

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Beklometazón/Formoterol Genetic 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 dihydrátu formoterólium-fumarátu. To je ekvivalent dodanej dávke (dávka ktorá vyjde z náustka) 84,6 mikrogramov beklometazón-dipropionátu a 5,0 mikrogramov dihydrátu formoterólium-fumarátu.

Pomocná látka so známym účinkom:

Tento liek obsahuje 7 mg alkoholu (etanol, bezvodý) 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 Genetic je indikovaný dospelým.

Astma

Beklometazón/Formoterol Genetic je indikovaný pri pravidelnej liečbe astmy, ak je vhodné použiť kombinovaný liek (inhalačný kortikosteroid a dlhodobo pôsobiaci beta₂-agonista):

- Pacienti, ktorí nie sú dostatočne kontrolovaní inhalačnými kortikosteroidmi a inhalačným rýchlo pôsobiacim beta₂-agonistom podľa potreby, alebo
- pacienti, ktorí sú už dostatočne kontrolovaní inhalačnými kortikosteroidmi a dlhodobo pôsobiacimi beta₂-agonistami.

CHOCHP

Symptomatická liečba pacientov s ťažkou CHOCHP (FEV₁ < 50 % predikovanej normy) a opakovanými exacerbáciami v anamnéze, ktorí majú výrazné symptómy napriek pravidelnej liečbe dlhodobo pôsobiacimi bronchodilatanciami.

4.2. Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

ASTMA

Beklometazón/Formoterol Genetic nie je určený na počiatočnú liečbu astmy. Dávkovanie zložiek lieku Beklometazón/Formoterol Genetic je individuálne a je potrebné ho prispôbiť závažnosti ochorenia. Toto by sa malo zohľadniť nielen pri začatí liečby kombinovanými liekmi, ale aj pri úprave dávky. Ak by individuálny pacient potreboval inú kombináciu dávok, ako sú dávky dostupné v kombinovanom inhalátore, mali by sa predpísať vhodné dávky beta₂-agonistov a/alebo kortikosteroidov podľa jednotlivých inhalátorov.

Beklometazón-dipropionát v lieku Beklometazón/Formoterol Genetic sa vyznačuje distribúciou extra jemnej veľkosti častíc, ktorá vedie k silnejšiemu účinku ako formulácie beklometazón-dipropionátu v inej ako extra jemnej formulácii veľkosti častíc (100 mikrogramov beklometazón-dipropionátu extra jemného v lieku Beklometazón/Formoterol Genetic zodpovedá 250 mikrogramom beklometazón-dipropionátu v inej ako extra jemnej formulácii). Celková denná dávka beklometazón-dipropionátu podávaná v lieku Beklometazón/Formoterol Genetic by preto mala byť nižšia ako celková denná dávka beklometazón-dipropionátu podávaná v inom ako extra jemnom zložení beklometazón-dipropionátu.

Toto treba vziať do úvahy, keď pacient prechádza z lieku v inej ako extra jemnej formulácii obsahom beklometazón-dipropionátu na Beklometazón/Formoterol Genetic; dávka beklometazón-dipropionátu by mala byť nižšia a bude ju treba prispôbiť individuálnym potrebám pacientov.

Existujú dva prístupy k liečbe:

A. Udržiavacia liečba: Beklometazón/Formoterol Genetic sa užíva ako pravidelná udržiavacia liečba so samostatným rýchlo pôsobiacim bronchodilatanciom podľa potreby.

B. Udržiavacia a úľavová liečba: Beklometazón/Formoterol Genetic sa užíva ako pravidelná udržiavacia liečba a podľa potreby v reakcii na príznaky astmy.

A. Udržiavacia liečba

Pacientom treba odporučiť, aby mali vždy k dispozícii samostatný rýchlo pôsobiaci bronchodilatancium na záchranné použitie.

Odporúčané dávky pre dospelých od 18 rokov:

- Jedna alebo dve inhalácie dvakrát denne.
- Maximálna denná dávka sú 4 inhalácie.

B. Udržiavacia a úľavová liečba

Pacienti užívajú dennú udržiavaciu dávku lieku Beklometazón/Formoterol Genetic a okrem toho užívajú Beklometazón/Formoterol Genetic podľa potreby v reakcii na príznaky astmy. Pacientom treba odporučiť, aby mali vždy k dispozícii Beklometazón/Formoterol Genetic na záchranné použitie.

Udržiavacia a úľavová liečba liekom Beklometazón/Formoterol Genetic sa má zvážiť najmä u pacientov s:

- nie úplne kontrolovanou astmou a potrebou úľavových liekov,
- exacerbáciami astmy v minulosti, ktoré si vyžadovali lekársky zásah.

U pacientov, ktorí často užívajú vysoké množstvo inhalácií lieku Beklometazón/Formoterol Genetic podľa potreby, je potrebné dôkladné monitorovanie nežiaducich účinkov súvisiacich s dávkou.

Odporúčané dávky pre dospelých od 18 rokov:

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

Pacienti by mali podľa potreby užiť jednu ďalšiu inhaláciu v reakcii na príznaky. Ak príznaky pretrvávajú po niekoľkých minútach, treba vykonať ďalšiu inhaláciu.

Maximálna denná dávka sú 8 inhalácie.

Pacientom, ktorí potrebujú časté denné používanie záchranných inhalácií, treba dôrazne odporučiť, aby vyhľadali lekársku pomoc. Ich astma by sa mala prehodnotiť a mala by sa prehodnotiť ich udržiavacia liečba.

Odporúčania pre deti a dospelých do 18 rokov:

Bezpečnosť a účinnosť lieku Beklometazón/Formoterol Genetic neboli u detí a dospelých mladších ako 18 rokov stanovené. Dostupné údaje s liekom Beklometazón/Formoterol Genetic u detí vo veku od 5 do 11 rokov a dospelých vo veku od 12 do 17 rokov sú opísané v častiach 4.8, 5.1 a 5.2, ale nie je možné vydať žiadne odporúčanie týkajúce sa dávkovania.

Pacienti by mali byť pravidelne prehodnocovaní lekárom, aby dávkovanie lieku Beklometazón/Formoterol Genetic zostalo optimálne a menilo sa len na základe lekárskeho odporúčania. Dávka sa má titrovať na najnižšiu dávku, pri ktorej sa udržiava účinná kontrola príznakov. Ak sa udržiava kontrola príznakov pri najnižšej odporúčanej dávke, ďalším krokom môže byť testovanie samotného inhalačného kortikosteroidu.

Pacientom treba odporučiť, aby užívali Beklometazón/Formoterol Genetic každý deň, aj keď sú asymptomatickí.

CHOCHP

Odporúčané dávky pre dospelých od 18 rokov:

Dve inhalácie dvakrát denne.

Špeciálne skupiny pacientov:

U starších pacientov nie je potrebné upravovať dávku. K dispozícii nie sú žiadne údaje o užívaní lieku Beklometazón/Formoterol Genetic u pacientov s poruchou funkcie pečene alebo obličiek (pozri časť 5.2).

Spôsob podávania

Na inhalačné použitie.

Na zabezpečenie správneho podávania lieku má pacientovi lekár alebo iný zdravotnícky pracovník ukázať, ako správne používať inhalátor. Na to, aby bola liečba úspešná, je nevyhnutné správne používanie tlakového inhalátora. Pacientovi treba odporučiť, aby si pozorne prečítal písomnú informáciu pre používateľa a dodržiaval pokyny na použitie uvedené v písomnej informácii pre používateľa.

