

ANEKS III

DRUKI INFORMACYJNE

Uwaga:

Druki informacyjne są wynikiem procedury arbitrażowej związanej z decyzją Komisji.

Informacja o produkcie może być następnie aktualizowana przez właściwy organ państwa członkowskiego w porozumieniu z referencyjnym państwem członkowskim, odpowiednio, zgodnie z procedurami określonymi w rozdziale 4 tytułu III dyrektywy 2001/83/WE.

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

{NAZWA WŁASNA} i nazwy produktów związanych (patrz Aneks I), 400 mikrogramów zawiesina do nebulizacji

{NAZWA WŁASNA} i nazwy produktów związanych (patrz Aneks I), 800 mikrogramów zawiesina do nebulizacji

[Patrz Aneks I - Do uzupełnienia na szczelblu krajowym]

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda ampulka zawiera 400 mikrogramów bezwodnego beklometazonu dipropionianu w 1 ml.

Każda ampulka zawiera 800 mikrogramów bezwodnego beklometazonu dipropionianu w 2 ml.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Zawiesina do nebulizacji

Biała lub biaława zawiesina.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy {NAZWA WŁASNA} jest wskazany do stosowania:

- w leczeniu podtrzymującym astmy, gdy stosowanie inhalatorów ciśnieniowych lub proszkowych daje niezadowalające efekty lub nie jest właściwe, u dorosłych i dzieci w wieku do 18 lat;
- w leczeniu nawracającego świszczącego oddechu u dzieci w wieku od 5 lat (patrz punkty 4.2 i 4.4 Dzieci i młodzież).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkę początkową nebulizowanego beklometazonu dipropionianu należy dobrać uwzględniając częstość występowania i ciężkość objawów.

Zalecane dawki początkowe są następujące:

Dorośli i młodzież (w wieku od 12 lat):	800-1600 mikrogramów dwa razy na dobę (całkowita dawka dobową: 1600-3200 mikrogramów)
---	---

Dzieci (w wieku do 11 lat):	400-800 mikrogramów dwa razy na dobę (całkowita dawka dobową: 800-1600 mikrogramów)
-----------------------------	---

Zwykle nie należy przekraczać dawki dobowej wynoszącej 3200 mikrogramów u dorosłych i młodzieży oraz 1600 mikrogramów u dzieci w wieku do 11 lat.

Po uzyskaniu poprawy w kontroli astmy lub świszczącego oddechu całkowitą dawkę dobową należy zmniejszyć do najmniejszej skutecznej dawki i można zalecić stosowanie produktu raz na dobę.

U pacjentów z astmą, produkt leczniczy {NAZWA WŁASNA} należy stosować regularnie codziennie; czas trwania leczenia należy określić w zależności od objawów.

U dzieci z nawracającym świszczącym oddechem, jeśli z zastosowanego leczenia nie obserwuje się korzyści w ciągu 2-3 miesięcy, należy przerwać stosowanie produktu {NAZWA WŁASNA}. Ponadto czas trwania leczenia nawracającego świszczącego oddechu nie powinien przekraczać 3 miesięcy, chyba że zostanie potwierdzone rozpoznanie astmy, w celu uniknięcia niepotrzebnego narażenia długoterminowego (patrz punkt 4.4).

Sposób podawania

Tylko do podawania wziewnego. Produktu {NAZWA WŁASNA} nie wolno podawać we wstrzyknięciach ani doustnie.

Produkt {NAZWA WŁASNA} należy podawać za pomocą nebulizatora pneumatyczno-tłokowego z kompresorem, wyposażonego w ustnik lub odpowiednią maskę na twarz.

Należy pouczyć pacjentów o konieczności ścisłego przestrzegania instrukcji użycia danego nebulizatora podanej przez producenta i stosowania tylko zalecanych ustawień. Nieprawidłowe stosowanie nebulizatora może spowodować podanie niewłaściwej dawki produktu leczniczego.

Nie zaleca się stosowania produktu {NAZWA WŁASNA} z nebulizatorami ultradźwiękowymi, ponieważ nie pozwala to na prawidłowe podanie produktu leczniczego.

Instrukcja dotycząca przygotowania i rozcieńczania produktu leczniczego, patrz punkt 6.6.

Po wziewnym przyjęciu przepisanej dawki pacjent powinien przepłukać jamę ustną wodą, aby zminimalizować ryzyko wystąpienia pleśniawek jamy ustnej i gardła (patrz punkt 4.4).

4.3 Przeciwwskazania

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

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Podczas leczenia astmy oskrzelowej należy uwzględniać zasady leczenia stopniowanego, a reakcję pacjenta na leczenie należy monitorować na podstawie objawów klinicznych i badań czynności płuc.

Produkt {NAZWA WŁASNA} nie jest wskazany do stosowania w celu łagodzenia ostrych objawów astmy wymagających stosowania krótko działających wziewnych beta₂-agonistów. Należy pouczyć pacjentów o konieczności posiadania łatwego dostępu do takich leków łagodzących objawy.

Zwiększenie częstości stosowania leków rozszerzających oskrzela, w szczególności krótko działających wziewnych beta₂-agonistów w celu złagodzenia objawów, wskazuje na pogorszenie kontroli astmy. Jeśli pacjent stwierdzi, że krótko działające leki rozszerzające oskrzela są mniej skuteczne lub jeśli potrzebuje więcej inhalacji niż zwykle, powinien zwrócić się o poradę do lekarza. W takiej sytuacji należy ponownie ocenić stan zdrowia pacjenta i rozważyć konieczność zwiększenia intensywności leczenia przeciwzapalnego (np. zwiększenie dawek wziewnych kortykosteroidów lub podanie okresowo doustnych kortykosteroidów).

Ciężkie zaostrzenia astmy należy leczyć w standardowy sposób, np. zwiększając dawkę wziewnego beklometazonu dipropionianu oraz, w razie potrzeby, podając steroid ogólnoustrojowo i (lub) antybiotyk, jeśli jest to właściwe, oraz stosując leczenie beta₂-agonistą.

Działania ogólnoustrojowe mogą wystąpić podczas stosowania każdego wziewnego kortykosteroidu, zwłaszcza jeśli jest stosowany w dużych dawkach przez długi okres. Wystąpienie takich działań jest znacznie mniej prawdopodobne niż podczas stosowania doustnych kortykosteroidów. Możliwe działania ogólnoustrojowe obejmują: zahamowanie czynności osi podwzgórze-przysadka-nadnercza (ang. hypothalamic-pituitary-adrenal axis, HPA), spowolnienie wzrostu u dzieci i młodzieży, zmniejszenie gęstości mineralnej kości, zaćmę i jaskrę oraz, rzadziej zespół zaburzeń psychicznych

lub zmian zachowania, w tym nadpobudliwość psychoruchową, zaburzenia snu, lęk, depresję lub agresję (zwłaszcza u dzieci). Dlatego ważne jest, aby regularnie oceniać stan pacjenta i zmniejszyć dawkę kortykosteroidu wziewnego do najmniejszej dawki zapewniającej skuteczną kontrolę choroby.

Niektórzy pacjenci czują pogorszenie stanu zdrowia przez około 2 tygodnie po przerwaniu leczenia kortykosteroidami ogólnoustrojowymi, nawet jeśli czynność układu oddechowego nie zmienia się lub nawet ulega poprawie. Pacjentów takich należy zachęcać do kontynuacji leczenia wziewnym beklometazonu dipropionianem i przerwania leczenia ogólnoustrojowym kortykosteroidem, chyba że występują obiektywne kliniczne objawy zaburzenia czynności nadnerczy.

Zmiana na leczenie produktem {NAZWA WŁASNA} pacjentów leczonych ogólnoustrojowymi steroidami przez długi okres lub w dużej dawce wymaga szczególnej uwagi, ponieważ powrót do prawidłowej czynności nadnerczy może wymagać dłuższego czasu. W każdym przypadku beklometazonu dipropionian należy podawać bez przerywania leczenia ogólnoustrojowego; po około tygodniu leczenie ogólnoustrojowe należy stopniowo zmniejszać (zakres zmniejszenia powinien odpowiadać dawce podtrzymującej steroidu ogólnoustrojowego), stan pacjenta należy oceniać w regularnych odstępach czasu (w szczególności należy przeprowadzać testy czynności nadnerczy) i dostosowywać dawkę wziewnego beklometazonu dipropionianu do uzyskanych wyników.

