

## CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

### 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Formodual, (200 mikrogramów + 6 mikrogramów)/dawkę inhalacyjną, aerozol inhalacyjny, roztwór.

### 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Jedna dawka odmierzona (z zaworu) zawiera:

200 mikrogramów beklometazonu dipropionianu (*Beclometasoni dipropionas*) oraz 6 mikrogramów formoterolu fumaranu dwuwodnego (*Formoteroli fumaras dihydricus*).

Odpowiada to dawce dostarczonej (z pompki rozpylającej) zawierającej 177,7 mikrograma beklometazonu dipropionianu i 5,1 mikrograma formoterolu fumaranu dwuwodnego.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

### 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Aerozol inhalacyjny, roztwór.

Pojemnik zawiera bezbarwny do barwy żółtawej roztwór.

Pojemnik jest wyposażony w urządzenie rozpylające z tworzywa sztucznego z ustnikiem, osłonięte ochronnym wieczkiem.

### 4. SZCZEGÓLWE DANE KLINICZNE

#### 4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Formodual jest wskazany w regularnym leczeniu astmy, wymagającym zastosowania produktu złożonego (wziewnego kortykosteroidu i długo działającego beta<sub>2</sub>-agonisty):

- u pacjentów z niewystarczającą kontrolą objawów choroby za pomocą kortykosteroidów wziewnych oraz stosowanego doraźnie szybko działającego, wziewnego beta<sub>2</sub>-agonisty lub
- u pacjentów, u których uzyskano odpowiednią kontrolę objawów choroby za pomocą zarówno kortykosteroidów wziewnych, jak i długo działających beta<sub>2</sub>-agonistów.

Produkt leczniczy Formodual jest przeznaczony do stosowania u dorosłych.

#### 4.2 Dawkowanie i sposób podawania

##### Dawkowanie

Produkt leczniczy Formodual nie jest przeznaczony do stosowania w początkowym okresie leczenia astmy. Dawkowanie składników produktu leczniczego Formodual należy ustalać indywidualnie i należy dostosować je do stopnia ciężkości choroby. Należy wziąć to pod uwagę nie tylko w momencie rozpoczynania leczenia produktami złożonymi, ale także podczas ustalania dawki. Jeśli u pacjenta jest konieczne zastosowanie skojarzenia substancji czynnych w dawkach innych niż te dostępne w produkcie leczniczym Formodual, należy przepisać odpowiednie dawki beta<sub>2</sub>-agonistów i (lub) kortykosteroidów do podania za pomocą osobnych inhalatorów.

Beklometazonu dipropionian zawarty w produkcie leczniczym Formodual ulega rozmieszczeniu w drogach oddechowych charakterystycznemu dla cząstek o bardzo drobnych rozmiarach (ang. extrafine), dzięki czemu osiągnięte jest silniejsze działanie terapeutyczne niż w przypadku postaci beklometazonu dipropionianu o cząstkach większych rozmiarów (100 mikrogramów beklometazonu dipropionianu bardzo drobnocząstkowego zawartego w produkcie leczniczym Formodual jest równoważne 250 mikrogramom beklometazonu dipropionianu o większych cząstkach). Z tego względu całkowita dawka dobową beklometazonu dipropionianu przyjmowana w produkcie leczniczym Formodual powinna być mniejsza niż

całkowita dawka dobowa beklometazonu dipropionianu przyjmowana w produktach zawierających beklometazonu dipropionian o większych cząstkach.

Należy wziąć to pod uwagę u pacjentów, u których zmieniono leczenie beklometazonu dipropionianem o dużych rozmiarach cząstek na leczenie produktem leczniczym Formodual; dawkę beklometazonu dipropionianu należy zmniejszyć i dostosować do indywidualnych potrzeb pacjenta.

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

Dwie inhalacje dwa razy na dobę.

Maksymalna dawka dobową to 4 inhalacje.

Produkt leczniczy Formodual o mocy (200 + 6) mikrogramów/dawkę inhalacyjną należy stosować jedynie w terapii podtrzymującej. Produkt leczniczy Formodual o mniejszej mocy (100 + 6) mikrogramów/dawkę jest wskazany do stosowania w terapii podtrzymującej i doraźnej.

Pacjentów należy poinstruować, by zawsze mieli przy sobie inny krótko działający lek rozszerzający oskrzela do zastosowania doraźnie.

Pacjenci powinni być regularnie poddawani kontroli lekarskiej, co pozwoli utrzymać optymalne dawkowanie produktu leczniczego Formodual, o którego zmianie może zdecydować jedynie lekarz. Należy stopniowo ustalić najmniejszą dawkę produktu zapewniającą skuteczną kontrolę objawów choroby. Po uzyskaniu kontroli objawów astmy za pomocą najmniejszej zalecanej dawki, kolejnym etapem leczenia może być próba zastosowania tylko kortykosteroidu wziewnego.

Produktu leczniczego Formodual (200 + 6) mikrogramów/dawkę inhalacyjną **nie należy stosować w przypadku leczenia mającego na celu zmniejszenie dawkowania, ale** w takim przypadku należy zastosować dostępny produkt leczniczy o mniejszej mocy z beklometazonu dipropionianem, tj. Formodual (100 + 6) mikrogramów/dawkę.

Należy zalecić pacjentom, aby przyjmowali produkt leczniczy Formodual codziennie, nawet w okresie bez objawów astmy.

### Szczególne populacje pacjentów

Nie ma konieczności dostosowywania dawkowania u pacjentów w podeszłym wieku. Brak dostępnych danych dotyczących stosowania produktu Formodual u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby lub nerek (patrz punkt 5.2).

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

**Produkt leczniczy Formodual o mocy (200 + 6) mikrogramów/dawkę inhalacyjną jest przeciwwskazany do stosowania u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat.**

### Sposób podawania

Produkt leczniczy Formodual jest przeznaczony do podawania wziewnego.

W celu zapewnienia właściwego zastosowania produktu leczniczego Formodual, lekarz lub inny wykwalifikowany pracownik opieki medycznej powinni pokazać pacjentowi, jak prawidłowo posługiwać się inhalatorem. Prawidłowe zastosowanie ciśnieniowego inhalatora z dozownikiem jest konieczne w celu zapewnienia skuteczności leczenia. Należy zalecić pacjentowi, by dokładnie przeczytał ulotkę dla pacjenta oraz przestrzegał instrukcji stosowania tam zawartej.

Inhalator produktu leczniczego Formodual jest wyposażony w licznik lub wskaźnik dawek w tylnej części dozownika, który pokazuje ile dawek leku pozostało. Dla wielkości opakowania 120 dawek, za każdym razem, gdy pacjent naciska pojemnik, zostaje uwolniona dawka leku, a licznik dawek pokazuje o jedną dawkę mniej. Dla wielkości opakowania 180 dawek, za każdym razem, gdy pacjent naciska pojemnik, wskaźnik dawek nieznacznie się obraca, a ilość pozostałych dawek jest pokazywana w odstępach co 20 dawek. Pacjentów należy poinformować, aby uważali by nie upuścić inhalatora, gdyż może to spowodować odliczenie kolejnej dawki.