Inhalátor s liekom Beklometazón/Formoterol Genetic je vybavený počítadlom dávok pre balenia so 120 spusteniami a indikátorom dávky pre balenia so 180 spusteniami, ktoré sa nachádzajú na zadnej strane aktivátora a ukazujú, koľko dávok zostáva. Pri balení po 120 dávok sa pri každom stlačení kanistra uvoľní dúšok lieku a počítadlo odpočíta o jednu dávku menej. Pri balení po 180 sa pri každom stlačení nádoby počítadlo otočí o malú hodnotu a počet zostávajúcich dúškov sa zobrazuje

v intervaloch po 20. Pacientom treba odporučiť, aby inhalátor neupúšťali, pretože to môže spôsobiť, že počítadlo bude odpočítavať dávky.

Otestovanie inhalátora

Pred prvým použitím inhalátora alebo ak sa inhalátor nepoužíval 14 dní alebo dlhšie, pacient by mal uvoľniť jedno stlačenie do vzduchu, aby sa uistil, že inhalátor funguje správne.

Po prvom otestovaní inhalátora by mal počítadlo ukazovať 120 alebo 180.

Ak je to možné, pacienti majú pri inhalácii z inhalátora stáť alebo sedieť vo vzpriamenej polohe.

Používanie inhalátora

Ak bol inhalátor vystavený silnému chladu, pacienti ho majú pred použitím niekoľko minút zohrievať rukami. Nikdy ju nemajú zohrievať umelými prostriedkami.

1. Pacienti majú z náustka odstrániť ochranný kryt a skontrolovať, či je náustok čistý a bez prachu a nečistôt alebo iných cudzích predmetov.
2. Pacienti majú vydychovať čo najpomalšie a najhlbšie.
3. Pacienti majú držať kanister vertikálne telom nahor a perami obopínať náustok bez toho, aby ho hrýzli.
4. Pacienti majú zároveň pomaly a zhlboka dýchať ústami. Po začatí vdychovania majú stlačiť hornú časť inhalátora a uvoľniť jeden dúšok.
5. Pacienti majú čo najdlhšie zadržať dych a nakoniec majú vybrať inhalátor z úst a pomaly vydychnúť. Pacienti nemajú do inhalátora vydychovať.

Na inhaláciu ďalšieho vdychu by mali pacienti držať inhalátor vo vertikálnej polohe približne pol minúty a zopakovať kroky 2 až 5.

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

Po použití pacienti majú inhalátor uzavrieť ochranným krytom a skontrolovať počítadlo dávok alebo indikátor dávky.

Pacientom treba odporučiť, aby si zaobstarali nový inhalátor, keď počítadlo dávok alebo indikátor ukáže číslo 20. Keď počítadlo ukáže 0, mali by prestať používať inhalátor, pretože všetky dávky, ktoré zostali v pomôcke, nemusia stačiť na uvoľnenie celej dávky, a mali by začať používať nový inhalátor

Ak sa po inhalácii objaví hmla, buď z inhalátora, alebo zo strán úst, postup treba zopakovať od kroku 2.

Pre pacientov so slabými rukami môže byť jednoduchšie držať inhalátor oboma rukami. Ukazováky by preto mali byť položené na hornej časti nádoby inhalátora a oba palce na základni inhalátora. Pacienti by si mali po inhalácii vypláchnuť ústa alebo kloктаť vodu alebo si vyčistiť zuby (pozri časť 4.4).

Nádoba obsahuje kvapalinu pod tlakom. Pacientov treba upozorniť, aby sa nevystavovali teplotám vyšším ako 50 °C a aby nádobku neprepichovali.

Čistenie

Pacientom treba odporučiť, aby si pozorne prečítali písomnú informáciu pre používateľa, v ktorej sú uvedené pokyny na čistenie. Pri pravidelnom čistení inhalátora by mali pacienti odstrániť uzáver z náustka a utrieť vonkajšiu a vnútornú stranu náustka suchou handričkou. **Nádobu nemajú vyberať z aktivátora a na čistenie náustka nemajú používať vodu ani iné tekutiny.**

Pacienti, ktorí majú ťažkosti so synchronizáciou vdychu a výdychu, môžu používať rozprašovač AeroChamber Plus®. Ich lekár, lekárnik alebo zdravotná sestra im majú poradiť, ako správne používať inhalátor a rozprašovač a ako sa o ne starať, a majú skontrolovať ich techniku, aby sa zabezpečilo optimálne podanie inhalovaného lieku do pľúc. Pacienti používajúci AeroChamber Plus® to môžu dosiahnuť jedným nepretržitým pomalým a hlbokým nádychom cez rozprašovač bez akéhokoľvek oneskorenia medzi aktiváciou 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

Beklometazón/Formoterol Genetic sa má používať s opatrnosťou (čo môže zahŕňať monitorovanie) u pacientov so srdcovými arytmiami, najmä s atrioventrikulárnou bloádou tretieho stupňa a tachyarytmiami (zrýchlený a/alebo nepravidelný srdcový rytmus), idiopatickou subvalvulárnou aortálnou stenózou, hypertrofickou obštrukčnou kardiomyopatiou, závažným ochorením srdca, najmä akútnym infarktomyokardu, ischemickou chorobou srdca, kongestívnym zlyhaním srdca, okluzívnym cievny ochorením, najmä arteriosklerózou, arteriálnou hypertenziou a aneuryzmom. Opatrnosť treba dodržiavať aj pri liečbe pacientov so známym alebo predpokladaným predĺžením QTc intervalu, či už vrodenným alebo vyvolaným liekmi ($QTc > 0,44$ sekundy). Formoterol môže sám o sebe spôsobiť predĺženie QTc intervalu.

Opatrnosť je potrebná aj v prípade, že Beklometazón/Formoterol Genetic používajú pacienti s tyreotoxikózou, diabetom mellitus, feochromocytómom a neliečenou hypokaliémiou.

Pri liečbe beta₂-agonistami môže vzniknúť potenciálne závažná hypokaliémia. Osobitná opatrnosť sa odporúča pri ťažkej astme, pretože tento účinok môže byť zosilnený hypoxiou. Hypokaliémiu môže tiež zosilniť súbežná liečba inými liekmi, ktoré môžu vyvolať hypokaliémiu, ako sú xantínové deriváty, steroidy a diuretiká (pozri časť 4.5). Opatrnosť sa odporúča aj pri nestabilnej astme, keď sa môže použiť viacero záchranných bronchodilatancií. V takýchto situáciách sa odporúča monitorovať hladiny draslíka v sére.

Inhalácia formoterolu môže spôsobiť zvýšenie hladiny glukózy v krvi. Preto je potrebné u pacientov s cukrovkou starostlivo sledovať hladinu glukózy v krvi.

Ak sa plánuje anestézia halogénovanými anestetikami, malo by sa zabezpečiť, aby sa Beklometazón/Formoterol Genetic nepodával najmenej 12 hodín pred začiatkom anestézie, pretože existuje riziko srdcovej arytmie.

Tak ako všetky inhalačné lieky obsahujúce kortikosteroidy, aj Beklometazón/Formoterol Genetic sa má podávať opatrne u pacientov s aktívnou alebo pokojovou pľúcnou tuberkulózou, plesňovými a vírusovými infekciami dýchacích ciest.

Odporúča sa, aby sa liečba liekom Beklometazón/Formoterol Genetic neukončovala náhle.

Ak pacienti zistia, že liečba je neúčinná, musia vyhľadať lekársku pomoc. Čoraz častejšie používanie záchranných bronchodilatancií poukazuje na zhoršenie základného stavu a je dôvodom na prehodnotenie liečby astmy. Náhle a postupné zhoršovanie kontroly astmy alebo CHOCHP je potenciálne život ohrozujúce a pacient by mal byť urýchlene lekárske vyšetrený. Je potrebné zvážiť potrebu zvýšenej liečby kortikosteroidmi, či už inhalačnými alebo perorálnymi, alebo antibiotickej liečby, ak je podozrenie na infekciu.

