sp.zn.sukls266798/2024

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

FORADIL
prášek k inhalaci v tvrdé tobolce

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Léčivá látka: formoteroli fumaras dihydricus 12 mikrogramů v 1 tvrdé tobolce.
Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Prášek k inhalaci v tvrdé tobolce.
Popis přípravku: bezbarvá, průsvitná želatinová tobolka označená „CG“ na spodní části a „FXF“ na vrchní části, obsahující bílý prášek.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

- Profylaxe a léčba bronchokonstrikce u pacientů s astmatem a jako přídavná léčba k inhalačním kortikosteroidům (ICS) (viz bod 4.4 Zvláštní upozornění a zvláštní opatření pro použití).
- Profylaxe bronchospazmu vyvolaného inhalačními alergeny, studeným vzduchem nebo cvičením.
- Profylaxe a léčba bronchokonstrikce u pacientů s reverzibilní nebo ireverzibilní chronickou obstrukční chorobou dýchacích cest (CHOPN), včetně chronické bronchitidy a emfyzému.

4.2 Dávkování a způsob podání

Lék je určen pro léčbu dospělých a dětí od 6 let věku.
Tobolky jsou určeny pouze pro inhalační podání. Foradil inhalační tobolky se mohou aplikovat pouze pomocí inhalátoru Aerolizer, který je součástí balení přípravku Foradil.

Dávkování

Dospělí
Astma
Obvyklá udržovací terapie je 1 až 2 inhalační tobolky (ekvivalentní 12 až 24 mikrogramům formoterolu) 2x denně. Foradil by měl být předepisován pouze jako přídavná léčba k inhalačnímu kortikosteroidu.

Maximální doporučená udržovací dávka je 48 mikrogramů za den.

Pokud je to nutné, je možné přidat k denní udržovací terapii 1 až 2 tobolky pro úlevu od obvyklých symptomů za podmínky, že nebude překročena maximální doporučená denní dávka 48 mikrogramů. Jestliže je nutné přidávat tobolky častěji (např. více než 2 dny v týdnu), pak je třeba celou léčbu přehodnotit a dávkování upravit, protože je možné, že došlo ke zhoršení základního onemocnění. Foradil se nemá používat k úlevě od akutních příznaků astmatického záchvatu. V případě astmatického záchvatu je nutno použít krátkodobě působící beta$_2$-sympatomimetika (viz bod 4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití).

Profylaxe bronchospazmu vyvolaného námahou nebo před expozicí známému alergenu, kterému se nelze vyhnout
Obsah 1 inhalační tobolky (12 mikrogramů) se inhaluje 15 minut před plánovanou činností nebo expozicí. U pacientů s těžkým bronchospazmem v anamnéze může stav vyžadovat jako profylaxi aplikaci 2 inhalačních tobolek (24 mikrogramů).

U pacientů s perzistentním astmatem může být užívání Foradilu klinicky indikováno k prevenci bronchospazmu vyvolaného námahou nebo před expozicí známému alergenu, kterému se nelze vyhnout, ale léčba astmatu by měla zahrnovat také ICS.

Chronická obstrukční choroba dýchacích cest
Obvyklá udržovací terapie: 1 až 2 inhalační tobolky (12 až 24 mikrogramů) 2x denně

Děti ve věku 6 let nebo starší
Astma
Obvyklá pravidelná udržovací dávka je 1 inhalační tobolka (12 mikrogramů) 2x denně. Foradil by měl být předepisován pouze jako přídavná léčba k inhalačnímu kortikosteroidu.

U dětí ve věku 6 – 12 let je doporučována léčba kombinovaným přípravkem obsahujícím inhalační kortikosteroid a dlouhodobě působícího beta$_2$-agonistu (LABA), kromě případů, kde je vyžadováno samostatné podávání inhalačního kortikosteroidu a dlouhodobě působícího beta$_2$-agonisty (viz bod 4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití a bod 4.8 Nežádoucí účinky).

Maximální doporučená denní dávka je 24 mikrogramů.

