

## SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

### 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

**COMBAIR 100 mikrogramů/6 mikrogramů/dávka roztok k inhalaci v tlakovém obalu**

### 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Každá jednotlivá (odměřená) dávka obsahuje beclometasoni dipropionas 100 µg a formoteroli fumaras dihydricus 6 µg. To odpovídá podané dávce beclometasoni dipropionas 84,6 µg a formoteroli fumaras dihydricus 5 µg.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

### 3. LÉKOVÁ FORMA

Roztok k inhalaci v tlakovém obalu.  
Bezbarvý až nažloutlý roztok.

### 4. KLINICKÉ ÚDAJE

#### 4.1 Terapeutické indikace

Astma

Combair je indikován pro pravidelnou udržovací léčbu astmatu, kde je vhodná kombinace léků (inhalačního kortikosteroidu a β<sub>2</sub>-mimetika s dlouhodobým účinkem):

- u pacientů, kde léčba inhalačními kortikosteroidy a β<sub>2</sub>-mimetiky s rychlým účinkem podle potřeby nedosáhla dostatečné kontroly astmatu
- u pacientů, kteří jsou adekvátně léčeni jak inhalačními kortikosteroidy, tak β<sub>2</sub>-agonisty s dlouhodobým účinkem.

CHOPN

Symptomatická léčba pacientů s těžkou CHOPN (FEV<sub>1</sub> <50% předpokládané normální hodnoty) a anamnézou opakovaných exacerbací, kteří mají signifikantní symptomy navzdory pravidelné léčbě dlouhodobě působícími bronchodilatancií.

#### 4.2 Dávkování a způsob podání

Přípravek Combair je určen k inhalačnímu podání.

Dávkování

ASTMA

Přípravek Combair není určen pro počáteční léčbu astmatu. Dávkování komponent přípravku je individuální a musí být přizpůsobeno závažnosti onemocnění. To platí nejen pro začátek, ale i pro další průběh léčby. Pokud pacientův stav vyžaduje léčení kombinací složek přípravku v jiném dávkovacím poměru, je třeba předepsat pacientovi β<sub>2</sub>-mimetikum a/nebo inhalační kortikosteroidy v samostatných dávkovačích.

Beklometason-dipropionát v přípravku Combair je obsažen v extrémně malých (extra fine) částicích, což znamená, že má vyšší účinek než beklometason-dipropionát v dávkovači, který neobsahuje tyto velmi malé částice (100 µg beklometason-dipropionátu ve velmi malých částicích přípravku Combair je ekvivalentní 250 µg beklometason-dipropionátu v přípravcích, které takto

malé částice neobsahují). Proto celková denní dávka beklometason-dipropionátu v přípravku Combair by měla 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 Combair: dávka beklometason-dipropionátu musí být nižší a bude třeba ji individuálně přizpůsobit potřebám pacienta.

Existují dva léčebné postupy:

**A. Udržovací léčba:** Combair se užívá jako pravidelná léčba se samostatným rychle účinkujícím bronchodilatátorem, používaným dle aktuálních potřeb.

**B. Udržovací léčba a úlevová léčba:** Přípravek Combair se užívá jako pravidelná udržovací léčba a úlevová léčba dle potřeby na příznaky astmatu.

### **A. Udržovací léčba**

Pacientům je potřebné zdůraznit, že je třeba vždy mít k dispozici samostatný rychle účinkující bronchodilatátor pro potřeby případného akutního podání.

#### **Doporučené dávkování pro dospělé ve věku 18 let a více:**

Jeden nebo dva vdechy dvakrát denně.

Maximální dávka jsou 4 vdechy.

#### **B. Udržovací a úlevová léčba**

Pacienti užívají denní udržovací dávku přípravku Combair a kromě toho užívají přípravek Combair dle potřeb k léčbě příznaků astmatu. Pacientům je potřebné zdůraznit, že je třeba vždy mít přípravek Combair k dispozici pro akutní použití.

Udržovací a úlevovou léčbu přípravkem Combair je zvláště vhodné zvážit u pacientů s následujícími stavy:

- ne zcela kontrolované astma a potřeba úlevové léčby
- exacerbace astmatu v minulosti vyžadující léčebnou intervenci

U pacientů často užívajících vysoký počet vdechů přípravku Combair dle potřeby je nutné pečlivé sledování nežádoucích účinků souvisejících s dávkou.

#### **Doporučené dávkování pro dospělé ve věku 18 let a více:**

Doporučená udržovací dávka je 1 vdech dvakrát denně (jeden vdech ráno a jeden vdech večer).

Při zhoršení by měl pacient inhalovat další 1 dávku dle potřeby. Pokud symptomy přetrvávají i po několika minutách po podání, je třeba inhalovat další dávku.

#### **Maximálně lze inhalovat 8 dávek denně.**

Pacienti, kteří užívají přípravek jako úlevový lék v průběhu dne často, by měli být poučeni, že v tomto případě je nutné, aby vyhledali ošetřujícího lékaře. Lékař by měl zhodnotit stávající léčbu astmatu a znovu nastavit udržovací léčbu.

### ***Doporučená dávka pro děti a dospívající mladší 18 let:***

**Bezpečnost a účinnost přípravku Combair u dětí a dospívajících do 18 let nebyla stanovena. Dostupná data o používání přípravku Combair u dětí ve věku od 5 do 11 let a u dospívajících ve věku od 12 do 17 let jsou popsána v bodech 4.8, 5.1, a 5.2, ale nelze doporučit žádné dávkování.**

Pacienta musí pravidelně sledovat lékař a upravovat dávku podle jeho stavu tak, aby byla optimální. Dávkování lze měnit pouze na doporučení lékaře. Dávku je třeba upravit tak, aby byla co nejnižší a zároveň byla dostatečně účinná.

V okamžiku, kdy je zjištěna nejnižší ještě účinná dávka, mělo by se zkusit, zda je možné léčit pouze samotným kortikosteroidem.

