Sp. zn. sukls488018/2025

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Forobex 200 mikrogramů/6 mikrogramů/dávka roztok k inhalaci v tlakovém obalu

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna jednotlivá odměřená dávka (z ventilu) obsahuje:
200 mikrogramů beklometason-dipropionátu a 6 mikrogramů dihydrátu formoterol-fumarátu. To odpovídá podané dávce (vstřiku) 177,7 mikrogramů beklometason-dipropionátu a 5,1 mikrogramů dihydrátu formoterol-fumarátu.

Pomocná látka se známým účinkem
Přípravek Forobex obsahuje malé množství ethanolu (alkoholu), 9 mg v jednom vstřiku, což odpovídá 0,25 mg/kg na dávku o dvou vstřicích.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Roztok k inhalaci v tlakovém obalu.
Bezbarvý roztok.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Přípravek Forobex je indikován pro pravidelnou udržovací léčbu astmatu, kde je vhodná kombinace léků (inhalačního kortikosteroidu a β2-agonisty s dlouhodobým účinkem):
- u pacientů, kde léčba inhalačními kortikosteroidy a β2-agonisty s rychlým účinkem podle potřeby nedosáhla dostatečné kontroly astmatu nebo
- u pacientů, kteří jsou již adekvátně léčeni inhalačními kortikosteroidy a β2-agonisty s dlouhodobým účinkem.

Přípravek Forobex je určen pro dospělé pacienty.

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Přípravek Forobex není určen pro počáteční léčbu astmatu. Dávkování komponent přípravku Forobex je individuální a musí být přizpůsobeno závažnosti onemocnění. To je třeba zvážit nejen při začátku léčby kombinovanými přípravky, ale také při úpravě dávky. Pokud pacientův stav vyžaduje jinou kombinaci dávek, než je dostupná v kombinovaném inhalátoru, je třeba předepsat požadované dávky β_2-agonistů a/nebo kortikosteroidů v samostatných inhalátorech.

Beklometason-dipropionát v přípravku Forobex je charakterizován distribucí extrémně malých (extra fine) částic, což znamená, že má vyšší účinek než beklometason-dipropionát v lékové formě, která

neobsahuje tyto velmi malé částice (100 mikrogramů beklometason-dipropionátu ve velmi malých částicích přípravku Forobex je ekvivalentní 250 mikrogramů beklometason-dipropionátu v přípravcích, které takto malé částice neobsahují). Proto celková denní dávka beklometason-dipropionátu v přípravku Forobex má být nižší, než je celková denní dávka beklometason-dipropionátu v přípravcích neobsahujících velmi malé částice.

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

Doporučené dávkování pro dospělé ve věku 18 let a více:
Dva vdechy dvakrát denně.
Maximální denní dávka jsou 4 vdechy.

Přípravek Forobex 200/6 mikrogramů se používá pouze jako udržovací léčba. K udržovací a úlevové léčbě se používá přípravek s nižší silou (Forobex 100/6 mikrogramů).
Pacienty je třeba upozornit, že mají mít stále u sebe rychle působící bronchodilatační přípravek pro potřeby akutního podání.
Pacienta musí pravidelně sledovat lékař, aby dávka přípravku zůstávala optimální a lze ji změnit pouze na doporučení lékaře. Dávku je třeba titrovat tak, aby byla co nejnižší a zároveň byla dostatečně účinná. Když jsou příznaky dlouhodobě kontrolovány při nejnižším účinném dávkování, může se zkusit, zda je možné léčit pouze samotným inhalačním kortikosteroidem.
Přípravek Forobex 200/6 nemá být používán jako „step down“ léčba. K tomu je k dispozici stejný přípravek ve stejném inhalátoru s nižší silou beklometason-dipropionátu (Forobex 100/6 mikrogramů).

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

Zvláštní skupiny pacientů:
Starším pacientům není třeba upravovat dávkování. O podávání beklometasonu/formoterolu pacientům s poruchou funkce jater nebo ledvin nejdou k dispozici žádné údaje (viz bod 5.2).

Doporučené dávky pro děti a dospívající mladší 18 let:

Přípravek Forobex 200/6 se nemá podávat dětem a dospívajícím mladším 18 let.

Způsob podání

Přípravek Forobex je určen k inhalačnímu podání.

Aby bylo zajištěno správné podání léku, musí lékař nebo jiný zdravotnický pracovník pacientovi ukázat, jak správně používat inhalátor. Správné použití tlakového inhalátoru s odměřenou dávkou je nezbytné pro úspěšnou léčbu.
Pacienta je třeba upozornit, aby si pozorně přečetl příbalovou informaci a dodržoval pokyny k použití uvedené v příbalové informaci.

