

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

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

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna jednotlivá odměřená dávka (z ventilu) obsahuje:

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

Pomocná látka se známým účinkem

Přípravek Forobex obsahuje malé množství ethanolu (alkoholu), 7 mg v jednom vstříku, což odpovídá 0,20 mg/kg na dávku o dvou vstřících.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Roztok k inhalaci v tlakovém obalu.

Bezbarvý roztok.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Astma

Přípravek Forobex je indikován pro pravidelnou udržovací léčbu astmatu, kde je vhodná kombinace léků (inhalačního kortikosteroidu a β 2-agonisty s dlouhodobým účinkem):

- u pacientů, kde léčba inhalačními kortikosteroidy a β 2-agonisty s rychlým účinkem podle potřeby nedosáhla dostatečné kontroly astmatu nebo
- u pacientů, kteří jsou již adekvátně léčeni inhalačními kortikosteroidy a β 2-agonisty s dlouhodobým účinkem.

Chronická obstrukční plicní nemoc (CHOPN)

Symptomatická léčba pacientů s těžkou CHOPN (FEV1 <50% předpokládané normální hodnoty) a anamnézou opakovaných exacerbací, kteří mají signifikantní symptomy navzdory pravidelné léčbě dlouhodobě působícími bronchodilatancií.

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Astma

Přípravek Forobex není určen pro počáteční léčbu astmatu. Dávkování komponent přípravku Forobex je individuální a musí být přizpůsobeno závažnosti onemocnění. To je třeba zvážit nejen při začátku léčby kombinovanými přípravky, ale také při úpravě dávky. Pokud pacientův stav vyžaduje jinou

kombinaci dávek, než je dostupná v kombinovaném inhalátoru, je třeba předepsat požadované dávky β_2 -agonistů a/nebo kortikosteroidů v samostatných inhalátorech.

Beklometason-dipropionát v přípravku Forobex je charakterizován distribucí (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 Forobex je ekvivalentní 250 mikrogramů beklometason-dipropionátu v přípravcích, které takto malé částice neobsahují). Proto celková denní dávka beklometason-dipropionátu v přípravku Forobex má být nižší, než je celková denní dávka beklometason-dipropionátu v přípravcích neobsahujících velmi malé částice.

To je třeba vzít v úvahu, pokud převádíme pacienta z přípravku obsahujícího beklometason-dipropionát, který není obsažen ve velmi malých částicích na přípravek Forobex: dávka beklometason-dipropionátu musí být nižší a bude třeba ji individuálně přizpůsobit potřebám pacienta.

Existují dva léčebné postupy:

A. Udržovací léčba: Přípravek Forobex se užívá jako pravidelná léčba se samostatným rychle účinkujícím bronchodilatátorem, používaným dle aktuálních potřeb.

B. Udržovací léčba a úlevová léčba: Přípravek Forobex se užívá jako pravidelná udržovací léčba a úlevová léčba dle potřeby na příznaky astmatu.

A. Udržovací léčba

Pacientům je potřebné zdůraznit, že je třeba vždy mít k dispozici samostatný rychle účinkující bronchodilatátor pro potřeby případného akutního podání.

Doporučené dávkování pro dospělé ve věku 18 let a více:

Jeden nebo dva vdechy dvakrát denně.

Maximální denní dávka jsou 4 vdechy.

B. Udržovací a úlevová léčba

Pacienti užívají denní udržovací dávku přípravku Forobex a kromě toho užívají přípravek Forobex dle potřeb k léčbě příznaků astmatu. Pacientům je potřebné zdůraznit, že je třeba vždy mít přípravek Forobex k dispozici pro akutní použití.

Udržovací a úlevovou léčbu přípravkem Forobex je zvláště vhodné zvážit u pacientů s následujícími stavy:

- ne zcela kontrolované astma a potřeba úlevové léčby
- exacerbace astmatu v minulosti vyžadující léčebnou intervenci

U pacientů často užívajících vysoký počet vdechů přípravku Forobex dle potřeby je nutné pečlivé sledování nežádoucích účinků souvisejících s dávkou.

Doporučené dávkování pro dospělé ve věku 18 let a více:

Doporučená udržovací dávka je 1 vdech dvakrát denně (jeden vdech ráno a jeden vdech večer).

Při zhoršení mají pacienti inhalovat další 1 vdech dle potřeby. Pokud symptomy přetrvávají i po několika minutách po podání, je třeba inhalovat další vdech.