Pacientom sa nemá začať podávať Beklometazón/Formoterol Genetic počas exacerbácie alebo ak majú výrazne zhoršujúcu sa alebo akútne zhoršujúcu sa astmu. Počas liečby liekom

Beklometazón/Formoterol Genetic sa môžu vyskytnúť závažné nežiaduce udalosti a exacerbácie súvisiace s astmou. Pacientov treba požiadať, aby pokračovali v liečbe, ale aby vyhľadali lekársku pomoc, ak príznaky astmy zostanú nekontrolované alebo sa zhoršia po začatí liečby liekom Beklometazón/Formoterol Genetic.

Tak ako pri inej inhalačnej liečbe sa po podaní dávky môže vyskytnúť paradoxný bronchospazmus s okamžitým zvýšením sipotu a zrýchlením dychu. To by sa malo okamžite liečiť rýchlo pôsobiacim inhalačným bronchodilatanciom. Beklometazón/Formoterol Genetic sa má okamžite vysadiť, pacient sa má posúdiť a v prípade potreby sa má začať alternatívna liečba.

Beklometazón/Formoterol Genetic sa nemá používať ako prvá liečba astmy.

Pri liečbe akútnych astmatických záchvatov sa má pacientom odporučiť, aby mali vždy k dispozícii rýchlo pôsobiaci bronchodilatanciom, buď Beklometazón/Formoterol Genetic (pre pacientov, ktorí užívajú Beklometazón/Formoterol Genetic ako udržiavaciu a úľavovú liečbu), alebo samostatné rýchlo pôsobiace bronchodilatanciom (pre pacientov, ktorí užívajú Beklometazón/Formoterol Genetic len ako udržiavaciu liečbu).

Pacientom treba pripomenúť, aby užívali Beklometazón/Formoterol Genetic každý deň podľa predpisu, aj keď sú asymptomatickí. Úľavové inhalácie lieku Beklometazón/Formoterol Genetic sa majú užívať v reakcii na príznaky astmy, ale nie sú určené na pravidelné profylaktické používanie, napr. pred cvičením. Pri takomto použití by sa mal zvážiť samostatný rýchlo pôsobiaci bronchodilatátor.

Po zvládnutí príznakov astmy sa môže zvážiť postupné znižovanie dávky lieku Beklometazón/Formoterol Genetic. Dôležitá je pravidelná kontrola pacientov pri znižovaní liečby. Má sa použiť najnižšia účinná dávka lieku Beklometazón/Formoterol Genetic (pozri tiež časť 4.2).

Systémové účinky sa môžu vyskytnúť pri akomkoľvek inhalačnom kortikosteroide, najmä pri vysokých dávkach predpísaných na dlhšie obdobie. Tieto účinky sú oveľa menej pravdepodobné pri inhalačných kortikosteroidoch ako pri perorálnych. Možné systémové účinky zahŕňajú: Cushingov syndróm, Cushingoidné prejavy, útlm funkcie nadobličiek, zníženie denzity kostných minerálov, spomalenie rastu u detí a dospelých, katarakta a glaukóm a zriedkavejšie celý rad psychologických alebo behaviorálnych účinkov vrátane psychomotorickej hyperaktivity, porúch spánku, úzkosti, depresie alebo agresie (najmä u detí).

Preto je dôležité, aby sa pacient pravidelne kontroloval a dávka inhalačného kortikosteroidu sa znížila na najnižšiu dávku, pri ktorej sa udržiava účinná kontrola astmy.

Farmakokinetické údaje o jednorazovej dávke (pozri časť 5.2) preukázali, že použitie lieku Beklometazón/Formoterol Genetic s rozprašovacou pomôckou Aerochamber Plus® v porovnaní s použitím štandardného aktivátora nezvyšuje celkovú systémovú expozíciu formoterolu a znižuje systémovú expozíciu beklometazón-17-monopropionátu, pričom dochádza k zvýšeniu nezmeneného beklometazón-dipropionátu, ktorý sa dostáva do systémového obehu z pľúc; keďže sa však celková systémová expozícia beklometazón-dipropionátu plus jeho aktívneho metabolitu nemení, pri používaní lieku Beklometazón/Formoterol Genetic s uvedenou rozprašovacou pomôckou neexistuje zvýšené riziko systémových účinkov.

Dlhodobá liečba pacientov vysokými dávkami inhalačných kortikosteroidov môže viesť k útlmu funkcie nadobličiek a akútnej adrenálnej kríze. Deti vo veku do 16 rokov, ktoré užívajú/inhalujú vyššie ako odporúčané dávky beklometazón-dipropionátu, môžu byť obzvlášť ohrozené. Medzi situácie, ktoré môžu potenciálne vyvolať akútnu adrenálnu krízu, patrí úraz, operácia, infekcia alebo akékoľvek rýchle zníženie dávky. Prítomné príznaky sú zvyčajne nejasné a môžu zahŕňať anorexiu, bolesť brucha, stratu hmotnosti, únavu, bolesť hlavy, nevoľnosť, vracanie, hypotenziu, zníženú úroveň vedomia, hypoglykémiu a záchvaty. Počas záťažových období alebo pri plánovaných chirurgických zákrokoch je potrebné zvážiť ďalšie systémové krytie kortikosteroidmi.

Pri prechode pacientov na liečbu liekom Beklometazón/Formoterol Genetic treba postupovať opatrne, najmä ak existuje dôvod predpokladať, že funkcia nadobličiek je narušená z dôvodu predchádzajúcej systémovej liečby steroidmi.

Pacienti, ktorí prechádzajú z perorálnych kortikosteroidov na inhalačné, môžu zostať vystavení riziku zhoršenia funkčnej rezervy nadobličiek po dlhší čas. Riziku môžu byť vystavení aj pacienti, ktorí v minulosti potrebovali urgentnú liečbu vysokými dávkami kortikosteroidov alebo boli dlhodobo liečení vysokými dávkami inhalačných kortikosteroidov. Túto možnosť reziduálneho poškodenia treba mať vždy na pamäti v naliehavých a plánovaných situáciách, ktoré môžu spôsobiť stres, a treba zvážiť vhodnú liečbu kortikosteroidmi. Rozsah poškodenia nadobličiek si môže vyžadovať odborné poradenstvo pred plánovanými krokmi.

Pneumónia u pacientov s CHOCHP

U pacientov s CHOCHP, ktorí dostávajú inhalačné kortikosteroidy, sa pozoroval zvýšený výskyt pneumónie vrátane pneumónie vyžadujúcej hospitalizáciu. Existujú určité dôkazy o zvýšenom riziku pneumónie so zvyšujúcou sa dávkou steroidov, ale toto nebolo jednoznačne preukázané vo všetkých skúšaníach. Neexistuje žiadny presvedčivý klinický dôkaz o rozdieloch vo veľkosti rizika pneumónie medzi inhalačnými kortikosteroidmi v rámci triedy. Lekári by mali zostať ostražití v súvislosti s možným vznikom pneumónie u pacientov s CHOCHP, pretože klinické príznaky takýchto infekcií sa prekrývajú s príznakmi exacerbácie CHOCHP. Medzi rizikové faktory zápalu pľúc u pacientov s CHOCHP patrí súčasné fajčenie, vyšší vek, nízky index telesnej hmotnosti (BMI) a závažná CHOCHP.

Beklometazón/Formoterol Genetic obsahuje 7 mg alkoholu (etanolu) v každej aktivovanej dávke, čo zodpovedá 0,25 mg/kg na dávku dvoch aktivácií. Množstvo v dvoch dávkach tohto lieku zodpovedá menej ako 1 ml vína alebo piva.

Malé množstvo alkoholu v tomto lieku nebude mať žiadne znateľné účinky.

Pacientom treba odporučiť, aby si po inhalácii predpísanej dávky vypláchli ústa alebo vykloktali vodou alebo si vyčistili zuby, aby sa minimalizovalo riziko orofaryngeálnej kandidovej infekcie.