### Test inhalatora:

Przed pierwszym użyciem inhalatora, lub jeśli inhalator nie był używany przez 14 dni lub dłużej, pacjent powinien wykonać jedno rozpylenie w powietrze w celu upewnienia się, czy urządzenie działa prawidłowo (przygotowanie inhalatora do użycia). Przed przygotowaniem do użycia pojemnika pod ciśnieniem zawierającego 120 dawek lub 180 dawek, licznik dawek/wskaźnik dawek powinny wskazywać odpowiednio liczbę 121 lub 180. Po pierwszym teście inhalatora, licznik dawek powinien pokazywać liczbę 120, a wskaźnik dawek powinien pokazywać liczbę 180.

### Sposób użycia inhalatora:

Jeśli inhalator został wystawiony na działanie bardzo niskich temperatur, zanim lek zostanie użyty, pacjent powinien ogrzać go w dłoniach przez kilka minut. Nigdy nie należy stosować innych sposobów ogrzewania pojemnika.

Jeśli to możliwe, podczas inhalacji pacjenci powinni stać lub siedzieć w pozycji wyprostowanej.

1. Pacjent powinien zdjąć wieczko ochronne z ustnika i sprawdzić, czy ustnik jest czysty i pozbawiony kurzu lub innych zanieczyszczeń.
2. Pacjent powinien wykonać wydech tak głęboki i powolny, jak to możliwe.
3. Pacjent powinien trzymać pojemnik w pozycji pionowej, trzonem skierowanym do góry i następnie umieścić ustnik między wargami, nie zaciskając na nim zębów.
4. Pacjent powinien wykonać głęboki i powolny wdech przez usta. Tuż po rozpoczęciu wdechu pacjent powinien nacisnąć górną część inhalatora w celu uwolnienia jednego rozpylenia leku.
5. Pacjent powinien wstrzymać oddech tak długo, jak to możliwe, a następnie powinien wyjąć inhalator z ust i wykonać powolny wydech. Pacjent nie powinien wykonywać wydechu do inhalatora.

Jeśli planowana jest inhalacja kolejnej dawki leku, pacjent powinien trzymać inhalator nadal w pozycji pionowej przez około pół minuty, a następnie powtórzyć czynności opisane w punktach od 2 do 5.

**WAŻNE:** Czynności opisanych w punktach od 2 do 5 pacjent nie powinien wykonywać zbyt szybko.

Po użyciu pacjent powinien nałożyć wieczko ochronne na inhalator i sprawdzić licznik lub wskaźnik dawek. Pacjenta należy poinformować, że powinien zaopatrzyć się w nowy inhalator, kiedy licznik lub wskaźnik dawek pokazuje liczbę 20. Pacjent powinien przestać używać inhalator, gdy licznik lub wskaźnik dawek pokazuje liczbę 0, gdyż pozostały w pojemniku lek może nie wystarczyć do uwolnienia pełnej dawki.

Jeśli w czasie inhalacji pojawi się „mgiełka” nad ustnikiem lub z boku jamy ustnej, należy powtórzyć wszystkie czynności zaczynając od punktu 2.

Pacjentowi ze słabym chwytem może być łatwiej trzymać inhalator w obu dłoniach. Należy wtedy oba palce wskazujące umieścić na górnej części pojemnika z lekiem, a oba kciuki u podstawy inhalatora.

Po inhalacji pacjent powinien przepłukać jamę ustną lub gardło wodą lub umyć zęby (patrz punkt 4.4).

Pojemnik zawiera płyn pod ciśnieniem. Pacjent powinien zostać poinstruowany, by nie wystawiać pojemnika na działanie temperatury powyżej 50°C oraz by nie przekłuwać pojemnika.

### Czyszczenie inhalatora:

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

Pacjenci, którzy mają trudności z synchronizowaniem uwolnienia dawki aerozolu z wykonaniem wdechu, mogą korzystać z komory inhalacyjnej (spejsera) AeroChamber Plus. Lekarz, farmaceuta lub pielęgniarka powinni poinstruować pacjenta odnośnie prawidłowego użycia i czyszczenia inhalatora i spejsera w celu zapewnienia optymalnego dostarczenia do płuc leku podawanego wziewnie. Pacjenci stosujący komorę inhalacyjną AeroChamber Plus mogą to uzyskać wykonując jeden ciągły, powolny i głęboki oddech przez spejser, bez żadnego opóźnienia między uwolnieniem leku z inhalatora a wdechem.

### 4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancje czynne lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

### 4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Produkt leczniczy Formodual należy stosować z zachowaniem ostrożności (z uwzględnieniem możliwości monitorowania stanu pacjenta) u pacjentów z zaburzeniami rytmu serca, szczególnie blokiem przedsionkowo-komorowym trzeciego stopnia i tachyarytmią, samoistnym podzastawkowym zwężeniem aorty, przerostową kardiomiopatią z zawężeniem drogi odpływu, niedokrwinną chorobą serca, ciężką niewydolnością serca, ciężkim nadciśnieniem tętniczym i tętniakiem.

Należy także zachować ostrożność podczas leczenia pacjentów z rozpoznanym lub podejrzanym wydłużeniem odstępu QTc, zarówno wrodzonym, jak i wywołanym lekami (QTc > 0,44 sekund). Sam formoterol może powodować wydłużenie odstępu QTc.

Należy także zachować ostrożność podczas stosowania produktu leczniczego Formodual u pacjentów z tyreotoksykozą, cukrzycą, guzem chromochłonnym i niewyrównaną hipokaliemią.

Leczenie beta<sub>2</sub>-agonistą może powodować potencjalnie ciężką hipokaliemię. Należy zachować szczególną ostrożność w leczeniu ciężkiej astmy, ponieważ ryzyko wystąpienia hipokaliemii może ulec zwiększeniu pod wpływem niedotlenienia. Hipokaliemia może także ulec zwiększeniu przez jednoczesne stosowanie innych leków, które mogą ją wywołać, takich jak pochodne ksantyny, steroidy i leki moczopędne (patrz punkt 4.5). Zaleca się także zachować ostrożność w przypadku niestabilnej astmy, kiedy to istnieje możliwość stosowania doraźnie wielu leków rozszerzających oskrzela. Zaleca się, by w takich sytuacjach kontrolować stężenie potasu w surowicy.

Inhalacja formoterolu może spowodować zwiększenie stężenia glukozy we krwi. Z tego względu należy ściśle kontrolować stężenie glukozy we krwi u pacjentów chorych na cukrzycę.

Jeśli planowane jest znieczulenie za pomocą halogenowych środków znieczulających, należy upewnić się, że pacjent nie przyjmował produktu leczniczego Formodual przez co najmniej 12 godzin przed rozpoczęciem znieczulenia, ze względu na ryzyko zaburzeń rytmu serca.

