

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

BIBECFO 100 mikrogramov/6 mikrogramov/dávka inhalačný roztok v tlakovom obale

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá odmeraná dávka (dávka z inhalátora) obsahuje:

100 mikrogramov beklometazón-dipropionátu a 6 mikrogramov dihydrát formoterólium-fumarátu. Toto množstvo zodpovedá podanej dávke (dávka, ktorá vyjde z náustka) 84,6 mikrogramom beklometazón-dipropionátu a 5,0 mikrogramom dihydrát formoterólium-fumarátu.

Pomocná látka so známym účinkom

Tento liek obsahuje 7 mg alkoholu (etanol) v jednej dávke (z inhalátora)

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Inhalačný roztok v tlakovom obale.

Bezfarebný až žltkastý roztok.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Astma

BIBECFO je indikované na pravidelnú liečbu astmy, keď je vhodné použitie kombinovanej liečby (inhalačným kortikosteroidom a β_2 -agonistom s dlhodobým účinkom):

- u pacientov, u ktorých sa liečbou inhalačnými kortikosteroidmi a „podľa potreby“ inhalačnými β_2 -agonistami s krátkodobým účinkom nedosiahla adekvátna kontrola astmy alebo
- u pacientov, u ktorých sa súbežnou liečbou inhalačnými kortikosteroidmi a β_2 -agonistami s dlhodobým účinkom už dosiahla adekvátna kontrola astmy.

Chronická obštrukčná choroba pľúc (CHOCHP)

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

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

Astma

BIBECFO nie je určené na iniciálne zvládnutie astmy. Dávkovanie lieku BIBECFO je individuálne a má byť upravené podľa závažnosti ochorenia. To sa má zväziť nielen na začiatku

kombinovanej liečby, ale taktiež pri každej úprave dávky. Ak si 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 lieku BIBECFO sa vyznačuje distribúciou extra jemných častíc („extrafine“), ktorá má za následok silnejší účinok ako formulácie beklometazón-dipropionátu s distribúciou bežných častíc (100 mikrogramov beklometazón-dipropionátu „extrafine“ v lieku BIBECFO zodpovedá 250 mikrogramom beklometazón-dipropionátu bežnej formulácie). Preto celková denná dávka beklometazón-dipropionátu podávaná v lieku BIBECFO 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 BIBECFO; dávka beklometazón-dipropionátu sa musí znížiť a upraviť podľa individuálnych potrieb pacientov.

Existujú dva liečebné prístupy:

A. Udržiavacia liečba: BIBECFO sa používa ako pravidelná udržiavacia liečba so samostatným rýchlo pôsobiacim bronchodilatátorom podľa potreby.

B. Udržiavacia a úľavová liečba: BIBECFO sa používa ako pravidelná udržiavacia liečba podľa potreby ako odpoveď na príznaky astmy.

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 BIBECFO a okrem toho používajú BIBECFO podľa potreby pri zhoršení príznakov astmy. Pacientov treba upozorniť, aby nosili BIBECFO stále so sebou ako záchrannú liečbu.

Udržiavacia a úľavová liečba BIBECFO je vhodná najmä pre pacientov s:

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

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

Odporúčané dávkovanie pre dospelých vo veku 18 rokov a viac:

Odporúčaná udržiavacia dávka je 1 inhalácia dvakrát denne (jedna inhalácia ráno a jedna večer). Pacienti majú použiť 1 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 často 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 BIBECFO u detí a dospievajúcich mladších ako 18 rokov neboli stanovené.

Dostupné údaje o beklometazón-dipropionáte/formoterole 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 uviesť odporúčanie týkajúce sa dávkovania.

Pacienti musia byť pravidelne kontrolovaní lekárom, či dávkovanie BIBECFO zostáva optimálne a môže sa upraviť iba na jeho odporúčanie. Dávka sa má titrovať na najnižšiu dávku, pri ktorej sa zachová účinná kontrola príznakov astmy. Ak je kontrola symptómov udržiavaná pri najnižšej odporúčanej dávke, potom ďalší krok môže zahŕňať použitie samotného inhalačného kortikosteroidu.

Pacienti majú byť upozornení na to, aby používali BIBECFO každý deň, aj v prípade, že sú bez príznakov.

