

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Beklometazón/Formoterol STADA 100 mikrogramov/6 mikrogramov/dávka
inhalačný roztok v tlakovom obale

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá odmeraná dávka (ex-valve) obsahuje:

100 mikrogramov beklometazón-dipropionátu a 6 mikrogramov dihydrátu formoterólium-fumarátu.
Toto množstvo zodpovedá podanej dávke (ex-actuator) 84,6 mikrogramov beklometazón-dipropionátu a 5,0 mikrogramov dihydrátu formoterólium-fumarátu.

Pomocná látka so známym účinkom:

Tento liek obsahuje 7 mg alkoholu (bezvodý etanol) na dávku (ex-valve).

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Inhalačný roztok v tlakovom obale.

Nádoba obsahuje bezfarebný až žltkastý roztok.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Beklometazón/Formoterol STADA je indikovaný dospelým.

Astma

Beklometazón/Formoterol STADA je indikovaný na pravidelnú liečbu astmy, kde je vhodné použitie kombinovanej liečby (inhalačný kortikosteroid a β_2 -agonista s dlhodobým účinkom) a to:

- u pacientov, u ktorých sa liečbou s inhalačnými kortikosteroidmi a „podľa potreby“ inhalačnými β_2 -agonistami s krátkodobým účinkom nedosiahla adekvátne kontrola astmy, alebo

- u pacientov, u ktorých sa liečbou súbežne inhalačnými kortikosteroidmi a β_2 -agonistami s dlhodobým účinkom už dosiahla adekvátne kontrola astmy.

Chronická obštrukčná choroba pľúc (CHOCOP)

Symptomatická liečba pacientov s ťažkou chronickou obštrukčnou chorobou pľúc ($FEV_1 < 50\%$ predpokladanej normálnej hodnoty) s opakovanými exacerbáciami v anamnéze, ktorí majú významné príznaky napriek pravidelnej liečbe dlhodobo pôsobiacej bronchodilatanciami.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

ASTMA

Beklometazón/Formoterol STADA nie je určený na iniciálne zvládnutie astmy. Dávkovanie jednotlivých zložiek Beklometazónu/Formoterolu STADA je individuálne a má sa upraviť podľa závažnosti ochorenia. To sa má zväžiť nielen na začiatku kombinovanej liečby, ale taktiež pri úprave dávky. Ak si akýkoľvek pacient vyžaduje inú kombináciu dávok ako je dostupná v inhalátore, majú sa predpísať požadované dávky β_2 -agonistov a/alebo kortikosteroidov v samostatných inhalátoroch.

Beklometazón-dipropionát v Beklometazón/Formoterole STADA sa vyznačuje distribúciou extra jemných častíc (extrafine), ktorá má za následok silnejší účinok ako beklometazón-dipropionát s distribúciou bežných častíc (non-extra fine) (100 mikrogramov beklometazón-dipropionátu „extrafine“ v Beklometazón/Formoterole STADA zodpovedá 250 mikrogramom beklometazón-dipropionátu bežnej formulácie). Preto celková denná dávka beklometazón- dipropionátu podávaná v Beklometazón/Formoterole STADA musí byť nižšia ako celková denná dávka beklometazón- dipropionátu podávaného v bežnej formulácii. To sa má vziať do úvahy pri prechode pacienta z liečby beklometazón-dipropionátom bežnej formulácie na Beklometazón/Formoterol STADA. Dávka beklometazón-dipropionátu sa musí znížiť a upraviť podľa individuálnych potrieb pacientov.

Existujú dva liečebné prístupy:

A. Udržiavacia liečba: Beklometazón/Formoterol STADA sa používa ako pravidelná udržiavacia liečba so samostatným rýchlo pôsobiacim bronchodilatátorom podľa potreby.

B. Udržiavacia a úľavová liečba: Beklometazón/Formoterol STADA sa používa ako pravidelná udržiavacia liečba a ako liečba podľa potreby pri zhoršení príznakov ochorenia.

A. Udržiavacia liečba

Pacientov je potrebné upozorniť, aby mali svoj samostatný rýchlo pôsobiaci bronchodilatátor ako záchrannú liečbu stále so sebou.

Odporúčané dávkovanie pre dospelých vo veku 18 rokov a viac:

Jedna alebo dve inhalácie dvakrát denne.

Maximálna denná dávka sú 4 inhalácie.

B. Udržiavacia a úľavová liečba

Pacienti používajú denne udržiavaciu dávku Beklometazónu/Formoterolu STADA a okrem toho používajú Beklometazón/Formoterol STADA podľa potreby pri zhoršení príznakov. Pacientov treba upozorniť, aby stále nosili so sebou Beklometazón/Formoterol STADA ako záchrannú liečbu.

Udržiavacia a úľavová liečba Beklometazónom/Formoterolom STADA je vhodná najmä pre pacientov:

- s nedostatočnou kontrolou astmy a pri častej potrebe používania úľavovej liečby,
- s exacerbáciami astmy v anamnéze, ktoré si vyžadovali lekársky zásah.

U pacientov, ktorí často používajú veľký počet inhalácií Beklometazónu/Formoterolu STADA podľa potreby, treba starostlivo monitorovať nežiaduce účinky závislé od dávky.

Odporúčané dávkovanie pre dospelých, 18 ročných a starších

Odporúčaná udržiavacia dávka je jedna inhalácia dvakrát denne (jedna inhalácia ráno a jedna večer).

Pacienti majú použiť jednu ďalšiu inhaláciu podľa potreby pri zhoršení príznakov ochorenia. Ak príznaky pretrvávajú ešte niekoľko minút po jej použití, má sa podať ďalšia inhalácia.

Maximálna denná dávka je 8 inhalácií.

Pacienti, vyžadujúci si časté záchranné inhalácie denne majú vyhľadať lekársku pomoc a poradiť sa s lekárom. Títo pacienti sa majú opätovne vyšetriť a ich udržiavacia liečba sa má prehodnotiť.

Odporúčané dávkovanie pre deti a dospievajúcich mladších ako 18 rokov:

Bezpečnosť a účinnosť Beklometazónu/Formoterolu STADA 100 mikrogramov/6 mikrogramov u detí a dospievajúcich mladších ako 18 rokov neboli stanovené. Údaje dostupné pre Beklometazón/ Formoterol STADA u detí vo veku od 5 do 11 rokov a dospievajúcich vo veku od 12 do 17 rokov sú opísané v častiach 4.8, 5.1 a 5.2, ale nie je možné dať odporúčanie na dávkovanie.

Lekár musí pacientov pravidelne kontrolovať, či dávkovanie Beklometazónu/Formoterolu STADA zostáva optimálne a môže sa upraviť iba na jeho odporúčanie. Dávka sa má titrovať na najnižšiu dávku, pri ktorej sa zachová účinná kontrola astmy. Ak kontrola symptómov je udržiavaná pri najnižšej odporúčanej dávke, potom nasledovný krok môže zahŕňať test na použitie samotného inhalačného kortikosteroidu. Pacienti majú byť upozornení na to, aby používali Beklometazón/Formoterol STADA každý deň aj v prípade, že sú asymptomatickí.

Chronická obštrukčná choroba pľúc (CHOCHP)

Odporúčané dávkovanie pre dospelých vo veku 18 rokov a starších:

Dve inhalácie dvakrát denne.

Osobitné skupiny pacientov:

Nie je potrebná žiadna úprava dávkovania u starších pacientov. Nie sú k dispozícii žiadne údaje o použití Beklometazónu/Formoterolu STADA u pacientov s poruchou funkcie pečene alebo obličiek (pozri časť 5.2).

Spôsob podávania

Na inhalačné použitie.

Lekár alebo iný zdravotnícky pracovník musí pacientovi ukázať správne používanie inhalátora, aby sa zaistilo správne podanie lieku. Správne použitie odmeranej dávky tlakovým inhalátorom je nevyhnutné na to, aby liečba bola úspešná. Pacient musí byť upozornený na to, aby si pozorne prečítal písomnú informáciu pre používateľa a dodržiaval v nej uvedené pokyny.

