

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Oreto 100 mikrogramů/6 mikrogramů/dávka roztok k inhalaci v tlakovém obalu

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna odměřená dávka (z ventilu) obsahuje:

100 mikrogramů beklometason-dipropionátu a 6 mikrogramů dihydrátu formoterol-fumarátu. To odpovídá podané dávce (vstřiku) 84,6 mikrogramů beklometason-dipropionátu a 5,0 mikrogramů dihydrátu formoterol-fumarátu.

Pomocná látka se známým účinkem:

Tento léčivý přípravek obsahuje 7 mg alkoholu (bezvodého ethanolu) v jedné dávce (z ventilu).

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Roztok k inhalaci v tlakovém obalu.

Nádobka obsahuje bezbarvý až nažloutlý roztok.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Přípravek Oreto je určen k léčbě dospělých.

Astma

Přípravek Oreto je indikován pro pravidelnou udržovací léčbu astmatu, kde je vhodné nasadit kombinovaný přípravek (inhalační kortikosteroid a beta2-agonista s dlouhodobým účinkem):

- u pacientů, u nichž léčba inhalačními kortikosteroidy a beta2-agonisty s rychlým účinkem užívanými dle potřeby, není dostatečně účinná
- u pacientů, u nichž léčba inhalačními kortikosteroidy a beta2-agonisty s dlouhodobým účinkem probíhá a je účinná.

Chronická obstrukční plicní nemoc (CHOPN)

Symptomatická léčba pacientů s těžkou CHOPN ($FEV_1 < 50$ % predikované normy) a anamnézou opakovaných exacerbací, kteří mají výrazné symptomy navzdory pravidelné léčbě dlouhodobě působícími bronchodilatancií.

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Astma

Přípravek Oreto není určen pro počáteční léčbu astmatu. Dávkování složek přípravku Oreto je individuální a má být přizpůsobeno závažnosti onemocnění. To je třeba zvážit nejen při začátku léčby kombinovanými přípravky, ale také při úpravě dávky. Jestliže pacientův stav vyžaduje léčení kombinací složek přípravku v jiném než dostupném dávkovacím poměru, je třeba předepsat pacientovi beta2-agonistu a/nebo kortikosteroidy v samostatných inhalátorech.

Beklometason-dipropionát v přípravku Oreto je charakterizován distribucí extrémně malých (extra fine) částic, což znamená, že má vyšší účinek než beklometason-dipropionát v lékové formě, která neobsahuje tyto velmi malé částice (100 mikrogramů beklometason-dipropionátu ve velmi malých částicích přípravku Oreto je ekvivalentní 250 mikrogramům beklometason-dipropionátu v lékových formách, které takto malé částice neobsahují). Proto celková denní dávka beklometason-dipropionátu v přípravku Oreto má být nižší, než je celková denní dávka beklometason-dipropionátu v přípravcích neobsahujících velmi malé částice.

To je třeba vzít v úvahu, když převádíme pacienta z přípravku obsahujícího beklometason-dipropionát, který není obsažen ve velmi malých částicích, na přípravek Oreto. Dávka beklometason-dipropionátu má být nižší a bude třeba ji individuálně přizpůsobit potřebám pacientů.

Existují dva přístupy k léčbě:

A. Udržovací léčba: Přípravek Oreto se používá k pravidelné udržovací léčbě se samostatným rychle působícím bronchodilatačním přípravkem, který si pacient aplikuje dle potřeby.

B. Udržovací a úlevová léčba: Přípravek Oreto se používá k pravidelné udržovací léčbě a podle potřeby v reakci na příznaky astmatu.

A. Udržovací léčba

Pacientům je třeba doporučit, aby měli vždy k dispozici samostatný rychle působící bronchodilatační přípravek pro akutní potřebu.

Doporučené dávky pro dospělé od 18 let:

Jedna nebo dvě inhalace dvakrát denně.

Maximální denní dávka jsou 4 inhalace.

B. Udržovací a úlevová léčba

Pacienti užívají svou denní udržovací dávku přípravku Oreto a navíc jej užívají podle potřeby v reakci na příznaky astmatu. Pacienti mají být poučeni, aby měli vždy k dispozici přípravek Oreto pro akutní potřebu.

Udržovací a úlevová léčba přípravkem Oreto by měla být zvážena zejména u pacientů:

- s astmatem, jejichž léčba není dostatečná a potřebují úlevové přípravky
- s exacerbacemi astmatu v minulosti, které vyžadovaly lékařský zásah

U pacientů, kteří často užívají vysoký počet inhalačních dávek přípravku Oreto pro akutní potřebu, je nutné pečlivé sledování nežádoucích účinků souvisejících s dávkou.

Doporučená dávka pro dospělé od 18 let

Doporučená udržovací dávka je jedna inhalace dvakrát denně (jedna inhalace ráno a jedna večer).

Pacienti mají podle symptomů při akutní potřebě užít jednu další inhalaci. Pokud příznaky přetrvávají i po několika minutách, je třeba vdechnout ještě jednu inhalaci.

Maximální denní dávka je 8 inhalací.

Pacientům, kteří v průběhu dne často sahají k akutní léčbě, je třeba důrazně doporučit, aby vyhledali lékařskou pomoc. Je třeba přezkoumat jejich stav a přehodnotit udržovací léčbu.

Doporučení pro dávkování u dětí a dospívajících do 18 let:

Bezpečnost a účinnost přípravku Oreto u dětí a dospívajících do 18 let nebyla stanovena. Údaje dostupné v souvislosti s použitím přípravku Oreto u dětí ve věku 5 až 11 let a dospívajících ve věku 12 až 17 let jsou popsány v bodech 4.8, 5.1 a 5.2, ale nelze vydat žádné doporučení ohledně dávkování.

Pacient má být pravidelně sledován lékařem, aby se zajistila optimální dávka přípravku Oreto. Lze ji změnit pouze na doporučení lékaře. Dávka má být titrována na nejnižší účinnou hladinu, při které je zachována účinná kontrola příznaků. Pokud je nejnižší doporučené dávka účinná, doporučuje se zjistit, zda by k léčbě nestačil samotný inhalační kortikosteroid.

Pacienta je třeba upozornit, že musí přípravek Oreto používat každý den, i když je asymptomatický.

CHOPN

Doporučená dávka pro dospělé od 18 let

Dvě inhalace dvakrát denně.

Zvláštní skupiny pacientů

Starším pacientům není třeba dávku upravovat. O používání přípravku Oreto u pacientů s poruchou funkce jater nebo ledvin nejsou k dispozici žádné údaje (viz bod 5.2).

Způsob podání

Přípravek je určen k inhalaci.

Lékař nebo jiný zdravotnický pracovník má pacientovi ukázat správné používání inhalátoru, aby se zajistilo řádné podání léku. Správné použití tlakového inhalátoru s odměřenou dávkou je pro úspěšnou léčbu naprosto nezbytné. Pacientovi je také třeba zdůraznit, aby si pečlivě přečetl příbalovou informaci a přesně dodržoval pokyny v této informaci uvedené.

Inhalátor přípravku Oreto o obsahu 120 dávek je opatřen počítadlem dávky a inhalátor o obsahu 180 dávek indikátorem dávek na zadní straně dávkovače. Tyto ukazují, kolik dávek ještě zbývá. Pokaždé, když pacient stiskne nádobku o obsahu 120 dávek, uvolní se jedna dávka a počítadlo dávky ji odečte. U nádobky o obsahu 180 dávek se indikátor dávek po každé aplikaci dávky nepatrně otočí. Číslo zbývajících dávek se zobrazuje v intervalech po 20. Je třeba upozornit pacienty, aby zabránili pádu inhalátoru, protože pád může způsobit odečtení dávek.

