Sp. zn. sukls211218/2026

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Beklometason/Formoterol Cipla 200 mikrogramů/6 mikrogramů/dávka roztok k inhalaci v tlakovém obalu

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna odměřená dávka (z ventilu) obsahuje:

200 mikrogramů beklometason-dipropionátu a 6 mikrogramů dihydrátu formoterol-fumarátu. To odpovídá podané dávce (vstřiku) 169,2 mikrogramů beklometason-dipropionátu a 5,0 mikrogramů dihydrátu formoterol-fumarátu.

Pomocné látky se známým účinkem:

Tento léčivý přípravek obsahuje 9 mg alkoholu (ethanolu) v jedné dávce (z ventilu).

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Roztok k inhalaci v tlakovém obalu.

Bezbarvý až nažloutlý roztok.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Beklometason/Formoterol Cipla je indikován pro pravidelnou udržovací léčbu astmatu, kde je vhodný kombinovaný přípravek (inhalační kortikosteroid a β_2-agonista 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.

Beklometason/Formoterol Cipla je určen pro dospělé pacienty.

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Beklometason/Formoterol Cipla není určen pro počáteční léčbu astmatu. Dávkování komponent přípravku Beklometason/Formoterol Cipla 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 β_2-agonistu a/nebo kortikosteroidy v samostatných dávkovačích.

Beklometason-dipropionát v přípravku Beklometason/Formoterol Cipla 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 Beklometason/Formoterol Cipla je ekvivalentní 250 mikrogramům beklometason-dipropionátu v přípravcích, které takto malé částice neobsahují). Proto celková denní dávka beklometason-dipropionátu v přípravku Beklometason/Formoterol Cipla 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 Beklometason/Formoterol Cipla; dávka beklometason-dipropionátu musí být nižší a bude třeba ji individuálně přizpůsobit potřebám pacientů.

Doporučená dávka pro dospělé ve věku 18 let a více

Dvě inhalace dvakrát denně.

Maximální denní dávka jsou 4 inhalace.

Přípravek Beklometason/Formoterol Cipla 200 mikrogramů/6 mikrogramů se používá pouze jako udržovací léčba. K udržovací a úlevové léčbě se používá přípravek s nižší silou (Beklometason/Formoterol Cipla 100 mikrogramů/6 mikrogramů).

Pacienty je třeba upozornit, že mají mít stále u sebe rychle působící bronchodilatační přípravek pro potřeby akutního podání.

Pacienta musí pravidelně sledovat lékař, aby dávka přípravku zůstávala optimální, a lze ji změnit pouze na doporučení lékaře. Dávku je třeba titrovat tak, aby byla co nejnižší a zároveň byla dostatečně účinná. Když jsou příznaky dlouhodobě kontrolovány při nejnižším účinném dávkování, může se zkusit, zda je možné léčit pouze samotným inhalačním kortikosteroidem. Beklometason/Formoterol Cipla 200/6 **nemá být používán jako léčba postupným snižováním dávky („step down“ léčba)**. K tomu je k dispozici stejný přípravek s nižší silou beklometason-dipropionátu (Beklometason/Formoterol Cipla 100 mikrogramů/6 mikrogramů).

Pacienta je třeba upozornit, že musí přípravek Beklometason/Formoterol Cipla používat pravidelně každý den, i když právě nemá příznaky onemocnění.

Zvláštní skupiny pacientů

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

Doporučená dávka pro děti a dospívající mladší 18 let:

Přípravek Beklometason/Formoterol Cipla nesmí používat děti a dospívající mladší 18 let.

Způsob podání

Beklometason/Formoterol Cipla je určen k inhalaci.

Lékař nebo jiný zdravotnický pracovník má pacientovi ukázat správné používání inhalátoru, aby se zajistilo správné 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 Beklometason/Formoterol Cipla je opatřen počítadlem dávky na zadní straně dávkovače, který ukazuje, kolik dávek ještě zbývá. Pokaždé, když pacient stiskne nádobku u přípravku s počátečními 120 dávkami, uvolní se jedna dávka a počítadlo dávky ji vždy odečte. 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 správné fungování jedním stisknutím, kterým se uvolnění dávka do vzduchu (tzv. naplnění dávkovacího mechanismu - priming). Před prvním použitím inhalátoru se 120 dávkami, má počítadlo/indikátor dávek ukazovat 121.
Po první kontrole inhalátoru má počítadlo ukazovat 120.

