

28 MAJ 2008

## CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

### 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

CORTARE, 250 µg/dawkę inhalacyjną, aerozol inhalacyjny, roztwór

### 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Jedna dawka inhalacyjna zawiera 250 µg dipropionianu beklometazonu (*Beclometasoni dipropionas*)

Substancja pomocnicza: etanol

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

### 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Aerozol inhalacyjny, roztwór.

Nie zawiera freonu.

### 4. SZCZEGÓLWE DANE KLINICZNE

#### 4.1 Wskazania do stosowania

- preparat CORTARE jest wskazany do leczenia pacjentów z astmą, wymagających stosowania większych dawek (powyżej 800-1000 mikrogramów na dobę) dipropionianu beklometazonu
- preparat jest wskazany także u pacjentów, u których objawów astmy nie można opanować maksymalną dawką podtrzymującą leku rozszerzającego oskrzela i małymi dawkami (poniżej 800 mikrogramów na dobę) dipropionianu beklometazonu. Niektórzy pacjenci z ciężką astmą wymagają podawania doustnych kortykosteroidów oprócz małych dawek (poniżej 800 mikrogramów na dobę) dipropionianu beklometazonu. U wielu z tych pacjentów po rozpoczęciu leczenia preparatem CORTARE może znacznie zmniejszyć się (lub ustać całkowicie) zapotrzebowanie na dodatkowo stosowane kortykosteroidy doustne.

#### 4.2 Dawkowanie i sposób podawania

W celu opanowania objawów astmy należy stosować najmniejszą skuteczną dawkę preparatu.

##### **Dawkowanie**

##### Dorośli:

Pacjenci powinni otrzymać dawkę początkową dipropionianu beklometazonu odpowiednią do stopnia ciężkości choroby. Gdy stan pacjenta jest stabilny, dawkę można zmienić lub zmniejszyć do minimalnej dawki skutecznej według indywidualnej reakcji pacjenta.

Pacjentom wymagającym podawania dużych dawek wziewnych steroidów należy podawać dawkę początkową wynoszącą 1000 mikrogramów na dobę. Zwykła dawka podtrzymująca to dwie inhalacje (500 mikrogramów) dwa razy na dobę, lub jedna inhalacja (250 mikrogramów) cztery razy na dobę. Jeśli to konieczne, dawkowanie można zwiększyć do dwóch inhalacji (500 mikrogramów) trzy lub cztery razy na dobę według reakcji pacjenta.

##### Osoby w podeszłym wieku:

Nie ma potrzeby zmiany dawki u pacjentów w podeszłym wieku.

##### Dzieci:

Preparat CORTARE nie jest wskazany do stosowania u dzieci.

##### Osoby z niewydolnością nerek:

Nie ma potrzeby zmiany dawki u pacjentów z niewydolnością nerek.

Osoby z niewydolnością wątroby:

Nie ma potrzeby zmiany dawki u pacjentów z niewydolnością wątroby.

**Sposób podawania**

Inhalacja doustna.

**4.3 Przeciwwskazania**

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą

- U pacjentów z gruźlicą płuc (aktywną lub nieaktywną).
- Preparat CORTARE nie jest przeznaczony do leczenia ostrych napadów astmatycznych.

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

Pacjenta należy poinstruować, jak właściwie użytkować inhalator, aby podany lek dotarł do płuc – miejsca działania. Pacjenta trzeba także poinformować o tym, że preparat należy stosować regularnie w celu osiągnięcia optymalnego efektu leczniczego. Należy również poinformować, że CORTARE powinien być stosowany regularnie, nawet w przypadku braku objawów astmy.

