

## SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

### 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Beklometason/Formoterol Genetic 100 mikrogramů/6 mikrogramů/dávka roztok k inhalaci v tlakovém obalu

### 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna odměřená dávka (z ventilu) obsahuje:

100 mikrogramů beklometason-dipropionátu a 6 mikrogramů dihydrátu formoterol-fumarátu. To odpovídá podané dávce (vstřiku) 84,6 mikrogramů beklometason-dipropionátu a 5,0 mikrogramů dihydrátu formoterol-fumarátu.

Pomocná látka se známým účinkem:

Tento léčivý přípravek obsahuje 7 mg alkoholu (bezvodého ethanolu) v jedné dávce (z ventilu).

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

### 3. LÉKOVÁ FORMA

Roztok k inhalaci v tlakovém obalu.

Nádobka obsahuje bezbarvý až nažloutlý roztok.

### 4. KLINICKÉ ÚDAJE

#### 4.1. Terapeutické indikace

Přípravek Beklometason/Formoterol Genetic je indikován k léčbě dospělých.

#### Astma

Přípravek Beklometason/Formoterol Genetic je indikován k pravidelné léčbě astmatu u pacientů, u nichž je vhodné podávání kombinovaného přípravku (inhalačního kortikosteroidu a  $\beta_2$ -mimetika s dlouhodobým účinkem):

- u pacientů, u kterých léčba inhalačními kortikosteroidy a  $\beta_2$ -mimetiky s rychlým účinkem podle potřeby nedosáhla dostatečné kontroly astmatu, nebo
- u pacientů, kteří jsou již adekvátně léčeni inhalačními kortikosteroidy a  $\beta_2$ -mimetiky s dlouhodobým účinkem.

#### Chronická obstrukční plicní nemoc (CHOPN)

Symptomatická léčba pacientů s těžkou CHOPN ( $FEV_1 < 50$  % předpokládané normální hodnoty) a anamnézou opakovaných exacerbací, kteří mají signifikantní příznaky navzdory pravidelné léčbě dlouhodobě působícími bronchodilatátory.

## 4.2. Dávkování a způsob podání

### Dávkování

#### ASTMA

Přípravek **Beklometason/Formoterol Genetic** není určen k počáteční léčbě astmatu. Dávkování komponent přípravku Beklometason/Formoterol Genetic je individuální a má být přizpůsobeno závažnosti onemocnění. To je třeba vzít v úvahu nejen při zahájení léčby kombinovanými přípravky, ale také při úpravě dávky. Pokud pacientův stav vyžaduje léčení kombinací složek přípravku v jiném než dostupném dávkovacím poměru, je třeba předepsat pacientovi odpovídající dávky  $\beta_2$ -mimetik a/nebo kortikosteroidů v samostatných inhalátorech.

Beklometason-dipropionát v přípravku Beklometason/Formoterol Genetic je charakterizován distribucí velmi malých částic, která má za následek silnější účinek než beklometason-dipropionát v přípravku, který neobsahuje tyto velmi malé částice (100 mikrogramů beklometason-dipropionátu ve velmi malých částicích přípravku Beklometason/Formoterol Genetic je ekvivalentní 250 mikrogramů beklometason-dipropionátu v přípravcích neobsahujících velmi malé částice). Celková denní dávka beklometason-dipropionátu podávaná v přípravku Beklometason/Formoterol Genetic má být proto nižší než celková denní dávka beklometason-dipropionátu podávaná 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 Beklometason/Formoterol Genetic; dávka beklometason-dipropionátu musí být nižší a bude třeba ji individuálně přizpůsobit potřebám pacientů.

Existují dva léčebné postupy:

**A. Udržovací léčba:** Přípravek Beklometason/Formoterol Genetic se užívá jako pravidelná udržovací léčba se samostatným bronchodilatátorem s rychlým účinkem používaným dle aktuálních potřeb.

**B. Udržovací léčba a úlevová léčba:** Přípravek Beklometason/Formoterol Genetic se užívá jako pravidelná udržovací léčba a úlevová léčba na příznaky astmatu dle aktuálních potřeb.

#### **A. Udržovací léčba**

Pacienty je třeba upozornit, že mají mít stále k dispozici samostatný bronchodilatátor s rychlým účinkem pro potřeby případného akutního podání.