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

Kontrola inhalátoru

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

Použití inhalátoru
Pokud byl inhalátor vystaven silnému chladu, pacienti ho mají před použitím několik minut zahřívat rukama. Nikdy ho nesmí zahřívat umělými prostředky.
Pokud je to možné, mají pacienti při inhalaci z inhalátoru stát nebo sedět ve vzpřímené poloze.

1. Pacienti mají sejmout ochranný kryt z náustku a přesvědčit se, že náustek je čistý, bez prachu a nečistot nebo jiných cizích předmětů.
2. Pacienti mají vydechnout co nejpomaleji a nejhlouběji, jak je možné.
3. Pacienti mají držet nádobku svisle dnem vzhůru a vložit náustek do úst a pevně ho sevřít mezi rty bez kousání do náustku.
4. Zároveň se mají pacienti pomalu a hluboce nadechnout ústy. Na počátku nádechu mají stisknout horní část inhalátoru, čímž uvolní jednu dávku.
5. Pacienti mají zadržet co nejdéle dech, a nakonec vyndat inhalátor z úst a pomalu vydechnout. Pacienti nemají vydechovat do inhalátoru.

Mají-li pacienti užít ještě jeden vstřik, mají držet inhalátor ve svislé poloze a vyčkat nejméně půl minuty a pak opakovat postup od bodu 2 do bodu 5.

DŮLEŽITÉ: Pacienti nemají provádět kroky 2 až 5 příliš rychle.

Po použití mají pacienti uzavřít inhalátor ochranným krytem a zkontrolovat počítadlo dávek. Pacienty je třeba poučit, aby si pořídili nový inhalátor, když počítadlo dávek nebo ukazatel dávek zobrazuje číslo 20. Pokud počítadlo ukazuje 0, musí přestat inhalátor používat, protože v nádobce již není dostatečné množství k uvolnění plné dávky a začít používat nový inhalátor.

Pokud je po inhalaci vidět mlžný plyn vycházející z inhalátoru nebo úst, je třeba opakovat postup od bodu 2.

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

Po inhalaci si pacienti mají vypláchnout ústa vodou nebo si vykloktat, případně si vyčistit zuby kartáčkem (viz bod 4.4.).
Nádobka obsahuje roztok pod tlakem. Pacienty je třeba upozornit, aby nádobku nevystavovali teplotám vyšším než 50 °C a nepropichovali jí.

Čištění
Pacienti mají být upozorněni, aby si v příbalové informaci pozorné přečetli instrukci, jak správně inhalátor čistit. Při pravidelném čištění inhalátoru mají pacienti odstranit kryt z náustku a otřít vnitřní a vnější část náustku suchou látkou. Tlaková nádobka se nemá vyjímat z dávkovače a náustek se nemá čistit vodou ani jinými tekutinami.

Pacienti, pro něž je obtížné synchronizovat stisk (aplikaci dávky) a vdechnutí aplikované dávky, mohou užít nástavec AeroChamber Plus. Lékař, lékárník nebo zdravotní sestra mají pacientům poradit, jak správně používat a starat se o inhalátor a nástavec a také zkontrolovat správnou techniku použití, aby došlo k vdechnutí optimálního množství přípravku do plic.
Vdechnutí optimálního množství přípravku do plic dosáhnou pacienti s použitím nástavce AeroChamber Plus tak, že jednou pomalu a hluboce nadechnou přes nástavec bez jakékoli prodlevy mezi uvolněním dávky a inhalací.

4.3 Kontraindikace

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

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Přípravek Forobex je třeba používat s opatrností (to může zahrnovat monitorování) u pacientů se srdečními arytmiemi, zvláště AV (atrioventrikulárním) blokem 3. stupně a s tachyarytmiemi, idiopatickou subvalvulární stenózou aorty, hypertrofickou obstrukční kardiomyopatií, ischemickou chorobou srdeční, závažným srdečním selháním, závažnou arteriální hypertenzí a aneurysmatem.

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

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

Při léčbě β2-agonisty může dojít k závažné hypokalemii. Zvláštní pozornosti je třeba u závažného astmatu, protože hypokalémie může být potencovaná hypoxií. Hypokalémie může být také potencována doprovodnou léčbou s jinými léky, které mohou indukovat hypokalémii, jako jsou xantinové deriváty, steroidy a diuretika (viz bod 4.5). Opatrnosti je třeba u nestabilního astmatu, pokud je použit větší počet dávek „záchranných“ dávek bronchodilatátorů. Za takových okolností se doporučuje monitorovat hladinu draslíku.

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

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

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

Doporučuje se, aby léčba přípravkem Forobex nebyla ukončena náhle.