Beklometazón/Formoterol STADA inhalátor je vybavený počítadlom dávok u balení so 120 dávkami a ukazovateľom dávok u balení so 180 dávkami, oba na zadnej strane dávkovača, ktoré ukazujú, koľko dávok zostáva. Pri balení, ktoré obsahuje 120 inhalačných dávok, vždy, keď pacient stlačí nádobu, dávka lieku sa uvoľní a údaj o zostávajúcich dávkach uvedený na počítadle sa zníži o jeden. Pri balení, ktoré obsahuje 180 inhalačných dávok, vždy, keď pacient stlačí nádobu, počítadlo sa mierne otočí a počet zostávajúcich dávok sa zobrazí v intervaloch po 20. Je potrebné pacientov upozorniť, aby im inhalátor nespadol, pretože pád môže spôsobiť, že údaj o zostávajúcich dávkach uvedený na počítadle sa zníži.

Testovanie inhalátora

Pred prvým použitím inhalátora alebo v prípade, že sa inhalátor nepoužíval 14 dní a dlhšie, s cieľom zaistiť správne fungovanie inhalátora pacient má jedenkrát streknúť do vzduchu.

Po prvom testovaní inhalátora počítadlo ukazuje 120 alebo 180.

Pri používaní inhalátora má pacient, ak je to možné, sedieť alebo vzpriamene stáť.

Použitie inhalátora:

1. Pacienti majú odstrániť ochranný kryt z náustka a skontrolovať, či je náustok čistý, bez prachu a nečistôt alebo iných cudzích predmetov.

2. Pacienti majú pomaly a hlboko vydýchnuť tak, ako je to len možné.
3. Pacienti majú nádobu držať vo zvislej polohe so základnou časťou nahor a pery stisnúť okolo náustka bez hryzenia náustka.
4. Pacienti sa majú hlboko a pomaly nadýchnuť cez ústa. Po nadýchnutí majú súčasne potlačiť hornú časť inhalátora, čím sa uvoľní dávka.
5. Pacienti majú zadržať dych tak dlho, ako je to možné a napokon vytiahnuť inhalátor z úst a pomaly vydýchnuť. Pacienti nemajú vydýchnuť do inhalátora.

Ak je potrebné použiť ďalšiu inhalačnú dávku, pacienti majú držať inhalátor vo zvislej polohe približne pol minúty, potom zopakovať kroky 2 až 5.

DÔLEŽITÉ: Neponáhľať sa pri krokoch 2 až 5.

Po použití pacienti majú vždy uzavrieť inhalátor ochranným krytom a skontrolovať počítadlo.

Pacienti majú byť poučení, aby si zabezpečili nový inhalátor, keď počítadlo dávok alebo indikátor zobrazuje číslo 20. Keď počítadlo ukazuje 0, treba prestať používať inhalátor, keďže zostávajúca dávka v inhalátore nemusí byť dostačujúca na uvoľnenie celej dávky.

Ak časť plynu unikne z hornej časti inhalátora alebo zo strán úst, musíte inhaláciu začať znovu od kroku 2.

U pacientov so slabým uchopením môže byť jednoduchšie držať inhalátor oboma rukami. Horná časť inhalátora sa uchopí oboma ukazovákmi a jeho dolná časť oboma palcami.

Po použití lieku si pacienti musia opláchnuť ústa vodou alebo klokať vodou alebo si vyčistiť zuby kefkou (pozri časť 4.4).

Nádoba obsahuje roztok v tlakovom obale. Pacienti majú byť poučení o tom, že nádoba sa nesmie vystavovať teplotám vyšším ako 50°C a nesmie sa prepichovať.

Čistenie

Pacienti musia byť upozornení na to, aby si pozorne prečítali pokyny na čistenie uvedené v písomnej informácii pre používateľa. Pri pravidelnom čistení inhalátora musia pacienti odstrániť vonkajší kryt z náustka a utrieť vonkajšiu a vnútornú stranu náustka suchou handričkou. **Nevyberať nádobu od poháňacieho zariadenia a na čistenie náustka nepoužívať vodu ani iné tekutiny.**

Pacienti, ktorí majú ťažkosti so synchronizáciou podania a vdýchnutia dávky liečiva, môžu použiť priestorový nadstavec („spacer“) AeroChamber Plus. O správnom použití, starostlivosti o inhalátor a „spacer“ a tiež aj o správnej technike, ktorá zaistí optimálne dodanie inhalovaného liečiva do pľúc, budú pacienti poučení svojím lekárom, lekárnikom alebo zdravotnou sestrou. To môžu pacienti dosiahnuť kontinuálnym, pomalým a hlbokým dýchaním s použitím „spacera“ AeroChamber Plus, pričom nevzniká problém oneskorenia medzi podaním a vdychom.

4.3 Kontraindikácie

Precitlivenosť na liečivá alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

U pacientov so srdcovou arytmiou, najmä s atrioventrikulárnou blokádou tretieho stupňa a tachyarytmiou (zrýchlený alebo nepravidelný pulz), subvalvulárnou idiopatickou aortálnou stenózou, hypertrofickou obštrukčnou kardiomyopatiou, závažným ochorením srdca, najmä akútnym infarktom myokardu, ischemickou poruchou srdca, kongestívnym zlyhávaním srdca, okluzívnym cievny ochorením, najmä arteriosklerózou, arteriálnou hypertenziou a aneuryzmou sa Beklometazón/Formoterol STADA musí používať s opatnosťou (môže zahŕňať sledovanie pacientov). Opatnosť je potrebná aj u pacientov liečených

so známym alebo suspektným predĺžením QTc-intervalu, či už kongenitálnym alebo liekmi vyvolaným (QTc > 0,44 sekúnd). Predĺženie QTc-intervalu môže vyvolať aj samotný formoterol.

Beklometazón/Formoterol STADA sa má používať s opatrnosťou tiež u pacientov s tyreotoxikózou, diabetom mellitus, feochromocytómom a neliečenou hypokaliémiou.

Potenciálne závažná hypokaliémia môže nastať v dôsledku liečby β_2 -agonistami. Zvláštna pozornosť sa odporúča v prípade ťažkej astmy, keďže tento účinok môže byť potenciován hypoxiou. Hypokaliémia môže byť tiež potenciovaná súbežnou liečbou inými liečivami, ktoré môžu vyvolať hypokaliémiu, ako sú xantínové deriváty, steroidy a diuretiká (pozri časť 4.5). Opatrnosť sa tiež odporúča pri nestálej astme, kde sa môže použiť množstvo „záchranných“ bronchodilatancií. V takýchto situáciách sa odporúča sledovať sérové hladiny draslíka.

Inhalácia formoterolu môže spôsobiť zvýšenie hladiny glukózy v krvi. Preto krvné hladiny glukózy u pacientov s diabetom sa musia starostlivo sledovať.

V prípade plánovanej anestézie halogénovými anestetikami sa musí zaistiť, aby sa Beklometazón/Formoterol STADA nepodával najmenej 12 hodín pred začiatkom anestézie v dôsledku rizika srdcovej arytmie.

Tak ako u všetkých inhalačných liekov obsahujúcich kortikosteroidy, Beklometazón/Formoterol STADA sa má podávať s opatrnosťou u pacientov s aktívnou alebo inaktívnou pľúcnou tuberkulózou, plesňovými a vírusovými infekciami dýchacích ciest.

Pri liečbe Beklometazónom/Formoterolom STADA sa neodporúča náhle prerušenie liečby.

Pacientom, u ktorých bola liečba neefektívna, sa musí venovať lekárska pozornosť. Zvyšujúce sa použitie „záchranných“ bronchodilatancií indikuje zhoršenie základného ochorenia a vyžaduje si opätovné posúdenie liečby astmy. Náhle a progresívne zhoršenie kontroly astmy alebo CHOCHP je potenciálne život ohrozujúce a pacient sa musí bezodkladne podrobiť lekárskej vyšetreniu. Má sa zvážiť potreba zvýšenej liečby kortikosteroidmi, či už inhalačnými alebo perorálnymi, alebo v prípade podozrenia na infekciu liečba antibiotikami.

Pacienti sa nesmú začať liečiť Beklometazónom/Formoterolom STADA počas exacerbácie alebo pri významnom alebo akútnom zhoršení astmy. Počas liečby Beklometazónom/Formoterolom STADA sa môžu vyskytnúť závažné nežiaduce účinky súvisiace s astmou a exacerbáciami. V prípade, že astmatické symptómy zostávajú nekontrolované alebo sa po začatí liečby Beklometazónom/Formoterolom STADA zhoršujú, pacienti musia byť upozornení na to, aby v liečbe pokračovali, ale zároveň vyhľadali lekársku pomoc.

