

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Airiam, (200 mikrogramów + 6 mikrogramów)/dawkę odmierzoną, aerozol inhalacyjny, roztwór

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda dawka odmierzona (z zaworu) zawiera:

200 mikrogramów beklometazonu dipropionianu oraz 6 mikrogramów formoterolu fumaranu dwuwodnego. Odpowiada to dawce dostarczonej (z pompki rozpylającej) zawierającej 177,7 mikrograma beklometazonu dipropionianu i 5,0 mikrogramów formoterolu fumaranu dwuwodnego.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu:

Ten lek zawiera 8,9 mg alkoholu (etanol) na dawkę (z zaworu).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Aerozol inhalacyjny, roztwór.

Roztwór bezbarwny do żółtawego.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Lek Airiam jest wskazany w regularnym leczeniu astmy, wymagającym zastosowania produktu złożonego (wziewnego kortykosteroidu i długo działającego beta₂-agonisty):

- u pacjentów z niewystarczającą kontrolą objawów choroby za pomocą kortykosteroidów wziewnych oraz stosowanego doraźnie szybko działającego, wziewnego beta₂-agonisty lub
- u pacjentów, u których uzyskano odpowiednią kontrolę objawów choroby za pomocą zarówno kortykosteroidów wziewnych, jak i długo działających beta₂-agonistów.

Lek Airiam jest wskazany u dorosłych.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Lek Airiam nie jest przeznaczony do stosowania w początkowym okresie leczenia astmy. Dawkowanie substancji czynnych leku Airiam należy ustalać indywidualne 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 inhalatorze złożonym, należy przepisać odpowiednie dawki beta₂-agonistów i (lub) kortykosteroidów do podania za pomocą osobnych inhalatorów.

Beklometazonu dipropionian zawarty w produkcie Airiam ulega rozmieszczeniu w drogach oddechowych charakterystycznemu dla cząsteczek o bardzo drobnych rozmiarach (ang. extrafine), dzięki czemu osiągane jest silniejsze działanie terapeutyczne niż w przypadku postaci beklometazonu dipropionianu o cząsteczkach większych rozmiarów (100 mikrogramów beklometazonu dipropionianu bardzo drobnocząsteczkowego zawartego w produkcie leczniczym Airiam jest równoważne 250 mikrogramom beklometazonu dipropionianu o większych cząsteczkach). Z tego względu, całkowita dawka dobową beklometazonu

dipropionianu przyjmowana w produkcie Airiam powinna być mniejsza niż całkowita dawka dobową beklometazonu dipropionianu przyjmowana w produktach zawierających beklometazonu dipropionian o większych cząsteczkach.

Należy wziąć to pod uwagę u pacjentów, u których zmieniono leczenie beklometazonu dipropionianem o dużych rozmiarach cząsteczek na leczenie produktem Airiam; 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 wynosi 4 inhalacje.

Lek Airiam 200 + 6 mikrogramów należy stosować wyłącznie w leczeniu podtrzymującym. Do leczenia podtrzymującego i doraźnego dostępna jest mniejsza moc produktu, lek Airiam 100 + 6 mikrogramów.

Pacjentów należy poinstruować, by zawsze mieli przy sobie produkt Airiam do zastosowania doraźnie.

Pacjenci powinni być regularnie poddawani kontroli lekarskiej, co pozwoli utrzymać optymalne dawkowanie leku Airiam, o którego zmianie może zdecydować jedynie lekarz. Należy stopniowo ustalić najmniejszą dawkę produktu zapewniającą skuteczną kontrolę objawów choroby. Po uzyskaniu długoterminowej kontroli objawów za pomocą najmniejszej zalecanej dawki, kolejnym etapem leczenia może być próba zastosowania tylko kortykosteroidu wziewnego. Lek Airiam 200 + 6 mikrogramów nie powinien być stosowany w leczeniu stopniowym, do leczenia stopniowego zmniejszania dawki jest dostępna mniejsza moc dipropionianu beklometazonu w takim samym inhalatorze, tj. Airiam 100 + 6 mikrogramów.

Należy zalecić pacjentom, aby przyjmowali lek Airiam codziennie, nawet jeśli nie występują objawy.

Dzieci i młodzież

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

Leku Airiam 200 + 6 mikrogramów nie należy stosować u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat.

Szczególne grupy pacjentów:

Pacjenci w podeszłym wieku

Nie ma konieczności dostosowywania dawkowania u pacjentów w podeszłym wieku.