Pokud se pacientům zdá léčba neúčinná, je třeba, aby vyhledali lékaře. Zvýšené používání záchranných dávek bronchodilatátorů naznačuje zhoršení základního onemocnění a vyžaduje přehodnocení léčby astmatu. Náhlé a progresivní zhoršení kontroly astmatických obtíží je potenciálně životu nebezpečné a pacient musí být urgentně lékařsky vyšetřen. V případě podezření na infekci, je třeba zvážit zvýšení dávek kortikosteroidů (inhalačních nebo perorálních) nebo léčbu antibiotiky. Léčbu přípravkem Forobex není možné začít v průběhu exacerbace onemocnění nebo pokud dojde ke značnému nebo náhlému zhoršení astmatu. V průběhu léčby přípravkem Forobex může dojít k závažným nežádoucím účinkům a exacerbaci astmatu.
Pokud po počátečním podávání přípravku Forobex nedojde ke zlepšení nebo dojde ke zhoršení stavu, pacienti mají lék dále užívat a mají vyhledat lékaře, který jim sdělí, jak dále postupovat.

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

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

Pacientům je třeba doporučit, aby měli vždy k dispozici svůj rychle účinkující bronchodilatátor k léčbě akutních záchvatů astmatu.
Pacientům je nutné připomenout, aby užívali přípravek Forobex denně dle předpisu, i když se u nich akutně příznaky neobjevují.

Jestliže jsou příznaky astmatu pod kontrolou, je třeba zvážit postupné snižování dávky Forobexu. Je důležité pravidelně hodnotit léčbu pacientů. Forobex má být užíván v nejnižší účinné dávce (k dispozici je nižší síla přípravku Forobex 100/6 mikrogramů, viz také bod 4.2).

Při léčbě každým inhalačním kortikosteroidem se mohou objevit celkové nežádoucí účinky, zvláště ve vysokých dávkách užívaných po dlouhou dobu. Tyto účinky se však po inhalační aplikaci objevují mnohem méně často než po perorálním podání kortikosteroidů. Možné nežádoucí účinky jsou: Cushingův syndrom, cushingoidní rysy, potlačení funkce dřeně nadledvin, snížení denzity kostí, retardace růstu u dětí a dospívajících, katarakta, glaukom a zřídka řada psychických a behaviorálních účinků včetně psychomotorické hyperaktivity, poruch spánku, úzkosti, deprese nebo agresivního chování (zvláště u dětí).

Proto je důležité, aby byl pacient sledován pravidelně a dávka užívaných inhalačních kortikosteroidů byla snížená na minimální, ještě však účinnou dávku.

Farmakokinetická data s jednou dávkou (viz bod 5.2) ukázala, že použití beklometason-dipropionátu/dihydrátu formoterol-fumarátu s nástavcem AeroChamber Plus ve srovnání s užitím standardního dávkovače bez nástavce nezvyšuje celkovou systémovou expozici formoterolu a snižuje systémovou expozici beklometason-17-monopropionátu, zatímco se zvyšuje nezměněný beklometason-dipropionát, který dosahuje systémové cirkulace z plic. Protože se však totální expozice beklometason-dipropionátu a jeho aktivního metabolitu nemění, není zvýšené riziko systémových účinků použitím Forobexu s uvedeným nástavcem.

Dlouhodobé léčení u pacientů vysokými dávkami inhalačních kortikosteroidů může vést k supresi nadledvin a akutní nadledvinové krizi. Děti mladší 16 let, které užívají/inhalují vyšší než doporučené dávky beklometason-dipropionátu jsou zvláště ohroženy. Situace, které mohou případně způsobit akutní nadledvinovou krizi jsou např.: trauma, chirurgický zákrok, infekce nebo jakékoli náhlé snížení dávky. Přítomné symptomy jsou obvykle neurčité, může se jednat o anorexii, bolest břicha, úbytek na váze, únavu, bolesti hlavy, nauzeu, zvracení, hypotenzi, změněné vědomí (snížená úroveň vědomí), hypoglykemii a křeče. V období stresu a plánovaného operačního výkonu je třeba případně zvýšit dávku systémově podaných kortikoidů.
Při převodu pacientů na léčbu přípravkem Forobex je třeba zvýšené opatrnosti, zvláště je-li důvod předpokládat, že funkce nadledvin je narušena vzhledem k předchozí systémové léčbě steroidy.

U pacientů, kteří jsou převáděni z perorální léčby na inhalační léčbu kortikoidy, může přetrvávat po značnou dobu zvýšené riziko snížené adrenální rezervy.
Další rizikovou skupinou jsou pacienti, kterým byly v minulosti v urgentních případech aplikovány systémové kortikosteroidy, nebo byli po delší dobu léčeni inhalačními kortikosteroidy. Tuto možnost reziduální poruchy je třeba brát v úvahu v urgentních a plánovaných situacích, které mohou vyvolat stres, a v těchto případech je třeba zvážit odpovídající léčbu kortikosteroidy. Rozsah poškození nadledvin může vyžadovat před plánovanými operačními výkony radu specialisty.

