

## CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

### 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Oxodil PPH, 12 mikrogramów, proszek do inhalacji w kapsułce twardej

### 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda dostarczona dawka produktu leczniczego Oxodil PPH zawiera 9 mikrogramów formoterolu fumaranu dwuwodnego, a dawka odmierzona zawiera 12 mikrogramów formoterolu fumaranu dwuwodnego (*Formoteroli fumaras dihydricus*).

Substancje pomocnicze:

- Laktoza bezwodna w ilości 12,6 mg na dawkę dostarczoną (16,8 mg na dawkę odmierzoną).
- Laktoza jednowodna w ilości 5,4 mg na dawkę dostarczoną (7,2 mg na dawkę odmierzoną).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

### 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Proszek do inhalacji w kapsułce twardej.

Bezbarwna kapsułka twarda.

### 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

#### 4.1 Wskazania do stosowania

Formoterol jest wskazany w leczeniu podtrzymującym astmy, w skojarzeniu z wziewnymi kortykosteroidami. Formoterol jest wskazany w łagodzeniu objawów obturacji dróg oddechowych oraz w zapobieganiu objawom wywołanym wysiłkiem u pacjentów z astmą, jeżeli nie uzyskano zadowalającej kontroli astmy za pomocą odpowiedniego leczenia kortykosteroidami. Formoterol jest również wskazany w leczeniu objawów obturacji dróg oddechowych u pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP).

Zaleca się, aby leczenie produktem rozpoczynał lekarz pulmonolog.

#### 4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Do stosowania wyłącznie u dorosłych.

Do stosowania wziewnego.

Konieczność stosowania większej niż zwykle dawki, częściej niż przez dwa dni w tygodniu, świadczy o tym, że stosowane leczenie astmy jest niewystarczające. Należy wówczas rozważyć zmianę sposobu leczenia podtrzymującego.

#### ***Astma***

*Zwykłe stosowane dawkowanie w leczeniu podtrzymującym:* 1 inhalacja raz lub dwa razy na dobę. U niektórych pacjentów może być konieczne stosowanie 2 inhalacji raz lub dwa razy na dobę.

*Zapobieganie obturacji dróg oddechowych wywołanej wysiłkiem:* 1 inhalacja przed wysiłkiem.

Regularnie stosowana dobową dawką w leczeniu podtrzymującym nie powinna być większa niż 4 inhalacje.

Maksymalna dawka dobową wynosi 48 mikrogramów (4 kapsułki).

### ***POChP***

*Zwykle stosowane dawkowanie w leczeniu podtrzymującym:* 1 inhalacja raz lub dwa razy na dobę. Regularnie stosowana dawka dobową w leczeniu podtrzymującym nie powinna być większa niż 2 inhalacje.

W razie potrzeby, w celu złagodzenia objawów, można zastosować dodatkowe inhalacje, oprócz stosowanych regularnie, do maksymalnej dawki dobowej – 4 inhalacji (łącznie z dawkami stosowanymi stale).

Jednorazowo nie należy stosować więcej niż 2 inhalacje.

W przypadku zamiany innego wziewnego produktu formoterolu na produkt Oxodil PPH należy uwzględnić, że dostarczona dawka substancji czynnej, którą pacjent otrzymuje może ulec zmianie. Dlatego może być konieczne dostosowanie dawki.

### ***Specjalne grupy pacjentów:***

Jeśli stosuje się zwykle zalecane dawki nie jest konieczne dostosowanie dawki u pacjentów w podeszłym wieku. Brak danych na temat stosowania formoterolu u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby lub nerek (patrz także punkt 5.2).

### ***Dzieci:***

Nie zaleca się stosowania produktu Oxodil PPH u dzieci w wieku poniżej 18 lat ze względu na brak wystarczających danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania i skuteczności.

### ***Stosowanie inhalatora:***

Oxodil PPH jest przepływowym inhalatorem aktywowanym wdechem. Podczas inhalacji przez usta, substancja czynna przedostanie się z wdychanym powietrzem do dróg oddechowych.

Ulotka dla pacjenta zawierająca instrukcję stosowania jest dołączona do każdego opakowania.

Aby zapewnić właściwe stosowanie produktu leczniczego, lekarz lub pielęgniarka powinni pouczyć pacjenta, jak należy posługiwać się inhalatorem.

Ważne jest, aby pacjenta poinformować o tym, że kapsułka z hypromelozy może ulec fragmentacji i w czasie inhalacji drobne części hypromelozy mogą dostać się do jamy ustnej lub gardła.