*Doporučené dávkování pro dospělé starší 18 let:*

- Jedna nebo dvě inhalace dvakrát denně.
- Maximální denní dávka jsou 4 inhalace.

#### **B. Udržovací léčba a úlevová léčba**

Pacienti užívají denní udržovací dávku přípravku Beklometason/Formoterol Genetic a kromě toho užívají přípravek Beklometason/Formoterol Genetic k léčbě příznaků astmatu dle aktuálních potřeb. Pacienty je třeba upozornit, že je třeba vždy mít přípravek Beklometason/Formoterol Genetic k dispozici pro potřeby případného akutního podání.

Udržovací a úlevovou léčbu přípravkem Beklometason/Formoterol Genetic 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 inhalací přípravku Beklometason/Formoterol Genetic dle potřeby je nutné pečlivé sledování nežádoucích účinků souvisejících s dávkou.

*Doporučené dávkování pro dospělé starší 18 let:*

Doporučená udržovací dávka je jedna inhalace dvakrát denně (jedna inhalace ráno a jedna inhalace večer).

Při zhoršení mají pacienti užít jednu další inhalaci dle potřeby. Pokud příznaky přetrvávají i po několika minutách po podání, je třeba užít další inhalaci.

**Maximální denní dávka jsou 8 inhalace.**

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

*Doporučené dávkování pro děti a dospívající mladší 18 let:*

**Bezpečnost a účinnost přípravku Beklometason/Formoterol Genetic nebyla u dětí a dospívajících mladších 18 let stanovena. Dostupná data o používání přípravku Beklometason/Formoterol Genetic 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, aby dávka přípravku Beklometason/Formoterol Genetic zůstávala optimální, a lze ji změnit pouze na doporučení lékaře. Dávku je třeba titrovat tak, aby byla co nejnižší a zároveň byla dostatečně účinná ke kontrole příznaků. Když jsou příznaky kontrolovány při nejnižším účinném dávkování, může se zkusit, zda je možné léčit pouze samotným inhalačním kortikosteroidem.

Pacienty je třeba poučit, že musí přípravek Beklometason/Formoterol Genetic používat pravidelně každý den, i když právě nemají příznaky onemocnění.

### CHOPN

*Doporučené dávkování pro dospělé starší 18 let:*

Dvě inhalace dvakrát denně.

*Zvláštní skupiny pacientů:*

Starším pacientům není třeba dávku upravovat. O používání přípravku Beklometason/Formoterol Genetic u pacientů s poruchou funkce jater nebo ledvin nejsou dostupné žádné údaje (viz bod 5.2).

### Způsob podání

K inhalačnímu podání.

K zajištění správného podání léku je třeba, aby lékař nebo jiný zdravotnický pracovník pacientovi ukázal, jak správně inhalátor používat. Správné použití tlakového inhalátoru s odměřenou dávkou je nezbytné pro úspěšnou léčbu. Pacienta je třeba upozornit, aby si pečlivě přečetl příbalovou informaci a přesně dodržoval pokyny k užívání v ní uvedené.

Inhalátor přípravku Beklometason/Formoterol Genetic je opatřen počítadlem dávek pro balení po

120 dávkách a ukazatelem dávek pro balení po 180 dávkách, oba se nacházejí na zadní straně dávkovače a ukazují, kolik dávek ještě zbývá. U přípravku s počátečními 120 dávkami se při každém stisknutí nádoby uvolní jedna dávka léku a počítadlo ukáže snížení počtu dávek o jednu. U přípravku s počátečními 180 dávkami se při každém stisknutí nádoby počítadlo mírně pootočí a počet zbývajících dávek se zobrazuje v intervalech po 20. Pacienty je třeba poučit, aby zabránili pádu inhalátoru. Pád může způsobit, že počítadlo odečte dávky.

### Testování inhalátoru

Před prvním použitím inhalátoru, nebo pokud nebyl inhalátor používán déle než 14 dní, je třeba, aby pacient ověřil jeho správné fungování uvolněním jedné dávky do vzduchu.

Po prvním vyzkoušení inhalátoru má počítadlo ukazovat 120 nebo 180.

Pokud je to možné, pacienti by měli při inhalaci z inhalátoru stát nebo sedět ve vzpřímené poloze.