Testování inhalátoru

Před prvním užitím, nebo pokud nebyl inhalátor používán déle než 14 dní, je třeba, aby pacient ověřil jeho funkčnost uvolněním jedné dávky do vzduchu.

Po první kontrole inhalátoru má počítadlo/indikátor ukazovat 120/180.

Pokud je to možné, pacient má při inhalaci stát nebo sedět ve vzpřímené poloze.

Použití inhalátoru

Jestliže byl inhalátor vystaven velkému chladu, pacient jej má před použitím zahřát několik minut v dlaních. Inhalátor se nesmí zahřívat jinými prostředky.

1. Pacient má sejmout ochranný kryt z náustku a přesvědčit se, že náustek je čistý, bez prachu a nečistot nebo jiných cizích objektů.
2. Pacient má provést pomalý a co nejdelší výdech.
3. Pacient má držet nádobku svisle dnem vzhůru, vložit náustek do úst a pevně ho sevřít rty, aniž by do něj kousal.
4. Současně se má pacient pomalu a hluboce nadechnout ústy. Na začátku nádechu má stisknout horní část inhalátoru pro uvolnění jednoho vstřiku.
5. Pacient má co nejdéle zadržet dech a nakonec vyndat inhalátor z úst a pomalu vydechnout mimo inhalátor.

Je-li třeba, aby pacient užil ještě jeden vstřik, má držet inhalátor ve svislé poloze, vyčkat nejméně půl minuty a pak opakovat postup od bodu 2 do bodu 5.

DŮLEŽITÉ: Pacienti nemají provádět kroky 2 až 5 příliš rychle.

Po použití má pacient uzavřít inhalátor ochranným krytem a zkontrolovat počítadlo nebo indikátor dávky.

Pacienty je třeba poučit, aby si pořídili nový inhalátor, když počítadlo/ukazatel dávky zobrazuje číslo 20. Pokud počítadlo dávky ukazuje 0, musí přestat inhalátor používat, protože v nádobce již nemusí být dostatečné množství k uvolnění plné dávky, a začít používat nový inhalátor.

Pokud je po inhalaci vidět mlžný plyn vycházející z inhalátoru nebo úst, je třeba opakovat postup od bodu 2.

Osoby s nedostatečnou silou v rukou mohou inhalátor držet oběma rukama tak, že na horní část inhalátoru položí ukazováčky a na spodní část palce.

Po inhalaci je třeba vypláchnout ústa vodou nebo si vykloktat, případně si vyčistit zuby kartáčkem (viz oddíl 4.4.).

Nádobka obsahuje roztok pod tlakem. Pacienty je třeba poučit, aby nevystavovali nádobku teplotám vyšším než 50 °C a nepropichovali ji.

Čištění

Pacient má být upozorněn, že si má pozorně v příbalové informaci přečíst instrukci, jak správně inhalátor čistit. Při pravidelném čištění inhalátoru má pacient odstranit kryt z náustku a otřít vnitřní a vnější část náustku suchou látkou. **Tlaková nádobka se nemá vyjímat z dávkovače a náustek se nemá čistit vodou ani jinými tekutinami.**

Pacienti, pro něž je obtížné synchronizovat stisk (aplikaci dávky) a vdechnutí aplikované dávky, mohou použít inhalační nástavec AeroChamber Plus. Lékař, lékárník nebo sestra mají pacienta poučit, jak správně inhalátor a nástavec používat a pečovat o ně, a také zkontrolovat správnou techniku aplikace, aby došlo k vdechnutí optimálního množství přípravku. Toho dosáhne pacient použitím nástavce AeroChamber Plus tak, že se současně se stiskem inhalátoru pomalu a hluboce přes nástavec nadechne, bez jakékoli prodlevy mezi stiskem a nádechem.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivé látky nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

4.4 Zvláštní upozornění a zvláštní opatření pro použití

U pacientů se srdečními arytmiemi, zvláště AV blokem 3. stupně a tachyarytmiemi (zrychlený a/nebo nepravidelný srdeční rytmus), idiopatickou subvalvulární stenózou aorty, hypertrofickou obstrukční kardiomyopatií, těžkým srdečním onemocněním, zejména akutním srdečním infarktem, ischemickou chorobou srdeční, městnavým srdečním selháním, okluzivním onemocněním cév, zejména arteriosklerózou, arteriální hypertenzí a aneurysmatem, je třeba přípravek Oreto používat s opatrností (případně i pacienta monitorovat).

Zvláštní opatrnosti je třeba také u pacientů s prokázaným prodlouženým QTc intervalem nebo s podezřením na něj, ať už kongenitálním nebo léky indukovaným (QTc větší než 0,44 s). Formoterol sám o sobě může indukovat prodloužení QTc intervalu.

Pozornosti je také třeba, pokud přípravek Oreto užívají pacienti, kteří trpí tyreotoxikózou, diabetem mellitem, feochromocytomem a neléčenou hypokalémií.

Při léčbě beta2-agonisty může dojít k závažné hypokalémii. Zvláštní pozornosti je třeba u těžkého astmatu, protože hypokalémie může být potencovaná hypoxií. Hypokalémie může být také potencována doprovodnou léčbou s jinými léky, které mohou indukovat hypokalémii, jako jsou xantinové deriváty, steroidy a diuretika (viz bod 4.5). Opatrnosti je třeba u nestabilního astmatu, pokud pacient potřebuje větší počet „akutních“ dávek bronchodilatátoru. Za takových okolností se doporučuje monitorovat hladinu draslíku v séru.

Inhalace formoterolu mohou zvyšovat hladinu glukózy v krvi. Tento parametr by měl být proto u diabetiků pečlivě monitorován.

Jestliže se u pacienta plánuje anestezie s halogenovanými anestetiky, je třeba zajistit, aby se léčba přípravkem Oreto ukončila nejméně 12 hodin před začátkem anestézie, protože je zde riziko srdečních arytmií.

Jako u všech inhalačních přípravků obsahujících kortikosteroidy je třeba podávat přípravek Oreto se zvláštní opatrností u pacientů s aktivní nebo latentní formou tuberkulózy, plísnovými nebo virovými infekcemi v dýchacích cestách.

Náhlé ukončení léčby přípravkem Oreto se nedoporučuje.

Jestliže se pacientovi zdá léčba neúčinná, musí vyhledat lékaře. Zvýšené užívání bronchodilatačních látek kvůli dušnosti znamená, že terapie astmatu není dostatečná a vyžaduje přezkoumání. Náhlé a progresivní zhoršení kontroly astmatických obtíží nebo CHOPN je potenciálně životu nebezpečné a pacient musí být urgentně vyšetřen lékařem. Je třeba zvážit potřebu zvýšení dávek kortikosteroidů (inhalačních nebo perorálních) nebo léčbu antibiotiky v případě podezření na infekci.

Léčbu přípravkem Oreto není možné začít v průběhu exacerbace onemocnění nebo pokud dojde ke značnému nebo náhlému zhoršení astmatu. V průběhu léčby přípravkem Oreto může dojít k závažným nežádoucím účinkům a exacerbaci astmatu. Pokud po počátečním podávání přípravku Oreto nedojde ke zlepšení nebo dojde ke zhoršení stavu, pacienti mají v užívání léčivého prostředku pokračovat a vyhledat lékaře, který jim sdělí, jak dále postupovat.