Prawdopodobieństwo wystąpienia takiego przypadku zostanie ograniczone do minimum, gdy kapsułka nie będzie przekłuwana więcej niż raz.

## **4.3 Przeciwwskazania**

Nadwrażliwość na formoterol lub na laktozę jednowodną (która zawiera niewielkie ilości białek mleka).

## **4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania**

Produktu Oxodil PPH nie należy stosować jako leku pierwszego rzutu w leczeniu astmy (nie jest wystarczający).

Pacjenci z astmą, wymagający systematycznego stosowania leku pobudzającego receptory  $\beta_2$ -adrenergiczne, powinni także otrzymywać odpowiednie podtrzymujące leczenie przeciwzapalne kortykosteroidami. Pacjentom należy zalecić kontynuację leczenia przeciwzapalnego po rozpoczęciu stosowania produktu Oxodil PPH, nawet w przypadku złagodzenia objawów. Jeżeli objawy utrzymują się lub konieczne jest zwiększenie dawki leku pobudzającego receptory  $\beta_2$ -adrenergiczne, to oznacza, że choroba zaostrza się i należy ponownie ocenić leczenie podtrzymujące.

Chociaż produkt Oxodil PPH może być dołączony do leczenia, kiedy stosowanie kortykosteroidów wziewnych nie zapewnia odpowiedniej kontroli objawów astmy, to nie należy rozpoczynać stosowania produktu Oxodil PPH u pacjentów podczas ostrego, ciężkiego zaostrzenia astmy lub jeśli nastąpiło znaczne pogorszenie lub zaostrzenie objawów astmy.

Podczas leczenia produktem Oxodil PPH mogą wystąpić zaostrzenia i poważne działania niepożądane związane z astmą. Należy poinstruować pacjentów, aby w przypadku, gdy objawy astmy nie są dostatecznie kontrolowane lub nasilą się po rozpoczęciu stosowania produktu Oxodil PPH, kontynuowali leczenie, ale skontaktowali się z lekarzem. Kiedy objawy astmy pozostają pod kontrolą, można rozważyć stopniowe zmniejszanie dawki produktu Oxodil PPH. Dlatego ważne jest regularne kontrolowanie stanu pacjentów podczas zmniejszania stosowanych dawek. Należy stosować najmniejszą skuteczną dawkę produktu Oxodil PPH.

### ***Leczenie przeciwzapalne:***

Pacjenci z astmą, wymagający systematycznego stosowania leku pobudzającego receptory  $\beta_2$ -adrenergiczne, powinni także regularnie otrzymywać odpowiednie dawki leków przeciwzapalnych (takich jak kortykosteroidy i (lub) u dzieci kromoglikan sodowy) podawanych wziewnie lub kortykosteroidów podawanych doustnie. W przypadku zalecenia stosowania formoterolu, należy ocenić, czy pacjenci otrzymują wystarczające leczenie przeciwzapalne. Pacjentom należy zalecić kontynuację leczenia przeciwzapalnego po rozpoczęciu stosowania formoterolu, nawet w przypadku złagodzenia objawów. Jeżeli objawy utrzymują się lub konieczne jest zwiększenie dawki formoterolu, to oznacza, że choroba zaostrza się i należy ponownie rozważyć sposób leczenia astmy.

### ***Choroby współistniejące***

Stosując formoterol u pacjentów z niżej wymienionymi schorzeniami należy monitorować ich stan kliniczny i uwzględnić ograniczenia dotyczące dawkowania.

Należy uważnie obserwować pacjentów z nadczynnością tarczycy, guzem chromochłonnym nadnercza, kardiomiopatią przerostową z zawężeniem drogi odpływu, podzastawkowym zwężeniem aorty nieznanego pochodzenia, ciężkim nadciśnieniem tętniczym, tętniakiem lub innymi ciężkimi chorobami układu sercowo-naczyniowego, np. chorobą niedokrwienną serca, zaburzeniami rytmu serca, zwłaszcza blokiem przedsionkowo-komorowym trzeciego stopnia, lub ciężką niewydolnością serca.

Należy uważnie obserwować pacjentów z wydłużonym odstępem QTc ( $>0,44$  s). Formoterol może wydłużać odstęp QTc.

Ten produkt leczniczy zawiera laktozę.

Pacjenci z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy (typu Lapp) lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy nie powinni stosować tego produktu leczniczego.

Ze względu na działanie hiperglikemizujące leków pobudzających receptory  $\beta_2$ -adrenergiczne, u pacjentów z cukrzycą zaleca się dokładne kontrolowanie stężenia glukozy we krwi (za pomocą dodatkowych badań).