Szczególne ostrożność jest wymagana u pacjentów z czynną lub przebytą gruźlicą płuc lub innymi zakażeniami. Pacjenci chorujący na gruźlicę powinni otrzymywać odpowiednie leczenie przeciwgruźlicze podczas stosowania beklometazonu dipropionianu.

Szczególne ostrożność jest konieczna u pacjentów z wirusowym, bakteryjnym lub grzybiczym zakażeniem oka, jamy ustnej lub dróg oddechowych. W przypadku bakteryjnego zakażenia dróg oddechowych konieczna może być jednoczesna odpowiednia antybiotykoterapia.

Częstość występowania kandydozy wydaje się być związana z podaną dawką i czasem trwania leczenia. Zakażenie to zwykle można wyleczyć stosując odpowiednie miejscowe leczenie przeciwgrzybicze bez konieczności przerywania leczenia beklometazonu dipropionianem. Należy zalecić pacjentom płukanie jamy ustnej wodą bezpośrednio po inhalacji, aby zmniejszyć częstość występowania kandydozy jamy ustnej.

Chrypka jest przemijająca i ustępuje po przerwaniu leczenia i (lub) oszczędzaniu głosu.

Bezpośrednio po podaniu dawki leku może wystąpić paradoksalny skurcz oskrzeli objawiający się świszczącym oddechem, dusznością i kaszlem. Stan taki należy niezwłocznie leczyć podając szybko działający lek rozszerzający oskrzela. Należy niezwłocznie przerwać stosowanie produktu {NAZWA WŁASNA}, ocenić stan pacjenta i, w razie potrzeby, wdrożyć alternatywne leczenie.

Zmniejszenie dawki lub przerwanie leczenia doustnymi kortykosteroidami może ujawnić kliniczne objawy zespołu Churga-Straussa lub hipereozynofilii.

Zastąpienie leczenia steroidami ogólnoustrojowymi leczeniem steroidami wziewnymi może także niekiedy ujawnić stany alergiczne, takie jak alergiczne zapalenie błony śluzowej nosa lub wyprysk, wcześniej leczone produktem leczniczym podawanym ogólnoustrojowo. Alergie takie należy leczyć objawowo lekami przeciwhistaminowymi i (lub) lekami działającymi miejscowo, w tym steroidami do stosowania miejscowego.

Dzieci i młodzież

Decyzja o rozpoczęciu nebulizacji beklometazonu dipropionianem w leczeniu nawracającego świszczącego oddechu u dzieci w wieku do 5 lat powinna być określona przez natężenie i częstość napadów świszczącego oddechu. Regularne stosowanie jest niezbędne w celu oceny odpowiedzi na leczenie. Jeśli nie obserwuje się żadnych korzyści przez 2-3 miesiące leczenia lub jeśli diagnoza astmy nie zostanie potwierdzona, należy przerwać stosowanie produktu {NAZWA WŁASNA}, aby uniknąć niepotrzebnego długoterminowego narażenia na działanie wziewnych kortykosteroidów i związanego z ich stosowaniem ryzyka u dzieci, w tym zahamowania wzrostu (patrz punkt 4.8).

Zaleca się regularne kontrolowanie wzrostu dzieci leczonych długotrwale wziewnymi kortykosteroidami. W razie spowolnienia wzrostu należy ocenić leczenie pod kątem możliwości zmniejszenia dawki wziewnego kortykosteroidu. Należy starannie rozważyć korzyści z leczenia kortykosteroidami w stosunku do możliwego ryzyka zahamowania wzrostu. Należy rozważyć skierowanie dziecka do pulmonologa dziecięcego.

Dostępne są tylko niewystarczające dane dotyczące możliwego zahamowania wzrostu podczas stosowania wziewnych kortykosteroidów u niemowląt i małych dzieci w wieku poniżej 2 lat.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Interakcje farmakokinetyczne

Nie przeprowadzono formalnych badań dotyczących interakcji farmakokinetycznych z innymi lekami. Beklometazonu dipropionian podlega bardzo szybkiemu metabolizmowi pierwszego przejścia z udziałem esteraż, bez udziału układu enzymatycznego cytochromu P450.

Interakcje farmakodynamiczne

W razie jednoczesnego stosowania ze steroidami podawanymi ogólnoustrojowo lub donosowo, występuje addytywne działanie hamujące czynność nadnerczy.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Zgodnie z opublikowanymi danymi, nie zaobserwowano żadnych dowodów na działanie teratogenne u kobiet stosujących wziewnie beklometazon w okresie ciąży. Jednakże nie można wykluczyć możliwego działania na rozwój płodu w przypadku leczenia dużymi dawkami wziewnego beklometazonu dipropionianu.

Badania na zwierzętach wykazały szkodliwy wpływ na reprodukcję (patrz punkt 5.3).

Należy rozważyć możliwe korzyści dla matki wynikające ze stosowania wziewnego beklometazonu dipropionianu względem możliwego zagrożenia dla płodu i noworodka. Jeżeli konieczne jest leczenie w okresie ciąży, należy stosować najmniejszą skuteczną dawkę beklometazonu dipropionianu. Noworodki i niemowlęta, których matki otrzymywały znaczące dawki beklometazonu dipropionianu w okresie ciąży, należy obserwować, czy nie występuje u nich zahamowanie czynności nadnerczy.

Karmienie piersią

Ponieważ glikokortykosteroidy przenikają do mleka ludzkiego, można założyć, że beklometazonu dipropionian i jego metabolity przenikają również do mleka ludzkiego. Jednakże nie przewiduje się żadnego wpływu beklometazonu dipropionianu podawanego w dawkach leczniczych na organizm noworodków i dzieci karmionych piersią.

Nie zgłoszono żadnych szkodliwych działań glikokortykosteroidów u niemowląt karmionych piersią. Najprawdopodobniej korzyści z karmienia piersią przeważają wszelkie teoretyczne zagrożenie. Beklometazonu dipropionian można stosować w okresie karmienia piersią. Jednakże w razie stosowania dużych dawek wziewnego beklometazonu dipropionianu zaleca się unikanie karmienia piersią w ciągu 4 godzin po podaniu produktu.

Płodność

Nie przeprowadzono szczególnych badań dotyczących bezpieczeństwa stosowania beklometazonu dipropionianu w odniesieniu do płodności u ludzi. Wyniki badań na zwierzętach wskazują na pewne zaburzenia płodności, jednakże działania takie występują po dużych dawkach.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Produkt {NAZWA WŁASNA} nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Najczęstsze działania niepożądane, obserwowane podczas badań klinicznych z zastosowaniem wziewnego beklometazonu w leczeniu astmy i świszczącego oddechu, to zapalenie krtani, zapalenie gardła i kandydoza jamy ustnej.

Rzadko zgłaszano ciężkie reakcje nadwrażliwości obejmujące obrzęk oczu, twarzy, warg i gardła (obrzęk naczynioruchowy).