Jako u jiných přípravků inhalační léčby se může i po aplikaci přípravku Oreto vyskytnout paradoxní bronchospasmus s okamžitým zesílením sípání a zrychlením dechu. To je třeba okamžitě léčit rychle působícím inhalačním bronchodilatátorem. Léčbu přípravkem Oreto je třeba ihned přerušit, pacienta vyšetřit, a pokud je to nezbytné, začít s alternativní léčbou.

Přípravek Oreo se nemá používat jako první přípravek k léčbě astmatu.

Pacientům je třeba doporučit, aby měli vždy k dispozici svůj rychle působící bronchodilatační přípravek k léčbě akutních záchvatů astmatu, buď přípravek Oreo (pro pacienty používající přípravek Oreo k udržovací a úlevové terapii), nebo samostatný rychle působící bronchodilatátor (pro pacienty, kteří používají přípravek Oreo jen k udržovací terapii).

Pacientům je nutné připomenout, aby používali přípravek Oreo denně podle doporučení, i když se u nich akutně příznaky neobjevují. Uvolňovací inhalační dávky přípravku Oreo mají být užívány v reakci na příznaky astmatu, ale nejsou určeny k pravidelnému preventivnímu užívání, např. před cvičením. Pro takové použití by měl být zvážěn samostatný rychle působící bronchodilatační přípravek.

Jakmile jsou příznaky astmatu pod kontrolou, je možné zvážit postupné snižování dávky přípravku Oreo. Při tom je důležité léčbu pacienta pravidelně hodnotit. Přípravek Oreo má být užíván v nejvyšší účinné dávce (viz bod 4.2).

Při léčbě každým inhalačním kortikosteroidem se mohou objevit systémové nežádoucí účinky, zvláště pokud je užíván ve vysokých dávkách po dlouhou dobu. Tyto účinky se však po inhalační aplikaci objevují mnohem méně často než po perorálním podání kortikosteroidů. Možné nežádoucí účinky jsou: Cushingův syndrom, cushingoidní rysy, potlačení funkce nadledvin, snížení hustoty kostí, retardace růstu u dětí a dospívajících, katarakta, glaukom a zřídka řada psychických a behaviorálních účinků, včetně psychomotorické hyperaktivity, poruch spánku, úzkosti, deprese nebo agresivního chování (zvláště u dětí).

Proto je důležité, aby byl pacient sledován pravidelně a dávka užívaných inhalačních kortikosteroidů byla snížena na minimální, ještě však účinnou dávku kontrolující astma.

Farmakokinetická data s jednou dávkou (viz bod 5.2) ukázala, že použití beklometason-dipropionát/formoterolu s nástavcem AeroChamber Plus ve srovnání s užitím standardního dávkovače bez nástavce nezvyšuje celkovou systémovou expozici formoterolu a snižuje systémovou expozici beklometason-17-monopropionátu, zatímco se zvyšuje nezměněný beklometason-dipropionát, který se dostává do systémové cirkulace z plic. Protože se však celková expozice beklometason-dipropionátu a jeho aktivního metabolitu nemění, použitím beklometason-dipropionát/formoterolu s uvedeným nástavcem se riziko systémových účinků nezvyšuje.

Prodloužená doba léčby u pacientů vysokými dávkami inhalačních kortikosteroidů může vyústit ve snížení funkce nadledvin a akutní nadledvinovou krizi. Děti mladší 16 let, které užívají/inhalují vyšší než doporučené dávky beklometason-dipropionátu jsou zvláště ohroženy. Situace, které mohou případně způsobit akutní krizi nadledvin, jsou např.: trauma, chirurgický zákrok, infekce nebo jakékoliv náhlé snížení dávky. Přítomné symptomy jsou obvykle neurčité, může se jednat o anorexii, bolest břicha, úbytek na váze, únavu, bolesti hlavy, nauzeu, zvracení, hypotenzi, změněné vědomí (snížená úroveň vědomí), hypoglykémii a křeče. V průběhu stresu nebo plánovaného operačního výkonu je třeba případně zvýšit dávku systémově podávaných kortikoidů.

Při převodu pacienta na léčbu přípravkem Oreo (beklometason-dipropionát/formoterolem) je třeba zvýšené opatrnosti, zvláště je-li důvod k předpokladu, že má vzhledem k předchozímu systémovému užívání kortikoidů poruchu funkce nadledvin.

U pacientů, kteří jsou převáděni z perorální léčby na inhalační léčbu kortikoidy, může přetrvávat po značnou dobu zvýšené riziko snížené adrenální rezervy. Další rizikovou skupinou jsou pacienti, kterým byly v minulosti v urgentních případech aplikovány vysoké dávky kortikosteroidů, nebo byli po delší dobu léčeni vysokými dávkami inhalačních kortikosteroidů. Tuto možnost reziduální poruchy je třeba brát v úvahu v urgentních a plánovaných situacích, které mohou vyvolat stres, a v těchto případech je třeba zvážit odpovídající léčbu kortikoidy. Rozsah poškození nadledvin může vyžadovat před plánovanými operačními výkony radu specialisty.

Pneumonie u pacientů s CHOPN

U pacientů s CHOPN užívajících inhalační kortikosteroidy byl pozorován zvýšený výskyt pneumonie, včetně pneumonie vyžadující hospitalizaci. Existují určité důkazy o zvýšeném riziku pneumonie se zvyšující se dávkou steroidů, ale ve všech studiích to nebylo jednoznačně prokázáno. Neexistují přesvědčivé klinické důkazy o rozdílech v rámci třídy ve velikosti rizika pneumonie u jednotlivých inhalačních kortikosteroidních přípravků. Lékaři mají zůstat ostražití vůči možnému rozvoji pneumonie u pacientů s CHOPN, protože klinické příznaky těchto infekcí se překrývají s příznaky exacerbace CHOPN. Mezi rizikové faktory pneumonie u pacientů s CHOPN patří kouření, vyšší věk, nízký index tělesné hmotnosti (BMI) a těžká CHOPN.

Přípravek Oreto obsahuje 7 mg alkoholu (ethanolu) v jednom vstříku, což odpovídá 0,20 mg/kg na dávku dvou vstříků, což lze přirovnat k méně než 1 ml vína nebo piva. Takto malé množství alkoholu nemá v tomto léčivém přípravku žádné znatelné účinky.

Pacienta je třeba upozornit, že po inhalaci přípravku si má vypláchnout ústa vodou nebo si vykloukat, případně si vyčistit zuby, aby minimalizoval riziko orofaryngeální kandidové infekce.

Porucha zraku

U systémového i lokálního použití kortikosteroidů může být hlášena porucha zraku. Pokud se u pacienta objeví symptomy, jako je rozmazané vidění nebo jiné poruchy zraku, má lékař zvážit, zda pacienta neodeslat k očnímu lékaři za účelem vyšetření možných příčin, mezi které patří katarakta, glaukom nebo vzácná onemocnění, např. centrální serózní chorioretinopatie (CSC), která byla hlášena po systémovém i lokálním použití kortikosteroidů.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Farmakokinetické interakce

Beklometason-dipropionát se velmi rychle metabolizuje prostřednictvím enzymu esterázy.