Zaburzenia czynności wątroby i nerek

Brak dostępnych danych dotyczących stosowania beklometazonu dipropionianu w skojarzeniu z formoterolem u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby lub nerek (patrz punkt 5.2).

Sposób podawania

Lek Airiam przeznaczony jest do podania wziewnego.

W celu zapewnienia właściwego zastosowania produktu, 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 zawartą.

Inhalator produktu leczniczego Airiam jest wyposażony w licznik dawek w przedniej 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 odlicza o jedną dawkę mniej, ale okno wskaźnika dawki wyświetla liczbę rozpyleń pozostałych w inhalatorze w jednostkach co dwadzieścia (np. 120, 100, 80 itd.). Przy każdym uruchomieniu licznik dawek wydaje również dźwięk kliknięcia, co zapewnia akustyczną informację zwrotną wskazującą prawidłowe działanie wskaźnika. Gdy pozostanie 20

naciśnięć (rozpyleń) na wyświetlaczu pojawi się liczba 20 na w połowie czerwonym i w połowie białym tle, wskazując, że pojemnik jest bliski końca eksploatacji. Po 120 aktywacjach wyświetlacz pokazuje cyfrę 0 na czerwonym tle. Licznik dawek przestanie się poruszać na „0” oraz przestanie wydawać dźwięk kliknięcia po odczytaniu „0”.

Pacjentów należy poinformować, aby uważali by nie upuścić inhalatora, gdyż może to spowodować odliczenie kolejnej dawki.

Test inhalatora

Przed pierwszym użyciem inhalatora, pacjent powinien wykonać trzy rozpylenia w powietrze, natomiast 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. Po pierwszym teście inhalatora, licznik dawek powinien pokazywać liczbę 120.

W przypadku oziębienia inhalatora, zanim lek zostanie użyty, należy przez kilka minut ogrzać go w dłoniach. Nigdy nie należy podgrzewać pojemnika w sposób sztuczny.

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

Sposób użycia inhalatora:

1. Pacjent powinien zdjąć nakładkę ochronną z ustnika i sprawdzić, czy ustnik jest czysty i pozbawiony kurzu lub innych zanieczyszczeń.
2. Pacjent powinien wykonać wydech tak powolny i głęboki, 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. W tym samym czasie pacjent powinien wykonać powolny i głęboki 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 planowane jest przyjęcie 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 nie należy wykonywać zbyt szybko.

Po użyciu pacjent powinien zamknąć inhalator nakładką ochronną i sprawdzić licznik dawek.

Pacjenta należy poinformować, że powinien zaopatrzyć się w nowy inhalator, kiedy licznik dawek pokazuje liczbę 20 na w połowie czerwonym i w połowie białym tle, wskazując, że pojemnik jest bliski końca eksploatacji. Pacjent powinien przestać używać inhalator, gdy licznik dawek pokazuje liczbę 0 na czerwonym tle, gdyż pozostały w pojemniku lek może nie wystarczyć do uwolnienia pełnej dawki i należy rozpocząć stosować nowy inhalator.

Jeśli w czasie inhalacji pojawi się mgiełka z inhalatora 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. Pacjentów należy poinstruować, żeby nie wystawiali pojemnika na działanie temperatury wyższej niż 50°C oraz żeby go nie przekuwali.

Czyszczenie

Należy zalecić pacjentom uważne przeczytanie ulotki dla pacjenta, w celu zapoznania się z instrukcją dotyczącą czyszczenia inhalatora. W celu regularnego czyszczenia inhalatora, pacjent powinien zdjąć nakładkę ochronną z ustnika i przetrzeć suchą tkaniną ustnik od środka i na zewnątrz. **Do czyszczenia ustnika nie należy wyjmować pojemnika z obudowy i nie należy stosować wody ani innych płynów.**

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

Lek Airiam należy stosować z zachowaniem ostrożności (z uwzględnieniem możliwości monitorowania) u pacjentów z zaburzeniami rytmu serca, szczególnie blokiem przedsionkowo-komorowym trzeciego stopnia i tachyarytmią (przyspieszone i (lub) nieregularne bicie serca), samoistnym podzastawkowym zwężeniem aorty, przerostową kardiomiopatią z zawężeniem drogi odpływu, niedokrwinną chorobą serca, ciężką niewydolnością serca, 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 leku Airiam u pacjentów z tyreotoksykozą, cukrzycą, guzem chromochłonnym i niewyrównaną hipokaliemią.