Foradil se nemá používat k úlevě od akutních příznaků astmatického záchvatu. V případě astmatického záchvatu je nutno použít krátkodobě působící beta$_2$-agonisty (viz bod 4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití).

Profylaxe bronchospazmu vyvolaného námahou nebo před expozicí známému alergenu, kterému se nelze vyhnout
Obsah 1 inhalační tobolky (12 mikrogramů) se inhaluje 15 minut před námahou nebo expozicí alergenu.

U pacientů s perzistentním astmatem může být užívání Foradilu klinicky indikováno k prevenci bronchospazmu vyvolaného námahou nebo před expozicí známému alergenu, kterému se nelze vyhnout, ale léčba astmatu by měla zahrnovat také ICS.

Foradil není vhodný pro děti mladší než 6 let.

Dospělí a děti ve věku 6 let nebo starší
Bronchodilatační účinek Foradilu je stále výrazný i za 12 hodin po inhalaci. U většiny pacientů s chronickým stavem bronchokonstrikce je udržovací dávka, podávaná dvakrát denně, dostačující pro zvládnutí onemocnění, a to jak ve dne, tak i v noci.

Speciální populace

Starší pacienti (ve věku 65 let a více)
U starších pacientů nebyla farmakokinetika formoterolu studována (viz bod 5.2 Farmakokinetické vlastnosti). Dostupné údaje z klinických studií provedených u starších pacientů nenaznačují, že by dávka měla být jiná než u ostatních dospělých.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo laktózu (která obsahuje malé množství mléčných proteinů) nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Úmrtí související s astmatem
Formoterol, léčivá látka obsažená ve Foradilu, patří do třídy dlouhodobě působících beta$_2$-adrenergních agonistů. Ve studiích se salmeterolem, jiným dlouhodobě působícím beta$_2$-agonistou, byl pozorován vyšší počet úmrtí souvisejících s astmatem u pacientů léčených salmeterolem (13/13176) oproti placebu (3/13179). Žádná adekvátní studie, na jejímž základě by bylo možno rozhodnout, zda je frekvence úmrtí souvisejících s astmatem u Foradilu zvýšena, nebyla provedena.
Formoterol se nemá používat (není dostačující) jako první léčba u astmatu.

Doporučené dávkování
Dávkování Foradilu je nutno stanovit individuálně pro každého pacienta; mělo by se jednat o nejnižší možnou dávku postačující k dosažení terapeutického cíle. Maximální

denní doporučená dávka se nesmí překročit (viz bod 4.2 Dávkování a způsob podání). Dlouhodobá bezpečnost pravidelné léčby dávkami vyššími než 36 mikrogramů denně u dospělých, 18 mikrogramů denně u dětí a 18 mikrogramů denně u pacientů s CHOPN nebyla stanovena.

Protizánětlivá léčba

Pokud léčíte pacienty s astmatem, používejte Foradil, dlouhodobě působícího beta$_2$-agonistu (LABA), pouze jako přídavnou léčbu k inhalačnímu kortikosteroidu (ICS) u pacientů, u kterých nebylo dosaženo dostatečné kontroly samotným ICS, nebo u kterých závažnost onemocnění ospravedlňuje zahájení léčby oběma přípravky, tedy ICS a LABA.

U dětí ve věku 6 – 12 let je doporučována léčba kombinovaným přípravkem obsahujícím ICS a LABA, kromě případů, kde je vyžadováno samostatné podávání ICS a LABA (viz bod 4.2 Dávkování a způsob podání a bod 4.8 Nežádoucí účinky).
Děti do 6 let by neměly být léčeny formoterolem, protože nejsou dostatečné zkušenosti pro tuto věkovou skupinu.

Foradil se nemá používat současně s jiným LABA.

Kdykoli je předepsán Foradil, je nutné u pacientů zhodnotit současnou protizánětlivou léčbu. Pacienti musí být upozorněni, že po zahájení léčby Foradilem, a to i při zlepšení celkového stavu, mají pokračovat v nezměněné protizánětlivé terapii, kterou dosud používali.
Jakmile jsou příznaky astmatu pod kontrolou, může být zváženo postupné snížení dávek Foradilu. Po snížení dávkování je důležité pravidelné monitorování pacientů. Měla by být použita nejnižší účinná dávka Foradilu.