CHOCHP

Odporúčané dávkovanie pre dospelých vo veku 18 rokov a viac:

Dve inhalácie dvakrát denne.

Osobitné skupiny pacientov:

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

Spôsob podávania

Na inhalačné použitie.

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

BIBECFO inhalátor je opatrený počítadlom na zadnej strane dávkovača, ktorý ukazuje, koľko dávok zostáva. Zakaždým keď pacient stlačí tlakový obal, dávka lieku sa uvoľní a údaj o zostávajúcich dávkach uvedený na počítadle sa zníži o jeden. 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 má pacient trikrát streknúť do vzduchu a ak sa inhalátor nepoužíval 14 dní alebo dlhšie, pacient má jedenkrát streknúť do vzduchu, za účelom zaistenia správneho fungovania inhalátora. Po prvom testovaní inhalátora, má počítadlo ukazovať 120.

Použitie inhalátora:

Ak bol inhalátor vystavený silnému chladu, je potrebné, aby ho pacient pred použitím niekoľko minút zahrial rukami. Nikdy sa nesmie zahrievať iným spôsobom.

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

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 držať nádobku vo zvislej polohe so základnou časťou nahor a pery stisnúť okolo náustka, bez zahryznutia do náustka.
4. V tom istom čase sa majú pacienti pomaly a hlboko cez ústa nadýchnuť. Po začatí nádychu potlačia dole 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, inhalátor je potrebné držať vo zvislej polohe približne pol minúty, potom zopakovať kroky 2 až 5.

DÔLEŽITÉ: Pacienti nemajú vykonávať kroky 2 až 5 príliš rýchlo.

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

Pacienti majú byť poučení, aby si zabezpečili nový inhalátor, keď počítadlo dávok zobrazuje číslo 20. Keď počítadlo ukazuje 0, treba prestať používať inhalátor, nakoľko 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 dvoma rukami. Horná časť inhalátora sa uchopí oboma ukazovákmi a jeho dolná časť oboma palcami.

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

Čistenie

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

Pacienti, ktorí majú ťažkosti so synchronizáciou uvoľnenia a vdýchnutia dávky liečiva, môžu použiť pomôcku inhalačný nadstavec AeroChamber Plus. O správnom použití, starostlivosti o inhalátor a nadstavec 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 za použitia inhalačného nadstavca 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 a/alebo nepravidelný tep srdca), subvalvulárnou idiopatickou aortálnou stenózou, hypertrofickou obštrukčnou kardiomyopatiou, závažným ochorením srdca, najmä akútnym

infarktom myokardu, ischemickou chorobou srdca, kongestívnym zlyhávaním srdca, okluzívnymi vaskulárnymi chorobami, najmä arteriosklerózou, arteriálnou hypertenziou a aneuryzmou sa beklometazón-dipropionát/formoterol musí používať s opatrnosťou (môže zahŕňať sledovanie pacientov).

Opatrnosť 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.

BIBECFO 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 závažnej astmy, keďže tento účinok môže byť potenciovaný hypoxiou. Hypokaliémia môže byť tiež potenciovaná súbežnou liečbou s inými liečivami, ktoré môžu vyvolať hypokaliémiu ako sú xantínové deriváty, steroidy a diuretiká (pozri časť 4.5). Opatrnosť sa tiež odporúča pri nestabilnej 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 zabezpečiť, aby sa BIBECFO nepodávalo najmenej 12 hodín pred začiatkom anestézie v dôsledku rizika srdcovej arytmie.

BIBECFO sa má podávať s opatrnosťou u pacientov s aktívnou alebo inaktívnou pľúcnou tuberkulózou, plesňovými a vírusovými infekciami dýchacích ciest.

Pri liečbe liekom BIBECFO 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 lekárskemu vyšetreniu. Má sa zvážiť potreba zvýšenej liečby kortikosteroidmi, či už inhalačnými alebo perorálnymi, alebo v prípade podozrenia na infekciu liečba antibiotikami.

Pacienti sa nemajú začať liečiť beklometazón-dipropionátom/formoterolom počas exacerbácie alebo pri významnom alebo akútnom zhoršení astmy. Počas liečby beklometazón-dipropionátom/formoterolom sa môžu vyskytnúť závažné nežiaduce účinky súvisiace s astmou a exacerbáciami. V prípade, že astmatické príznaky zostávajú nekontrolované alebo sa po začatí liečby liekom BIBECFO zhoršujú, pacienti majú byť upozornení na to, aby v liečbe pokračovali, ale zároveň vyhľadali lekársku pomoc.