Leczenie beta₂-agonistą może powodować potencjalnie ciężką hipokaliemię. Należy zachować szczególną ostrożność w leczeniu ciężkiej astmy, ponieważ niedotlenienie może nasilać ten efekt. 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.

Wziewne podanie 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 leku Airiam przez co najmniej 12 godzin przed rozpoczęciem znieczulenia, ze względu na ryzyko zaburzeń rytmu serca.

Podobnie jak w przypadku wszystkich leków wziewnych zawierających kortykosteroidy, lek Airiam należy stosować ostrożnie u pacjentów z czynną lub nieaktywną gruźlicą płuc, grzybiczym i wirusowym zakażeniem dróg oddechowych.

Zaleca się, by nie przerywać nagle leczenia produktem Airiam.

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 Airiam podczas zaostrzenia objawów choroby lub w przypadku znacznego pogorszenia się lub zaostrzenia astmy. Podczas leczenia produktem Airiam 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 Airiam, powinni zgłosić się do lekarza prowadzącego.

Podobnie jak w przypadku innych terapii wziewnych, po przyjęciu dawki może wystąpić paradoksalny skurcz oskrzeli z natychmiastowym nasileniem świszczącego i przyspieszonego oddechu. Należy wówczas natychmiast zastosować szybko działający wziewny lek rozszerzający oskrzela. Należy natychmiast przerwać podawanie leku Airiam, ocenić stan pacjenta oraz, w razie konieczności, zastosować leczenie alternatywne.

Produktu Airiam nie należy stosować jako leku pierwszego rzutu w leczeniu astmy.

Należy doradzić pacjentom, by w leczeniu ostrych napadów astmy, mieli zawsze dostępny szybko działający lek rozszerzający oskrzela.

Należy przypomnieć pacjentom o konieczności codziennego przyjmowania leku Airiam, zgodnie z zaleceniami lekarza, nawet w okresie bez objawów choroby.

Po opanowaniu objawów astmy, należy rozważyć stopniowe zmniejszanie dawki leku Airiam. Ważna jest regularna obserwacja pacjentów w okresie zmniejszania dawki. Należy stosować najmniejszą skuteczną dawkę leku Airiam (niższa dawka leku Airiam 100 + 6 mikrogramów jest dostępna) (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 beklometazonu dipropionianu w skojarzeniu z formoterolem z zastosowaniem komory inhalacyjnej AeroChamber Plus w porównaniu do stosowania standardowych inhalatorów nie powoduje zwiększenia całkowitego narażenia ogólnoustrojowego na formoterol i mniejsza 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 leku Airiam 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 Airiam, 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 długotrwale 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.

Pacjentom należy zalecić płukanie jamy ustnej lub gardła wodą lub mycie zębów po inhalacji przepisanej dawki, w celu zminimalizowania ryzyka zakażenia drożdżakami jamy ustnej i gardła.

Lek Airiam zawiera 9 mg alkoholu (etanolu) w każdej dawce (73,8 mg), co odpowiada dawce 0,25 mg/kg na dawkę składającą się z dwóch dawek. W normalnych dawkach ilość etanolu jest znikoma i nie stwarza zagrożenia dla pacjentów.

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), dlatego też zaleca się ostrożność i właściwe monitorowanie podczas stosowania tych leków.

Interakcje farmakodynamiczne

Leki beta-adrenergiczne mogą osłabiać lub hamować działanie formoterolu. Dlatego też leku Airiam nie należy podawać jednocześnie z lekami beta-adrenolitycznymi (w tym kroplami do oczu), chyba że istnieją istotne powody.

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 monoaminooksydazy i trójpierścieniowymi lekami

przeciwdepresyjnymi, może wydłużać odstęg QTc i zwiększać ryzyko komorowych zaburzeń rytmu.

Ponadto, L-dopa, L-tyroksyna, oksytocyna i alkohol mogą zaburzać tolerancję serca na leki beta₂-sympatykomimetyczne.

Jednoczesne podawanie z inhibitorami monoaminooksydazy lub lekami o podobnych właściwościach, takimi jak furazolidon i prokarbazylna, 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 beta₂-agonistów (patrz punkt 4.4). Hipokaliemia może zwiększyć skłonność do występowania zaburzeń rytmu serca u pacjentów leczonych glikozydami naparstnicy.

Lek Airiam zawiera małe ilości etanolu. Teoretycznie istnieje możliwość wystąpienia interakcji u pacjentów szczególnie wrażliwych, przyjmujących disulfiram lub metronidazol.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

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

Brak odpowiednich danych klinicznych dotyczących stosowania beklometazonu dipropionianu w skojarzeniu z formoterolu fumaranem u kobiet w ciąży.