Tak ako v prípade liečby inými inhalačnými liekmi, po použití dávky Beklometazónu/Formoterolu STADA sa môže vyskytnúť paradoxný bronchospazmus s okamžitým zvýraznením piskotu a dýchavičnosti. Liečiť sa má okamžite rýchlo pôsobiacimi bronchodilatanciami. Liečba Beklometazónom/Formoterolom STADA sa má okamžite prerušiť, stav pacienta prehodnotiť a v prípade nevyhnutnosti sa má zvoliť alternatívna liečba.

Beklometazón/Formoterol STADA sa nemá používať ako liek prvej voľby pri liečbe astmy.

Pacienti sa musia upozorniť na to, aby v prípade akútneho astmatického záchvatu mali vždy k dispozícii rýchlo pôsobiaci bronchodilatátor, a to buď Beklometazón/Formoterol STADA (pacienti, ktorí sú liečení Beklometazónom/Formoterolom STADA ako udržiavacia a úľavová liečba) alebo samostatným rýchlo pôsobiacim bronchodilatátorom (u pacientov, ktorí používajú Beklometazón/Formoterol STADA iba ako udržiavaciu liečbu).

Pacientom sa musí pripomenúť, aby Beklometazón/Formoterol STADA užívali denne, tak ako im bolo predpísané, dokonca aj v prípade, že sú asymptomatickí. Úľavové inhalácie Beklometazónu/Formoterolu STADA sa majú použiť pri zhoršení príznakov ochorenia, nie sú určené na pravidelné profylaktické použitie,

napr. pred cvičením. V takýchto prípadoch sa má zvážiť použitie samostatného rýchlo pôsobiaceho bronchodilatátora.

Len čo sa symptómy potlačia, do úvahy sa musí vziať postupné znižovanie dávky Beklometazónu/Formoterolu STADA. Pravidelná kontrola pacientov počas znižovania dávky je dôležitá. Použiť sa má najnižšia účinná dávka Beklometazónu/Formoterolu STADA (pozri časť 4.2).

Systémové účinky sa môžu vyskytnúť pri akomkoľvek inhalačnom kortikosteroide, obzvlášť pri vysokých dávkach užívaných dlhodobo. Tieto účinky sa oveľa menej pravdepodobne môžu vyskytnúť pri inhalačných kortikosteroidoch ako pri perorálnych. Možné systémové účinky zahŕňajú: Cushingov syndróm, Cushingoidné príznaky, zníženú funkciu nadobličiek, zníženie kostnej denzity, spomalenie rastu u detí a dospievajúcich, kataraktu a glaukóm a veľmi vzácne skupinu psychických porúch alebo porúch správania, ktoré zahŕňajú psychomotorickú aktivitu, poruchy spánku, úzkosť, depresie alebo agresivitu (predovšetkým u detí).

Preto je dôležité pacientov pravidelne kontrolovať a znížiť dávku inhalačného kortikosteroidu na najnižšiu dávku, pri ktorej je udržiavaná účinná kontrola astmy.

Farmakokinetické údaje (pozri časť 5.2) jednorazovej dávky dokázali, že použitie Beklometazónu/Formoterolu STADA s priestorovým nadstavcom AeroChamber Plus v porovnaní s použitím štandardného dávkovača, nezvyšuje celkovú systémovú expozíciu formoterolu a znižuje systémovú expozíciu beklometazónu- 17-monopropionátu. Systémová expozícia nezmeneného beklometazón-dipropionátu ktorý sa dostáva do systémovej cirkulácie z pľúc sa zvyšuje, avšak celková systémová expozícia (beklometazón-dipropionát plus jeho aktívny metabolit) ostáva nezmenená. Preto nie je zvýšené riziko systémových účinkov pri použití Beklometazónu/Formoterolu STADA s priestorovým nadstavcom.

Predlžovaná liečba u pacientov vysokými dávkami inhalačných kortikosteroidov môže viesť k nadobličkovej supresii a akútnej nadobličkovej kríze. Deti vo veku menej ako 16 rokov, užívajúce/inhalujúce dávky vyššie ako odporúčané dávky beklometazón-dipropionátu, môžu byť obzvlášť ohrozené. Situácie, ktoré by mohli potenciálne spustiť akútnu nadobličkovú krízu, zahŕňajú traumy, chirurgický zákrok, infekcie alebo akékoľvek zníženie dávky. Prítomné symptómy sú zvyčajne nejasné a môžu zahŕňať anorexiu, abdominálnu bolesť, stratu hmotnosti, únavu, bolesť hlavy, nauzeu, vracanie, hypotenziu, zníženú hladinu vedomia, hypoglykémiu a závraty. Počas obdobia stresu alebo elektívneho chirurgického zákroku sa má zvážiť dodatočné systémové pokrytie kortikosteroidmi.

Potrebná je opatrnosť u pacientov, ktorí prechádzajú na liečbu Beklometazónom/Formoterolom STADA, obzvlášť, ak sa predpokladá porucha funkcie nadobličiek z predchádzajúcej systémovej liečby steroidmi.

Pacienti prechádzajúci z perorálnej liečby kortikosteroidmi na inhalačnú liečbu môžu počas určitého obdobia zotrvať v riziku poruchy funkcie kôry nadobličiek. Pacienti, ktorí v minulosti absolvovali liečbu mimoriadne vysokými dávkami kortikosteroidov alebo užívali vysoké dávky inhalačných kortikosteroidov dlhodobo, môžu byť tiež v ohrození. Túto možnosť reziduálneho poškodenia je potrebné mať vždy na zreteli v prípade ohrozenia a elektívnych situácií vyvolávajúcich stres, a tak zvážiť liečbu vhodnými kortikosteroidmi. Pred začatím elektívnych procedúr môže rozsah poškodenia nadobličiek určiť špecialista.

Pneumónia u pacientov s CHOCHP

U pacientov s CHOCHP liečených inhalačnými kortikosteroidmi sa pozorovalo zvýšenie výskytu pneumónií vrátane pneumónií vyžadujúcich hospitalizáciu. Existuje niekoľko dôkazov o zvýšenom riziku pneumónií so zvyšujúcou sa dávkou steroidu, ale nepreukázalo sa to presvedčivo naprieč všetkými štúdiami. Neexistuje žiadny presvedčivý klinický dôkaz o rozdieloch vo veľkosti rizika pneumónií v rámci skupiny inhalačných kortikosteroidov. U pacientov s CHOCHP musia lekári zostať ostražití kvôli možnému vzniku pneumónie, pretože klinické prejavy takýchto infekcií sa prekrývajú s príznakmi exacerbácií CHOCHP.

Rizikové faktory vzniku pneumónie u pacientov s CHOCHP zahŕňajú súčasné fajčenie, starší vek, nízky index telesnej hmotnosti (BMI) a ťažkú CHOCHP.

Beklometazón/Formoterol STADA obsahuje 7 mg alkoholu (etanolu) v každom stlačení, čo zodpovedá 0,20 mg/kg na dávku po dvoch stlačeniach. Množstvo pri dvoch stlačeniach tohto lieku zodpovedá menej ako 1 ml vína alebo piva.

Toto malé množstvo alkoholu v tomto lieku nebude mať žiadne viditeľné účinky.

Pacienti musia byť upozornení, že po inhalácii predpísanej dávky si musia opláchnuť ústa vodou alebo klokať vodou alebo vyčistiť zuby kefkou kvôli zníženiu rizika orofaryngeálnej kandidózy.

Poruchy videnia

Poruchy videnia môžu byť hlásené pri systémovom a lokálnom použití kortikosteroidov. Ak sa u pacienta objavia symptómy, ako rozmazané videnie alebo iné poruchy videnia, pacient má byť odporúčaný k oftalmológovi na posúdenie možných príčin, medzi ktoré môže patriť sivý zákal, glaukóm alebo zriedkavé ochorenia, ako napríklad centrálna serózna chorioretinopatia (CSCR), ktoré boli hlásené po použití systémových a lokálnych kortikosteroidov.

