wysiłkiem świadczy o tym, że stosowane leczenie astmy jest niewystarczające. Należy wtedy rozważyć zmianę sposobu leczenia po uprzednim sprawdzeniu, czy pacjent dokładnie wypełnia zalecenia lekarza.

Jeśli pacjent potrzebuje stosowania leku w celu zapobiegania obturacji dróg oddechowych wywołanej wysiłkiem kilka razy w tygodniu, mimo odpowiedniego leczenia (np. glikokortykosteroidami i długo działającymi β_2 -mimetykami), należy rozważyć zmianę sposobu leczenia.

Choroby układu sercowo-naczyniowego i zaburzenia endokrynologiczne

Produkt należy stosować ostrożnie u pacjentów z guzem chromochłonnym nadnercza, tyreotoksykozą, kardiomiopatią przerostową z zawężeniem drogi odpływu, ciężkim nadciśnieniem tętniczym, podzastawkowym zwężeniem aorty nieznanego pochodzenia, tętniakiem oraz u pacjentów z innymi ciężkimi chorobami układu sercowo-naczyniowego, np. chorobą niedokrwinną serca, tachyarytmiami lub ciężką niewydolnością serca.

Wydłużenie odstępu QTc

Pacjenci z wydłużonym odstępem QTc lub zażywający leki wydłużające odstęp QTc powinni być pod obserwacją, ponieważ formoterol może wydłużać odstęp QTc (patrz punkt 4.5).

Pacjenci z cukrzycą

U pacjentów z cukrzycą zaleca się w początkowym okresie leczenia kontrolę stężenia glukozy we krwi, ponieważ β_2 -mimetyki mogą zwiększać jej stężenie.

Hipokaliemia

Podczas stosowania β_2 -mimetyków może wystąpić potencjalnie ciężka hipokaliemia. Szczególną ostrożność zaleca się u pacjentów z ostrą, ciężką astmą, u których ryzyko wystąpienia hipokaliemii jest zwiększone przez hipoksję. Działanie hipokaliemiczne mogą nasilać pochodne ksantynowe, steroidy i leki moczopędne. W takich sytuacjach zaleca się monitorowanie stężenia potasu w surowicy.

Skurcz oskrzeli

Podobnie jak w przypadku innych leków podawanych wziewnie, produkt Oxis Turbuhaler może wywołać paradoksalny skurcz oskrzeli. Jeśli on wystąpi, należy natychmiast przerwać leczenie i wprowadzić terapię alternatywną (patrz punkt 4.8).

Nietolerancja laktozy

Jedna dawka dostarczona produktu Oxis Turbuhaler zawiera 895,5 mikrogramów laktozy jednowodnej. Zwykle nie ma to znaczenia klinicznego u pacjentów 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.

Dzieci

U dzieci w wieku do 6 lat nie należy stosować produktu Oxis Turbuhaler ze względu na niewystarczające dane dotyczące stosowania leku w tej grupie wiekowej.

Nie jest znany wpływ takich czynników, jak podeszły wiek, zaburzenia czynności wątroby oraz nerek, na farmakokinetykę formoterolu. Ponieważ formoterol jest usuwany z organizmu przede wszystkim na drodze metabolizmu, w razie ciężkiej marskości wątroby należy się liczyć ze zwiększeniem jego stężenia w surowicy.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Nie wykonywano badań interakcji produktu Oxis Turbuhaler z innymi lekami.

Stosowanie innych sympatykomimetyków może nasilać działania niepożądane produktu Oxis Turbuhaler.

Stosowane jednocześnie pochodne ksantynowe, steroidy, leki moczopędne i β_2 -mimetyki mogą nasilać działanie hipokaliemiczne. Hipokaliemia może sprzyjać występowaniu zaburzeń rytmu serca u pacjentów leczonych glikozydami naparstnicy.

Jednoczesne stosowanie chinidyny, dyzopiramidu, prokainamidu, fenotiazyny, produktów przeciwhistaminowych (terfenadyny), inhibitorów oksydazy monoaminowej (IMAO), trójpierścieniowych leków przeciwdepresyjnych i formoterolu może wydłużać odstęp QTc i zwiększać ryzyko wystąpienia komorowych zaburzeń rytmu.

Dodatkowo lewodopa, lewotyroksyna, oksytocyna lub alkohol mogą osłabiać tolerancję układu krążenia na β_2 -mimetyki.

Jednoczesne leczenie formoterolem oraz inhibitorami oksydazy monoaminowej lub produktami o podobnych właściwościach, np. furazolidonem, prokarbazyną, może powodować wystąpienie nagłych wzrostów ciśnienia tętniczego.

Podczas znieczulenia ogólnego halogenowymi środkami wziewnymi ryzyko zaburzeń rytmu serca jest większe u pacjentów leczonych formoterolem.

Działanie formoterolu rozszerzające oskrzela może być zwiększone przez jednoczesne stosowanie leków przeciwcholinergicznym.

Produkty blokujące receptory β -adrenergiczne, również w postaci kropli do oczu, mogą zmniejszać lub hamować działanie produktu Oxis Turbuhaler. Produkty blokujące receptory β -adrenergiczne i formoterol można stosować jednocześnie tylko w uzasadnionych przypadkach.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Brak odpowiednich danych dotyczących stosowania formoterolu u kobiet w ciąży. W badaniach na zwierzętach obserwowano zmniejszoną częstość zagnieżdżenia zarodków, zmniejszoną wczesną przeżywalność płodów oraz zmniejszoną masę urodzeniową płodów. Działanie to występowało, gdy stosowano znacząco większe dawki produktu niż stosowane u ludzi. Potencjalne ryzyko stosowania produktu u ludzi nie jest znane. Do czasu uzyskania wystarczających danych dotyczących stosowania klinicznego produktu Oxis Turbuhaler u kobiet w ciąży zaleca się szczególną ostrożność podczas jego stosowania w tej grupie pacjentek, zwłaszcza w pierwszym trymestrze ciąży oraz tuż przed porodem.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy formoterol przenika do mleka matki. Produktu Oxis Turbuhaler nie należy stosować u kobiet karmiących piersią. U szczurów wykrywano niewielkie ilości formoterolu w mleku samicy.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Oxis Turbuhaler nie ma wpływu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Najczęściej występujące działania niepożądane, takie jak drżenia mięśniowe i uczucie kołatania serca, są najczęściej średnio nasilone i ustępują po kilku dniach leczenia.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Działania niepożądane wymienione poniżej zostały sklasyfikowane zgodnie z częstością występowania i klasyfikacją układów i narządów. Częstość występowania została zdefiniowana 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 ($< 1/10\ 000$).

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość występowania	Działania niepożądane
Zaburzenia serca	niezbyt często	tachykardia, uczucie kołatania serca, zaburzenia rytmu serca, np. migotanie przedsionków, częstoskurcz nadkomorowy i skurcze dodatkowe, dławica piersiowa
	bardzo rzadko	wydłużenie odstępu QTc
Zaburzenia żołądka i jelit	często	nudności
Zaburzenia układu immunologicznego	niezbyt często	reakcje nadwrażliwości, np. skurcz oskrzeli, wyprysk,

		pokrzywka, świąd
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	niezbyt często	hipokaliemia, hiperglikemia
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	często	skurcze mięśni
Zaburzenia układu nerwowego	często	bóle głowy*, drżenia mięśni, zawroty głowy
	niezbyt często	zaburzenia smaku
Zaburzenia psychiczne	niezbyt często	zaburzenia snu
	rzadko	pobudzenie, niepokój ruchowy
Zaburzenia naczyniowe	niezbyt często	zmiany ciśnienia tętniczego

*Bóle głowy występowały u 6,5% pacjentów stosujących produkt Oxis i 6,2% pacjentów otrzymujących placebo.

Opis wybranych działań niepożądanych

Podobnie jak w przypadku stosowania innych leków wziewnych, bardzo rzadko może wystąpić paradoksalny skurcz oskrzeli (patrz punkt 4.4).

Podczas leczenia β_2 -mimetykami może wystąpić zwiększenie stężenia insuliny, wolnych kwasów tłuszczowych, glicerolu, związków ketonowych we krwi.

Substancja pomocnicza, laktoza jednowodna, zawiera niewielkie ilości białek mleka. Mogą one 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:

Departament 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 także zgłaszać do podmiotu odpowiedzialnego.

4.9 Przedawkowanie

Objawy

Doświadczenia kliniczne dotyczące leczenia przedawkowania są ograniczone. Przedawkowanie może potencjalnie prowadzić do wystąpienia objawów typowych dla działania β_2 -mimetyków, tj. drżenia mięśni, bólów głowy, kołatania serca. Objawy zgłaszane po pojedynczych przypadkach przedawkowania to tachykardia, hiperglikemia, hipokaliemia, wydłużenie odstępu QTc, zaburzenia rytmu serca, nudności i wymioty. Zaleca się stosowanie leczenia podtrzymującego i objawowego.

Postępowanie po przedawkowaniu

W razie ciężkiego przedawkowania można rozważyć podanie selektywnych β -adrenolityków, z zachowaniem szczególnej ostrożności, gdyż leki te mogą spowodować wystąpienie skurczu oskrzeli. Należy monitorować stężenie potasu w surowicy.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: selektywni agoniści receptorów β_2 -adrenergicznych,
kod ATC: R03A C13

Mechanizm działania i działanie farmakodynamiczne

Formoterol jest selektywnym β_2 -mimetykiem, który powoduje rozluźnienie mięśni gładkich oskrzeli. Formoterol działa rozszerzająco na oskrzela pacjentów z odwracalną obturacją dróg oddechowych. Działanie rozszerzające oskrzela występuje szybko, w ciągu minuty do 3 minut po inhalacji, i utrzymuje się średnio około 12 godzin po podaniu pojedynczej dawki.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Podany wziewnie formoterol wchłania się szybko, a maksymalne stężenie w surowicy występuje około 10 minut po inhalacji. W badaniu farmakokinetycznym po inhalacji z użyciem inhalatora Turbuhaler, średnia depozycja formoterolu w płucach wynosiła 43% dostarczonej dawki (co odpowiadało 32% dawki odmierzonej). Całkowita biodostępność układowa wynosi około 60% dawki dostarczonej.

Dystrybucja i metabolizm

Stopień wiązania z białkami osocza wynosi około 50%. Formoterol jest metabolizowany na drodze bezpośredniej glukuronizacji i O-demetylacji. Nie wykryto enzymu biorącego udział w O-demetylacji.

Wydalenie

Większa część dawki formoterolu jest usuwana z organizmu na drodze metabolizmu. Nie określano całkowitego klirensu osoczowego i objętości dystrybucji formoterolu.

Z moczem jest wydalane 8 do 13% dawki dostarczonej formoterolu w postaci niezmienionej, podanego w inhalacji (co odpowiada 6 do 10% dawki odmierzonej i około 20% dawki podanej dożylnie). Końcowy okres półtrwania formoterolu po podaniu wziewnym wynosi 17 godzin.

Liniowość lub nieliniowość

Istnieje liniowa zależność między podaną dawką a ekspozycją ogólnoustrojową na formoterol.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

W badaniach toksyczności, przeprowadzonych na szczurach i psach, działania formoterolu dotyczyły głównie układu sercowo-naczyniowego. Obserwowano przekrwienie, tachykardię, zaburzenia rytmu serca oraz zmiany w mięśniu sercowym. Są to znane skutki działania dużych dawek β_2 -mimetyków.

W badaniach *in vitro* i *in vivo* nie obserwowano działania genotoksycznego formoterolu. Niewielkie zwiększenie częstości występowania łagodnych mięśniaków macicy obserwowano u szczurów i myszy. Po długiej ekspozycji na duże dawki występują one specyficznym u gryzoni po wszystkich β -mimetykach.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Laktoza jednowodna (zawiera białka mleka).

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

2 lata.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego. Inhalator należy przechowywać ze szczelnie zakręconą pokrywą.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Oxis Turbuhaler jest wielodawkowym, uruchamianym wdechem pacjenta, inhalatorem proszkowym. Elementy inhalatora są wykonane z polietylenu.

W tekturowym pudełku znajduje się jeden inhalator zawierający 60 dawek.

Każdy inhalator jest oznakowany dodatkowo:

„60 DOSES OXIS 4,5 MAN... EXP...LOT...”, tzn. „60 dawek Oxis 4,5... data produkcji..., termin ważności..., numer serii...”

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

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

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

AstraZeneca AB
SE-151 85 Sodertalje,
Szwecja

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

4452

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 07-10-1999

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 07-01-2010

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

25-08-2016

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Oxis Turbuhaler, 9 mikrogramów/dawkę, proszek do inhalacji

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Formoteroli fumaras dihydricus

Jedna dawka dostarczona zawiera 9 mikrogramów formoterolu fumaranu dwuwodnego.

Jedna dawka odmierzona zawiera 12 mikrogramów formoterolu fumaranu dwuwodnego.

Substancje pomocnicze o znanym działaniu:

Laktoza jednowodna w ilości 891 mikrogramów na dawkę dostarczoną. Patrz punkt 4.4.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Proszek do inhalacji.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt Oxis Turbuhaler jest wskazany w leczeniu podtrzymującym, w skojarzeniu z wziwnymi glikokortykosteroidami, objawów obturacji dróg oddechowych i w zapobieganiu objawom wywołanym przez wysiłek u pacjentów z astmą, jeżeli leczenie glikokortykosteroidami nie jest wystarczające.

Produkt Oxis Turbuhaler jest również wskazany w leczeniu objawów obturacji dróg oddechowych u dorosłych pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Konieczność zażywania dodatkowych dawek (inhalacji) produktu Oxis Turbuhaler, oprócz stosowanych w leczeniu podtrzymującym, częściej niż dwa razy w tygodniu świadczy o tym, że stosowane leczenie nie jest wystarczające. Należy wówczas rozważyć zmianę sposobu leczenia.

Produktu Oxis Turbuhaler nie zaleca się do stosowania u dzieci w wieku do 6 lat z powodu niewystarczających danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania i skuteczności produktu w tej grupie wiekowej.

Astma

Produkt Oxis Turbuhaler może być stosowany u pacjentów z astmą raz lub dwa razy na dobę (dawki podtrzymujące) lub doraźnie, w celu zmniejszenia objawów obturacji dróg oddechowych.

Dorośli w wieku powyżej 18 lat

Stosowanie doraźne

1 inhalacja w celu zmniejszenia objawów obturacji dróg oddechowych.

Dawka podtrzymująca

1 inhalacja raz lub dwa razy na dobę. U niektórych pacjentów może być konieczne stosowanie

2 inhalacji raz lub dwa razy na dobę.

Zapobieganie objawom obturacji dróg oddechowych wywołanej wysiłkiem

1 inhalacja przed wysiłkiem.

Maksymalna dobową dawką podtrzymująca produktu nie powinna być większa niż 4 inhalacje, jednak w razie potrzeby dopuszcza się zastosowanie do 6 inhalacji na dobę.

Maksymalna dawka jednorazowa to 3 inhalacje.

Dzieci w wieku 6 lat i starsze

Stosowanie doraźne

1 inhalacja w celu zmniejszenia objawów obturacji dróg oddechowych.

Dawka podtrzymująca

1 inhalacja raz lub dwa razy na dobę.

Zapobieganie objawom obturacji dróg oddechowych wywołanej wysiłkiem

1 inhalacja przed wysiłkiem.

Maksymalna dobową dawką podtrzymująca produktu nie powinna być większa niż 2 inhalacje, jednak w razie potrzeby dopuszcza się zastosowanie do 4 inhalacji na dobę.

Maksymalna dawka jednorazowa to 1 inhalacja.

Przewlekła obturacyjna choroba płuc (POChP)

Dorośli w wieku powyżej 18 lat

Dawka podtrzymująca

1 inhalacja raz lub dwa razy na dobę.

Maksymalna dobową dawką podtrzymująca nie powinna być większa niż 2 inhalacje.

U pacjentów leczonych produktem Oxis Turbuhaler w celu opanowania objawów można w razie potrzeby zastosować dodatkowe dawki (inhalacje) oprócz stosowanych w leczeniu podtrzymującym.

Maksymalna dobową dawką podtrzymująca to 4 inhalacje (łącznie ze stosowanymi stale).

Maksymalna dawka jednorazowa to 2 inhalacje.

Specjalne grupy pacjentów

Nie jest konieczna zmiana dawkowania produktu u pacjentów w podeszłym wieku, pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby lub nerek (patrz punkt 4.4.).

Dzieci

U dzieci w wieku do 6 lat nie należy stosować produktu Oxis Turbuhaler ze względu na niewystarczające dane dotyczące stosowania leku w tej grupie wiekowej.

Uwaga: Dostępny jest także produkt Oxis Turbuhaler w mniejszej dawce (4,5 mikrograma/dawkę).