Exacerbace astmatu
Klinické studie s Foradilem naznačovaly vyšší incidenci těžké exacerbace astmatu u pacientů, kteří užívali Foradil, než u těch, kteří dostávali placebo, zejména u pacientů ve věku 6 – 12 let (viz bod 4.8 Nežádoucí účinky). Tyto studie neumožňují přesné kvantitativní vyjádření rozdílů ve frekvenci závažné exacerbace astmatu mezi léčenými skupinami.
Pokud symptomy onemocnění přetrvávají nebo počet dávek Foradilu není dostatečný pro léčbu astmatu a symptomy se stupňují, znamená to obvykle zhoršení stavu základního onemocnění a lékař by měl antiastmatickou terapii přehodnotit.
V průběhu exacerbace astmatu nesmí být zahájena léčba Foradilem ani nesmí být zvyšováno dávkování.
Foradil se nesmí užívat k úlevě od akutních astmatických obtíží. V případě akutního záchvatu je nutno použít krátkodobě působící beta$_2$-sympatomimetikum. Pacienti musí být informováni, aby v případě náhlého zhoršení astmatu vyhledali okamžitě lékařskou pomoc.
Častá potřeba léků (to jest preventivní léčba např. kortikosteroidy a dlouhodobě působícími beta$_2$-sympatomimetiky) pro prevenci námahou indukované bronchokonstrikce několikrát týdně, a to i přes adekvátní udržovací léčbu, může být

známkou suboptimální kontroly astmatu a vyžaduje přehodnocení léčby astmatu a posouzení compliance.

Současná onemocnění
Zvýšená péče a dohled s důrazem na omezení dávky Foradilu je nutný u pacientů s následujícími onemocněními:
ischemická choroba srdeční, srdeční arytmie (zejména III. stupeň AV blokády a tachyarytmie), závažné srdeční selhání, idiopatická subvalvulární stenóza aorty, těžká hypertenze, aneurysma, hypertrofická obstrukční kardiomyopatie, feochromocytom, thyreotoxikóza, prokázané nebo předpokládané prodloužení intervalu QT (QTc > 0,44 sec.) viz bod 4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce.
U pacientů s diabetem se vzhledem k hyperglykemickému účinku beta$_2$-agonistů včetně Foradilu doporučují častější kontrolní vyšetření glykemie.

Hypokalemie
Při léčbě beta$_2$-agonisty včetně Foradilu je možnost vzniku těžké hypokalemie. Hypokalemie může zvyšovat náchylnost k srdeční arytmii. Zvláštní pozornost je nutná u pacientů s těžkým astmatem, protože hypokalemie může být potencována hypoxií a souběžnou medikací (viz bod 4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce). U těchto případů se doporučuje monitorovat hladinu sérového kalia.

Paradoxní bronchospazmus
Stejně jako u ostatní inhalační terapie, je nutné pamatovat na možnost vzniku paradoxního bronchospazmu. Pokud k tomuto stavu dojde, musí být léčba ihned přerušena a nahrazena jinou alternativní léčbou.

Nesprávný způsob podání
Byly zaznamenány případy pacientů, kteří omylem spolkli Foradil tobolky namísto vložení tobolek do inhalátoru Aerolizer. Většina těchto případů nebyla spojena s výskytem nežádoucích účinků. Lékaři by měli pacienty poučit, jak správně Foradil Aerolizer používat (viz bod 4.2 Dávkování a způsob podání). Pokud se u pacienta užívajícího Foradil nedostaví zlepšení dechových potíží, měl by se lékař informovat, jak pacient Foradil Aerolizer používá.