Pacienta je třeba upozornit, že si má po inhalaci předepsané dávky vypláchnout nebo vykloktat ústa vodou, případně si vyčistit zuby, aby se minimalizovalo riziko orofaryngeální kandidové infekce.

Přípravek Forobex obsahuje malé množství alkoholu (ethanolu), 9 mg v jednom vstřiku, což odpovídá 0,25 mg/kg na dávku dvou vstřiků. Toto množství je při normálním dávkování zanedbatelné a nepředstavuje pro pacienta žádné riziko.

Porucha zraku
U systémového i lokálního použití kortikosteroidů může být hlášena porucha zraku. Pokud se u pacienta objeví symptomy, jako je rozmazané vidění nebo jiné poruchy zraku, má být zváženo odeslání pacienta k očnímu lékaři za účelem vyšetření možných příčin, mezi které patří katarakta, glaukom nebo vzácná onemocnění, např. centrální serózní chorioretinopatie (CSCR), která byla hlášena po systémovém i lokálním použití kortikosteroidů.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Farmakokinetické interakce
Beklometason-dipropionát se velmi rychle metabolizuje prostřednictvím enzymu esterázy.

Beklometason je méně závislý na metabolismu CYP3A než některé jiné kortikosteroidy a obecně je výskyt interakcí nepravděpodobný. Možnost systémových účinků při souběžném užívání silných inhibitorů CYP3A (např. ritonaviru, kobicistatu) však nelze vyloučit, a proto je nutná zvýšená opatrnost a při používání těchto látek se doporučuje pacienta náležitě sledovat.

Farmakodynamické interakce
Beta-blokátory mohou snižovat nebo potlačovat účinek formoterolu. Přípravek Forobex se proto nemá podávat s beta-blokátory (včetně očních kapek), pokud k tomu nejsou přesvědčivé důvody.

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

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

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

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

U pacientů, kteří dostávají narkózu halogenovanými uhlovodíky, je zvýšené riziko arytmií.

Současné léčení xantinovými deriváty, steroidy nebo diuretiky může potencovat možný hypokalemický účinek beta2 agonistů (viz bod 4.4.). U pacientů, kteří jsou léčení digitalisovými glykosidy může hypokalemie zvýšit citlivost vůči arytmiím.

Přípravek Forobex obsahuje malé množství ethanolu. U zvláště citlivých pacientů, kteří užívají disulfiram nebo metronidazol, je tedy teoretický potenciál pro vznik interakcí.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

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

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

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

Kojení
S použitím beklometason-dipropionátu a dihydrátu formoterol-fumarátu roztoku k inhalaci v tlakovém obalu v průběhu kojení nejsou k dispozici relevantní data.
I když není dostatek údajů ze zvířecích studií, je možné přepokládat, že beklometason-dipropionát se vylučuje do mateřského mléka podobně jako ostatní kortikosteroidy.
Není známo, zda formoterol u lidí přechází do mateřského mléka, byl však v období laktace zjištěn v mléce kojících zvířat.
Použití přípravku Forobex u kojících žen lze zvážit pouze v případě, že předpokládaný prospěch léčby převýší možná rizika.
Na základě posouzení prospěšnosti kojení pro dítě a prospěšnosti léčby pro matku je nutno rozhodnout, zda přerušit kojení nebo ukončit/přerušit podávání přípravku Forobex.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

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

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrn bezpečnostního profilu

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

Seznam nežádoucích účinků v tabulce

Nežádoucí účinky, které jsou spojovány s beklometason-dipropionátem a formoterolem podávanými ve fixní kombinaci (přípravek Forobex) a jako jednotlivé léčivé látky, jsou uvedeny níže, seřazené podle tříd orgánových systémů. Frekvence nežádoucích účinků je definována takto: velmi časté (≥ 1/10); časté (≥ 1/100 až < 1/10); méně časté (≥ 1/1000 až < 1/100); vzácné (≥ 1/10 000 až < 1/1000); velmi vzácné (< 1/10 000), není známo (z dostupných údajů nelze určit).

Časté a méně časté nežádoucí účinky byly odvozeny z klinických studií u pacientů s astmatem a CHOPN.