Poruchy zraku

Pri systémovom a lokálnom používaní kortikosteroidov môžu byť hlásené poruchy zraku. Ak sa u pacienta vyskytnú príznaky, ako je rozmazané videnie alebo iné poruchy videnia, treba zvážiť jeho odoslanie k oftalmológovi na posúdenie možných príčin, ktoré môžu zahŕňať kataraktu, glaukóm alebo zriedkavé ochorenia, ako je centrálna serózna chorioretinopatia (CSCR), ktoré boli hlásené po použití systémových a lokálnych kortikosteroidov.

4.5. Liekové a iné interakcie

Farmakokinetické interakcie

Beklometazón-dipropionát podlieha veľmi rýchlemu metabolizmu prostredníctvom enzýmov esteráz.

Beklometazón je menej závislý od metabolizmu CYP3A ako niektoré iné kortikosteroidy a vo všeobecnosti sú interakcie nepravdepodobné; nemožno však vylúčiť možnosť systémových účinkov pri súbežnom užívaní silných inhibítorov CYP3A (napr. ritonavir, kobicistat), a preto sa pri používaní takýchto látok odporúča opatrnosť a primerané monitorovanie.

Farmakodynamické interakcie

Beta-blokátory (vrátane očných kvapiek) sa nemajú podávať pacientom s astmou. Ak sa zo závažných

dôvodov podávajú betablokátory, účinok formoterolu sa zníži alebo zruší.

Na druhej strane, súbežné užívanie iných beta-adrenergických liekov môže mať potenciálne aditívne účinky, preto je potrebná opatrnosť, ak sa teofylín alebo iné beta-adrenergické lieky predpisujú súbežne s formoterolom.

Súbežná liečba chinidínom, dizopyramidom, prokaínamidom, fenotiazínmi, antihistaminikami, inhibítormi monoaminoxidázy a tricyklickými antidepresívami môže predĺžiť QTc-interval a zvýšiť riziko komorových arytmií.

Okrem toho L-dopa, L-tyroxín, oxytocín a alkohol môžu zhoršiť srdcovú toleranciu voči beta₂-sympatomimetikám.

Súbežná liečba inhibítormi monoaminoxidázy vrátane látok s podobnými vlastnosťami, ako sú furazolidon a prokarbazín, môže precipitovať hypertenzné reakcie.

U pacientov, ktorí súbežne podstupujú anestéziu halogénovanými uhl'ovodíkmi, existuje zvýšené riziko arytmie.

Súbežná liečba xantínovými derivátmi, steroidmi alebo diuretikami môže zosilniť možný hypokaliemický účinok beta₂-agonistov (pozri časť 4.4.). Hypokaliémia môže u pacientov liečených digitalisovými glykozidmi zvýšiť dispozíciu k arytmiám.

Beklometazón/Formoterol Genetic obsahuje malé množstvo etanolu. Existuje teoretická možnosť interakcie u obzvlášť citlivých pacientov užívajúcich disulfiram alebo metronidazol.

4.6. Fertilita, gravidita a laktácia

Neexistujú žiadne skúsenosti s hnacím plynom Norfluran (HFA-134a) ani dôkazy o jeho bezpečnosti v období ľudského tehotenstva alebo dojčenia. Štúdie účinku norfluránu (HFA-134a) na reprodukčné funkcie a embryofetálny vývoj u zvierat však neodhalili žiadne klinicky relevantné nežiaduce účinky.

Gravidita

Nie sú k dispozícii žiadne relevantné klinické údaje o používaní lieku Beklometazón/Formoterol Genetic u tehotných žien.

Štúdie na zvieratách s kombináciou beklometazón-dipropionátu a formoterolu preukázali toxicitu pre reprodukciu po vysokej systémovej expozícii (pozri časť 5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti). Vzhľadom na tokolytické účinky beta₂-sympatomimetík je potrebné venovať zvýšenú pozornosť pred pôrodom. Formoterol sa nemá odporúčať na použitie počas tehotenstva a najmä na konci tehotenstva ani počas pôrodu, pokiaľ neexistuje iná (bezpečnejšia) zavedená alternatíva.

Beklometazón/Formoterol Genetic sa má počas tehotenstva používať len vtedy, ak očakávaný prínos preváži potenciálne riziká.

Dojčenie

Nie sú k dispozícii žiadne relevantné klinické údaje o používaní lieku Beklometazón/Formoterol Genetic u ľudí.

Hoci nie sú k dispozícii žiadne údaje z pokusov na zvieratách, možno predpokladať, že beklometazón-dipropionát sa vylučuje do mlieka podobne ako iné kortikosteroidy.

Hoci nie je známe, či formoterol prechádza do ľudského materského mlieka, bol zistený v mlieku laktujúcich zvierat.

Podávanie lieku Beklometazón/Formoterol Genetic dojčiacim ženám sa má zvažovať len vtedy, ak očakávaný prínos preváži potenciálne riziká.

Treba sa rozhodnúť, či pokračovať/prerušiť dojčenie alebo vysadiť/upustiť od liečby liekom Beklometazón/Formoterol Genetic vzhľadom na prínos dojčenia pre dieťa a prínos liečby liekom Beklometazón/Formoterol Genetic pre matku.

Fertilita

U ľudí nie sú k dispozícii žiadne údaje. V štúdiách na potkanoch 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 Genetic nemá žiaden vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

4.8. Nežiaduce účinky

Keďže Beklometazón/Formoterol Genetic obsahuje beklometazón-dipropionát a dihydrát formoterólium-fumarátu, možno očakávať typ a závažnosť nežiaducich reakcií spojených s každou zo zlúčenín. Po súbežnom podávaní týchto dvoch zlúčenín sa nevyskytli žiadne ďalšie nežiaduce udalosti. Nežiaduce účinky, ktoré boli spojené s beklometazón-dipropionátom a formoterolom podávanými ako fixná kombinácia (Beklometazón/Formoterol Genetic) a ako samostatné látky, sú uvedené nižšie, zoradené podľa triedy orgánových systémov. Frekvencie sú uvedené takto: veľmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), menej časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$), zriedkavé ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$), veľmi zriedkavé ($< 1/10\,000$) a neznáme (z dostupných údajov).

Časté a menej časté ADR boli odvodené z klinických skúšaní u pacientov s astmou a CHOCHP.

Trieda orgánových systémov	Nežiaduca reakcia	Frekvencia
Infekcie a nákazy	Faryngitída, orálna kandidóza, pneumónia*	Časté
	Chríпка, plesňová infekcia ústnej dutiny, orofaryngeálna kandidóza, ezofageálna kandidóza, vulvovaginálna kandidóza, gastroenteritída, sinusitída, rinitída*	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, opuchu pier, tváre, očí a hltana	Veľmi zriedkavé
Poruchy endokrinného systému	Útlm funkcie nadobličiek	Veľmi zriedkavé
Poruchy metabolizmu a výživy	Hypokaliémia, hyperglykémia	Menej časté
Psychické poruchy	Nepokoj	Menej časté
	Psychomotorická hyperaktivita, poruchy spánku, úzkosť, depresia, agresivita, zmeny správania (prevažne u detí)	Neznáme (z dostupných údajov)
Poruchy nervového systému	bolesť hlavy,	Časté
	Tŕpnutie, závraty	Menej časté
Poruchy oka	Glaukóm, katarakta	Veľmi zriedkavé