Formoterol obsahuje monohydrát laktózy (méně než 500 mikrogramů u podávané dávky). Toto množství normálně nezpůsobuje problémy u lidí s intolerancí laktózy. Pacienti se vzácnými dědičnými poruchami s intolerancí galaktózy, nedostatkem laktázy nebo malabsorpcí glukózy a galaktózy by neměli tento přípravek užívat.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Foradil, stejně jako jiná beta$_2$-mimetika, by měl být podáván s opatrností u pacientů léčených léky, jako jsou např. chinidin, disopyramid, prokainamid, fenothiaziny, antihistaminika, inhibitory monoaminoxidázy, makrolidy a tricyklická antidepresiva nebo jakékoli jiné známé léky, které prodlužují interval QT, protože vliv sympatomimetik na kardiovaskulární systém může být těmito přípravky zesílen. Léky známé tím, že

prodlužují interval QT, zvyšují riziko vzniku komorových arytmií (viz bod 4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití).
Současné podání s jinými sympatomimetiky může zesílit nežádoucí účinky Foradilu.

Při současné terapii xantinovými deriváty, steroidy nebo diuretiky může dojít k umocnění možného hypokalemického účinku beta$_2$-mimetik (viz bod 4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití). Hypokalemie může zvýšit vnímavost k srdečním arytmiím u pacientů léčených digitalisovými glykosidy.

U pacientů podstupujících současně anestezii halogenovanými uhlovodíky je zvýšené riziko arytmií.

Bronchodilatační účinky formoterolu mohou být zesíleny anticholinergiky.
Beta-adrenergní blokátory mohou oslabit nebo antagonizovat účinek Foradilu. Proto by Foradil neměl být podáván současně s beta-adrenergními blokátory (včetně očních kapek), pokud pro jejich užití nejsou nezbytné důvody.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství
U těhotných žen nebyly provedeny adekvátní nebo dobře kontrolované studie, které by informovaly o riziku spojeném s přípravkem. K dispozici jsou omezená data ohledně užívání Foradilu u těhotných žen. Ve studiích na zvířatech formoterol způsobil implantační ztráty stejně jako snížení časného postnatálního přežití a porodní hmotnosti. Tyto účinky se objevily při výrazně vyšší systémové expozici než jaká byla dosažena v průběhu klinického použití formoterolu. Užívání Foradilu v těhotenství je možné jedině tehdy, pokud neexistuje žádná bezpečnější alternativa. Stejně tak jako jiná beta$_2$-sympatomimetika, formoterol může svým relaxačním účinkem působit na hladké svaly dělohy, a tak inhibovat porod.

Kojení
Není dosud známo, zda formoterol přestupuje do mateřského mléka. Po perorálním podání přestupuje formoterol do mléka kojících potkanních samic. O podávání formoterolu ženám v období kojení by se mělo uvažovat pouze tehdy, pokud očekávaný přínos pro matku převýší možné riziko pro dítě.

Fertilita
Nejsou k dispozici žádná data o účinku formoterolu na lidskou fertilitu.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Pacienti, u kterých se při léčbě objevily závratě nebo jiné obdobné nežádoucí účinky, by se měli vyvarovat řízení a obsluhování strojů.

4.8 Nežádoucí účinky

Těžká exacerbace astmatu
Placebem kontrolované klinické studie s Foradilem trvající nejméně 4 týdny naznačují vyšší výskyt závážné exacerbace astmatu u pacientů, kteří dostávali Foradil (0,9 % pro 10 až 12 mikrogramů 2x denně; 1,9 % pro 24 mikrogramů 2x denně) než u těch, kteří dostávali placebo (0,3 %), zejména u pacientů ve věku 6 – 12 let.

Mladiství a dospělí s astmatem
Ve dvou pivotních 12týdenních kontrolovaných klinických studiích (provedených pro registraci v USA) s kombinovaným náborem 1095 pacientů ve věku od 12ti let se těžká exacerbace astmatu (zhoršení astmatu vedoucí k hospitalizaci) objevila častěji s dávkou Foradilu 24 mikrogramů dvakrát denně (9/271, 3,3 %) než u Foradilu 12 mikrogramů dvakrát denně (1/275; 0,4 %), placeba (2/277, 0,7 %) nebo albuterolu (2/272; 0,7 %).