U pacjenta leczonego małymi dawkami dipropionianu beklometazonu (poniżej 800 mikrogramów na dobę) można zmienić leczenie na terapię preparatem CORTARE, aerozol wziewny, roztwór 250 µg/dawkę inhalacyjną. Zwiększone zapotrzebowanie na leki rozszerzające oskrzela, szczególnie krótko działające wziewne leki pobudzające receptory  $\beta_2$ -aderenergiczne ( $\beta_2$ -mimetyki) wskazuje na pogorszenie kontroli astmy. Jeśli pacjent informuje, że krótko działające leki rozszerzające oskrzela są coraz mniej skuteczne, lub potrzebna jest większa ilość inhalacji niż dotychczas, pacjenta należy poddać ponownej ocenie klinicznej i rozważyć intensywniejsze leczenie środkami przeciwzapalnymi (np. większe dawki wziewnych kortykosteroidów lub cykl leczenia kortykosteroidami doustnymi). Ciężkie zaostrzenie astmy należy leczyć w sposób ogólnie przyjęty. Zaostrzenie astmy wywołane przez infekcję należy leczyć antybiotykami i zwiększoną dawką wziewnego dipropionianu beklometazonu i, jeśli to konieczne, doustnymi kortykosteroidami lub  $\beta_2$ -mimetykami.

W przypadku stosowania dużych dawek preparatu przez dłuższy czas może wystąpić działanie ogólne leku. Wpływ ten jest podobny do wpływu kortykosteroidów podawanych doustnie. Możliwe działanie to hamowanie czynności nadnerczy, zahamowanie wzrostu u dzieci i młodzieży, zmniejszenie gęstości kości, zaćma i jaskra. Dlatego ważne jest, aby podawana dawka była najmniejszą możliwą dawką wystarczającą do opanowania objawów astmy.

Zalecane jest regularne kontrolowanie wzrostu dzieci leczonych długotrwale wziewnymi kortykosteroidami. Jeśli nastąpi zahamowanie wzrostu, należy zweryfikować terapię, zmniejszając dawki wziewnych kortykosteroidów do najmniejszej dawki skutecznej. Należy także rozważyć skierowanie pacjenta do pediatry.

Długotrwałe leczenie dużymi dawkami wziewnych kortykosteroidów, szczególnie większych niż dawki zalecane, może doprowadzić do klinicznie istotnego zahamowania czynności nadnerczy.

W przypadku stresu lub planowania zabiegu chirurgicznego należy rozważyć dodatkowe podanie kortykosteroidu ogólnie.

Pacjenci, u których leczenie objawów astmy za pomocą leków rozszerzających oskrzela jest niewystarczające:

Preparat CORTARE u pacjentów, którzy nigdy wcześniej nie przyjmowali kortykosteroidów lub przyjmowali je sporadycznie, należy stosować w sposób podany powyżej. Poprawa czynności oddechowej jest obserwowana w ciągu tygodnia. U części pacjentów, którzy nie reagują na leczenie w okresie początkowym, zazwyczaj stwierdza się obfitą wydzielinę śluzową w oskrzelach, co uniemożliwia przenikanie leku do miejsca działania. W takim wypadku należy podawać kortykosteroidy ogólnie w relatywnie dużej dawce przez krótki okres, w celu zmniejszenia wytwarzania śluzu i eliminacji innych procesów zapalnych w płucach. Prowadzenie leczenia podtrzymującego preparatem CORTARE zwykle pozwala utrzymać osiągniętą poprawę i stopniowo odstawić doustnie podawane kortykosteroidy. W przypadku zaostrzenia astmy spowodowanego przez

infekcję, należy rozpocząć odpowiednią antybiotykoterapię, i zwiększyć dawkę wziewnie stosowanego dipropionianu beklometazonu, oraz jeśli to konieczne, podać doustnie kortykosteroid działający ogólnie. Wskazane może być także zastosowanie agonistów receptorów  $\beta_2$ -aderenergicznych.