Po podaniu produktu może wystąpić paradoksalny skurcz oskrzeli.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Działania niepożądane, obserwowane w badaniach klinicznych z wziewnym beklometazonem stosowanym w leczeniu astmy i świszczącego oddechu, wymienione są w poniższej tabeli zgodnie z klasyfikacją układów i narządów MedDRA oraz częstością występowania: bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$); rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$), nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Klasyfikacja układów i narządów	Działanie niepożądane	Częstość występowania
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Zapalenie krtani, zapalenie gardła	Bardzo często
	Kandydoza jamy ustnej	Często
	Zakażenie wirusem opryszczki pospolitej (<i>Herpes simplex</i>)	Rzadko*
Zaburzenia endokrynologiczne	Zahamowanie czynności nadnerczy**	Bardzo rzadko
Zaburzenia układu immunologicznego	Reakcje nadwrażliwości z objawami: obrzęku naczynioruchowego, wysypki, pokrzywki i świądu	Rzadko*
Zaburzenia psychiczne	Pobudzenie psychoruchowe, zaburzenia snu, lęk, depresja, agresja, zmiany zachowania (głównie u dzieci)	Nieznana
Zaburzenia układu nerwowego	Ból głowy	Niezbyt często
	Drżenie mięśni	Rzadko*
Zaburzenia oka	Zaćma**, jaskra**	Bardzo rzadko
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Kaszel	Często
	Podrażnienie gardła, chrypka, dysfonia, paradoksalny skurcz oskrzeli, świszczący oddech	Niezbyt często
	Duszność	Rzadko*
Zaburzenia żołądka i jelit	Nudności, niestrawność	Często
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Spowolnienie wzrostu* (u dzieci i młodzieży), zmniejszenie gęstości mineralnej kości*	Bardzo rzadko
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Astenia	Rzadko*

* z raportów spontanicznych

** ogólnoustrojowe działania wziewnych kortykosteroidów

Opis wybranych działań niepożądanych

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

Działania, które mają zminimalizować ryzyko wystąpienia kandydozy, chrypki i paradoksalnego skurczu oskrzeli są opisane w punkcie 4.4.

Dzieci i młodzież

Spowolnienie wzrostu i zaburzenia zachowania mogą występować częściej u dzieci niż u dorosłych, zwłaszcza podczas długotrwałego stosowania dużych dawek.

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 krajowego systemu zgłaszania wymienionego w Załączniku V.

4.9 Przedawkowanie

Długotrwałe stosowanie beklometazonu dipropionianu w postaci zawiesiny do nebulizacji w dawkach przekraczających dawki zalecane może prowadzić do zahamowania czynności osi podwzgórze-przysadka-nadnercza (HPA). W takiej sytuacji zaleca się monitorowanie czynności nadnerczy. Pacjenci z zahamowaną czynnością nadnerczy są zależni od steroidów i wymagają odpowiedniego leczenia uzupełniającego glikokortykosteroidami ogólnoustrojowymi. Leczenie produktem {NAZWA WŁASNA} można kontynuować w najmniejszej dawce zapewniającej skuteczną kontrolę choroby (astmy lub świszczącego oddechu) (patrz punkt 4.4).

Podczas stosowania dużych dawek przez bardzo krótki okres może dojść do zahamowania czynności osi podwzgórze-przysadka-nadnercza (HPA). W takich przypadkach nie ma konieczności podejmowania specjalnych nagłych działań. Czynność osi HPA powróci do normy w ciągu 1-2 dni.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Inne wziewne leki stosowane w chorobach obturacyjnych dróg oddechowych, glikokortykosteroidy
Kod ATC: R03 BA01.

Mechanizm działania

Określono powinowactwo beklometazonu dipropionianu i jego głównego aktywnego metabolitu, beklometazonu 17-monopropionianu (B17MP), do ludzkiego receptora glikokortykosteroidów. Siła działania B17MP jest około 30 razy większa od siły działania związku macierzystego. W związku z tym większość działania związana jest z ogólnoustrojowym narażeniem na B17MP.

Działanie farmakodynamiczne

Beklometazonu dipropionian jest glikokortykosteroidem o silnym działaniu przeciwzapalnym i ograniczonym działaniu mineralokortykoidowym; po wziewnym podaniu do układu oddechowego osiąga się miejscowe działanie w dolnych drogach oddechowych. Ogólnoustrojowe farmakodynamiczne działanie beklometazonu dipropionianu i jego aktywnego metabolitu B17MP ocenia się przez oznaczenie wpływu na czynność osi podwzgórze-przysadka-nadnercza (HPA).

U zdrowych mężczyzn dawka pojedyncza wynosząca 1600 µg beklometazonu dipropionianu podana w nebulizacji nie miała żadnego wpływu na dobowe wydalenie kortyzolu z moczem, natomiast pojedyncza dawka wynosząca 3200 µg spowodowała około 10% zmniejszenie wydalenia kortyzolu z moczem, jednakże różnice pomiędzy tymi zastosowanymi dawkami nie były znamienne.

U pacjentów z astmą, po 3 tygodniach leczenia dawką 1600 lub 3200 µg dwa razy na dobę podawaną za pomocą nebulizator nie stwierdzono znamienego wpływu na poranne stężenie kortyzolu w surowicy.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Poza dowodami pochodzącymi z długotrwałego stosowania wziewnie beklometazonu w leczeniu astmy i świszczącego oddechu, następujące dane stanowią zbiór opublikowanych danych o zasadniczym znaczeniu.

Astma

Przeprowadzono badanie, którego celem było porównanie skuteczności i bezpieczeństwa stosowania beklometazonu dipropionianu w nebulizacji w stosunku do flutykazonu propionianu w postaci zawiesiny do nebulizacji, obejmujące 205 dorosłych pacjentów z astmą w wieku od 18 do 65 lat, których zrandomizowano do 12-tygodniowego okresu leczenia. Pod koniec badania wykazano porównywalną skuteczność obu leków w kontrolowaniu astmy w zakresie badań czynności płuc, zaostrzeń astmy, objawów oraz doraźnego stosowania salbutamolu (Terzano et al., 2003).

Dzieci i młodzież

Astma

W wieloośrodkowym badaniu prowadzonym metodą podwójnie ślepej, podwójnie pozorowanej próby z randomizacją w grupach równoległych porównywano skuteczność i bezpieczeństwo stosowania beklometazonu dipropionianu w nebulizacji i beklometazonu dipropionianu podawanego za pomocą inhalatora z dozownikiem u 151 pacjentów, w wieku od 6 do 16 lat, z astmą o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, w okresie 4 tygodni. Pod koniec badania, w dwóch grupach terapeutycznych wykazano porównywalną poprawę w zakresie wartości porannego przepływu wydechowego (pierwszorzędowy punkt końcowy), oceny objawów klinicznych oraz konieczności doraźnego stosowania salbutamolu, w stosunku do wartości początkowych. Obie terapie były równie dobrze tolerowane (Bisca et al., 2003).

W wieloośrodkowym badaniu, prowadzonym przez 14 tygodni metodą otwartej próby z randomizacją i grupą kontrolną, oceniano skuteczność i bezpieczeństwo stosowania beklometazonu dipropionianu w nebulizacji w leczeniu ciężkiej przewlekłej astmy u niemowląt i małych dzieci w wieku od 6 miesięcy do 6 lat, w porównaniu z budezonidem w postaci zawiesiny do nebulizacji. W badaniu tym u 40,4% i 51,7% pacjentów z grupy otrzymującej, odpowiednio beklometazonu dipropionianu w nebulizacji i budezonid, nie wystąpiło żadne poważne zaostrzenie choroby (pierwszorzędowy punkt końcowy). Obie terapie wiązały się ze znaczącym zmniejszeniem świszczącego oddechu w nocy oraz zmniejszeniem liczby dni stosowania steroidów. Obie terapie nie miały żadnego wpływu na stężenie kortyzolu w moczu ani na zmianę wzrostu i masy ciała w czasie; potwierdzono, że beklometazonu dipropionian w nebulizacji ma neutralny wpływ na metabolizm kości (Delacourt et al., 2003).

Świszczący oddech

Beklometazonu dipropionian w nebulizacji oceniano w 12-tygodniowym randomizowanym badaniu kontrolowanym, z podwójnie ślepą próbą, u 276 dzieci w wieku od 1 do 4 lat z często występującym świszczącym oddechem. Regularnie stosowany beklometazonu dipropionian w nebulizacji z doraźnie stosowanym salbutamolem znacząco zwiększał odsetek dni bez objawów (pierwszorzędowy punkt końcowy, zdefiniowany jako brak świszczącego oddechu, kaszlu, duszności oraz nocnych wybudzeń pacjentów i (lub) rodziców w czasie 24 godzin) ($69,6 \pm 20,89$ [SD]; $P = 0.034$) w porównaniu do placebo lub salbutamolu stosowanego doraźnie ($61,0 \pm 24,83$ [SD]), ale nie w porównaniu do beklometazonu dipropionianu w nebulizacji lub samego salbutamolu stosowanego doraźnie ($64,9 \pm 24,74$ [SD]), niezależnie od obecności czynników ryzyka rozwoju astmy. Ponadto, czas do pierwszego zaostrzenia był dłuższy u dzieci leczonych beklometazonu dipropionianem w nebulizacji. W odniesieniu do bezpieczeństwa stosowania, nie stwierdzono żadnych zmian porannego stężenia kortyzolu w ślinie (Papi et al., 2009).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Beklometazonu dipropionian (BDP) jest prolekiem, który jest hydrolizowany przez enzymy (esterazy) do aktywnego metabolitu, beklometazonu 17-monopropionianu (B17MP), metabolitu występującego w największej ilości w osoczu.