	Rozmazané videnie (pozri tiež časť 4.4)	Neznáme (z dostupných údajov)
Poruchy ucha a labyrintu	Otosalpingitída	Menej časté
Poruchy srdca a srdcovej činnosti	Palpitácie, predĺžený interval QT korigovaný elektrokardiogramom, zmena elektrokardiogramu, tachykardia, tachyarytmia, fibrilácia predsiení*	Menej časté
	Komorové extrasystoly, angína pectoris	Zriedkavé
Poruchy ciev	Hyperémia, sčervenenie	Menej časté
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	Dysfónia	Časté
	Kašeľ, produktívny kašeľ, podráždenie hrdla, astmatická kríza,	Menej časté
	Bronchospazmus paradoxný	Zriedkavé
	Dýchavičnosť, exacerbácia astmy	Veľmi zriedkavé
Poruchy gastrointestinálneho traktu	Hnačka, sucho v ústach, dyspepsia, dysfágia, pocit pálenia pier, nevoľnosť, 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
	Retardácia 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 krvných doštičiek, zvýšené množstvo voľných mastných kyselín, zvýšený inzulín v krvi, zvýšené množstvo ketolátok v krvi, zníženie kortizolu v krvi*	Menej časté
	Zvýšený krvný tlak, znížený krvný tlak	Zriedkavé
	Znížená hustota kostí	Veľmi zriedkavé

* Jeden súvisiaci nezávažný prípad pneumónie bol hlásený u jedného pacienta liečeného beklometazón-dipropionátom/formoterolom 100/6 v kľúčovom klinickom skúšaní u pacientov s CHOCHP. Ďalšie nežiaduce reakcie pozorované pri beklometazón-dipropionáte/formoterole 100/6 v klinických skúšaníach zameraných na CHOCHP boli: zníženie hladiny kortizolu v krvi a fibrilácia predsiení.

Podobne ako pri inej inhalačnej liečbe sa môže vyskytnúť paradoxný bronchospazmus (pozri časť 4.4 „Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní“).

Medzi pozorované nežiaduce reakcie typické pre formoterol patria: hypokaliémia, bolesť hlavy, tremor, palpitácie, kašeľ, svalové kŕče a predĺženie QTc intervalu.

Nežiaduce reakcie zvyčajne spojené s podávaním beklometazón-dipropionátu sú: plesňové infekcie v ústnej dutine, kandidóza v ústnej dutine, dysfónia, podráždenie hrdla.

Dysfóniu a kandidózu možno zmierniť kloktaním alebo vyplachovaním úst vodou alebo čistením zubov po použití lieku. Symptomatickú kandidózu možno liečiť lokálnou antimykotickou liečbou a zároveň pokračovať v liečbe liekom Beklometazón/Formoterol Genetic.

Systémové účinky inhalačných kortikosteroidov (napr. beklometazón-dipropionátu) sa môžu vyskytnúť najmä pri dlhodobom podávaní vysokých dávok, ktoré môžu zahŕňať útlm funkcie nadobličiek, zníženie denzity kostných minerálov, spomalenie rastu u detí a dospievajúcich, kataraktu a glaukóm (pozri tiež časť 4.4).

Môžu sa vyskytnúť aj reakcie z precitlivенosti vrátane vyrážky, urtikárie, pruritu, erytému a edému očí, tváre, pier a hrdla.

Pediatrická populácia

V 12-týždňovom skúšaní u dospievajúcich pacientov s astmou sa bezpečnostný profil lieku s obsahom beklometazón-dipropionátu a formoterolu nelíšil od bezpečnostného profilu monoterapie beklometazón-dipropionátom.

Pediatrická experimentálna formulácia beklometazón-dipropionátu a formoterólium-fumarátu 50/6 mikrogramov na jedno podanie podávaná astmatickým deťom vo veku 5 až 11 rokov počas 12 týždňov liečby preukázala bezpečnostný profil podobný schváleným obchodovaným formoterolom a beklometazón-dipropionátom v monoterapii.

Rovnaké pediatrické zloženie beklometazón-dipropionátu a formoterólium-fumarátu 50/6 mikrogramov podávané astmatickým deťom vo veku 5 až 11 rokov počas 2 týždňov však nepreukázalo non-inferioritu voči voľnej kombinácii voľne predajných samostatných látok formoterolu a beklometazón-dipropionátu z hľadiska nižšej rýchlosti rastu nôh.

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

Inhalačné dávky lieku beklometazón-dipropionát/formoterol 100/6 až do dvanástich kumulatívnych dávok (celkovo beklometazón-dipropionát 1 200 mikrogramov, formoterol 72 mikrogramov) sa skúmali u astmatických pacientov. Kumulatívna liečba nespôsobila abnormálny účinok na životné funkcie a neboli pozorované žiadne závažné ani ťažké nežiaduce udalosti.

Nadmerné dávky formoterolu môžu viesť k účinkom typickým pre β_2 -adrenergne agonisty: nauzea, vracanie, bolesť hlavy, tremor, somnolencia, palpitácie, tachykardia, ventrikulárna arytmia, predĺženie QTc intervalu, metabolická acidóza, hypokaliémia, hyperglykémia.

V prípade predávkovania formoterolom je indikovaná podporná a symptomatická liečba. Závažné prípady by mali byť hospitalizované. Môže sa zvážiť použitie kardio selektívnych β_2 -adrenergných blokátorov, ale len s mimoriadnou opatrnosťou, pretože použitie β_2 -adrenergných blokátorov môže vyvolať bronchospazmus. Je potrebné monitorovať sérový draslík.

Akútna inhalácia dávok beklometazón-dipropionátu presahujúcich odporúčané dávky môže viesť k dočasnému potlačeniu funkcie nadobličiek. Nie je potrebný urgentný zásah, pretože funkcia nadobličiek sa obnoví v priebehu niekoľkých dní, čo sa overí meraním plazmatického kortizolu. U týchto pacientov sa má v liečbe pokračovať v dávke dostatočnej na kontrolu astmy.

Chronické predávkovanie inhalačným beklometazón-dipropionátom: riziko útlmu funkcie nadobličiek (pozri časť 4.4.). Môže byť potrebné monitorovanie funkčnej rezervy nadobličiek. V liečbe sa má pokračovať v dávke dostatočnej na kontrolu astmy.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1. Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Lieky na obštrukčné ochorenia dýchacích ciest; adrenergiká, inhalačné lieky

ATC kód: R03 AK08.

Mechanizmy účinku a farmakodynamické účinky

Beklometazón/Formoterol Genetic obsahuje beklometazón-dipropionát a formoterol. Tieto dve účinné látky majú rôzne spôsoby účinku. Podobne ako pri iných inhalačných kortikosteroidoch a kombináciách beta₂-agonistov sa pozoruje aditívny účinok, pokiaľ ide o zníženie počtu exacerbácií astmy.

Beklometazón-dipropionát

Beklometazón-dipropionát podávaný inhalačne v odporúčaných dávkach má glukokortikoidný protizápalový účinok v pľúcach, čo vedie k zníženiu príznakov a exacerbácií astmy s menšími nežiaducimi účinkami ako pri systémovom podávaní kortikosteroidov.

Formoterol

Formoterol je selektívny beta₂-adrenergický agonista, ktorý u pacientov s reverzibilnou obštrukciou dýchacích ciest spôsobuje relaxáciu hladkého svalstva priedušiek. Bronchodilatačný účinok nastupuje rýchlo, do 1 – 3 minút po inhalácii, a trvá 12 hodín po jednorazovej dávke.

ASTMA

Klinická účinnosť udržiavacej liečby beklometazón-dipropionátom/formoterolom

V klinických skúšaní u dospelých sa pridaním formoterolu k beklometazón-dipropionátu zlepšili príznaky astmy a funkcia pľúc a znížilo sa množstvo exacerbácií.

V 24-týždňovom skúšaní bol zdravotníckymi produktmi obsahujúcimi a formoterol 100/6 HFA na funkciu pľúc minimálne rovnaký ako účinok voľnej kombinácie beklometazón-dipropionátu a formoterolu a prevyšoval účinok samotného beklometazón-dipropionátu.