Pacienta je třeba upozornit, že musí přípravek užívat pravidelně každý den, i když právě nemá příznaky onemocnění.

### CHOPN

*Doporučené dávky pro dospělé ve věku 18 let a výše:*

Dvě inhalace dvakrát denně.

### Speciální skupiny pacientů:

Starším pacientům není třeba upravovat dávkování.

Pro podávání přípravku Combair pacientům se sníženou funkcí jater nebo ledvin není dostatek informací (viz oddíl 5.2).

### Způsob podání

Je třeba, aby pacient uměl lék správně používat. Správné užití inhalátoru je pro úspěšnou léčbu naprosto nezbytné. Proto by měl lékař nebo jiný zdravotnický pracovník pacientovi správné použití inhalátoru ukázat. Pacientovi je také třeba zdůraznit, aby si přečetl příbalovou informaci a přesně dodržoval pokyny v této informaci uvedené.

Přípravek Combair je opatřen počítadlem na zadní straně dávkovače, které ukazuje, kolik dávek ještě zbývá. Pokaždé, když pacient stiskne nádobku u přípravku Combair 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 přípravku. Pád může způsobit, že počítadlo odečte dávky.

### Kontrola inhalátoru

Před prvním použitím, nebo pokud nebyl inhalátor používán 14 dní nebo déle, je třeba, aby pacient uvolnil jednu inhalační dávku (vstřík) do vzduchu, aby se ověřilo, že inhalátor funguje správně (tzv. naplnění dávkovacího mechanismu - priming). Před prvním použitím inhalátoru se 120 nebo 180 dávkami, má počítadlo/indikátor dávek ukazovat 121 nebo 180, resp.. Po prvním použití inhalátoru má počítadlo ukazovat 120 nebo 180.

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

### Použití inhalátoru

1. odklopit ochranný kryt ústního aplikátoru a přesvědčit se, že náustek je čistý, bez prachu a nečistot nebo jiných cizích předmětů.
2. co nejvíce vydechnout.
3. držet tlakovou nádobku dnem vzhůru, vložit do úst konec aplikátoru a pevně ho sevřít mezi rty. Náustek nekousat.
4. pomalu a hluboce se nadechnout ústy, poté, na počátku nádechu zmáčknout horní část aplikátoru.
5. zadržet co nejdéle dech, a nakonec vyndat inhalátor z úst a pomalu vydechnout. Nevydechovat

do inhalátoru.

Pokud má pacient předepsanou více než jednu dávku, má držet inhalátor ve svislé poloze a vyčkat nejméně půl minuty a pak opakovat postup od bodu 2 do bodu 5.

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

Po použití má pacient uzavřít inhalátor ochranným krytem a zkontrolovat dávkovací počítadlo.

Pacienty je třeba poučit, aby si vzali nový inhalátor, když počítadlo dávky nebo indikátor zobrazuje číslo 20. Pokud počítadlo ukazuje 0, musí přestat inhalátor používat, protože v přípravku již není dostatečné množství k uvolnění plné dávky.

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

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

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

#### Čištění

Pacient by měl být upozorněn, že si má pozorně v příbalové informaci přečíst instrukci, jak správně inhalátor čistit. Při pravidelném čištění inhalátoru má pacient odstranit kryt z náustku a otřít vnitřní a vnější část náustku suchou látkou. Tlaková nádobka se nemá vyjímat z dávkovače a náustek se nemá čistit vodou ani jinými tekutinami.

Pacienti, pro něž je obtížné synchronizovat stisk (aplikaci dávky) a vdechnutí aplikované dávky, mohou užít nástavec AeroChamber Plus. Měli by být upozorněni lékařem nebo sestrou, jak správně používat a starat se o inhalátor a nástavec. Lékař nebo sestra by také měli zkontrolovat správnou techniku aplikace, aby došlo k vdechnutí optimálního množství přípravku do plic.

Vdechnutí optimálního množství přípravku do plic dosáhne pacient s použitím nástavce AeroChamber Plus tak, že se ihned po stisku (aplikaci) jednou pomalu a hluboce nadechne.

### 4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivé látky (beklometason-dipropionát, formoterol) nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1

### 4.4 Zvláštní upozornění a zvláštní opatření pro použití

U pacientů se srdečními arytmiemi, zvláště AV blokem 3. stupně, s tachyarytmiemi (zrychlený a/nebo nepravidelný srdeční rytmus) idiopatickou subvalvulární stenózou aorty, hypertrofickou obstruktivní kardiomyopatií, vážnými srdečními onemocněními, zvláště akutní IM, ischemickou chorobou srdeční, městnavou srdeční nedostatečností, okluzivním vaskulárním onemocněním, zvláště aterosklerosou, arteriální hypertenzí a aneurysmatem je třeba přípravek Combair používat s opatrností (případně i pacienta monitorovat).

Zvláštní opatření je třeba také u pacientů s prodlouženým (i anamnesticky) QTc intervalem, kongenitálním nebo léky indukovaným (QTc větší než 0,44 s). Samotný formoterol může indukovat prodloužení QTc intervalu.

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

Při léčbě beta<sub>2</sub> agonisty může dojít k závažné hypokalémii. Zvláštní pozornosti je třeba u závažného astmatu, protože hypokalémie může být potencionována hypoxií. Hypokalémie může být také potencionována doprovodnou léčbou s jinými léky, které mohou indukovat hypokalémii, jako jsou xantinové deriváty, steroidy a diuretika (viz oddíl 4.5). Opatrnosti je třeba u nestabilního astmatu, pokud je použit větší počet dávek bronchodilatátoru k rychlé úlevě. Za takových okolností se doporučuje monitorovat hladinu draslíku.

Inhalace vysokých dávek formoterolu mohou způsobovat zvýšení glykemie. Tento parametr by měl být, proto u diabetiků monitorován.

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

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

Doporučuje se, aby léčba přípravkem Combair nebyla ukončena náhle.