Maximálně lze inhalovat 8 vdechů denně.

Pacienti, kteří užívají přípravek jako úlevový lék v průběhu dne často, mají být poučeni, že v tomto případě je nutné, aby vyhledali ošetřujícího lékaře. Lékař má zhodnotit stávající léčbu astmatu a znovu nastavit udržovací léčbu.

Doporučená dávka pro děti a dospívající mladší 18 let:

Bezpečnost a účinnost beklometason-dipropionátu a dihydrátu formoterol-fumarátu u dětí a dospívajících do 18 let nebyla stanovena. Dostupná data o používání beklometason-dipropionátu a dihydrátu formoterol-fumarátu u dětí ve věku od 5 do 11 let a u dospívajících ve věku od 12 do 17 let jsou popsána v bodech 4.8, 5.1, a 5.2, ale nelze doporučit žádné dávkování.

Pacienti musí být pravidelně sledováni lékařem tak, aby dávka přípravku Forobex zůstávala optimální a lze ji měnit pouze na doporučení lékaře. Dávku je třeba upravit tak, aby byla co nejnižší a zároveň byla dostatečně účinná ke kontrole příznaků. V okamžiku, kdy je zjištěná nejnižší ještě účinná dávka, mělo by se zkusit, zda je možné léčit pouze samotným kortikosteroidem.

Pacienty je třeba upozornit, že musí přípravek Forobex užívat pravidelně každý den, i když právě nemají příznaky onemocnění.

CHOPN

Doporučené dávky pro dospělé ve věku 18 let a výše:

Dva vdechy dvakrát denně.

Zvláštní skupiny

Starším pacientům není třeba upravovat dávkování.

Nejsou k dispozici žádné údaje o použití beklometasonu/formoterolu u pacientů s poruchou funkce jater nebo ledvin (viz bod 5.2).

Způsob podání

Přípravek Forobex je určen k inhalačnímu podání.

Aby bylo zajištěno správné podání léku, musí lékař nebo jiný zdravotnický pracovník pacientovi ukázat, jak správně používat inhalátor. Správné použití tlakového inhalátoru s odměřenou dávkou je nezbytné pro úspěšnou léčbu.

Pacienta je třeba upozornit, aby si pozorně přečetl příbalovou informaci a dodržoval pokyny k použití uvedené v příbalové informaci.

Přípravek Forobex je opatřen počítadlem na zadní straně dávkovače, které ukazuje, kolik dávek ještě zbývá. Pokaždé, když pacient stiskne nádobku u přípravku Forobex s počátečními 120 dávkami, uvolní se jedna dávka a počítadlo ji vždy odečte. U přípravku se 180 dávkami dojde po jednom stisku k mírné rotaci a zbývající počet dávek se mění v intervalu po 20. Je třeba upozornit pacienty, aby zabránili pádu inhalátoru. Pád může způsobit, že počítadlo odečte dávky.

Kontrola inhalátoru

Před prvním použitím inhalátoru, nebo pokud nebyl inhalátor používán déle než 14 dní, je třeba, aby pacient ověřil jeho správné fungování uvolněním jedné inhalační dávky do vzduchu. Po první kontrole inhalátoru má počítadlo ukazovat 120 nebo 180.

Použití inhalátoru

Pokud byl inhalátor vystaven silnému chladu, pacienti ho mají před použitím několik minut zahřívát rukama. Nikdy ho nesmí zahřívát umělými prostředky.

Pokud je to možné, mají pacienti při inhalaci z inhalátoru stát nebo sedět ve vzpřímené poloze.

1. Pacienti mají sejmout ochranný kryt z náustku a přesvědčit se, že náustek je čistý, bez prachu a nečistot nebo jiných cizích předmětů.
2. Pacienti mají vydechnout co nejpomaleji a nejhlouběji, jak je možné.
3. Pacienti mají držet nádobku svisle dnem vzhůru a vložit náustek do úst a pevně ho sevřít mezi rty bez kousání do náustku.

4. Zároveň se mají pacienti pomalu a hluboce nadechnout ústy, na počátku nádechu mají stisknout horní část inhalátoru, čímž uvolní jednu dávku.
5. Pacienti mají zadržet co nejdéle dech a nakonec vyndat inhalátor z úst a pomalu vydechnout. Pacienti nemají vydechovat do inhalátoru.