Pri podaní dávky sa môže vyskytnúť paradoxný bronchospazmus s okamžitým zvýraznením piskotu a dýchavičnosti. Liečiť sa má okamžite s rýchlo pôsobiacimi bronchodilatanciami. Liečba liekom BIBECFO sa má okamžite prerušiť, stav pacienta prehodnotiť a v prípade nevyhnutnosti sa má zvoliť alternatívna liečba.

BIBECFO sa nemá používať ako liek prvej voľby pri liečbe astmy.

Pacienti sa musia upozorniť na to, aby v prípade akútnych astmatických záchvatov mali vždy k dispozícii rýchlo pôsobiaci bronchodilatátor, buď beklometazón-dipropionát/formoterol (pre pacientov používajúcich beklometazón-dipropionát/formoterol ako udržiavacu a úľavovú liečbu) alebo samostatný rýchlo pôsobiaci bronchodilatátor (pre pacientov používajúcich beklometazón-dipropionát/formoterol len ako udržiavacu liečbu).

Pacientom sa má pripomenúť, aby beklometazón-dipropionát/formoterol používali denne, tak ako im bolo predpísané, dokonca aj v prípade, že sú asymptomatickí.

Inhalácie beklometazón-dipropionátu/formoterolu na úľavu sa majú používať ako reakcia na príznaky astmy, ale nie sú určené na pravidelné profylaktické použitie, napr. pred cvičením. Na takéto použitie sa má zvážiť samostatný rýchlo pôsobiaci bronchodilatátor.

Len čo sú príznaky astmy pod kontrolou, možno zvážiť postupné znižovanie dávky beklometazón-dipropionátu/formoterolu. Po znížení dávky lieku je dôležité pacientov pravidelne sledovať. Pacienti majú používať najnižšiu účinnú dávku lieku BIBECFO (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 črty, zníženú funkciu nadobličiek, zníženie hustoty minerálov v kostiach, spomalenie rastu u detí a dospievajúcich, kataraktu a glaukóm a veľmi zriedkavo 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 beklometazón-dipropionátu/formoterolu s pomôckou 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 beklometazón-dipropionátu/formoterolu s menovaným nadstavcom.

Prdlžená 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 príznaky 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.

Je potrebná opatrnosť u pacientov, ktorí prechádzajú na liečbu beklometazón-dipropionátom/formoterolom, 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 s mimoriadne vysokými dávkami kortikosteroidov alebo užívali vysoké dávky inhalačných kortikosteroidov dlhodobo, môžu byť tiež rizikoví. Túto možnosť reziduálneho poškodenia je potrebné mať vždy na zreteli v naliehavých prípadoch a v prípade 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.

Pacienti majú byť upozornení, že BIBECFO obsahuje malé množstvo etanolu (približne 7 mg na jedno stlačenie); pri normálnych dávkach je však množstvo etanolu zanedbateľné a pre pacientov nepredstavuje riziko.

Tento liek obsahuje 7 mg alkoholu (etanolu) v každom stlačení. Množstvo alkoholu v tomto lieku zodpovedá menej ako 1 ml piva alebo 1 ml vína. Toto malé množstvo alkoholu v tomto lieku nebude mať žiadne viditeľné účinky.

Pacienti musia byť upozornení, že po inhalácii predpísanej dávky si majú vypláchnuť ústa vodou, vyklokať vodou alebo vyčistiť zuby na zníženie 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 môžu 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 opatrnosť.

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

Navyše, L-dopa, 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 hypertenzné reakcie.

Zvýšené riziko arytmie sa môže vyskytnúť u pacientov súbežne podstupujúcich anestéziu halogénovými uhlíkovodíkmi.

Súbežná liečba so xantínovými derivátmi, steroidmi alebo diuretikami môže potenciovateľ možný hypokaliemický účinok β_2 -agonistov (pozri časť 4.4). U pacientov liečených digitálisovými glykozidmi môže hypokaliémia zvýšiť náchylnosť k arytmií.