W badaniach na zwierzętach, po podaniu beklometazonu dipropionianu w skojarzeniu z formoterolu fumaranem, wykazano dowody na szkodliwy wpływ na reprodukcję po podaniu dużych dawek o działaniu ogólnoustrojowym (patrz punkt 5.3). Ze względu na działanie tokolityczne beta₂-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.

Lek Airiam należy stosować w okresie ciąży tylko wówczas, gdy spodziewane korzyści przewyższają możliwe ryzyko.

Karmienie piersią

Brak odpowiednich danych klinicznych dotyczących stosowania beklometazonu dipropionianu w skojarzeniu z formoterolu fumaranem 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 Airiam u kobiet karmiących piersią należy rozważyć wyłącznie w sytuacji, gdy spodziewane korzyści przewyższają możliwe ryzyko.

Należy podjąć decyzję, czy przerwać karmienie piersią, czy przerwać/wstrzymać leczenie produktem Airiam, biorąc pod uwagę korzyści z karmienia piersią dla dziecka i korzyści z leczenia dla kobiety.

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).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

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

4.8 Działania niepożądane

Ponieważ produkt Airiam 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 beklometazonu dipropionianem i formoterolem, podawanymi w skojarzeniu 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 nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Częste i niezbyt częste działania niepożądane pochodzą z badań klinicznych u pacjentów z astmą 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 chłonnego	Granulocytopenia	Niezbyt często
	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	Ból głowy	Często

Klasyfikacja układów i narządów	Działanie niepożądane	Częstość występowania
nerwowego	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 wolnych kwasów tłuszczowych, zwiększenie stężenia insuliny we krwi, zwiększenie stężenia ciał ketonowych we krwi, zmniejszenie stężenia kortyzolu we krwi*	Niezbyt często
	Zmniejszenie ciśnienia krwi	Niezbyt często
	Zwiększenie 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 beklometazonu dipropionianu w skojarzeniu z formoterolu fumaranem 100 + 6 mikrogramów. Inne działania niepożądane obserwowane po zastosowaniu beklometazonu dipropionianu w skojarzeniu z formoterolu fumaranem 100 + 6 mikrogramów 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 płukanie wodą jamy ustnej i gardła lub umycie zębów po zastosowaniu produktu. Objawy kandydozy można leczyć miejscowymi lekami przeciwgrzybiczymi, kontynuując leczenie produktem Airiam.

Ogólnoustrojowe działania kortykosteroidów wziewnych (np. beklometazonu dipropionianu) mogą wystąpić zwłaszcza podczas długotrwałego stosowania dużych dawek, mogą one obejmować zahamowanie czynności nadnerczy, zmniejszenie gęstości mineralnej kości, opóźnienia wzrostu u dzieci i młodzieży, jaskrę i zaćmę (patrz punkt 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 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 beklometazonu dipropionianu w skojarzeniu z formoterolem 100 + 6 mikrogramów 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 beta₂-adrenergicznych: nudności, wymiotów, bólu głowy, drżenia, senności, kołatania serca, częstoskurczu, arytmii komorowych, wydłużenia odstępu QTc, kwasicy metabolicznej, hipokaliemii, hiperglikemii.

W przypadku przedawkowania formoterolu jest wskazane leczenie podtrzymujące i objawowe. W ciężkich przypadkach pacjentów należy hospitalizować. Można rozważyć zastosowanie kardioselektywnych leków blokujących receptory beta-adrenergiczne, jednak wyłącznie z zachowaniem szczególnej ostrożności, 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.

Leki adrenergiczne w skojarzeniu z kortykosteroidami lub innymi lekami, z wyłączeniem leków antycholinergicznym.