Klinická účinnosť udržiavacej a úľavovej liečby beklometazón-dipropionátom/formoterolom

V 48-týždňovom skúšaní s paralelnými skupinami, na ktorom sa zúčastnilo 1 701 pacientov s astmou, sa porovnávala účinnosť beklometazón-dipropionátu/formoterolu podávaného ako udržiavacia (1 inhalácia BID) a úľavová liečba (do celkového počtu 8 vdychov denne) s beklometazón-dipropionátom/formoterolom podávaným ako udržiavacia liečba (1 inhalácia BID) a podľa potreby salbutamolom u dospelých pacientov s nekontrolovanou stredne ťažkou až ťažkou astmou. Výsledky ukázali, že beklometazón-dipropionát/formoterol používaný ako udržiavacia a úľavová liečba významne predĺžil čas do prvej závažnej exacerbácie (*) v porovnaní s fixnou kombináciou beklometazón-dipropionátu a formoterolu používanou ako udržiavacia liečba plus salbutamol podľa potreby ($p < 0,001$ pre ITT aj PP populáciu). Miera závažných exacerbácií astmy na pacienta/rok sa významne znížila v skupine s udržiavacou a úľavovou liečbou v porovnaní so skupinou so salbutamolom: 0,1476 oproti 0,2239 (štatisticky významné zníženie: $p < 0,001$). Pacienti v skupine s udržiavacou a úľavovou liečbou beklometazón-dipropionátom/formoterolom dosiahli klinicky významné zlepšenie kontroly astmy. Priemerný počet inhalácií/deň úľavových liekov a podiel pacientov užívajúcich úľavové lieky sa v oboch skupinách znížil podobne.

Poznámka*: Závažné exacerbácie boli definované ako zhoršenie astmy, ktoré viedlo k hospitalizácii

alebo ošetrovaní na pohotovosti, alebo viedlo k potrebe podávania systémových steroidov dlhšie ako 3 dni

V inom klinickom skúšaní poskytla jednorazová dávka fixnej kombinácie beklometazón-dipropionátu a formoterolu 100/6 mikrogramov rýchly bronchodilatačný účinok a rýchlu úľavu od príznakov dýchavičnosti podobne ako salbutamol 200 mikrogramov/dávku u astmatických pacientov, keď sa na vyvolanie bronchokonstrikcie použije metacholínová výzva.

Pediatrická populácia

V 12-týždňovom skúšaní u dospievajúcich pacientov s astmou nebol beklometazón-dipropionát/formoterol 100/6 mikrogramov lepší ako monoterapia beklometazón-dipropionátom, a to ani z hľadiska parametrov pľúcnej funkcie (primárna premenná: zmena ranného PEF oproti východiskovej hodnote pred podaním dávky), ani z hľadiska sekundárnych premenných účinnosti, ani z hľadiska klinických výsledných ukazovateľov.

Bronchodilatačný účinok jednorazovej dávky beklometazón-dipropionátu/formoterolu pediatrického experimentálneho prípravku beklometazón-dipropionátu a formoterólium-fumarátu 50/6 mikrogramov na jedno podanie, podávaného pomocou pomôcky Aerochamber Plus astmatickým deťom vo veku 5 až 11 rokov, sa hodnotil v porovnaní s voľnou kombináciou beklometazón-dipropionátu a formoterólium-fumarátu, ktorá sa uvádza na trh. Non-inferiorita beklometazón-dipropionátu/formoterolu 50/6 v porovnaní s voľnou kombináciou sa preukázala z hľadiska priemerného FEV₁ hodnoteného 12 hodín po rannom podaní, keďže dolná hranica spoľahlivosti 95 % IS upraveného priemerného rozdielu bola -0,047 l, čo je viac ako vopred plánovaná hranica non-inferiority -0,1 l.

Pediatrická formulácia beklometazón-dipropionátu/formoterolu 50/6 mikrogramov na aktiváciu podávaná pomôckou Aerochamber Plus astmatickým deťom vo veku 5 až 11 rokov beklometazón-dipropionát/formoterol počas 12 týždňov liečby nepreukázala superioritu oproti monoterapii beklometazón-dipropionátom a nepreukázala non-inferioritu oproti voľnej kombinácii beklometazón-dipropionátu a formoterólium-fumarátu z hľadiska parametra pľúcnych funkcií (primárna premenná: zmena rannej hodnoty FEV₁ pred podaním dávky).

CHOCHP

V dvoch 48-týždňových skúšaniach sa hodnotil vplyv na funkciu pľúc a počet exacerbácií (definovaných ako podávanie perorálnych steroidov a/alebo podávanie antibiotík a/alebo hospitalizácia) u pacientov s ťažkou CHOCHP (30 % <FEV₁ % < 50 %).

Jedna kľúčová štúdia preukázala významné zlepšenie funkcie pľúc (primárny koncový ukazovateľ zmena FEV₁ pred dávkou) v porovnaní s formoterolom po 12 týždňoch liečby (upravený priemerný rozdiel medzi fixnou kombináciou a formoterolom: 69 ml), ako aj pri každej návšteve kliniky počas celého obdobia liečby (48 týždňov). V skúšaní sa preukázalo, že priemerný počet exacerbácií na pacienta/rok (miera exacerbácií, ko-primárny ukazovateľ) sa štatisticky významne znížil pri fixnej kombinácii v porovnaní s liečbou formoterolom (upravená priemerná miera 0,80 v porovnaní s 1,12 v skupine s formoterolom, upravený pomer 0,72, $p < 0,001$) počas 48 týždňov liečby u celkovo 1 199 pacientov s ťažkou CHOCHP. Okrem toho fixná kombinácia beklometazón-dipropionátu a formoterolu štatisticky významne predĺžila čas do prvej exacerbácie v porovnaní s formoterolom. Prevaha lieku s obsahom beklometazón-dipropionátu a formoterolu nad formoterolom sa potvrdila aj z hľadiska miery exacerbácie v podskupinách pacientov, ktorí užívali (približne 50 % v každom liečebnom ramene) alebo neužívali tiotropiumbromid ako súbežnú liečbu.

Druhé kľúčové skúšanie, ktoré bolo trojramenné randomizované skúšanie s paralelnými skupinami na 718 pacientoch, potvrdilo superioritu fixnej kombinácie beklometazón-dipropionátu a formoterolu v porovnaní s liečbou formoterolom z hľadiska zmeny FEV₁ pred podaním dávky na konci liečby (48 týždňov) a preukázalo non-inferioritu fixnej kombinácie beklometazón-dipropionátu a formoterolu v

porovnaní s kombináciou budezonid/formoterol s fixnou dávkou v tom istom parametri.

Všetky skúšania opísané v tejto časti vyplývajú z rešerše literatúry.

5.2. Farmakokinetické vlastnosti

Systémová expozícia účinným látkam beklometazón-dipropionátu a formoterolu vo fixnej kombinácii sa porovnávala s jednotlivými zložkami.

Vo farmakokinetickom skúšaní vykonanom na zdravých jedincoch liečených jednorazovou dávkou fixnej kombinácie beklometazón-dipropionátu/formoterolu (4 vdychy 100/6 mikrogramov) alebo jednorazovou dávkou beklometazón-dipropionátu CFC (4 vdychy 250 mikrogramov) a formoterolu HFA (4 vdychy 6 mikrogramov), plocha pod krivkou (AUC) hlavného aktívneho metabolitu beklometazón-dipropionátu (beklometazón-17-monopropionátu) a jeho maximálna plazmatická koncentrácia boli pri fixnej kombinácii o 35 %, resp. 19 % nižšie ako pri beklometazón-dipropionáte CFC v inej ako extra jemnej formulácii, naopak, rýchlosť absorpcie bola rýchlejšia (0,5 oproti 2 h) pri fixnej kombinácii v porovnaní so samotným beklometazón-dipropionátom CFC v inej ako extra jemnej formulácii.