Sposób podawania

Instrukcja prawidłowego stosowania produktu Oxis Turbuhaler

Substancja lecznicza zawarta w produkcie Oxis Turbuhaler jest uwalniana z inhalatora w czasie wdechu pacjenta, co oznacza, że podczas wdechu przez ustnik substancja lecznicza dostaje się do dróg oddechowych.

Należy poinformować pacjenta o konieczności wykonywania głębokiego i silnego wdechu przez ustnik w celu przyjęcia całej dawki.

Należy poinformować pacjenta, że nie należy żuć ani gryźć ustnika. Nie wolno używać uszkodzonego inhalatora oraz inhalatora bez ustnika.

Podczas stosowania produktu Oxis Turbuhaler pacjent może nie wyczuwać smaku leku ze względu na jego niewielką ilość w inhalowanej dawce.

Szczegółowa instrukcja dotycząca stosowania jest dołączona do każdego opakowania.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na laktozę podawaną wziewnie (która zawiera niewielkie ilości białek mleka).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Ogólne

Produktu Oxis Turbuhaler nie należy stosować do rozpoczęcia leczenia astmy, ponieważ jest on niewystarczający do tego celu.

Pacjenci z astmą, którzy powinni być leczeni długo działającymi β_2 -mimetykami, powinni jednocześnie otrzymywać leczenie przeciwzapalne optymalnie dobranymi dawkami glikokortykosteroidów. Pacjentom należy zalecić kontynuowanie leczenia przeciwzapalnego po rozpoczęciu stosowania produktu Oxis Turbuhaler, nawet w przypadku złagodzenia objawów. Jeżeli objawy utrzymują się lub konieczne jest zwiększenie dawki β_2 -mimetyku, to znaczy, że proces chorobowy zaostrza się i należy ponownie rozważyć sposób leczenia astmy.

Chociaż produkt Oxis Turbuhaler może być dołączony do leczenia, kiedy stosowanie glikokortykosteroidów wziewnych nie zapewnia odpowiedniej kontroli objawów astmy, to nie należy rozpoczynać stosowania produktu Oxis Turbuhaler u pacjentów podczas ostrego, ciężkiego zaostrzenia astmy lub jeśli nastąpiło znaczne pogorszenie stanu pacjenta podczas istniejącego zaostrzenia. Podczas leczenia produktem Oxis Turbuhaler mogą wystąpić zaostrzenia i poważne działania niepożądane związane z przebiegiem astmy. Należy poinstruować pacjentów rozpoczynających leczenie, aby w przypadku, gdy nie wystąpi opanowanie objawów astmy lub wystąpi pogorszenie, kontynuowali leczenie i skontaktowali się z lekarzem. Kiedy objawy astmy pozostają pod kontrolą można rozważyć stopniowe zmniejszanie dawki produktu Oxis Turbuhaler. Dlatego ważne jest regularne kontrolowanie stanu pacjentów podczas zmniejszania stosowanych dawek. Należy stosować najmniejszą skuteczną dawkę produktu Oxis Turbuhaler.

Nie należy stosować dawek większych niż maksymalna dawka dobową. Nie jest znane długotrwałe bezpieczeństwo stałego stosowania produktu Oxis Turbuhaler w dawkach większych niż 36 μg na dobę u dorosłych z astmą, 18 μg na dobę u dzieci z astmą oraz 18 μg na dobę u pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc.

Konieczność częstego zażywania produktu w celu zapobiegania obturacji dróg oddechowych wywołanej wysiłkiem świadczy o tym, że stosowane leczenie astmy jest niewystarczające. Należy wtedy rozważyć zmianę sposobu leczenia po uprzednim sprawdzeniu, czy pacjent dokładnie wypełnia zalecenia lekarza.

Jeśli pacjent potrzebuje stosowania leku w celu zapobiegania obturacji dróg oddechowych wywołanej wysiłkiem kilka razy w tygodniu, mimo odpowiedniego leczenia (np. glikokortykosteroidami i długo działającymi β_2 -mimetykami), należy rozważyć zmianę sposobu leczenia.

Choroby układu sercowo-naczyniowego i zaburzenia endokrynologiczne

Produkt należy stosować ostrożnie u pacjentów z guzem chromochłonnym nadnercza, tyreotoksykozą, kardiomiopatią przerostową z zawężeniem drogi odpływu, ciężkim nadciśnieniem tętniczym, podzastawkowym zwężeniem aorty nieznanego pochodzenia, tętniakiem oraz u pacjentów z innymi ciężkimi chorobami układu sercowo-naczyniowego, np. chorobą niedokrwienną serca, tachyarytmiami lub ciężką niewydolnością serca.

Wydłużenie odstępu QTc

Pacjenci z wydłużonym odstępem QTc lub zażywający leki wydłużające odstęp QTc powinni być pod obserwacją, ponieważ formoterol może wydłużać odstęp QTc (patrz punkt 4.5).

Pacjenci z cukrzycą

U pacjentów z cukrzycą zaleca się w początkowym okresie leczenia kontrolę stężenia glukozy we krwi, ponieważ β_2 -mimetyki mogą zwiększać jej stężenie.

Hipokaliemia

Podczas stosowania β_2 -mimetyków może wystąpić potencjalnie ciężka hipokaliemia. Szczególną ostrożność zaleca się u pacjentów z ostrą, ciężką astmą, u których ryzyko wystąpienia hipokaliemii jest zwiększone przez hipoksję. Działanie hipokaliemiczne mogą nasilać pochodne ksantynowe, steroidy i leki moczopędne. W takich sytuacjach zaleca się monitorowanie stężenia potasu w surowicy.

Skurcz oskrzeli

Podobnie jak w przypadku innych leków podawanych wziewnie, produkt Oxis Turbuhaler może wywołać paradoksalny skurcz oskrzeli. Jeśli on wystąpi, należy natychmiast przerwać leczenie i wprowadzić terapię alternatywną (patrz punkt 4.8).

Nietolerancja laktozy

Jedna dawka dostarczona produktu Oxis Turbuhaler zawiera 891 mikrogramów laktozy jednowodnej. Zwykle nie ma to znaczenia klinicznego u pacjentów 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.

Dzieci

U dzieci w wieku do 6 lat nie należy stosować produktu Oxis Turbuhaler ze względu na niewystarczające dane dotyczące stosowania leku w tej grupie wiekowej.

Nie jest znany wpływ takich czynników, jak podeszły wiek, zaburzenia czynności wątroby oraz nerek, na farmakokinetykę formoterolu. Ponieważ formoterol jest usuwany z organizmu przede wszystkim na drodze metabolizmu, w razie ciężkiej marskości wątroby należy się liczyć ze zwiększeniem jego stężenia w surowicy.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Nie wykonywano badań interakcji produktu Oxis Turbuhaler z innymi lekami.

Stosowanie innych sympatykomimetyków może nasilać działania niepożądane produktu Oxis Turbuhaler.

Stosowane jednocześnie pochodne ksantynowe, steroidy, leki moczopędne i β_2 -mimetyki mogą nasilać działanie hipokaliemiczne. Hipokaliemia może sprzyjać występowaniu zaburzeń rytmu serca u pacjentów leczonych glikozydami naparstnicy.

Jednoczesne stosowanie chinidyny, dyzopiramidu, prokainamidu, fenotiazyny, produktów przeciwhistaminowych (terfenadyny), inhibitorów oksydazy monoaminowej (IMAO), trójpierścieniowych leków przeciwdepresyjnych i formoterolu może wydłużać odstępn QTc i zwiększać ryzyko wystąpienia komorowych zaburzeń rytmu.

Dodatkowo lewodopa, lewotyroksyna, oksytocyna lub alkohol mogą osłabiać tolerancję układu krążenia na β_2 -mimetyki.

Jednoczesne leczenie formoterolem oraz inhibitorami oksydazy monoaminowej lub produktami o podobnych właściwościach, np. furazolidonem, prokarbazyną, może powodować wystąpienie nagłych wzrostów ciśnienia tętniczego.

Podczas znieczulenia ogólnego halogenowymi środkami wziewnymi ryzyko zaburzeń rytmu serca jest większe u pacjentów leczonych formoterolem.

Działanie formoterolu rozszerzające oskrzela może być zwiększone przez jednoczesne stosowanie leków przeciwocholinergicznych.

Produkty blokujące receptory β -adrenergiczne, również w postaci kropli do oczu, mogą zmniejszać lub hamować działanie produktu Oxis Turbuhaler. Produkty blokujące receptory β -adrenergiczne i formoterol można stosować jednocześnie tylko w uzasadnionych przypadkach.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Brak odpowiednich danych dotyczących stosowania formoterolu u kobiet w ciąży. W badaniach na zwierzętach obserwowano zmniejszoną częstość zagnieżdżenia zarodków, zmniejszoną wczesną przeżywalność płodów oraz zmniejszoną masę urodzeniową płodów. Działanie to występowało, gdy stosowano znacząco większe dawki produktu niż stosowane u ludzi. Potencjalne ryzyko stosowania produktu u ludzi nie jest znane. Do czasu uzyskania wystarczających danych dotyczących stosowania klinicznego produktu Oxis Turbuhaler u kobiet w ciąży zaleca się szczególną ostrożność podczas jego stosowania w tej grupie pacjentek, zwłaszcza w pierwszym trymestrze ciąży oraz tuż przed porodem.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy formoterol przenika do mleka matki. Produktu Oxis Turbuhaler nie należy stosować u kobiet karmiących piersią. U szczurów wykrywano niewielkie ilości formoterolu w mleku samicy.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Oxis Turbuhaler nie ma wpływu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Najczęściej występujące działania niepożądane, takie jak drżenia mięśniowe i uczucie kołatania serca, są najczęściej średnio nasilone i ustępują po kilku dniach leczenia.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Działania niepożądane wymienione poniżej zostały sklasyfikowane zgodnie z częstością występowania i klasyfikacją układów i narządów. Częstość występowania została zdefiniowana 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 ($< 1/10\ 000$).

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość występowania	Działania niepożądane
Zaburzenia serca	niezbyt często	tachykardia, uczucie kołatania serca, zaburzenia rytmu serca, np. migotanie przedsionków, częstoskurcz nadkomorowy i skurcze dodatkowe, dławica piersiowa
	bardzo rzadko	wydłużenie odstępu QTc
Zaburzenia żołądka i jelit	często	nudności
Zaburzenia układu immunologicznego	niezbyt często	reakcje nadwrażliwości, np. skurcz oskrzeli, wyprysk, pokrzywka, świąd
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	niezbyt często	hipokaliemia, hiperglikemia
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	często	skurcze mięśni
Zaburzenia układu nerwowego	często	bóle głowy*, drżenia mięśni, zawroty głowy

	niezbyt często	zaburzenia smaku
Zaburzenia psychiczne	niezbyt często	zaburzenia snu
	rzadko	pobudzenie, niepokój ruchowy
Zaburzenia naczyniowe	niezbyt często	zmiany ciśnienia tętniczego

*Bóle głowy występowały u 6,5% pacjentów stosujących produkt Oxis i 6,2% pacjentów otrzymujących placebo.

Opis wybranych działań niepożądanych

Podobnie jak w przypadku stosowania innych leków wziewnych, bardzo rzadko może wystąpić paradoksalny skurcz oskrzeli (patrz punkt 4.4).

Podczas leczenia β_2 -mimetykami może wystąpić zwiększenie stężenia insuliny, wolnych kwasów tłuszczowych, glicerolu, związków ketonowych we krwi.

Substancja pomocnicza, laktoza jednowodna, zawiera niewielkie ilości białek mleka. Mogą one 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:

Departament 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 także zgłaszać do podmiotu odpowiedzialnego.

4.9 Przedawkowanie

Objawy

Doświadczenia kliniczne dotyczące leczenia przedawkowania są ograniczone. Przedawkowanie może potencjalnie prowadzić do wystąpienia objawów typowych dla działania β_2 -mimetyków, tj. drżenia mięśni, bólów głowy, kołatania serca. Objawy zgłaszane po pojedynczych przypadkach przedawkowania to tachykardia, hiperglikemia, hipokaliemia, wydłużenie odstępu QTc, zaburzenia rytmu serca, nudności i wymioty. Zaleca się stosowanie leczenia podtrzymującego i objawowego.

Postępowanie po przedawkowaniu

W razie ciężkiego przedawkowania można rozważyć podanie selektywnych β -adrenolityków, z zachowaniem szczególnej ostrożności, gdyż leki te mogą spowodować wystąpienie skurczu oskrzeli. Należy monitorować stężenie potasu w surowicy.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: selektywni agoniści receptorów β_2 -adrenergicznych, kod ATC: R03A C13

Mechanizm działania i działanie farmakodynamiczne

Formoterol jest selektywnym β_2 -mimetykiem, który powoduje rozluźnienie mięśni gładkich oskrzeli. Formoterol działa rozszerzająco na oskrzela pacjentów z odwracalną obturacją dróg oddechowych. Działanie rozszerzające oskrzela występuje szybko, w ciągu minuty do 3 minut po inhalacji, i utrzymuje się średnio około 12 godzin po podaniu pojedynczej dawki.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Podany wziewnie formoterol wchłania się szybko, a maksymalne stężenie w surowicy występuje około 10 minut po inhalacji.

W badaniu farmakokinetycznym po inhalacji z użyciem inhalatora Turbuhaler, średnia depozycja formoterolu w płucach wynosiła 43% dostarczonej dawki (co odpowiadało 32% dawki odmierzonej). Całkowita biodostępność układowa wynosi około 60% dawki dostarczonej.

Dystrybucja i metabolizm

Stopień wiązania z białkami osocza wynosi około 50%. Formoterol jest metabolizowany na drodze bezpośredniej glukuronizacji i O-demetylacji. Nie wykryto enzymu biorącego udział w O-demetylacji.

Wydalenie

Większa część dawki formoterolu jest usuwana z organizmu na drodze metabolizmu. Nie określano całkowitego klirensu osoczowego i objętości dystrybucji formoterolu.

Z moczem jest wydalone 8 do 13% dawki dostarczonej formoterolu w postaci niezmienionej, podanego w inhalacji (co odpowiada 6 do 10% dawki odmierzonej i około 20% dawki podanej dożylnie).

Końcowy okres półtrwania formoterolu po podaniu wziewnym wynosi 17 godzin.

Liniowość lub nieliniowość

Istnieje liniowa zależność między podaną dawką a ekspozycją ogólnoustrojową na formoterol.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

W badaniach toksyczności, przeprowadzonych na szczurach i psach, działania formoterolu dotyczyły głównie układu sercowo-naczyniowego. Obserwowano przekrwienie, tachykardię, zaburzenia rytmu serca oraz zmiany w mięśniu sercowym. Są to znane skutki działania dużych dawek β_2 -mimetyków.

W badaniach *in vitro* i *in vivo* nie obserwowano działania genotoksycznego formoterolu. Niewielkie zwiększenie częstości występowania łagodnych mięśniaków macicy obserwowano u szczurów i myszy. Po długiej ekspozycji na duże dawki występują one specyficznym u gryzoni po wszystkich β -mimetykach.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Laktoza jednowodna (zawiera białka mleka).

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

2 lata.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

Inhalator należy przechowywać ze szczelnie zakręconą pokrywą.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Oxis Turbuhaler jest wielodawkowym, uruchamianym wdechem pacjenta, inhalatorem proszkowym. Elementy inhalatora są wykonane z polietylenu.

W tekturowym pudełku znajduje się jeden inhalator zawierający 60 dawek.

Każdy inhalator jest oznakowany dodatkowo:

„60 DOSES OXIS 9 MAN... EXP...LOT...”, tzn. „60 dawek Oxis 9... data produkcji..., termin ważności..., numer serii...”

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

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

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

AstraZeneca AB
SE-151 85 Sodertalje,
Szwecja

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

4453

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 07-10-1999

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 07-01-2010

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

25-08-2016

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Pulmicort, 0,125 mg/ml, zawiesina do nebulizacji
Pulmicort, 0,250 mg/ml, zawiesina do nebulizacji
Pulmicort, 0,500 mg/ml, zawiesina do nebulizacji

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Budesonidum

1 ml zawiesiny zawiera: odpowiednio 0,125 mg, 0,250 mg lub 0,500 mg budesonidu zmikronizowanego.

1 pojemnik plastikowy zawiera odpowiednio 0,25 mg, 0,50 mg lub 1 mg budesonidu w 2 ml zawiesiny.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Zawiesina do nebulizacji.