Wchłanianie

Po inhalacji wchłanianie ogólnoustrojowe niezmienionego BDP zachodzi głównie w płucach z minimalnym wchłanianiem z przewodu pokarmowego połkniętej dawki. Wchłanianie ogólnoustrojowe głównego aktywnego metabolitu B17MP jest wynikiem wchłaniania z płuc i wchłaniania z przewodu pokarmowego połkniętej dawki. Biodostępność doustnie podawanego BDP jest nieznaczna, jednakże w wyniku przemiany do B17MP zachodzącej przed dostaniem się do krwioobrotu, około 40% połkniętej części dawki zostaje wchłonięte jako B17MP. Bezwzględna biodostępność po inhalacji wynosi około 2% i 62% dawki nominalnej, odpowiednio dla BDP i B17MP.

Dystrybucja

Stopień wiązania z białkami osocza jest umiarkowanie duży. Po podaniu dożylnym rozmieszczenie BDP i jego aktywnego metabolitu B17MP charakteryzuje duży klirens osoczowy (odpowiednio, 150 i 120 l/h), przy niewielkiej objętości dystrybucji w stanie stacjonarnym dla BDP (20 l) i większej dystrybucji tkankowej dla aktywnego metabolitu (424 l).

Metabolizm

Głównym produktem metabolizmu jest aktywny metabolit (B17MP). Powstają także, w mniejszych ilościach, nieaktywne metabolity, beklometazonu 21-monopropionian (B21MP) i beklometazon (BOH), jednakże ich udział w narażeniu ogólnoustrojowym jest nieznaczny.

Eliminacja

BDP jest bardzo szybko eliminowany z krążenia ogólnoustrojowego, dzięki metabolizmowi z udziałem esteraz, które występują w większości tkanek. Wydalanie BDP i jego metabolitów przez nerki jest nieznaczne; BDP jest wydalany głównie z kałem w postaci metabolitów polarnych. Okres półtrwania w fazie eliminacji wynosi 0,5 h i 2,7 h, odpowiednio dla BDP i B17MP.

Liniowość lub nieliniowość

Zwiększanie wziewnej dawki prowadzi do w przybliżeniu liniowego zwiększenia narażenia ogólnoustrojowego na aktywny metabolit B17MP.

Specjalne grupy pacjentów

Nie badano farmakokinetyki BDP u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek lub wątroby; jednak ponieważ BDP jest bardzo szybko metabolizowany z udziałem esteraz obecnych w soku jelitowym, surowicy, płucach i wątrobie, do bardziej polarnych produktów B21MP, B17MP i BOH, nie oczekuje się, aby zaburzenia czynności wątroby wpływały na farmakokinetykę i profil bezpieczeństwa BDP. BDP i jego metabolitów nie wykryto w moczu, dlatego nie należy spodziewać się zwiększenia ogólnoustrojowego narażenia na produkt u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

W badaniach przedklinicznych toksyczne działania beklometazonu dipropionianu były związane głównie ze zwiększeniem ich aktywności farmakologicznej.

W badaniach toksyczności po podaniu wielokrotnym, podawanie beklometazonu dipropionianu w nebulizacji szczurom (przez 180 dni) i psom (przez 90 dni) nie miało żadnego wpływu na masę ciała i morfologię krwi, ani na tropizm błony śluzowej dróg oddechowych. Parametry czynności wątroby i nerek pozostawały w granicach normy.

Po podaniu podskórnym i doustnym beklometazon wykazuje działanie teratogenne i letalne wobec zarodków zwierząt. Badania prowadzone na zwierzętach wskazują, że podawanie

glikokortykosteroidów w okresie ciąży może zwiększyć ryzyko wewnątrzmacicznego zahamowania wzrostu, choroby układu krążenia i (lub) choroby metabolicznej u dorosłych zwierząt i (lub) zaburzeń rozwoju neurobehawioralnego.

Wykazano, że beklometazonu dipropionian nie ma działania genotoksycznego.

W badaniu trwającym 95 tygodni u szczurów, którym podawano lek wziewnie, nie zaobserwowano żadnych oznak działania rakotwórczego.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Polisorbat 20
Sorbitanu laurynian
Sodu chlorek
Woda do wstrzykiwań

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie mieszać produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi, oprócz wymienionych w punkcie 6.6.

6.3 Okres ważności

2 lata.

Ampułki należy zużyć w ciągu 3 miesięcy od pierwszego otwarcia torebki.

Informacja dotycząca tylko ampulek 800 mikrogramów: po pierwszym otwarciu ampułki, przechowywać w lodówce (2°C – 8°C). Pozostała zawartość ampułki musi być zużyta w ciągu 12 godzin po pierwszym otwarciu.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Ampułki należy przechowywać w pozycji pionowej w oryginalnym opakowaniu (w tekturowym pudełku) w celu ochrony przed światłem.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Każda polietylenowa ampłka zawiera 400 mikrogramów beklometazonu dipropionianu w 1 ml zawiesiny.

Każda polietylenowa ampłka zawiera 800 mikrogramów beklometazonu dipropionianu w 2 ml zawiesiny.

Ampłka 800 mikrogramów ma kreskę wskazującą połowę zawartości (co odpowiada 400 mikrogramom).

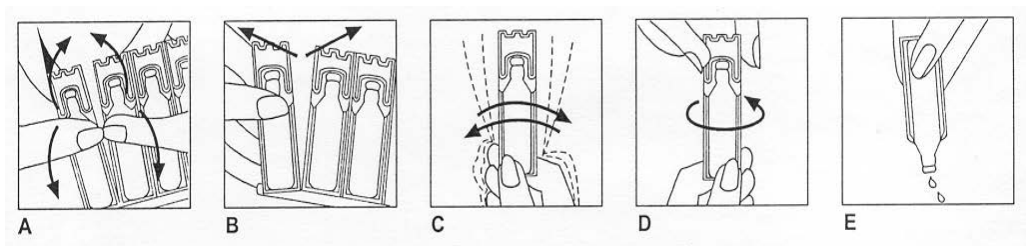
Pasek zawierający 5 ampulek jest zapakowany w zgrzewaną torebkę z PET/Al/PE (poli(tereftalan etylenu)/Aluminium/polietylen).

2, 4 lub 8 torebki są zapakowane w pudełko tekturowe, tzn. każde pudełko zawiera 10, 20 lub 40 ampulek.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

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

Ampułkę należy stosować zgodnie z poniższą instrukcją:



1. Odginać ampulkę w tył i w przód (Rycina A).
2. Ostrożnie oddzielić nową ampulkę od paska, najpierw od góry, a potem od środka (Rycina B), pozostawiając resztę paska w torebce.
3. Wstrząsnąć energicznie ampulką i odwrócić ją do góry dnem, by uzyskać jednorodną zawiesinę. Powtarzać tę czynność, aż cała zawartość zostanie zawieszona w płynie i dokładnie wymieszana (Rycina C).
4. Otworzyć ampulkę przekręcając klapkę zatyczki w kierunku wskazanym przez strzałkę (Rycina D).
5. Delikatnie wycisnąć zawartość ampulki do komory nebulizatora (Rycina E).

Ampulkę należy otworzyć bezpośrednio przed podaniem.

Ampułka 400 mikrogramów jest do jednorazowego użycia.