4.5 Liekové a iné interakcie

Farmakokinetické interakcie

Beklometazón-dipropionát sa veľmi rýchlo metabolizuje prostredníctvom systému esteráz.

Beklometazón je menej závislý od metabolizmu CYP3A, ako niektoré iné kortikosteroidy a vo všeobecnosti interakcie sú nepravdepodobné; hoci nie je možné vylúčiť možnosť systémových účinkov pri súbežnom použití silných inhibítorov CYP3A (napr. ritonavir, kobicistát), a preto pri užívaní týchto liekov sa odporúča pozornosť a vhodné sledovanie pacienta.

Farmakodynamické interakcie

Pacienti s astmou sa majú vyhnúť β -blokátorom (vrátane očných kvapiek). Ak sa β - blokátory podávajú zo závažných dôvodov, účinok formoterolu sa zníži alebo vymizne.

Na druhej strane, súbežné podávanie iných β -adrenergných liečiv môže mať potenciálne aditívne účinky, preto pri súbežnom podávaní formoterolu a teofylínu alebo iných β -adrenergných liečiv sa vyžaduje opatnosť.

Súbežná liečba chinidínom, dizopyramidom, prokaínamidom, fenotiazínom, antihistaminikami, inhibítormi monoaminoxidázy a tricyklickými antidepresívami môže predĺžiť QTc-interval a zvýšiť riziko ventrikulárnej arytmie.

Okrem toho levodopa, L-tyroxín, oxytocín a alkohol môžu narušiť srdcovú toleranciu k β_2 -sympatomimetikám.

Súbežná liečba s inhibítormi monoaminoxidázy vrátane liečiv s podobnými vlastnosťami ako je furazolidón a prokarbazín môže vyvolať hypertenznú reakciu.

U pacientov súbežne prijímajúcich anestéziu halogénovými uhl'ovodíkmi sa môže vyskytnúť zvýšené riziko arytmie.

Súbežná liečba so xantínovými derivátmi, steroidmi alebo diuretikami môže potenciovat' možný hypokalemický účinok β_2 -agonistov (pozri časť 4.4). Hypokaliémia môže zvýšiť náchylnosť k arytmiu u pacientov, ktorí sa liečia digitálnymi glykozidmi.

Beklometazón/Formoterol STADA obsahuje malé množstvo etanolu. Teoreticky je možná interakcia u zvlášť citlivých pacientov užívajúcich disulfiram alebo metronidazol.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Nie sú žiadne skúsenosti s hnacím plynom Norflurane (HFA-134a), ktoré by dokazovali jeho bezpečnosť u gravidných alebo dojčiacich žien. Avšak štúdie účinku Norflurane (HFA-134a) na funkciu reprodukcie a vývoj plodu u zvierat nenaznačujú žiadne klinicky relevantné nežiaduce účinky.

Gravidita

Nie sú k dispozícii žiadne relevantné klinické údaje o použití Beklometazónu/Formoterolu STADA u gravidných žien. Štúdie na zvieratách užívajúcich kombináciu beklometazón-dipropionátu a dihydrát formoterólium-fumarátu preukázali po vysokej systémovej expozícii reprodukčnú toxicitu (pozri časť 5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti). Pre tokolytický účinok β 2-sympatomimetík obzvlášť špeciálnu opatrnosť je potrebné venovať v období od začiatku pôrodnej činnosti až po samotný pôrod. Neodporúča sa použitie formoterolu počas gravidity a zvlášť na konci gravidity, alebo počas pôrodu, pokiaľ je k dispozícii iná (bezpečnejšia) alternatíva.

Beklometazón/Formoterol STADA sa smie použiť počas gravidity iba v prípade, ak očakávaný prínos prevýši potenciálne riziko.

Dojčenie

Nie sú známe žiadne relevantné klinické údaje o použití Beklometazón/Formoterol STADA u žien počas dojčenia.

Hoci z pokusov na zvieratách nie sú dostupné žiadne údaje, je oprávnené domnievať sa, že beklometazón-dipropionát podobne ako iné kortikosteroidy, sa vylučuje do materského mlieka.

Hoci nie je známe, či formoterol prechádza do ľudského materského mlieka, jeho prítomnosť sa však zistila v mlieku dojčiacich zvierat.

Podávanie Beklometazónu/Formoterolu STADA dojčiacim ženám sa má zvážiť iba v prípade, ak očakávaný prínos preváži potenciálne riziko.

Je potrebné rozhodnúť sa, či prerušiť dojčenie alebo prerušiť/ukončiť liečbu Beklometazónom/Formoterolom STADA so zohľadnením prínosu pre dieťa a prínosu liečby pre ženu.

Fertilita

Nie sú k dispozícii údaje u ľudí. V štúdiách na zvieratách s potkanmi sa prítomnosť beklometazón-dipropionátu vo vysokých dávkach v kombinácii spájala so zníženou fertilitou samíc a embryotoxicitou (pozri časť 5.3).

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Beklometazón/Formoterol STADA nemá žiadny alebo má zanedbateľný vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

4.8 Nežiaduce účinky

Keďže Beklometazón/Formoterol STADA obsahuje beklometazón-dipropionát a dihydrát formoterólium-fumarát, pri podávaní sa môžu vyskytnúť nežiaduce účinky rovnakého typu a závažnosti ako sa vyskytli

pri užívaní týchto liečiv samostatne. Nezaznamenal sa žiadny výskyt ďalších nežiaducich účinkov pri súbežnom podávaní oboch liečiv. Nežiaduce účinky, ktoré sa spájajú s kombináciou liečiv, ako v prípade Beklometazónu/Formoterolu STADA (beklometazón-dipropionát a dihydrát formoterólium-fumarátu) a tiež s jednotlivými liečivami podávanými samostatne, sú uvedené v nasledujúcej tabuľke a sú zoradené podľa tried orgánových systémov. Frekvencia výskytu je definovaná nasledovne: veľmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), menej časté ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$), zriedkavé ($\geq 1/10\,000$ a $< 1/1000$) a veľmi zriedkavé ($\leq 1/10\,000$), neznáme (častosť výskytu sa nedá odhadnúť z dostupných údajov). Časté a menej časté nežiaduce reakcie sa získali z údajov klinických štúdií u pacientov s astmou a CHOCHP.

Triedy orgánových systémov	Nežiaduce reakcie	Frekvencia
Infekcie a nákazy	Faryngitída, orálna kandidóza, pneumónia*	Časté
	Influenza, orálna plesňová infekcia, orofaryngeálna kandidóza, ezofageálna kandidóza, vulvovaginálna kandidóza, gastroenteritída, sinusitída, nádcha	Menej časté
Poruchy krvi a lymfatického systému	Granulocytopénia	Menej časté
	Trombocytopénia	Veľmi zriedkavé
Poruchy imunitného systému	Alergická dermatitída	Menej časté
	Reakcie z precitlivenosti, vrátane erytému pier, tváre, očí a faryngeálny edém	Veľmi zriedkavé
Poruchy endokrinného systému	Nadobličková supresia	Veľmi zriedkavé
Poruchy metabolizmu a výživy	Hypokaliémia, hyperglykémia	Menej časté
Psychické poruchy	Nepokoj	Menej časté
	Psychomotorická hyperaktivita, poruchy spánku, úzkosť, depresia, agresivita, zmeny v správaní (predovšetkým u detí)	Neznáme
Poruchy nervového systému	Bolesť hlavy	Časté
	Tremor, závrat	Menej časté
Poruchy oka	Glaukóm, katarakta	Veľmi zriedkavé
	Rozmazané videnie (pozri tiež časť 4.4)	Neznáme
Poruchy ucha a labyrintu	Zápal Eustachovej trubice	Menej časté
Poruchy srdca a poruchy srdcovej činnosti	Palpitácie, predĺženie QT intervalu na elektrokardiograme, zmeny na elektrokardiograme, tachykardia, tachyarytmia, atriálna fibrilácia*	Menej časté
	Ventrikulárne extrasystoly, angina pectoris	Zriedkavé
Poruchy ciev	Hyperémia, návaly tepla	Menej časté
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	Dysfónia	Časté
	Kašeľ, produktívny kašeľ, podráždenie hrdla, astmatická kríza	Menej časté
	Paradoxný bronchospazmus	Zriedkavé