Beklometason je méně závislý na metabolismu CYP3A než některé jiné kortikosteroidy, a obecně je výskyt interakcí nepravděpodobný. Možnost systémových účinků při souběžném užívání silných inhibitorů CYP3A (např. ritonaviru, kobicistatu) však nelze vyloučit, a proto je nutná zvýšená opatrnost a při používání těchto látek se doporučuje pacienta náležitě sledovat.

Farmakodynamické interakce

U pacientů s astmatem je třeba se vyhnout beta-blokátorům (včetně očních kapek). Pokud jsou přesto beta-blokátory z nezbytných důvodů podávány, účinek formoterolu se sníží nebo zruší.

Naopak současné užívání jiných beta-adrenergických léčivých přípravků může mít potenciálně aditivní účinky, a proto je třeba opatrnosti, pokud jsou současně s formoterolem předepsány teofylin nebo jiné beta-adrenergické léčivé přípravky.

Současná léčba s chinidinem, disopyramidem, prokainamidem, fenothiazinem, antihistaminiky, inhibitory monoaminoxidázy a tricyklickými antidepresivy může prodloužit QTc interval a zvýšit riziko komorových arytmií.

Navíc L-dopa, L-thyroxin, oxytocin a alkohol mohou zhoršit srdeční toleranci vůči beta2-symptomimetikům.

Současná léčba s inhibitory monoaminoxidázy, včetně látek s podobnými vlastnostmi jako je furazolidon a prokarbazin, může vést ke zvýšení krevního tlaku.

U pacientů, kteří současně dostávají narkózu halogenovanými uhlovodíky, existuje zvýšené riziko arytmií.

Současné léčení xantinovými deriváty, steroidy nebo diuretiky může potencovat možný hypokalemický účinek beta2-agonistů (viz bod 4.4.). U pacientů, kteří jsou léčeni digitalisovými glykosidy, může hypokalémie zvýšit citlivost vůči arytmiím.

Přípravek Oreto obsahuje malé množství ethanolu. U zvláště citlivých pacientů, kteří užívají disulfiram nebo metronidazol, je tedy teoretický potenciál pro vznik interakcí.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

S propellentem norfluranem (HFA-134a) nejsou ve spojení s těhotenstvím a laktací u lidí žádné zkušenosti. Nicméně studie na zvířatech sledující embryofetální vývoj a reprodukci nevykázaly žádné klinicky relevantní nežádoucí účinky HFA-134a.

Těhotenství

O použití beklometason-dipropionát/formoterolu u těhotných žen neexistují žádné relevantní klinické údaje.

Studie na zvířatech, kterým byla podána kombinace beklometason-dipropionátu a formoterolu, vykazaly po vysokých dávkách toxické působení na reprodukci (viz bod 5.3). Vzhledem k tokolytickému účinku beta2-symptomimetik je třeba zvláštní pozornost věnovat období před porodem. Formoterol se nedoporučuje v průběhu těhotenství, a zvláště na konci těhotenství nebo v průběhu porodu, pokud není k dispozici jiná (bezpečnější) léčebná alternativa.

Přípravek Oreto se v průběhu těhotenství smí použít pouze v případě, že očekávaný přínos léčby převýší možná rizika.

Kojení

Neexistují žádné relevantní klinické údaje o použití beklometason-dipropionát/formoterolu během kojení u lidí.

I když neexistuje dostatek údajů ze studií na zvířatech, je možné přepokládat, že beklometason-dipropionát se vylučuje do mateřského mléka podobně jako ostatní kortikosteroidy.

Není známo, zda formoterol u lidí přechází do mateřského mléka, byl však zjištěn v mléce laktujících zvířat.

Použití beklometason-dipropionát/formoterolu se má u kojících žen zvážit pouze v případě, že předpokládaný prospěch léčby převýší možná rizika.

Na základě posouzení prospěšnosti kojení pro dítě a prospěšnosti léčby pro matku je nutno rozhodnout, zda přerušit kojení nebo ukončit/přerušit podávání přípravku Oreto.

Fertilita

Údaje pro člověka nejsou dostupné. Studie na potkanech však ukazují, že přítomnost beklometason-dipropionátu ve vysokých dávkách v kombinaci je spojena se sníženou samičí fertilitou a embryotoxicitou (viz bod 5.3).

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Přípravek Oreto nemá žádný nebo má nepatrný vliv na schopnost řídit a obsluhovat stroje.

4.8 Nežádoucí účinky

Jelikož přípravek Oreto obsahuje beklometason-dipropionát a formoterol, očekávají se možné typy a závažnost nežádoucích účinků obou složek. Při současném podávání nebylo zjištěno, že by obě látky vzájemně zvyšovaly riziko nežádoucích účinků. Nežádoucí účinky spojené s beklometason-dipropionátem a formoterolem podávaných ve fixní kombinaci (beklometason-dipropionát/formoterol)

nebo jako samostatné látky jsou uvedeny níže podle orgánových systémů. Frekvence nežádoucích účinků je definována takto: velmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), méně časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$), vzácné ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$), velmi vzácné ($\leq 1/10\,000$) a není známo (z dostupných údajů nelze určit).

Časté a méně časté nežádoucí účinky byly odvozeny z klinických studií u pacientů s astmatem a CHOPN.

Třídy orgánových systémů	Nežádoucí účinky	Frekvence
Infekce a infestace	faryngitida, orální kandidóza, pneumonie*	časté
	chřipka, kvasinkové infekce ústní dutiny, orofaryngeální kandidóza, ezofageální kandidóza, vulvovaginální kandidóza, gastroenteritida, sinusitida, rhinitida	méně časté
Poruchy krve a lymfatického systému	granulocytopenie	méně časté
	trombocytopenie	velmi vzácné
Poruchy imunitního systému	alergická dermatitida	méně časté
	hypersenzitivní reakce, včetně erytému, edém rtů, obličeje, očí, jícnu	velmi vzácné
Endokrinní poruchy	adrenální suprese	velmi vzácné
Poruchy metabolismu a výživy	hypokalcémie, hyperglykemie	méně časté
Psychiatrické poruchy	neklid	méně časté
	psychomotorická hyperaktivita, poruchy spánku, úzkost, deprese, agrese, změny chování (především u dětí)	není známo
Poruchy nervového systému	bolest hlavy	časté
	třes, závratě	méně časté
Poruchy oka	glaukom, katarakta	velmi vzácné
	rozmazané vidění (viz také bod 4.4)	není známo
Poruchy ucha a labyrintu	otosalpingitida	méně časté
Srdeční poruchy	palpitace, prodloužení QTc intervalu, změny na EKG, tachykardie, tachyarytmie, fibrilace síní*	méně časté
	ventrikulární extrasystoly, angina pectoris	vzácné
Cévní poruchy	hyperémie, zrudnutí	méně časté
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	dysfonie	časté
	kašel, produktivní kašel, podráždění v krku, astmatická krize	méně časté
	paradoxní bronchospasmus	vzácné
	dyspnoe, exacerbace astmatu	velmi vzácné
Gastrointestinální poruchy	průjem, sucho v ústech, dyspepsie, dysfagie, palčivý pocit na rtech, nauzea, dysgeusie	méně časté
Poruchy kůže a podkožní tkáně	pruritus, vyrážka, hyperhidróza, kopřivka	méně časté
	angioedém	vzácné
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně	svalové křeče, myalgie	méně časté
	retardace růstu u dětí a dospívajících	velmi vzácné

Poruchy ledvin a močových cest	nefritida	vzácné
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	periferní edém	velmi vzácné
Vyšetření	zvýšení C-reaktivního proteinu, zvýšení počtu krevních destiček, zvýšení volných mastných kyselin, zvýšení krevního inzulínu, zvýšení ketonů v krvi, snížení hladiny kortizolu v krvi*	méně časté
	zvýšení krevního tlaku	vzácné
	snížení krevního tlaku	vzácné
	snížení kostní denzity	velmi vzácné

* Jeden související lehký případ pneumonie byl hlášen jedním pacientem léčeným fixní kombinací beklometason-dipropionátu a formoterolu 100 mikrogramů/6 mikrogramů v pivoťní klinické studii u pacientů s CHOPN. Další nežádoucí účinky pozorované u fixní kombinace beklometason-dipropionátu a formoterolu 100 mikrogramů/6 mikrogramů v klinických studiích s CHOPN byly snížení krevního kortizolu a fibrilace síní.