Použití inhalátoru

Jestliže byl inhalátor vystaven velkému chladu, pacient jej má před použitím zahřát několik minut v dlaních. Nikdy inhalátor nezahřívat jinými prostředky.

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

1. Pacient má sejmout ochranný kryt z náustku a přesvědčit se, že náustek je čistý, bez prachu a nečistot nebo jiných cizích předmětů.

2. Pacient má vydechnout co možná nejpomaleji a co nejhlouběji.

3. Pacient má držet nádobku svisle dnem vzhůru a vložit náustek do úst a pevně ho sevřít rty. Náustek nekousat.

4. Současně se má pacient pomalu a hluboce nadechnout ústy. Na začátku nádechu má stisknout horní část inhalátoru pro uvolnění jedné dávky.

5. Pacient má zadržet dech co nejdéle a nakonec vyndat inhalátor z úst a pomalu vydechnout. Nevydechovat do inhalátoru.

Má-li užít ještě jednu dávku, pacient má 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 má pacient uzavřít inhalátor ochranným krytem a zkontrolovat počítadlo 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 není dostatečné množství k uvolnění plné dávky.

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 položí oba ukazováčky na horní část inhalátoru a oba palce na jeho spodní část.

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

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 užít inhalační nástavec AeroChamber Plus. Mají být upozorněni lékařem nebo sestrou, jak správně používat a starat se o inhalátor a nástavec. Lékař nebo sestra by také měli zkontrolovat správnou techniku aplikace, aby došlo k vdechutí optimálního množství přípravku do plic. Vdechnutí optimálního množství přípravku do plic dosáhne pacient s použitím nástavce AeroChamber Plus tak, že se ihned po stisku (aplikaci) jednou pomalu a hluboce nadechne přes nástavec.

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 stenosou aorty, hypertrofickou obstrukční kardiomyopatií, ischemickou chorobou srdeční, závažným srdečním selháním, závažnou arteriální hypertenzí a aneurysmatem je třeba přípravek Beklometason/Formoterol Cipla 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 užívají Beklometason/Formoterol Cipla pacienti, kteří trpí tyreotoxikosou, diabetem mellitem, feochromocytomem a neléčenou hypokalemií.

Při léčbě beta$_2$-agonisty může dojít k závažné hypokalemii. Zvláštní pozornosti je třeba u závažného astmatu, protože hypokalemie může být potencovaná hypoxií. Hypokalemie může být také potencována 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 „záchranných“ dávek bronchodilatátoru. Za takových okolností se doporučuje monitorovat hladinu draslíku v séru.

Inhalace vysokých dávek formoterolu mohou způsobovat zvýšení hladiny glukosy 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 Beklometason/Formoterol Cipla ukončila nejméně 12 hodin před začátkem anestézie, protože je zde riziko srdečních arytmií.

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

Doporučuje se, aby léčba přípravkem Beklometason/Formoterol Cipla nebyla ukončena náhle.

Jestliže se pacientovi zdá léčba neúčinná, musí vyhledat lékaře. Zvýšené užití bronchodilatačních látek kvůli dušnosti znamená zhoršení kontroly astmatu a vyžaduje přezkoumání terapie. Náhlé a

progresivní zhoršení účinnosti léčby astmatických obtíží 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 Beklometason/Formoterol Cipla není možné začít v průběhu exacerbace onemocnění nebo pokud dojde ke značnému nebo náhlému zhoršení astmatu. V průběhu léčby přípravkem Beklometason/Formoterol Cipla může dojít k závažným nežádoucím účinkům a exacerbaci astmatu. Pokud po počátečním podávání přípravku Beklometason/Formoterol Cipla 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 Beklometason/Formoterol Cipla vyskytnout paradoxní bronchospasmus s okamžitým zvýšením sípání a zrychlením dechu. To je třeba okamžitě léčit rychle působícím inhalačním bronchodilatátorem. Léčbu přípravkem Beklometason/Formoterol Cipla je třeba ihned přerušit, pacienta vyšetřit a, pokud je to nezbytné, začít s alternativní léčbou.

Přípravek Beklometason/Formoterol Cipla se nemá používat jako první přípravek k léčbě astmatu.

Pacientům je třeba doporučit, aby měli vždy k dispozici svůj rychle účinkující bronchodilatační přípravek k léčbě akutních záchvatů astmatu.