Mají-li pacienti užít ještě jeden vstřík, mají držet inhalátor ve svislé poloze a 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 mají pacienti uzavřít inhalátor ochranným krytem a zkontrolovat počítadlo dávek. Pacienty je třeba poučit, aby si pořídili nový inhalátor, když počítadlo dávek nebo ukazatel dávek zobrazuje číslo 20. Pokud počítadlo ukazuje 0, musí přestat inhalátor používat, protože v nádobce již není 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.

Pacienti s nedostatečnou silou v rukách mohou inhalátor držet oběma rukama tak, že položí oba ukazováčky na horní část inhalátoru a oba palce na jeho spodní část.

Po inhalaci si pacienti mají vypláchnout ústa vodou nebo si vykloktat, případně si vyčistit zuby kartáčkem (viz bod 4.4.).

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

Čištění

Pacienti mají být upozorněni, aby si v příbalové informaci pozorně přečetli instrukci, jak správně inhalátor čistit. Při pravidelném čištění inhalátoru mají pacienti odstranit kryt z náustku a oťřít vnitřní a vnější část náustku suchou látkou. Tlaková nádobka se nemá vyjmát 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 užít nástavec AeroChamber Plus. Lékař, lékárník nebo zdravotní sestra mají pacientům poradit, jak správně používat a starat se o inhalátor a nástavec a také zkontrolovat správnou techniku použití, aby došlo k vdechnutí optimálního množství přípravku do plic.

Vdechnutí optimálního množství přípravku do plic dosáhnou pacienti s použitím nástavce AeroChamber Plus tak, že jednou pomalu a hluboce nadechnou přes nástavec bez jakékoli prodlevy mezi uvolněním dávky a inhalací.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na beklometason-dipropionát, dihydrát formoterol-fumarátu nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Přípravek Forobex je třeba používat s opatrností (to může zahrnovat monitorování) u pacientů se srdečními arytmiemi, zvláště AV (atrioventrikulárním) blokem 3. stupně a s tachyarytmiemi (zrychlený a/nebo nepravidelný srdeční rytmus), idiopatickou subvalvulární stenózou aorty, hypertrofickou obstrukční kardiomyopatií, vážnými srdečními onemocněními, zvláště akutní infarktem myokardu (IM), ischemickou chorobou srdeční, městnavým srdečním selháním, okluzivními vaskulárními onemocněními, zvláště aterosklerózou, arteriální hypertenzí a aneurysmatem.

Zvláštní opatrnost je třeba také u pacientů se známým prodloužením QTc intervalu nebo s podezřením na prodloužený QTc interval, ať už kongenitálním nebo léky indukovaným (QTc větší než 0,44 s). Samotný formoterol může indukovat prodloužení QTc intervalu.

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

Při léčbě β_2 -agonisty může dojít k závažné hypokalemii. Zvláštní pozornosti je třeba u závažného astmatu, protože hypokalemie může být potencionovaná hypoxií. Hypokalemie může být také potencionována doprovodnou léčbou s jinými léky, které mohou indukovat hypokalemii, jako jsou xantinové deriváty, steroidy a diuretika (viz bod 4.5). Opatrnosti je třeba u nestabilního astmatu, pokud je použit větší počet dávek „záchranných“ dávek bronchodilatátorů. Za takových okolností se doporučuje monitorovat hladinu draslíku.

Inhalace formoterolu mohou způsobovat zvýšení hladiny glukózy v krvi. Proto má být tento parametr u diabetiků pečlivě monitorován.

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

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

Doporučuje se, aby léčba přípravkem Forobex nebyla ukončena náhle.

Pokud se pacientům zdá léčba neúčinná, je třeba, aby vyhledali lékaře. Zvýšené používání záchranných dávek bronchodilatátorů naznačuje zhoršení základního onemocnění a vyžaduje přehodnocení léčby astmatu. Náhlé a progresivní zhoršení kontroly astmatických obtíží nebo CHOPN je potenciálně životu nebezpečné a pacient musí být urgentně lékařsky vyšetřen. V případě podezření na infekci, je třeba zvážit zvýšení dávek kortikosteroidů (inhalačních nebo perorálních) nebo léčbu antibiotiky.

Léčbu přípravkem Forobex není možné začít v průběhu exacerbace onemocnění nebo pokud dojde ke značnému nebo náhlému zhoršení astmatu. V průběhu léčby přípravkem Forobex může dojít k závažným nežádoucím účinkům a exacerbaci astmatu.