### ***Hipokaliemia***

Podczas stosowania leków pobudzających receptory  $\beta_2$ -adrenergiczne może wystąpić ciężka hipokaliemia. Szczególną ostrożność zaleca się u pacjentów z ciężką astmą, u których ryzyko hipokaliemii jest zwiększone przez jednoczesną hipoksję i stosowane leki (patrz punkt 4.5). W takich przypadkach zaleca się kontrolowanie stężenia potasu w surowicy krwi.

Leczenie produktem Oxodil PPH może wywołać paradoksalny skurcz oskrzeli. Jeżeli to nastąpi, należy natychmiast przerwać podawanie produktu Oxodil PPH i zastosować inne leczenie.

Nie należy stosować dawki większej niż maksymalna zalecana dawka produktu Oxodil PPH (patrz punkt 4.2).

Produktu Oxodil PPH nie należy stosować w skojarzeniu z innymi długo działającymi lekami pobudzającymi receptory  $\beta_2$ -adrenergiczne.

Oxodil PPH nie jest produktem leczniczym identycznym z innymi produktami wziewnymi zawierającymi formoterol. Dlatego w przypadku zmiany uprzednio stosowanego innego wziewnego produktu formoterolu na produkt Oxodil PPH, należy szczegółowo ocenić stan pacjenta.

#### **Testy antydopingowe**

Stosowanie produktu Oxodil PPH może powodować dodatni wynik testów antydopingowych.

#### **4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji**

Tak jak w przypadku innych leków pobudzających receptory  $\beta_2$ -adrenergiczne, jednoczesne stosowanie formoterolu z niektórymi produktami leczniczymi, takimi jak: erytromycyna, chinidyna, dyzopiramid, prokainamid, fenotiazyna, leki przeciwhistaminowe oraz trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne, może spowodować wydłużenie odstępu QTc i zwiększenie ryzyka komorowych zaburzeń rytmu.

Jednoczesne podawanie innych sympatykomimetyków może nasilić działania niepożądane formoterolu.

Formoterol należy stosować ostrożnie u pacjentów leczonych inhibitorami MAO (monoaminooksydazy) lub trójpierścieniowymi lekami przeciwdepresyjnymi, ponieważ działanie leków pobudzających receptory  $\beta_2$ -adrenergiczne na układ krążenia może ulec nasileniu.

Jednoczesne leczenie pochodnymi ksantyny, steroidami lub lekami moczopędnymi może nasilić działanie hipokaliemiczne leków pobudzających receptory  $\beta_2$ -adrenergiczne. Hipokaliemia może zwiększać ryzyko zaburzeń rytmu serca u pacjentów leczonych glikozydami naparstnicy (patrz punkt 4.4).

Leki blokujące receptory  $\beta$ -adrenergiczne mogą osłabić lub hamować działanie formoterolu. Z tego względu nie należy stosować formoterolu jednocześnie z lekami blokującymi receptory  $\beta$ -adrenergiczne (w tym kropli do oczu), o ile nie ma bezwzględnej konieczności ich podania.

U pacjentów jednocześnie poddawanych znieczuleniu chlorowcowanymi węglowodorami ryzyko wystąpienia zaburzeń rytmu jest zwiększone.

#### **4.6 Cięża i laktacja**

Doświadczenie kliniczne u kobiet w ciąży jest ograniczone. Do czasu uzyskania wystarczających danych, nie należy stosować produktu Oxodil PPH w okresie ciąży, jeśli to nie jest bezwzględnie konieczne, zwłaszcza w pierwszym trymestrze oraz tuż przed porodem.

Nie wiadomo, czy formoterol przenika do mleka matki. Dlatego produktu Oxodil PPH nie należy stosować u kobiet karmiących piersią. Niewielkie ilości formoterolu wykryto w mleku karmiących samic szczurów.

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

Formoterol nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

#### **4.8 Działania niepożądane**

Działania niepożądane wymieniono w zależności od częstości występowania:

Bardzo często ( $\geq 1/10$ )

Często ( $\geq 1/100 - < 1/10$ )

Niezbyt często ( $\geq 1/1\ 000 - < 1/100$ )

Rzadko ( $\geq 1/10\ 000 - < 1/1\ 000$ )

Bardzo rzadko ( $\leq 1/10\ 000$ )

#### **Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe, tkanki łącznej i kości:**

Często: drżenie.