V prípade formoterolu bola maximálna plazmatická koncentrácia podobná po podaní fixnej alebo dočasnej kombinácie a systémová expozícia bola mierne vyššia po podaní beklometazón-dipropionátu/formoterolu ako pri dočasnej kombinácii.

Medzi beklometazón-dipropionátom a formoterolom sa nepreukázali žiadne farmakokinetické ani farmakodynamické (systémové) interakcie.

Použitie rozprašovača Aerochamber Plus® zvýšilo podanie aktívneho metabolitu aktívneho metabolitu beklometazón-dipropionátu beklometazón 17-monopropionátu a formoterolu do pľúc o 41 % a 45 % v porovnaní s použitím štandardného rozprašovača v skúšaní vykonanom na zdravých dobrovoľníkoch. Celková systémová expozícia sa nezmenila v prípade formoterolu, znížila sa o 10 % v prípade beklometazón 17-monopropionátu a zvýšila sa v prípade nezmeneného beklometazón-dipropionátu.

Skúšanie depozície v pľúcach vykonané na stabilných pacientoch s CHOCHP, zdravých dobrovoľníkoch a astmatických pacientoch preukázalo, že v pľúcach pacientov s CHOCHP sa v priemere deponuje 33 % nominálnej dávky v porovnaní s 34 % u zdravých osôb a 31 % u astmatických pacientov. Expozície beklometazónu 17-monopropionátu a formoterolu v plazme boli porovnateľné v troch skupinách počas 24 hodín po inhalácii. Celková expozícia beklometazón-dipropionátu bola vyššia u pacientov s CHOCHP v porovnaní s expozíciou u astmatických pacientov a zdravých dobrovoľníkov.

Pediatrická populácia

Beklometazón-dipropionát a formoterol nebol bioekvivalentný s voľnou kombináciou extra jemného beklometazón-dipropionátu a formoterolu, ak sa podával astmatickým dospievajúcim vo veku 12 až 17 rokov vo farmakokinetickom skúšaní s jednorazovou dávkou (4 dávky 100/6 mikrogramov). Tento výsledok bol nezávislý od toho, či sa použil rozprašovač (Aerochamber Plus®) alebo nie.

Ak sa rozprašovač nepoužil, dostupné údaje poukazujú na nižšiu maximálnu plazmatickú koncentráciu inhalačného kortikosteroidu 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).

Pri použití beklometazón-dipropionátu a formoterólium-fumarátu s rozprašovačom sa maximálna plazmatická koncentrácia formoterolu zvýšila približne o 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 užívania nie je známy.

Celková systémová expozícia formoterolu (AUC_{0-t}) bola rovnaká ako pri voľnej kombinácii bez ohľadu na to, či sa použil rozprašovač alebo nie. V prípade beklometazón 17-monopropionátu sa ekvivalencia preukázala len vtedy, keď sa nepoužil rozprašovač, zatiaľ čo 90 % CI AUC_{0-t} bol mierne mimo intervalu ekvivalencie, keď sa rozprašovač použil (bodový odhad pomerov upravených geometrických priemerov 89,63 % IS 79,93; 100,50).

Beklometazón-dipropionát a formoterol použité bez rozprašovača u dospievajúcich spôsobili nižšiu celkovú systémovú expozíciu (AUC_{0-t}) beklometazón 17-monopropionátu alebo ekvivalentnú formoterolu v porovnaní s expozíciou pozorovanou u dospelých. Okrem toho priemerné maximálne plazmatické koncentrácie (C_{max}) oboch látok boli u dospievajúcich nižšie ako u dospelých.

Vo farmakokinetickom skúšaní s jednorazovou dávkou beklometazón-dipropionátu a formoterolu v pediatrickom experimentálnom zložení 50/6 mikrogramov na jedno podanie podávanom pomocou rozprašovača Aerochamber Plus® nebol bioekvivalentný s voľnou kombináciou beklometazón-dipropionátu a formoterolu podávanou astmatickým deťom vo veku 5 až 11 rokov. Výsledky skúšania naznačujú nižšiu AUC_{0-t} hodnotu a maximálnu plazmatickú koncentráciu inhalačnej kortikosteroidnej zložky z beklometazón-dipropionátu/formoterolu 50/6 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 rovnaká ako pri voľnej kombinácii, zatiaľ čo C_{max} bola mierne nižšia pre beklometazón-dipropionát/formoterol 50/6 v porovnaní s voľnou kombináciou (bodový odhad pomerov upravených geometrických priemerov 92 %, 90 % IS 78; 108).

Beklometazón-dipropionát

Beklometazón-dipropionát je proliečivo so slabou väzbou na glukokortikoidné receptory, ktoré sa hydrolyzuje prostredníctvom enzýmov esteráz na aktívny metabolit beklometazón-17-monopropionát, ktorý má silnejšiu lokálnu protizápalovú aktivitu v porovnaní s proliečivom beklometazón-dipropionátom.

Absorpcia, distribúcia a biotransformácia

Inhalovaný beklometazón-dipropionát sa rýchlo absorbuje pľúcami; pred absorpciou dochádza k rozsiahlej premene na jeho aktívny metabolit beklometazón-17-monopropionát prostredníctvom enzýmov esteráz, ktoré sa nachádzajú vo väčšine tkanív. Systémová dostupnosť aktívneho metabolitu pochádza z pľúc (36 %) a z gastrointestinálnej absorpcie prehltnutej dávky. Biologická dostupnosť prehltnutého beklometazón-dipropionátu je zanedbateľná, predsystemová premena na beklometazón-17-monopropionát však vedie k absorpcii 41 % dávky vo forme aktívneho metabolitu.

So zvyšujúcou sa inhalačnou dávkou dochádza k približne lineárnemu nárastu systémovej expozície.

Absolútna biologická dostupnosť po inhalácii je približne 2 % a 62 % nominálnej dávky nezmeneného beklometazón-dipropionátu a beklometazón-17-monopropionátu.

Po intravenóznom podaní sa dispozícia beklometazón-dipropionátu a jeho aktívneho metabolitu vyznačuje vysokým plazmatickým klírensom (150, resp. 120 l/h) s malým distribučným objemom v rovnovážnom stave pre beklometazón-dipropionát (20 l) a väčšou tkanivovou distribúciou pre jeho aktívny metabolit (424 l).

Väzba na plazmatické bielkoviny je stredne vysoká.

Eliminácia

Fekálna exkrécia je hlavnou cestou eliminácie beklometazón-dipropionátu najmä vo forme polárnych metabolitov. Vylučovanie beklometazón-dipropionátu a jeho metabolitov obličkami je zanedbateľné.

Terminálny polčas eliminácie je 0,5 h pre beklometazón-dipropionát a 2,7 h pre beklometazón-17-monopropionát.

Špeciálne populácie

Farmakokinetika beklometazón-dipropionátu u pacientov s poruchou funkcie obličiek alebo pečene nebola skúmaná; keďže však beklometazón-dipropionát podlieha veľmi rýchlemu metabolizmu prostredníctvom esterázových enzýmov prítomných v črevnej tekutine, sére, pľúcach a pečeni za vzniku polárnejších produktov beklometazón-21-monopropionátu, beklometazón-17-monopropionátu a beklometazónu, neočakáva sa, že by porucha funkcie pečene zmenila farmakokinetiku a bezpečnostný profil beklometazón-dipropionátu.

Keďže beklometazón-dipropionát ani jeho metabolity neboli v moči sledované, u pacientov s poruchou funkcie obličiek sa nepredpokladá zvýšenie systémovej expozície.