Pokud po počátečním podávání přípravku Forobex nedojde ke zlepšení nebo dojde ke zhoršení stavu, pacienti mají lék dále užívat a mají vyhledat lékaře, který jim sdělí, jak dále postupovat.

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

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

Pacientům je třeba doporučit, aby měli vždy k dispozici svůj rychle účinkující bronchodilatátor k léčbě akutních záchvatů astmatu, a to buď přípravek Forobex (pacienti používající přípravek Forobex jako udržovací a úlevovou léčbu), nebo samostatný rychle účinkující bronchodilatátor (pacienti používající přípravek Forobex pouze jako udržovací léčbu).

Pacientům je nutné připomenout, aby užívali přípravek Forobex denně dle předpisů, i když se u nich akutně příznaky neobjevují. Úlevovou aplikaci přípravku Forobex je třeba užívat k léčbě příznaků astmatu, není však určena k běžnému profylaktickému použití, např. před cvičením. V takové indikaci je vhodné zvážit použití samostatného rychle účinkujícího bronchodilatátoru.

Jestliže jsou příznaky astmatu pod kontrolou, je třeba zvážit postupné snižování dávky Forobexu. Je důležité pravidelně hodnotit léčbu pacientů. Forobex má být užíván v nejnižší účinné dávce (viz bod 4.2).

Při léčbě každým inhalačním kortikosteroidem se mohou objevit celkové nežádoucí účinky, zvláště ve vysokých dávkách užívaných 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 dřeně nadledvin, snížení denzity 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 snižovaná na minimální, ještě však účinnou dávku.

Farmakokinetická data s jednou dávkou (viz bod 5.2) ukázala, že použití beklometason-dipropionátu/dihydrátu formoterol-fumarátu 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 dosahuje systémové cirkulace z plic. Protože se však totální expozice beklometason-dipropionátu a jeho aktivního metabolitu nemění, není zvýšené riziko systémových účinků použitím Forobexu s uvedeným nástavcem.

Dlouhodobé léčení u pacientů vysokými dávkami inhalačních kortikosteroidů může vést k supresi nadledvin a akutní nadledvinové krizi. Děti mladší 16 let, které užívají/inhalují vyšší než doporučené dávky beklometason-dipropionátu jsou zvláště ohroženy. Situace, které mohou případně způsobit akutní nadledvinovou krizi jsou např.: trauma, chirurgický zákrok, infekce nebo jakékoli 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), hypoglykemii a křeče. V období stresu a plánovaného operačního výkonu je třeba případně zvýšit dávku systémově podaných kortikoidů.

Při převodu pacientů na léčbu přípravkem Forobex je třeba zvýšené opatrnosti, zvláště je-li důvod předpokládat, že funkce nadledvin je narušena vzhledem k předchozí systémové léčbě steroidy.

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 systémové kortikosteroidy, nebo byli po delší dobu léčení inhalačními kortikosteroidy. 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 kortikosteroidy. Rozsah poškození nadledvin může vyžadovat před plánovanými operačními výkony radu specialisty.

Pneumonie u pacientů s CHOPN

U pacientů s CHOPN, kterým byly podávány inhalační glukokortikoidy, byl pozorován vyšší výskyt pneumonie, včetně pneumonie vyžadující hospitalizaci. Existují určité důkazy o tom, že zvýšené riziko pneumonie souvisí se zvyšováním dávky steroidu, avšak tuto závislost se nepodařilo definitivně prokázat ve všech studiích. Neexistují jednoznačné klinické důkazy o rozdílech mezi léčivými přípravky ze skupiny inhalačních glukokortikoidů ohledně výše rizika pneumonie. Lékaři mají sledovat možný vývoj pneumonie u pacientů s CHOPN, neboť klinické známky těchto infekcí se mohou překrývat se symptomy, které doprovázejí exacerbaci CHOPN. Rizikovými faktory pro pneumonii u pacientů s CHOPN jsou současné kouření, vyšší věk, nízký index tělesné hmotnosti (BMI) a těžká CHOPN.

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

Přípravek Forobex obsahuje malé množství alkoholu (ethanolu), 7 mg v jednom vstříku, což odpovídá 0,20 mg/kg na dávku dvou vstříků. Toto množství je při normálním dávkování zanedbatelné a nepředstavuje pro pacienta žádné riziko.