Pokud se pacientovi zdá léčba neúčinná, je třeba zvýšená lékařská pozornost. Zvýšené užití bronchodilatačních látek kvůli dušnosti znamená zhoršení kontroly astmatu a vyžaduje přezkoumání terapie. Náhlé a progresivní zhoršení účinnosti léčby astmatických obtíží je potenciálně životu nebezpečné a pacient musí být adekvátně a urgentně léčen.

V případě podezření na infekci, je třeba zvážit zvýšení dávek kortikosteroidů (inhalačních nebo perorálních) nebo léčbu antibiotiky.

Léčbu přípravkem Combair není možné začít v průběhu exacerbace onemocnění nebo pokud dojde ke značnému nebo náhlému zhoršení astmatu. V průběhu léčby přípravkem Combair může dojít k závažným nežádoucím účinkům a exacerbaci astmatu. Pokud po počátečním podávání přípravku Combair nedojde ke zlepšení nebo dojde ke zhoršení stavu, pacienti by měli lék dále užívat a měli by vyhledat lékaře, který jim sdělí, jak dále postupovat.

Jako u jiných přípravků inhalační léčby se může i po aplikaci přípravku Combair vyskytnout paradoxní bronchospasmus s okamžitým zvýšením sípání a zhoršením dušnosti po aplikaci. To je třeba okamžitě léčit β<sub>2</sub>-mimetika s krátkodobým účinkem. Pokud je to nezbytné, je léčbu třeba přípravkem Combair ihned přerušit, pacienta vyšetřit a začít s alternativní léčbou.

Přípravek Combair by se neměl 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, a to buď přípravek Combair (pacienti používající přípravek Combair jako udržovací a úlevovou léčbu), nebo samostatný rychle účinkující bronchodilatátor (pacienti používající přípravek Combair pouze jako udržovací léčbu).

Pacientům je nutné připomenout, aby užívali přípravek Combair denně dle předpisů, i když se u nich akutně příznaky neobjevují. Úlevovou aplikaci přípravku Combair je třeba užívat k léčbě příznaků astmatu, není však určena k běžnému profylaktickému použití, např. před cvičením. V takové indikaci je vhodné zvážit použití samostatného rychle účinkujícího bronchodilatátoru.

Jestliže jsou příznaky astmatu pod kontrolou, je třeba zvážit postupné snižování dávky Combairu. Je důležité pravidelně hodnotit léčbu pacienta. Combair by měl být užíván v nejnižší účinné dávce (viz oddíl 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 snížena na minimální, ještě však účinnou dávku.**

Farmakokinetická data s jednou dávkou (viz oddíl 5.2) ukázala, že použití přípravku Combair 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 Combairu s uvedeným nástavcem.

Dlouhodobé léčení u pacientů vysokými dávkami inhalačních kortikosteroidů může vyústit ve snížení funkce nadledvin a akutní nadledvinovou krizi. Děti mladší 16 let, které užívají vyšší než doporučené dávky beklometason-dipropionátu jsou zvláště ohroženy.

Situace, které mohou případně způsobit akutní krizi nadledvin jsou např.: trauma, chirurgický zákrok, infekce nebo jakékoliv náhlé snížení dávky. Typické symptomy jsou neurčité, může se jednat o anorexii, abdominální bolest, úbytek na váze, únavu, bolesti hlavy, nauseu zvracení, hypotenzi, změněné vědomí (snížená hladina vědomí), hypoglykemií a křeče. V průběhu stresu a plánovaného operačního výkonu je třeba případně zvýšit dávku systémově podaných kortikoidů. Při převodu pacienta na léčbu přípravkem Combair je třeba zvýšené opatrnosti, zvláště pokud je možné předpokládat, že má snížené funkce nadledvin vzhledem k předchozímu systémovému užívání kortikoidů.

Pacienti, kteří jsou převáděni z perorální léčby na inhalační léčbu kortikoidy, mohou mít po určitou dobu zvýšené riziko snížené adrenální rezervy. Další rizikovou skupinou jsou pacienti, kterým byly v urgentních případech aplikovány systémové kortikosteroidy v minulosti, nebo mají déle trvající léčbu inhalačními kortikosteroidy. Také ve stresových situacích je třeba brát v úvahu možnost částečného zhoršení a v těchto případech je třeba zahájit odpovídající léčbu kortikoidy. Pokud je zhoršení funkce nadledvin závažnější, je třeba před plánovanými léčebnými výkony konzultovat specialistu.

**Pneumonie u pacientů s CHOPN**

U pacientů s CHOPN, kterým byly podávány inhalační glukokortikoidy, byl pozorován vyšší výskyt pneumonie, včetně pneumonie vyžadující hospitalizaci. Existují určité důkazy o tom, že zvýšené riziko pneumonie souvisí se zvyšováním dávky steroidu, avšak tuto závislost se nepodařilo definitivně prokázat ve všech studiích.

Neexistují jednoznačné klinické důkazy o rozdílech mezi léčivými přípravky ze skupiny inhalačních glukokortikoidů ohledně výše rizika pneumonie.

Lékaři mají sledovat možný vývoj pneumonie u pacientů s CHOPN, neboť klinické známky těchto infekcí se mohou překrývat se symptomy, které doprovázejí exacerbaci CHOPN.

Rizikovými faktory pro pneumonii u pacientů s CHOPN jsou současné kouření, vyšší věk, nízký index tělesné hmotnosti (BMI) a těžká CHOPN.

Pacienta je třeba upozornit, že po inhalaci přípravku si má vypláchnout ústa vodou nebo si vykloktat, případně si vyčistit zuby kartáčkem, aby minimalizoval riziko orofaryngeální kandidové infekce.

Combair obsahuje malé množství alkoholu (ethanolu), 7 mg v jednom vstříku, což odpovídá 0,20 mg/kg na dávku při dvou vstřících. 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*

Pacienti s astmatem by neměli užívat přípravky obsahující beta blokátory (včetně očních kapek obsahující tyto látky). Pokud je ze závažného důvodu užívají, je tím účinek formoterolu snížen nebo zcela anulován.