	Dyspnoe, exacerbácia astmy	Veľmi zriedkavé
Poruchy gastrointestinálneho traktu	Hnačka, sucho v ústach, dyspepsia, pocit pálenia pier, nauzea, dysgeúzia	Menej časté
Poruchy kože a podkožného tkaniva	Pruritus, vyrážka, hyperhidróza, urtikária	Menej časté
	Angioedém	Zriedkavé
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	Svalové kŕče, myalgia	Menej časté
	Spomalenie rastu u detí a dospievajúcich	Veľmi zriedkavé
Poruchy obličiek a močových ciest	Nefritída	Zriedkavé
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	Periférny edém	Veľmi zriedkavé
Laboratórne a funkčné vyšetrenia	Zvýšený C-reaktívny proteín, zvýšený počet trombocytov, zvýšený počet voľných mastných kyselín, zvýšený inzulín v krvi, zvýšenie ketonémie, zníženie kortizolu v krvi*	Menej časté
	Zvýšený krvný tlak, znížený krvný tlak	Zriedkavé
	Zníženie kostnej denzity	Veľmi zriedkavé

*Jeden súvisiaci nezávažný prípad pneumónie sa vyskytol v pívotnej štúdií s CHOCHP u pacienta, ktorý bol liečený beklometazón-dipropionátom/formoterolom 100 mikrogramov/6 mikrogramov. Ďalšie nežiaduce účinky pozorované pri používaní beklometazón-dipropionátu/formoterolu 100 mikrogramov/6 mikrogramov v štúdií s CHOCHP boli: zníženie kortizolu v krvi a atriálna fibrilácia.

Tak ako pri inej inhalačnej liečbe, môže sa vyskytnúť paradoxný bronchospazmus (pozri časť 4.4 Špeciálne upozornenia).

Medzi pozorované nežiaduce reakcie zvyčajne spojené s formoterolom patrí: hypokaliémia, bolesť hlavy, tremor, palpitácie, kašeľ, svalové kŕče a predĺženie QTc intervalu.

Nežiaduce reakcie obvykle spojené s beklometazón-dipropionátom sú: ústne plesňové infekcie, orálna kandidóza, dysfónia, podráždenie hrdla.

Dysfónia a kandidózy sa môžu upokojiť kloktaním alebo vypláchnutím úst vodou alebo čistením zubov kefkou po použití lieku. Symptomatické kandidózy sa môžu liečiť pomocou aktuálnej antifungálnej liečby, kým liečba Beklometazónom/Formoterolom STADA pokračuje.

Systémové účinky inhalačných kortikosteroidov (napr. beklometazón-dipropionát) sa môžu predovšetkým vyskytnúť pri vysokých dávkach podávaných dlhodobo. Tie môžu zahŕňať nadobličkovú supresiu, zníženie kostnej denzity, spomalenie rastu u detí a dospievajúcich, kataraktu, glaukóm (pozri tiež časť 4.4).

Reakcie z precitlivenosti zahŕňajú vyrážku, urtikáriu, pruritus, erytém a tiež sa môže vyskytnúť opuch očí, tváre, pier a hrdla.

Pediatrická populácia

V 12-týždňovej štúdií u dospievajúcich pacientov s astmou sa bezpečnostný profil lieku obsahujúceho beklometazón-dipropionát a formoterol nelíšil od bezpečnostného profilu monoterapie beklometazón-dipropionátom.

Pediatrické experimentálne zloženie beklometazón-dipropionát a formoterólium-fumarát 50 mikrogramov/6 mikrogramov v jednej dávke podávanej deťom s astmou vo veku 5 - 11 rokov počas obdobia 12 týždňov vykazovalo podobný bezpečnostný profil ako majú na trhu schválené samostatné liečivá formoterol a beklometazón-dipropionát.

Avšak rovnaké pediatrické zloženie beklometazón-dipropionát a formoterólium-fumarát 50 mikrogramov/6 mikrogramov podávané deťom s astmou vo veku 5 - 11 rokov počas 2 týždňov nepreukázalo non-inferioritu k voľnej kombinácii samostatných liečiv formoterol a beklometazón-dipropionát, pokiaľ ide o tempo rastu dolnej končatiny.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na **národné centrum hlásenia uvedené v [Prílohe V](#)**.

4.9 Predávkovanie

U astmatických pacientov sa inhalačné dávky beklometazón-dipropionátu/formoterolu pozorovali až do množstva dvanásť kumulatívnych dávok (celkový obsah beklometazón-dipropionátu 1200 mikrogramov, formoterolu 72 mikrogramov). Kumulatívna liečba nespôsobila abnormálne účinky na životne dôležité funkcie a nepozorovali sa ani závažné nežiaduce účinky.

Nadmerné dávky formoterolu môžu viesť k reakciám príznacným pre β_2 -adrenergných agonistov ako sú: nauzea, vracanie, bolesť hlavy, tremor, somnolencia, palpitácie, tachykardia, ventrikulárna arytmia, predĺženie QTc intervalu, metabolická acidóza, hypokaliémia, hyperglykémia.

V prípade predávkovania formoterolom sa indikuje podporná a symptomatická liečba. Závažné prípady sa musia hospitalizovať. Keďže použitie β_2 -adrenergných blokátorov môže vyvolať bronchospazmus, použitie kardioselektívnych β_2 -adrenergných blokátorov sa má zvážiť, a to iba v krajných prípadoch. Sledovať sa musia aj sérové hladiny draslíka.

Akútna inhalácia dávok beklometazón-dipropionátu presahujúcich odporúčané dávkovanie môže viesť k dočasnej nadobličkovej supresii. Nevyžaduje si to naliehavé opatrenia, keďže funkcia nadobličiek sa o pár dní dostane do pôvodného stavu, ako sa to overilo meraním plazmatického kortizolu. U týchto pacientov sa má v liečbe pokračovať pri dávke dostatočnej na kontrolu astmy.

Chronické predávkovanie inhalačným beklometazón-dipropionátom: riziko nadobličkovej supresie (pozri časť 4.4). Môže byť nevyhnutné stanovenie nadobličkovej rezervy. V liečbe sa má pokračovať pri dávke dostatočnej na kontrolu astmy.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Antiastmatiká, sympatomimetiká, inhalačné

ATC kód: R03AK08

Mechanizmus účinku a farmakodynamické účinky

Beklometazón/Formoterol STADA obsahuje beklometazón-dipropionát a formoterol. Tieto dve liečivá majú odlišný spôsob účinku. Bežne v kombinácii s inými inhalačnými kortikosteroidmi a β_2 -agonistami je viditeľný aditívny účinok v zmysle redukcie exacerbácie astmy.

Beklometazón-dipropionát

Beklometazón-dipropionát podávaný inhaláciou pri odporúčaných dávkach má glukokortikoidný protizápalový účinok v rámci pľúc, ktorý má za následok redukcii symptómov a exacerbácií astmy s menej nežiaducimi účinkami ako v prípade kortikosteroidov podávaných systémovo.

Formoterol

Formoterol je selektívny β_2 -adrenergný agonista, ktorý vyvoláva uvoľnenie hladkých prieduškových svalov u pacientov s reverzibilnou obštrukciou dýchacích ciest. Bronchodilatačný účinok nastupuje rýchlo, v priebehu 1 - 3 minút po inhalácii a jeho trvanie je 12 hodín po jednorazovej dávke.

ASTMA

Klinická účinnosť beklometazón-dipropionátu/formoterolu pri udržiavacej liečbe

V klinických štúdiách u dospelých, pridanie formoterolu k beklometazón-dipropionátu zlepšuje astmatické symptómy a funkciu pľúc a redukuje exacerbácie.

V 24-týždňovej štúdii účinok lieku s obsahom beklometazónu a formoterolu 100 mikrogramov/6 mikrogramov HFA na funkciu pľúc bol prinajmenšom rovnaký ako v prípade voľnej kombinácie beklometazón-dipropionátu a formoterolu a prevyšoval samotný beklometazón-dipropionát.