Niezbyt często: skurcze mięśni, bóle mięśni.

#### **Zaburzenia serca:**

Często: kołatania serca, tachykardia.

Niezbyt często: arytmie.

Rzadko: migotanie przedsionków, częstoskurcz nadkomorowy, dodatkowe skurcze.

Bardzo rzadko (w tym pojedyncze doniesienia): dławica piersiowa, wydłużenie odstępu QTc, zmiany ciśnienia krwi (zmniejszenie lub zwiększenie).

#### **Zaburzenia metabolizmu i odżywiania:**

Rzadko: hipokaliemia.

Bardzo rzadko (w tym pojedyncze doniesienia): hiperglikemia.

Podczas leczenia  $\beta_2$ -mimetykami może dochodzić do zwiększenia stężenia insuliny, wolnych kwasów tłuszczowych, glicerolu i związków ketonowych we krwi.

#### **Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej:**

Rzadko: wysypka, pokrzywka, świąd.

Bardzo rzadko (w tym pojedyncze doniesienia): reakcje nadwrażliwości, obrzęk naczynioruchowy.

#### **Zaburzenia układu nerwowego:**

Często: bóle głowy.

Niezbyt często: zawroty głowy, niepokój, nerwowość, bezsenność, pobudzenie, niepokój ruchowy.

#### **Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia:**

Niezbyt często: nasilenie skurczu oskrzeli.

#### **Zaburzenia żołądka i jelit:**

Rzadko: nudności.

#### **Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania:**

Niezbyt często: podrażnienie jamy ustnej i gardła.

Rzadko: zaburzenia smaku.

#### **Inne:**

Rzadko: reakcje nadwrażliwości, takie jak: ciężkie niedociśnienie, pokrzywka, obrzęk naczynioruchowy, świąd lub wysypka, obrzęk obwodowy.

**Laktoza jednowodna zawiera niewielkie ilości białek mleka i dlatego może wywoływać reakcje alergiczne.**

### **4.9 Przedawkowanie**

Brak doświadczenia klinicznego dotyczącego postępowania po przedawkowaniu.

Przedawkowanie formoterolu może prowadzić do wystąpienia objawów typowych dla działania leków pobudzających receptory  $\beta_2$ -adrenergiczne, takich jak: nudności, wymioty, bóle głowy, drżenie,

senność, kołatanie serca, tachykardia, komorowe zaburzenia rytmu, kwasica metaboliczna, hipokaliemia i hiperglikemia.

**Leczenie przedawkowania:** Wskazane jest leczenie objawowe i podtrzymujące czynności życiowe. W ciężkich przypadkach pacjenci powinni być hospitalizowani.

Należy rozważyć zastosowanie kardioselektywnych leków blokujących receptory  $\beta$ -adrenergiczne, z zachowaniem dużej ostrożności, ponieważ leki blokujące receptory  $\beta$ -adrenergiczne mogą wywołać skurcz oskrzeli. Należy monitorować stężenie potasu we krwi i w przypadku hipokaliemii podać produkty zawierające potas.

## 5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

### 5.1 Właściwości farmakodynamiczne

**Grupa farmakoterapeutyczna:** Leki adrenergiczne wziewne, selektywni agoniści receptora  $\beta_2$ -adrenergicznego.

**Kod ATC:** R03AC13

Substancja czynna produktu Oxodil PPH, formoterol, jest skutecznym  $\beta_2$ -mimetykiem, który działa wybiórczo na receptory  $\beta_2$ -adrenergiczne w mięśniach gładkich. Wywiera silne działanie rozszerzające oskrzela. Działanie to rozpoczyna się w ciągu 1-3 minut i utrzymuje się przez 12 godzin po inhalacji. W dawkach terapeutycznych niepożądany wpływ na układ krążenia jest zazwyczaj nieznaczny i występuje jedynie w rzadkich przypadkach.

Formoterol blokuje uwalnianie histaminy i leukotrienów z biernie uczulonych komórek tucznych płuc. W doświadczeniach na zwierzętach zaobserwowano pewne właściwości przeciwwzapalne formoterolu, takie jak: hamowanie obrzęku i gromadzenia się komórek biorących udział w procesach zapalnych.

U ludzi produkt leczniczy hamuje skurcz oskrzeli wywołany przez alergen, wysiłek fizyczny, zimne powietrze, histaminę lub metacholinę.

### 5.2 Właściwości farmakokinetyczne

**Wchłanianie:** Prawdopodobnie, około 90% dawki wziewnej jest połykane i wchłaniane z przewodu pokarmowego. Zatem farmakokinetyka dawki podanej doustnie w znacznym stopniu odnosi się także do dawki podanej wziewnie.