### Použití inhalátoru

Pokud byl inhalátor vystaven velmi nízkým teplotám, pacient jej má před použitím zahřívat několik minut v rukách. Nikdy jej nesmí zahřívat jiným způsobem.

1. Pacient má sejmut ochranný kryt z náustku a přesvědčit se, že náustek je čistý, bez prachu a nečistot nebo jiných cizích předmětů.
2. Pacient má vydechnout co nejpomaleji a co nejvíce je možné.
3. Pacient má držet nádobku dnem vzhůru, vložit do úst náustek a sevřít jej mezi rty. Náustek nekousat.
4. Současně se má pacient pomalu a hluboce nadechnout ústy. Poté, co se začne nadechovat, má zmáčknout horní část inhalátoru, aby uvolnil jeden vstřík.
5. Pacient má zadržet co nejdéle dech, a nakonec vyndat inhalátor z úst a pomalu vydechnout. Pacient nemá vydechovat do inhalátoru.

Má-li užít ještě jeden vstřík, pacient má držet inhalátor ve svislé poloze asi půl minuty a pak opakovat kroky 2 až 5.

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

Po použití má pacient uzavřít inhalátor ochranným krytem a zkontrolovat počítadlo dávek nebo ukazatel dávek.

Pacienty je třeba poučit, aby si pořídili nový inhalátor, když počítadlo nebo ukazatel dávek zobrazuje číslo 20. Pokud počítadlo ukazuje 0, musí inhalátor přestat používat, protože v prostředku již není dostatečné množství k uvolnění plné dávky, a začít používat nový inhalátor.

Pokud je po inhalaci vidět mlha vycházející z inhalátoru nebo po straně úst, je třeba opakovat postup od kroku 2.

Pro pacienty s nedostatečnou silou v ruce může být snazší držet inhalátor oběma rukama. Ukazováčky by proto měly být položeny na horní část nádoby inhalátoru a oba palce na jeho spodní část.

Po inhalaci si pacienti mají vypláchnout ústa vodou nebo si vykloktat, případně si vyčistit zuby (viz bod 4.4.).

Nádobka obsahuje roztok pod tlakem. Pacienty je třeba poučit, aby nádobku nevystavovali teplotám vyšším než 50 °C a nepropichovali.

### Čištění

Pacienty je třeba poučit, aby si v příbalové informaci pozorně přečetli pokyny, jak správně inhalátor čistit. Při pravidelném čištění inhalátoru má pacient odstranit kryt z náustku a otřít vnitřní a vnější část náustku suchým hadříkem. **Tlaková nádobka se nemá vyjímát z dávkovače a náustek se nemá čistit vodou ani jinými tekutinami.**

Pacienti, pro něž je koordinace uvolnění dávky a vdechnutí obtížná, mohou použít inhalační nástavec AeroChamber Plus. Pacienti mají poučení lékařem, nebo lékárníkem nebo zdravotní sestrou, jak správně používat a starat se o inhalátor a nástavec. Rovněž by tyto osoby měly zkontrolovat správnou techniku aplikace, aby došlo k vdechnutí optimálního množství léčivého přípravku do plic. Vdechnutí optimálního množství přípravku do plic dosáhne pacient s použitím nástavce AeroChamber Plus tak, že se jednou pomalu a hluboce nadechne přes nástavec bez jakékoli prodlevy mezi uvolněním dávky a inhalací.

#### 4.3. Kontraindikace

Přecitlivělost na léčivé látky nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

#### 4.4. Zvláštní upozornění a opatření pro použití

U pacientů se srdečními arytmiemi, zvláště atrioventrikulární bloádou třetího stupně, tachyarytmiemi (zrychlený a/nebo nepravidelný srdeční rytmus), idiopatickou subvalvulární stenózou aorty, hypertrofickou obstrukční kardiomyopatií, vážnými srdečními onemocněními, zvláště akutním infarktem myokardu, ischemickou chorobou srdeční, kongestivním srdečním selháním, okluzivními vaskulárními onemocněními, zvláště arteriosklerózou, arteriální hypertenzí a aneurysmatem je třeba přípravek Beklometason/Formoterol Genetic používat s opatrností (může zahrnovat monitorování). Zvláštní opatrnosti je třeba také u pacientů se známým prodloužením QTc intervalu nebo s podezřením na prodloužený QTc interval, ať už kongenitálním nebo léky indukovaným (QTc > 0,44 s). Samotný formoterol může indukovat prodloužení QTc intervalu.