Formoterol

Absorpcia a distribúcia

Po inhalácii sa formoterol absorbuje z pľúc aj z gastrointestinálneho traktu. Podiel inhalovanej dávky, ktorá sa po podaní inhalátorom s odmeranou dávkou (MDI) prehltnie, sa môže pohybovať medzi 60 % a 90 %. Najmenej 65 % prehltnutej frakcie sa absorbuje z gastrointestinálneho traktu. Maximálne plazmatické koncentrácie nezmeneného lieku sa vyskytujú v priebehu 0,5 až 1 hodiny po perorálnom podaní. Väzba formoterolu na plazmatické bielkoviny je 61 – 64 %, pričom 34 % sa viaže na albumín. V koncentračnom rozsahu dosiahnutom pri terapeutických dávkach nedošlo k nasýteniu väzby. Eliminačný polčas stanovený po perorálnom podaní je 2 – 3 hodiny. Absorpcia formoterolu je lineárna po inhalácii 12 až 96 µg formoterólium-fumarátu.

Biotransformácia

Formoterol sa vo veľkej miere metabolizuje a hlavná cesta zahŕňa priamu konjugáciu na fenolovú hydroxylovú skupinu. Konjugát kyseliny glukuronidovej je neaktívny. Druhá hlavná cesta zahŕňa O-demetyláciu, po ktorej nasleduje konjugácia na fenolovú 2'-hydroxylovú skupinu. Izoenzýmy cytochrómu P450 CYP2D6, CYP2C19 a CYP2C9 sa podieľajú na O-demetylácii formoterolu. Primárnym miestom metabolizmu je zrejme pečeň. Formoterol neinhibuje enzýmy CYP450 v terapeuticky relevantných koncentráciách.

Eliminácia

Kumulatívne vylučovanie formoterolu močom po jednorazovej inhalácii zo suchého práškového inhalátora sa lineárne zvyšovalo v rozsahu dávok 12 – 96 µg. V priemere sa 8 % a 25 % dávky vylúčilo ako nezmenený, resp. celkový formoterol. Na základe plazmatických koncentrácií nameraných po inhalácii jednorazovej dávky 120 µg u 12 zdravých osôb bol stanovený priemerný terminálny polčas eliminácie 10 hodín. (R,R)- a (S,S)-enantioméry predstavovali približne 40 % a 60 % nezmeneného liečiva vylúčeného v moči. Relatívny podiel oboch enantiomérov zostal konštantný v celom skúmanom rozsahu dávok a po opakovanom podávaní sa nepreukázala relatívna kumulácia jedného enantioméru oproti druhému.

Po perorálnom podaní (40 až 80 µg) sa u zdravých osôb 6 až 10 % dávky vylúčilo v moči ako nezmenené liečivo; až 8 % dávky sa vylúčilo ako glukuronid.

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

Špeciálne populácie

Porucha funkcie pečene/obličiek: farmakokinetika formoterolu nebola skúmaná u pacientov s poruchou funkcie pečene ani obličiek; keďže sa však formoterol vylučuje predovšetkým prostredníctvom pečeneového metabolizmu, u pacientov s ťažkou cirhózou pečene možno očakávať zvýšenú expozíciu.

5.3. Predklinické údaje o bezpečnosti

Toxicita pozorovaná v štúdiách na zvieratách s beklometazón-dipropionátom a formoterolom, podávanými v kombinácii alebo samostatne, pozostávala najmä z účinkov spojených s prehnanou farmakologickou aktivitou. Súvisia s imuno-supresívnou aktivitou beklometazón-dipropionátu a so známymi kardiovaskulárnymi účinkami formoterolu, ktoré sa prejavujú najmä u psov. Pri podávaní kombinácie sa nepozorovalo zvýšenie toxicity ani výskyt neočakávaných nálezov.

Štúdie na reprodukčný systém u potkanov preukázali účinky závislé od dávky. Táto kombinácia bola spojená so zníženou fertilitou samíc a embryofetálnou toxicitou. Je známe, že vysoké dávky kortikosteroidov gravidným zvieratám spôsobujú abnormality vývoja plodu vrátane rázštepú podnebia a vnútromaternicovej rastovej retardácie, a je pravdepodobné, že účinky pozorované pri kombinácii beklometazón-dipropionát/formoterol boli spôsobené beklometazón-dipropionátom. Tieto účinky sa zaznamenali len pri vysokej systémovej expozícii aktívnemu metabolitu beklometazón-17-monopropionátu (200-násobok očakávaných plazmatických hladín u pacientov). Okrem toho sa v štúdiách na zvieratách pozorovalo predĺženie trvania gravidity a pôrodu, čo je účinok, ktorý možno pripísať známym tokolytickým účinkom β_2 -sympatomimetík.

Tieto účinky boli zaznamenané už pri plazmatických hladinách formoterolu u matiek, ktoré boli nižšie ako hladiny očakávané u pacientov liečených beklometazón-dipropionátom a formoterolom.

Štúdie genotoxicity vykonané s kombináciou beklometazón-dipropionát/formoterol nenaznačujú mutagénny potenciál. S navrhovanou kombináciou neboli vykonané žiadne štúdie karcinogenity. Údaje o jednotlivých zložkách uvádzané na zvieratách však nenaznačujú žiadne potenciálne riziko karcinogenity u človeka.

Predklinické údaje o bezfreónovom hnacom plyne Norflurane (HFA-134a) neodhaľujú žiadne osobitné nebezpečenstvo pre ľudí na základe konvenčných štúdií farmakológie bezpečnosti, toxicity po opakovanom podávaní, genotoxicity, karcinogénneho potenciálu a reprodukčnej toxicity.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1. Zoznam pomocných látok

Norflurán (HFA-134a)

Etanol, bezvodý

Koncentrovaná kyselina chlorovodíková

6.2. Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3. Čas použiteľnosti

21 mesiacov.

6.4. Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Jednotlivé balenie so 120 dávkami alebo 180 dávkami:

Pred vydaním pacientovi:

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

Po výdaji:

Uchovávať pri teplote do 25 °C maximálne 3 mesiace.

Dvojité a trojité balenie po 120 dávkach:

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

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

Upozornenie: Nádoba obsahuje kvapalinu pod tlakom.

Nevystavujte ho teplotám vyšším ako 50 °C. Nádobku neprepichujte.

6.5. Druh obalu a obsah balenia

Inhalačný roztok sa nachádza v hliníkovej nádobke pod tlakom, ktorá je uzavretá dávkovacím ventilom a vložená do bieleho polypropylénového plastového aktivátora, ktorý obsahuje počítadlo dávok (balenie so 120 dávkami) alebo indikátor dávky (balenie so 180 dávkami) a náustok a je vybavený ružovým plastovým ochranným uzáverom.

Každé balenie obsahuje:

- 1 tlaková nádoba (ktorá poskytuje 120 dávok) alebo
- 2 tlakové nádoby (z ktorých každá poskytuje 120 dávok) alebo
- 3 tlakové nádoby (z ktorých každá poskytuje 120 dávok) alebo
- 1 tlaková nádoba (ktorá poskytuje 180 dávok).

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6. Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Jedno balenie obsahujúce jeden aktivátor so 120 dávkami alebo 180 dávkami

Pre lekárne:

Na samolepiaci štítok na balení uveďte dátum vydania pacientovi a štítok nalepte na inhalátor.

Uistite sa, že medzi dátumom vydania a dátumom expirácie vytlačeným na obale uplynuli najmenej 3 mesiace.

Dvojité alebo trojité balenia obsahujúce dva alebo tri aktivátory po 120 dávkach

Vždy, keď začnete používať inhalátor, uveďte dátum prvého použitia na samolepiacom štítku na obale a nalepte štítok na inhalátory.

Inhalátory sa nesmú používať po uplynutí 3 mesiacov od prvého použitia a nikdy ich nepoužívajte po dátume expirácie, ktorý je uvedený na škatuli a štítku za „EXP“.

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

požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Genetic S.p.A.
Via G. Della Monica 26
Castel San Giorgio (SA), 84083
Taliansko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

14/0187/25-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie:

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

06/2025