Jeżeli potrzebne jest podanie tylko połowy dawki 800 mikrogramów produktu {NAZWA WŁASNA}, należy odwrócić ampulkę do góry dnem, tak by kreska wskaźnikowa była dobrze widoczna i zastosować umiarkowany nacisk. Wyciskać delikatnie zawartość tylko do momentu, w którym poziom zawiesiny w ampulce osiągnie kreskę wskaźnikową. Po zużyciu połowy dawki, zamknąć ampulkę wciskając na nią odwróconą dołem do góry zatyczkę. Ampułka zamknięta w ten sposób musi być przechowywana w temperaturze 2°C do 8°C (w lodówce), a pozostała w niej zawartość musi być zużyta w ciągu 12 godzin po pierwszym otwarciu.

Produkt {NAZWA WŁASNA} można rozcieńczyć. W takiej sytuacji należy wycisnąć zawartość ampulki do komory nebulizatora. Następnie dodać wymaganą objętość 0,9% (9 mg/ml) jałowego roztworu chlorku sodu i nałożyć pokrywę na komorę nebulizatora. Wstrząsnąć delikatnie nebulizatorem, aby wymieszać zawartość.

Należy stosować TYLKO jałowy 0,9% roztwór chlorku sodu.

Należy stosować się do podanych przez producenta instrukcji stosowania, konserwacji i czyszczenia nebulizatora.

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

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

[Do uzupełnienia na szczęblu krajowym]

8. <NUMER POZWOLENIA> <NUMERY POZWOLEŃ> NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

[Do uzupełnienia na szczęblu krajowym]

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

[Do uzupełnienia na szczęblu krajowym]

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

[Do uzupełnienia na szczeblu krajowym]

OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA

A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

**INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH
PUDEŁKO TEKSTUOWE**

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

{NAZWA WŁASNA} i nazwy produktów związanych (patrz Aneks I), 400 mikrogramów, zawiesina do nebulizacji
[Patrz Aneks I - Do uzupełnienia na szczelnie zamkniętym]
beklometazonu dipropionian

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda ampulka 1 ml zawiera 400 mikrogramów beklometazonu dipropionianu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Substancje pomocnicze: polisorbat 20, sorbitanu laurynian, sodu chlorek, woda do wstrzykiwań

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Zawiesina do nebulizacji
10 ampulek
20 ampulek
40 ampulek

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Do podawania wziewnego. Produktu {NAZWA WŁASNA} nie wolno podawać we wstrzyknięciach ani doustnie.
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Do jednorazowego użycia.

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO
W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (Exp):

Ampułki należy zużyć w ciągu 3 miesięcy od pierwszego otwarcia torebki.

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Ampułki należy przechowywać w pozycji pionowej w oryginalnym opakowaniu (w tekturowym pudełku) w celu ochrony przed światłem.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

[Do uzupełnienia na szczeblu krajowym]

12. <NUMER POZWOLENIA> <NUMERY POZWOLEŃ> NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

[Do uzupełnienia na szczeblu krajowym]

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot):

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Lek wydawany na receptę.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

{NAZWA WŁASNA} 400 mikrogramów

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC: {numer}

SN: {numer}

NN: {numer}

**INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH
PUDEŁKO TEKSTUROWE**

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

{NAZWA WŁASNA} i nazwy produktów związanych (patrz Aneks I), 800 mikrogramów, zawiesina do nebulizacji
[Patrz Aneks I - Do uzupełnienia na szczeliku krajowym]
beklometazonu dipropionian

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda ampulka 2 ml zawiera 800 mikrogramów beklometazonu dipropionianu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Substancje pomocnicze: polisorbat 20, sorbitanu laurynian, sodu chlorek, woda do wstrzykiwań

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Zawiesina do nebulizacji
10 ampulek
20 ampulek
40 ampulek

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Do podawania wziewnego. Produktu {NAZWA WŁASNA} nie wolno podawać we wstrzyknięciach ani doustnie.
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO
W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (Exp):

Ampułki należy zużyć w ciągu 3 miesięcy od pierwszego otwarcia torebki.
Po pierwszym otwarciu ampułki, przechowywać w lodówce (2°C – 8°C).
Pozostałą zawartość ampułki należy zużyć w ciągu 12 godzin po pierwszym otwarciu.

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Ampułki należy przechowywać w pozycji pionowej w oryginalnym opakowaniu (w tekturowym pudełku) w celu ochrony przed światłem.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

[Do uzupełnienia na szczeblu krajowym]

12. <NUMER POZWOLENIA> <NUMERY POZWOLEŃ> NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

[Do uzupełnienia na szczeblu krajowym]

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot):

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Lek wydawany na receptę.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A

{NAZWA WŁASNA} 800 mikrogramów

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC: {numer}

SN: {numer}

NN: {numer}

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH POŚREDNICH TOREBKA

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

{NAZWA WŁASNA} i nazwy produktów związanych (patrz Aneks I), 400 mikrogramów, zawiesina do nebulizacji
[Patrz Aneks I - Do uzupełnienia na szczelbu krajowym]
beklometazonu dipropionian

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda ampulka 1 ml zawiera 400 mikrogramów beklometazonu dipropionianu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Substancje pomocnicze: polisorbat 20, sorbitanu laurylian, sodu chlorek, woda do wstrzykiwań

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Zawiesina do nebulizacji
5 ampulek zawierających po 1 ml zawiesiny

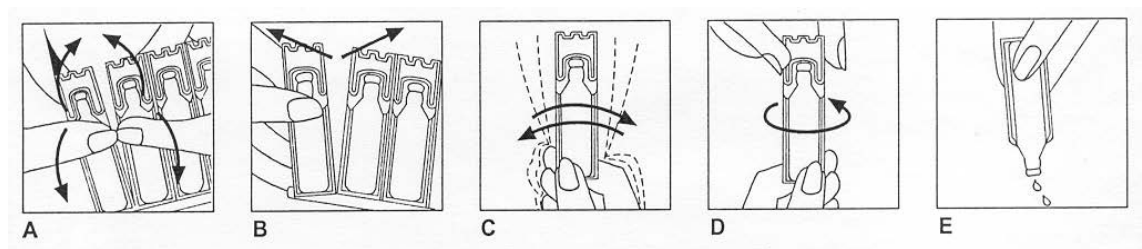
5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Do podawania wziewnego. Produktu {NAZWA WŁASNA} nie wolno podawać we wstrzyknięciach ani doustnie.

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

Do jednorazowego użycia.

Ampułkę należy stosować zgodnie z poniższą instrukcją:



1. Odginać ampułkę w tył i w przód (Rycina A).
2. Ostrożnie oddzielić nową fiolkę od paska, najpierw od góry, a potem od środka (Rycina B), pozostawiając resztę paska w torebce.
3. Wstrząsnąć energicznie ampułką i odwrócić ją dołem do góry, by uzyskać jednorodną zawiesinę. Powtarzać tę czynność, aż cała zawartość zostanie zawieszona w płynie i dokładnie wymieszana (Rycina C).
4. Otworzyć ampułkę przekraczając klapkę zatyczki w kierunku wskazanym przez strzałkę (Rycina D).
5. Delikatnie wycisnąć zawartość ampułki do komory nebulizatora (Rycina E).

Ampułkę należy otworzyć bezpośrednio przed podaniem.
Nie stosować z nebulizatorami ultradźwiękowymi.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (Exp):

Ampułki należy zużyć w ciągu 3 miesięcy od pierwszego otwarcia torebki.