#### Pacjenci leczeni kortykosteroidami podawanymi doustnie:

Odstawienie doustnie podawanych kortykosteroidów i rozpoczęcie podawania preparatu CORTARE wymaga szczególnej ostrożności ponieważ czynność nadnerczy zaburzona przez długotrwałe podawanie steroidów powraca powoli do normy. W przypadku stosowania przez pacjenta steroidów działających ogólnie, przed rozpoczęciem podawania preparatu CORTARE pacjent powinien znajdować się w stanie stabilnym. Po tygodniu należy rozpocząć stopniowe odstawianie ogólnie podawanego steroidu, zmniejszając dawkę dobową prednizolonu o 1 mg (lub ilość równoważną w przypadku innych steroidów) i nie częściej niż w tygodniowych odstępach. U pacjentów leczonych steroidami podawanymi ogólnie przez dłuższy okres, lub otrzymujących duże dawki steroidów mogą wystąpić objawy hamowania czynności nadnerczy. U takich pacjentów należy regularnie kontrolować czynność nadnerczy, a dawkę ogólnie stosowanych steroidów należy zmniejszać ostrożnie. W trakcie fazy odstawiania leku część pacjentów odczuwa pogorszenie się samopoczucia pomimo utrzymania lub nawet poprawy czynności oddechowej. Takich pacjentów należy uspokoić, zachęcić do wytrwałego leczenia z użyciem inhalatora i kontynuować odstawianie ogólnie podawanego steroidu, chyba, że wystąpią kliniczne objawy niewydolności nadnerczy. Większość pacjentów można przestawić na leczenie preparatem CORTARE, utrzymując dobrą czynność oddechową, ale należy zwracać szczególną uwagę na stan chorego w ciągu pierwszych miesięcy po zmianie leczenia, do momentu, gdy powróci pełna czynność układu przysadkowo-nadnerczowego, zapewniającego prawidłową reakcję organizmu na uraz, zabieg operacyjny lub infekcję.

Pacjenci z zaburzeniami czynności nadnerczy powinni mieć przy sobie kartkę z ostrzeżeniem, że wymagają uzupełnienia niedoborów steroidów w przypadku stresu, np. zabiegu operacyjnego, infekcji dróg oddechowych lub nasilających się napadów astmatycznych; podawane w takiej sytuacji steroidy można odstawić dopiero po ustąpieniu sytuacji stresowej. Pacjenci ci powinni także w sytuacjach nagłych otrzymywać doustnie kortykosteroidy, na przykład w przypadku nasilających się napadów astmy, jako wyniku infekcji dróg oddechowych. W tym przypadku należy także zwiększyć dawkę dipropionianu beklometazonu, a następnie zmniejszyć do dawki podtrzymującej, po odstawieniu steroidów podawanych doustnie.

W trakcie zmiany leczenia steroidem stosowanym ogólnie na terapię preparatem CORTARE mogą ujawnić się alergie takie, jak alergiczne zapalenie błony śluzowej nosa lub wyprysk, maskowane wcześniej przez lek stosowany ogólnie. Alergie te należy leczyć objawowo preparatami przeciwhistaminowymi i (lub) miejscowymi.

Nie należy nagle przerywać leczenia preparatem CORTARE.

Preparat CORTARE zawiera w niewielkiej ilości etanol (około 7% całkowitej objętości pojemnika).

#### **4.5 Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji**

W przypadku stosowania dipropionianu beklometazonu nie stwierdzono żadnych interakcji.

#### **4.6 Ciąża i laktacja**

Brak jest wystarczających danych dotyczących stosowania dipropionianu beklometazonu u kobiet w ciąży. Badania na zwierzętach wykazały szkodliwy wpływ na reprodukcję. Potencjalne zagrożenie dla człowieka nie jest znane.

Preparat CORTARE może być stosowany u kobiet w ciąży i karmiących piersią tylko wtedy, gdy potencjalna korzyść dla matki przewyższa ryzyko powikłań u płodu.

Brak wystarczających danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania leku w czasie ciąży. Stosowanie dużych dawek kortykosteroidów ogólnoustrojowych u ciężarnych zwierząt może powodować nieprawidłowości rozwojowe płodu, takie jak rozszczep podniebienia oraz zahamowanie wzrostu wewnątrzmacicznego.