Zawiesina o zabarwieniu od białego do prawie białego w plastikowym pojemniku jednostkowym.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt Pulmicort w postaci zawiesiny do nebulizacji jest wskazany:

- u pacjentów z astmą oskrzelową, u których konieczne jest długotrwałe podawanie glikokortykosteroidów w celu kontrolowania procesu zapalnego toczącego się w układzie oddechowym,
- u pacjentów z zespołem krupy – ostrym zapaleniem krtani, tchawicy i oskrzeli – niezależnie od etiologii, wiążącym się z istotnym zwężeniem górnych dróg oddechowych, dusznością lub „szczekającym” kaszlem i prowadzącym do zaburzeń oddychania.
- w leczeniu zaostrzenia przewlekłej obturacyjnej choroby płuc (POChP), w przypadku gdy stosowanie budesonidu w postaci zawiesiny do nebulizacji jest uzasadnione.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Astma

Dawkowanie produktu Pulmicort należy ustalać indywidualnie. Jeżeli zalecana dawka dobową leku wynosi do 1 mg, produkt Pulmicort można stosować raz na dobę.

Produkt Pulmicort można stosować raz na dobę u pacjentów nie leczonych dotychczas glikokortykosteroidami oraz u pacjentów z dobrze kontrolowanymi objawami choroby za pomocą wziewnych glikokortykosteroidów. Produkt Pulmicort stosowany raz na dobę można podawać rano lub wieczorem. Jeżeli nastąpi zaostrzenie objawów choroby, należy zwiększyć dawkę dobową produktu. Podczas stosowania dawki dobowej większej niż 1 mg, produkt należy podawać dwa razy na dobę.

Zalecana dawka początkowa

Dzieci od 6. miesiąca życia: całkowita dawka dobową wynosi od 0,25 mg do 0,5 mg. U dzieci, które zażywają doustnie glikokortykosteroidy, można w razie konieczności zwiększyć dawkę dobową do 1 mg.

U małych dzieci, które nie mogą wdychać produktu przez ustnik, produkt powinien być podawany przez maskę twarzową.

Dorośli, w tym osoby w podeszłym wieku: całkowita dawka dobową wynosi od 1 mg do 2 mg.

Dawka podtrzymująca

Zaleca się stosowanie najmniejszej skutecznej dawki podtrzymującej.

Dzieci od 6. miesiąca życia: całkowita dawka dobową wynosi od 0,25 mg do 2 mg.

Dorośli, w tym osoby w podeszłym wieku: całkowita dawka dobową wynosi od 0,5 mg do 4 mg.

Jeżeli objawy są bardzo nasilone, dawkę leku można zwiększyć.

Poprawa stanu klinicznego po zastosowaniu produktu Pulmicort może nastąpić w ciągu kilku godzin od rozpoczęcia leczenia. Pełne działanie lecznicze uzyskuje się po kilku tygodniach od rozpoczęcia leczenia.

Produkt Pulmicort jest przeznaczony do długotrwałego leczenia, natomiast nie zapewnia szybkiego łagodzenia objawów ostrych napadów astmy oskrzelowej, w których jest wskazane podanie krótko działających leków rozszerzających oskrzela.

U pacjentów, którym trzeba zwiększyć dawkę glikokortykosteroidów w celu poprawy skuteczności leczenia, zwykle zaleca się raczej zwiększenie dawki produktu Pulmicort niż włączenie glikokortykosteroidów doustnych - z powodu mniejszego ryzyka ogólnoustrojowych działań niepożądanych.

Pacjenci leczeni doustnymi glikokortykosteroidami

Po uzyskaniu właściwej kontroli astmy, stosowanie produktu Pulmicort pozwala na zastąpienie lub znaczące zmniejszenie dawki doustnych glikokortykosteroidów. Podczas zmiany leczenia z doustnych glikokortykosteroidów na leczenie produktem Pulmicort pacjent powinien być w stanie stabilnym. Zaleca się stosowanie przez 10 dni dużych dawek produktu Pulmicort w skojarzeniu z wcześniej stosowanym glikokortykosteroidem doustnym w niezminionej dawce.

Następnie dawka doustnego glikokortykosteroidu powinna być stopniowo zmniejszana (np. mniej więcej o 2,5 mg prednizolonu lub równoważną dawkę innego glikokortykosteroidu na miesiąc) do najmniejszej dawki zapewniającej kontrolę objawów choroby. Często stosowanie doustnych glikokortykosteroidów można zastąpić całkowicie produktem Pulmicort. Dalsze informacje dotyczące przerwania stosowania glikokortykosteroidów, patrz punkt 4.4.

Budezonid w postaci zawiesiny do nebulizacji podany pacjentowi jest dostarczany do płuc podczas wykonywania wdechu. Bardzo ważne jest, aby pacjent wykonywał spokojne, równomierne wdechy przez ustnik nebulizatora lub maskę twarzową.

Zespół krup

Zwykle stosowana dawka u niemowląt i dzieci z zespołem krup to 2 mg budezonidu podane w postaci nebulizacji. Można podać tę dawkę w całości lub podzielić ją na dwie i podać dwie dawki po 1 mg w odstępie 30 minut. Ten sposób dawkowania może być powtarzany co 12 godzin, maksymalnie do 36 godzin lub do uzyskania poprawy stanu klinicznego.

Zaostrzenia POChP

Na podstawie ograniczonych danych z badań klinicznych zalecana dawka produktu Pulmicort, zawiesina do nebulizacji wynosi od 4 do 8 mg na dobę, podzielona na 2 do 4 podań. Leczenie należy prowadzić aż do uzyskania poprawy stanu klinicznego, przy czym nie zaleca się leczenia dłuższego niż przez 10 dni.

Pacjenci z niewydolnością nerek lub wątroby

Nie ma danych dotyczących stosowania produktu Pulmicort u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek lub wątroby. Budezonid jest metabolizowany głównie w wątrobie, dlatego u pacjentów z ciężką marskością wątroby może dojść do zwiększenia jego stężenia w surowicy.

Nie ma konieczności dostosowania dawkowania produktu Pulmicort u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek.

Sposób dawkowania

Produkt Pulmicort zawiesina do inhalacji należy stosować za pomocą nebulizatora wyposażonego w ustnik lub maskę twarzową.

W celu zminimalizowania ryzyka wystąpienia zakażeń grzybiczych w obrębie jamy ustnej i gardła, pacjent powinien wypłukać jamę ustną wodą po każdorazowym zastosowaniu inhalatora.

Należy również poinformować pacjenta o konieczności umycia skóry twarzy wodą po zastosowaniu nebulizatora z maską twarzową, aby zapobiec podrażnieniu skóry twarzy.

Nie należy stosować nebulizatorów ultradźwiękowych, ponieważ nie dostarczają pacjentowi wystarczającej dawki budezonidu.

Zestaw do nebulizacji (nebulizator i kompresor) powinien wytwarzać większość kropli o średnicy od 3 do 5 µm.

Dawka budezonidu dostarczonego pacjentowi wynosi od 11 do 22% dawki znajdującej się w nebulizatorze i zależy od:

- czasu nebulizacji
- objętości komory
- właściwości technicznych kompresora i nebulizatora (zestawu do nebulizacji)
- objętości oddechowej pacjenta
- stosowania ustnika lub maski twarzowej.

W celu dostarczenia maksymalnej dawki budezonidu należy zapewnić odpowiedni przepływ przez nebulizator (5 do 8 l/min). Objętość komory powinna wynosić 2 do 4 ml.

U małych dzieci należy używać dobrze dopasowanej maski twarzowej w celu dostarczenia jak największej ilości budezonidu.

Pojemnik plastikowy zawierający produkt należy ostrożnie wstrząsnąć przed otwarciem.

Komora nebulizatora musi być umyta po każdym użyciu. Komorę i maskę należy myć ciepłą wodą z dodatkiem delikatnego detergentu. Następnie starannie opłukać wodą i osuszyć przez podłączenie do kompresora. Przed użyciem nebulizatora należy zapoznać się z instrukcją producenta dotyczącą obsługi nebulizatora.

Produkt Pulmicort może być mieszany z 0,9% roztworem chlorku sodu oraz z roztworami terbutaliny, salbutamolu, fenoterolu, acetylocysteiny, kromoglikanu sodowego lub ipratropium. Sporządzona mieszanina powinna być zużyta w ciągu 30 minut.

Zawiesina znajdująca się w plastikowym pojemniku może być dzielona w celu uzyskania odpowiedniej dawki substancji czynnej.

Pojemniki plastikowe, stanowiące opakowania jednostkowe, są oznakowane poziomą linią (Pulmicort 0,25 mg/ml i 0,5 mg/ml). Po odwróceniu linia ta oznacza objętość 1 ml. Jeśli ma być użyty tylko 1 ml, należy usunąć płyn znajdujący się nad linią wskaźnikową.

Otwarty pojemnik plastikowy należy przechowywać w folii ochronnej bez dostępu światła. Zawartość otwartego pojemnika należy zużyć w ciągu 12 godzin.

Dawka (mg)	Objętość produktu Pulmicort, zawiesina do nebulizacji		
	0,125 mg/ml	0,250 mg/ml	0,500 mg/ml
0,25	2 ml	1 ml*	-
0,5	4 ml	2 ml	-
0,75	-	3 ml	-
1,0	-	4 ml	2 ml
1,5	-		3 ml

2,0	-	4 ml
-----	---	------

*Należy rozcieńczyć do 2 ml 0,9% roztworem chlorku sodu lub innym zalecanym płynem, patrz punkt 6.6.

4.3 Przeciwwskazania

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

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Budezonid nie jest wskazany w szybkim łagodzeniu objawów w ostrych napadach astmy, w których wymagane jest zastosowanie krótko działających leków rozszerzających oskrzela w postaci inhalacji. Podczas stosowania wziewnych glikokortykosteroidów wystąpić mogą zakażenia grzybicze w obrębie jamy ustnej. W przypadku takiego zakażenia może być konieczne zastosowanie odpowiedniego leczenia przeciwgrzybiczego, a u niektórych pacjentów przerwanie stosowania glikokortykosteroidów wziewnych (patrz punkt 4.2).

Należy unikać jednoczesnego stosowania budezonidu z ketokonazolem, inhibitorami proteazy HIV lub innymi, silnymi inhibitorami izoenzymu CYP 3A4. Jeśli jest to niemożliwe, przerwa między podaniem tych produktów i budezonidu powinna być jak najdłuższa (patrz punkt 4.5.).

Należy zachować szczególną ostrożność podczas zmiany leczenia z doustnych glikokortykosteroidów na leczenie produktami wziewnymi. W tym okresie istnieje ryzyko wystąpienia przemijającej niewydolności kory nadnerczy.

Pacjenci, u których było konieczne doraźne leczenie dużymi dawkami glikokortykosteroidów lub długotrwałe leczenie największymi zalecanymi dawkami wziewnych glikokortykosteroidów, również należą do grupy zwiększonego ryzyka wystąpienia niewydolności kory nadnerczy, kiedy są narażeni na ciężkie sytuacje stresowe. Należy rozważyć zwiększenie dawki glikokortykosteroidów doustnych przed przewidywanym narażeniem na ciężki stres oraz przed planowanymi zabiegami chirurgicznymi. W okresie zmniejszania dawek glikokortykosteroidów niektórzy pacjenci odczuwają niespecyficzne dolegliwości, np. bóle mięśni i stawów. Wystąpienie takich objawów, jak zmęczenie, bóle głowy, nudności, wymioty lub inne podobne objawy, może wskazywać na niewystarczającą aktywność glikokortykosteroidową. W takich przypadkach może być konieczne okresowe zwiększenie dawki doustnych glikokortykosteroidów.

Zastąpienie glikokortykosteroidów o działaniu ogólnym leczeniem steroidami podawanymi wziewnie może spowodować wystąpienie reakcji alergicznych, na przykład wodnistego wycieku z nosa lub wyprysku, które były wcześniej tłumione przez lek stosowany ogólnie. Takie reakcje alergiczne należy leczyć objawowo lekami przeciwhistaminowymi i (lub) lekami o działaniu miejscowym.

Objawy ogólnoustrojowe mogą wystąpić podczas stosowania wziewnych glikokortykosteroidów, szczególnie, gdy są one stosowane długotrwałe w dużych dawkach. Prawdopodobieństwo wystąpienia tych objawów po zastosowaniu wziewnych glikokortykosteroidów jest znacznie mniejsze niż po zastosowaniu glikokortykosteroidów doustnych.

Do możliwych objawów ogólnoustrojowych zalicza się: zespół Cushinga, objawy zbliżone do zespołu Cushinga, zahamowanie czynności nadnerczy, spowolnienie wzrostu u dzieci i młodzieży, zmniejszenie gęstości mineralnej kości, zaćmę, jaskrę oraz objawy psychiczne i zaburzenia zachowania, w tym nadmierną aktywność psychoruchową, zaburzenia snu, niepokój, depresję i agresję, szczególnie u dzieci (patrz punkt 4.8). Należy stosować najmniejszą skuteczną dawkę wziewnych glikokortykosteroidów, umożliwiającą właściwą kontrolę astmy.

Szczególną uwagę należy zachować u pacjentów z czynną lub nieaktywną gruźlicą płuc oraz u pacjentów z grzybiczymi lub wirusowymi zakażeniami dróg oddechowych.

Podobnie jak w przypadku innych produktów wziewnych, bezpośrednio po zastosowaniu produktu Pulmicort może wystąpić paradoksalny skurcz oskrzeli z natychmiastowym świzzczeniem po

zastosowaniu dawki. Jeśli wystąpią takie objawy, należy natychmiast przerwać stosowanie wziewnego budesonidu, ocenić stan pacjenta i wprowadzić terapię alternatywną, jeśli konieczne.

Pacjenci powinni być poinformowani o konieczności zgłoszenia się do lekarza, jeżeli objawy choroby nie ustępują mimo systematycznego stosowania zalecanych dawek.

W razie zaostrzenia objawów należy zastosować dodatkowe leczenie glikokortykosteroidami doustnymi przez krótki czas.

Zaburzenia czynności wątroby mogą wpływać na wydalanie glikokortykosteroidów, powodując zmniejszenie szybkości eliminacji i zwiększenie ekspozycji ogólnoustrojowej. Należy ostrzec pacjenta o możliwym wystąpieniu ogólnoustrojowych działań niepożądanych.

Wpływ na wzrost

Zaleca się systematyczną kontrolę wzrostu dzieci, które długotrwale przyjmują glikokortykosteroidy wziewne. Jeśli wzrost jest spowolniony, należy zweryfikować sposób leczenia zmniejszając stosowaną dawkę glikokortykosteroidów wziewnych. Przed podjęciem decyzji o rozpoczęciu leczenia należy dokładnie rozważyć korzyści wynikające ze stosowania glikokortykosteroidu i ryzyko związane ze spowolnieniem wzrostu. Ponadto wskazana jest konsultacja z lekarzem specjalizującym się w chorobach układu oddechowego u dzieci.

Zapalenie płuc u pacjentów z POChP

U pacjentów z POChP otrzymujących wziewne kortykosteroidy zaobserwowano zwiększenie częstości występowania zapalenia płuc, w tym zapalenia płuc wymagającego hospitalizacji. Istnieją pewne dowody na zwiększone ryzyko wystąpienia zapalenia płuc wraz ze zwiększeniem dawki steroidów, ale nie zostało to jednoznacznie wykazane we wszystkich badaniach.

Nie ma jednoznacznych dowodów klinicznych na różnice między produktami zawierającymi wziewne kortykosteroidy, dotyczące stopnia ryzyka występowania zapalenia płuc.

Lekarze powinni szczególnie wnikliwie obserwować pacjentów z POChP, czy nie rozwija się u nich zapalenie płuc, ponieważ kliniczne objawy takich zakażeń oraz zaostrzenia POChP często się nakładają.

Do czynników ryzyka zapalenia płuc u pacjentów z POChP należą aktualne palenie tytoniu, starszy wiek, niski wskaźnik masy ciała (BMI) i ciężka postać POChP.

Zaburzenia widzenia

Zaburzenie widzenia może wystąpić w wyniku ogólnoustrojowego i miejscowego stosowania kortykosteroidów. Jeżeli u pacjenta wystąpią takie objawy, jak nieostre widzenie lub inne zaburzenia widzenia, należy rozważyć skierowanie go do okulisty w celu ustalenia możliwych przyczyn, do których może należeć zaćma, jaskra lub rzadkie choroby, takie jak centralna chorioretinopatia surowicza (CSCR), którą notowano po ogólnoustrojowym i miejscowym stosowaniu kortykosteroidów.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Metabolizm budesonidu przebiega głównie z udziałem CYP3A4. Inhibitory tego enzymu, np. ketokonazol i itrakonazol, mogą kilkakrotnie zwiększać ogólnoustrojową ekspozycję budesonidu, patrz punkt 4.4. Ze względu na brak danych umożliwiających dostosowanie dawkowania, należy unikać terapii skojarzonej. Jeśli jednoczesne stosowanie takich leków z budesonidem jest konieczne, przerwa między stosowaniem dawek poszczególnych leków powinna być jak najdłuższa, a dodatkowo należy rozważyć zmniejszenie dawki budesonidu.