Do další klinické studie, zaměřené na porovnání závažných nežádoucích účinků ve vztahu k astmatu ve skupinách s nízkým a vysokým dávkováním, bylo zahrnuto 2 085 pacientů. Výsledky této 16týdenní studie nevykazovaly zjevnou závislost na dávce Foradilu. Procento pacientů s těžkou exacerbací astmatu bylo v této studii poněkud vyšší pro Foradil, nežli pro placebo (3 skupiny z dvojitě zaslepené části studie: Foradil 24 mikrogramů 2x denně (2/527, 0,4 %), Foradil 12 mikrogramů 2x denně (3/527; 0,6 %) a placebo (1/514; 0,2 %) a v otevřené skupině: Foradil 12 mikrogramů 2x denně plus zvýšení až o dvě další dávky denně (1/517; 0,2 %).

Děti s astmatem ve věku 6 - 12 let
Bezpečnost Foradilu 12 mikrogramů dvakrát denně v porovnání s Foradilem 24 mikrogramů dvakrát denně a placebem byla sledována v jedné velké, multicentrické, randomizované, dvojitě zaslepené, 52týdenní klinické studii, do které bylo zařazeno 518 dětí s astmatem (ve věku 6 až 12 let) potřebujících denně bronchodilatancia a protizánětlivou terapii. Výskyt exacerbace astmatu byl častější u dětí, které dostávaly Foradil 24 mikrogramů 2x denně (11/171; 4 %) a u dětí léčených Foradilem 12 mikrogramů 2x denně (8/171; 4,7 %) než u dětí, které dostávaly placebo (0/176; 0,0 %).

Doporučená léčebná opatření viz bod 4.2 Dávkování a způsob podání a bod 4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití.

Další nežádoucí účinky
Nežádoucí účinky (Tabulka 1) jsou řazeny v sestupném pořadí četnosti výskytu takto: Velmi časté: (≥ 1/10); Časté: (≥ 1/100, < 1/10); Méně časté: (≥ 1/1 000, < 1/100); Vzácné: (≥ 1/10 000, < 1/1 000); velmi vzácné: (< 1/10 000), není známo (z dostupných údajů nelze určit) včetně jednotlivých hlášených případů. V každé skupině četností jsou nežádoucí účinky seřazeny podle klesající závažnosti.

Tabulka 1

Poruchy imunitního systému Vzácné	Hypersenzitivita (včetně bronchospazmu, hypotenze, urtikarie, angioedému, pruritu,

	vyrážky)
Poruchy metabolismu a výživy Vzácné Velmi vzácné	 Hypokalemie* Hyperglykemie*
Psychiatrické poruchy Méně časté	 Agitovanost, úzkost, neklid, poruchy spánku
Poruchy nervového systému Časté Velmi vzácné	 Bolesti hlavy, třes Porucha chuti, závratě
Srdeční poruchy Časté Méně časté Vzácné Velmi vzácné	 Palpitace Tachykardie Kardiální arytmie např. atriální fibrilace, supraventrikulární tachykardie, extrasystoly Angina pectoris*, prodloužení QT intervalu na EKG*, periferní edémy
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy Méně časté	 Bronchospazmus, včetně paradoxního bronchospazmu, podráždění hrtanu
Gastrointestinální poruchy Méně časté Vzácné	 Sucho v ústech Nauzea
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně Méně časté	 Svalové křeče, myalgie
Cévní poruchy Velmi vzácné	 Změny krevního tlaku Zvýšený krevní tlak*

* Tyto nežádoucí účinky byly hlášeny během postmarketingového sledování u pacientů léčených Foradilem.

Následující další nežádoucí účinky z postmarketingového sledování byly hlášeny u pacientů léčených Foradilem. Protože tyto reakce jsou hlášeny dobrovolně z populace neurčité velikosti, není možné spolehlivě odhadnout jejich četnost, která je proto kategorizována jako není známo. Nežádoucí účinky jsou uvedené podle třídy orgánových systémů podle MedDRA. V každé třídě orgánových systémů jsou nežádoucí účinky uvedeny v pořadí podle klesající závažnosti:

Respirační, hrudní a mediastinální poruchy: kašel

Pomocná látka laktóza obsahuje malé množství mléčných proteinů, které mohou způsobit

alergické reakce.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky
Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv
Šrobárova 48
100 41 Praha 10
Webové stránky: www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek

4.9 Předávkování

Příznaky
Při předávkování Foradilem dochází k příznakům typickým pro beta$_2$-sympatomimetika, jako je: nauzea, zvracení, bolesti hlavy, třes, ospalost, srdeční palpitace, tachykardie, komorové arytmie, metabolická acidóza, hypokalemie, hyperglykemie, hypertenze, prodloužení QT intervalu.