Naopak současné užívání přípravku Combair a jiného agonisty beta receptorů může mít aditivní účinek, a proto je třeba být opatrný, pokud jsou současně s formoterolem předepsány teofylin nebo beta sympatomimetika.

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

Přidání L-dopy, L-thyroxinu, oxytocinu a alkoholu může zhoršit nežádoucí účinky beta<sub>2</sub> sympatomimetik na srdce.

Současná léčba s inhibitory monoaminoxidázy 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 beta agonistů (viz kapitolu 4.4.).

U pacientů, kteří jsou léčení digitálovými glykosidy může hypokalémie zvýšit citlivost vůči arytmiím.

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

### 4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

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

#### Těhotenství

S použitím přípravku Combair v průběhu těhotenství nejsou k dispozici relevantní data.

Studie na zvířatech, kterým byla podána kombinace beklometason-dipropionátu a formoterolu, vykazovaly po vysokých dávkách toxické působení na reprodukci (viz sekci 5.3. Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti přípravku). Vzhledem k tokolytickému účinku beta<sub>2</sub> sympatomimetik

je třeba zvláštní pozornosti na počátku porodu. Přípravek Combair se nedoporučuje v průběhu těhotenství, a zvláště na konci těhotenství nebo v průběhu porodu, pokud není k dispozici jiná (bezpečnější) léčebná alternativa.

Přípravek Combair se v průběhu těhotenství smí použít pouze v případě, že přepokládaný prospěch léčby převýší možná rizika.

### Kojení

S použitím přípravku Combair v průběhu kojení nejsou k dispozici relevantní data.

I když nemáme dostatek údajů ze zvířecích studií, je možné přepokládat, že beklometason-dipropionát se vylučuje do mateřského mléka podobně jako ostatní kortikosteroidy.

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

Přípravek Combair se v průběhu kojení smí použít pouze v případě, že přepokládaný prospěch léčby převýší možná rizika.

### **4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje**

Přípravek velmi pravděpodobně neovlivňuje schopnost řízení a obsluhy strojů.

### **4.8 Nežádoucí účinky**

Vzhledem k tomu že přípravek Combair obsahuje beklometason-dipropionát a formoterol-fumarát dihydrát, je třeba očekávat nežádoucí účinky obou složek. Při současném podávání nebylo zjištěno, že by obě látky vzájemně zvyšovaly riziko nežádoucích účinků. Nežádoucí účinky spojené s beklometason-dipropionátem a formoterolem podávaných ve fixní kombinaci (Combair) nebo jako samostatné látky jsou uvedeny níže, jsou seřazeny podle typu onemocnění.

Frekvence nežádoucích účinků je definována takto:

velmi časté ( $\geq 1/10$ ), časté ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ), méně časté ( $\geq 1/1000$  a  $< 1/100$ ), vzácné ( $\geq 1/10\ 000$  a  $< 1/1000$ ) a velmi vzácné ( $\leq 1/10\ 000$ ).

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

<b>Třídy orgánových systémů</b>	<b>Nežádoucí účinky</b>	<b>Frekvence</b>
Infekce a infestace	Pharyngitis, orální kandidóza, pneumonie (u pacientů s CHOPN)	časté
	Chřipka, kvasinkové infekce ústní dutiny, faryngeální kandidosa, esofageální kandidosa, vulvovaginální kandidosa, gastroenteritis, sinusitida, rhinitida	méně časté
Poruchy krve a lymfatického systému	Granulocytopenie	méně časté
	Trombocytopenie	velmi vzácné
	Alergická dermatitida	méně časté

Poruchy imunitního systému	Hypersensitivita vč. erytému, edém rtů, tváře, očí, faryngu	velmi vzácné
Endokrinní poruchy	Adrenokortikální suprese	velmi vzácné
Poruchy metabolismu a výživy	Hypokalémie, hyperglykémie	méně časté
Psychiatrické poruchy	Neklid	méně časté
	Psychomotorická hyperaktivita, poruchy spánku, úzkost, deprese, agrese, změny chování (především u dětí)	není známo
Poruchy nervového systému	Bolesti hlavy	časté
	Tremor, závratě	méně časté
Poruchy oka	Glaukom, katarakta	velmi vzácné
	Rozmazané vidění (viz také bod 4.4.)	Není známo
Poruchy ucha a labyrintu	Otosalpingitis	méně časté
Srdeční poruchy	Palpitace; prodloužení QT intervalu, změny EKG, tachykardie, tachyarytmie, fibrilace síní*	méně časté
	Ventrikulární extrasystoly, angina pectoris	vzácné
Cévní poruchy	Hyperémie; zčervenání	méně časté
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	Dysfonie	časté
	Kašel, produktivní kašel, podráždění v krku, astmatická záchvat	méně časté
	Paradoxní bronchospasmus	vzácné
	Dyspnoe, exacerbace astmatu	velmi vzácné
Gastrointestinální poruchy	Průjem, sucho v ústech, dyspepsie, dysfagie, palčivý pocit na rtech, nausea, dysgeusia	méně časté

Poruchy kůže a podkožní tkáň	Pruritus, rash, hyperhidrosis, kopřivka Angioedém	méně časté vzácné
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáň	Svalové křeče, myalgie	méně časté
	Retardace růstu u dětí a dospívajících	velmi vzácné
Poruchy ledvin a močových cest	Nephritis	vzácné
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Periferní edém	velmi vzácné
Vyšetření	C-reaktivní protein zvýšen  Zvýšení počtu krevních destiček, volných mastných kyselin, krevního inzulínu, ketonů v krvi, snížení hladiny kortizolu v krvi	méně časté
	Zvýšení krevního tlaku, snížení krevního tlaku	vzácné
	Snížení kostní density	velmi vzácné

Jeden nezávažný případ pneumonie byl hlášen jedním pacientem léčeným přípravkem Combair v pivotní klinické studii u pacientů s CHOPN. Další nežádoucí účinky pozorované u přípravku Combair 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 zvláštní opatření pro použití**“)

Typické nežádoucí reakce způsobované formoterolem jsou: hypokalémie, bolest hlavy, tremor, palpitace, kašel, svalové spasmy a prodloužení intervalu QT. Nežádoucí účinky přičítané beklometasonu jsou: kvasinkové infekce úst, orální kandidosa, dysfonie, dráždění v krku.