Třídy orgánových systémů	Frekvence	Nežádoucí účinek
Infekce a infestace	časté	Faryngitida, orální kandidóza
	méně časté	Chřipka, kvasinkové infekce dutiny ústní, orofaryngeální kandidóza, ezofageální kandidóza, vulvovaginální kandidóza, gastroenteritida, sinusitida, rhinitida, pneumonie*
Poruchy krve a lymfatického systému	méně časté	Granulocytopenie
	velmi vzácné	Trombocytopenie
Poruchy imunitního systému	méně časté	Alergická dermatitida
	velmi vzácné	Hypersenzitivní reakce včetně erytému, edému rtů, obličeje, očí a hltanu
Endokrinní poruchy	velmi vzácné	Adrenální suprese
Poruchy metabolismu a výživy	méně časté	Hypokalemie, hyperglykemie
Psychiatrické poruchy	méně časté	Neklid
	není známo	Psychomotorická hyperaktivita, poruchy spánku, úzkost, deprese, agrese, změny chování (především u dětí)
Poruchy nervového systému	časté	Bolest hlavy
	méně časté	Třes, závratě
Poruchy oka	velmi vzácné	Glaukom, katarakta
	není známo	Rozmazané vidění (viz také bod 4.4)
Poruchy ucha a labyrintu	méně časté	Otosalpingitida
Srdeční poruchy	méně časté	Palpitace, prodloužení QTc intervalu, změny EKG, tachykardie, tachyarytmie, fibrilace síní*
	vzácné	Ventrikulární extrasystoly, angina pectoris
Cévní poruchy	méně časté	Hyperemie, zarudnutí
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	časté	Dysfonie

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

*Jeden související nezávažný případ pneumonie byl hlášen jedním pacientem léčeným fixní kombinací beklometason-dipropionátem a formoterol-fumarátem roztok k inhalaci v tlakovém obalu 100/6 v pivotní klinické studii u pacientů s CHOPN. Další nežádoucí účinky pozorované u beklometason-dipropionátu a formoterol-fumarátu roztok k inhalaci v tlakovém obalu 100/6 v klinických studiích s CHOPN byly: snížení krevního kortizolu a fibrilace síní.

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

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

Nežádoucí účinky přičítané beklometason-dipropionátu jsou:
kvasinkové infekce úst, orální kandidóza, dysfonie, podráždění v krku.

Dysfonii a kandidóze lze předejít výplachem úst nebo kloktáním vodou nebo čištěním zubů kartáčkem po užití přípravku. Symptomatická kandidóza může být léčena lokálními antimykotiky a léčbu přípravkem Forobex není třeba přerušovat.

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

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

Hlášení podezření na nežádoucí účinky
Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím webového formuláře sukl.gov.cz/nezadouciucinky

případně na adresu:

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

4.9 Předávkování

Astmatickým pacientům bylo ve studii podáváno až 12 kumulativních dávek beklometason-dipropionátu a dihydrátu formoterol-fumarátu roztok k inhalaci v tlakovém obalu 100/6 (celkově 1200 mikrogramů beklometason-dipropionátu a 72 mikrogramů formoterolu). Tato kumulativní léčba nevedla k takovým účinkům, které by měly abnormální vliv na životní funkce a nevedly k žádným závažným nežádoucím účinkům.

Vysoké dávky formoterolu mohou vést k účinkům typickým pro β2-adrenergní agonisty: nauzea, zvracení, bolesti hlavy, třes, somnolence, palpitace, tachykardie, ventrikulární arytmie, prodloužení intervalu QTc, metabolická acidóza, hypokalemie, hyperglykemie.

V případě předávkování formoterolem je indikována podpůrná a symptomatická léčba. Závažné případy je třeba hospitalizovat.
Je možné zvážit léčbu kardioselektivními beta-adrenergními blokátory, ale velmi uvážlivě, protože mohou vyprovokovat bronchospasmus. Je třeba monitorovat sérovou hladinu draslíku.

Akutní inhalace beklometason-dipropionátu v dávkách převyšujících dávky doporučené může vést k dočasnému útlumu funkce nadledvin. To nevyžaduje akutní léčbu, protože funkce nadledvin se po několika dnech vrací k normálu, o čemž je možné se přesvědčit měřením plazmatických hladin kortizolu. U těchto pacientů je třeba s léčbou dostatečně účinnými dávkami ke kontrole astmatu pokračovat.
Chronické předávkování inhalačním beklometason-dipropionátem: riziko suprese nadledvin (viz bod 4.4.). Je třeba monitorovat rezervu nadledvin. Léčba dostatečně účinnými dávkami ke kontrole astmatu musí pokračovat.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1. Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Léčiva k terapii onemocnění spojených s obstrukcí dýchacích cest: Sympatomimetika inhalační
ATC kód: R03AK08

Mechanismus účinku a farmakodynamické účinky
Přípravek Forobex obsahuje beklometason-dipropionát a formoterol. Obě léčivé látky mají odlišný mechanismus účinku. Stejně jako ostatní kombinace inhalačních kortikosteroidů a β2-agonistů vykazují aditivní efekt na snížení exacerbace astmatu.