Klinická účinnosť beklometazón-dipropionátu/formoterolu pri udržiavacej liečbe a úľavovej liečbe

V 48-týždňov trvajúcej štúdii s paralelnými ramenami zahŕňajúcej 1701 dospelých pacientov s nekontrolovanou stredne ťažkou až ťažkou astmou, sa porovnávala účinnosť beklometazón-dipropionátu a formoterolu pri podávaní udržiavacej liečby (1 inhalácia dvakrát denne) a úľavovej liečby (maximálne do 8 inhalácií za deň) a účinnosť pri podávaní beklometazón-dipropionátu a formoterolu na udržiavaciu liečbu (1 inhalácia dvakrát denne) spolu s pridaním salbutamolu podľa potreby. Výsledky preukázali, že používanie beklometazón-dipropionátu a formoterolu ako udržiavacej a úľavovej liečby významne predĺžilo čas do prvej vážnej exacerbácie (*) v porovnaní s používaním beklometazón-dipropionátu a formoterolu pri pravidelnej liečbe, spolu s pridaním salbutamolu podľa potreby ($p < 0,001$ pre obe ITT aj PP populácie). Výskyt závažných exacerbácií astmy na pacienta/rok bol výrazne nižší v skupine, ktorá používala beklometazón-dipropionát a formoterol ako udržiavaciu a úľavovú liečbu oproti skupine so salbutamolom: 0,1476 oproti 0,2239 (štatisticky významná zníženie $p < 0,001$). Pacienti ktorí používali beklometazón-dipropionát a formoterol ako udržiavaciu a úľavovú liečbu dosiahli klinicky významné zlepšenie príznakov kontroly astmy. Priemerný počet inhalácií za deň pri úľavovej liečbe a pomer pacientov, ktorí používali úľavovú liečbu sa znížilo v oboch skupinách v podobnom pomere.

Poznámka*: závažná exacerbácia bola definovaná ako zhoršenie astmy, ktoré malo za následok hospitalizáciu alebo privolanie záchranej pomoci, alebo ktoré malo za následok potrebu systémového použitia steroidov dlhšie ako 3 dni.

V ďalšej klinickej štúdii, jedna dávka fixnej kombinácie beklometazón-dipropionátu a formoterolu 100 mikrogramov/6 mikrogramov spôsobila rýchly bronchodilatačný účinok a rýchlu úľavu od symptómov dyspnoe, ktorá bola porovnateľná s použitím salbutamolu 200 mikrogramov/dávka u astmatických pacientov v prípadoch metacholínom indukovanej bronchokonstrikcie.

Pediatrická populácia

V 12-týždňovej štúdii u dospievajúcich pacientov s astmou beklometazón-dipropionát a formoterol 100 mikrogramov/6 mikrogramov nebol superiórny k monoterapii beklometazón-dipropionátom, ani pokiaľ ide o parametre pľúcnych funkcií (primárna premenná: zmena oproti východiskovej hodnote pri rannej PEF pred začiatkom liečby), účinnosti a klinického stavu (sekundárne premenné).

Bronchodilatačný účinok jednej dávky pediatrického experimentálneho zloženia beklometazón-dipropionátu/formoterolu 50 mikrogramov/6 mikrogramov v podanej dávke, podanej s Aerochamber Plus deťom s astmou vo veku 5 až 11 rokov, sa hodnotil v porovnaní s voľnou kombináciou beklometazón-dipropionátu/ formoterolu, uvedených na trhu. Pre beklometazón-dipropionát/formoterol 50 mikrogramov/6

mikrogramov, porovnávaný s voľnou kombináciou z hľadiska priemerného FEV₁ vyhodnoteného po 12 hodinách, non-inferiorita bola preukázaná, nakoľko dolná hranica spoľahlivosti 95 % IS upraveného priemerného rozdielu bola -0,047 l, vyššia ako plánovaný limit pre non-inferioritu -0,1 l.

Beklometazón-dipropionát/formoterol 50 mikrogramov/6 mikrogramov v dávke podávaný s Aerochamber Plus deťom s astmou vo veku 5 až 11 rokov počas 12-týždňového liečebného obdobia, nepreukázal superioritu oproti beklometazón-dipropionátu v monoterapii a nepreukázala sa noninferiorita v porovnaní s monoterapiou voľnej kombinácie beklometazón-dipropionátu/formoterolu, pokiaľ ide o parametre pľúcnych funkcií (primárna premenná: zmena ranného FEV₁ pred podaním dávky).

CHOCHP

V dvoch klinických štúdiách trvajúcich 48 týždňov sa hodnotil účinok liečby na pľúcne parametre a na výskyt exacerbácií (definovaných ako liečba perorálnymi kortikosteroidmi, liečba antibiotikami a/alebo hospitalizácia) u pacientov s ťažkou CHOCHP (30 % < FEV₁ % < 50 %).

Jedna z kľúčových štúdií preukázala signifikantné zlepšenie pľúcnych parametrov (primárny cieľ zmeny vo FEV₁ pred podaním dávky, tzv. pre-dose) v porovnaní s formoterolom po 12 týždňoch liečby (priemerný rozdiel medzi upravenými hodnotami beklometazón-dipropionátu/formoterolu a formoterolom: 69 ml), rovnako ako pri každom vyšetrení počas celého obdobia liečby (48 týždňov). Štúdia preukázala, že priemerný počet exacerbácií na pacienta za rok (počet exacerbácií v definovanom období – ko-primárny cieľ) bol štatisticky významne znížený pri podávaní beklometazón-dipropionátu/formoterolu v porovnaní so samotne podávaným formoterolom (priemerná hodnota 0,80 v porovnaní s 1,12 pre formoterol, pridaná hodnota 0,72; p<0,001) počas 48 týždňov liečby celkovo u 1 199 pacientov s ťažkou CHOCHP. Okrem toho, beklometazón-dipropionát/formoterol významne predĺžil dobu do prvej exacerbácie v porovnaní s formoterolom. Nadradené postavenie beklometazón-dipropionátu/formoterolu oproti formoterolu bolo potvrdené počtom exacerbácií v podskupine pacientov používajúcich (okolo 50 % v každej liečebnej skupine) alebo nie tiotropium-bromid ako súbežnú liečbu.

Druhá randomizovaná štúdia s tromi paralelnými skupinami u 718 pacientov potvrdila výhodu beklometazón-dipropionátu/formoterolu oproti formoterolu pri hodnotení zmien FEV₁ pred podaním dávky na konci liečby (48 týždňov) a súčasne preukázala porovnateľný efekt fixnej kombinácie liečiv beklometazón-dipropionátu/formoterolu v porovnaní s budezonidom/formoterolom na tie isté parametre.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

V klinickej štúdii sa porovnávala systémová expozícia fixnej kombinácie liečiv beklometazón-dipropionátu a formoterolu (beklometazón-dipropionát/formoterol) s jednotlivými zložkami.

Vo farmakokinetickej štúdii vykonávanej u zdravých dobrovoľníkov liečených jednorazovou dávkou fixnej kombinácie liečiv beklometazón-dipropionátu/formoterolu (4 vdýchnutia po 100 mikrogramov/6 mikrogramov) alebo jednorazovou dávkou CFC (chlórfluórované uhl'ovodíky) beklometazón-dipropionátu (4 vdýchnutia po 250 mikrogramov) a HFA formoterolu (4 vdýchnutia po 6 mikrogramov), boli AUC beklometazón-dipropionátu - hlavného účinného metabolitu (beklometazón-17-monopropionátu) o 35 % a maximálne plazmatické koncentrácie o 19 % nižšie u fixnej kombinácii ako u samotného beklometazón-dipropionátu CFC bežnej formulácie. Rýchlosť absorpcie (0,5 vs 2 hodiny) v prípade fixnej kombinácie bola vyššia v porovnaní so samotným beklometazón-dipropionátom CFC bežnej formulácie.

V prípade formoterolu, maximálna plazmatická koncentrácia bola po podaní fixnej kombinácie ako aj CFC formoterolu podobná a systémová expozícia po podaní fixnej kombinácie bola nepatrne vyššia ako u CFC formoterolu.

Nie sú žiadne dôkazy o farmakokinetických a farmakodynamických (systémových) interakciách medzi beklometazón-dipropionátom a formoterolom.