BIBECFO obsahuje malé množstvo etanolu. Existuje teoretický potenciál interakcie u obzvlášť citlivých pacientov užívajúcich disulfiram alebo metronidazol.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

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

Fertilita

Neexistujú žiadne skúsenosti alebo dôkazy o bezpečnosti hnacieho plynu HFA-134a počas gravidity alebo laktácie u ľudí. Štúdie účinku HFA-134a na reprodukčnú funkciu a embryofetálny vývoj u zvierat však neodhalili žiadne klinicky významné nežiaduce účinky.

Nie sú k dispozícii údaje u ľudí. V štúdiách na potkanoch podávanie vysokých dávok beklometazón-dipropionátu v kombinácii bolo spojené so zníženou plodnosťou u samíc a embryotoxicitou (pozri časť 5.3).

Gravidita

Nie sú k dispozícii žiadne relevantné klinické údaje o použití lieku BIBECFO u gravidných žien. Štúdie na zvieratách užívajúcich kombináciu beklometazón-dipropionátu/formoterolu preukázali po vysokej systémovej expozícii reprodukčnú toxicitu (pozri časť 5.3). 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-dipropionát/formoterol sa má použiť počas gravidity iba v prípade, ak očakávaný prínos prevýši potenciálne riziko.

Dojčenie

Nie sú známe žiadne relevantné klinické údaje o použití beklometazón-dipropionátu/formoterolu u žien počas dojčenia.

Hoci z pokusov na zvieratách nie sú dostupné žiadne údaje, je dôvod sa domnievať, že beklometazón-dipropionát sa podobne ako iné kortikosteroidy 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 beklometazón-dipropionátu/formoterolu dojčiacim ženám sa má zvážiť iba v prípade, ak očakávaný prínos preváži potenciálne riziko.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

BIBECFO nemá žiadny alebo má zanedbateľný vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

4.8 Nežiaduce účinky

Keďže BIBECFO obsahuje beklometazón-dipropionát a dihydrát formoterólium-fumarátu, 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 sú spojené s beklometazón-dipropionátom/formoterolom ako fixnej kombinácie liečiv (beklometazón-dipropionát/formoterol) a ako jednotlivých liečiv sú uvedené nižšie a sú zoradené podľa tried orgánových systémov.

Frekvencie sú definované ako: veľmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), menej časté ($\geq 1/1000$ až $< 1/100$), zriedkavé ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$) veľmi zriedkavé ($\leq 1/10\,000$), neznáme (z dostupných údajov).

Časté a menej časté nežiaduce reakcie sa získali z údajov z klinických skúšaní u pacientov s astmou a CHOCHP.

Triedy orgánových systémov	Nežiaduca reakcia	Frekvencia
Infekcie a nákazy	Faryngitída, orálna kandidóza, pneumónia* (u pacientov s CHOCHP)	Časté
	Chríпка, orálna plesňová infekcia, orofaryngeálna kandidóza, ezofageálna kandidóza, vulvovaginálna kandidóza, gastroenteritída, sinusitída, nádcha,	Menej časté
Poruchy krvi a lymfatického systému	Granulocytopenia	Menej časté
	Trombocytopenia	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 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, dysfágia, 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 pivotnej štúdii s CHOCHP, u pacienta, ktorý bol liečený beklometazón-dipropionátom/formoterolom. Ďalšie nežiaduce účinky pozorované pri používaní beklometazón-dipropionátu/formoterolu v štúdii 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).

Medzi pozorované nežiaduce reakcie zvyčajne spojené s formoterolom patria: 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 BIBECFO 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 a 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 štúdii u dospievajúcich pacientov s astmou sa bezpečnostný profil beklometazón-dipropionátu a formoterólium-fumarátu nelíšil od bezpečnostného profilu beklometazón-dipropionátu v monoterapii.

Beklometazón-dipropionát a formoterólium-fumarát pediatrické experimentálne zloženie beklometazón-dipropionátu a formoterólium-fumarátu 50/6 mikrogramov v jednej podanej dávke vykazoval podobný bezpečnostný profil ako sú na trhu schválené samostatné liečivá formoterolu a beklometazón-dipropionátu u detí s astmou vo veku 5 - 11 rokov počas obdobia 12 týždňov.