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

Celkové účinky inhalačních kortikosteroidů (např. beklometason-dipropionátu) se mohou objevit zvláště, pokud jsou podávány ve vysokých dávkách a po dlouhou dobu. Zahrnují: adrenální supresi, snížení density kostní tkáň, retardaci růstu u dětí a dospívajících, glaukom a kataraktu (viz 4.4.) Reakce z přecitlivělosti zahrnují: rash, urtikarii, pruritus, erytém a edém očí, obličej je případně i rtů a hrdla.

Pediatrická populace

Ve 12týdenní studii u dospívajících pacientů s astmatem se bezpečnostní profil přípravku Combair nelišil od bezpečnostního profilu samotného beklometason-dipropionátu. Combair pediatrická

testovací formulace beklometason-dipropionátu a formoterol-fumarátu 50 mikrogramů/6 mikrogramů v jedné inhalaci podávaná astmatickým dětem ve věku 5-11 let po dobu 12 týdnů, vykazovala bezpečnostní profil podobný monokomponentám formoterolu a beklometason-dipropionátu uvedeným na trhu.

Stejná pediatrická formulace přípravku Combair 50 mikrogramů/6 mikrogramů podaná astmatickým dětem ve věku 5–11 let po dobu 2 týdnů však neprokázala non-inferioritu vůči volné kombinaci obchodovaných monokomponent formoterolu a beklometason-dipropionátu, pokud jde o rychlost růstu dolních končetin.

### **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](http://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](mailto:farmakovigilance@sukl.gov.cz)

## **4.9 Předávkování**

Astmatickým pacientům bylo ve studii podáváno až 12 opakovaných dávek (celkově 1200 mikrogramů beklometason-dipropionátu a 72 mikrogramů formoterolu). Toto dávkování nevedlo k takovým účinkům, které by měly vliv na životní funkce a nevedly k žádným závažným nežádoucím účinkům.

Vysoké dávky formoterolu mohou vést k efektům typickým pro beta<sub>2</sub> sympatomimetika: nevolnost, zvracení, bolesti hlavy, tremor, somnolence, palpitace, tachykardie, ventrikulární arytmie, prodloužení intervalu QT, metabolická acidosa, hypokalemie, hyperglykemie.

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

Akutní inhalace beklometason-dipropionátu v dávkách převyšujících dávky doporučené může vést k dočasnému útlumu funkce nadledvin (nedostatečnosti). To nevyžaduje akutní léčbu, protože funkce nadledvin se po několika dnech vrací k normálu, o čemž je možné se přesvědčit měření plasmatických hladin kortizolu. U těchto pacientů je třeba s léčbou dostatečně účinnými dávkami pokračovat.

Chronické předávkování inhalačním beklometason-dipropionátem: riziko suprese nadledvin (viz oddíl 4.4.). Je třeba monitorovat rezervu nadledvin. Léčení musí pokračovat v dávkách dostatečných pro léčbu astmatu.

## **5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodynamické vlastnosti**

Farmakoterapeutická skupina: Léčiva onemocnění spojených s obstrukcí dýchacích cest:

Sympatomimetika, inhalační látky

ATC kód: R03 AK08

Mechanismus účinku a farmakodynamický účinek

Přípravek Combair obsahuje beklometason-dipropionát a formoterol. Obě látky mají odlišný mechanismus účinku a společně 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 beta<sub>2</sub>-sympatomimetikum. Formoterol působí u pacientů s reverzibilními obstrukčními chorobami dýchacích cest bronchodilatačně. Účinek nastává do jedné až tří minut po inhalaci. Významná bronchodilatace je stále přítomna ještě za 12 hodin po inhalaci.

## **ASTMA**

### Klinická účinnost udržovací léčby přípravkem Combair

V klinických pokusech u dospělých zlepšuje přidání formoterolu k beklometason-dipropionátu symptomy astmatu a funkce plic a snižuje exacerbaci astmatu.

Ve studii, která trvala 24 týdnů, byl účinek přípravku Combair přinejmenším stejný jako podání formoterolu a beklometason-dipropionátu podaných odděleně a měl lepší účinky než beklometason-dipropionát samotný.

### Klinická účinnost udržovací a úlevové léčby přípravkem Combair

Ve 48 týdenní studii s paralelními skupinami na 1 701 pacientech s astmatem se u dospělých pacientů s nekontrolovaným astmatem střední až vysoké intenzity srovnávala účinnost přípravku Combair v udržovací (1 vdech dvakrát denně) a úlevové léčbě (až 8 vdechů denně) s přípravkem Combair podávaným jako udržovací léčba (1 vdech dvakrát denně) se salbutamolem dle potřeby. Výsledky prokazují, že přípravek Combair používaný jako udržovací a úlevová léčba významně prodloužil dobu do první závažné exacerbace (\*) ve srovnání s přípravkem Combair používaným jako udržovací léčba se salbutamolem dle potřeby ( $p < 0,001$  v populaci ITT [zamýšlená léčba] i PP [dle protokolu]). Frekvence závažných exacerbací astmatu na pacienta/rok byla ve skupině udržovací a úlevové léčby významně nižší ve srovnání se skupinou salbutamolu: 0,1476 resp. 0,2239 (statisticky významné snížení:  $p < 0,001$ ). Pacienti ve skupině udržovací a úlevové léčby přípravkem Combair dosáhli klinicky významného zlepšení kontroly astmatu. Průměrný počet inhalací úlevové medikace denně a poměr pacientů používajících úlevovou medikaci se v obou skupinách snížil podobně.

Poznámka\* : závažné exacerbace byly definovány jako zhoršení astmatu vedoucí k hospitalizaci nebo akutní ambulantní léčbě či potřebě systémové aplikace steroidů po dobu více než 3 dny.