Léčba
Doporučuje se symptomatická a podpůrná léčba. Pacienty v těžkém stavu je nutné hospitalizovat.
Použití kardioselektivních betablokátorů je možné jen s velkou opatrností a pod dohledem lékaře, protože použití beta-sympatolytik může vyvolat bronchospazmus.
Hladina draslíku v séru by měla být monitorována.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: selektivní agonisté beta$_2$-adrenergních receptorů
ATC kód: R03AC13

Formoterol je silný agonista beta$_2$-adrenergních receptorů. U pacientů s reverzibilní obstrukcí dýchacích cest působí bronchodilatačně. Účinek nastupuje velmi rychle (během 1 až 3 minut) a trvá ještě 12 hodin po inhalaci. V terapeutických dávkách jsou účinky na kardiovaskulární systém minimální a vyskytují se jen příležitostně.
Formoterol inhibuje uvolnění histaminu a leukotrienů z pasivně senzibilizovaných lidských plic. U zvířat byly pozorovány některé protizánětlivé účinky, jako je potlačení edému a pokles kumulace zánětlivých buněk.

Ve studiích *in-vitro* na průdušnici morčat bylo zjištěno, že racemická forma formoterolu a jeho (R,R)- a (S,S)-enantiomery jsou vysoce selektivní agonisté beta$_2$-adrenoreceptorů. (S,S)-enantiomer byl 800 až 1 000krát méně účinný než (R,R)-enantiomer a neovlivnil

účinek (R,R)-enantiomeru na hladké svalstvo průdušnice. Nebyl prokázán žádný farmakologický podklad pro užití jednoho ze dvou enantiomerů přednostně před racemickou směsí.

U člověka bylo prokázáno, že Foradil je účinný v prevenci bronchospazmu vyvolaného inhalačními alergeny, námahou, chladem, histaminem nebo metacholinem. Formoterol aplikovaný inhalátorem Aerolizer dvakrát denně v dávkách 12 mikrogramů nebo 24 mikrogramů působí u pacientů se stabilní CHOPN rychlý nástup bronchodilatace, která přetrvává ještě za 12 hodin, a která je subjektivně doprovázena zlepšením kvality života (užití dotazníku Saint George's Respiratory Questionnaire).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Rozmezí terapeutických dávek Foradilu je 12 až 24 mikrogramů 2x denně. Informace o farmakokinetice formoterolu v plazmě byly získány u zdravých dobrovolníků po inhalaci vyšších dávek, než je doporučované rozpětí a u pacientů s CHOPN po inhalaci terapeutických dávek. Obsah nezměněného formoterolu vyloučeného močí byl užit jako míra celkové expozice. Množství vyloučené do moči odpovídá hladině léčiva v plazmě. Poločasy vylučování vypočtené pro plazmu a moč jsou podobné.

Absorpce
Po jednorázové inhalaci dávky 120 mikrogramů formoterol fumarátu zdravými dobrovolníky byl formoterol rychle absorbován a maximální koncentrace v plazmě 266 pmol/l bylo dosaženo za 5 minut po inhalaci. U pacientů s CHOPN po inhalaci 12 nebo 24 mikrogramů formoterol fumarátu dvakrát denně po dobu 12 týdnů byla průměrná plazmatická koncentrace formoterolu v rozsahu 11,5 až 25,7 pmol/l, resp. 23,3 až 50,3 pmol/l za 10 minut, 2 hodiny a 6 hodin po inhalaci.

Studie sledující kumulativní vylučování formoterolu močí a/nebo jeho (R,R)- a (S,S)-enantiomerů ukázaly, že dostupné množství formoterolu v oběhu stoupá v závislosti na inhalované dávce (12 - 96 mikrogramů).