Ograniczone dane dotyczące tej interakcji w przypadku zastosowania dużych dawek wziewnego budesonidu wskazują na znaczne zwiększenie stężenia budesonidu w osoczu (około czterokrotne), jeśli itrakonazol w dawce 200 mg raz na dobę stosowany jest jednocześnie z wziewnym budesonidem (pojedyncza dawka wynosząca 1000 µg).

U kobiet stosujących jednocześnie estrogeny lub steroidowe środki antykoncepcyjne obserwowano zwiększone stężenie w osoczu i nasilone działanie glikokortykosteroidów, ale nie obserwowano żadnych działań podczas jednoczesnego stosowania budezonidu i doustnych środków antykoncepcyjnych w małych dawkach.

Ponieważ czynność kory nadnerczy może być zahamowana, test stymulacji ACTH służący do diagnozy niewydolności przysadki mózgowej może dawać błędne wyniki (małe wartości).

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Większość wyników prospektywnych badań epidemiologicznych oraz dane uzyskane po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu na świecie nie wykazują zwiększonego ryzyka występowania działań niepożądanych u płodu i noworodka, jeśli wziewny budezonid był stosowany podczas ciąży. Ważne jest zarówno dla płodu, jak i matki, aby zapewnić odpowiednie leczenie astmy podczas ciąży. Podobnie jak w przypadku innych leków stosowanych w ciąży należy rozważyć korzyści ze stosowania budezonidu dla matki oraz ryzyko dla płodu.

Karmienie piersią

Budezonid przenika do mleka kobiet karmiących piersią. Jednakże, podczas stosowania dawek terapeutycznych budezonidu, nie przewiduje się jakiegokolwiek wpływu takiego leczenia na dziecko karmione piersią. Budezonid może być stosowany przez kobiety karmiące piersią.

Leczenie podtrzymujące budezonidem w postaci inhalacji (200 lub 400 µg dwa razy na dobę) u kobiet z astmą karmiących piersią powodowało nieistotną ogólnoustrojową ekspozycją na działanie budezonidu u dzieci karmionych piersią.

W badaniu farmakokinetycznym, szacowana dobową dawką u niemowląt stanowiła 0,3% dobowej dawki u matki, w przypadku obydwu stosowanych dawkach, a średnie stężenie w osoczu u niemowląt szacowano jako 1/600 stężenia obserwowanego w osoczu matki, przy całkowitej doustnej biodostępności u niemowląt. Stężenie budezonidu w osoczu u niemowląt było poniżej limitu oznaczalności.

Na podstawie danych dotyczących budezonidu stosowanego wziewnie oraz faktu, że wykazuje on liniową farmakokinetykę podczas stosowania dawek terapeutycznych w zalecanych odstępach między nimi, zarówno podczas podawania donosowego, wziewnego, doustnego czy doodbytniczego, przewiduje się, że ekspozycja dzieci karmionych piersią na działanie budezonidu stosowanego w dawkach terapeutycznych jest mała.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Produkt Pulmicort nie ma wpływu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Poniższe definicje odnoszą się do częstości występowania działań niepożądanych.

Częstość występowania zdefiniowana jest 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 ($< 1/10\ 000$), nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość występowania	Działanie niepożądane
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Często	Zakażenia grzybicze jamy ustnej i gardła

		Zapalenie płuc (u pacjentów z POChP)
Zaburzenia układu immunologicznego	Rzadko	Natychmiastowe i opóźnione reakcje nadwrażliwości*, w tym wysypka, kontaktowe zapalenie skóry, pokrzywka, obrzęk naczynioruchowy, reakcje anafilaktyczne
Zaburzenia endokrynologiczne	Rzadko	Objawy przedmiotowe i podmiotowe ogólnoustrojowego działania glikokortykosteroidów, w tym zahamowanie czynności kory nadnerczy i spowolnienie wzrostu**
Zaburzenia oka	Niezbyt często	Zaćma Nieostre widzenie (patrz także punkt 4.4)
	Nieznana	Jaskra
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Niezbyt często	Skurcze mięśni, drżenia mięśni
Zaburzenia psychiczne	Niezbyt często	Niepokój Depresja
	Rzadko	Nerwowość Zmiany zachowania (głównie u dzieci)
	Nieznana	Zaburzenia snu Lęk Nadmierna aktywność psychoruchowa Agresja
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Często	Kaszel Chrypka*** Podrażnienie gardła Bezgłos***
	Rzadko	Skurcz oskrzeli
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Rzadko	Łatwe siniaczenie

* odnosi się do opisu wybranych działań niepożądanych: podrażnienie skóry twarzy, poniżej

** dotyczy dzieci i młodzieży, poniżej

*** rzadko u dzieci

Opis wybranych działań niepożądanych

Podczas stosowania nebulizatora z maską twarzową obserwowano przypadki podrażnienia skóry twarzy, jako przykład reakcji nadwrażliwości. Aby zapobiec występowaniu podrażnienia, należy myć wodą skórę twarzy po każdym zastosowaniu nebulizatora z maską twarzową.

W badaniach klinicznych kontrolowanych placebo, zaćmę zgłaszano niezbyt często także w grupie otrzymującej placebo.

Dokonano zsumowanej analizy badań klinicznych z udziałem 13 119 pacjentów stosujących budezonid w postaci wziewnej i 7278 pacjentów otrzymujących placebo. Częstość występowania niepokoju wynosiła 0,52% w grupie otrzymującej wziewny budezonid i 0,63% w grupie otrzymującej

placebo. Natomiast częstość występowania depresji wynosiła 0,67% w grupie otrzymującej wziewnie budezonid i 1,15% w grupie otrzymującej placebo.

Sporadycznie, podczas stosowania wziewnych glikokortykosteroidów mogą wystąpić przedmiotowe lub podmiotowe objawy ogólnoustrojowego działania glikokortykosteroidów, prawdopodobnie zależnie od dawki, czasu stosowania, jednoczesnego i wcześniejszego stosowania kortykosteroidów, a także indywidualnej wrażliwości.

Dzieci i młodzież

Ze względu na ryzyko spowolnienia wzrostu u dzieci i młodzieży, wskazane jest monitorowanie wzrostu, jak opisano w punkcie 4.4.

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 do 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
fax: +48 22 49 21 309
e-mail: ndl@urpl.gov.pl

Działania niepożądane można także zgłaszać do podmiotu odpowiedzialnego.

4.9 Przedawkowanie

Ostre przedawkowanie produktu Pulmicort nie powinno stanowić problemu klinicznego nawet, jeśli przyjęto dawkę znacznie większą niż zalecana.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Inne leki stosowane w chorobach obturacyjnych dróg oddechowych podawane drogą wziewną, glikokortykosteroidy.
Kod ATC: R03B A02

Produkt Pulmicort zawiera jako substancję czynną budezonid. Budezonid jest glikokortykosteroidem wykazującym silne miejscowe działanie przeciwzapalne.

Miejscowe działanie przeciwzapalne

Dokładny mechanizm działania glikokortykosteroidów w leczeniu astmy nie jest w pełni poznany. Prawdopodobnie ważną rolę odgrywają reakcje przeciwzapalne z udziałem komórek T, eozynofili i komórek tucznych. Reakcje te polegają na zahamowaniu uwalniania mediatorów zapalenia i zahamowaniu odpowiedzi immunologicznej zależnej od cytokin. Siła działania budezonidu, mierzona jako powinowactwo do receptora glikokortykosteroidowego, jest około 15-krotnie większa niż siła działania prednizolonu.

Reaktywność dróg oddechowych

Budezonid działa przeciwzapalnie, co powoduje, że zmniejsza skurcz oskrzeli zarówno we wczesnej, jak i późnej fazie reakcji alergicznej. U pacjentów z nadwrażliwością oskrzeli budezonid zmniejsza wpływ histaminy i metacholiny na drogi oddechowe.

Badania wykazały, że im wcześniej zostanie rozpoczęte leczenie budezonidem po wystąpieniu astmy, tym lepszych wyników poprawy czynności płuc można się spodziewać.

Badania produktu Pulmicort Turbuhaler przeprowadzone z udziałem zdrowych ochotników wykazały, zależny od dawki, wpływ na stężenie kortyzolu w osoczu i moczu. W zalecanych dawkach produkt Pulmicort Turbuhaler powoduje znacznie mniejszy wpływ na czynność nadnerczy niż prednizon w dawce 10 mg, co wykazano w testach z ACTH.

U dzieci powyżej 3. roku życia nie zaobserwowano działania ogólnoustrojowego po zastosowaniu dawek do 400 µg na dobę. Po zastosowaniu dawek od 400 do 800 µg na dobę mogą wystąpić działania ogólnoustrojowe, natomiast w razie stosowania dawek większych niż 800 µg na dobę takie działania występują często.

Wpływ na wzrost

Astma, podobnie jak stosowanie glikokortykosteroidów drogą wziewną, może opóźnić wzrost.

W badaniach dotyczących dzieci i młodzieży, leczonych budezonidem przez dłuższy czas (do 13 lat) wykazano, że badani osiągnęli spodziewany wzrost w wieku dorosłym.

Astma wywoływana przez wysiłek

Leczenie budezonidem w postaci produktu wziewnego jest skuteczne w zapobieganiu napadom astmy wywoływanym przez wysiłek.

Wpływ na stężenie kortyzolu w osoczu

W badaniach wśród zdrowych ochotników obserwowano zależną od dawki zmianę stężenia kortyzolu z osoczu i w moczu po zastosowaniu produktu Pulmicort. Produkt Pulmicort stosowany w zalecanych dawkach wywiera znacząco mniejszy wpływ na czynność kory nadnerczy niż prednizon w dawce 10 mg, co wykazano w badaniu ACTH.

Dzieci i młodzież

Astma – badania kliniczne

Skuteczność produktu Pulmicort oceniano w dużej liczbie badań. Wykazano, że produkt jest skuteczny zarówno u pacjentów dorosłych, jak i u dzieci po podaniu raz lub dwa razy na dobę w leczeniu przewlekłej astmy.

Zespół krupy – badania kliniczne

Produkt Pulmicort w postaci zawiesiny do nebulizacji był porównywany z placebo w szeregu badań klinicznych u dzieci z zespołem krupy. Przykłady reprezentatywnych badań służących ocenie stosowania produktu Pulmicort w leczeniu dzieci z zespołem krupy podano poniżej.

Skuteczność u dzieci z łagodnym do umiarkowanego zespołem krupy

U 87 dzieci w wieku od 7 miesięcy do 9 lat przyjętych do szpitala z klinicznym rozpoznaniem zespołu krupy przeprowadzono randomizowane, podwójnie zaślepienie badanie kliniczne kontrolowane placebo, w celu określenia, czy produkt Pulmicort w postaci zawiesiny do nebulizacji łagodzi objawy zespołu krupy w ocenie punktowej lub skraca czas pobytu pacjenta w szpitalu. Podawano początkową dawkę 2 mg produktu Pulmicort w postaci zawiesiny do nebulizacji lub placebo, a następnie co 12 godzin podawano lek w dawce 1 mg albo placebo. Pulmicort w postaci zawiesiny do nebulizacji powodował statystycznie znamienne poprawę punktacji objawów zespołu krupy po 12 oraz po 24 godzinach stosowania, a także po 2 godzinach od podania w podgrupie pacjentów z początkową punktacją objawów zespołu krupy powyżej 3. Zaobserwowano również skrócenie okresu hospitalizacji o 33%.

Skuteczność u dzieci z umiarkowanym do ciężkiego zespołem krup

W randomizowanym, podwójnie zaślepionym badaniu klinicznym kontrolowanym placebo porównywano skuteczność produktu Pulmicort i placebo w leczeniu zespołu krup u 83 niemowląt i dzieci (w wieku od 6 miesięcy do 8 lat), przyjętych do szpitala z powodu zespołu krup. Pacjenci otrzymywali Pulmicort w postaci zawiesiny do nebulizacji w dawce 2 mg lub placebo co 12 godzin, lecz przez okres nie dłuższy niż 36 godzin lub do momentu wypisania ze szpitala. Łączna punktacja objawów zespołu krup była oceniana 0, 2, 6, 12, 24, 36 oraz 48 godzin po podaniu pierwszej dawki. Po 2 godzinach zarówno grupa przyjmujących Pulmicort, jak i grupa otrzymujących placebo wykazywały podobną poprawę w zakresie punktacji objawów zespołu krup, nie stwierdzono statystycznie znamiennej różnicy pomiędzy tymi grupami. Po 6 godzinach po podaniu punktacja w zakresie objawów zespołu krup w grupie przyjmujących Pulmicort w postaci zawiesiny do nebulizacji uległa statystycznie znamiennej poprawie w porównaniu z grupą placebo i ta poprawa była podobna po 12 oraz po 24 godzinach.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

U osób dorosłych ogólnoustrojowa biodostępność budezonidu po podaniu produktu Pulmicort w postaci zawiesiny do nebulizacji za pomocą nebulizatora pneumatycznego wynosi około 15% dawki nominalnej oraz 40% do 70% dawki dostarczonej pacjentowi. Niewielka ilość leku dostępna ogólnoustrojowo pochodzi z połkniętej części leku. Po podaniu dawki wynoszącej 2 mg maksymalne stężenie leku w osoczu występuje około 10 do 30 minut po rozpoczęciu nebulizacji i wynosi około 4 nmol/l.

Dystrybucja

Objętość dystrybucji budezonidu wynosi około 3 l/kg masy ciała. Budezonid wiąże się z białkami osocza w mniej więcej 85-90%.

Metabolizm

W wyniku efektu pierwszego przejścia przez wątrobę, budezonid w znacznym stopniu (około 90%) podlega przemianie do metabolitów o małej aktywności glikokortykosteroidowej.

Aktywność glikokortykosteroidowa głównych metabolitów budezonidu, 6 β -hydroksybudezonidu i 16 α -hydroksyprednizolonu, wynosi mniej niż 1% aktywności budezonidu.

Budezonid jest metabolizowany głównie przez izoenzym CYP 3A4, wchodzący w skład układu enzymatycznego cytochromu P450.

Eliminacja

Metabolity budezonidu są wydalane w postaci wolnej lub sprzężonej, przede wszystkim przez nerki. Budezonid w postaci niezmienionej nie jest wykrywany w moczu. U zdrowych, dorosłych ludzi budezonid ma duży klirens układowy (około 1,2 l/min). Końcowy okres półtrwania budezonidu po podaniu dożylnym wynosi około 2-3 godzin.

Liniowość

Kinetyka budezonidu stosowanego w dawkach leczniczych jest proporcjonalna do dawki.

Dzieci i młodzież

U dzieci z astmą w wieku 4-6 lat ogólnoustrojowy klirens budezonidu wynosi około 0,5 l/min. W przeliczeniu na kg masy ciała klirens u dzieci jest w przybliżeniu o 50% większy niż u dorosłych. U dzieci chorych na astmę okres półtrwania budezonidu po inhalacji wynosi w przybliżeniu 2,3 godziny i jest prawie taki sam jak okres półtrwania u dorosłych, zdrowych ochotników. U dzieci z astmą w wieku 4-6 lat ogólnoustrojowa biodostępność budezonidu po podaniu produktu Pulmicort w postaci zawiesiny do nebulizacji za pomocą nebulizatora pneumatycznego (Pari LC Jet Plus z kompresorem Pari Master) wynosi w przybliżeniu 6% dawki nominalnej oraz 26% dawki dostarczonej pacjentowi. Ogólnoustrojowa biodostępność u dzieci jest w przybliżeniu o połowę mniejsza niż u dorosłych.

Po podaniu dawki 1 mg dzieciom w wieku 4 do 6 lat, chorującym na astmę maksymalne stężenie w osoczu występuje około 20 minut po rozpoczęciu nebulizacji i wynosi około 2,4 nmol/l. Ekspozycja na budesonid (C_{max} i AUC) u dzieci w wieku 4 do 6 lat po jednorazowym podaniu dawki 1 mg leku w nebulizacji jest porównywalna do ekspozycji obserwowanej u dorosłych, którym podawano taką samą dawkę dostarczoną za pomocą takiego samego zestawu do nebulizacji.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Badania toksyczności budesonidu wykazały jedynie spodziewane działania charakterystyczne dla glikokortykosteroidów. Budesonid nie wykazywał działania genotoksycznego.

W przeprowadzonych badaniach wpływu na rozrodczość u zwierząt glikokortykosteroidy, takie jak budesonid mogą zwiększać ryzyko występowania zniekształceń płodów (rozszczep podniebienia, deformacje układu kostnego). Nie wydaje się, żeby wyniki badań na zwierzętach w zakresie dawek zalecanych mogły być odnoszone do ludzi.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Disodu edetynian
Sodu chlorek
Polisorbat 80
Kwas cytrynowy bezwodny
Sodu cytrynian
Woda oczyszczona

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Produktu leczniczego Pulmicort nie wolno mieszać z innymi lekami poza podanymi w punkcie 6.6.