Tak jako při jiné inhalační léčbě se může vyskytnout paradoxní bronchospasmus (viz bod 4.4).

Typické nežádoucí reakce způsobované formoterolem jsou: hypokalémie, bolest hlavy, třes, palpitace, kašel, svalové křeče a prodloužení intervalu QTc.

Nežádoucí účinky přičítané beklometason-dipropionátu jsou: orální mykotická infekce, orální kandidóza, dysfonie, podráždění v krku.

Dysfonii a kandidóze lze předejít výplachem úst nebo kloktáním vodou nebo čištěním zubů kartáčkem po užití přípravku. Symptomatická kandidóza může být léčena lokálními antimykotiky a léčbu beklometason-dipropionát/formoterolem není třeba přerušovat.

Systémové účinky inhalačních kortikosteroidů (např. beklometason-dipropionátu) se mohou objevit zvláště tehdy, jsou-li podávány ve vysokých dávkách a po dlouhou dobu. Tyto účinky mohou zahrnovat adrenální supresi, snížení minerální denzity kostní tkáně, retardaci růstu u dětí a dospívajících, kataraktu a glaukom (viz 4.4.).

Mohou se také objevit hypersenzitivní reakce včetně vyrážky, svědění, kopřivky, erytému a edému očí, obličeje, rtů a hrdla.

Pediatrická populace

Ve 12týdenní studii u dospívajících pacientů s astmatem se bezpečnostní profil léčivého přípravku obsahujícího beklometason-dipropionát a formoterol nelišil od bezpečnostního profilu monoterapie beklometason-dipropionátem.

Pediatrická testovací formulace beklometason-dipropionátu a formoterol-fumarátu 50 mikrogramů/6 mikrogramů v jedné inhalaci podávaná astmatickým dětem ve věku 5–11 let po dobu 12 týdnů, vykazovala bezpečnostní profil podobný jednosložkovým přípravkům obsahujícím formoterol a beklometason-dipropionát uvedeným na trhu.

Stejná pediatrická formulace beklometason-dipropionátu a formoterol-fumarátu 50 mikrogramů/ 6 mikrogramů podaná astmatickým dětem ve věku 5–11 let po dobu 2 týdnů však neprokázala non-inferioritu vůči volné kombinaci monokomponent formoterolu a beklometason-dipropionátu dostupných na trhu, pokud jde o rychlost růstu dolních končetin.

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

Astmatickým pacientům bylo ve studii podáváno až 12 kumulativních inhalačních dávek beklometason-dipropionát/formoterolu 100 mikrogramů/6 mikrogramů (celkově 1200 mikrogramů beklometason-dipropionátu a 72 mikrogramů formoterolu). Tato kumulativní léčba nevedla k takovým účinkům, které by měly abnormální vliv na životní funkce a nevedla k žádným závažným nežádoucím účinkům.

Vysoké dávky formoterolu mohou vést k účinkům typickým pro beta2-adrenergní agonisty: nauzea, zvracení, bolesti hlavy, třes, somnolence, palpitace, tachykardie, ventrikulární arytmie, prodloužení intervalu QTc, metabolická acidóza, hypokalémie, hyperglykemie.

V případě předávkování formoterolem je indikována podpůrná a symptomatická léčba. Závažné případy je třeba hospitalizovat. Je možné zvážit léčbu kardioselektivními beta-adrenergními blokátory, ale velmi uvážlivě, protože mohou vyprovokovat bronchospasmus. Je třeba monitorovat sérovou hladinu draslíku.

Akutní inhalace beklometason-dipropionátu v dávkách převyšujících dávky doporučené může vést k dočasnému útlumu funkce nadledvin. To nevyžaduje akutní léčbu, protože funkce nadledvin se po několika dnech vrací k normálu, o čemž je možné se přesvědčit měřením plazmatických hladin kortizolu. U těchto pacientů je třeba s léčbou dostatečně účinnými dávkami ke kontrole astmatu pokračovat.

Chronické předávkování inhalačním beklometason-dipropionátem: riziko suprese nadledvin (viz bod 4.4.). Je třeba monitorovat rezervu nadledvin. Léčení musí pokračovat v dávkách dostatečných pro léčbu astmatu.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Léčiva k terapii onemocnění spojených s obstrukcí dýchacích cest; inhalační sympatomimetika

ATC kód: R03 AK08

Mechanismus účinku a farmakodynamické účinky

Přípravek Oreto obsahuje beklometason-dipropionát a formoterol. Obě léčivé látky mají odlišný mechanismus účinku. Stejně jako ostatní kombinace inhalačních kortikosteroidů a beta2-agonistů vykazují aditivní efekt na snížení exacerbace astmatu.

Beklometason-dipropionát

Beklometason-dipropionát má v případě inhalačního podání jako glukokortikoid protizánětlivý účinek v plicích, což způsobuje snížení symptomů a exacerbace astmatu a přitom má méně nežádoucích účinků než kortikoid podávaný systémově.

Formoterol

Formoterol je selektivní beta2-adrenergní agonista, který vyvolává relaxaci hladkého svalstva průdušek u pacientů s reverzibilními obstrukčními chorobami dýchacích cest. Bronchodilatační účinek nastupuje rychle, během 1–3 minut po inhalaci, a trvá 12 hodin po jednorázové dávce.

ASTMA

Klinická účinnost a bezpečnost beklometason-dipropionát/formoterolu

V klinických studiích u dospělých zlepšuje přidání formoterolu k beklometason-dipropionátu symptomy astmatu a funkci plic a snižuje exacerbaci astmatu.

Ve 24týdenní studii byl účinek beklometason-dipropionát/formoterolu 100 mikrogramů/6 mikrogramů HFA přinejmenším stejný jako podání formoterolu a beklometason-dipropionátu odděleně a měl lepší účinky než beklometason-dipropionát samotný.