Použitie nadstavca AeroChamber Plus zvýšilo dodanie beklometazón-17-monopropionátu, účinného metabolitu beklometazón-dipropionátu o 41 % a formoterolu o 45 % do pľúc v porovnaní s použitím štandardného dávkovača v štúdií so zdravými dobrovoľníkmi. Celková systémová expozícia pre formoterol bola nezmenená, znížená o 10 % pre beklometazón-17-monopropionátu a zvýšená pre nezmenenú formu beklometazón-dipropionátu.

Štúdia pľúcnej depozície, vykonaná u pacientov so stabilnou CHOCHP, zdravých dobrovoľníkov a u pacientov s astmou ukázala, že v priemerná pľúcna depozícia je u pacientov so stabilnou CHOCHP 33 % nominálnej dávky, s porovnaním 34 % u zdravých dobrovoľníkov a 31 % u pacientov s astmou. Plazmatické expozície beklometazón-17-monopropionátu a formoterolu v priebehu 24 hodín po inhalácii boli porovnateľné vo všetkých troch skupinách. Celková expozícia beklometazón-dipropionátu bola vyššia u pacientov s CHOCHP v porovnaní s expozíciou u pacientov s astmou a zdravých dobrovoľníkov.

Pediatrická populácia

Beklometazón-dipropionát/formoterol nebol bioekvivalentný vo voľnej kombinácii extra jemného beklometazón-dipropionátu a formoterolu, ak sa podával astmatickým dospievajúcim vo veku 12 až 17 rokov vo farmakokinetickej štúdií pri jednorazovom podaní dávky (4 vstreky 100 mikrogramov/6 mikrogramov). Tento výsledok bol nezávislý od toho, či bol alebo nebol použitý nadstavec (AeroChamber Plus).

Ak sa nadstavec nepoužil, dostupné údaje poukazujú na nižšiu maximálnu plazmatickú koncentráciu vdychovanej kortikosteroidnej zložky z beklometazón-dipropionátu/formoterolu, v porovnaní s voľnou kombináciou (bodový odhad pomerov upravených geometrických priemerov pre C_{max} beklometazón-17-monopropionátu [B17MP] 84,38 %, 90 % IS 70,22; 101,38).

Keď sa beklometazón-dipropionát/formoterol použil s nadstavcom, maximálna plazmatická koncentrácia formoterolu sa zvýšila o približne 68 % v porovnaní s voľnou kombináciou (bodový odhad pomerov upravených geometrických priemerov pre C_{max} 168,41, 90 % IS 138,2; 205,2). Klinický význam týchto rozdielov v prípade chronického použitia nie je známy.

Celková systémová expozícia formoterolu (AUC_{0-t}) bola ekvivalentná expozícii voľnej kombinácie bez ohľadu na to, či sa nadstavec použil alebo nie. Pre beklometazón-17-monopropionát sa ekvivalencia preukázala iba vtedy, keď sa nepoužíval nadstavec, zatiaľ čo 90 % IS AUC_{0-t} bolo mierne mimo intervalu ekvivalencie, keď sa použil nadstavec (bodový odhad pomerov upravených geometrických priemerov 89,63 %, IS 79,93; 100,50).

Beklometazón-dipropionát/formoterol používaný bez nadstavca u dospievajúcich spôsobil pre beklometazón-17-monopropionátu nižšiu alebo pre formoterol ekvivalentnú celkovú systémovú expozíciu (AUC_{0-t}) v porovnaní s expozíciou pozorovanou u dospelých. Okrem toho boli priemerné maximálne plazmatické koncentrácie (C_{max}) pre obe látky nižšie u dospievajúcich ako u dospelých.

Vo farmakokinetickej štúdií s jednorazovou dávkou, beklometazón-dipropionát/formoterol detské experimentálne zloženie 50/6 mikrogramov v dávke, podávaný s AeroChamber Plus, nebol bioekvivalentný voľnej kombinácii beklometazón-dipropionátu a formoterolu podávaných deťom s astmou vo veku 5 až 11 rokov. Výsledky štúdie naznačujú nižšiu AUC_{0-t} a nižšiu hodnotu maximálnej plazmatickej koncentrácie inhalovanej kortikosteroidnej zložky z beklometazón-dipropionátu/formoterolu 50/6 mikrogramov v porovnaní s voľnou kombináciou (bodový odhad pomerov upravených geometrických priemerov pre AUC_{0-t} beklometazón-17-monopropionátu: 81 %, 90 % IS 69,7; 94,8; C_{max} : 82 %, 90 % IS 70,1; 94,7). Celková systémová expozícia formoterolu (AUC_{0-t}) bola rovnocenná s expozíciou voľnej kombinácie, zatiaľ čo C_{max} bola o niečo nižšia pre beklometazón-dipropionát/formoterol 50/6 mikrogramov v porovnaní s voľnou kombináciou (bodový odhad pomerov upravených geometrických priemerov 92 %, 90 % IS 78; 108).

Beklometazón-dipropionát

Beklometazón-dipropionát je pro-drug liečivo so slabou afinitou ku glukokortikoidnému receptoru, ktorý sa hydrolyzuje pomocou enzýmov esteráz na účinný metabolit beklometazón-17-monopropionát, ktorý má silnejší lokálny protizápalový účinok v porovnaní s pro-drug beklometazón-dipropionátom.

Absorpcia, distribúcia a biotransformácia

Inhalovaný beklometazón-dipropionát sa rýchlo absorbuje pľúcami; pred absorpciou podlieha rozsiahlej premene na účinný metabolit beklometazón-17-monopropionát prostredníctvom enzýmov esteráz, ktoré sa nachádzajú vo väčšine tkanív. Systémová dostupnosť účinného metabolitu vychádza z absorpcie pľúcami (36 %) a z gastrointestinálnej absorpcie prehltnutej dávky. Biologická dostupnosť prehltnutej dávky beklometazón-dipropionátu je zanedbateľná, avšak presystémová premena beklometazón-dipropionátu na beklometazón-17-monopropionát má za následok, že 41 % absorbovanej dávky je dostupná vo forme účinného metabolitu.

Systémová expozícia so zvyšujúcou sa inhalovanou dávkou približne lineárne narastá.

Absolútna biologická dostupnosť po inhalácii je približne 2 % a 62 % nominálnej dávky pre nezmenený beklometazón-dipropionát a beklometazón-17-monopropionát, v uvedenom poradí.

Po intravenóznom podaní sa charakterizuje dispozícia beklometazón-dipropionátu a jeho účinného metabolitu vysokým plazmatickým klírensom (150 a 120 l/h), malým distribučným objemom v rovnovážnom stave beklometazón-dipropionátu (20 l) a rozsiahlou distribúciou tkanivami jeho účinného metabolitu (424 l).

Väzba na plazmatické proteíny je stredne vysoká.

Eliminácia

Vylučovanie stolicou je hlavnou cestou eliminácie beklometazón-dipropionátu, najmä vo forme polárnych metabolitov. Vylučovanie beklometazón-dipropionátu a jeho účinných metabolitov obličkami je zanedbateľné. Terminálny eliminačný polčas je u beklometazón-dipropionátu a beklometazón-17-monopropionátu 0,5 a 2,7 hodín, v uvedenom poradí.

Osobitné populácie

Farmakokinetika beklometazón-dipropionátu u pacientov s poruchou funkcie obličiek alebo pečene sa nezisťovala; keďže beklometazón-dipropionát sa rýchlo metabolizuje pomocou enzýmov esteráz prítomných v intestinálnych tekutinách, sére, pľúcach a v pečeni, tvorí sa viac polárnych metabolitov ako sú beklometazón-21-monopropionát, beklometazón-17-monopropionát a beklometazón. Neočakáva sa, že farmakokinetika a bezpečnostný profil beklometazón-dipropionátu sa zmenia u pacientov s poruchou funkcie pečene.

Keďže prítomnosť beklometazón-dipropionátu a jeho metabolitov sa v moči nezistila, zvýšenie systémovej expozície sa u pacientov s poruchou funkcie obličiek nepredpokladá.