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 být zváženo odeslání pacienta k očnímu lékaři za účelem vyšetření možných příčin, mezi které patří katarakta, glaukom nebo vzácná onemocnění, např. centrální serózní chorioretinopatie (CSCR), 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

Pacienti s astmatem by neměli užívat přípravky obsahující beta-blokátory (včetně očních kapek). Pokud je ze závažného důvodu užívají, je tím účinek formoterolu snížen nebo zcela anulován. Naopak současné užívání formoterolu a jiných beta-adrenergických přípravků může mít aditivní účinek, a proto je třeba být opatrný, pokud jsou současně s formoterolem předepsány teofylin nebo jiné beta adrenergické přípravky.

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

Přidání L-dopy, L-thyroxinu, oxytocinu a alkoholu může zhoršit srdeční toleranci k β_2 sympatomimetikům.

Současná léčba s inhibitory monoaminoxidázy včetně látek s podobnými vlastnostmi, jako je furazolidon a prokarbazin, mohou navodit zvýšení krevního tlaku.

U pacientů, kteří dostávají narkózu halogenovanými uhlovodíky, je 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 léčení digitalisovými glykosidy může hypokalemie zvýšit citlivost vůči arytmiím.

Přípravek Forobex 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

Fertilita

Údaje pro člověka nejsou dostupné. Ve studiích na potkanech byla přítomnost beklometason-dipropionátu ve vysokých dávkách v kombinaci spojena se sníženou samičí fertilitou a embryotoxicitou (viz bod 5.3).

Těhotenství

S propellentem HFA-134a nejsou v těhotenství a během kojení u lidí žádné zkušenosti ani důkazy o bezpečnosti. Nicméně studie na zvířatech sledující reprodukci a embryofetální vývoj nevykázaly žádné klinicky relevantní nežádoucí účinky HFA-134a.

S použitím beklometason-dipropionátu a dihydrátu formoterol-fumarátu roztoku k inhalaci v tlakovém obalu u těhotných žen nejsou k dispozici relevantní data. Studie na zvířatech, kterým byla podána kombinace beklometason-dipropionátu a formoterolu, vykazaly po vysokých dávkách toxické působení na reprodukci (viz bod 5.3. Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti přípravku). Vzhledem k tokolytickému účinku β_2 sympatomimetik je třeba zvláštní pozornosti na počátku porodu. Formoterol se nedoporučuje v průběhu těhotenství, a zvláště na konci těhotenství nebo v průběhu porodu, pokud není k dispozici jiná (bezpečnější) léčebná alternativa. Přípravek Forobex se v průběhu těhotenství smí použít pouze v případě, že očekávaný přínos léčby převyšuje možná rizika.

Kojení

S použitím beklometason-dipropionátu a dihydrátu formoterol-fumarátu roztoku k inhalaci v tlakovém obalu v průběhu kojení nejsou k dispozici relevantní data.

I když není dostatek údajů ze zvířecích studií, je možné předpokládat, že beklometason-dipropionát se vylučuje do mateřského mléka podobně jako ostatní kortikosteroidy.

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

O podávání přípravku Forobex kojícím ženám se má uvažovat pouze v případě, že očekávaný přínos léčby převyšuje možná rizika.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Přípravek Forobex nemá žádný, nebo jen zanedbatelný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrn bezpečnostního profilu

Vzhledem k tomu, že přípravek Forobex obsahuje beklometason-dipropionát a dihydrát formoterol-fumarátu, je třeba očekávat nežádoucí účinky obou složek. Při současném podávání nebylo zjištěno, že by obě látky vzájemně zvyšovaly riziko nežádoucích účinků.