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Ampułki należy przechowywać w pozycji pionowej w oryginalnym opakowaniu (w tekturowym pudełku) w celu ochrony przed światłem.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

[Do uzupełnienia na szczeblu krajowym]

12. <NUMER POZWOLENIA> <NUMERY POZWOLEŃ> NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

[Do uzupełnienia na szczeblu krajowym]

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot):

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Lek wydawany na receptę.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH POŚREDNICH TOREBKA

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

{NAZWA WŁASNA} i nazwy produktów związanych (patrz Aneks I), 800 mikrogramów, zawiesina do nebulizacji
[Patrz Aneks I - Do uzupełnienia na szczelbu krajowym]
beklometazonu dipropionian

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda ampulka 2 ml zawiera 800 mikrogramów beklometazonu dipropionianu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Substancje pomocnicze: polisorbat 20, sorbitanu laurynian, sodu chlorek, woda do wstrzykiwań

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

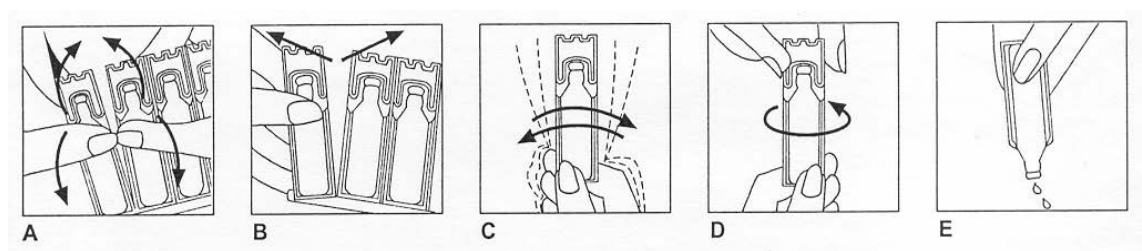
Zawiesina do nebulizacji
5 ampulek zawierających każda po 2 ml zawiesiny

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Do podawania wziewnego. Produktu {NAZWA WŁASNA} nie wolno podawać we wstrzyknięciach ani doustnie.

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

Ampulkę jednodawkową należy stosować zgodnie z poniższą instrukcją:



1. Odginać ampulkę w tył i w przód (Rycina A).
2. Ostrożnie oddzielić nową ampulkę od paska, najpierw od góry, a potem od środka (Rycina B), pozostawiając resztę paska w torebce.
3. Wstrząsnąć energicznie ampulką, a następnie odwrócić ją do góry dnem, by uzyskać jednorodną zawiesinę. Powtarzać tę czynność, aż cała zawartość zostanie zawieszona w płynie i dokładnie wymieszana (Rycina C).
4. Otworzyć ampulkę przekręcając klapkę zatyczki w kierunku wskazanym przez strzałkę (Rycina D).
5. Delikatnie wycisnąć zawartość ampulki do komory nebulizatora (Rycina E).

Ampulkę należy otworzyć bezpośrednio przed podaniem.

Jeśli wymagane jest podanie tylko połowy dawki produktu {NAZWA WŁASNA} 800 mikrogramów, zamknąć ampulkę wciskając na nią odwróconą dołem do góry zatyczkę. Ampulka zamknięta w ten sposób musi być przechowywana w temperaturze 2°C do 8°C (w lodówce). Wyciskać delikatnie zawartość ampulki do komory nebulizatora tylko do momentu, w którym poziom zawiesiny w ampulce osiągnie kreskę wskazana na ampulce. Pozostałą zawartość ampulki należy zużyć w ciągu 12 godzin po pierwszym otwarciu.

Nie stosować z nebulizatorami ultradźwiękowymi.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI
--

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (Exp):

Ampułki należy zużyć w ciągu 3 miesięcy od pierwszego otwarcia torebki.

Po pierwszym otwarciu ampulki, przechowywać w lodówce (2°C – 8°C).

Pozostałą zawartość ampulki należy zużyć w ciągu 12 godzin po pierwszym otwarciu.

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Ampułki przechowywać w pozycji pionowej w oryginalnym opakowaniu (w tekturowym pudełku) w celu ochrony przed światłem.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE
--

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO
--

[Do uzupełnienia na szczeblu krajowym]

12. <NUMER POZWOLENIA> <NUMERY POZWOLEŃ> NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

[Do uzupełnienia na szczeblu krajowym]

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot):

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Lek wydawany na receptę.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

Ampulka

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA PODANIA

{NAZWA WŁASNA} 400 µg

2. SPOSÓB PODAWANIA

3. TERMIN WAŻNOŚCI

Exp

4. NUMER SERII

Lot

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY
JEDNOSTEK**

6. INNE

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

Ampulka

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA PODANIA

{NAZWA WŁASNA} 800 µg

2. SPOSÓB PODAWANIA

3. TERMIN WAŻNOŚCI

Exp

4. NUMER SERII

Lot

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY
JEDNOSTEK**

6. INNE

B. ULOTKA DLA PACJENTA

ULOTKA DOŁĄCZONA DO OPAKOWANIA: INFORMACJA DLA UŻYTKOWNIKA

{NAZWA WŁASNA} i nazwy produktów związanych (patrz Aneks I), 400 mikrogramów zawiesina do nebulizacji

{NAZWA WŁASNA} i nazwy produktów związanych (patrz Aneks I), 800 mikrogramów zawiesina do nebulizacji

[Patrz Aneks I - Do uzupełnienia na szczelblu krajowym]

Beklometazonu dipropionian

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki

1. Co to jest lek {NAZWA WŁASNA} i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku {NAZWA WŁASNA}
3. Jak stosować lek {NAZWA WŁASNA}
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek {NAZWA WŁASNA}
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest lek {NAZWA WŁASNA} i w jakim celu się go stosuje

Lek {NAZWA WŁASNA} zawiera substancję czynną o nazwie beklometazonu dipropionian. Należy on do grupy leków zwanych kortykosteroidami, które mają działanie przeciwzapalne zmniejszające obrzęk i podrażnienie ścian dróg oddechowych (np. nosa, płuc), dzięki czemu łagodzą problemy z oddychaniem.

Lek {NAZWA WŁASNA} jest wskazany w leczeniu astmy u dorosłych i dzieci w wieku do 18 lat, gdy stosowanie inhalatorów ciśnieniowych lub proszkowych daje niezadowalające efekty lub nie jest właściwe.

Lek {NAZWA WŁASNA} jest również wskazany do leczenia nawracającego świszczącego oddechu u dzieci w wieku do 5 lat.

2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku {NAZWA WŁASNA}

Kiedy nie stosować leku {NAZWA WŁASNA}:

- jeśli pacjent ma uczulenie na substancję czynną lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku wymienionych w punkcie 6.

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Przed rozpoczęciem stosowania leku {NAZWA WŁASNA} należy omówić to z lekarzem lub farmaceutą, jeśli którakolwiek z wymienionych poniżej okoliczności dotyczy pacjenta.

- jeśli pacjent jest aktualnie leczony lub był leczony z powodu gruźlicy.
- jeśli pacjent ma wrażenie, że jego stan się pogarsza. Możliwe, że u pacjenta wystąpiło nasilenie świszczącego oddechu i duszności, lub nebulizator wydaje się mniej skuteczny.
- jeśli lekarz uzna za konieczne zwiększenie dawki leku {NAZWA WŁASNA} lub przepisze pacjentowi kortykosteroidy w postaci tabletek lub całkowicie zmieni schemat leczenia.

- jeśli pacjent ma zakażenie w obrębie klatki piersiowej. Lekarz może przepisać pacjentowi leczenie antybiotykami.
- jeśli pacjent ma zakażenie jamy nosowej i zatok przynosowych, należy leczyć je w odpowiedni sposób, jednakże nie stanowi to przeciwwskazania do stosowania leku {NAZWA WŁASNA}.

Jeśli u pacjenta bezpośrednio po zastosowaniu leku {NAZWA WŁASNA} dojdzie do nasilenia świszczącego oddechu, duszności i kaszlu, należy natychmiast przerwać stosowanie leku {NAZWA WŁASNA} i skontaktować się z lekarzem.

Bezpośrednio po inhalacji należy przepłukać jamę ustną wodą, aby zmniejszyć częstość występowania zakażenia grzybiczego jamy ustnej.

Zmiana leczenia z kortykosteroidów w postaci tabletek na lek {NAZWA WŁASNA}

W okresie zmiany leczenia ze kortykosteroidów w postaci tabletek na kortykosteroid przyjmowany wziewnie, pacjent może mieć ogólnie złe samopoczucie lub może u niego wystąpić wysypka, wyprysk lub wyciek z nosa i kichanie (zapalenie błony śluzowej nosa).