Opatrnost je také nutná, pokud přípravek Beklometason/Formoterol Genetic používají pacienti, kteří trpí tyreotoxikózou, diabetem mellitem, feochromocytomem a neléčenou hypokalemií.

Při léčbě  $\beta_2$ -mimetiky může dojít k závažné hypokalemii. Zvláštní pozornosti je třeba u závažného astmatu, protože hypokalemie může být potencovaná hypoxií. Hypokalemie může být také potencována doprovodnou léčbou s jinými léky, které mohou indukovat hypokalemii, jako jsou xantinové deriváty, steroidy a diuretika (viz bod 4.5). Opatrnosti je třeba u nestabilního astmatu, pokud je použit větší počet „záchranných“ dávek bronchodilatátorů. Za takových okolností se doporučuje monitorovat hladinu draslíku v séru.

Inhalace formoterolu mohou způsobovat zvýšení hladiny glukózy v krvi. Tento parametr by měl být proto u diabetických pacientů pečlivě monitorován.

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

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

Doporučuje se, aby léčba přípravkem Beklometason/Formoterol Genetic nebyla ukončena náhle.

Jestliže se pacientovi zdá léčba neúčinná, musí vyhledat lékaře. Zvýšené používání záchranných dávek bronchodilatátorů naznačuje zhoršení základního onemocnění a vyžaduje přehodnocení léčby astmatu. Náhlé a progresivní zhoršení kontroly astmatických obtíží nebo CHOPN je potenciálně životu nebezpečné a pacient musí být urgentně lékařsky vyšetřen. Je třeba zvážit potřebu zvýšení dávek kortikosteroidů (inhalačních nebo perorálních) nebo léčbu antibiotiky v případě podezření na infekci.

Léčbu přípravkem Beklometason/Formoterol Genetic není možné začít v průběhu exacerbace onemocnění nebo pokud dojde ke značnému nebo náhlému zhoršení astmatu. V průběhu léčby přípravkem Beklometason/Formoterol Genetic může dojít k závažným nežádoucím účinkům a exacerbaci astmatu. Pokud po počátečním podávání přípravku Beklometason/Formoterol Genetic 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 Beklometason/Formoterol Genetic vyskytnout paradoxní bronchospasmus s okamžitým zvýšením sípání a zrychlením dechu. To je třeba okamžitě léčit inhalačními bronchodilatátory s rychlým účinkem. Léčbu přípravkem Beklometason/Formoterol Genetic je třeba ihned přerušit, pacienta vyšetřit a, pokud je to nezbytné, začít s alternativní léčbou.

Přípravek Beklometason/Formoterol Genetic se nemá používat jako první přípravek k léčbě astmatu.

Pacientům je třeba doporučit, aby měli vždy k dispozici bronchodilatátor s rychlým účinkem k léčbě akutních astmatických záchvatů, a to buď přípravek Beklometason/Formoterol Genetic (pacienti používající přípravek Beklometason/Formoterol Genetic jako udržovací a úlevovou léčbu), nebo samostatný bronchodilatátor s rychlým účinkem (pacienti používající přípravek Beklometason/Formoterol Genetic pouze jako udržovací léčbu).

Pacientům je nutné připomenout, aby užívali přípravek Beklometason/Formoterol Genetic denně podle doporučení, i když se u nich akutně příznaky neobjevují. Úlevové inhalace přípravku Beklometason/Formoterol Genetic 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 bronchodilatátoru s rychlým účinkem.

Jakmile jsou příznaky astmatu pod kontrolou, je možné zvážit postupné snižování dávky přípravku Beklometason/Formoterol Genetic. Při snižování dávky je důležité pravidelně hodnotit léčbu pacienta. Přípravek Beklometason/Formoterol Genetic má být užíván v nejnižší účinné dávce (viz bod 4.2).