Klinická účinnost beklometason-dipropionát/formoterolu – udržovací a úlevová terapie

Ve 48týdenní studii s paralelními skupinami na 1 701 pacientech s astmatem se u dospělých pacientů s nekontrolovaným astmatem střední až vysoké intenzity srovnávala účinnost fixní kombinace beklometason-dipropionátu a formoterolu v udržovací (1 vdech dvakrát denně) a úlevové léčbě (až 8 vdechů denně) s fixní kombinací beklometason-dipropionátu a formoterolu podávané jako udržovací léčba (1 vdech dvakrát denně) se salbutamolem podle potřeby. Výsledky prokazují, že fixní kombinace beklometason-dipropionátu a formoterolu používaná jako udržovací a úlevová léčba významně prodloužila dobu do první závažné exacerbace (*) ve srovnání s fixní kombinací beklometason-dipropionátu a formoterolu používanou jako udržovací léčba se salbutamolem dle potřeby ($p < 0,001$ v populaci ITT [zamýšlená léčba] i PP [podle protokolu]). Frekvence závažných exacerbací astmatu na pacienta/rok byla ve skupině udržovací a úlevové léčby významně nižší ve srovnání se skupinou salbutamolu: 0,1476 resp. 0,2239 (statisticky významné snížení: $p < 0,001$). Pacienti ve skupině udržovací a úlevové léčby fixní kombinací beklometason-dipropionátu a formoterolu dosáhli klinicky významného zlepšení kontroly astmatu. Průměrný počet inhalací úlevové medikace denně a poměr pacientů používajících úlevovou medikaci se v obou skupinách snížil podobně.

V jiné klinické studii poskytla jednorázová dávka fixní kombinace beklometason-dipropionátu a formoterolu 100 mikrogramů /6 mikrogramů rychlý bronchodilatační účinek a rychlou úlevu od příznaků dušnosti podobně jako salbutamol 200 mikrogramů v jedné dávce u astmatických pacientů při použití metacholinového testu k vyvolání bronchokonstrikce.

Pediatrická populace

Ve 12týdenní studii u dospívajících pacientů s astmatem nebyl beklometason-dipropionát/formoterol 100 mikrogramů/6 mikrogramů lepší než monoterapie beklometason-dipropionátem, ani pokud jde o parametry plicní funkce (primární proměnná: změna oproti výchozí hodnotě v ranní PEF před podáním dávky), o sekundární proměnné týkající se účinnosti, ani o klinické výsledky.

Bronchodilatační účinek jednorázové dávky beklometason-dipropionát/formoterolu pediatrické testovací formulace beklometason-dipropionátu a formoterol-fumarátu 50 mikrogramů/6 mikrogramů v jedné inhalaci, podávané s AeroChamber Plus astmatickým dětem ve věku 5 až 11 let, byl hodnocen ve srovnání s volnou kombinací obchodovaného beklometason-dipropionátu a formoterol-fumarátu. Non-inferiorita beklometason-dipropionát/formoterolu 50 mikrogramů/6 mikrogramů v porovnání s volnou kombinací byla prokázána z hlediska průměrného FEV₁ vyhodnoceného za 12 hodin po ranním podání, protože dolní mez spolehlivosti 95% CI upraveného průměrného rozdílu byla - 0,047 l, větší než předem stanovený limit non-inferiority - 0,1 l.

Pediatrická formulace beklometason-dipropionát/formoterol 50 mikrogramů/6 mikrogramů v jedné inhalaci podávaná pomocí nástavce AeroChamber Plus astmatickým dětem ve věku 5 až 11 let po dobu 12 týdnů, neprokázala superioritu oproti monoterapii beklometason-dipropionátem a nevykazovala non-inferioritu oproti volné kombinaci beklometason-dipropionátu a formoterol-

fumarátu z hlediska parametru plicní funkce (primární proměnná: změna ranní FEV₁ před podáním dávky).

CHOPN

Ve dvou 48týdenních studiích u pacientů s těžkou CHOPN (30 % < FEV₁ % < 50 %) byly hodnoceny účinky na plicní funkci a frekvenci exacerbace (definované podáváním steroidů a/nebo podáváním antibiotik a/nebo hospitalizací).

Jedna pivotalní studie prokázala významné zlepšení funkce plic (primární cílový parametr změna FEV₁ před podáním dávky) ve srovnání s formoterolem po 12 týdnech léčby (přizpůsobený průměrný rozdíl mezi fixní kombinací beklometason-dipropionát/formoterolem a formoterolem: 69 ml), stejně jako při každé klinické návštěvě po celou dobu léčby (48 týdnů). Studie u celkem 1199 pacientů s těžkou CHOPN prokázala, že průměrný počet exacerbací na pacienta/rok (frekvence exacerbace, ko-primární cílový parametr) byl statisticky významně snížen u léčby fixní kombinací beklometason-dipropionát/formoterol ve srovnání s léčbou formoterolem (přizpůsobená průměrná hodnota 0,80 ve srovnání s 1,12 ve skupině s formoterolem, přizpůsobený poměr 0,72, $p < 0,001$) po dobu 48 týdnů. Kromě toho beklometason-dipropionát/formoterol ve srovnání s formoterolem statisticky významně prodlužuje čas do první exacerbace. Superiorita beklometason-dipropionát/formoterolu proti formoterolu byla také potvrzena, pokud jde o frekvenci exacerbací v podskupinách pacientů užívajících nebo neužívajících tiotropium bromid (kolem 50% v každé léčebné skupině) jako souběžné medikace.

Další randomizovaná pivotalní studie, v které bylo 718 pacientů zařazeno do tří paralelních skupin, potvrdila superioritu přípravku obsahujícího beklometason-dipropionát/formoterol proti léčbě formoterolem, pokud jde o změny FEV₁ před podáním dávky na konci léčby (48 týdnů) a ve stejných parametrech prokázala non-inferioritu fixní kombinace beklometason-dipropionát/formoterolu ve srovnání s fixní kombinací dávky budesonid/formoterol.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Systémová expozice obou léčivých látek beklometason-dipropionátu a formoterolu ve fixní kombinaci byla porovnávána s podáním jednotlivých složek samostatně.

Ve farmakokinetické studii provedené na zdravých dobrovolnících léčených jednou dávkou fixní kombinace beklometason-dipropionátu a formoterolu (4 odměřené dávky po 100 mikrogramech/6 mikrogramech) nebo jedna dávka beklometason-dipropionátu CFC (4 odměřené dávky obsahující 250 mikrogramů) a formoterolu HFA (4 odměřené dávky obsahující 6 mikrogramů), byly AUC hlavního metabolitu (beklometason-17-monopropionátu) a jeho maximální plazmatické koncentrace o 35 % resp. 19 % nižší u fixní kombinace než u přípravku obsahujícího beklometason-dipropionát CFC neobsahující velmi malé částice. Naopak absorpce byla rychlejší (0,5 proti 2 hod) u fixní kombinace ve srovnání s beklometason-dipropionátem CFC samotným neobsahujícím velmi malé částice.

V případě formoterolu byla maximální plazmatická koncentrace podobná po podání fixní nebo nepřipravené kombinace a systémová expozice byla mírně vyšší po podání fixní kombinace než po podání nepřipravené kombinace.

Farmakokinetická ani farmakodynamická (systémová) interakce mezi beklometason-dipropionátem a formoterolem nebyla prokázána.

Použití nástavce AeroChamber Plus zvyšuje plicní dostupnost aktivního metabolitu beklometason-dipropionátu – beklometason-17-monopropionátu o 41 %, formoterolu o 45 %, ve srovnání s použitím standardního nástavce ve studii na zdravých dobrovolnících. Celková systémová expozice pro formoterol nebyla změněna, pro beklometason-17-monopropionát byla snížena o 10 % a pro nezměněný beklometason-dipropionát byla zvýšená.