W razie wystąpienia takich objawów, należy jak najszybciej zgłosić się do lekarza. Nie przerywać stosowania leku {NAZWA WŁASNA}, chyba że lekarz zaleci inaczej.

Jeżeli pacjent przyjmuje kortykosteroid w postaci tabletek w dużej dawce lub długotrwale, jego dawka może być stopniowo zmniejszana, około tygodnia po rozpoczęciu leczenia lekiem {NAZWA WŁASNA}. W tym okresie lekarz będzie regularnie kontrolował stężenie kortykosteroidów w organizmie pacjenta.

Jeżeli pacjent przyjmuje kortykosteroid w postaci wziewnej długotrwale w dużej dawce, może być konieczne **dodatkowe podawanie u niego kortykosteroidów w okresach stresu**. Na przykład:

- podczas pobytu w szpitalu po poważnym wypadku,
- przed operacją,
- w razie zakażenia w obrębie klatki piersiowej lub innej ciężkiej choroby.

Lekarz zdecyduje, czy u pacjenta konieczne jest podawanie kortykosteroidu w postaci tabletek lub ewentualnie w postaci wstrzykiwań, zaleci także, jak długo należy stosować taki kortykosteroid w postaci tabletek i jak należy zmniejszać jego dawkę, gdy pacjent poczuje się lepiej.

Dzieci i młodzież

Jeżeli dziecko jest w wieku poniżej 5 lat i jest długotrwale leczone lekiem {NAZWA WŁASNA} z powodu nawracającego świszczącego oddechu, lekarz będzie regularnie oceniać jego wzrost, aby sprawdzić, czy doszło do zahamowania wzrostu i czy należy przerwać leczenie.

Lek {NAZWA WŁASNA} a inne leki

Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie o wszystkich lekach przyjmowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje przyjmować.

Należy powiedzieć lekarzowi o stosowaniu innych leków kortykosteroidowych, ponieważ mogą one wchodzić w interakcje z lekiem {NAZWA WŁASNA} i powodować nasilenie działań niepożądanych.

Ciąża, karmienie piersią i wpływ na płodność

Jeśli pacjentka jest w ciąży lub karmi piersią, przypuszcza że może być w ciąży lub gdy planuje mieć dziecko, powinna poradzić się lekarza lub farmaceuty przed zastosowaniem tego leku.

Ponieważ nie można wykluczyć spowolnienia wzrostu ani uszkodzenia organizmu nienarodzonego dziecka w razie długotrwałego leczenia kortykosteroidami (takimi jak beklometazonu dipropionian zawarty w leku {NAZWA WŁASNA}) w okresie ciąży, lekarz zdecyduje, czy u pacjentki konieczne jest leczenie lekiem {NAZWA WŁASNA}.

Kortykosteroidy przenikają do mleka ludzkiego w małych ilościach. Do tej pory nie zgłoszono żadnego przypadku szkodliwego działania u niemowląt. Pomimo to zaleca się, jako środek

ostrożności, powstrzymanie od karmienia piersią przez 4 godziny od wziewnego podania dużej dawki beklometazonu dipropionianu.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn

Jest mało prawdopodobne, aby lek {NAZWA WŁASNA} wpływał na zdolność pacjenta do prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Jednak jeśli u pacjenta wystąpią takie objawy niepożądane, jak zawroty głowy i (lub) drżenie mięśni, może to wpłynąć na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

3. Jak stosować lek {NAZWA WŁASNA}

Ten lek należy zawsze stosować zgodnie z zaleceniami lekarza. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

Dawka początkowa powinna być określona przez lekarza w zależności od częstości i ciężkości choroby. Następnie lekarz może dostosowywać dawkę do czasu uzyskania skutecznego opanowania objawów.

Zalecane dawki początkowe są następujące:

Dorośli i młodzież (w wieku od 12 lat):

- 800-1600 mikrogramów dwa razy na dobę, co odpowiada całkowitej dawce dobowej wynoszącej 1600 - 3200 mikrogramów.

Dzieci (w wieku do 11 lat):

- 400-800 mikrogramów dwa razy na dobę, co odpowiada całkowitej dawce dobowej 800 - 1600 mikrogramów.

{NAZWA WŁASNA}

Zwykle nie należy przekraczać dawki dobowej wynoszącej 3200 mikrogramów u dorosłych i młodzieży oraz 1600 mikrogramów u dzieci w wieku do 11 lat.

W przypadku astmy, lek {NAZWA WŁASNA} musi być stosowany regularnie codziennie. Czas trwania leczenia określi lekarz.

Jeśli dziecko jest leczone z powodu nawracającego świszczącego oddechu, czas trwania leczenia nie powinien przekraczać 3 miesięcy, chyba że pediatra zaleci inaczej.

Można zastosować ampulkę leku {NAZWA WŁASNA} 800 mikrogramów, aby otrzymać dawkę 400 mikrogramów (połowa zawartości ampulki) korzystając z podziałki na ampulce, jak opisano poniżej.

Sposób podawania

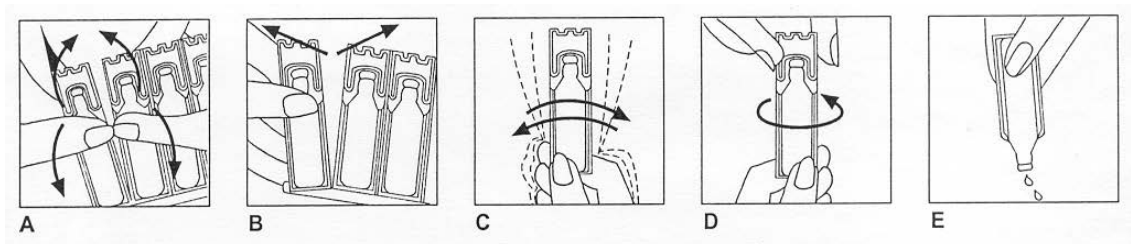
Lek {NAZWA WŁASNA} jest przeznaczony wyłącznie do stosowania wziewnego. Nie wolno stosować leku dożylnie ani doustnie.

Lek {NAZWA WŁASNA} musi być podawany wziewnie za pomocą odpowiedniego urządzenia (nebulizatora pneumatyczno-tłokowego) zgodnie z instrukcjami lekarza.

Nie zaleca się stosowania leku {NAZWA WŁASNA} za pomocą nebulizatorów ultradźwiękowych.

Instrukcja stosowania:

Ampulkę należy stosować zgodnie z poniższą instrukcją:



1. Odginać ampulkę w tył i w przód (Rycina A).
2. Ostrożnie oddzielić nową ampulkę od paska, najpierw od góry, a potem od środka (Rycina B), pozostawiając resztę paska w torebce.
3. Wstrząsnąć energicznie ampulką i odwrócić ją do góry dnem, by uzyskać jednorodną zawiesinę. Powtarzać tę czynność, aż cała zawartość zostanie zawieszona w płynie i dokładnie wymieszana (Rycina C).
4. Otworzyć ampulkę przekręcając klapkę zatyczki w kierunku wskazanym przez strzałkę (Rycina D).
5. Delikatnie wycisnąć zawartość ampułki do komory nebulizatora (Rycina E).

Ampulkę należy otworzyć bezpośrednio przed podaniem.

Ampulka 400 mikrogramów jest do jednorazowego użycia.

Jeśli wymagane jest podanie tylko połowy dawki 800 mikrogramów produktu {NAZWA WŁASNA}, należy odwrócić ampulkę do góry dnem, tak by kreska wskaźnikowa była dobrze widoczna i zastosować umiarkowany nacisk. Wycisnąć delikatnie zawartość aż poziom zawiesiny w ampulce osiągnie kreskę wskaźnikową. Po zużyciu połowy dawki, zamknąć ampulkę wciskając na nią odwróconą dołem do góry do zatyczkę. Ampulka zamknięta w ten sposób musi być przechowywana w temperaturze 2°C do 8°C (w lodówce), a pozostała zawartość ampułki musi być zużyta w ciągu 12 godzin po pierwszym otwarciu.

Rozcieńczanie:

Lekarz może zdecydować, że dawkę leku należy rozcieńczyć.