Pacientům je nutné připomenout, aby používali přípravek Beklometason/Formoterol Cipla denně podle doporučení, i když se u nich akutně příznaky neobjevují.

Jakmile jsou příznaky astmatu pod kontrolou, je možné zvážit postupné snižování dávky beklometason-dipropionát/formoterolu. Je důležité pravidelně hodnotit léčbu pacienta. Beklometason-dipropionát/formoterol má být užíván v nejnižší účinné dávce (k dispozici je přípravek s nižší dávkou – Beklometason/Formoterol Cipla 100 mikrogramů/6 mikrogramů, viz bod 4.2).

Při léčbě každým inhalačním kortikosteroidem se mohou objevit systémové 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 snížená na minimální, ještě však účinnou dávku.

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 exposici 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 léčení 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. Typické symptomy jsou neurčité, může se

jednat o anorexii, bolest v nadbřišku, úbytek na váze, únavu, bolesti hlavy, nauzeu, zvracení, hypotenzi, změněné vědomí (snížená úroveň vědomí), hypoglykemii a křeče. V průběhu stresu nebo plánovaného operačního výkonu je třeba případně zvýšit dávku systémově podaných kortikoidů.

Při převodu pacienta na léčbu beklometason-dipropionát/formoterolem je třeba zvýšené opatrnosti, zvláště je-li důvod předpokládat, že má snížené funkce nadledvin vzhledem k předchozímu systémovému užívání kortikoidů.

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 jsou po delší dobu léčeni inhalačními kortikosteroidy. Také ve stresových situacích a situacích, kdy se očekává stres, je třeba brát v úvahu možnost částečného zhoršení, a v těchto případech je třeba zahájit odpovídající léčbu kortikoidy. Rozsah poškození nadledvin může vyžadovat před plánovanými operačními výkony radu specialisty.

Pacienty je třeba upozornit, že přípravek Beklometason/Formoterol Cipla obsahuje malé množství ethanolu (přibližně 9 mg v jedné dávce); nicméně toto množství je při normálním dávkování zanedbatelné a nepředstavuje pro pacienta žádné riziko.

Tento přípravek obsahuje 9 mg alkoholu (ethanolu) v jedné dávce. Množství alkoholu v tomto přípravku je ekvivalentní až menší než v 1 ml piva nebo 1 ml vína. Takto malé množství alkoholu v tomto léčivém přípravku nemá žádné znatelné účinky.

Pacienta je třeba upozornit, že po inhalaci přípravku si má vypláchnout ústa vodou nebo si vykloktat, 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 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

Beta-adrenergní blokátory mohou snižovat nebo potlačovat účinek formoterolu. Beklometason-dipropionát/formoterol se proto nemá podávat s beta-adrenergními blokátory (včetně očních kapek), pokud k tomu nejsou přesvědčivé důvody.

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

Současná léčba s chinidinem, disopyramidem, prokainamidem, fenothiazinem, antihistaminiky, inhibitory monoaminooxidázy 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 β_2-sympatomimetikům.

Současná léčba s inhibitory monoaminooxidázy 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 β_2-agonistů (viz bod 4.4.). U pacientů, kteří jsou léčení digitalisovými glykosidy, může hypokalemie zvýšit citlivost vůči arytmiím.

Přípravek Beklometason/Formoterol Cipla 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. 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).

Těhotenství

S propelentem HFA-134a nejsou v těhotenství a laktaci u lidí žádné zkušenosti. Nicméně studie na zvířatech sledující embryonální vývoj a reprodukci nevykázaly žádné klinicky relevantní nežádoucí účinky HFA-134a.

Neexistují žádné relevantní klinické údaje o použití beklometason-dipropionátu/formoterolu u těhotných žen. Studie na zvířatech, kterým byla podána kombinace beklometason-dipropionátu a formoterolu, vykázaly po vysokých dávkách toxické působení na reprodukci (viz bod 5.3). Vzhledem k tokolytickému účinku β_2-sympatomimetik je třeba zvláštní pozornost 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.

Beklometason-dipropionát/formoterol 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 není dostatek údajů ze studií na zvířatech, je možné přepokládat, že beklometason-dipropionát se vylučuje do mateřského mléka podobně jako ostatní kortikosteroidy.

Není známo, zda účinná látka u lidí přechází do mateřského mléka. Formoterol byl však v období laktace zjištěn v mléce zvířat.