Podobnie, jak w przypadku wszystkich produktów wziewnych zawierających kortykosteroidy, należy zachować ostrożność podając produkt leczniczy Formodual pacjentom z aktywną lub nieaktywną gruźlicą płuc oraz grzybiczymi i wirusowymi zakażeniami dróg oddechowych.

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

Jeśli pacjent stwierdzi, że leczenie jest nieskuteczne, powinien zgłosić się do lekarza prowadzącego.

Zwiększenie częstości stosowania doraźnego leków rozszerzających oskrzela wskazuje na zaostrzenie choroby podstawowej i wymaga ponownej oceny leczenia astmy. Nagłe i postępujące pogorszenie kontroli astmy może zagrażać życiu pacjenta, który powinien zostać poddany natychmiastowej kontroli lekarskiej. Należy rozważyć konieczność zwiększenia dawki kortykosteroidów, w postaci wziewnej lub doustnej, lub zastosowania antybiotykoterapii w przypadku podejrzenia infekcji.

Nie należy rozpoczynać leczenia produktem leczniczym Formodual podczas zaostrzenia objawów choroby lub w przypadku znacznego pogorszenia się lub zaostrzenia astmy. Podczas leczenia produktem leczniczym Formodual, mogą wystąpić ciężkie działania niepożądane związane z astmą oraz zaostrzenie astmy. Pacjenci powinni kontynuować leczenie, jednak w przypadku braku kontroli nad objawami choroby lub zaostrzenia objawów astmy po rozpoczęciu leczenia produktem leczniczym Formodual, powinni zgłosić się do lekarza prowadzącego.

Jak w przypadku innych leków podawanych wziewnie, może wystąpić paradoksalny skurcz oskrzeli, z natychmiastowym nasileniem duszności i świszczącego oddechu po przyjęciu dawki. Należy wówczas natychmiast zastosować szybko działający wziewny lek rozszerzający oskrzela. Należy natychmiast

przerwać podawanie produktu leczniczego Formodual, ocenić stan pacjenta oraz, w razie konieczności, zastosować leczenie alternatywne.

Produktu leczniczego Formodual nie należy stosować jako leku pierwszego rzutu w leczeniu astmy. Należy doradzić pacjentom, by w leczeniu ostrych napadów astmy stosowali doraźnie szybko działający lek rozszerzający oskrzela, który powinni mieć zawsze przy sobie.

Należy przypomnieć pacjentom o konieczności codziennego przyjmowania produktu leczniczego Formodual, zgodnie z zaleceniami lekarza, nawet w okresie bez objawów choroby.

Po opanowaniu objawów astmy, należy rozważyć stopniowe zmniejszanie dawki produktu leczniczego Formodual. Ważna jest regularna obserwacja pacjentów w okresie zmniejszania dawki. Należy stosować najmniejszą skuteczną dawkę produktu leczniczego Formodual (patrz punkt 4.2).

Kortykosteroidy wziewne mogą spowodować wystąpienie działań ogólnoustrojowych, szczególnie, jeśli są one stosowane w dużych dawkach przez długi okres. Wystąpienie tych działań jest znacznie mniej prawdopodobne niż w przypadku stosowania doustnych kortykosteroidów. Możliwe działania ogólnoustrojowe obejmują: zespół Cushinga, wystąpienie cech typowych dla zespołu Cushinga, zahamowanie czynności nadnerczy, zmniejszenie gęstości mineralnej kości, opóźnienie wzrostu u dzieci i młodzieży, zaćmę i jaskrę oraz rzadziej zespół zaburzeń psychicznych lub zmian w zachowaniu, w tym nadpobudliwość psychoruchowa, zaburzenia snu, lęk, depresja lub agresja (szczególnie u dzieci). Z tego względu, ważne jest, by regularnie oceniać stan pacjenta i zmniejszyć dawkę kortykosteroidu wziewnego do najmniejszej dawki zapewniającej skuteczną kontrolę objawów astmy.

Dane farmakokinetyczne po podaniu pojedynczej dawki (patrz punkt 5.2) wskazują, że stosowanie produktu leczniczego Formodual z zastosowaniem komory inhalacyjnej AeroChamber Plus w porównaniu do stosowania standardowych inhalatorów nie powoduje zwiększenia całkowitego narażenia ogólnoustrojowego na formoterol i zmniejsza narażenie ogólnoustrojowe na beklometazonu 17-monopropionian, podczas gdy narażenie ogólnoustrojowe na beklometazonu dipropionian w postaci niezmienionej, który dociera do krążenia z płuc, jest zwiększone; jednakże, skoro całkowite narażenie ogólnoustrojowe na beklometazonu dipropionian oraz jego aktywny metabolit nie zmienia się, stosowanie produktu leczniczego Formodual z powyższym spejserem nie powoduje zwiększenia ryzyka ogólnoustrojowych działań.

Długotrwałe leczenie dużymi dawkami kortykosteroidów wziewnych może spowodować zahamowanie czynności nadnerczy i ostry przełom nadnerczowy. Dzieci w wieku poniżej 16 lat przyjmujące większe niż zalecane dawki beklometazonu dipropionianu mogą być szczególnie narażone na wystąpienie takiego działania. Ostry przełom nadnerczowy może być potencjalnie spowodowany przez: urazy, zabiegi chirurgiczne, infekcje i gwałtowne zmniejszenie dawkowania. Objawy są zazwyczaj nietypowe i mogą to być: anoreksja, ból brzucha, zmniejszenie masy ciała, zmęczenie, ból głowy, nudności, wymioty, niedociśnienie, zaburzenie świadomości, hipoglikemia i napady drgawkowe. W okresach stresu lub przed planowanym zabiegiem chirurgicznym, należy rozważyć dodatkowe zastosowanie kortykosteroidów działających ogólnoustrojowo.

Należy zachować ostrożność w przypadku zmiany leczenia na leczenie produktem leczniczym Formodual, zwłaszcza w sytuacji jakichkolwiek podejrzeń zaburzenia czynności nadnerczy związanych z wcześniejszym leczeniem steroidami ogólnoustrojowymi.

U pacjentów, u których leczenie kortykosteroidami doustnymi zmieniono na leczenie kortykosteroidami wziewnymi, ryzyko zaburzeń czynności nadnerczy może utrzymywać się przez dłuższy okres. Ryzyko to może również dotyczyć pacjentów, którzy w przeszłości wymagali doraźnego podawania dużych dawek kortykosteroidów lub byli długotrwałe leczeni lub przyjmowali duże dawki wziewnych kortykosteroidów. Możliwość wystąpienia zaburzeń czynności nadnerczy należy zawsze brać pod uwagę w przypadku nagłych sytuacji lub planowanych zabiegów wywołujących stres; należy wówczas rozważyć podanie odpowiednich kortykosteroidów. Przed przystąpieniem do planowanych zabiegów chirurgicznych może być konieczna konsultacja ze specjalistą, który oceni stopień zaburzeń czynności nadnerczy.