Brak informacji na temat stosowania zarówno HFA-134a, jak i dipropionianu beklometazonu z gazem nośnikowym HFA-134a u kobiet w ciąży lub karmiących piersią. U samic ciężarnych lub karmiących, poddanych działaniu HFA-134a w dużych stężeniach nie stwierdzono żadnych działań niepożądanych.

Badania, w których podawano norfluran (HFA-134a) w preparacie aerozolowym ciężarnym oraz karmiącym szczurom i królikom nie wykazały jakichkolwiek szczególnych zagrożeń.

Istnieje prawdopodobieństwo, iż dipropionian beklometazonu przenika do mleka. Jednakże biorąc pod uwagę względnie niewielkie dawki podawane wziewnie, stężenie tej substancji w mleku jest raczej niskie. U matek karmiących piersią należy rozważyć korzyści i ryzyko dla matki i dziecka.

#### **4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu**

Preparat CORTARE nie wpływa lub wpływa w niewielkim stopniu na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu.

#### **4.8 Działania niepożądane**

Mogą występować ogólnoustrojowe działania niepożądane związane z kortykosteroidami wziewnymi, szczególnie przy dużych dawkach stosowanych przez długi czas.

Zaobserwowane działania niepożądane zaklasyfikowane na podstawie klasyfikacji układów i narządów oraz częstości występowania:

- Bardzo często  $\geq 1/10$
- Często  $\geq 1/100$  do  $< 1/10$
- Niezbyt często  $\geq 1/1000$  do  $< 1/100$
- Rzadko  $\geq 1/10000$  do  $< 1/1000$
- Bardzo rzadko  $< 1/10000$

Działania niepożądane bardzo częste i częste określono na podstawie danych pochodzących z prób klinicznych. Dane dotyczące objawów niepożądanych rzadkich i bardzo rzadkich uzyskano z niezależnych doniesień.

Zakażenia i zarażenia pasożytnicze:

Bardzo często: zarażenie grzybami *Candida* części ustnej gardła

Występowanie tego zarażenia jest częstsze przy dawkach przekraczających 400 mcg dipropionianu beklometazonu na dobę. Wystąpienie tego powikłania jest bardziej prawdopodobne u pacjentów ze zwiększonym stężeniem precypityn *Candida* we krwi wskazującym na wcześniejsze zarażenie. Pacjentom tym zaleca się płukanie ust wodą po użyciu inhalatora. Miejscowe zarażenie grzybami *Candida* można leczyć miejscowymi środkami przeciwgrzybiczymi nie przerywając leczenia preparatem Cortare.

Zaburzenia układu immunologicznego:

Rzadko: reakcje nadwrażliwości, w tym wysypka, pokrzywka, świąd i rumień oraz obrzęk ust i twarzy  
Bardzo rzadko: obrzęk naczynioruchowy

Zaburzenia endokrynologiczne:

Bardzo rzadko: zahamowanie czynności nadnerczy, zahamowanie wzrostu u dzieci i młodzieży, zmniejszenie gęstości mineralnej kości

Zaburzenia psychiczne:

Bardzo rzadko: niepokój, zaburzenia snu, zaburzenia zachowania, w tym nadmierna ruchliwość i drażliwość (na ogół u dzieci)

Zaburzenia oka:

Bardzo rzadko: zaćma, jaskra

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

Często: chrypka, podrażnienie gardła

Płukanie jamy ustnej i gardła wodą po przyjęciu leku może być pomocne w celu usunięcia jego osadzonych resztek

Bardzo rzadko: paradoksalny skurcz oskrzeli

W takim przypadku należy natychmiast zaprzestać stosowania inhalatora i skonsultować się z lekarzem. Należy wprowadzić inną metodę leczenia.

#### Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej:

Bardzo rzadko: bładnięcie skóry

### 4.9 Przedawkowanie

#### Toksyczność ostra:

Toksyczność ostra dipropionianu beklometazonu jest niewielka. Jedynym szkodliwym działaniem występującym po inhalacji dużej ilości leku w krótkim okresie jest zahamowanie czynności układu podwzgórze-przysadka-nadnercza (HPA).

Leczenie: nie jest konieczne podejmowanie specjalnych działań. Należy kontynuować przyjmowanie zalecanej dawki preparatu CORIARE, aby kontrolować astmę. Czynność układu HPA zostaje przywrócona po jednej lub dwóch dobach.

#### Toksyczność przewlekła:

U pacjentów, którzy przyjmowali podwójną zalecaną maksymalną dawkę dobową dipropionianu beklometazonu zaobserwowano zmniejszenie stężenia kortyzolu w osoczu. W mało prawdopodobnym przypadku przyjmowania nadmiernej ilości dipropionianu beklometazonu przez kilka tygodni lub miesięcy pod rząd, poza zahamowaniem czynności układu HPA może wystąpić zanik kory nadnerczy.

#### Leczenie:

Pacjentów należy leczyć jak pacjentów sterydozależnych i przestawić ich na odpowiednią dawkę podtrzymującą sterydu ogólnoustrojowego, np. prednisolonu. Po ustabilizowaniu się stanu pacjenta należy go przestawić na wziewny dipropionian beklometazonu stosując metodę opisaną w punkcie 4.4.

## 5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

### 5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Glikokortykosteroidy

Kod ATC: R03BA01

Dipropionian beklometazonu jest miejscowo działającym glukokortykosteroidem oddziałującym przeciwzapalnie i przeciwproliferacyjnie w płucach. Posiada też działanie kurczące naczynia i hamuje późną reakcję zapalną na prowokację antygenową. Ze względu na te działania dipropionian beklometazonu stosowany jest do miejscowego leczenia astmy oskrzelowej. Przy zalecanym dawkowaniu wziewny beklometazon nie posiada znaczącego oddziaływania na czynności ogólnoustrojowe, w przeciwieństwie do kortykosteroidów ogólnoustrojowych. Dipropionian beklometazonu w znaczny sposób zmniejsza patologiczne objawy stanów zapalnych układu oddechowego w astmie. W czasie leczenia następuje stała poprawa nadreaktywności oskrzeli.

Dokładny mechanizm działania tej substancji nie jest w pełni znany. Działanie beklometazonu osiąga się po tygodniu leczenia, w związku z tym, nie jest on odpowiedni do leczenia ostrej astmy oskrzelowej.

### 5.2 Właściwości farmakokinetyczne

### Wchłanianie

Po podaniu w inhalacji dipropionian beklometazonu (BDP) jest wchłaniany do ustroju w zmienionej postaci przez płuca; wchłanianie po podaniu doustnym jest nieznaczne. Przed wchłonięciem BDP ulega w znacznym stopniu transformacji w aktywny metabolit monopropionian 17-beklometazonu (B-17-MP). Wchłanianie przez ustrój B-17-MP może następować po osadzeniu się w płucach lub po doustnym wchłonięciu połkniętej dawki. Biodostępność po podaniu doustnym wynosi około 60% nominalnej dawki dla B-17-MP. BDP jest szybko wchłaniany. Szczytowe stężenie w osoczu osiąga się w ciągu 0,3 godziny. B-17-MP pojawia się później, a czas, w którym osiąga szczytowe stężenie w osoczu ( $t_{max}$ ) wynosi 1 godzinę. Całkowite oddziaływanie na organizm zwiększa się w sposób w przybliżeniu liniowy, w zależności od zwiększania wdychanej dawki. Po podaniu doustnym biodostępność BDP jest nieznaczna, niemniej przed-ustrojowa transformacja w B-17-MP prowadzi do absorpcji około 40% dawki w postaci B-17-MP.