Beklometason-dipropionát
Beklometason-dipropionát má v případě inhalačního podání jako glukokortikoid protizánětlivý účinek v plicích, což způsobuje snížení symptomů a exacerbace astmatu a přitom má méně nežádoucích účinků než kortikoid podávaný systémově.

Formoterol
Formoterol je selektivní β2-adrenergní agonista, který vyvolává relaxaci hladkého svalstva průdušek u pacientů s reverzibilními obstrukčními chorobami dýchacích cest. Bronchodilatační účinek nastupuje rychle, během 1–3 minut po inhalaci, a trvá 12 hodin po jednorázové dávce.

Klinická účinnost a bezpečnost přípravku Forobex
V klinických studiích u dospělých zlepšuje přidání formoterolu k beklometason-dipropionátu příznaky astmatu a funkci plic a snižuje exacerbace astmatu.

V 24týdenní studii byl účinek beklometason-dipropionátu/formoterolu 100/6 HFA přinejmenším stejný jako podání formoterolu a beklometason-dipropionátu podaných odděleně a měl lepší účinky než beklometason-dipropionát samotný.

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

Ve 24 týdnů trvající pivotní studii byl bezpečnostní profil beklometason-dipropionátu/formoterolu 200/6 HFA, 2 vstřiky dvakrát denně srovnatelný se schválenou kombinací s fixní dávkou (flutikason/salmeterol 500/50, 1 vstřik dvakrát denně). Po 6 měsících léčby nebyl pozorován žádný klinicky významný vliv beklometason-dipropionátu/formoterolu 200/6 HFA na osu HPA. Studie ukázala, že jak beklometason-dipropionátu/dihydrát formoterol-fumarátu 200/6, tak schválená kombinace s fixní dávkou neměly superiorní vliv na změnu ranní FEV1 před dávkou a procentuální podíl celých dnů bez příznaků astmatu, než non-extrafine monoterapie beklometason-dipropionátem (2 000 ug/den).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Systémová expozice obou léčivých látek beklometason-dipropionátu a formoterolu ve fixní kombinaci beklometason-dipropionátu/dihydrátu formoterol-fumarátu byla porovnávána s podáním jednotlivých složek samostatně.

Ve farmakokinetické studii provedené na zdravých dobrovolnících léčených jednou dávkou fixní kombinace beklometason-dipropionátu/dihydrátu formoterol-fumarátu (4 odměřené dávky po 100/6 mikrogramech) nebo jedna dávka beklometason-dipropionátu CFC (4 odměřené dávky obsahující 250 mikrogramů) a formoterolu HFA (4 odměřené dávky obsahující 6 mikrogramů), byly AUC hlavního metabolitu (beklometason-17-monopropionátu) a jeho maximální plazmatické koncentrace o 35 % resp. 19 % nižší u fixní kombinace než u přípravku obsahujícího beklometason-dipropionát CFC neobsahující velmi malé částice. Naopak absorpce byla rychlejší (0,5 proti 2 hod) u fixní kombinace ve srovnání s beklometason-dipropionátem CFC samotným neobsahujícím velmi malé částice.

V případě formoterolu byla maximální plazmatická koncentrace podobná po podání fixní nebo nepřipravené kombinace a systémová expozice byla mírně vyšší po podání fixní kombinace než po podání nepřipravené kombinace.

Farmakokinetická ani farmakodynamická (systémová) interakce mezi beklometason-dipropionátem a formoterolem nebyla prokázána.

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

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

Použití beklometason-dipropionátu/formoterol-fumarátu 200/6 s nástavcem AeroChamber Plus spacer zvyšuje plicní dostupnost aktivního metabolitu beklometason-dipropionátu – beklometason-17-monopropionátu - o 25 %, formoterolu o 32 %. Zatímco celková systémová expozice byla mírně snížená pro beklometason-17-monopropionát (o 17 %) a formoterol (o 17 %) a zvýšená pro nezměněný beklometason-dipropionát (o 54 %).

Beklometason-dipropionát
Beklometason-dipropionát je proléčivo se slabou vazbou na glukokortikoidní receptor, který se hydrolyzuje enzymem esterázou na aktivní metabolit beklometason-17-monopropionát, který vykazuje účinnější protizánětlivé působení ve srovnání s proléčivem beklometason-dipropionátem.