6.3 Okres ważności

2 lata.

Po otwarciu torebki z folii aluminiowej produkt w plastikowych pojemnikach jednostkowych chroniony od światła jest trwały do 3 miesięcy.

Zawartość plastikowego pojemnika jednostkowego powinna być zużyta w ciągu 12 godzin po jego otwarciu.

Jeżeli został zużyty tylko 1 ml zawiesiny z pojemnika jednostkowego, pozostała objętość zawiesiny nie jest jałowa.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Opakowanie przechowywać w temperaturze poniżej 30°C, zamknięte, chronić od światła.

Plastikowe pojemniki jednostkowe muszą być przechowywane w pozycji pionowej w torebkach z folii aluminiowej w celu ochrony przed światłem.

Jeżeli zawartość plastikowego pojemnika jednostkowego nie zostanie zużyta w ciągu 12 godzin, pozostałość należy zniszczyć.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

0,125 mg/ml, 0,250 mg/ml, 0,500 mg/ml: 20 plastikowych pojemników po 2 ml (4 torebki z folii aluminiowej po 5 pojemników plastikowych każda).

0,250 mg/ml, 0,500 mg/ml: 5 plastikowych pojemników po 2 ml (1 torebka z folii aluminiowej z 5 pojemnikami plastikowymi).

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

Produkt Pulmicort w postaci zawiesiny do nebulizacji może być mieszany z 0,9% roztworem chlorku sodu oraz z roztworami terbutaliny, salbutamolu, fenoterolu, acetylocysteiny, kromoglikanu sodowego lub bromku ipratropiowego. Sporządzona mieszanina powinna być zużyta w ciągu 30 minut.

Po inhalacji zalecanej dawki leku należy wypłukać jamę ustną wodą, aby zapobiec zakażeniom grzybiczym jamy ustnej i krtani.

Po użyciu maski twarzowej należy przemyć skórę twarzy wodą, aby zapobiec jej podrażnieniu. Należy postępować zgodnie z instrukcją producenta dotyczącą obsługi nebulizatora.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

AstraZeneca AB
S-151 85 Södertälje
Szwecja

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pulmicort, 0,125 mg/ml, zawiesina do nebulizacji: 4456

Pulmicort, 0,250 mg/ml, zawiesina do nebulizacji: 4457

Pulmicort, 0,500 mg/ml, zawiesina do nebulizacji: 4458

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 11 października 1999 r.

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 21 grudnia 2009 r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

13 lipca 2018

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Pulmicort Turbuhaler, 100 µg/dawkę inhalacyjną, proszek do inhalacji
Pulmicort Turbuhaler, 200 µg/dawkę inhalacyjną, proszek do inhalacji

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Budesonidum

100 µg/dawkę inhalacyjną: Jedna dawka zawiera 100 mikrogramów budesonidu.

200 µg/dawkę inhalacyjną: Jedna dawka zawiera 200 mikrogramów budesonidu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Proszek do inhalacji.

4. SZCZEGÓLNE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Astma oskrzelowa. Przewlekła obturacyjna choroba płuc (POChP).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Astma oskrzelowa

Dawkowanie produktu Pulmicort Turbuhaler ustala się indywidualnie. Poniżej podano zalecenia dotyczące ustalenia całkowitej dawki początkowej oraz największej całkowitej dawki produktu Pulmicort Turbuhaler w zależności od wcześniejszego leczenia astmy oskrzelowej oraz wieku pacjenta.

Dzieci w wieku 6 lat i starsze

100 µg do 800 µg na dobę, w 2 dawkach do 4 dawek podzielonych. Jeżeli całkowita dawka dobową nie jest większa niż 400 µg, może być podawana raz na dobę.

Dorośli

Zwykle stosowana całkowita dawka dobową wynosi od 200 µg do 800 µg i może być podawana w 2 dawkach do 4 dawek podzielonych. W ciężkich przypadkach całkowita dawka dobową może wynosić do 1600 µg. Jeżeli całkowita dawka dobową nie jest większa niż 400 µg, może być podawana raz na dobę.

Zaleca się stosowanie najmniejszej skutecznej dawki podtrzymującej.

Należy poinformować pacjenta o tym, że ze względu na bardzo małą ilość inhalowanego proszku można nie wyczuć smaku produktu po inhalacji.

Poprawy stanu klinicznego po podaniu jednej dawki produktu Pulmicort Turbuhaler można się spodziewać po kilku godzinach od inhalacji. Pełne działanie lecznicze jest osiągnięte po kilku tygodniach leczenia. Produkt Pulmicort Turbuhaler jest przeznaczony do długotrwałego leczenia, natomiast nie zapewnia szybkiego łagodzenia objawów ostrych napadów astmy oskrzelowej.

Badania kliniczne wykazały, że depozycja budezonidu w płucach po zastosowaniu produktu Pulmicort Turbuhaler jest większa niż po zastosowaniu aerozolu ciśnieniowego (pMDI). W przypadku zmiany leczenia produktem zawierającym budezonid w postaci aerozolu ciśnieniowego na produkt Pulmicort Turbuhaler w stanie stabilnym astmy oskrzelowej należy rozważyć zmniejszenie dawki produktu. U pacjentów, którym trzeba zwiększyć dawkę glikokortykosteroidów w celu poprawy skuteczności leczenia, zwykle zaleca się raczej zwiększenie dawki produktu Pulmicort Turbuhaler niż włączenie glikokortykosteroidów doustnych z powodu mniejszego ryzyka ogólnoustrojowych działań niepożądanych.

Pacjenci leczeni doustnymi glikokortykosteroidami

Po uzyskaniu właściwej kontroli astmy, stosowanie produktu Pulmicort Turbuhaler pozwala na zastąpienie lub znaczące zmniejszenie dawki doustnych glikokortykosteroidów. Podczas zmiany leczenia z doustnych glikokortykosteroidów na leczenie produktem Pulmicort Turbuhaler pacjent powinien być we względnie stabilnym stanie. Zaleca się wówczas stosowanie przez 10 dni dużych dawek produktu Pulmicort Turbuhaler w skojarzeniu z wcześniej stosowanym glikokortykosteroidem doustnym w niezmienionej dawce.

Następnie dawkę doustnego glikokortykosteroidu należy stopniowo zmniejszać (np. mniej więcej o 2,5 mg prednizolonu lub równoważną dawkę innego glikokortykosteroidu na miesiąc) do najmniejszej dawki zapewniającej kontrolę objawów choroby. Często stosowanie doustnych glikokortykosteroidów można zastąpić całkowicie produktem Pulmicort Turbuhaler. Dalsze informacje dotyczące odstawiania glikokortykosteroidów, patrz punkt 4.4.

Pacjenci z niewydolnością nerek lub wątroby

Nie ma danych dotyczących stosowania produktu Pulmicort Turbuhaler u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek lub wątroby. Budezonid jest metabolizowany głównie w wątrobie, dlatego u pacjentów z ciężką marskością wątroby może dojść do zwiększenia jego stężenia w surowicy.

Instrukcja dotycząca prawidłowego stosowania produktu Pulmicort Turbuhaler

Bardzo ważne jest prawidłowe używanie inhalatora Turbuhaler. Szczegółowa instrukcja stosowania jest dołączona do każdego opakowania leku.

W celu zminimalizowania ryzyka wystąpienia zakażeń grzybiczych w obrębie jamy ustnej i gardła, pacjent powinien wypłukać jamę ustną wodą po każdej inhalacji.

Przewlekła obturacyjna choroba płuc (POChP)

Zalecaną dawką produktu Pulmicort Turbuhaler jest 400 µg podawane dwa razy na dobę. Jeśli pacjentom z POChP stosującym doustne glikokortykosteroidy przepisuje się produkt Pulmicort Turbuhaler, należy podczas zmniejszania dawki glikokortykosteroidów doustnych stosować u nich te same zalecenia, które podano w części „Pacjenci leczeni doustnymi glikokortykosteroidami”.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na budezonid.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Budezonid nie jest przeznaczony do szybkiego łagodzenia objawów w zaostrzeniach astmy, kiedy to wymagane jest zastosowanie wziewnie krótko działającego leku rozszerzającego oskrzela.

Pacjenci, u których było konieczne doraźne leczenie dużymi dawkami glikokortykosteroidów lub długotrwałe leczenie największymi zalecanymi dawkami wziewnych glikokortykosteroidów należą do grupy zwiększonego ryzyka wystąpienia niewydolności kory nadnerczy. Mogą u nich wystąpić

objawy niewydolności kory nadnerczy w sytuacjach nasilonego stresu. Należy rozważyć zwiększenie dawki glikokortykosteroidów doustnych przed przewidywanym narażeniem na ciężki stres oraz przed planowanymi zabiegami chirurgicznymi.

Objawy ogólnoustrojowe mogą wystąpić podczas stosowania wziewnych glikokortykosteroidów, szczególnie, gdy są one stosowane długotrwale w dużych dawkach. Prawdopodobieństwo wystąpienia tych objawów po zastosowaniu wziewnych glikokortykosteroidów jest znacznie mniejsze niż po zastosowaniu glikokortykosteroidów doustnych.

Do możliwych objawów ogólnoustrojowych zalicza się: zespół Cushinga, objawy zespołu Cushinga, zahamowanie czynności nadnerczy, spowolnienie wzrostu u dzieci i młodzieży, zmniejszenie gęstości mineralnej kości, zaćmę, jaskrę i rzadziej objawy psychiczne lub zaburzenia zachowania, w tym nadmierną aktywność psychoruchową, zaburzenia snu, lęk, depresję lub agresję (szczególnie u dzieci). Z tego powodu jest istotne, aby stosować najmniejszą skuteczną dawkę wziewnych glikokortykosteroidów, umożliwiającą właściwą kontrolę astmy.

Zaburzenia czynności wątroby mogą wpływać na wydalanie budezonidu, powodując zmniejszenie szybkości eliminacji i zwiększenie działania ogólnoustrojowego. Należy pamiętać o możliwości wystąpienia ogólnoustrojowych działań niepożądanych.

Należy unikać jednoczesnego stosowania budezonidu z ketokonazolem, itrakonazolem inhibitorami proteazy HIV lub innymi, silnymi inhibitorami izoenzymu CYP 3A4. Jeśli nie jest to możliwe, przerwa między podaniem tych produktów leczniczych i budezonidu powinna być jak najdłuższa (patrz punkt 4.5).

Szczególne uwagi należy zachować u pacjentów z czynną lub nieaktywną gruźlicą płuc oraz u pacjentów z grzybiczymi lub wirusowymi zakażeniami dróg oddechowych.

Podczas stosowania wziewnych glikokortykosteroidów wystąpić mogą zakażenia grzybicze w obrębie jamy ustnej. W przypadku takiego zakażenia może być konieczne zastosowanie odpowiedniego leczenia przeciwgrzybiczego, a u niektórych pacjentów przerwanie stosowania glikokortykosteroidów wziewnych (patrz punkt 4.2).

Pacjenci stosujący wziewne glikokortykosteroidy powinni wypłukać jamę ustną wodą po każdym ich zastosowaniu w celu zmniejszenia możliwości wystąpienia grzybicy jamy ustnej i gardła.

Podobnie jak w przypadku innych produktów wziewnych, bezpośrednio po zastosowaniu produktu Pulmicort Turbuhaler może wystąpić paradoksalny skurcz oskrzeli. W razie wystąpienia ciężkich reakcji należy ocenić dotychczasowe leczenie i w razie konieczności zmienić leczenie.

W okresie zmiany leczenia z doustnych glikokortykosteroidów na leczenie produktem Pulmicort Turbuhaler niektórzy pacjenci odczuwają niespecyficzne dolegliwości, np. bóle mięśni i stawów. Wystąpienie takich objawów, jak: zmęczenie, bóle głowy, nudności, wymioty lub inne podobne objawy, może wskazywać na niewystarczającą aktywność glikokortykosteroidową. W takich przypadkach może być konieczne okresowe zwiększenie dawki doustnych glikokortykosteroidów. Zastąpienie glikokortykosteroidów o działaniu ogólnym leczeniem produktem Pulmicort Turbuhaler może spowodować wystąpienie reakcji alergicznych, np. zapalenia błony śluzowej nosa lub wyprysku, które wcześniej były tłumione przez lek stosowany ogólnie.

W przypadkach zaostrzenia POChP konieczne jest zastosowanie dodatkowego leczenia, zgodnie z wiedzą i doświadczeniem lekarza.

Należy poinformować pacjenta o konieczności zgłoszenia się do lekarza, jeżeli objawy choroby nie ustępują mimo systematycznego stosowania zalecanych dawek. W razie zaostrzenia objawów należy zastosować dodatkowy krótkotrwały kurs leczenia glikokortykosteroidami doustnymi.

Wpływ na wzrost

Zaleca się regularną kontrolę wzrostu dzieci, które długotrwale przyjmują glikokortykosteroidy wziewne. Jeśli wzrost dziecka jest spowolniony, należy ponownie ocenić sposób leczenia i możliwość zmniejszenia stosowanej dawki glikokortykosteroidu wziewnego. Przed podjęciem decyzji o zmianie sposobu leczenia należy dokładnie rozważyć korzyści ze stosowania glikokortykosteroidu w stosunku

do ryzyka związanego ze spowolnieniem wzrostu. Ponadto wskazane jest wówczas rozważenie konsultacji z lekarzem specjalizującym się w chorobach układu oddechowego u dzieci.

Zapalenie płuc u pacjentów z POChP

U pacjentów z POChP otrzymujących wziewne kortykosteroidy zaobserwowano zwiększenie częstości występowania zapalenia płuc, w tym zapalenia płuc wymagającego hospitalizacji. Istnieją pewne dowody na zwiększone ryzyko wystąpienia zapalenia płuc wraz ze zwiększeniem dawki steroidów, ale nie zostało to jednoznacznie wykazane we wszystkich badaniach.

Nie ma jednoznacznych dowodów klinicznych na różnice między produktami zawierającymi wziewne kortykosteroidy, dotyczące stopnia ryzyka występowania zapalenia płuc.

Lekarze powinni szczególnie wnikliwie obserwować pacjentów z POChP, czy nie rozwija się u nich zapalenie płuc, ponieważ kliniczne objawy takich zakażeń oraz zaostrzenia POChP często się nakładają.

Do czynników ryzyka zapalenia płuc u pacjentów z POChP należą aktualne palenie tytoniu, starszy wiek, niski wskaźnik masy ciała (BMI) i ciężka postać POChP.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Metabolizm budezonidu przebiega głównie z udziałem CYP3A4. Inhibitory tego enzymu, np. ketokonazol i itrakonazol, mogą kilkakrotnie zwiększać ogólnoustrojową ekspozycję na budezonid, patrz punkt 4.4. Ze względu na brak danych uzasadniających dostosowanie dawek, należy unikać terapii skojarzonej. Jeśli jednoczesne stosowanie takich leków z budezonidem jest konieczne, przerwa między stosowaniem tych leków powinna być jak najdłuższa, a dodatkowo należy rozważyć zmniejszenie dawki budezonidu.

Ograniczone dane dotyczące tej interakcji w przypadku zastosowania dużych dawek wziewnego budezonidu wskazują na możliwość znacznego zwiększenia stężenia budezonidu w osoczu (około czterokrotne), jeśli jednocześnie z wziewnym budezonidem (pojedyncza dawka wynosząca 1000 µg) stosowany jest itrakonazol w dawce 200 mg raz na dobę.

U kobiet stosujących jednocześnie estrogeny lub steroidowe środki antykoncepcyjne obserwowano zwiększone stężenie w osoczu i nasilone działanie glikokortykosteroidów, ale nie obserwowano żadnych działań podczas jednoczesnego stosowania budezonidu i doustnych środków antykoncepcyjnych z małą zawartością substancji czynnych.

Ponieważ czynność kory nadnerczy może być zahamowana, test stymulacji ACTH służący do diagnozy niewydolności przysadki mózgowej może dawać błędne wyniki (małe wartości).

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Większość wyników prospektywnych badań epidemiologicznych oraz dane uzyskane po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu na świecie nie wykazują zwiększonego ryzyka występowania działań niepożądanych u płodu i noworodka, jeśli wziewny budezonid był stosowany podczas ciąży. Ważne jest zarówno dla płodu, jak i matki, aby zapewnić odpowiednie leczenie astmy podczas ciąży. Podobnie jak w przypadku innych leków stosowanych w ciąży należy rozważyć korzyści ze stosowania budezonidu dla matki oraz ryzyko dla płodu.

Karmienie piersią

Budezonid przenika do mleka kobiecego. Mimo to, podczas stosowania dawek terapeutycznych budezonidu nie przewiduje się jakiegokolwiek wpływu takiego leczenia na dziecko karmione piersią. Budezonid może być stosowany przez kobiety karmiące piersią.