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

Produkt leczniczy Formodual zawiera małe ilości etanolu (alkoholu), 9 mg na rozpylenie, co jest równoważne z ilością 0,25 mg/kg masy ciała na dawkę, podczas zastosowania dwóch rozpyleń. W przypadku przyjmowania zwykle stosowanych dawek, ilość etanolu jest nieznaczna i nie stwarza zagrożenia dla pacjenta.

### **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**

### Interakcje farmakokinetyczne

Beklometazonu dipropionian jest bardzo szybko metabolizowany z udziałem esteraz. Metabolizm beklometazonu w mniejszym stopniu zależy od CYP3A niż w przypadku innych kortykosteroidów i interakcje są raczej mało prawdopodobne, jednak nie można wykluczyć wystąpienia działań ogólnoustrojowych po jednoczesnym stosowaniu silnie działających inhibitorów CYP3A (np. rytonawir, kobicystat). Z tego względu zaleca się ostrożność i właściwe monitorowanie podczas stosowania tych leków.

### Interakcje farmakodynamiczne

Leki beta-adrenolityczne mogą osłabić lub zahamować działanie formoterolu. U pacjentów z astmą należy unikać podawania produktu leczniczego Formodual jednocześnie z lekami beta-adrenolitycznymi (włącznie z kroplami do oczu), chyba że jest to uzasadnione.

Z drugiej strony, jednoczesne stosowanie innych leków beta-adrenergicznych może spowodować sumowanie się działania, dlatego też należy zachować ostrożność podczas stosowania formoterolu jednocześnie z teofiliną lub innymi lekami beta-adrenergicznymi.

Jednoczesne podawanie z chinidyną, dyzopiramidem, prokainamidem, fenotiazynami, lekami przeciwhistaminowym, inhibitorami monoaminoooksydazy i trójpierścieniowymi lekami przeciwdepresyjnymi, może wydłużać odstęp QTc i zwiększać ryzyko komorowych zaburzeń rytmu.

Ponadto, L-dopa, L-tyroksyna, oksytocyna i alkohol mogą zaburzać tolerancję serca na leki beta<sub>2</sub>-sympatykomimetyczne.

Jednoczesne podawanie z inhibitorami monoaminoooksydazy lub lekami o podobnych właściwościach, takimi jak furazolidon i prokarbazyna, może wywołać nadciśnienie tętnicze krwi.

Istnieje zwiększone ryzyko wystąpienia zaburzeń rytmu serca u pacjentów jednocześnie poddawanych znieczuleniu za pomocą halogenowych węglowodorów.

Jednoczesne podawanie z pochodnymi ksantyny, steroidami lub lekami moczopędnymi może nasilać działanie hipokaliemiczne beta<sub>2</sub>-agonistów (patrz punkt 4.4). Hipokaliemia może zwiększyć skłonność do występowania zaburzeń rytmu serca u pacjentów leczonych glikozydami naparstnicy.

Produkt leczniczy Formodual zawiera małe ilości etanolu. Teoretycznie istnieje możliwość wystąpienia interakcji u szczególnie wrażliwych pacjentów przyjmujących disulfiram lub metronidazol.

## **4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację**

### Płodność

Brak danych u ludzi. W badaniach na zwierzętach stosowanie dużych dawek beklometazonu dipropionianu było związane ze zmniejszoną płodnością samic szczurów oraz toksycznym działaniem na płód (patrz punkt 5.3).

### Ciąża

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

Brak odpowiednich danych klinicznych dotyczących stosowania produktu leczniczego Formodual u kobiet w ciąży. W badaniach na zwierzętach, po podaniu beklometazonu dipropionianu w skojarzeniu z formoterolem fumaranem, wykazano dowody na szkodliwy wpływ na reprodukcję po podaniu dużych dawek o działaniu ogólnoustrojowym (patrz punkt 5.3). Ze względu na działanie tokolityczne beta<sub>2</sub>-sympatykomimetyków, należy zachować szczególną ostrożność od zajścia w ciążę aż do porodu. Formoterol nie powinien być zalecany do stosowania w okresie ciąży, a szczególnie w końcowym okresie ciąży, ani w czasie porodu, chyba że nie istnieje żadna inna (bezpieczniejsza) alternatywa. Produkt leczniczy Formodual należy stosować w okresie ciąży tylko wówczas, gdy spodziewane korzyści przewyższają możliwe ryzyko.

#### Karmienie piersią

Brak odpowiednich danych klinicznych dotyczących stosowania produktu leczniczego Formodual u kobiet karmiących piersią.

Mimo braku danych z badań na zwierzętach, należy przyjąć, że podobnie jak inne kortykosteroidy, beklometazonu dipropionian przenika do mleka matki.

Nie wiadomo, czy formoterol przenika do mleka kobiecego, jednak został on wykryty w mleku karmiących zwierząt.

Stosowanie produktu leczniczego Formodual u kobiet karmiących piersią należy rozważyć wyłącznie w sytuacji, gdy spodziewane korzyści przewyższają możliwe ryzyko.

Należy podjąć decyzję, czy przerwać karmienie piersią czy przerwać podawanie produktu leczniczego Formodual, biorąc pod uwagę korzyści z karmienia piersią dla dziecka i korzyści z leczenia dla kobiety karmiącej piersią.

#### **4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn**

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

#### **4.8 Działania niepożądane**

Ponieważ produkt leczniczy Formodual zawiera beklometazonu dipropionian i formoterolu fumaran dwuwodny, można spodziewać się wystąpienia działań niepożądanych, których rodzaj i nasilenie są związane z każdą z tych substancji czynnych. Nie odnotowano wystąpienia dodatkowych działań niepożądanych po jednoczesnym zastosowaniu obu tych substancji.

Poniżej wymieniono działania niepożądane związane z beklometazonem dipropionianu i formoterolem, podawanych w skojarzeniu (w produkcie leczniczym Formodual) oraz jako pojedyncze substancje, z uwzględnieniem klasyfikacji układów i narządów. Częstość występowania działań niepożądanych określono następująco: bardzo często ( $\geq 1/10$ ), często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ), niezbyt często ( $\geq 1/1\ 000$  do  $< 1/100$ ), rzadko ( $\geq 1/10\ 000$  do  $< 1/1000$ ), bardzo rzadko ( $< 1/10\ 000$ ) i nieznaną (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych). Częste i niezbyt częste działania niepożądane pochodzą z badań klinicznych u pacjentów chorych na astmę i POChP.