Absorpce, distribuce a biotransformace
Inhalačně podaný beklometason-dipropionát se rychle absorbuje plícemi; před absorpcí probíhá intenzivní konverze beklometason-dipropionátu na aktivní metabolit beklometason-17-monopropionát díky enzymu esteráze, který se nachází ve většině tkání. Systémová dostupnost aktivního metabolitu pochází z plic (36 %) a z absorpce z GIT ze spolykané dávky. Biologická dostupnost beklometason-dipropionátu z GIT je však zanedbatelná. 41 % látky se vstřebává díky presystémové přeměně jako beklometason-17-monopropionát.

Se zvyšující se inhalovanou dávkou dochází k přibližně lineárnímu vzestupu systémové expozice.

Absolutní biologická dostupnost po inhalaci je přibližně 2 % pro nezměněný beklometasondipropionát a 62 % pro beklometason-17-monopropionát.

Po initravenózním podání je plazmatická clearance vysoká pro nezměněný beklometasondipropionát (150 l/h) a pro beklometason-17-monopropionát (120 l/h). Distribuční objem v ustáleném stavu je pro beklometason-dipropionát malý (20 l) a pro beklometason-17- monopropionát je distribuce do tkání rozsáhlá (424 l).

Vazba na plazmatické bílkoviny je střední.

Eliminace
Hlavní cesta eliminace beklometason-dipropionátu je stolicí. To se týká hlavně polárních metabolitů. Renální cesta eliminace beklometason-dipropionátu a jeho metabolitů je zanedbatelná. Terminální eliminační poločas je 0,5 h pro beklometason-dipropionát a 2,7 h pro beklometason17-monopropionát.

Zvláštní populace
Farmakokinetika beklometason-dipropionátu nebyla studována u pacientů s poruchou funkce ledvin nebo jater; avšak vzhledem k tomu, že beklometason-dipropionát prochází rychlou metabolizací díky esterázám obsaženým ve střevní tekutině, séru, plicích a játrech, za vzniku více polárních látek beklometason-21-monopropionát, beklometason-17-monopropionát a beklometason, nelze očekávat, že zhoršení jaterních funkcí by mělo vliv na farmakokinetiku a bezpečnost beklometason-dipropionátu.

Vzhledem k tomu, že beklometason-dipropionát a jeho metabolity nebyly v moči zjištěny, nepředpokládá se zvýšení systémové expozice u pacientů s poruchou funkce ledvin.

Formoterol
Absorpce a distribuce
Po inhalaci se formoterol absorbuje z plic a z gastrointestinálního traktu. Frakce, která se po inhalaci spolkne po podání pomocí inhalátoru s odměřenou dávkou (MDI) může kolísat mezi 60 % a 90 %. Nejméně 65 % frakce, která je spolknutá, se absorbuje z gastrointestinálního traktu. Nejvyšší koncentrace nezměněné látky v plazmě je dosaženo za 30 minut až za 1 hodinu po perorálním podání. Na plazmatické proteiny se váže 61 až 64 % formoterolu (34 % na albuminy). Při terapeutickém dávkování nejsou vazebná místa saturována. Eliminační poločas po perorálním podání byl určen na 2 až 3 hodiny. Absorpce formoterolu po inhalaci dávek od 12 do 96 µg formoterol-fumarátu je lineární.

Biotransformace
Formoterol je rozsáhle metabolizován a primární cestou biotransformace je přímá konjugace na fenolovou hydroxylovou skupinu. Konjugace s kyselinou glukuronidovou metabolit inaktivuje. Druhá hlavní cesta biotransformace je O-demethylace následovaná konjugací na fenolovou 2´- hydroxylovou skupinu. O-demethylaci formoterolu zprostředkovávají isoenzymy CYP450 (CYP2D6, CYP2C19, CYP2C9. Hlavním místem metabolizace se zdají být játra. Formoterol v terapeuticky relevantních koncentracích neinhibuje CYP450.

Eliminace
Kumulativní exkrece formoterolu močí se po jednorázovém inhalačním podání z práškového inhalátoru zvyšuje lineárně v rozmezí dávek 12–96 µg. Průměrně je vyloučeno 8 % podané dávky jako nezměněný formoterol a 25 % jako celkový formoterol. Na základě plazmatické koncentrace měřené po inhalaci jednotlivé dávky 120 µg u 12 zdravých dobrovolníků byl určen střední terminální eliminační poločas na 10 hodin. (R,R)- a (S,S)-enantiomery představují kolem 40 %, resp. 60 % nezměněné látky vylučované do moče. Relativní proporce dvou enantiomerů zůstává ve studovaném dávkovém rozmezí konstantní a akumulace jednoho či druhého enantiomeru po opakovaných dávkách nebyla zjištěna.