Rovnaké pediatrické zloženie beklometazón-dipropionátu a formoterólium-fumarátu 50/6 mikrogramov, podávané deťom s astmou vo veku 5 - 11 rokov počas 2 týždňov, však nepreukázal non-inferioritu k voľnej kombinácii 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 beklometazónu-dipropionátu/formoterolu pozorovali až do množstva dvanásť kumulatívnych dávok (celkový obsah beklometazón-dipropionátu 1 200 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-adrenergických agonistov: 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-adrenergických blokátorov môže vyvolať bronchospazmus, použitie kardioselektívnych β 2-adrenergických 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; sympatomimetiká v kombinácii s kortikosteroidmi alebo inými liečivami s výnimkou anticholínargík.

ATC kód: R03AK08

Mechanizmus účinku a farmakodynamické účinky

BIBECFO 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 redukciiu príznakov a exacerbácií astmy s menej nežiaducimi účinkami ako v prípade kortikosteroidov podávaných systémovo.

Formoterol

Formoterol je selektívny β_2 -adrenergny 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.

Klinická účinnosť a bezpečnosť

ASTMA

Klinická účinnosť beklometazón-dipropionátu/formoterolu pri udržiavacej liečbe

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

V 24-týždňovej štúdii, účinok beklometazón-dipropionátu/formoterolu 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 a úľavovej liečbe

V 48-týždňov trvajúcej štúdii s paralelnými skupinami zahŕňajúcej 1 701 dospelých pacientov s nekontrolovanou stredne ťažkou až ťažkou astmou, sa porovnávala účinnosť beklometazón-dipropionátu/formoterolu pri podávaní udržiavacej liečby (1 inhalácia dvakrát denne) a úľavovej liečby (maximálne do 8 inhalácií za deň) a účinnosť pri podávaní beklometazón-dipropionátu/formoterolu na udržiavaciu liečbu (1 inhalácia dvakrát denne) spolu s pridaním salbutamolu podľa potreby. Výsledky preukázali, že používanie beklometazón-dipropionátu/formoterolu ako udržiavacej a úľavovej liečby významne predĺžilo čas do prvej vážnej exacerbácie (*) v porovnaní s používaním beklometazón-dipropionátu/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/formoterol ako udržiavaciu a úľavovú liečbu 0,1476 oproti skupine ktorá používala beklometazón-dipropionát/formoterol s pridaním salbutamolu 0,2239 (štatisticky významná zníženie $p < 0,001$). Pacienti ktorí používali beklometazón-dipropionát/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 záchrannej pomoci, alebo ktoré malo za následok potrebu systémového použitia steroidov dlhšie ako 3 dni.

V ďalšej klinickej štúdii, jedna dávka **beklometazón-dipropionátu/formoterolu 100/6 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/formoterol 100/6 mikrogramov nebol superiorný 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 50/6 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 50/6 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 50/6 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 100/6 mikrogramov) alebo jednorazovou dávkou CFC (chlórfluórované uhlíkovodíky) 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 štúdiu 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 štúdiu pri jednorazovom podaní dávky (4 vstreky 100/6 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 štúdiu 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 cirkózou 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 rázštepú 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). Navyiac, 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 karcinogenity u ľudí.

Predklinické údaje o hnačom 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.

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

21 mesiacov.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Pred výdajom pacientovi

Uchovávajúte v chladničke (2-8 °C), najviac na 18 mesiacov.

Po výdaji

Uchovávajúte pri teplote neprevyšujúcej 25 °C maximálne 3 mesiace.
Tlaková nádoba obsahuje stlačenú kvapalinu. Nevystavujte teplotám vyšším ako 50 °C. Neprepichujte nádobu.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Inhalačný roztok sa nachádza v tlakovej 19 ml hliníkovej nádobe utesnenej odmerným ventilom a nasadenej na polypropylénovom plastovom ovládači s počítadlom dávok, ktorý obsahuje náustok a je vybavený plastovým ochranným uzáverom.

Veľkosti balenia:

- 1 tlaková nádoba, ktorá poskytuje 120 stlačení
- 2 tlakové nádoby, z ktorých každá poskytuje 120 stlačení

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie

Pre lekárne

Na obal napíšte dátum výdaja lieku pacientovi.

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

Likvidácia

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

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Cipla Europe NV, De Keyserlei 60C, Bus-1301, 2018 Antwerp, Belgicko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

14/0060/24-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE / PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 25. marca 2024

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

03/2025