Seznam nežádoucích účinků v tabulce

Nežádoucí účinky, které jsou spojovány s beklometason-dipropionátem a formoterolem podávanými ve fixní kombinaci (přípravek Forobex) a jako jednotlivé léčivé látky, jsou uvedeny níže, seřazené podle tříd orgánových systémů. Frekvence nežádoucích účinků je definována takto: velmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); méně časté ($\geq 1/1000$ až $< 1/100$); vzácné ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1000$); velmi vzácné ($< 1/10\ 000$), 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 | Frekvence | Nežádoucí účinek |
|--|------------------|--|
| Infekce a infestace | časté | Faryngitida, orální kandidóza, pneumonie* (u pacientů s CHOPN) |
| | méně časté | Chřipka, kvasinkové infekce dutiny ústní, orofaryngeální kandidóza, ezofageální kandidóza, vulvovaginální kandidóza, gastroenteritida, sinusitida, rhinitida |
| Poruchy krve a lymfatického systému | méně časté | Granulocytopenie |
| | velmi vzácné | Trombocytopenie |
| Poruchy imunitního systému | méně časté | Alergická dermatitida |
| | velmi vzácné | Hypersenzitivní reakce včetně erytému, edému rtů, obličeje, očí a hltanu |
| Endokrinní poruchy | velmi vzácné | Adrenální suprese |
| Poruchy metabolismu a výživy | méně časté | Hypokalemie, hyperglykemie |
| Psychiatrické poruchy | méně časté | Neklid |
| | není známo | Psychomotorická hyperaktivita, poruchy spánku, úzkost, deprese, agrese, změny chování (především u dětí) |
| Poruchy nervového systému | časté | Bolest hlavy |
| | méně časté | Třes, závratě |
| Poruchy oka | velmi vzácné | Glaukom, katarakta |
| | není známo | Rozmazané vidění (viz také bod 4.4) |
| Poruchy ucha a labyrintu | méně časté | Otosalpingitida |
| Srdeční poruchy | méně časté | Palpitace, prodloužení QTc intervalu, změny EKG, tachykardie, tachyarytmie, fibrilace síní* |
| | vzácné | Ventrikulární extrasystoly, angina pectoris |
| Cévní poruchy | méně časté | Hyperemie, zrudnutí |
| Respirační, hrudní a mediastinální poruchy | časté | Dysfonie |

| | | |
|---|--------------|--|
| | méně časté | Kašel, produktivní kašel, podráždění v krku, astmatická krize |
| | vzácné | Paradoxní bronchospasmus |
| | velmi vzácné | Dyspnoe, exacerbace astmatu |
| Gastrointestinální poruchy | méně časté | Průjem, sucho v ústech, dyspepsie, dysfagie, pocit pálení rtů, nauzea, dysgeuzie |
| Poruchy kůže a podkožní tkáň | méně časté | Pruritus, vyrážka, hyperhidróza, kopřivka |
| | vzácné | Angioedém |
| Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáň | méně časté | Svalové křeče, myalgie |
| | velmi vzácné | Retardace růstu u dětí a dospívajících |
| Poruchy ledvin a močových cest | vzácné | Nefritida |
| Celkové poruchy a reakce v místě podání | velmi vzácné | Periferní edém |
| Vyšetření | méně časté | Zvýšení C-reaktivního proteinu, zvýšení počtu krevních destiček, zvýšení volných mastných kyselin, zvýšení krevního inzulínu, zvýšení ketonů v krvi, snížení hladiny kortizolu v krvi* |
| | vzácné | Zvýšení krevního tlaku, snížení krevního tlaku |
| | velmi vzácné | Snížení kostní denzity |

*Jeden související nezávažný případ pneumonie byl hlášen jedním pacientem léčeným fixní kombinací beklometason-dipropionátem a formoterol-fumarátem roztok k inhalaci v tlakovém obalu v pilotní klinické studii u pacientů s CHOPN. Další nežádoucí účinky pozorované u beklometason-dipropionátu a formoterol-fumarátu roztok k inhalaci v tlakovém obalu v klinických studiích s CHOPN byly: snížení krevního kortizolu a fibrilace síní.

Tak jako při jiné inhalační léčbě se může vyskytnout paradoxní bronchospasmus (viz 4.4 „Zvláštní upozornění a opatření pro použití“).

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

Nežádoucí účinky přičítané beklometason-dipropionátu jsou: kvasinkové infekce úst, 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 přípravkem Forobex není třeba přerušovat.

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

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

Pediatrická populace

Ve 12týdenní studii u dospívajících pacientů s astmatem se bezpečnostní profil beklometason-dipropionátu a dihydrátu formoterol-fumarátu nelišil od bezpečnostního profilu monoterapie beklometason-dipropionátem.