Kod ATC: R03 AK08

Mechanizm działania i działanie farmakodynamiczne

Produkt Airiam zawiera beklometazonu dipropionian i formoterol. Te dwie substancje czynne wykazują różny sposób działania. Podobnie jak w przypadku innych skojarzeń kortykosteroidów wziewnych i agonisty receptorów beta₂-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 beta₂-adrenergicznych, powodującym rozkurcz mięśni gładkich oskrzeli u pacjentów z odwracalną obturacją dróg oddechowych. Działanie rozszerzające oskrzela występuje szybko w ciągu 1-3 minut po inhalacji i utrzymuje się przez 12 godzin po podaniu pojedynczej dawki.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania beklometazonu dipropionianu w skojarzeniu z formoterolem

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 beklometazonu dipropionianu w skojarzeniu z formoterolem 100 + 6 mikrogramów HFC 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 beklometazonu dipropionianu w skojarzeniu z formoterolem fumaranem 200 + 6 mikrogramów HFC, 2 dawki dwa razy na dobę, oceniano w 12-tygodniowym głównym badaniu porównującym wpływ na czynność płuc z monoterapią dipropionianem beklometazonu u pacjentów z astmą, u których poprzednie leczenie nie zapewniało odpowiedniej kontroli (wysokie dawki ICS lub kombinacje średnich dawek ICS + LABA). Badanie wykazało wyższość beklometazonu dipropionianu w skojarzeniu z formoterolem fumaranem 200 + 6 mikrogramów HFC w porównaniu z BDP HFC pod względem zmiany średniego porannego PEF przed podaniem dawki w porównaniu z wartością wyjściową (skorygowana średnia różnica 18,53 l).

W 24-tygodniowym kluczowym badaniu profil bezpieczeństwa beklometazonu dipropionianu w skojarzeniu z formoterolem fumaranem 200 + 6 mikrogramów HFC, 2 dawki dwa razy na dobę, był porównywalny z profilem zatwierdzonego preparatu złożonego o ustalonych dawkach (flutykazon + salmeterol 500 + 50, 1 dawka dwa razy na dobę). Po 6 miesiącach leczenia nie zaobserwowano klinicznie istotnego wpływu leku beklometazonu dipropionianu w skojarzeniu z formoterolem fumaranem 200 + 6 mikrogramów HFC na oś HPC. Badanie wykazało, że zarówno lek beklometazonu dipropionianu w skojarzeniu z formoterolem fumaranem 200 + 6 mikrogramów, jak i zatwierdzony preparat złożony nie były skuteczniejsze w porównaniu

z monoterapią dipropionianem beklometazonu nieekstraftinowym (2000 mikrogramów/dobę) pod względem zmiany porannego FEV1 przed podaniem dawki i odsetka pełnych dni bez astmy objawy.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

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

W badaniu farmakokinetycznym, przeprowadzonym u zdrowych ochotników, którym podawano pojedynczą dawkę beklometazonu dipropionianu w skojarzeniu z formoterolem (4 rozpylenia po 100 + 6 mikrogramów) lub pojedynczą dawkę beklometazonu dipropionianu CFC (4 rozpylenia po 250 mikrogramów) i formoterolu HFC (4 rozpylenia 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 o większych cząstkach CFC, natomiast szybkość wchłaniania po podaniu produktu złożonego była większa (0,5 godziny vs 2 godzin) w porównaniu do szybkości po podaniu samego beklometazonu dipropionianu o większych cząstkach CFC.

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

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

Badanie farmakokinetyczne przeprowadzone z udziałem zdrowych ochotników z blokadą węglem aktywnym wykazało, że biodostępność w płucach 17-monopropionianu beklometazonu w postaci beklometazonu dipropionianu w skojarzeniu z formoterolem fumaranem 200 + 6 mikrogramów jest proporcjonalna do dawki w odniesieniu do dawki 100 + 6 mikrogramów tylko dla pola pod krzywą AUC {średni stosunek biodostępności ogólnoustrojowej w produkcie 200 + 6 mikrogramów do dawki 100 + 6 mikrogramów równy jest 91,63 (90% przedział ufności: 83,79; 100,20)}. W przypadku fumaranu formoterolu średni stosunek biodostępności ogólnoustrojowej w produkcie 200 + 6 mikrogramów i w dawce 100 + 6 mikrogramów wyniósł 86,15 (90% przedział ufności: 75,94; 97,74).

W innym badaniu farmakokinetycznym przeprowadzonym na zdrowych ochotnikach bez blokady węgla aktywnego wykazano, że ogólnoustrojowa ekspozycja na 17-monopropionian beklometazonu w produkcie beklometazonu dipropionianu w skojarzeniu z formoterolem fumaranem 200 + 6 mikrogramów jest proporcjonalna do dawki w odniesieniu do dawki 100 + 6 mikrogramów {średni stosunek pomiędzy biodostępnością ogólnoustrojową w produkcie 200 + 6 mikrogramów, a dawką 100 + 6 mikrogramów, równą 89,2 (90% przedział ufności: 79,8; 99,7)}. Całkowita ekspozycja ogólnoustrojowa na fumaran formoterolu pozostała niezmienną; {średni stosunek ogólnoustrojowej dostępności biologicznej w produkcie 200 + 6 mikrogramów do dawki 100 + 6 mikrogramów wyniósł 102,2 (90% przedział ufności: 90,4; 115,5)}.