Leczenie podtrzymujące budezonidem w postaci inhalacji (200 lub 400 µg dwa razy na dobę) u kobiet z astmą karmiących piersią powodowało u dzieci karmionych piersią nieistotną ogólnoustrojową ekspozycją na działanie budezonidu.

W badaniu farmakokinetycznym, oszacowano dobową dawkę leku dla niemowląt karmionych piersią na 0,3% dobowej dawki zastosowanej u matki, w odniesieniu do obu wyżej wymienionych dawek. Średnie stężenie w osoczu u niemowląt oszacowano na 1/600 stężenia stwierdzanego w osoczu matki, przy założeniu całkowitej biodostępności dawki leku podanej niemowlętom doustnie. Stężenie budezonidu w osoczu u niemowląt było poniżej granicy oznaczalności.

Na podstawie danych dotyczących budezonidu stosowanego wziewnie oraz faktu, że wykazuje on liniową farmakokinetykę podczas stosowania dawek terapeutycznych w zalecanych odstępach czasu, zarówno podczas podawania donosowego, wziewnego, doustnego czy doodbytniczego, przewiduje się, że narażenie u dzieci karmionych piersią na działanie budezonidu stosowanego w dawkach terapeutycznych jest małe.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Produkt Pulmicort Turbuhaler nie ma wpływu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Tabularyczne zestawienie działań niepożądanych

Poniższe definicje odnoszą się do częstości występowania działań niepożądanych.

Częstość występowania zdefiniowana jest 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 ($< 1/10\ 000$); nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość występowania	Działanie niepożądane
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Często	Kandydoza jamy ustnej i gardła Zapalenie płuc (u pacjentów z POChP)
Zaburzenia układu immunologicznego	Rzadko	Natychmiastowe i opóźnione reakcje nadwrażliwości, w tym wysypka, kontaktowe zapalenie skóry, pokrzywka, obrzęk naczynioruchowy, reakcje anafilaktyczne
Zaburzenia endokrynologiczne	Rzadko	Objawy przedmiotowe i podmiotowe ogólnoustrojowego działania glikokortykosteroidów, w tym zahamowanie czynności kory nadnerczy i spowolnienie wzrostu*
Zaburzenia oka	Niezbyt często	Zaćma
	Nieznana	Jaskra
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Niezbyt często	Skurcze mięśni, drżenia mięśni
Zaburzenia psychiczne	Niezbyt często	Niepokój Depresja

	Rzadko	Nerwowość Zmiany zachowania (głównie u dzieci)
	Nieznana	Zaburzenia snu Lęk Nadmierna aktywność psychoruchowa Agresja
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Często	Kaszel Chrypka** Podrażnienie gardła Bezgłos**
	Rzadko	Skurcz oskrzeli
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Rzadko	Łatwe powstawanie wybroczyn (siniaków)

* dotyczy dzieci i młodzieży, patrz poniżej punkt *Dzieci i młodzież*

** rzadko u dzieci

Opis wybranych działań niepożądanych

W badaniach klinicznych kontrolowanych placebo, zaćmę zgłaszano niezbyt często także w grupie otrzymującej placebo.

Dokonano zsumowanej analizy badań klinicznych z udziałem 13 119 pacjentów stosujących budezonid w postaci wziewnej i 7278 pacjentów otrzymujących placebo. Częstość występowania niepokoju wynosiła 0,52% w grupie otrzymującej wziewny budezonid i 0,63% w grupie otrzymującej placebo. Natomiast częstość występowania depresji wynosiła 0,67% w grupie otrzymującej wziewnie budezonid i 1,15% w grupie otrzymującej placebo.

Sporadycznie, podczas stosowania wziewnych glikokortykosteroidów mogą wystąpić przedmiotowe lub podmiotowe objawy ogólnoustrojowego działania glikokortykosteroidów, prawdopodobnie zależnie od dawki, czasu stosowania, jednoczesnego i wcześniejszego stosowania kortykosteroidów, a także indywidualnej wrażliwości.

Dzieci i młodzież

Ze względu na ryzyko spowolnienia wzrostu u dzieci i młodzieży, wskazane jest monitorowanie wzrostu, jak opisano w punkcie 4.4.

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:

Departament 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 także zgłaszać do podmiotu odpowiedzialnego.

4.9 Przedawkowanie

Ostre przedawkowanie produktu Pulmicort Turbuhaler nie powinno stanowić problemu klinicznego nawet, jeśli przyjęto dawkę znacznie większą niż zalecana.

5 WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Inne leki stosowane w chorobach obturacyjnych dróg oddechowych podawane wziewnie. Glikokortykosteroidy.

Kod ATC: R03B A02

Budezonid jest glikokortykosteroidem wykazującym silne miejscowe działanie przeciwzapalne. Dokładny mechanizm działania glikokortykosteroidów w leczeniu astmy nie jest w pełni poznany. Prawdopodobnie ważną rolę odgrywają reakcje przeciwzapalne polegające na zahamowaniu uwalniania mediatorów reakcji zapalnej i zahamowaniu odpowiedzi immunologicznej zależnej od cytokin. Siła działania budezonidu, mierzona jako powinowactwo do receptora glikokortykosteroidowego, jest około 15 razy większa niż siła działania prednizolonu.

Budezonid działa przeciwzapalnie, co powoduje, że zmniejsza skurecz oskrzeli zarówno we wczesnej, jak i późnej fazie reakcji alergicznej. U pacjentów z nadwrażliwością oskrzeli budezonid zmniejsza wpływ histaminy i metacholiny na drogi oddechowe.

Badania wykazały, że im wcześniej zostanie rozpoczęte leczenie budezonidem po wystąpieniu astmy, tym lepszych wyników poprawy czynności płuc można się spodziewać.

Badania produktu Pulmicort Turbuhaler przeprowadzone u zdrowych ochotników wykazały, zależny od dawki, wpływ na stężenie kortyzolu w osoczu i moczu. W zalecanych dawkach Pulmicort Turbuhaler powoduje znacznie mniejszy wpływ na czynność nadnerczy niż prednizon w dawce 10 mg, co wykazano w testach z ACTH.

U dzieci w wieku powyżej 3 lat nie zaobserwowano działania ogólnoustrojowego po zastosowaniu dawek do 400 µg na dobę. Po zastosowaniu dawek od 400 do 800 µg na dobę mogą wystąpić działania ogólnoustrojowe, natomiast w razie zastosowania dawek większych niż 800 µg na dobę takie działania są częste.

Astma, podobnie jak stosowanie wziewne glikokortykosteroidów, może opóźnić wzrost. Jednakże, w badaniach z udziałem dzieci i młodzieży, leczonych budezonidem przez dłuższy czas (do 13 lat) wykazano, że badani pacjenci osiągnęli spodziewany wzrost w wieku dorosłym. Leczenie budezonidem stosowanym wziewnie jest skuteczne w zapobieganiu napadom astmy wywołanym przez wysiłek.

Dzieci i młodzież

Przeprowadzono badania z użyciem lampy szczelinowej u 157 dzieci (w wieku od 5 do 16 lat), leczonych średnią dawką dobową budezonidu wynoszącą 504 µg przez okres 3 do 6 lat. Uzyskane wyniki zostały porównane z wynikami od 111 dzieci z astmą w analogicznym wieku. Ze stosowaniem budezonidu wziewnie nie była związana zwiększona częstość występowania zaćmy podtorebkowej tylnej.

Wpływ na stężenie kortyzolu w osoczu

W badaniach z udziałem zdrowych ochotników po zastosowaniu produktu Pulmicort obserwowano zależną od dawki zmianę stężenia kortyzolu z osoczu i w moczu. Produkt Pulmicort stosowany w zalecanych dawkach wywiera znacząco mniejszy wpływ na czynność kory nadnerczy niż prednizon w dawce 10 mg, co wykazano w próbie z ACTH.

Wpływ na wzrost

W początkowym okresie leczenia obserwowano niewielkie i na ogół przemijające spowolnienie wzrostu (około 1 cm), które występowało zazwyczaj w pierwszym roku leczenia. Długoterminowe badania prowadzone w warunkach praktyki klinicznej wskazują, że dzieci i młodzież leczeni wziewnym budezonidem przeciętnie osiągają spodziewany wzrost w okresie dojrzałości. Jednakże w długoterminowym, podwójnie zaślepionym badaniu, w którym budezonid był stosowany w najmniejszej skutecznej dawce, pacjenci z grupy dzieci i młodzieży, leczeni wziewnym budezonidem

byli już jako osoby dorosłe średnio o 1,2 cm niżsi niż ci, którzy byli przydzieleni do grupy otrzymującej placebo. Patrz punkt 4.4 dotyczący ustalania najmniejszej skutecznej dawki oraz monitorowania wzrastania dzieci.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Po inhalacjach z użyciem inhalatora Pulmicort Turbuhaler, maksymalne stężenia budezonidu w osoczu (4,0 nmol/l po przyjęciu dawki 800 µg) występują w czasie do 30 minut. Maksymalne stężenie w osoczu oraz zmiany wielkości pola pod krzywą stężenia leku w osoczu wraz z upływem czasu miały charakter liniowy zależnie od dawki, lecz były nieco (20-30%) większe po podaniu wielokrotnym (3 tygodnie leczenia) niż po podaniu dawki pojedynczej. Depozycja płucna u osób zdrowych została oszacowana na $34\% \pm 10\%$ dawki odmierzonej (średnia arytmetyczna \pm SD [odchylenie standardowe]), podczas gdy 22% dawki pozostawało w ustniku, a pozostała część dawki (w przybliżeniu 45% dawki odmierzonej) była połykana.

Dystrybucja

Objętość dystrybucji budezonidu wynosi około 3 l/kg masy ciała. Budezonid wiąże się z białkami osocza w około 85-90%.

Metabolizm

W wyniku efektu pierwszego przejścia przez wątrobę, budezonid w znacznym stopniu (około 90%) podlega przemianie do metabolitów o małej aktywności glikokortykosteroidowej.

Aktywność glikokortykosteroidowa głównych metabolitów budezonidu, 6β-hydroksybudezonidu i 16α-hydroksyprednizolonu, wynosi mniej niż 1% aktywności budezonidu.

Budezonid jest metabolizowany głównie przez izoenzym CYP 3A4, wchodzący w skład układu enzymatycznego cytochromu P450.

Eliminacja

Metabolity budezonidu są wydalane w postaci wolnej lub sprzężonej, przede wszystkim przez nerki. Budezonid w postaci niezmienionej nie był wykrywany w moczu. U zdrowych, dorosłych ludzi budezonid ma duży klirens ogólnoustrojowy (około 1,2 l/min). Końcowy okres półtrwania budezonidu po podaniu dożylnym wynosi około 2-3 godzin.

Liniowość

Kinetyka budezonidu stosowanego w dawkach leczniczych jest proporcjonalna do dawki.

Dzieci i młodzież

U dzieci z astmą w wieku od 4 do 6 lat ogólnoustrojowy klirens budezonidu wynosi około 0,5 l/min. Ale w przeliczeniu na kg masy ciała klirens u dzieci jest w przybliżeniu o 50% większy niż u dorosłych. U dzieci chorych na astmę okres półtrwania budezonidu po inhalacji wynosi w przybliżeniu 2,3 godziny i jest prawie taki sam jak okres półtrwania u dorosłych, zdrowych ochotników.

U dzieci chorych na astmę leczonych z zastosowaniem produktu Pulmicort Turbuhaler (800 µg w dawce pojedynczej), stężenie w osoczu osiągało wartość maksymalną C_{max} (4,85 nmol/l) po 13,8 minutach po inhalacji, a następnie zmniejszało się szybko; pole powierzchni pod krzywą zmian stężenia w czasie (AUC) wyniosło 10,3 nmol h/l. Wartość AUC u dzieci jest w zasadzie porównywalna z obserwowaną u osób dorosłych podczas stosowania tej samej dawki, jednakże wartość C_{max} jest zwykle większa u dzieci. Depozycja płucna u dzieci (31% dawki odmierzonej) jest podobna do stwierdzanej u zdrowych osób dorosłych (34% dawki odmierzonej).

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Badania toksyczności budezonidu wykazały jedynie spodziewane działania glikokortykosteroidowe. Budezonid nie wykazywał działania genotoksycznego. W przeprowadzonych badaniach wpływu na rozrodczość u zwierząt kortykosteroidy, takie jak budezonid mogą zwiększać ryzyko występowania zniekształceń płodów (rozszerzenie podniebienia, deformacje układu kostnego). Nie wydaje się, żeby wyniki badań na zwierzętach w zakresie dawek zalecanych mogły być odnoszone do ludzi.

6 DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Produkt nie zawiera substancji pomocniczych.

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie są znane.

6.3 Okres ważności

2 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w temperaturze do 30°C.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Pojemnik dozujący z nasadką do inhalacji i nakrętką zabezpieczającą w tekturowym pudełku.

Pulmicort Turbuhaler 100 µg zawiera 200 dawek.

Każdy inhalator oznakowany jest dodatkowo:

„200 Doses Pulmicort Turbuhaler 100 MAN... EXP... LOT...”, tzn. „200 dawek Pulmicort Turbuhaler 100, data produkcji..., termin ważności..., numer serii...”.

Pulmicort Turbuhaler 200 µg zawiera 100 dawek.

Każdy inhalator oznakowany jest dodatkowo:

„100 Doses Pulmicort Turbuhaler 200 MAN... EXP... LOT...” tzn. „100 dawek Pulmicort Turbuhaler 200, data produkcji..., termin ważności..., numer serii...”.

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

Budezonid zawarty w produkcie Pulmicort Turbuhaler jest uwalniany z inhalatora przez wdech pacjenta, co oznacza, że podczas wdechu przez ustnik substancja lecznicza przedostaje się do dróg oddechowych.

Należy poinformować pacjenta o konieczności wykonywania silnego i głębokiego wdechu przez ustnik w celu przyjęcia optymalnej dawki.

Podczas stosowania produktu Pulmicort Turbuhaler pacjent nie odczuwa smaku produktu ze względu na to, że pojedyncza dawka zawiera niewielką ilość proszku. Szczegółowa instrukcja stosowania jest dołączona do każdego opakowania.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

AstraZeneca AB
S-151 85 Sodertälje
Szwecja

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pulmicort Turbuhaler, 100 µg/dawkę inhalacyjną: R/6773
Pulmicort Turbuhaler, 200 µg/dawkę inhalacyjną: R/6774

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 06 sierpnia 1996
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 19 sierpnia 2011

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

13 stycznia 2017

INFORMACJA O LEKU

SYMBICORT® TURBUHALER® (*Budesonidum + Formoteroli fumaras dihydricus*)

Skład: Substancja czynna: budesonid i formoterolu fumaran dwuwodny. Proszek do inhalacji.

(80 µg + 4,5 µg)/ dawkę inhalacyjną: Każda dawka dostarczona (dawka leku opuszczająca ustnik inhalatora) zawiera: 80 µg budesonidu i 4,5 µg formoterolu fumaranu dwuwodnego. Każda dawka odmierzona zawiera 100 µg budesonidu i 6 µg formoterolu fumaranu dwuwodnego. Substancje pomocnicze o znanym działaniu: jedna dawka dostarczona zawiera 810 µg laktozy jednowodnej. (µg oznacza mikrogram)

(160 µg + 4,5 µg)/dawkę inhalacyjną: Każda dawka dostarczona (dawka leku opuszczająca ustnik inhalatora) zawiera: 160 µg budesonidu i 4,5 µg formoterolu fumaranu dwuwodnego. Każda dawka odmierzona zawiera 200 µg budesonidu i 6 µg formoterolu fumaranu dwuwodnego. Substancja pomocnicza: jedna dawka zawiera 730 µg laktozy jednowodnej.

(320 µg + 9 µg)/dawkę inhalacyjną: Każda dawka dostarczona (dawka leku opuszczająca ustnik inhalatora) zawiera: 320 µg budesonidu i 9 µg formoterolu fumaranu dwuwodnego. Każda dawka odmierzona zawiera 400 µg budesonidu i 12 µg formoterolu fumaranu dwuwodnego. Substancja pomocnicza: jedna dawka zawiera 491 µg laktozy jednowodnej.

Wskazania: **Astma oskrzelowa** - Symbicort Turbuhaler w dawkach 80/4,5 jest przeznaczony do leczenia osób dorosłych, młodzieży i dzieci w wieku 6 lat i powyżej. Symbicort 160/4,5 jest przeznaczony do systematycznego leczenia osób dorosłych i młodzieży (w wieku od 12 lat i starszych). Symbicort 320/9 jest przeznaczony do systematycznego leczenia osób dorosłych i młodzieży (w wieku od 12 do 17 lat). Wszystkie dawki leku Symbicort przeznaczone są do systematycznego leczenia pacjentów z astmą oskrzelową, u których wskazane jest jednoczesne stosowanie wziewnych glikokortykosteroidów i długo działających agonistów receptorów β_2 -adrenergicznych, gdy: (-) leczenie wziewnymi glikokortykosteroidami i krótko działającymi wziewnymi agonistami receptorów β_2 -adrenergicznych stosowanymi doraźnie nie zapewnia odpowiedniej kontroli objawów choroby lub (-) objawy choroby są odpowiednio kontrolowane za pomocą wziewnych glikokortykosteroidów i długo działających agonistów receptorów β_2 -adrenergicznych stosowanych osobno.