Pediatrická testovací formulace beklometasondipropionátu a formoterolu 50/6 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 formoterolu 50/6 mikrogramů podaná astmatickým dětem ve věku 5 – 11 let po dobu 2 týdnů však neprokázala non-inferioritu vůči volné kombinaci obchodovaných monokomponent formoterolu a beklometason-dipropionátu, 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 prostřednictvím webového formuláře sukl.gov.cz/nezadouciucinky

případně na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv
Šrobárova 49/48
100 00 Praha 10
e-mail: farmakovigilance@sukl.gov.cz

4.9 Předávkování

Astmatickým pacientům bylo ve studii podáváno až 12 kumulativních dávek beklometason-dipropionát/formoterolu roztoku k inhalaci v tlakovém obalu (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 nevedly k žádným závažným nežádoucím účinkům.

Vysoké dávky formoterolu mohou vést k účinkům typickým pro β_2 -adrenergní agonisty: nauzea, zvracení, bolesti hlavy, třes, somnolence, palpitace, tachykardie, ventrikulární arytmie, prodloužení intervalu QTc, metabolická acidóza, hypokalemie, 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. Léčba dostatečně účinnými dávkami ke kontrole astmatu musí pokračovat.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1. Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Léčiva k terapii onemocnění spojených s obstrukcí dýchacích cest: Sympatomimetika inhalační.
ATC kód: R03 AK08

Mechanismus účinku a farmakodynamické účinky

Přípravek Forobex obsahuje beklometason-dipropionát a formoterol. Obě léčivé látky mají odlišný mechanismus účinku. Stejně jako ostatní kombinace inhalačních kortikosteroidů a β_2 -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 β_2 -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 udržovací léčby přípravkem Forobex

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

Ve studii, která trvala 24 týdnů, byl účinek beklometason-dipropionát/formoterolu 100/6 HFA přinejmenším stejný jako podání beklometason-dipropionátu a formoterolu podaných odděleně a měl lepší účinky než beklometason-dipropionát samotný.

Klinická účinnost udržovací a úlevové léčby přípravkem Forobex

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 dihydrátu formoterol-fumarátu roztoku k inhalaci v tlakovém obalu v udržovací (1 vdech dvakrát denně) a úlevové léčbě (až 8 vdechů denně) s fixní kombinací beklometason-dipropionátu a dihydrátu formoterol-fumarátu roztoku k inhalaci v tlakovém obalu podávané jako udržovací léčba (1 vdech dvakrát denně) se salbutamolem podle potřeby. Výsledky prokazují, že fixní kombinace beklometason-dipropionátu a dihydrátu formoterol-fumarátu roztoku k inhalaci v tlakovém obalu používaná jako udržovací a úlevová léčba významně prodloužila dobu do první závažné exacerbace (*) ve srovnání s fixní kombinací beklometason-dipropionátu a dihydrátu formoterol-fumarátu roztoku k inhalaci v tlakovém obalu 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 dihydrátu formoterol-fumarátu roztoku k inhalaci v tlakovém obalu dosáhli klinicky významného zlepšení kontroly astmatu. Průměrný počet inhalací úlevové medikace denně a poměr pacientů používajících úlevovou medikaci se v obou skupinách snížil podobně.

Poznámka*: závažné exacerbace byly definovány jako zhoršení astmatu vedoucí k hospitalizaci nebo akutní ambulantní léčbě či potřebě systémové aplikace steroidů po dobu více než 3 dny.

V jiné klinické studii vedla jedna dávka fixní kombinace beklometason-dipropionátu a dihydrátu formoterol-fumarátu roztoku k inhalaci v tlakovém obalu 100/6 mikrogramů u astmatických pacientů k rychlé bronchodilataci a rychlé úlevě od příznaků dušnosti podobně jako při použití salbutamolu 200 mikrogramů/dávka, když se k vyvolání bronchokonstrikce použije metacholinová provokace.

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/ dihydrátu formoterol-fumarátu roztoku k inhalaci v tlakovém obalu 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/ dihydrátu formoterol-fumarátu roztoku k inhalaci v tlakovém obalu 50 mikrogramů/6 mikrogramů v porovnání s volnou kombinací byla prokázána z hlediska průměrného FEV_1 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 s AeroChamberem Plus astmatickým dětem ve věku 5 až 11 let po dobu 12 týdnů léčby, 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 FEV_1 před podáním dávky).

CHOPN

Ve dvou 48týdenních studiích u pacientů s těžkou CHOPN ($30 \% < FEV_1 \% < 50 \%$) byly hodnoceny účinky na plicní funkci a frekvenci exacerbace (definované podáváním steroidů a/nebo podáváním antibiotik a/nebo hospitalizací).