V jiné klinické studii vedla jedna dávka přípravku **Combair 100 mikrogramů/6 mikrogramů/dávka** u astmatických pacientů k rychlé bronchodilataci a rychlé úlevě od dyspnoe podobně jako při použití salbutamolu 200 mikrogramů/dávku – k indukci bronchokonstrikce byl použit metacholinový test.

### **Pediatrická populace**

Ve 12týdenní studii u dospívajících pacientů s astmatem nebyl Combair 100 mikrogramů/6 mikrogramů lepší než monoterapie beklometason-dipropionátem, ani pokud jde o parametry plicní funkce (primární proměnná: změna oproti výchozí hodnotě v ranní PEF před podáním dávky), o sekundární proměnné týkající se účinnosti, ani o klinické výsledky.

Bronchodilatační účinek jednorázové dávky přípravku Combair pediatrické testovací formulace beklometason-dipropionátu a formoterol-fumarátu 50 mikrogramů/6 mikrogramů v jedné

inhalaci, podávané s Aerochamber Plus astmatickým dětem ve věku 5 až 11 let, byl hodnocen ve srovnání s volnou kombinací obchodovaného beklometason-dipropionátu a formoterol-fumarátu. Non-inferiorita přípravku Combair 50 mikrogramů/6 mikrogramů v porovnání s volnou kombinací byla prokázána z hlediska průměrného FEV<sub>1</sub> vyhodnoceného za 12 hodin po ranním podání, protože dolní mez spolehlivosti 95% CI upraveného průměrného rozdílu byla -0,047 l, větší než předem stanovený limit non-inferiority - 0,1 l.

Combair pediatrická formulace 50 mikrogramů/6 mikrogramů v jedné inhalaci podávaná s Aerochamberem Plus astmatickým dětem ve věku 5 až 11 let po dobu 12 týdnů léčby, neprokázala superioritu oproti monoterapii beklometason-dipropionátem a nevykazovala non-inferioritu oproti volné kombinaci beklometason-dipropionátu a formoterol-fumarátu z hlediska parametru plicní funkce (primární proměnná: změna ranní FEV<sub>1</sub> před podáním dávky).

## CHOPN

Ve dvou 48týdenních studiích u pacientů s těžkou CHOPN (30 % < FEV<sub>1</sub> % < 50 %) byly hodnoceny účinky na plicní funkce a frekvenci exacerbace (definované podáváním steroidů a/nebo podáváním antibiotik a/nebo hospitalizací).

Jedna pivotní studie prokázala významné zlepšení funkce plic (primární cílový parametr změna FEV<sub>1</sub> před podáním dávky přípravku Combair) ve srovnání s formoterolem po 12 týdnech léčby (přizpůsobený průměrný rozdíl mezi přípravkem Combair a formoterolem: 69 ml), stejně jako při každé klinické návštěvě po celou dobu léčby (48 týdnů). Studie u celkem 1199 pacientů s těžkou CHOPN prokázala, že průměrný počet exacerbací na pacienta/rok (frekvence exacerbace, ko-primární cílový parametr) byl statisticky významně snížen u přípravku Combair ve srovnání s léčbou formoterolem (přizpůsobená průměrná hodnota 0,80 ve srovnání s 1,12 ve skupině s formoterolem, přizpůsobený poměr 0,72,  $p < 0,001$ ) po dobu 48 týdnů léčby. Kromě toho přípravek Combair ve srovnání s formoterolem statisticky významně prodlužuje čas do první exacerbace. Převaha přípravku Combair oproti formoterolu byla také potvrzena, pokud jde o frekvenci exacerbací v podskupinách pacientů užívajících nebo neužívajících tiotropium bromid (kolem 50% v každé léčebné skupině) jako souběžné medikace.

Další randomizovaná pivotní studie, v které bylo 718 pacientů zařazeno do tří paralelních skupin, potvrdila převahu přípravku Combair oproti léčbě formoterolem, pokud jde o změny FEV<sub>1</sub> před podáním dávky na konci léčby (48 týdnů) a ve stejných parametrech prokázala non-inferioritu přípravku Combair ve srovnání s fixní kombinací dávky budesonid/formoterol.

## 5.2 Farmakokinetické vlastnosti

V klinické studii byly sledovány farmakokinetické parametry obou léčivých látek ve fixní kombinaci tak, jak jsou obsaženy v přípravku Combair a byly porovnávány s podáním substancí podaných samostatně.

Ve farmakokinetických studiích provedených na zdravých dobrovolnících léčených jednou dávkou přípravku Combair fixní kombinace (4 odměřené dávky s 100/6  $\mu$ g) nebo jedna dávka beklometason-dipropionátu CFC (4 odměřené dávky obsahující 250  $\mu$ g) a formoterolu HFA (4 odměřené dávky obsahující 6  $\mu$ g).

Pro beklometason-dipropionát byla plocha pod křivkou (AUC) hlavního metabolitu beklometason-17-monopropionátu (B-17-MP) a jeho maximální plasmatické koncentrace byly o 35 % resp. 19 % nižší ve fixní kombinaci než u přípravku obsahujícího beklometason-dipropionát CFC v partikulích ne velmi malých (non-extrafine). Naopak absorpce byla rychlejší (0,5 proti 2 hod) u fixní kombinace ve srovnání s ne velmi malými částicemi obsahujícími beklometason-dipropionát CFC samotný.

V případě formoterolu byla maximální plazmatická koncentrace podobná a systémová expozice byla mírně vyšší po podání fixní kombinace (Combair) než po podání obou látek samostatně.

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

Použití spaceru AeroChamber Plus zvyšuje dostupnost aktivního metabolitu beklometason-dipropionátu – beklometason-17-monopropionátu - o 41 %, formoterolu o 45 % ve srovnání s použitím standardního nástavce ve studii na zdravých dobrovolnících. Celková systémová expozice pro formoterol nebyla změněna, pro beklometason-17-monopropionát byla snížena o 10 % a pro nezměněný beklometason-dipropionát byla zvýšená.