Uwaga: Symbicort Turbuhaler w dawce 80/4,5 nie jest zalecany do leczenia pacjentów z ciężką postacią astmy.

Przewlekła obturacyjna choroba płuc (POChP) - Symbicort Turbuhaler w dawkach 160/4,5 oraz 320/9 jest wskazany do objawowego leczenia pacjentów dorosłych, w wieku 18 lat i powyżej, z POChP z natężoną objętością wydechową pierwszosekundową (FEV_1) < 70% wartości należnej (po podaniu leku rozszerzającego oskrzela) i zaostrzeniem choroby w wywiadzie mimo systematycznej terapii lekami rozszerzającymi oskrzela (patrz także punkt Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania).

Droga podania: Podanie wziewne.

Dawkowanie: **Astma:** Symbicort Turbuhaler nie jest przeznaczony do rozpoczynania leczenia astmy. Dawkowanie leków wchodzących w skład produktu leczniczego Symbicort należy ustalać indywidualnie, zależnie od stopnia ciężkości choroby. Należy zwrócić na to szczególną uwagę zarówno w momencie rozpoczynania leczenia produktem złożonym, jak i podczas ustalania dawki podtrzymującej. Jeśli u pacjenta jest konieczne zastosowanie budesonidu i (lub) formoterolu w dawkach innych niż dostępne w inhalatorze ze złożonym produktem leczniczym Symbicort, leczenie należy uzupełnić przepisując odpowiednie dawki wziewnych agonistów receptorów β_2 -adrenergicznych i (lub) glikokortykosteroidów. Dawkę należy dobierać do ustalenia najmniejszej dawki, która zapewnia skuteczne opanowanie objawów choroby. Stan pacjenta powinien być regularnie oceniany przez lekarza, tak by stosowana dawka produktu leczniczego Symbicort pozostawała optymalna. Jeżeli uzyskano długotrwałe opanowanie objawów choroby podczas stosowania najmniejszej zalecanej dawki, następnym krokiem może być próba zmiany leczenia na leczenie samym tylko glikokortykosteroidem wziewnym. Dotyczy Symbicort 80/4,5 i Symbicort 160/4,5: Symbicort może być stosowany w leczeniu na dwa różne sposoby: **A. Leczenie podtrzymujące:** Symbicort jest stosowany systematycznie jako leczenie podtrzymujące, a dodatkowy szybko działający lek rozszerzający oskrzela jest stosowany doraźnie. **B. Leczenie podtrzymujące oraz doraźne:** Symbicort jest stosowany systematycznie jako leczenie podtrzymujące oraz doraźnie w odpowiedzi na występujące objawy.

A. Leczenie podtrzymujące produktem leczniczym Symbicort Należy zalecić pacjentowi, aby przez cały czas miał przy sobie szybko działający lek rozszerzający oskrzela do zastosowania w razie konieczności. Zalecane dawkowanie: Dorośli (w wieku od 18 lat): 1-2 inhalacje dwa razy na dobę. U niektórych pacjentów może być konieczne zwiększenie dawki maksymalnie do 4 inhalacji dwa razy na dobę. Młodzież (w wieku 12-17 lat): 1-2 inhalacje dwa razy na dobę. Dzieci (w wieku 6 lat i starsze): Symbicort 80/4,5: 2 inhalacje dwa razy na dobę; Symbicort 160/4,5: Dla dzieci w wieku od 6 do 11 lat dostępny jest produkt o mniejszej mocy,

(80 mikrogramów + 4,5 mikrograma)/dawkę inhalacyjną. Symbicort 320/9: *Zalecane dawkowanie: Dorośli (w wieku od 18 lat):* 1 inhalacja dwa razy na dobę. U niektórych pacjentów może być konieczne zwiększenie dawki maksymalnie do 2 inhalacji dwa razy na dobę. *Młodzież (w wieku 12-17 lat):* 1 inhalacja dwa razy na dobę, *Dzieci (w wieku 6 lat oraz starsze):* Dla dzieci w wieku od 6 do 11 lat dostępny jest produkt o mniejszej mocy, (80 mikrogramów + 4,5 mikrograma)/dawkę inhalacyjną. W praktyce, jeżeli podczas leczenia opanowano objawy choroby stosując schemat dawkowania dwa razy na dobę, dobieranie najmniejszej skutecznej dawki może polegać na stosowaniu produktu Symbicort raz na dobę, jeżeli w opinii lekarza dla utrzymania opanowania objawów konieczne jest podawanie długo działających leków rozszerzających oskrzela w połączeniu z kortykosteroidem wziewnym. Zwiększenie częstości przyjmowania szybko działających leków rozszerzających oskrzela wskazuje na pogorszenie kontroli astmy. W takim przypadku należy rozważyć zmianę sposobu leczenia astmy. Dzieci w wieku poniżej 6 lat: Ze względu na ograniczone dane produkt leczniczy Symbicort nie jest zalecany do stosowania u dzieci w wieku poniżej 6 lat.

B. Leczenie podtrzymujące i doraźne produktem leczniczym Symbicort Produkt leczniczy Symbicort Turbuhaler 320/9 może być stosowany jedynie w leczeniu podtrzymującym. Dostępne są postacie leku o mniejszej mocy, umożliwiające stosowanie leku w leczeniu podtrzymującym i doraźnym, (160 mikrogramów + 4,5 mikrograma)/dawkę inhalacyjną i (80 mikrogramów + 4,5 mikrograma)/dawkę inhalacyjną. Symbicort 80/4,5 i Symbicort 160/4,5: Pacjent przyjmuje produkt leczniczy Symbicort codziennie w leczeniu podtrzymującym oraz dodatkowo w razie potrzeby w odpowiedzi na występujące objawy. Należy zalecić pacjentowi, aby przez cały czas miał przy sobie produkt leczniczy Symbicort do zastosowania w razie konieczności. Podtrzymujące i doraźne leczenie produktem leczniczym Symbicort należy rozważyć przede wszystkim u pacjentów, u których: -kontrola objawów astmy jest niewystarczająca i często konieczne jest stosowanie leków rozszerzających oskrzela, zaostrzenia astmy występujące w przeszłości wymagały interwencji medycznej. U pacjentów, którzy często przyjmują duże dawki produktu leczniczego Symbicort doraźnie, należy ściśle monitorować występowanie działań niepożądanych zależnych od dawki. *Zalecane dawkowanie: Dorośli i młodzież (12 lat i starsi):* Zalecana dawka podtrzymująca to 2 inhalacje na dobę, przyjmowane jako 1 inhalacja rano i 1 inhalacja wieczorem lub jako 2 inhalacje przyjmowane jednocześnie, rano lub wieczorem. Symbicort 160/4,5: U niektórych pacjentów odpowiednia może być dawka podtrzymująca wynosząca 2 inhalacje dwa razy na dobę. W przypadku wystąpienia objawów pacjent powinien przyjąć doraźnie 1 dodatkową inhalację. Jeśli po kilku minutach objawy nie ustąpią, pacjent powinien przyjąć kolejną dawkę dodatkową. Nie wolno przyjmować jednorazowo więcej niż 6 inhalacji. Zazwyczaj nie jest konieczne przyjmowanie więcej niż 8 inhalacji na dobę, jednak przez ograniczony okres można przyjmować do 12 inhalacji na dobę. Pacjentom, którzy przyjmują więcej niż 8 inhalacji produktu leczniczego na dobę, należy kategorycznie zalecić skontaktowanie się z lekarzem prowadzącym. Należy ponownie ocenić stan pacjenta i rozważyć zmianę leczenia podtrzymującego. Dzieci w wieku poniżej 12 lat: Produkt leczniczy Symbicort nie jest zalecany w leczeniu podtrzymującym i doraźnym u dzieci. **POChP:** *Zalecane dawkowanie Symbicort 160/4,5: Dorośli:* 2 inhalacje dwa razy na dobę; *Symbicort 320/9: Dorośli:* 1 inhalacja dwa razy na dobę. **Uwagi do dawkowania leku Symbicort Turbuhaler:** praktyce, jeżeli podczas leczenia opanowano objawy choroby stosując schemat dawkowania dwa razy na dobę, dobieranie najmniejszej skutecznej dawki może polegać na stosowaniu leku Symbicort Turbuhaler raz na dobę, jeżeli w opinii lekarza dla utrzymania opanowania objawów konieczne jest podawanie długo działających leków rozszerzających oskrzela. Zwiększenie częstości przyjmowania szybko działających leków rozszerzających oskrzela wskazuje na pogorszenie kontroli astmy. W takim przypadku należy rozważyć zmianę sposobu leczenia astmy. Podtrzymujące i doraźne leczenie lekiem Symbicort należy rozważyć przede wszystkim u pacjentów, u których: kontrola objawów astmy jest niewystarczająca i często konieczne jest stosowanie leków rozszerzających oskrzela; zaostrzenia astmy występujące w przeszłości wymagały interwencji medycznej. U pacjentów, którzy często przyjmują duże dawki leku Symbicort doraźnie, należy ściśle monitorować występowanie działań niepożądanych zależnych od dawki. **Informacje ogólne** *Szczególne grupy pacjentów:* Nie ma specjalnych zaleceń dotyczących dawkowania u pacjentów w podeszłym wieku. Nie ma danych dotyczących stosowania produktu leczniczego Symbicort u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby lub nerek. U pacjentów z ciężką marskością wątroby może dojść do zwiększenia ekspozycji na formoterol i budesonid, ponieważ obie substancje są metabolizowane głównie w wątrobie. *Sposób podawania: Instrukcja prawidłowego stosowania produktu leczniczego Symbicort Turbuhaler:* Lek zawarty w inhalatorze Symbicort Turbuhaler jest z niego uwalniany podczas wdechu wykonywanego przez pacjenta. Oznacza to, że podczas wdechu przez ustnik substancja lecznicza jest przenoszona z powietrzem wdychanym przez pacjenta do dróg oddechowych. **Uwaga:** Ważne jest, aby pouczyć pacjenta, -aby uważnie przeczytał instrukcję użycia inhalatora w ulotce dla pacjenta, załączonej do każdego inhalatora Symbicort Turbuhaler,- o konieczności wykonywania

natężonego i głębokiego wdechu przez ustnik w celu zapewnienia dostarczenia do płuc optymalnej dawki leku, - aby nigdy nie wykonywał wydechu przez ustnik inhalatora, - o konieczności zamknięcia inhalatora Symbicort Turbuhaler po użyciu, -o konieczności wypłukania jamy ustnej wodą po każdej inhalacji dawki podtrzymującej, w celu zmniejszenia ryzyka grzybicy jamy ustnej i gardła. W przypadku wystąpienia grzybicy jamy ustnej i gardła pacjent powinien wypłukać jamę ustną wodą także po przyjęciu dawki produktu leczniczego stosowanej doraźnie. Ze względu na bardzo małą ilość proszku pacjent może nie wyczuć smaku ani zapachu leku po inhalacji produktu leczniczego Symbicort Turbuhaler. **Przeciwwskazania:** Nadwrażliwość na substancje czynne lub na substancję pomocniczą wymienioną w pkt 6.1 ChPL (laktozę, która zawiera niewielkie ilości białek mleka). **Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania:** W przypadku przerywania leczenia zaleca się stopniowe zmniejszanie dawki. Nie należy nagle przerywać stosowania leku. Jeżeli pacjent nie zauważa poprawy lub przyjmuje dawkę leku Symbicort większą niż zalecana dawka maksymalna, powinien skontaktować się z lekarzem (patrz punkt 4.2. w ChPL). Zwiększenie częstości przyjmowania doraźnych leków rozszerzających oskrzela świadczy o pogorszeniu stanu klinicznego i wymaga zweryfikowania stosowanego leczenia. Nagłe i postępujące pogorszenie kontroli astmy lub POChP jest stanem potencjalnie zagrażającym życiu i u pacjenta w trybie pilnym należy przeprowadzić badanie lekarskie. W takim przypadku należy rozważyć konieczność zwiększenia dawki kortykosteroidów, np. podanie doustnych kortykosteroidów lub zastosowanie antybiotykoterapii, jeśli wystąpiła infekcja. Symbicort Turbuhaler 80/4,5 lub 160/4,5: Pacjentom należy zalecić, aby przez cały czas mieli przy sobie wziewny lek rozszerzający oskrzela do stosowania doraźnego, tj. produkt leczniczy Symbicort (pacjenci z astmą stosujący produkt leczniczy Symbicort w leczeniu podtrzymującym i doraźnym) lub osobny szybko działający lek rozszerzający oskrzela (wszyscy pacjenci stosujący produkt leczniczy Symbicort wyłącznie w leczeniu podtrzymującym). Symbicort Turbuhaler 320/9: Pacjentom należy zalecić, aby przez cały czas mieli przy sobie inhalator z doraźnym lekiem rozszerzającym oskrzela. Należy poinformować pacjenta, że dawkę podtrzymującą leku Symbicort należy stosować zgodnie z zaleceniami, czyli nawet w okresie bez objawów choroby. Nie badano stosowania leku Symbicort 160/4,5 lub 80/4,5 w leczeniu zapobiegającym wystąpieniu objawów, np. przed wysiłkiem. Dodatkowe inhalacje leku Symbicort 160/4,5 lub 80/4,5 należy stosować w razie wystąpienia objawów astmy, lecz nie są one przeznaczone do regularnego stosowania zapobiegawczo, np. przed wysiłkiem. W takim przypadku należy rozważyć zastosowanie szybko działającego leku rozszerzającego oskrzela. Symbicort Turbuhaler 80/4,5, 160/4,5, 320/9: Kiedy objawy astmy pozostają pod kontrolą, można rozważyć stopniowe zmniejszanie dawki leku Symbicort. Ważne jest regularne kontrolowanie stanu pacjentów w okresie stopniowego zmniejszania dawki. Należy stosować najmniejszą skuteczną dawkę leku Symbicort (patrz punkt 4.2 w ChPL). Nie należy rozpoczynać leczenia lekiem Symbicort podczas zaostrzenia, znacznego lub ostrego pogorszenia przebiegu astmy. Podczas leczenia lekiem Symbicort mogą wystąpić ciężkie działania niepożądane związane z przebiegiem astmy oraz zaostrzenia. Należy poinstruować pacjentów rozpoczynających leczenie, aby w przypadku braku opanowania objawów astmy lub wystąpienia pogorszenia po rozpoczęciu lekiem Symbicort kontynuowali leczenie i skontaktowali się z lekarzem. Nie ma danych z badań klinicznych dotyczących stosowania produktu Symbicort Turbuhaler (160 mikrogramów + 4,5 mikrograma)/dawkę inhalacyjną oraz (320 mikrogramów + 9 mikrogramów)/dawkę inhalacyjną u pacjentów z POChP, u których przed podaniem leku rozszerzającego oskrzela wartość FEV₁ wynosiła >50% wartości należnej, a po podaniu leku rozszerzającego oskrzela <70% wartości należnej (patrz punkt 5.1 w ChPL). Tak jak w przypadku innych leków podawanych wziewnie, może wystąpić paradoksalny skurcz oskrzeli, co objawia się nasileniem świstów oskrzelowych i duszności bezpośrednio po przyjęciu dawki leku. Jeśli u pacjenta wystąpi paradoksalny skurcz oskrzeli, należy natychmiast przerwać stosowanie leku Symbicort, ocenić stan pacjenta i wdrożyć leczenie alternatywne, jeśli jest to konieczne. Paradoksalny skurcz oskrzeli reaguje na szybko działające wziewne leki rozszerzające oskrzela i należy go leczyć natychmiast (patrz punkt 4.8 w ChPL). Objawy ogólnoustrojowe mogą wystąpić podczas stosowania jakichkolwiek wziewnych glikokortykosteroidów, szczególnie, gdy są one stosowane długotrwale w dużych dawkach. Prawdopodobieństwo wystąpienia tych objawów po zastosowaniu wziewnych glikokortykosteroidów jest znacznie mniejsze niż po zastosowaniu glikokortykosteroidów doustnych. Do możliwych objawów ogólnoustrojowych zalicza się: zespół Cushinga, objawy zbliżone do zespołu Cushinga, zahamowanie czynności nadnerczy, spowolnienie wzrostu u dzieci i młodzieży, zmniejszenie gęstości mineralnej kości, zaćmę i jaskrę oraz rzadziej szereg zaburzeń psychicznych lub zmian zachowania, w tym nadpobudliwość psychoruchową, zaburzenia snu, niepokój, depresję lub agresję (szczególnie u dzieci) (patrz punkt 4.8 w ChPL). Potencjalne oddziaływanie na gęstość mineralną kości należy brać pod uwagę szczególnie u pacjentów przyjmujących długotrwale duże dawki leku, u których współistnieją czynniki ryzyka rozwoju osteoporozy. Długotrwale badania z udziałem dzieci stosujących wziewnie budesonid w średniej