W takiej sytuacji należy wycisnąć zawartość ampułki do komory nebulizatora i dodać odpowiednią ilość 0,9% jałowego roztworu (9 mg/ml) chlorku sodu zgodnie z instrukcją lekarza. Następnie zamknąć komorę nebulizatora i wstrząsnąć delikatnie, aby wymieszać zawartość.

Konieczne może być rozcieńczenie dawki zawiesiny do nebulizacji w celu uzyskania końcowej objętości właściwej dla stosowanego nebulizatora, aby ułatwić podanie małej objętości lub przedłużyć czas podawania, jeśli jest to pożądane.

Podczas nebulizacji

Założyć maskę lub włożyć ustnik do ust.

Włączyć nebulizator.

Oddychać normalnie. Nebulizacja nie powinna trwać dłużej niż 10 do 15 minut.

Po nebulizacji

Należy pamiętać, aby wypłukać wodą jamę ustną, umyć wargi i obszar twarzy przykryty maską.

Po inhalacji należy usunąć całą niez użytą zawiesinę pozostałą w komorze nebulizatora.

Czyszczenie:

Oczyścić nebulizator zgodnie z instrukcją producenta. Ważne jest utrzymywanie nebulizatora w czystości.

Zastosowanie większej niż zalecana dawki leku {NAZWA WŁASNA}:

Ważne jest stosowanie dawki przepisanej przez lekarza. Nie należy zwiększać ani zmniejszać dawki bez konsultacji z lekarzem.

W razie zastosowania większej niż zalecana dawki leku {NAZWA WŁASNA} należy jak najszybciej powiadomić o tym lekarza. Lekarz może chcieć sprawdzić stężenie kortykosteroidów we krwi i w związku z tym może być konieczne pobranie próbki krwi.

Pominięcie zastosowania leku {NAZWA WŁASNA}:

W razie pominięcia zastosowania dawki leku, należy ją zastosować jak tylko pacjent sobie przypomni. Jeżeli zbliża się już czas przyjęcia kolejnej dawki, **nie** przyjmować pominiętej dawki, tylko przyjąć kolejną dawkę w zaplanowanym terminie. **Nie należy stosować dawki podwójnej** w celu uzupełnienia pominiętej dawki.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku, należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

4. MOŻLIWE DZIAŁANIA NIEPOŻĄDANE

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

Zgłaszano występowanie następujących działań niepożądanych. Jeśli u pacjenta wystąpią którekolwiek z poniższych działań niepożądanych, należy jak najszybciej powiadomić o tym lekarza, ale nie należy przerywać leczenia, chyba, że zaleci tak lekarz. Lekarz będzie starać się zapobiec tym działaniom przepisując lek {NAZWA WŁASNA} w najmniejszej skutecznej dawce.

Bardzo częste działania niepożądane (mogą wystąpić u więcej niż 1 na 10 pacjentów):

- ból gardła (zapalenie gardła, zapalenie krtani). Przeplukanie gardła wodą bezpośrednio po inhalacji może pomóc zapobiec tym działaniom.

Częste działania niepożądane (mogą wystąpić u maksymalnie 1 osoby na 10):

- kaszel,
- nudności i bóle brzucha,
- pleśniawki w jamie ustnej, gardle i na języku. Przeplukanie jamy ustnej i gardła wodą bezpośrednio po inhalacji może pomóc zapobiec tym działaniom.

Niezbyt częste działania niepożądane (mogą wystąpić u maksymalnie 1 na 100 pacjentów):

- ból głowy,
- podrażnienie gardła, chrypka,
- nasilenie duszności, kaszlu i świszczącego oddechu (określa się to jako paradoksalny skurcz oskrzeli). W takim przypadku nie należy przyjmować kolejnej dawki leku {NAZWA WŁASNA}. Następnie należy niezwłocznie skontaktować się z lekarzem.

Najprawdopodobniej lekarz oceni stan nasilenia astmy lub świszczącego oddechu u pacjenta i w razie potrzeby przepisze inne leczenie. Lekarz może zalecić, aby pacjent nie stosował już leku {NAZWA WŁASNA}.

Rzadkie działania niepożądane (mogą wystąpić u maksymalnie 1 na 1000 pacjentów):

- opryszczka, powstawanie bolesnych pęcherzyków na wargach i w jamie ustnej,
- drżenie (mimowolne drżenie mięśni),
- uczucie zmęczenia,
- reakcja alergiczna (obrzęk oczu, twarzy, warg i gardła prowadzący do poważnych trudności w oddychaniu, wysypka skórna, pokrzywka, swędzenie lub zaczerwienienie skóry).

Następujące działania mogą z większym prawdopodobieństwem wystąpić u dzieci

- zaburzenia snu, depresja, martwienie się, niepokój, nerwowość, nadmierne pobudzenie lub drażliwość.

Lek {NAZWA WŁASNA} podawany długotrwale i w dużych dawkach może zaburzać normalne wytwarzanie kortykosteroidów przez organizm. Dzieci i młodzież z tym zaburzeniem mogą rosnąć

wolniej niż inne, dlatego ważne jest, aby lekarz regularnie oceniał ich wzrost. Zgłaszano występowanie zmniejszenia gęstości kości i zaburzenia oczu, w tym zmętnienia soczewki w oku (zaćma) i zwiększenia ciśnienia w gałce ocznej (jaskra).

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w załączniku V. Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. JAK PRZECHOWYWAĆ LEK {NAZWA WŁASNA}

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować leku {NAZWA WŁASNA} po upływie terminu ważności zamieszczonego na pudełku, torebce i ampułce.

Ampułki należy przechowywać w pozycji pionowej w oryginalnym opakowaniu (w tekturowym pudełku) w celu ochrony przed światłem.

Po pierwszym otwarciu torebki zapisać datę otwarcia w przeznaczonym do tego polu na torebce. Nie stosować ampułek po upływie 3 miesięcy po pierwszym otwarciu torebki.

Informacja dotycząca tylko ampułek 800 mikrogramów: po pierwszym otwarciu ampułki, przechowywać w lodówce (2°C – 8°C). Pozostała zawartość ampułki musi być zużyta w ciągu 12 godzin po pierwszym otwarciu.

Nie stosować leku {NAZWA WŁASNA} w razie uszkodzenia opakowania.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek {NAZWA WŁASNA}

Substancją czynną leku jest beklometazonu dipropionian.

Każda ampułka zawiera 400 mikrogramów beklometazonu dipropionianu w 1 ml zawiesiny.

Każda ampułka zawiera 800 mikrogramów beklometazonu dipropionianu w 2 ml zawiesiny.

Ampułka 800 mikrogramów ma kreskę wskazującą połowę zawartości (odpowiadającą 400 mikrogramom).

Pozostałe składniki to: polisorbat 20, sorbitanu laurynian, sodu chlorek, woda do wstrzykiwań.

Jak wygląda lek {NAZWA WŁASNA} i co zawiera opakowanie

Lek {NAZWA WŁASNA} jest to biała lub biaława zawiesina do nebulizacji.

Zawiesina do nebulizacji {NAZWA WŁASNA} dostępna jest w polietylenowych ampułkach zawierających 1 ml ({NAZWA WŁASNA} 400 mikrogramów) lub 2 ml ({NAZWA WŁASNA} 800 mikrogramów) zawiesiny. 5 ampułek tworzy pasek zapakowany w zgrzewaną torebkę; lek dostępny jest w opakowaniach zawierających 10 ampułek (2 torebki), 20 ampułek (4 torebki) lub 40 ampułek (8 torebek).

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

Podmiot odpowiedzialny i wytwórca

Podmiot odpowiedzialny: {Patrz **ANEKS I** - Do uzupełnienia na szczeblu krajowym}

Wytwórca: Chiesi Farmaceutici S.p.A., 26/A via Palermo, 43122 Parma, Włochy.

Ten produkt leczniczy jest dopuszczony do obrotu w krajach członkowskich Europejskiego Obszaru Gospodarczego pod następującymi nazwami:

{Patrz **ANEKS I** - Do uzupełnienia na szczeblu krajowym}

Data ostatniej aktualizacji ulotki: MM/RRRR