W badaniu przeprowadzonym z udziałem zdrowych ochotników, wykazano, że w porównaniu do standardowych inhalatorów, stosowanie spejsera AeroChamber Plus zwiększa dostarczanie do płuc aktywnego metabolitu beklometazonu dipropionianu, którym jest beklometazonu 17-monopropionian, oraz formoterolu, odpowiednio o 25% i 32%, podczas gdy całkowite narażenie ogólnoustrojowe było bez zmian dla beklometazonu 17-monopropionianu formoterolu (o 17%) i formoterolu (o 17%) i zwiększone dla niezmiennego beklometazonu dipropionianu (o 54%).

Beklometazonu dipropionian

Beklometazonu dipropionian jest prolekiem o słabym powinowactwie do receptorów glikokortykosteroidowych, który jest hydrolizowany przez enzymy 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 intensywna 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 krwioobiegu, 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% nominalnej dawki, 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 120 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. Końcowe okresy półtrwania w fazie eliminacji wynoszą 0,5 godziny i 2,7 godziny, 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 substancji czynnej w postaci niezmienionej w osoczu osiągane 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 osiąganych po podaniu dawek leczniczych nie dochodzi do wysycenia miejsc 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 mikrogramów 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 sprzęganie 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 wydalenie formoterolu z moczem po podaniu wziewnym pojedynczej dawki za pomocą inhalatora proszkowego (DPI: *Dry Powder Inhalers*) zwiększało się liniowo dla dawek od 12 do 96 mikrogramów. Średnio, wydane 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 mikrogramów, ustalono, że średni końcowy okres półtrwania w fazie eliminacji wynosi 10 godzin. Enancjomery (R,R) i (S,S) stanowiły odpowiednio około 40% i 60% substancji czynnej w postaci niezmienionej wydalonej 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 mikrogramów) substancji czynnej zdrowym ochotnikom, 6% do 10% dawki jest wydane w postaci niezmienionej z moczem; do 8% dawki wydane było w postaci glukuronidu.

W sumie 67% doustnej dawki formoterolu jest wydane z moczem (głównie w postaci metabolitów), a pozostała część dawki jest wydana 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 rozszerzenie 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 beta₂-sympatykomimetycznych.

Działania te zaobserwowano w osoczu samic przy wartościach stężeń formoterolu mniejszych niż stężenia spodziewane u pacjentów leczonych beklometazonu dipropionianem w skojarzeniu z formoterolem.

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 niekliniczne dotyczące gazu nośnego HFC-134a, niezawierającego freonu (chlorofluorowęglowodoru, ang. *CFC*), wynikające z konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa, badań toksyczności po podaniu wielokrotnym, genotoksyczności, potencjalnego działania rakotwórczego oraz toksycznego wpływu na rozród i rozwój potomstwa nie ujawniają żadnego szczególnego zagrożenia dla człowieka.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Etanol
Woda do wstrzykiwań
Kwas maleinowy
Norfluran (HFC-134a)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

21 miesięcy
Okres ważności przed wydaniem leku pacjentowi: 18 miesięcy
Okres ważności po pierwszym otwarciu: 3 miesiące

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Opakowanie pojedyncze zawiera 120 dawek:

Przed wydaniem leku pacjentowi:

Przechowywać w lodówce (2°C – 8°C) w pozycji pionowej maksymalnie przez 18 miesięcy.

Po wydaniu leku pacjentowi:

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

Lek Airiam znajduje się w pojemniku aluminiowym poddanym polimeryzacji fluorowęglowej (FCP), zamkniętym zaworem dozującym, w tekturowym pudełku. Pojemnik jest włożony do białego plastikowego (PP) dozownika z zieloną nakładką przeciwpylową. Dozownik jest wyposażony w zintegrowany wskaźnik dawki, dokładnie zliczający każdą dawkę i wyświetlający co 20. dawkę.

Wielkość opakowania:

1 pojemnik pod ciśnieniem, zawierający 120 dawek, co odpowiada 9,3 g roztworu do inhalacji.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

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

Zentiva, k.s.

U kabelovny 130

Dolní Měcholupy

102 37 Praga 10

Republika Czeska

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr: 28845

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 29 stycznia 2025

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

03/2025