dawce dobowej 400 µg (dawka odmierzona) oraz pacjentów dorosłych stosujących wziewnie budezonid w dawce dobowej 800 µg (dawka odmierzona) nie wykazały znaczącego wpływu na gęstość mineralną kości. Nie ma danych dotyczących wpływu stosowania leku Symbicort w większych dawkach. Należy zachować szczególną ostrożność podczas zmiany leczenia glikokortykosteroidami podawanymi ogólnie na leczenie lekiem Symbicort w przypadku jakichkolwiek podstaw do podejrzeń, że wskutek wcześniejszego leczenia glikokortykosteroidami o działaniu ogólnym mogło dojść do zaburzenia czynności nadnerczy. Zastosowanie leczenia budezonidem stosowanym wziewnie zwykle zmniejsza zapotrzebowanie pacjenta na glikokortykosteroidy podawane doustnie, jednak u pacjentów, u których dokonywana jest zmiana leczenia z glikokortykosteroidów stosowanych doustnie na stosowane wziewnie istnieje ryzyko utrzymywania się przez dość długi czas zmniejszonej rezerwy nadnerczowej. Powrót do właściwego stanu może nastąpić po znacznym upływie czasu po przerwaniu terapii doustnymi steroidami i dlatego zmiana terapii z doustnych steroidów na wziewny budezonid może być związana z ryzykiem wynikającym z zaburzeń czynności nadnerczy przez dłuższy okres czasu. W związku z tym należy regularnie kontrolować czynność osi HPA. Długotrwałe leczenie dużymi dawkami wziewnych glikokortykosteroidów, szczególnie dawkami większymi niż zalecane, może również powodować klinicznie znaczące zahamowanie czynności nadnerczy. Dlatego należy rozważyć dodatkowe zastosowanie glikokortykosteroidów podawanych ogólnie w okresach stresu, takich jak ostre infekcje lub zabiegi chirurgiczne. Nagłe zmniejszenie dawki steroidów może spowodować ostry przełom nadnerczowy. Objawy przedmiotowe i podmiotowe świadczące o wystąpieniu ostrego przełomu nadnerczowego mogą być w pewnym stopniu maskowane, ale mogą to być: anoreksja, ból brzucha, utrata masy ciała, zmęczenie, ból głowy, nudności, wymioty, zaburzenia świadomości, drgawki, niedociśnienie tętnicze i hipoglikemia. Leczenia uzupełniającego steroidami ogólnoustrojowymi lub wziewnym budezonidem nie należy nagle przerywać. Podczas zmiany terapii z doustnej na Symbicort zazwyczaj występuje zmniejszenie działania ogólnoustrojowego steroidów, co może skutkować wystąpieniem objawów alergii i zapalenia stawów, takich jak zapalenie błony śluzowej nosa, egzema, ból mięśni i stawów. Należy rozpocząć leczenie objawowe. Należy podejrzewać możliwość niewystarczającego działania glikokortykosteroidów, jeśli w rzadkich przypadkach wystąpią objawy, takie jak: zmęczenie, ból głowy, nudności i wymioty. W takich przypadkach niekiedy konieczne jest tymczasowe zwiększenie dawki doustnych glikokortykosteroidów. W celu zminimalizowania ryzyka zakażeń grzybiczych jamy ustnej i gardła (patrz punkt 4.8 w ChPL) należy poinformować pacjenta o konieczności wypłukania jamy ustnej wodą po każdej inhalacji dawki podtrzymującej. W przypadku wystąpienia pleśniawek w obrębie jamy ustnej i gardła pacjent powinien wypłukać jamę ustną także po przyjęciu dawki leku stosowanej doraźnie. Należy unikać jednoczesnego stosowania leku Symbicort z itrakonazolem, rytonawirem, jak również z innymi lekami, które są silnymi inhibitorami izoenzymu CYP 3A4 (patrz punkt 4.5 w ChPL). Jeżeli nie można uniknąć jednoczesnego stosowania tych leków, przerwa między ich zastosowaniem, a przyjęciem leku Symbicort powinna być jak najdłuższa. Nie zaleca się stosowania leku Symbicort w leczeniu podtrzymującym i doraźnym u pacjentów stosujących leki, które są silnymi inhibitorami izoenzymu CYP 3A4. Symbicort należy stosować ostrożnie u pacjentów z nadczynnością tarczycy, guzem chromochłonnym nadnerczy, cukrzycą, niewyrównaną hipokaliemią, kardiomiopatią przerostową ze zwężeniem drogi odpływu z lewej komory, podzastawkowym zwężeniem aorty nieznanego pochodzenia, ciężkim nadciśnieniem tętniczym, tętniakiem i innymi ciężkimi chorobami układu sercowo-naczyniowego, takimi jak choroba niedokrwienna serca, tachyarytmie czy ciężka niewydolność serca. Należy zachować ostrożność podczas leczenia pacjentów z wydłużeniem odstępu QTc, ponieważ sam formoterol może powodować wydłużenie odstępu QTc. U pacjentów z czynną lub przebytą gruźlicą płuc, grzybiczym lub wirusowym zakażeniem dróg oddechowych należy rozważyć potrzebę stosowania glikokortykosteroidów wziewnych oraz ewentualnie zmianę ich dawki. Podczas stosowania dużych dawek agonistów receptorów β_2 -adrenergicznych może wystąpić ciężka hipokaliemia. Jednoczesne stosowanie agonistów receptorów β_2 -adrenergicznych i innych leków zmniejszających stężenie potasu w surowicy lub zwiększających ich działanie hipokaliemiczne, tj. pochodnych ksantynowych, glikokortykosteroidów lub leków moczopędnych, może powodować sumowanie się tych działań. Szczególną ostrożność zaleca się u pacjentów z niestabilną astmą, którzy stosują zmienne dawki leków rozszerzających oskrzela, u pacjentów z ostrą, ciężką astmą, u których ryzyko wystąpienia objawów związanych z hipokaliemią może być zwiększone przez niedotlenienie oraz w innych sytuacjach, w których występuje zwiększone prawdopodobieństwo hipokaliemii. W tych przypadkach zaleca się kontrolę stężenia potasu w surowicy. U pacjentów z cukrzycą należy kontrolować stężenie glukozy w surowicy, podobnie jak w przypadku leczenia innymi agonistami receptorów β_2 -adrenergicznych. Symbicort Turbuhaler zawiera laktozę jednowodną (< 1 mg/dawkę inhalacyjną). Taka ilość laktozy zazwyczaj nie powinna mieć znaczenia klinicznego u pacjentów z nietolerancją laktozy. Laktoza wchodząca w skład leku zawiera małe ilości białek mleka, które

mogą powodować wystąpienie reakcji alergicznych. Dzieci: Zaleca się regularną kontrolę wzrostu dzieci, które przyjmują długotrwale wziewne glikokortykosteroidy. W razie wystąpienia spowolnienia wzrostu należy rozważyć zmianę sposobu leczenia w celu zmniejszenia dawki glikokortykosteroidu wziewnego, jeśli to możliwe, do najmniejszej dawki, przy której astma jest właściwie kontrolowana. Należy dokładnie rozważyć korzyści wynikające ze stosowania glikokortykosteroidu i możliwe ryzyko spowolnienia wzrostu. Dodatkowo należy rozważyć skonsultowanie sposobu leczenia z pediatrą pulmonologiem. Ograniczone dane z długotrwałych badań wskazują, że większość dzieci i młodzieży leczonych budezonidem wziewnym osiąga spodziewany wzrost w okresie dojrzałości. Jednak na początku leczenia obserwowano niewielkie, przemijające spowolnienie wzrostu (około 1 cm), występujące zazwyczaj w pierwszym roku leczenia. **Symbicort Turbuhaler 160/4,5, 320/9: Zapalenie płuc u pacjentów z POChP:** U pacjentów z POChP otrzymujących wziewne kortykosteroidy zaobserwowano zwiększenie częstości występowania zapalenia płuc, w tym zapalenia płuc wymagającego hospitalizacji. Istnieją pewne dowody na zwiększone ryzyko wystąpienia zapalenia płuc wraz ze zwiększeniem dawki steroidów, ale nie zostało to jednoznacznie wykazane we wszystkich badaniach. Nie ma jednoznacznych dowodów klinicznych na różnice między produktami zawierającymi wziewne kortykosteroidy, dotyczące stopnia ryzyka występowania zapalenia płuc. Lekarze powinni szczególnie wnikliwie obserwować pacjentów z POChP, czy nie rozwija się u nich zapalenie płuc, ponieważ kliniczne objawy takich zakażeń oraz zaostrzenia POChP często się nakładają. Do czynników ryzyka zapalenia płuc u pacjentów z POChP należą aktualne palenie tytoniu, starszy wiek, niski wskaźnik masy ciała (BMI) i ciężka postać POChP. **Działania niepożądane:** Ze względu na to, że lek Symbicort zawiera zarówno budezonid i formoterol, po jego zastosowaniu możliwe jest wystąpienie tego samego rodzaju działań niepożądanych, jakie były obserwowane po zastosowaniu budezonidu i formoterolu. Jednoczesne podanie tych dwóch substancji nie powoduje zwiększenia częstości występowania działań niepożądanych. Najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi leku są farmakologicznie przewidywalne działania niepożądane typowe dla agonistów receptorów β_2 -adrenergicznych, takie jak drżenie i kołatanie serca. Są one łagodne i zwykle ustępują po kilku dniach od rozpoczęcia leczenia. Wymienione poniżej działania niepożądane związane ze stosowaniem budezonidu i formoterolu, pogrupowano zgodnie z klasyfikacją układów i narządów oraz częstością występowania. Częstość występowania określono następująco: b.cz.: bardzo często ($\geq 1/10$), cz.: często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), n.cz.: niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$), rz.: rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$), b.rz.: bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$). **Zakażenia i zarażenia pasożytnicze:** cz.: zakażenia grzybicze (kandydoza) jamy ustnej i gardła, Symbicort Turbuhaler 160/4,5 i 320/9: Zapalenie płuc (u pacjentów z POChP); **Zaburzenia układu immunologicznego:** rz.: natychmiastowe i opóźnione reakcje nadwrażliwości, np. wyprysk, pokrzywka, świąd, zapalenie skóry, obrzęk naczynioruchowy i reakcja anafilaktyczna; **Zaburzenia endokrynologiczne:** b.rz.: zespół Cushinga, zahamowanie czynności nadnerczy, spowolnienie wzrostu, zmniejszenie gęstości mineralnej kości; **Zaburzenia metabolizmu i odżywiania:** rz.: hipokaliemia, b.rz.: hiperglikemia; **Zaburzenia psychiczne:** n.cz.: agresja, nadpobudliwość psychoruchowa, niepokój, zaburzenia snu, b.rz.: depresja, zmiany zachowania (głównie u dzieci). **Zaburzenia układu nerwowego:** cz.: bóle głowy, drżenia mięśni, n.cz.: zawroty głowy, b.rz.: zaburzenia smaku; **Zaburzenia oka:** b.rz.: zaćma i jaskra; **Zaburzenia serca:** cz.: kołatanie serca, n.cz.: tachykardia, rz.: zaburzenia rytmu serca, np. migotanie przedsionków, tachykardia nadkomorowa, skurcze dodatkowo, b.rz.: dławica piersiowa, wydłużenie odstępu QTc, **Zaburzenia naczyniowe:** b.rz.: zmiany ciśnienia tętniczego; **Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia:** cz.: łagodne podrażnienie gardła, kaszel, chrypka, rz.: skurcz oskrzeli; **Zaburzenia żołądka i jelit:** n.cz.: nudności; **Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej:** n.cz.: łatwe siniaczenie; **Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej:** n.cz.: kurcze mięśni. Zakażenia grzybicze jamy ustnej i gardła spowodowane są osadzeniem się leku. W celu zminimalizowania ryzyka takich zakażeń należy poradzić pacjentom przepłukanie jamy ustnej wodą po każdym zastosowaniu leku w dawce podtrzymującej. Zakażenia grzybicze jamy ustnej i gardła reagują zwykle na miejscowe leczenie przeciugrzybicze bez potrzeby przerywania stosowania wziewnego glikokortykosteroidu. Jeżeli w jamie ustnej i gardle wystąpią pleśniawki, pacjent powinien płukać jamę ustną wodą także po inhalacjach doraźnych. Podobnie jak w przypadku innych terapii wziewnych, bardzo rzadko, u mniej niż 1 na 10 000 pacjentów, wystąpić może paradoksalny skurcz oskrzeli, co objawia się nasileniem świstów oskrzelowych i duszności bezpośrednio po przyjęciu dawki leku. Paradoksalny skurcz oskrzeli reaguje na krótko działające wziewne leki rozszerzające oskrzela i należy leczyć go od razu po wystąpieniu. Należy wówczas natychmiast przerwać stosowanie leku Symbicort, ocenić stan pacjenta i wprowadzić leczenie alternatywne, jeśli konieczne (patrz pkt 4.4. w ChPL). Mogą wystąpić objawy związane z ogólnoustrojowym działaniem wziewnych glikokortykosteroidów, szczególnie, gdy leki te są stosowane długotrwale i w dużych dawkach. Prawdopodobieństwo wystąpienia tych objawów po zastosowaniu wziewnych glikokortykosteroidów jest

znacznie mniejsze niż po zastosowaniu glikokortykosteroidów doustnych. Do możliwych objawów ogólnoustrojowych zalicza się: zespół Cushinga, objawy zbliżone do zespołu Cushinga, zahamowanie czynności nadnerczy, spowolnienie wzrostu u dzieci i młodzieży, zmniejszenie gęstości mineralnej kości, zaćmę i jaskrę. Może wystąpić także zwiększona wrażliwość na infekcje oraz zaburzenie zdolności przystosowania się do sytuacji stresowych. Działania takie prawdopodobnie zależne są od dawki, czasu ekspozycji, jednoczesnej i wcześniejszej ekspozycji na działanie steroidów oraz od indywidualnej wrażliwości. Leczenie agonistami receptorów β_2 -adrenergicznych może powodować zwiększenie stężenia insuliny, wolnych kwasów tłuszczowych, glicerolu i związków ketonowych. Dzieci: Zaleca się regularną kontrolę wzrostu dzieci otrzymujących długotrwale leczenie wziewnymi glikokortykosteroidami (patrz punkt 4.4 w ChPL). 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 do 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; fax.: +48 22 49 21 309; e-mail: ndl@urpl.gov.pl Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

Podmiot odpowiedzialny: AstraZeneca AB, S-151 85 Sodertälje, Szwecja.

Pozwolenie Ministra Zdrowia numer:

Symbicort Turbuhaler (80 μg + 4,5 μg)/dawkę inhalacyjną - 18333, Symbicort Turbuhaler (160 μg + 4,5 μg)/dawkę inhalacyjną - 18334, Symbicort Turbuhaler (320 μg + 9 μg)/dawkę inhalacyjną - 18981

Produkt leczniczy wydawany z przepisu lekarza - Rp.

Urzędowa cena detaliczna/kwota dopłaty ponoszona przez ubezpieczonego pacjenta:

Symbicort Turbuhaler (80 μg + 4,5 μg)/dawkę inhalacyjną: 75,53 PLN/20,15 PLN, Symbicort Turbuhaler (160 μg + 4,5 μg)/dawkę inhalacyjną: 77,18 PLN/21,70 PLN, Symbicort Turbuhaler (320 μg + 9 μg)/dawkę inhalacyjną: 129,36 PLN/20,35 PLN

„Symbicort” i „Turbuhaler” są znakami towarowymi zastrzeżonymi dla firm grupy AstraZeneca.

Przed zastosowaniem należy zapoznać się z Charakterystyką Produktu Leczniczego z dnia: Symbicort Turbuhaler (80 μg + 4,5 μg)/dawkę inhalacyjną: 25-11-2016; Symbicort Turbuhaler (160 μg + 4,5 μg)/dawkę inhalacyjną: 25-11-2016, Symbicort Turbuhaler (320 μg + 9 μg)/dawkę inhalacyjną: 26-10-2016 r.

Dodatkowe informacje dostępne na życzenie: AstraZeneca Pharma Poland Sp. z o.o., ul. Postępu 14, 02-676 Warszawa, tel. (22) 2457300, fax. (22) 4853007, www.astrazeneca.pl