Studie plicní depozice provedená u stabilizovaných pacientů s CHOPN, zdravých dobrovolníků a pacientů s astmatem, ukázala, že u pacientů s CHOPN je do plic deponováno průměrně 33 % nominální dávky ve srovnání s 34 % u zdravých jedinců a 31 % u pacientů s astmatem. V průběhu 24 hodin po inhalaci byly plazmatické expozice beklometason-17-monopropionátu a formoterolu ve všech třech skupinách srovnatelné. Celková expozice beklometason-dipropionátu byla vyšší u pacientů s CHOPN ve srovnání s expozicí u astmatických pacientů a zdravých dobrovolníků.

Combair nebyl bioekvivalentní s volnou kombinací extra jemného beklometason-dipropionátu a formoterolu, pokud byl podáván dospívajícím s astmatem ve věku 12 až 17 let ve farmakokinetické studii s jednorázovou dávkou (4 aplikace 100/6 mikrogramů). Tento výsledek byl nezávislý na tom, zda byl použit nástavec (Aerochamber Plus) nebo ne.

Pokud nebyl nástavec použit, dostupné údaje ukazují na nižší maximální plazmatickou koncentraci inhalované kortikoidní složky z přípravku Combair ve srovnání s volnou kombinací (bodový odhad poměrů upravených geometrických průměrů pro  $C_{max}$  beklometason-17-monopropionátu [B17MP] 84,38%, 90% CI 70,22; 101,38).

Při použití přípravku Combair s nástavcem byla maximální plazmatická koncentrace formoterolu zvýšena o asi 68 % ve srovnání s volnou kombinací (bodový odhad poměrů upravených geometrických průměrů pro  $C_{max}$  168,41, 90% CI 138,2; 205,2). Klinický význam těchto rozdílů v případě chronického použití není znám.

Celková systémová expozice formoterolu ( $AUC_{0-t}$ ) byla ekvivalentní expozici volné kombinace, bez ohledu na to, zda byl nástavec použit nebo ne. U beklometason-17-monopropionátu byla ekvivalence prokázána pouze tehdy, když nebyl použit nástavec, zatímco 90% CI  $AUC_{0-t}$  byl mírně mimo interval ekvivalence, když byl použit nástavec (bodový odhad poměrů upravených geometrických průměrů 89,63%, CI 79,93; 100,50).

Combair použitý bez nástavce způsobil u dospívajících nižší celkovou systémovou expozici beklometason-17-monopropionátu nebo ekvivalentní expozici formoterolu ( $AUC_{0-t}$ ) ve srovnání s expozicí pozorovanou u dospělých. Kromě toho byly průměrné maximální plazmatické koncentrace ( $C_{max}$ ) u obou látek nižší u dospívajících než u dospělých.

Ve farmakokinetické studii s jednorázovou dávkou nebyl Combair pediatrická testovací formulace 50 mikrogramů/6 mikrogramů v jedné inhalaci podávané s Aerochamber Plus bioekvivalentní s volnou kombinací beklometason-dipropionátu a formoterolu podávaného astmatickým dětem ve věku 5 až 11 let. Výsledky studie naznačují nižší  $AUC_{0-t}$  a maximální plazmatickou koncentraci inhalované kortikoidní složky z přípravku Combair 50 mikrogramů/6 mikrogramů ve srovnání s volnou kombinací (bodový odhad poměrů upravených geometrických průměrů pro beklometason 17-monopropionát  $AUC_{0-t}$ : 81 %, 90% CI 69,7; 94,8;  $C_{max}$ : 82%, 90% CI 70,1; 94,7). Celková systémová expozice formoterolu ( $AUC_{0-t}$ ) byla rovnocenná expozici volné kombinace, zatímco  $C_{max}$  byla mírně nižší pro Combair 50 mikrogramů/6 mikrogramů ve srovnání s volnou kombinací (bodový odhad poměrů upravených geometrických průměrů 92% , 90% CI 78; 108).

## **Beklometason-dipropionát**

Beklometason-dipropionát je pro-drug 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 plicemi: před vstřebáním probíhá intenzivní konverze beklometason-dipropionátu na aktivní metabolit beklometason-17-monopropionát díky enzymu esteráze, který se nachází ve většině tkání. Systémová dostupnost beklometason-17-monopropionátu pochází z plic (36 %) a z absorpce z GIT ze spolkykané dávky. Biologická dostupnost beklometason-dipropionátu z GIT je však zanedbatelná. 41 % látky se vstřebává díky pre-systémové přeměně jako beklometason-17-monopropionát.

Se zvyšující se dávkou dochází k přibližně lineárnímu vzestupu systémové expozice. Absolutní biologická dostupnost po inhalaci je přibližně 2 % pro nezměněný beklometason-dipropionát a 62 % pro beklometason-17-monopropionát.

Po i.v. podání je plasmatická clearance pro nezměněný beklometason-dipropionát 150 l/hod a pro beklometason-17-monopropionát 120 l/hod. Distribuční objem při ustáleném stavu je pro beklometason-dipropionát (20 l) a pro beklometason-17-monopropionát (424 l). Vazba na bílkoviny v séru je střední.

#### Eliminace

Hlavní cesta eliminace je stolicí. To se týká hlavně polárních metabolitů. Renální cesta eliminace je zanedbatelná. Terminální biologický poločas je 0,5 hod pro beklometason-dipropionát a 2,7 hod pro beklometason-17-monopropionát.

#### Zvláštní populace

Farmakokinetika beklometason-dipropionátu nebyla studována u pacientů s renálním a hepatálním poškozením.

Vzhledem k tomu, že beklometason-dipropionát prochází rychlou metabolizací díky esterázám obsaženým ve střešní 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, nedojde pravděpodobně u pacientů s renálním selháváním ke zvýšení systémové expozice.