Po inhalaci 12 nebo 24 mikrogramů formoterol fumarátu dvakrát denně po dobu 12 týdnů exkrece nezměněného formoterolu močí vzrostla o 63 až 73 % (poslední vs. první dávka) u pacientů s astmatem a o 19 až 38 % u pacientů s CHOPN. Toto dává předpoklad k mírné akumulaci formoterolu v plazmě po opakovaném podávání. Rozdílná relativní akumulace jednotlivých enantiomerů nebyla po opakovaném podání pozorována.

Je pravděpodobné, že tak jak bylo popsáno u ostatních inhalačních přípravků, je většina formoterolu aplikovaného inhalátorem spolknuta a potom absorbována ze zažívacího traktu. Po perorálním podání 80 mikrogramů formoterol fumarátu značeného ^{3}H dvěma zdravým dobrovolníkům bylo nejméně 65 % podané dávky absorbováno.

Distribuce
Vazba formoterolu na plazmatické bílkoviny je 61až 64 %, na albumin lidského séra se váže 34 %.

V rozmezí koncentrací dosažených terapeutickými dávkami nedochází k úplné saturaci vazebných míst.

Biotransformace
Formoterol je v první řadě metabolizován; přímá glukuronidace je hlavní cesta biotransformačního procesu. O-demethylace následovaná glukuronidací je alternativní cesta biotransformace. Jen částečně dochází ke konjugaci se sírany a deformylaci následované konjugací se sírany. Mnoho izoenzymů metabolizuje formoterol glukuronidací (UGT1A1, 1A3, 1A6, 1A7, 1A8, 1A9, 1A10, 2B7 a 2B15) a O-demethylací (CYP2D6, 2C19, 2C9 a 2A6), což předpokládá nízký potenciál interakce s jinými léky inhibicí specifických enzymů, které se podílejí na metabolismu formoterolu. V terapeutické koncentraci formoterol neinhibuje izoenzymy cytochromu P450.

Eliminace
U pacientů s astmatem a CHOPN léčených formoterol fumarátem v dávce 12 nebo 24 mikrogramů 2x denně po dobu 12 týdnů bylo v moči nalezeno přibližně 10 %, resp. 7 %, nezměněného formoterolu. V moči byly nalezeny (R,R)- a (S,S)-enantiomery v množství 40 % a 60 %, přepočteno na vyloučený nezměněný formoterol, po jednorázové dávce (12 až 120 mikrogramů) zdravým dobrovolníkům a po jednorázovém a opakovaném podání pacientům s astmatem.
Lék a jeho metabolity je úplně vylučován z organizmu, asi 2/3 dávky podané perorálně se vyloučí močí a 1/3 stolicí. Renální clearance formoterolu z krve je 150 ml/min.
Po jednorázové inhalaci dávky 120 mikrogramů formoterol fumarátu zdravými dobrovolníky byl terminální poločas vylučování formoterolu z plazmy stanoven na 10 hodin a terminální poločas vylučování (R,R)- a (S, S)-enantiomerů, vypočtený z vyloučení do moči potkanů, 13,9, resp. 12,3 hodiny.

Zvláštní populace
Pohlaví: po přepočtu na tělesnou hmotnost nebyl ve farmakokinetice formoterolu nalezen významný rozdíl mezi muži a ženami.

Starší pacienti: U starších pacientů nebyla farmakokinetika formoterolu studována.

Děti: Ve studii u dětí s astmatem ve věku 6 až 12 let, kterým byl podávám formoterol fumarát v dávkách 12 - 24 mikrogramů 2krát denně po dobu 12 týdnů, množství vyloučeného formoterolu v nezměněné formě stouplo, o 18 až 84 % v porovnání s množstvím naměřeným po první dávce. Akumulace u dětí nepřevyšovala hodnotu u dospělých, kde vzrostla o 63 až 73 % (viz výše). U dětí bylo v moči nalezeno přibližně 6 % dávky formoterolu v nezměněné formě.