Formoterol

Absorpcia a distribúcia

Po inhalácii sa formoterol absorbuje z pľúc a gastrointestinálneho traktu. Frakcia inhalovanej dávky, ktorá sa po podaní odmeranej dávky inhalátorom (MDI) prehltnie, môže byť v rozmedzí 60 % až 90 %. Najmenej 65 % frakcie, ktorá sa prehltnie, sa absorbuje z gastrointestinálneho traktu. Maximálne plazmatické koncentrácie nezmeneného liečiva sa po perorálnom podaní vyskytujú v rozmedzí 0,5 – 1 hodiny. Väzba formoterolu na plazmatické bielkoviny je 61 – 64 %, z toho 34 % sa viaže na albumín. V rozsahu koncentrácií, ktoré sa dosiahli pri terapeutických dávkach, nenastáva saturácia väzbových miest. Eliminačný

polčas po perorálnom podaní sa stanovil na 2 - 3 hodiny. Absorpcia formoterolu po inhalácii 12 - 96 mikrogramov formoterólium-fumarátu je lineárna.

Biotransformácia

Metabolizmus formoterolu je rozsiahly. Hlavnou cestou je priama konjugáciu na hydroxylovú skupinu fenolu. Konjugát s kyselinou glukorónovou je inaktívny. Ďalšou cestou je O-demetylácia, ktorá nasleduje po konjugácii na 2- hydroxylovú skupinu fenolu. Izoenzýmy CYP2D6, CYP2C19 a CYP2C9 cytochrómu P450 sa zapájajú do O-demetylácie formoterolu. Pečeň je primárnym miestom metabolizmu. Formoterol neinhibuje enzýmy CYP450 pri terapeutických relevantných koncentráciách.

Eliminácia

Kumulatívna exkrécia formoterolu močom po jednorazovej inhalácii suchého prášku inhalátorom lineárne rastie v rozmedzí dávok 12–96 mikrogramov. V priemere, 8 % dávky sa vylúčilo v nezmenenej forme a 25 % z celkového formoterolu. Stredná hodnota koncového eliminačného polčasu sa stanovila na 10 hodín, pri ktorej sa vychádzalo z meraní plazmatických koncentrácií po inhalácii jednorazovej dávky 120 mikrogramov u 12 zdravých dobrovoľníkov. (R,R) enantioméry predstavujú 40 % vylúčenej látky v nezmenenej forme močom a (S,S) enantioméry 60 %. Relatívny podiel oboch enantiomerov zostáva konštantný v rozmedzí sledovaných dávok a po opakovanom podaní dávok sa nezistila žiadna relatívna akumulácia jedného enantioméru voči druhému.

Po perorálnom podaní u zdravých dobrovoľníkov (40 až 80 mikrogramov), 6 % až 10 % z dávky sa vylúčilo močom v nezmenenej forme. Až do 8 % dávky sa vylúčilo vo forme glukoronidu.

Celkovo 67 % z perorálnej dávky formoterolu sa vylúči močom (predovšetkým vo forme metabolitov) a zvyšok stolicou. Renálny klírens formoterolu sa stanovil na 150 ml/min.

Osobitné populácie

Porucha funkcie pečene/obličiek: farmakokinetika formoterolu sa u pacientov s poruchou funkcie pečene alebo obličiek nesledovala, avšak, keďže formoterol sa vylučuje primárne hepatálnou biotransformáciou, u pacientov so závažnou cirhózou pečene, sa môže očakávať zvýšená expozícia.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Toxicita pozorovaná na zvieratách v štúdiách s beklometazón-dipropionátom a formoterolom, buď v kombinácii alebo jednotlivo, pochádzala predovšetkým z účinkov spojených s prehnanou farmakologickou aktivitou. Súviseli s imunosupresívnou aktivitou beklometazón-dipropionátu a známymi kardiovaskulárnymi účinkami formoterolu pozorovanými najmä u psov. Po podaní tejto kombinácie sa nepozorovalo ani zvýšenie toxicity ani iné neočakávané výsledky.

Reprodukčné štúdie na potkanoch preukázali účinky závislé na veľkosti dávky. Kombinácia liečiv sa spájala so zníženou fertilitou u samíc potkanov a embryofetálnou toxicitou. Je známe, že vysoké dávky kortikosteroidov u tehotných samíc spôsobujú abnormality vo vývine plodu vrátane rásť podnebia a vnútromaternicového spomaleniu rastu. Je pravdepodobné, že tieto účinky pozorované pri kombinácii beklometazón-dipropionát/formoterol spôsobil beklometazón-dipropionát. Tieto účinky sa zaznamenali iba pri veľkej systémovej expozícii účinnému metabolitu beklometazón-17-monopropionátu (200-krát vyššou ako očakávané plazmatické hladiny u pacientov). Okrem toho v štúdiách na zvieratách sa počas dlhšieho trvania tehotnosti a vrhu pozoroval účinok zapríčinený známym tokolytickým účinkom β 2-sympatomimetík.

Tieto účinky sa zaznamenali, keď materské plazmatické hladiny formoterolu boli nižšie ako sa očakávali u pacientov liečených beklometazón-dipropionátom/formoterolom.

Štúdie genotoxicity uskutočnené s kombináciou beklometazón-dipropionát/formoterol nenaznačujú

žiadny mutagénny potenciál. Žiadne štúdie karcinogenity sa s uvedenou kombináciou neuskutočnili. Avšak údaje o jednotlivých zložkách získané na zvieratách nenaznačujú žiadne potenciálne riziko karcinogenicity u ľudí.

Predklinické údaje o hnacom plyne HFA-134a bez CFC na základe obvyklých štúdií farmakologickej bezpečnosti, toxicity po opakovanom podávaní, genotoxicity, karcinogénneho potenciálu a reprodukčnej toxicity neodhalili žiadne osobitné riziko pre ľudí.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

norflurán (HFA-134a)
etanol, bezvodý
kyselina chlorovodíková, koncentrovaná

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

21 mesiacov

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Jednotlivé balenie po 120 alebo 180 dávok:

Pred výdajom pacientovi:

Uchovávať v chladničke (2 - 8 °C), maximálne 18 mesiacov.

Po výdaji pacientovi:

Uchovávať pri teplote neprevyšujúcej 25 °C, maximálne 3 mesiace.

Dvojité alebo trojité balenie po 120 dávok alebo 180 dávok:

Pred prvým použitím: Uchovávať v chladničke (2 - 8 °C).

Po prvom použití: Uchovávať pri teplote neprevyšujúcej 25 °C (maximálne 3 mesiace).

Upozornenie: Nádoba obsahuje stlačenú tekutinu. Nevystavujte teplotám vyšším ako 50 °C. Nádoba sa nesmie prepichovať.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Inhalačný roztok sa dodáva v tlakovej hliníkovej nádobe so zapečateným meracím ventilom, upevneným do polypropylénového plastového poháňacieho zariadenia, ktoré obsahuje počítadlo dávok (balenie so 120 dávkami) alebo ukazovateľom dávok (balenie so 180 dávkami) a náustok s ružovým ochranným plastovým krytom.

Každé balenie obsahuje:

- 1 tlakovú nádobu (obsahuje 120 inhalačných dávok) alebo
- 2 tlakové nádoby (každá obsahuje 120 inhalačných dávok) alebo
- 3 tlakové nádoby (každá obsahuje 120 inhalačných dávok) alebo

1 tlakovú nádobu (obsahuje 180 inhalačných dávok) alebo
3 tlakové nádoby (každá obsahuje 180 inhalačných dávok)

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Jednotlivé balenie obsahuje jeden dávkovač so 120 dávkami alebo 180 dávkami.

Pre lekárne:

Na nálepku napíšte dátum výdaja lieku pacientovi a nalepte na inhalátor.

Uistite sa, že medzi dátumom výdaja a dátumom expirácie vytlačenom na obale je obdobie najmenej 3 mesiace.

Dvojité alebo trojité balenie obsahuje dva alebo tri dávkovače (poháňacie zariadenia) so 120 dávkami alebo 180 dávkami.

Zakaždým keď začnete používať inhalátor, napíšte dátum prvého použitia na nálepku na obale a nalepte ju na inhalátor, ktorý používate. Inhalátor sa nemá používať po 3 mesiacoch po prvom použití a nikdy nepoužívajte po dátume expirácie, ktorý je uvedený na obale po "EXP".

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

STADA Arzneimittel AG
Stadastrasse 2-18
61118 Bad Vilbel
Nemecko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

14/0015/25-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie:

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

01/2025