### **Formoterol**

#### Absorpce a distribuce

Po inhalaci se formoterol absorbuje z plic a z GIT. Frakce, která se po inhalaci spolkyne po podání pomocí inhalátoru (MDI) může kolísat mezi 60 % - 90 %.

Nejméně 65 % frakce, která je spolkynutá, se absorbuje z GIT. Nejvyšší koncentrace nezměněné látky v plasmě je dosaženo za 30 minut až za 1 hod po perorálním podání.

Na plasmatické proteiny se váže 61 až 64 % (34 % na albuminy); při terapeutickém dávkování nejsou vazebná místa saturována. Eliminační biologický poločas po perorálním podání byl určen na 2 až 3 hodiny. Absorpce formoterolu po inhalaci dávek od 12 do 96 µg dihydrátu formoterol-fumarátu je v závislosti na dávce lineární.

#### Biotransformace

Formoterol se primárně metabolizuje přímou konjugací na fenolovou hydroxylovou skupinu. Konjugace s kyselinou glukuronidovou metabolit inaktivuje. Další cesta biotransformace je O-demetylace na fenolovou 2-hydroxylovou skupinu s následnou konjugací.

Formoterol je katalyzován za pomoci řady isoenzymů CYP450 (CYP2D6, CYP2C19, CYP2C9). Z toho vyplývá nízký potenciál farmakokinetických interakcí s jinými léčivy na podkladě ovlivnění

jabatních enzymů. Hlavním místem metabolizace jsou tedy játra. Formoterol v terapeuticky relevantních koncentracích neinhibuje CYP450.

### Eliminace

Kumulativní exkrece formoterolu se po jednorázovém inhalačním podání zvyšuje z práškového inhalátoru lineárně v rozmezí dávek 12 – 96 µg. Průměrně je vyloučeno 8 % podané dávky jako nezměněný formoterol a 25 % jako celkový formoterol. Na základě plasmatické koncentrace měřené po inhalaci jednotlivé dávky 120 µg 12 zdravým dobrovolníkům byl určen terminální eliminační poločas na 10 hodin. (R,R)- a (S,S)-enantioméry představují kolem 40 % a 60 % nezměněné látky vylučované do moče. Relativní proporce dvou enantiomérů zůstává ve studovaném rozmezí konstantní a akumulace těchto enantiomerů 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 8 % látky ve formě glukuronidu.

Celkově 67 % perorálně podané dávky formoterolu je vylučováno do moče (hlavně jako metabolity) a zbytek je vylučováno 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 přípravku**

V toxikologických studiích na zvířatech bylo zjištěno, že předávkování oběma léčivými látkami (tj. beklometason-dipropionátem a formoterolem) - podaných současně, nebo každé zvlášť - vyvolává účinky, které souvisí s farmakologickými efekty těchto látek, jsou však velmi výrazné. Souvisí s imunosupresivní aktivitou beklometason-dipropionátu a známými kardiovaskulárními účinky formoterolu, zvláště u psů. Nebylo pozorováno ani zvýšení toxicity (při aplikaci obou látek) ani nebyly zjištěny 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 fetálního rozvoje včetně rozštěpu patra a retardaci intrauterinního vývoje a je pravděpodobné, že účinky pozorované s kombinací beklometason-dipropionát/formoterol jsou způsobeny beklometason-dipropionátem. Tyto účinky byly pozorovány, pouze pokud byly vysoké hladiny aktivního metabolitu beklometason-17-monopropionátu (200 krát vyšší než jsou očekávané hladiny u lidských pacientů). Kromě toho byl zaznamenán u zvířat zvýšené trvání gestace a porodu, což je účinek, který lze přičíst známému tokolytickému působení beta<sub>2</sub> sympatomimetik. Tyto účinky byly zjištěny v dávkách nižších, než jsou očekávané hladiny u pacientů, kterým bude podáván přípravek Combair.

Studie genotoxicity provedené s kombinací beklometason-dipropionátu a formoterolu neprokázaly mutagenní potenciál kombinace. Nebyly provedeny studie karcinogenity s kombinací. Avšak data na zvířatech získaná ze studií s oběma látkami podanými samostatně nepředpokládají, že by zde bylo riziko karcinogenity u lidí.

Preklinická data provedená s bezfreonovým HFA-134a propellentem nevykazují žádné riziko pro lidi založené na konvenčních studiích farmakologické bezpečnosti, toxicity po opakovaných dávkách, genotoxicity, karcinogenity a reprodukční toxicity.

## **6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE**

## 6.1 Seznam pomocných látek

norfluran (HFA-134a),  
bezvodý ethanol,  
kyselina chlorovodíková

## 6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

## 6.3 Doba použitelnosti

21 měsíců

## 6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Jednotlivé balení po 120 dávkách nebo 180 dávkách:

*Před výdejem pacientovi:*

Uchovávejte v chladničce při teplotě 2–8 °C maximálně 18 měsíců.

*Po vydání pacientovi:*

Uchovávejte při teplotě do 25 °C maximálně 3 měsíce.

Dvojité balení po 120 dávkách:

Před použitím:

Uchovávejte v chladničce (2-8 °C)

Po prvním použití: 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 hliníkovém potaženém obalu uzavřeném odměrným ventilem, s polypropylenovým plastovým dávkovačem, který se skládá z náustku a ochranného krytu.

Každé balení obsahuje:

- 1 tlakovou nádobku, ze které je možné užít 120 dávek nebo
- 2 tlakové nádobky, kdy je možné užít z každé 120 dávek nebo
- 1 tlakovou nádobku, ze které je možné užít 180 dávek.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

## 6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Pro lékárníky:

Zapište, prosím, datum vydání pacientovi na krabičku. Zajistěte, aby doba mezi vydáním pacientovi a expirací byla nejméně 3 měsíce

## 7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Chiesi Pharmaceuticals GmbH, Gonzagagasse16/16, 1010 Vídeň, Rakousko

**8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO**

14/302/07-C

**9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE**

16. 5. 2007/10. 8. 2011

**10. DATUM REVIZE TEXTU**

20. 2. 2026