Klasyfikacja układów i narządów	Działanie niepożądane	Częstość występowania
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Zapalenie gardła, kandydoza jamy ustnej	Często
	Grypa, zakażenia grzybicze jamy ustnej, kandydoza jamy ustnej i gardła, kandydoza przełyku, kandydoza sromu i pochwy, zapalenie błony śluzowej żołądka i jelit, zapalenie zatok, zapalenie błony śluzowej nosa, zapalenie płuc*	Niezbyt często
Zaburzenia krwi i układu	Granulocytopenia	Niezbyt często

chlönneho	Trombocytopenia	Bardzo rzadko
Zaburzenia układu immunologicznego	Alergiczne zapalenie skóry	Niezbyt często
	Reakcje nadwrażliwości, w tym rumień, obrzęk warg, twarzy, oczu i gardła	Bardzo rzadko
Zaburzenia endokrynologiczne	Zahamowanie czynności nadnerczy	Bardzo rzadko
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Hipokaliemia, hiperglikemia	Niezbyt często
Zaburzenia psychiczne	Niepokój, zwłaszcza ruchowy	Niezbyt często
	Nadpobudliwość psychoruchowa, zaburzenia snu, lęk, depresja, agresja, zmiany w zachowaniu (głównie u dzieci)	Nieznana
Zaburzenia układu nerwowego	Ból głowy	Często
	Drżenie, zawroty głowy	Niezbyt często
Zaburzenia oka	Jaskra, zaćma	Bardzo rzadko
	Nieostre widzenie (patrz także punkt 4.4.)	Nieznana
Zaburzenia ucha i błędnika	Zapalenie trąbki Eustachiusza	Niezbyt często
Zaburzenia serca	Kołatanie serca, wydłużenie odstępu QTc w zapisie EKG, zmiany w zapisie EKG, tachykardia, tachyarytmia, migotanie przedsionków*	Niezbyt często
	Skurcze dodatkowe komorowe, dławica piersiowa	Rzadko
Zaburzenia naczyniowe	Przekrwienie, zaczerwienienie	Niezbyt często
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Dysfonia	Często
	Kaszel, kaszel z odkrztuszaniem, podrażnienie gardła, przełom astmatyczny, zaczerwienienie gardła	Niezbyt często
	Paradoksalny skurcz oskrzeli	Rzadko
	Duszność, zaostrzenie astmy	Bardzo rzadko
Zaburzenia żołądka i jelit	Biegunka, suchość błony śluzowej jamy ustnej, niestrawność, dysfagia, uczucie pieczenia warg, nudności, zaburzenia smaku	Niezbyt często
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Świąd, wysypka, nadmierne pocenie się, pokrzywka	Niezbyt często
	Obrzęk naczynioruchowy	Rzadko
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Kurcze mięśni, ból mięśni	Niezbyt często
	Opóźnienie wzrostu u dzieci i młodzieży	Bardzo rzadko
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Zapalenie nerek	Rzadko
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Obrzęk obwodowy	Bardzo rzadko
Badania diagnostyczne	Zwiększenie stężenia białka C-reaktywnego (CRP), zwiększenie liczby płytek krwi, zwiększenie stężenia	Niezbyt często

	wolnych kwasów tłuszczowych, zwiększenie stężenia insuliny we krwi, zwiększenie stężenia ciał ketonowych we krwi, zmniejszenie stężenia kortyzolu we krwi*	
	Zwiększenie ciśnienia krwi	Niezbyt często
	Zmniejszenie ciśnienia krwi	Rzadko
	Zmniejszenie gęstości kości	Bardzo rzadko

\* W głównym badaniu klinicznym u pacjentów chorych na POChP został zgłoszony jeden, nieciężki przypadek zapalenia płuc przez jednego pacjenta leczonego produktem leczniczym Formodual (100+6) mikrogramów/dawkę. Inne działania niepożądane obserwowane po zastosowaniu produktu leczniczego Formodual (100+6) mikrogramów/dawkę w badaniach klinicznych dotyczących POChP to: zmniejszenie stężenia kortyzolu we krwi i migotanie przedsionków.

Podobnie jak w przypadku innych produktów podawanych wziewnie, może wystąpić paradoksalny skurcz oskrzeli (patrz punkt 4.4).

Do działań niepożądanych zazwyczaj związanych z leczeniem formoterolem należą: hipokaliemia, ból głowy, drżenie, kołatanie serca, kaszel, kurcze mięśni i wydłużenie odstępu QTc.

Do działań niepożądanych zazwyczaj związanych z podawaniem beklometazonu dipropionianu należą: zakażenia grzybicze jamy ustnej, kandydoza jamy ustnej, dysfonia, podrażnienie gardła. Dysfonię i kandydozę jamy ustnej można złagodzić przez wypłukanie wodą jamy ustnej i gardła lub umycie zębów po każdym zastosowaniu produktu. Objawy kandydozy można leczyć miejscowymi lekami przeciwgrzybiczymi, kontynuując leczenie produktem leczniczym Formodual.

Ogólnoustrojowe działania kortykosteroidów wziewnych (np. beklometazonu dipropionianu) mogą wystąpić zwłaszcza podczas długotrwałego stosowania dużych dawek. Należą do nich: zahamowanie czynności nadnerczy, zmniejszenie gęstości mineralnej kości, opóźnienia wzrostu u dzieci i młodzieży, jaskra i zaćma (patrz także punkt 4.4).

Mogą również wystąpić reakcje nadwrażliwości, w tym wysypka, pokrzywka, świąd, rumień oraz obrzęk oczu, twarzy, warg i gardła.

#### Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych:

Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa

tel.: + 48 22 49 21 301

faks: + 48 22 49 21 309

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

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

#### **4.9 Przedawkowanie**

U pacjentów z astmą badano działanie produktu leczniczego Formodual (100+6) mikrogramów/dawkę podanego wziewnie w ilości do dwunastu skumulowanych dawek (w sumie 1200 mikrogramów beklometazonu dipropionianu i 72 mikrogramy formoterolu). Leczenie skumulowanymi dawkami nie miało negatywnego wpływu na parametry życiowe, nie obserwowano też poważnych lub ciężkich działań niepożądanych.

Zastosowanie zbyt dużych dawek formoterolu może prowadzić do wystąpienia działań typowych dla agonistów receptorów beta<sub>2</sub>-adrenergicznych: nudności, wymiotów, bólu głowy, drżenia, senności, kołatania serca, częstoskurczu, arytmii komorowych, wydłużenia odstępu QTc, kwasicy metabolicznej, hipokaliemii, hiperglikemii.

W przypadku przedawkowania formoterolu, wskazane jest leczenie podtrzymujące i objawowe. W ciężkich przypadkach pacjentów należy hospitalizować. Można rozważyć zastosowanie kardioselektywnych leków blokujących receptory beta-adrenergiczne, jednak wyłącznie zachowując szczególną ostrożność, ponieważ zastosowanie leku blokującego receptory beta-adrenergiczne może wywołać skurcz oskrzeli. Należy kontrolować stężenie potasu w surowicy.

W przypadku wziewnego zastosowania dawek beklometazonu dipropionianu większych niż zalecane, może wystąpić okresowe zahamowanie czynności nadnerczy. Nie wymaga to działań doraźnych, ponieważ czynność nadnerczy powraca do normy po kilku dniach, co potwierdzają badania stężenia kortyzolu w osoczu. U tych pacjentów należy kontynuować leczenie dawkami zapewniającymi kontrolę objawów astmy.