Po podání perorální dávky (od 40 do 80 μg) bylo u zdravých dobrovolníků v moči zjištěno 6–10 % nezměněné látky a až 8 % látky ve formě glukuronidu. Celkově 67 % perorálně podané dávky formoterolu je vylučováno do moče (hlavně jako metabolity) a zbytek je vylučován stolicí. Renální clearance formoterolu je 150 ml/min.

Zvláštní populace
Porucha funkce jater/ledvin: Farmakokinetika formoterolu nebyla studována u pacientů s poruchou funkce jater nebo ledvin, nicméně vzhledem k tomu, že formoterol se primárně vylučuje pomocí jaterního metabolismu, lze u pacientů s těžkou jaterní cirhózou očekávat zvýšenou expozici formoterolem.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

V toxikologických studiích s beklometason-dipropionátem a formoterolem na zvířatech bylo zjištěno, že předávkování oběma léčivými látkami podávanými v kombinaci nebo samostatně, vyvolává účinky, které souvisí s velmi výraznými farmakologickými efekty. Souvisí s imunosupresivní aktivitou beklometason-dipropionátu a známými kardiovaskulárními účinky formoterolu, zvláště patrnými u psů. Po podání kombinace nebylo pozorováno zvýšení toxicity ani žádné další neočekávané účinky.

Reprodukční toxicita u potkanů ukázala efekt závislý na dávce. Podání kombinace látek bylo spojeno se sníženou fertilitou u samic a embryonální toxicitou. Je známo, že vysoké dávky kortikoidů březím samicím způsobují abnormality vývoje plodu včetně rozštěpu patra a retardaci intrauterinního vývoje a je pravděpodobné, že účinky pozorované u kombinace beklometason-dipropionát/formoterol jsou způsobeny beklometason-dipropionátem. Tyto účinky byly pozorovány pouze pokud byly vysoké hladiny aktivního metabolitu beklometason- 17-monopropionátu (200krát vyšší, než jsou očekávané hladiny v plazmě u lidských pacientů). Kromě toho bylo zaznamenáno u zvířat zvýšené trvání gestace a porodu, což je účinek, který lze přičíst známému tokolytickému působení β2-sympatomimetik. Tyto účinky byly zjištěny v případě plazmatických hladin formoterolu u samic nižších, než jsou očekávané hladiny u pacientů, kterým bude podávána fixní kombinace beklometason-dipropionátu a formoterolu.

Studie genotoxicity provedené s kombinací beklometason-dipropionátu a formoterolu neprokázaly mutagenní potenciál této kombinace. Nebyly provedeny studie karcinogenity s touto kombinací. Avšak data na zvířatech získaná ze studií s oběma látkami podanými samostatně nenaznačují žádné potenciální riziko karcinogenity u lidí.

Preklinická data pro bezfreonový propelent HFA-134a neukazují žádné riziko pro lidi. Tato data byla získána na základě konvenčních studií farmakologické bezpečnosti, toxicity po opakovaných dávkách, genotoxicity, karcinogenity a reprodukční toxicity.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Norfluran (HFA-134-a)
Bezvodý ethanol
Kyselina chlorovodíková (k úpravě pH)

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

21 měsíců

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Jedno balení se 120 nebo 180 dávkami:

Před výdejem pacientovi:
Uchovávejte ve svislé poloze v chladničce (2 – 8 °C) maximálně 18 měsíců.

Po vydání pacientovi:
Uchovávejte při teplotě do 25 °C maximálně 3 měsíce.

Vícečetné balení se 120 dávkami:

Před výdejem pacientovi:
Uchovávejte ve svislé poloze v chladničce (2 – 8 °C) maximálně 18 měsíců.

Po vydání pacientovi:
Do prvního otevření uchovávejte ve svislé poloze v chladničce (2–8 °C).
Po prvním otevření uchovávejte při teplotě do 25 °C po dobu maximálně 3 měsíců.

Nádobka obsahuje roztok pod tlakem. Nevystavujte teplotám vyšším než 50 °C. Nepropichujte nádobku.

6.5 Druh obalu a obsah balení

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

Jedno balení obsahuje:
1 tlakový obal (po 120 odměřených dávkách) nebo
2 tlakové obaly (každý po 120 odměřených dávkách) nebo
3 tlakové obaly (každý po 120 odměřených dávkách) nebo
1 tlakový obal (po 180 odměřených dávkách)

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Pro lékárníky:
Na balení uveďte datum vydání pacientovi.
Ujistěte se, že doba mezi datem výdeje a datem exspirace vytištěným na obalu je alespoň 3 měsíce.

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

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Teva B.V.
Swensweg 5
2031GA Haarlem
Nizozemsko

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

14/175/24-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 24. 6. 2025

10. DATUM REVIZE TEXTU

11. 2. 2026