Beklometason-dipropionát/formoterol se v průběhu kojení smí použít 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 Beklometason/Formoterol Cipla.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Beklometason/Formoterol Cipla nemá žádný nebo má nepatrný vliv na schopnost řídit a obsluhovat stroje.

4.8 Nežádoucí účinky

Jelikož přípravek Beklometason/Formoterol Cipla 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. Frekvence nežádoucích účinků je definována takto: velmi časté (≥ 1/10), časté (≥ 1/100 až < 1/10), méně časté (≥ 1/1 000 až < 1/100), vzácné (≥ 1/10 000 až < 1/1 000), velmi vzácné (≤ 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	Časté
	Chřipka, kvasinkové infekce ústní dutiny, orofaryngeální kandidóza, ezofageální kandidóza, vulvovaginální kandidóza, gastroenteritida, sinusitida, rhinitida, pneumonie*	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, tváře, očí, jícnu	Velmi vzácné
Endokrinní poruchy	Adrenální suprese	Velmi vzácné
Poruchy metabolismu a výživy	Hypokalemie, 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 EKG, tachykardie, tachyarytmie, fibrilace síní*	Méně časté

	Ventrikulární extrasystoly, angina pectoris	Vzácné
Cévní poruchy	Hyperémie, zčervenání	Méně časté
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	Dysfonie	Časté
	Kašel, produktivní kašel, podráždění v krku, astmatický záchvat, faryngeální erytém	Méně časté
	Paradoxní bronchospasmus	Vzácné
	Dyspnoe, exacerbace astmatu	Velmi vzácné
Gastrointestinální poruchy	Průjem, sucho v ústech, dyspepsie, dysfagie, palčivý pocit na rtech, nausea, 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 inzulinu, zvýšení ketonů v krvi, snížení hladiny kortizolu v krvi*	Méně časté
	Zvýšení krevního tlaku	Méně časté
	Snížení krevního tlaku	Vzácné
	Snížení kostní denzity	Velmi vzácné

* Jeden nezávažný případ pneumonie byl hlášen jedním pacientem léčeným fixní kombinací beklometason-dipropionátu a formoterolu 100 mikrogramů/6 mikrogramů v pivotní 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: hypokalemie, bolest hlavy, třes, palpitace, kašel, svalové křeče a prodloužení intervalu QTc.

Nežádoucí účinky přičítané beklometason-dipropionátu jsou: kvasinkové infekce úst, orální kandidóza, dysfonie, dráždění 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 denzity kostní tkáně, retardaci růstu u dětí a dospívajících, glaukom a kataraktu (viz 4.4.).

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

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 opakovaných dávek beklometason-dipropionát/formoterolu (celkově 1200 mikrogramů beklometason-dipropionátu a 72 mikrogramů formoterolu). Toto dávkování nevedlo k takovým účinkům, které by měly vliv na životní funkce a nevedly k žádným závažným nežádoucím účinkům.

Vysoké dávky formoterolu mohou vést k účinkům typickým pro beta$_2$-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. 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: Sympatomimetika inhalační. Sympatomimetika v kombinaci s kortikosteroidy nebo jinými léčivy, s výjimkou anticholinergik.

ATC kód: R03 AK08

Mechanismus účinku a farmakodynamické účinky

Přípravek Beklometason/Formoterol Cipla obsahuje beklometason-dipropionát a formoterol. Obě léčivé látky mají odlišný mechanismus účinku. Stejně jako ostatní kombinace inhalačních kortikosteroidů a beta$_2$-agonistů vykazují aditivní efekt na snížení exacerbace astmatu.

Beclometason-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.

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.

Účinnost beklometason-dipropionát/formoterolu 200 mikrogramů/6 mikrogramů HFA, 2 dávky dvakrát denně, byla hodnocena ve 12týdenní pivotní studii srovnávající účinek na plicní funkce v porovnání s léčbou s monoterapií beklometason-dipropionátem u pacientů s astmatem, kteří nebyli dostatečně kontrolovaní předchozí léčbou (vysoká dávka ICS nebo střední dávka kombinace ICS + LABA). Studie prokázala superioritu beklometason-dipropionát/formoterolu 200 mikrogramů/6 mikrogramů HFA ve srovnání s BDP HFA, pokud jde o změny od výchozího stavu v průměru ranní PEF před dávkou (upravený průměrný rozdíl 18,53 l).