Długotrwałe stosowanie zbyt dużych dawek beklometazonu dipropionianu podawanego wziewnie: ryzyko zahamowania czynności nadnerczy (patrz punkt 4.4). Może być konieczne monitorowanie czynności nadnerczy. Leczenie należy kontynuować stosując dawkę zapewniającą kontrolę objawów astmy.

## 5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

### 5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki stosowane w obturacyjnych chorobach dróg oddechowych; Leki adrenergiczne, stosowane wziewnie.

Kod ATC: R03 AK08

#### Mechanizm działania i działanie farmakodynamiczne

Produkt leczniczy Formodual zawiera beklometazonu dipropionian i formoterol. Te dwie substancje czynne wykazują różny sposób działania. Podobnie jak w przypadku innych skojarzeń kortykosteroidów wziewnych i agonisty receptorów beta<sub>2</sub>-adrenergicznych, łączne działanie tych składników powoduje zmniejszenie częstości występowania zaostrzeń astmy.

#### **Beklometazonu dipropionian**

Beklometazonu dipropionian, stosowany wziewnie w zalecanych dawkach, wykazuje glikokortykosteroidowe działanie przeciwzapalne w obrębie płuc, co w rezultacie powoduje zmniejszenie nasilenia objawów oraz częstości występowania zaostrzeń astmy, przy jednocześnie mniejszej częstości występowania działań niepożądanych w porównaniu do kortykosteroidów podawanych ogólnie.

#### **Formoterol**

Formoterol jest selektywnym agonistą receptorów beta<sub>2</sub>-adrenergicznych, powodującym rozkurcz mięśni gładkich oskrzeli u pacjentów z odwracalną obturacją dróg oddechowych. Działanie rozszerzające oskrzela występuje szybko w ciągu 1 do 3 minut po inhalacji i utrzymuje się przez 12 godzin po podaniu pojedynczej dawki.

#### Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania produktu leczniczego Formodual

W badaniach klinicznych z udziałem pacjentów dorosłych, dodanie formoterolu do leczenia beklometazonu dipropionianem powodowało złagodzenie objawów astmy i poprawę czynności płuc oraz zmniejszenie częstości występowania zaostrzeń choroby.

W 24-tygodniowym badaniu wpływ produktu leczniczego Formodual (100+6) mikrogramów/dawkę na czynność płuc był co najmniej taki sam, jak wpływ beklometazonu dipropionianu i formoterolu podawanych osobno, oraz był większy niż działanie samego beklometazonu dipropionianu.

Skuteczność kliniczną produktu leczniczego Formodual (200+6) mikrogramów/dawkę inhalacyjną, przyjmowanego w ilości 2 inhalacje dwa razy na dobę, oceniano w kluczowym 12-tygodniowym badaniu klinicznym, porównując wpływ leku na czynność płuc w stosunku do beklometazonu dipropionianu (BDP) stosowanego w monoterapii u pacjentów z astmą, u których nie uzyskano odpowiedniego stopnia kontroli choroby (duże dawki wGKS (wziewny glikokortykosteroid) lub średnie dawki wGKS + LABA (długo działający beta<sub>2</sub>-mimetyk wziewny)). Badanie wykazało większą skuteczność leczenia produktem

lecniczym Formodual (200+6) mikrogramów/dawkę inhalacyjną w porównaniu z leczeniem BDP w odniesieniu do wyjściowych wartości średniego szczytowego przepływu wydechowego (PEF) mierzonych przed podaniem porannej dawki leku (skorygowana średnia różnica wynosiła 18,53 l).

W 24-tygodniowym badaniu porównywano profil bezpieczeństwa produktu leczniczego Formodual (200+6) mikrogramów/dawkę inhalacyjną, przyjmowanego w ilości 2 inhalacje dwa razy na dobę, z profilem bezpieczeństwa dopuszczonego do obrotu produktu leczniczego złożonego o ustalonej dawce (flutykazon + salmeterol (500+50) mikrogramów/dawkę inhalacyjną, przyjmowanego w ilości 1 inhalacja dwa razy na dobę). Po 6 miesiącach leczenia nie zaobserwowano klinicznie istotnego wpływu produktu leczniczego Formodual (200+6) mikrogramów/dawkę inhalacyjną na oś podwzgórze-przysadka-nadnercza. Badanie wykazało, że zarówno Formodual (200+6) mikrogramów/dawkę inhalacyjną, jak też dopuszczony do obrotu produkt leczniczy złożony o ustalonej dawce, nie były bardziej skuteczne niż produkt leczniczy zawierający beklometazonu dipropionian (BDP) stosowany w monoterapii (2000 µg/dobę) pod względem wartości FEV<sub>1</sub> mierzony rano przed przyjęciem leku oraz pod względem odsetka pełnych dni bez objawów astmy.

## 5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Ogólnoustrojową ekspozycję na substancje czynne, beklometazonu dipropionian i formoterol, zawarte w produkcie leczniczym złożonym Formodual, porównywano z ekspozycją na pojedyncze składniki produktu.

W badaniu farmakokinetycznym, przeprowadzonym u zdrowych ochotników, którym podawano pojedynczą dawkę produktu leczniczego złożonego Formodual (4 inhalacje po 100+6 mikrogramów) lub pojedynczą dawkę beklometazonu dipropionianu CFC (4 inhalacje po 250 mikrogramów) i formoterolu HFA (4 inhalacje po 6 mikrogramów), pole pod krzywą (AUC) dla głównego, aktywnego metabolitu beklometazonu dipropionianu (beklometazonu 17-monopropionianu) oraz jego maksymalne stężenie w osoczu były odpowiednio o 35% i 19% mniejsze po podaniu produktu złożonego niż po podaniu samego beklometazonu dipropionianu CFC o dużych rozmiarach cząstek, przeciwnie, szybkość wchłaniania po podaniu produktu złożonego była większa (0,5 h vs 2 h) w porównaniu do szybkości po podaniu samego beklometazonu dipropionianu CFC o dużych rozmiarach cząstek.

W przypadku formoterolu, maksymalne stężenie w osoczu było podobne po jego podaniu w postaci produktu złożonego, jak i po podaniu obu substancji oddzielnie. Natomiast całkowite narażenie ogólnoustrojowe było nieznacznie większe po podaniu produktu leczniczego Formodual niż po podaniu obu substancji oddzielnie.

Nie ma dowodów na występowanie interakcji farmakokinetycznych i farmakodynamicznych (ogólnoustrojowych) między beklometazonu dipropionianem a formoterolem.