Jedna pivotní studie prokázala významné zlepšení funkce plic (primární cílový parametr změna FEV_1 před podáním dávky) ve srovnání s formoterolem po 12 týdnech léčby (přizpůsobený průměrný rozdíl mezi beklometason-dipropionát/ dihydrátem formoterol-fumarátu roztokem k inhalaci v tlakovém obalu 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/ dihydrát formoterol-fumarátu roztok k inhalaci v tlakovém obalu 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 léčby. Kromě toho beklometason-dipropionát/ dihydrát formoterol-fumarátu roztok k inhalaci v tlakovém obalu ve srovnání s formoterolem statisticky významně prodlužuje čas do první exacerbace. Superiorita beklometason-dipropionát/ dihydrát formoterol-fumarátu roztok k inhalaci

v tlakovém obalu 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 pivotní studie, v které bylo 718 pacientů zařazeno do tří paralelních skupin, potvrdila superioritu přípravku obsahujícího beklometason-dipropionát/ dihydrát formoterol-fumarátu roztok k inhalaci v tlakovém obalu proti léčbě formoterolem, pokud jde o změny FEV₁ před podáním dávky na konci léčby (48 týdnů) a ve stejných parametrech prokázala non-inferioritu beklometason-dipropionát/dihydrát formoterol-fumarátu roztok k inhalaci v tlakovém obalu 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 formoterol-fumarátu (4 odměřené dávky po 100/6 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-fumarát 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 100/6 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/dihydrátu formoterol-fumarátu roztoku k inhalaci v tlakovém obalu 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 inhalátoru 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).

Inhalátor beklometason-dipropionát/formoterol-fumarát 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-fumarát 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/formoterol-fumarátu 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-fumarát 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 prolečivo 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 prolečivem 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 spolykané 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 hod pro beklometason-dipropionát a 2,7 hod 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 hod po perorálním podání. Na plazmatické proteiny se váže 61 až 64 % a 34 % se váže na albumin. Při terapeutickém dávkování nejsou vazebná místa saturována. 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

řaterního metabolismu, lze u pacientů s těžkou řaterní cirhózou očekávat zvýšenou expozici formoterolem.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

V toxikologických studiích s beklometason-dipropionátem a formoterolem na zvířatech bylo zjiřtěno, 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, zvlářtě patrnými u psů. Po podání kombinace nebylo pozorováno zvýšení toxicity ani řádné 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 rozřtěpu patra a retardaci 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 β 2-sympatomimetik. Tyto účinky byly zjiřtěny v případech plazmatických hladin formoterolu u samic nižších, než jsou očekávané hladiny u pacientů, kterým bude podávána fixní kombinace 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. Avřak data na zvířatech získaná ze studií s oběma látkami podanými samostatně nenaznačují řádné potenciální riziko karcinogenity u lidí.

Preklinická data pro bezřreonový propelent HFA-134a neukazují řádné 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-134-a)
Bezvodý ethanol
Kyselina chlorovodíková (k úpravě pH)

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

21 měsíců

6.4 Zvlářtní opatření pro uchovávání

Před výdejem pacientovi:

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

Po vydání pacientovi:

Uchovávejte při teplotě do 25 °C maximálně 3 měsíce.

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 19ml hliníkovém obalu uzavřeném odměrným ventilem a upevněný v bílém polypropylenovém dávkovači, který obsahuje počítadlo dávek (balení se 120 odměřenými dávkami) nebo ukazatel dávek (balení se 180 odměřenými dávkami) a náustkem opatřeným světle modrým plastovým ochranným krytem.

Jedno balení obsahuje:

- 1 tlakový obal (po 120 odměřených dávkách) nebo
- 2 tlakové obaly (každý po 120 odměřených dávkách) nebo
- 3 tlakové obaly (každý po 120 odměřených dávkách) nebo
- 1 tlakový obal (po 180 odměřených dávkách)

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Pro lékárníky:

Na balení uveďte datum vydání pacientovi.

Ujistěte se, že doba mezi datem výdeje a datem expirace vytištěným na obalu je alespoň 3 měsíce.

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

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Teva B.V.
Swensweg 5
2031GA Haarlem
Nizozemsko

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

14/174/24-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 24. 6. 2025

10. DATUM REVIZE TEXTU

24. 6. 2025