Studie plicní depozice provedená u stabilizovaných pacientů s CHOPN, zdravých dobrovolníků a pacientů s astmatem, ukázala, že u pacientů s CHOPN je do plic deponováno průměrně 33 % nominální dávky ve srovnání s 34 % u zdravých jedinců a 31 % u pacientů s astmatem. V průběhu 24 hodin po inhalaci byly plazmatické expozice beklometason-17-monopropionátu a formoterolu ve všech třech skupinách srovnatelné. Celková expozice beklometason-dipropionátu byla vyšší u pacientů s CHOPN ve srovnání s expozicí u astmatických pacientů a zdravých dobrovolníků.

Pediatrická populace

Beklometason-dipropionát/formoterol nebyly bioekvivalentní s volnou kombinací extra jemného beklometason-dipropionátu a formoterolu, pokud byl podáván dospívajícím s astmatem ve věku 12 až 17 let ve farmakokinetické studii s jednorázovou dávkou (4 aplikace 100 mikrogramů/6 mikrogramů). Tento výsledek byl nezávislý na tom, zda byl použit nástavec (AeroChamber Plus) nebo ne.

Pokud nebyl nástavec použit, dostupné údaje ukazují na nižší maximální plazmatickou koncentraci inhalované kortikoidní složky z beklometason-dipropionátu/formoterolu ve srovnání s volnou kombinací (bodový odhad poměrů upravených geometrických průměrů pro $C_{\max}$ beklometason-17-monopropionátu [B17MP] 84,38 %, 90% CI 70,22; 101,38).

Při použití beklometason-dipropionátu/formoterol-fumarátu s nástavcem byla maximální plazmatická koncentrace formoterolu zvýšena o asi 68 % ve srovnání s volnou kombinací (bodový odhad poměrů upravených geometrických průměrů pro $C_{\max}$ 168,41, 90% CI 138,2; 205,2). Klinický význam těchto rozdílů v případě chronického použití není znám.

Celková systémová expozice formoterolu (AUC_{0-t}) byla ekvivalentní expozici volné kombinace, bez ohledu na to, zda byl nástavec použit nebo ne. U beklometason-17-monopropionátu byla ekvivalence prokázána pouze tehdy, když nebyl použit nástavec, zatímco 90% CI AUC_{0-t} byl mírně mimo interval ekvivalence, když byl použit nástavec (bodový odhad poměrů upravených geometrických průměrů 89,63 %, CI 79,93; 100,50).

Beklometason-dipropionát/formoterol použitý bez nástavce způsobil u dospívajících nižší celkovou systémovou expozici beklometason-17-monopropionátu nebo ekvivalentní expozici formoterolu (AUC_{0-t}) ve srovnání s expozicí pozorovanou u dospělých. Kromě toho byly průměrné maximální plazmatické koncentrace ($C_{\max}$) u obou látek nižší u dospívajících než u dospělých.

Ve farmakokinetické studii s jednorázovou dávkou nebyl beklometason-dipropionát/formoterol u pediatrické testovací formulace 50 mikrogramů/6 mikrogramů v jedné inhalaci podávané s AeroChamber Plus bioekvivalentní s volnou kombinací beklometason-dipropionátu a formoterolu podávaného astmatickým dětem ve věku 5 až 11 let. Výsledky studie naznačují nižší AUC_{0-t} a maximální plazmatickou koncentraci inhalované kortikoidní složky z beklometason-dipropionátu/formoterolu 50 mikrogramů/6 mikrogramů ve srovnání s volnou kombinací (bodový odhad poměrů upravených geometrických průměrů pro beklometason-17-monopropionát AUC_{0-t} : 81 %, 90% CI 69,7; 94,8; $C_{\max}$: 82 %, 90% CI 70,1; 94,7). Celková systémová expozice formoterolu (AUC_{0-t}) byla rovnocenná expozici volné kombinace, zatímco $C_{\max}$ byla mírně nižší pro beklometason-dipropionát/formoterol 50 mikrogramů/6 mikrogramů ve srovnání s volnou kombinací (bodový odhad poměrů upravených geometrických průměrů 92 %, 90% CI 78; 108).

Beklometason-dipropionát

Beklometason-dipropionát je proléčivo se slabou vazbou na glukokortikoidní receptor, který se hydrolyzuje enzymem esterázou na aktivní metabolit beklometason-17-monopropionát, který vykazuje účinnější protizánětlivé působení ve srovnání s proléčivem beklometason-dipropionátem.

Absorpce, distribuce a biotransformace

Inhalačně podaný beklometason-dipropionát se rychle absorbuje plicemi; před vstřebáním probíhá intenzivní konverze beklometason-dipropionátu na aktivní metabolit beklometason-17-monopropionát

díky enzymu esteráze, který se nachází ve většině tkání. Systémová dostupnost aktivního metabolitu pochází z plic (36 %) a z absorpce z GIT ze spolkyané dávky. Biologická dostupnost spolknutého beklometason-dipropionátu je zanedbatelná, avšak 41 % látky se vstřebává jako aktivní metabolit díky presystémové přeměně na beklometason-17-monopropionát.

Se zvyšující se dávkou dochází k přibližně lineárnímu vzestupu systémové expozice.

Absolutní biologická dostupnost po inhalaci je přibližně 2 % pro nezměněný beklometason-dipropionát a 62 % pro beklometason-17-monopropionát.

Po intravenózním podání je eliminace beklometason-dipropionátu a jeho aktivního metabolitu charakterizována vysokou plazmatickou clearance (150 a 120 l/h), s malým distribučním objemem v ustáleném stavu pro beklometason-dipropionát (20 l) a větší tkáňovou distribucí pro jeho aktivní metabolit (424 l).

Vazba na bílkoviny v séru je středně vysoká.

Eliminace

Hlavní cesta eliminace beklometason-dipropionátu je stolicí, především ve formě polárních metabolitů. Renální exkrece beklometason-dipropionátu a jeho metabolitů je zanedbatelná. Terminální eliminační poločas je 0,5 h pro beklometason-dipropionát a 2,7 h pro beklometason-17-monopropionát.

Zvláštní populace

Farmakokinetika beklometason-dipropionátu nebyla studována u pacientů s poruchou funkce ledvin nebo jater; avšak vzhledem k tomu, že beklometason-dipropionát prochází rychlou metabolizací díky esterázám obsaženým ve střevní tekutině, séru, plicích a játrech, za vzniku více polárních látek beklometason-21-monopropionát, beklometason-17-monopropionát a beklometason, nelze očekávat, že zhoršení jaterních funkcí by mělo vliv na farmakokinetiku a bezpečnost beklometason-dipropionátu.

Vzhledem k tomu, že beklometason-dipropionát a jeho metabolity nebyly v moči zjištěny, nepředpokládá se zvýšení systémové expozice u pacientů s poruchou funkce ledvin.

Formoterol

Absorpce a distribuce

Po inhalaci se formoterol vstřebává jak z plic, tak z gastrointestinálního traktu. Podíl inhalované dávky, který je po inhalaci spolknut po podání pomocí inhalátoru (MDI) může kolísat mezi 60 % a 90 %. Nejméně 65 % podílu, který je spolknut, se vstřebá z gastrointestinálního traktu. Nejvyšší koncentrace nezměněné látky v plazmě je dosaženo za 30 minut až za 1 hodinu po perorálním podání. Na plazmatické proteiny se váže 61 až 64 % a 34 % se váže na albumin. Při terapeutickém dávkování nejsou vazebná místa satureována. Eliminační poločas po perorálním podání byl určen na 2 až 3 hodiny. Absorpce formoterolu po inhalaci dávek od 12 do 96 mikrogramů formoterol-fumarátu je lineární.