Při léčbě každým inhalačním kortikosteroidem se mohou objevit systémové nežádoucí účinky, zvláště při 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, suprese nadledvin, snížení minerální hustoty kostí, zpomalení 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 a zároveň byla dostatečně účinná ke kontrole astmatu.**

Farmakokinetická data s jednou dávkou (viz bod 5.2) ukázala, že použití beklometason-dipropionátu/formoterolu s inhalačním nástavcem AeroChamber Plus ve srovnání s použitím standardního dávkovače nezvyšuje celkovou systémovou expozici formoterolu a snižuje systémovou expozici beklometason-17-monopropionátu, zatímco se zvyšuje nezměněný beklometason-dipropionát, který se dostává do systémové cirkulace z plic. Protože se však celková expozice beklometason-dipropionátu a jeho aktivního metabolitu nemění, použitím beklometason-dipropionátu/formoterolu s uvedeným inhalačním nástavcem se riziko systémových účinků nezvyšuje.

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 jakékoliv náhlé snížení dávky. Přítomné symptomy jsou obvykle neurčité, může se jednat o anorexii, bolest břicha,

úbytek na váze, únavu, bolesti hlavy, nevolnost, zvracení, hypotenzi, snížený stupeň vědomí, hypoglykémii a záchvaty. V období stresu nebo plánovaného operačního výkonu je třeba případně zvýšit dávku systémově podaných kortikosteroidů.

Při převodu pacienta na léčbu přípravkem Beklometason/Formoterol Genetic 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 kortikosteroidy, může přetrvávat po značnou dobu zvýšené riziko snížené adrenální rezervy. Další rizikovou skupinou jsou pacienti, kterým byly v minulosti v urgentních případech aplikovány vysoké dávky kortikosteroidů, 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.

### Pneumonie u pacientů s CHOPN

U pacientů s CHOPN, kterým byly podávány inhalační kortikosteroidy, byl pozorován vyšší výskyt pneumonie, včetně pneumonie vyžadující hospitalizaci. Existují určité důkazy o tom, že zvýšené riziko pneumonie souvisí se zvyšováním dávky steroidů, avšak tuto závislost se nepodařilo definitivně prokázat ve všech studiích. Neexistují jednoznačné klinické důkazy o rozdílech mezi léčivými přípravky ze skupiny inhalačních kortikosteroidů ohledně výše rizika pneumonie. Lékaři mají sledovat možný vývoj pneumonie u pacientů s CHOPN, neboť klinické známky těchto infekcí se mohou překrývat s příznaky, 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.

Přípravek Beklometason/Formoterol Genetic obsahuje 7 mg alkoholu (ethanol) v jednom vstříku, což odpovídá 0,20 mg/kg na dávku dvou vstřiků. Množství alkoholu ve dvou vstřicích tohoto léčivého přípravku odpovídá méně než 1 ml vína nebo piva.

Takto malé množství alkoholu v tomto léčivém přípravku nemá žádné znatelné účinky.

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

### Porucha zraku

Při systémovém i lokálním použití kortikosteroidů může být hlášena porucha zraku. Pokud se u pacienta objeví příznaky, jako je rozmazané vidění nebo jiné poruchy zraku, je nutno zvážit doporučení 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

Astmatičtí pacienti by neměli užívat přípravky obsahující beta-blokátory (včetně očních kapek). Pokud je ze závažného důvodu užívají, je tím účinek formoterolu snížen nebo zcela anulován. Naopak současné užívání jiných beta-adrenergních přípravků může mít potenciálně aditivní účinek, a proto je třeba opatrnosti, pokud jsou současně s formoterolem předepsány teofylin nebo jiné beta-adrenergní léčivé přípravky.

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

Přidání L-dopy, L-thyroxinu, oxytocinu a alkoholu může zhoršit srdeční toleranci vůči  $\beta_2$ -sympatomimetikům.

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

U pacientů, kteří podstupují anestezii halogenovanými uhlovodíky, je zvýšené riziko arytmií.

Současné léčení xantinovými deriváty, steroidy nebo diuretiky může potencovat možný hypokalemický účinek  $\beta_2$ -mimetik (viz bod 4.4.). U pacientů, kteří jsou léčení digitalisovými glykosidy, může hypokalemie zvýšit citlivost vůči arytmiím.

Přípravek Beklometason/Formoterol Genetic 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**

S propelentem norfluran (HFA-134a) nejsou v těhotenství a během kojení u lidí žádné zkušenosti. Nicméně studie na zvířatech sledující reprodukci a embryofetální vývoj nevykázaly žádné klinicky relevantní nežádoucí účinky norfluranu (HFA-134a).