Zhoršená funkce ledvin nebo jater: U pacientů se zhoršenou funkcí jater nebo ledvin nebyla farmakokinetika formoterolu studována.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Mutagenita
I přes široké spektrum provedených testů na mutagenitu nebyly v *in vivo* a *in vitro* studiích nalezeny žádné genotoxické účinky.

Karcinogenita
Ve dvouleté studii na potkanech a myších nebyly prokázány karcinogenní účinky.
U samců myší, kterým byly podávány vysoké dávky, bylo zaznamenáno mírné zvýšení výskytu benigních tumorů nadledvin ze subkapsulárních buněk. Nicméně tyto nálezy nebyly pozorovány ve druhé studii, kde byly podávány myším vysoké dávky; zde došlo k patologickým změnám zvýšení výskytu benigních tumorů hladkého svalstva v oblasti genitálií u samic a tumorů na játrech u obou pohlaví studovaných zvířat. Nádory hladkého svalstva jsou známým účinkem beta-sympatomimetik podávaných hlodavcům ve vysokých dávkách.
Dvě studie na potkanech, které zahrnovaly různé dávkové rozmezí, ukázaly vzestup výskytu mezovariálních leiomyomů. Tato benigní neoplazmata jsou u potkanů typická a souvisí s dlouhodobou léčbou a s vysokými dávkami beta$_2$-adrenergních látek. Byl také zjištěn zvýšený výskyt ovariálních cyst a benigních granulóza/thekálních buněčných tumorů. Je známo, že beta-sympatomimetika působí na ovaria u samic potkanů a jsou pravděpodobně specifická pro hlodavce. Výskyt jiných druhů nádorů zjištěných v první studii při používání vysokých dávek byl ještě v rozmezí v minulosti sledované populace a výskyt těchto nádorů nebyl zjištěn při nízkých dávkách.
Výskyt žádného typu nádoru nebyl statisticky významně zvýšen při použití nízkých dávek. Obdobné nálezy byly i ve druhé studii, kde byla dávka, která vedla k expozici 10x vyšší, než je maximální doporučená dávka formoterolu pro dospělé.
Na základě těchto nálezů a nepřítomnosti mutagenního účinku, je možné uzavřít, že použití formoterolu v terapeutických dávkách nepředstavuje karcinogenní riziko.

Reprodukční toxicita
Při pokusech na zvířatech nebyl zjištěn žádný teratogenní účinek, po perorálním podání byl formoterol vylučován do mléka potkaních samic. **6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE**

6.1 Seznam pomocných látek

Monohydrát laktosy (25 mg/tobolka), želatina (tobolka), černý inkoust (šelak, černý oxid železitý, propylenglykol, roztok amoniaku 28 %).

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

2 roky

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte v blistru při teplotě do 25 °C, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí.
Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Blistr Alu/Alu (polyamid/ aluminium/aluminium/PVC folie), inhalátor (ústní nástavec a tělo béžové, dno a víčko modré, krabička).
Velikost balení:
30x 12 mikrogramů
60x 12 mikrogramů
Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Aby byla zajištěná správná aplikace léku, lékař nebo jiný zdravotnický personál musí poučit pacienta:

- a ukázat mu, jak inhalátor používat;
- vydávat tobolky jen spolu s inhalátorem;
- že tobolky jsou určeny pouze pro inhalaci a nesmějí se polykat.

Podrobný postup inhalace je uveden v příbalové informaci.

Je velmi důležité upozornit pacienta na to, že se želatinové tobolky mohou rozpadnout na malé částice a vniknout při inhalaci do úst nebo krku. S cílem minimalizovat tyto příhody se doporučuje, aby tobolky nebyly propichovány více než jedenkrát. Nicméně tobolky jsou vyrobeny z jedlé želatiny, která není škodlivá.

Tobolky mají být vyjmuty z blistru bezprostředně před použitím.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Sandoz s.r.o., Pikrtova 1737/1a, 140 00 Praha 4 – Nusle, Česká republika

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO

14/156/98-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 12. srpna 1998
Datum posledního prodloužení registrace: 13. dubna 2011

10. DATUM REVIZE TEXTU

2. 9. 2024