Biotransformace

Formoterol je široce metabolizován a primárně se metabolizuje přímou konjugací na fenolovou hydroxylovou skupinu. Konjugace s kyselinou glukuronidovou je neaktivní. Druhá hlavní cesta biotransformace je O-demethylace na fenolovou 2-hydroxylovou skupinu s následnou konjugací. O-demethylace formoterolu je katalyzována za pomoci řady izoenzymů cytochromu P450 – CYP2D6, CYP2C19 a CYP2C9. Zdá se, že hlavním místem metabolizace jsou játra. Formoterol v terapeuticky relevantních koncentracích neinhibuje CYP450.

Eliminace

Kumulativní exkrece formoterolu močí se po jednorázovém inhalačním podání zvyšuje z práškového inhalátoru lineárně v rozmezí dávek 12–96 mikrogramů. Průměrně je vyloučeno 8 % podané dávky jako nezměněný formoterol a 25 % jako celkový formoterol. Na základě plazmatické koncentrace měřené po inhalaci jednotlivé dávky 120 mikrogramů 12 zdravým dobrovolníkům byl určen terminální eliminační poločas na 10 hodin. (R,R)- a (S,S)-enantiomery představují kolem 40 % a 60 % nezměněné látky vylučované do moče v daném pořadí. Relativní podíl těchto dvou enantiomerů zůstává ve studovaném rozmezí dávek konstantní a akumulace jednoho enantiomeru nad druhým po opakovaných dávkách nebyla zjištěna.

Po podání perorální dávky (od 40 do 80 mikrogramů) bylo u zdravých dobrovolníků v moči zjištěno 6–10 % nezměněné látky a 8 % látky ve formě glukuronidu.

Celkově 67 % perorálně podané dávky formoterolu je vylučováno do moče (hlavně jako metabolity) a zbytek je vylučován stolicí. Renální clearance formoterolu je 150 ml/min.

Zvláštní populace

Porucha funkce jater/ledvin

Farmakokinetika formoterolu nebyla studována u pacientů s poruchou funkce jater nebo ledvin, nicméně vzhledem k tomu, že formoterol se primárně vylučuje pomocí jaterního metabolismu, lze u pacientů s těžkou jaterní cirhózou očekávat zvýšenou expozici formoterolem.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

V toxikologických studiích s beklometason-dipropionátem a formoterolem na zvířatech bylo zjištěno, že předávkování oběma léčivými látkami podávanými v kombinaci nebo samostatně, vyvolává účinky, které souvisí s velmi výraznými farmakologickými efekty. Souvisí s imunosupresivní aktivitou beklometason-dipropionátu a známými kardiovaskulárními účinky formoterolu, zvláště patrnými u psů. Po podání kombinace nebylo pozorováno zvýšení toxicity ani žádné další neočekávané účinky.

Reprodukční toxicita u potkanů ukázala efekt závislý na dávce. Podání kombinace látek bylo spojeno se sníženou fertilitou u samic a embryonální toxicitou. Je známo, že vysoké dávky kortikoidů březím samicím způsobují abnormality vývoje plodu, včetně rozštěpu patra a retardace intrauterinního vývoje, a je pravděpodobné, že účinky pozorované u kombinace beklometason-dipropionát/formoterol jsou způsobeny beklometason-dipropionátem. Tyto účinky byly pozorovány pouze pokud byly vysoké hladiny aktivního metabolitu beklometason-17-monopropionátu (200krát vyšší, než jsou očekávané hladiny v plazmě u lidských pacientů). Kromě toho bylo zaznamenáno u zvířat zvýšené trvání gestace a porodu, což je účinek, který lze přičíst známému tokolytickému působení beta2-sympatomimetik.

Tyto účinky byly zaznamenány u samic u plazmatických hladin formoterolu, které byly nižší, než hladiny očekávané u pacientů léčených fixní kombinací beklometason-dipropionátu a formoterolu.

Studie genotoxicity provedené s kombinací beklometason-dipropionátu a formoterolu neprokázaly mutagenní potenciál této kombinace. Nebyly provedeny studie karcinogenity s touto kombinací. Avšak data na zvířatech získaná ze studií s oběma látkami podanými samostatně nenaznačují žádné potenciální riziko karcinogenity u lidí.

Preklinická data pro bezfreonový propelent norfluran (HFA-134a) neukazují žádné riziko pro lidi. Tato data byla získána na základě konvenčních studií farmakologické bezpečnosti, toxicity po opakovaných dávkách, genotoxicity, karcinogenity a reprodukční toxicity.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

norfluran (HFA-134a)
bezvodý ethanol
roztok kyseliny chlorovodíkové 1 mol/l

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3. Doba použitelnosti

21 měsíců

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Jednotlivé balení o obsahu 120 dávek nebo 180 dávek.

Před výdejem pacientovi:

Uchovávejte v chladničce (2–8 °C) maximálně 18 měsíců.

Po vydání pacientovi:

Uchovávejte při teplotě do 25 °C maximálně 3 měsíce.

Dvojité nebo trojité balení o obsahu 120 dávek nebo 180 dávek:

Před prvním použitím: Uchovávejte v chladničce (2–8 °C).

Po prvním použití: Uchovávejte při teplotě do 25 °C maximálně 3 měsíce.

Varování: Nádobka obsahuje roztok pod tlakem. Nevystavujte teplotám vyšším než 50 °C.
Nepropichujte nádobku.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Inhalační roztok je v tlakovém hliníkovém obalu uzavřeném odměrným ventilem, zasazeném do bílého polypropylenového plastového dávkovače s počítadlem dávek (balení o obsahu 120 dávek) / s indikátorem dávek (balení o obsahu 180 dávek) a náustkem opatřeným růžovým ochranným krytem.

Jedno balení obsahuje:

1 tlaková nádobka (o obsahu 120 dávek) nebo
2 tlakové nádobky (každá o obsahu 120 dávek)
3 tlakové nádobky (každá o obsahu 120 dávek)

1 tlaková nádobka (o obsahu 180 dávek) nebo
3 tlakové nádobky (každá o obsahu 180 dávek)

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Jedno balení obsahující jeden inhalátor po 120 dávkách nebo 180 dávkách.

Pro lékárníky

Na samolepicí štítek obsažený v balení napište datum výdeje přípravku pacientovi a štítek nalepte na inhalátor. Ujistěte se, že mezi datem výdeje a datem použitelnosti vytištěným na obalu jsou alespoň

3 měsíce.

Dvojité nebo trojité balení obsahující dva nebo tři inhalátory po 120 dávkách nebo 180 dávkách:

Pokaždé, když začnete používat inhalátor, запиšte datum prvního použití na štítek, který je součástí balení, a štítek nalepte na použitý inhalátor. Inhalátor nesmí být užíván po době delší než 3 měsíce od prvního použití. Nikdy jej nepoužívejte po uplynutí doby použitelnosti, která je stanovena na krabičce a štítku za „EXP“.

Likvidace

Nepoužité léčivo nebo jeho odpad má být zlikvidován v souladu s lokálním požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

STADA Arzneimittel AG
Stadastrasse 2-18
61118 Bad Vilbel
Německo

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

14/341/22-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace:

21. 1. 2025

10. DATUM REVIZE TEXTU

21. 1. 2025