Ve 24 týdnů trvající pivotní studii byl bezpečnostní profil beklometason-dipropionát/formoterolu 200 mikrogramů/6 mikrogramů HFA, 2 dávky dvakrát denně srovnatelný se schválenou kombinací s fixní dávkou (flutikason/salmeterol 500 mikrogramů/50 mikrogramů, 1 dávka dvakrát denně). Po 6 měsících léčby nebyl pozorován žádný klinicky významný vliv beklometason-dipropionát/formoterolu 200 mikrogramů/6 mikrogramů HFA na osu HPA. Studie ukázala, že jak beklometason-dipropionát/formoterol 200 mikrogramů/6 mikrogramů, tak schválená kombinace s fixní dávkou neměly lepší vliv na změnu ranní FEV_1 před dávkou a procentuální podíl celých dnů bez příznaků astmatu, než non-extrafine monoterapie beklometason-dipropionátem (2 000 mikrogramů/den).

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 100/6 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.

Farmakokinetická studie provedená na zdravých dobrovolnících s blokádou aktivním uhlím prokázala, že plicní biologická dostupnost beklometason-17-monopropionátu v beklometason-dipropionát/formoterolu 200 mikrogramů/6 mikrogramů je dávkově proporcionální vzhledem k síle 100 mikrogramů /6 mikrogramů pro AUC pouze {průměrný poměr mezi systémovou biologickou dostupností přípravku o síle 200/6 a přípravku o síle 100 mikrogramů /6 mikrogramů je roven 91,63 (90% interval spolehlivosti: 83,79, 100,20)}. Pro formoterol-fumarát průměrný poměr mezi systémovou biologickou dostupností síly 200 mikrogramů /6 mikrogramů a síly 100 mikrogramů /6 mikrogramů se rovnal 86,15 (90% interval spolehlivosti: 75,94; 97,74).

V jiné farmakokinetické studii prováděné se zdravými dobrovolníky bez blokády aktivním uhlím bylo prokázáno, že systémová expozice beklometason-17-monopropionátu v beklometason-dipropionát/formoterolu 200 mikrogramů/6 mikrogramů je závislá na dávce v porovnání s expozicí přípravku o síle 100 mikrogramů /6 mikrogramů {průměrný poměr mezi systémovou biologickou dostupností síly 200 mikrogramů /6 mikrogramů v porovnání se sílou 100 mikrogramů /6 mikrogramů rovnající se 89,2 (90% interval spolehlivosti: 79,8; 99,7)}. Celková systémová expozice formoterol-fumarátu zůstala nezměněna; {průměrný poměr mezi systémovou biologickou dostupností síly 200/6 a síly 100/6 je roven 102,2 (90% interval spolehlivosti: 90,4; 115,5)}.

Použití nástavce AeroChamber Plus s beklometason-dipropionát/formoterolem 200 mikrogramů/6 mikrogramů u zdravých dobrovolníků zvyšuje dostupnost aktivního metabolitu beklometason-dipropionátu – beklometason-17-monopropionátu - o 25 %, formoterolu o 32 %, zatímco celková systémová expozice byla mírně snížená pro beklometason-17-monopropionát (o 17 %) a formoterol (o 17 %) a zvýšená pro nezměněný beklometason-dipropionát (o 54 %).

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 plícemi; 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 poškozením 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 pomocí řady isoenzymů 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 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 zjištěny již při plazmatických koncentracích formoterolu u samic nižších, než koncentrace očekávané u pacientek léčených 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 HFA-134a neukazují žádné riziko pro lidi. Tato data byla získána na základě konvenčních studiích farmakologické bezpečnosti, toxicity po opakovaných dávkách, genotoxicity, karcinogenity a reprodukční toxicity.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

norfluran (HFA-134a)
bezvodý ethanol
kyselina chlorovodíková

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

21 měsíců

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Před výdejem pacientovi:

Uchovávejte v chladničce (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 s polypropylenovým plastovým dávkovačem s počítadlem dávek a náustkem opatřeným ochranným krytem.

Velikosti balení:

1 tlaková nádobka poskytující 120 dávek nebo
2 tlakové nádobky, z nichž každá z nich poskytuje 120 dávek

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Pro lékárníky

Na balení uveďte datum vydání pacientovi.

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

Likvidace

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

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Cipla Europe NV
De Keyserlei, 60C,
Bus-1301, 2018 Antverpy
Belgie

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

14/619/21-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 7.3.2024

10. DATUM REVIZE TEXTU

11. 9. 2026