W badaniu farmakokinetycznym przeprowadzonym u zdrowych ochotników z zastosowaniem blokady węglem aktywowanym wykazano, że biodostępność w płucach beklometazonu 17-monopropionianu pochodzącego z produktu leczniczego Formodual (200+6) mikrogramów/dawkę inhalacyjną, jest proporcjonalna do dawki w odniesieniu do produktu leczniczego o mocy (100+6) mikrogramów/dawkę {średni stosunek między ogólnoustrojową biodostępnością produktu leczniczego o mocy (200+6) mikrogramów/dawkę inhalacyjną i o mocy (100+6) mikrogramów/dawkę wynosi 91,63 (90% przedział ufności: 83,79; 100,20)}. Dla fumaranu formoterolu średni stosunek między ogólnoustrojową biodostępnością produktu leczniczego o mocy (200+6) mikrogramów/dawkę inhalacyjną i o mocy (100+6) mikrogramów/dawkę wynosił 86,15 (90% przedział ufności: 75,94; 97,74).

W innym badaniu farmakokinetycznym przeprowadzonym u zdrowych ochotników bez blokady węglem aktywowanym, wykazano, że biodostępność ogólnoustrojowa beklometazonu 17-monopropionianu pochodzącego z produktu leczniczego Formodual (200+6) mikrogramów/dawkę inhalacyjną była proporcjonalna do dawki w odniesieniu do produktu leczniczego o mocy (100+6) mikrogramów/dawkę {średni stosunek między ogólnoustrojową biodostępnością produktu leczniczego o mocy (200+6) mikrogramów/dawkę inhalacyjną i o mocy (100+6) mikrogramów/dawkę wynosi 89,2 (90% przedział ufności: 79,8; 99,7)}. Całkowite narażenie ogólnoustrojowe po podaniu formoterolu fumaranu było niezmiennicze {średni stosunek między ogólnoustrojową biodostępnością produktu leczniczego o mocy (200+6) mikrogramów/dawkę inhalacyjną i produktu leczniczego o mocy (100+6) mikrogramów/dawkę wynosił 102,2 (90% przedział ufności: 90,4; 115,5)}.

W badaniu przeprowadzonym z udziałem zdrowych ochotników, wykazano, że stosowanie produktu leczniczego Formodual (200+6) mikrogramów/dawkę inhalacyjną z komorą inhalacyjną AeroChamber Plus zwiększa dostarczanie do płuc aktywnego metabolitu beklometazonu dipropionianu, którym jest beklometazonu 17-monopropionian, oraz formoterolu, odpowiednio o 25% i 32%. Całkowite narażenie ogólnoustrojowe było nieznacznie zmniejszone dla beklometazonu 17-monopropionianu (o 17%) i dla formoterolu (o 17%), i zwiększone dla niezmienionego beklometazonu dipropionianu (o 54 %).

### **Beklometazonu dipropionian**

Beklometazonu dipropionian jest prolekiem o słabym powinowactwie do receptorów glikokortykosteroidowych. Ulega hydrolizie z udziałem esteraz do aktywnego metabolitu beklometazonu 17-monopropionianu, który wykazuje większą miejscową aktywność przeciwzapalną w porównaniu do proleku, beklometazonu dipropionianu.

#### Wchłanianie, dystrybucja i metabolizm

Beklometazonu dipropionian podany wziewnie jest szybko wchłaniany z płuc; przed wchłonięciem następuje jego intensywne przemiana do aktywnego metabolitu beklometazonu 17-monopropionianu z udziałem esteraz, które są obecne w większości tkanek. Dostępność ogólnoustrojowa aktywnego metabolitu jest wynikiem wchłaniania z płuc (36%) i wchłaniania z przewodu pokarmowego połkniętej części dawki. Biodostępność połkniętej części dawki beklometazonu dipropionianu jest nieznaczna, lecz w wyniku przemiany do beklometazonu 17-monopropionianu, zachodzącej przed dostaniem się do krwiobiegu, 41% dawki wchłania się jako aktywny metabolit.

Zwiększanie wziewnej dawki prowadzi do w przybliżeniu liniowego zwiększenia narażenia ogólnoustrojowego.

Bezwzględna biodostępność po podaniu wziewnym wynosi około 2% i 62% dawki nominalnej, odpowiednio dla niezmienionego beklometazonu dipropionianu i beklometazonu 17-monopropionianu.

Po podaniu dożylnym, rozmieszczenie beklometazonu dipropionianu i jego aktywnego metabolitu charakteryzuje duży klirens osoczowy (odpowiednio 150 i 200 l/h), przy niewielkiej objętości dystrybucji w stanie stacjonarnym dla beklometazonu dipropionianu (20 l) i większej dystrybucji do tkanek dla jego aktywnego metabolitu (424 l).

Stopień wiązania się z białkami osocza jest umiarkowanie duży.

#### Eliminacja

Beklometazonu dipropionian jest wydalany w większości z kałem, głównie w postaci polarnych metabolitów. Wydalanie beklometazonu dipropionianu i jego metabolitów z moczem jest minimalne. Okres półtrwania w fazie eliminacji wynosi 0,5 h i 2,7 h, odpowiednio dla beklometazonu dipropionianu i beklometazonu 17-monopropionianu.

#### Szczególne grupy pacjentów

Nie badano farmakokinetyki beklometazonu dipropionianu u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek lub wątroby; jednakże ze względu na to, że beklometazonu dipropionian jest bardzo szybko metabolizowany z udziałem esteraz obecnych w soku jelitowym, surowicy, płucach i wątrobie, do bardziej polarnych produktów: beklometazonu 21-monopropionianu, beklometazonu 17-monopropionianu i beklometazonu, zaburzenia czynności wątroby nie powinny wpływać na farmakokinetykę i profil bezpieczeństwa beklometazonu dipropionianu.

Beklometazonu dipropionianu i jego metabolitów nie wykryto w moczu i dlatego nie należy spodziewać się zwiększenia ogólnoustrojowego narażenia na produkt u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek.

### **Formoterol**

#### Wchłanianie i dystrybucja

Po podaniu wziewnym, formoterol jest wchłaniany zarówno z płuc, jak i z przewodu pokarmowego. Część dawki połkniętej podczas inhalacji z użyciem inhalatora z dozownikiem (MDI: *Metered Dose Inhaler*), może wynosić od 60% do 90% dawki. Co najmniej 65% połkniętej dawki wchłania się z przewodu pokarmowego. Maksymalne stężenie w osoczu leku w postaci niezmienionej osiągnięte jest w ciągu 0,5 do 1 godziny po podaniu doustnym. Formoterol wiąże się z białkami osocza w 61 – 64%, z czego 34% wiąże się z albuminami. W zakresie stężeń osiągniętych po podaniu dawek leczniczych nie dochodzi do wysycenia

miejsca wiązania. Po podaniu doustnym okres półtrwania w fazie eliminacji wynosi 2 do 3 godzin. Wchłanianie formoterolu przebiega liniowo po podaniu wziewnym dawek od 12 do 96 µg formoterolu fumaranu.