### Metabolizm

BDP usuwany jest z krwiobiegu ogólnego bardzo szybko dzięki metabolizowaniu przez enzymy esterazy występujące w większości tkanek. Głównym produktem metabolizmu jest aktywny metabolit (B-17-MP); inne produkty to metabolity nieaktywne: monopropionian 21-beklometazonu (B-21-MP) i beklometazon (BOH), które nie odgrywają dużej roli w całkowitym oddziaływaniu na organizm.

### Dystrybucja

Dystrybucja BDP do tkanek w stanie stacjonarnym jest względnie niska (20 l), niemniej bardziej znacząca jest dystrybucja do tkanek B-17-MP (424 l). Około 87 % wiąże się z białkami osocza.

### Wydalenie

Wydalenie BDP i B-17-MP charakteryzuje wysoki klirens w osoczu (150 i 120 l/godzinę), przy odpowiadającym temu końcowym okresie półtrwania wydalania wynoszącym pomiędzy 0,5 a 2,7 godzin. Po podaniu doustnym około 60% BDP wydalane jest z kałem w ciągu 96 godzin, na ogół w postaci wolnych lub sprzężonych metabolitów. Około 12% dawki wydalane jest z moczem w postaci wolnych lub sprzężonych metabolitów. Klirens nerkowy BDP i jego metabolitów jest nieznaczny.

## **5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie**

Dipropionian beklometazonu w postaci aerozolu do inhalacji był stosowany klinicznie przez ponad 20 lat, w preparatach zawierających jako gaz nośnikowy freon. Udowodniono bezpieczeństwo i skuteczność leku. Stosowanie dipropionianu beklometazonu z bezfreonowym gazem nośnikowym HFA-134a u szczurów i psów wykazało porównywalny profil bezpieczeństwa do profilu obecnie stosowanych preparatów zawierających freon.

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

Etanol bezwodny  
1,1,1,2-tetrafluoroetan (HFA-134a)

### **6.1 Niezgodności farmaceutyczne**

Nie dotyczy

### **6.3 Okres ważności**

3 lata

### **6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu**

Przechowywać w temperaturze poniżej 25°C.

Przechowywać w temperaturze poniżej 25°C.

Przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

Nie zamrażać.

Chronić przed bezpośrednim działaniem światła słonecznego i nagrzewaniem.

Aerozol! Pojemnik pod ciśnieniem. Nie należy go przebijać lub spalać, nawet jeżeli wydaje się pusty.

Chronić oczy.

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

Inhalator uruchamiany przez wdych.

Opakowanie zawiera:

- dwa aluminiowe pojemniki aerozolowe z lekiem, inhalator i przedłużacz w tekturowym pudełku
- jeden aluminiowy pojemnik aerozolowy z lekiem, inhalator i przedłużacz w tekturowym pudełku
- jeden aluminiowy pojemnik aerozolowy z lekiem w tekturowym pudełku

Każdy pojemnik zawiera 200 dawek leku.

Nie wszystkie rodzaje opakowań muszą znajdować się w obrocie.

#### **6.6 Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania leku do stosowania**

Pacjentów należy poinstruować odnośnie prawidłowego stosowania inhalatora. Instrukcja użytkowania znajduje się w ulotce dla pacjenta dołączonej do każdego opakowania produktu leczniczego

Wszelkie resztki niewykorzystanego produktu lub jego odpady należy usunąć w sposób zgodny z lokalnymi przepisami.

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

Ivax Pharmaceuticals Ireland

Industrial Estate

Waterford

Irlandia

tel. + 35 351 331 331

fax + 35 351 331 398

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

9087

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

06.12.2001 r.

03.10.2006 r.

12.11.2007 r.

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

2008-08-07

MINISTERSTWO ZDROWIA  
Departament Polityki Lekowej i Farmacji  
00-952 Warszawa  
ul. Młodowa 15  
7