Formoterolu fumaran dwuwodny podawany doustnie w dawkach do 300 mikrogramów jest łatwo wchłaniany z przewodu pokarmowego. Substancja w niezmienionej postaci osiąga maksymalne stężenie w ciągu 0,5 do 1 godziny. W przypadku dawki 80 mikrogramów, podanej doustnie, wchłonięciu ulega co najmniej 65% formoterolu.

Farmakokinetyka formoterolu jest liniowa w zakresie badanych dawek (20-300 mikrogramów, podanie doustne). Wielokrotne podanie doustnie (40-160 mikrogramów/dobę) nie powoduje kumulacji leku.

Po inhalacji leczniczych dawek formoterolu, nie można wykryć substancji czynnej w osoczu krwi przy użyciu dostępnych obecnie metod analitycznych. Analiza jego wydalania z moczem wskazuje, że formoterol jest szybko wchłaniany. Po podaniu wziewnym dawek od 12 do 96 mikrogramów maksymalna szybkość wydalania z moczem występuje w ciągu 1–2 godzin po inhalacji.

Badania całkowitego wydalania formoterolu z moczem po podaniu produktu w postaci proszku do inhalacji w dawkach od 12 do 24 mikrogramów oraz dwóch różnych produktów w aerozolu w

dawkach od 12 do 96 mikrogramów wykazały, że ilość wchłoniętego formoterolu zwiększa się proporcjonalnie do dawki.

*Dystrybucja:* Formoterol wiąże się z białkami osocza w 61 do 64% (34% głównie z albuminami). W zakresie stężeń formoterolu w osoczu po podaniu dawek leczniczych nie dochodzi do wysycenia miejsc wiązania.

*Metabolizm:* Formoterol jest eliminowany z organizmu głównie w procesie bezpośredniej glukuronizacji. Inną drogą jest glukuronizacja poprzedzona O-demetylacją.

*Wydalanie:* wydaje się, że wydalenie formoterolu z krążenia jest wielofazowe; okres półtrwania zależy od rozważanego przedziału czasu. Na podstawie wartości stężeń w surowicy lub osoczu krwi po 6, 8 lub 12 godzinach po podaniu doustnym, ustalono, że okres półtrwania wynosi około 2-3 godziny. Na podstawie wskaźników wydalania z moczem między 3 a 16 godziną po podaniu obliczono, że okres półtrwania wynosi około 5 godzin.

Formoterol i jego metabolity są całkowicie usuwane z organizmu; 2/3 dawki doustnej wydalone jest z moczem, a 1/3 z kałem. Po inhalacji przeciętnie około 6 do 9% dawki wydalone jest w postaci niezmienionej z moczem. Klirens nerkowy formoterolu wynosi 150 ml/min.

### **5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie**

W badaniach toksyczności przeprowadzonych na szczurach i psach, działania formoterolu dotyczyły głównie układu sercowo-naczyniowego i były to: przekrwienie, tachykardia, zaburzenia rytmu serca oraz uszkodzenia mięśnia sercowego. Są to znane skutki działania dużych dawek leków pobudzających receptory  $\beta_2$ -adrenergiczne.

Duże dawki formoterolu podawane samcom szczurów powodowały nieznaczne zmniejszenie płodności.

W testach *in vitro* i *in vivo* nie obserwowano działania genotoksycznego formoterolu.

U szczurów i myszy odnotowano niewielkie zwiększenie częstości występowania łagodnych mięśniaków macicy. Jest to typowa reakcja występująca u gryzoni po długotrwałej ekspozycji na duże dawki leków pobudzających receptory  $\beta_2$ -adrenergiczne.

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

Laktoza bezwodna  
Laktoza jednowodna

### **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Nie dotyczy.

### **6.3 Okres ważności**

3 lata

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

Przechowywać w temperaturze poniżej 25°C.

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią.

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

Butelka z HDPE zamknięta polipropylenową zakrętką zawierającą środek pochłaniający wilgoć.  
W pudełku tekturowym znajduje się 60 kapsulek twardych oraz jeden inhalator.  
Inhalator jest wykonany z plastikowych części.

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

Bez szczególnych wymagań (patrz punkt 4.2).

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

Zakłady Farmaceutyczne POLPHARMA SA  
ul. Pelplińska 19, 83-200 Starogard Gdański

**8. NUMER(-Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

17886

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

2011-03-02

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

2011-03-02