### Metabolizm

Formoterol jest intensywnie metabolizowany, głównie poprzez bezpośrednie wiązanie z grupą hydroksylofenolową. Produkt wiązania z kwasem glukuronowym jest nieaktywny. Drugim w kolejności procesem biotransformacji jest O-demetylacja, po której następuje sprzężanie z grupą 2'-hydroksylofenolową. W procesie O-demetylacji formoterolu uczestniczą izoenzymy cytochromu P450: CYP2D6, CYP2C19 i CYP2C9. Wydaje się, że głównym miejscem przemian metabolicznych jest wątroba. Formoterol w stężeniach mających znaczenie lecznicze nie hamuje aktywności enzymów CYP450.

### Eliminacja

Skumulowane wydalanie formoterolu z moczem po podaniu wziewnym pojedynczej dawki za pomocą inhalatora proszkowego (DPI: *Dry Powder Inhaler*) zwiększało się liniowo dla dawek od 12 do 96 µg. Średnio, wydalane było odpowiednio 8% i 25% dawki formoterolu niezmienionego i dawki całkowitej. Na podstawie pomiaru stężeń w osoczu, mierzonych u 12 zdrowych ochotników po podaniu wziewnym pojedynczej dawki wynoszącej 120 µg, ustalono, że średni okres półtrwania w fazie eliminacji wynosi 10 godzin. Enancjomery (R,R) i (S,S) stanowiły odpowiednio około 40% i 60% dawki leku w postaci niezmienionej wydalonego z moczem. Względny stosunek obu enancjomerów nie zmieniał się w zakresie badanych dawek i nie stwierdzono dowodów na zwiększoną kumulację jednego enancjomeru względem drugiego po podaniu dawek wielokrotnych.

Po podaniu doustnym (40 do 80 µg) leku zdrowym ochotnikom, 6% do 10% dawki jest wydalane w postaci niezmienionej z moczem; do 8% dawki wydalane było w postaci glukuronidu.

W sumie 67% doustnej dawki formoterolu jest wydalane z moczem (głównie w postaci metabolitów), a pozostała część dawki jest wydalana z kałem. Klirens nerkowy formoterolu wynosi 150 ml/min.

### Szczególne grupy pacjentów

Zaburzenia czynności wątroby i (lub) nerek: nie badano farmakokinetyki formoterolu u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby lub nerek, jednak ze względu na to, że formoterol jest eliminowany głównie w wyniku metabolizmu w wątrobie, można spodziewać się zwiększonej ekspozycji na lek u pacjentów z ciężką marskością wątroby.

## **5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie**

Działania toksyczne obserwowane u zwierząt po podaniu beklometazonu dipropionianu i formoterolu w postaci produktu złożonego lub oddzielnie, były związane głównie ze zwiększeniem ich aktywności farmakologicznej. Mają one związek z zahamowaniem czynności układu immunologicznego przez beklometazonu dipropionian oraz z działaniem formoterolu na układ krążenia, obserwowanym głównie u psów. Nie obserwowano nasilenia działań toksycznych ani występowania nieoczekiwanych objawów po podaniu produktu złożonego.

Badania wpływu na reprodukcję, prowadzone na szczurach wykazały, że działanie zależy od dawki. Produkt złożony wpływał na zmniejszenie płodności u samic oraz wywoływał działania toksyczne na rozwój zarodka i płód zwierząt. Wiadomo, że podawanie dużych dawek kortykosteroidów ciężarnym samicom zwierząt, powoduje nieprawidłowy rozwój płodu, w tym rozszczep podniebienia i wewnątrzmaciczne zahamowanie wzrostu, i prawdopodobnie działania te, obserwowane po podaniu produktu złożonego zawierającego beklometazonu dipropionian oraz formoterol, są spowodowane przez beklometazonu dipropionian. Działania te stwierdzono jedynie w przypadku dużego ogólnoustrojowego narażenia na aktywny metabolit beklometazonu 17-monopropionian (200 razy większe od oczekiwanego stężenia w osoczu pacjentów). Ponadto, w badaniach na zwierzętach obserwowano wydłużenie czasu trwania ciąży oraz przebiegu porodu, co jest związane z tokolitycznym działaniem leków beta<sub>2</sub>-sympatykomimetycznych. Działania te zaobserwowano przy wartościach stężeń formoterolu w osoczu samic mniejszych niż stężenia spodziewane u pacjentów leczonych produktem leczniczym Formodual.

W badaniach genotoksyczności przeprowadzonych z zastosowaniem skojarzenia beklometazonu dipropionianu z formoterolem, nie stwierdzono mutagennego działania. Nie przeprowadzono badań nad

rakotwórczym działaniem proponowanego skojarzenia obu substancji czynnych. Jednakże, dane uzyskane z badań przeprowadzonych na zwierzętach dla każdej z tych substancji, nie sugerują ryzyka wystąpienia działania rakotwórczego u ludzi.

Dane przedkliniczne dotyczące gazu nośnego HFA 134a, niezawierającego chlorofluorowęglowodoru (ang. CFC: Chlorofluorocarbon), uzyskane na podstawie konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa stosowania, toksyczności po podaniu wielokrotnym, działania genotoksycznego, potencjalnego działania rakotwórczego i toksycznego wpływu na reprodukcję, nie ujawniają szczególnego zagrożenia dla człowieka.

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

Norfluran (HFA 134a)  
Etanol bezwodny  
Kwas solny 1 M

### **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Nie dotyczy.

### **6.3 Okres ważności**

21 miesięcy.

### **6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania**

Przed wydaniem produktu leczniczego pacjentowi:

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

Po wydaniu produktu leczniczego pacjentowi:

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C. Przechowywać maksymalnie przez 3 miesiące.

Pojemnik zawiera płyn pod ciśnieniem. Nie wystawiać na działanie temperatury wyższej niż 50°C.

Pojemnika nie należy przekłuwać.

### **6.5 Rodzaj i zawartość opakowania**

Roztwór do inhalacji znajduje się w powlekanym aluminium pojemniku ciśnieniowym z zaworem dozującym, w tekturowym pudełku. Pojemnik ciśnieniowy jest umieszczony w obudowie z tworzywa sztucznego z ustnikiem z PP i zamknięciem z PP, i która zaopatrzona jest w licznik dawek (pojemnik 120 dawek) lub wskaźnik dawek (pojemnik 180 dawek).

Opakowanie zawiera:

- 1 pojemnik pod ciśnieniem, zawierający 120 dawek lub
- 2 pojemniki pod ciśnieniem, każdy zawierający po 120 dawek lub
- 1 pojemnik pod ciśnieniem, zawierający 180 dawek.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

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

Informacja dla aptek:

Na opakowaniu należy podać datę wydania leku pacjentowi.

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

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

**7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

Chiesi Farmaceutici S.p.A.  
Via Palermo 26/A  
43122 Parma, Włochy

**8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

Pozwolenie nr 26408

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 18.05.2021

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 22.09.2025r.

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

20.02.2026