##### Těhotenství

Neexistují žádné relevantní klinické údaje o použití přípravku Beklometason/Formoterol Genetic u těhotných žen.

Studie na zvířatech, kterým byla podána kombinace beklometason-dipropionátu a formoterolu, vykazaly po vysokých dávkách toxické působení na reprodukci (viz bod 5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti). Vzhledem k tokolytickému účinku  $\beta_2$ -sympatomimetik je třeba zvláštní pozornosti před porodem. Formoterol se nedoporučuje v průběhu těhotenství, a zvláště na konci těhotenství nebo v průběhu porodu, pokud není k dispozici jiná (bezpečnější) léčebná alternativa.

Přípravek Beklometason/Formoterol Genetic se v průběhu těhotenství smí použít pouze v případě, že očekávaný přínos léčby převyší možná rizika.

##### Kojení

Neexistují žádné relevantní klinické údaje o použití přípravku Beklometason/Formoterol Genetic během kojení u lidí.

I když není dostatek údajů ze studií na zvířatech, 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 zvířat.



O podávání přípravku Beklometason/Formoterol Genetic kojícím ženám se má uvažovat pouze v případě, že očekávaný přínos léčby převyší 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 Beklometason/Formoterol Genetic.

#### Fertilita

Údaje pro člověka nejsou dostupné. Studie na potkanech však ukazují, že přítomnost beklometason-dipropionátu ve vysokých dávkách v kombinaci je spojena se sníženou samičí fertilitou a embryotoxicitou (viz bod 5.3).

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

Přípravek Beklometason/Formoterol Genetic nemá žádný nebo má zanedbatelný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

#### **4.8. Nežádoucí účinky**

Jelikož přípravek Beklometason/Formoterol Genetic obsahuje beklometason-dipropionát a dihydrát formoterol-fumarátu, je třeba očekávat typy a závažnost nežádoucích účinků 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 (Beklometason/Formoterol Genetic) nebo jako samostatné látky jsou uvedeny níže, jsou seřazeny podle tříd orgánových systémů. Frekvence nežádoucích účinků je definována takto: velmi časté ( $\geq 1/10$ ), časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ), méně časté ( $\geq 1/1\,000$  až  $< 1/100$ ), vzácné ( $\geq 1/10\,000$  až  $< 1/1\,000$ ), velmi vzácné ( $\leq 1/10\,000$ ) a není známo (z dostupných údajů nelze určit).

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

<b>Třídy orgánových systémů</b>	<b>Nežádoucí účinek</b>	<b>Frekvence</b>
Infekce a infestace	Faryngitida, orální kandidóza, pneumonie*	Časté
	Chřipka, orální plísňová infekce, orofaryngeální kandidóza, ezofageální kandidóza, vulvovaginální kandidóza, gastroenteritida, sinusitida, rinitida	Méně časté
Poruchy krve a lymfatického systému	Granulocytopenie	Méně časté
	Trombocytopenie	Velmi vzácné
Poruchy imunitního systému	Alergická dermatitida	Méně časté
	Reakce přecitlivělosti, včetně erytému, edému rtů, obličeje, očí a faryngu	Velmi vzácné
Endokrinní poruchy	Suprese nadledvin	Velmi vzácné
Poruchy metabolismu a výživy	Hypokalemie, hyperglykemie	Méně časté
Psychiatrické poruchy	Neklid	Méně časté
	Psychomotorická hyperaktivita, poruchy spánku, úzkost, deprese, agresivní chování, behaviorální změny (zvláště	Není známo

	u dětí)	
Poruchy nervového systému	Bolest hlavy	Časté
	Tremor, závrat	Méně časté
Poruchy oka	Glaukom, katarakta	Velmi vzácné
	Rozmazané vidění (viz také bod 4.4)	Není známo
Poruchy ucha a labyrintu	Otosalpingitida	Méně časté
Srdeční poruchy	Bušení srdce, prodloužení QTc intervalu na elektrokardiogramu, změny EKG, tachykardie, tachyarytmie, fibrilace síní*	Méně časté
	Ventrikulární extrasystoly, angina pectoris	Vzácné
Cévní poruchy	Hyperemie, zrudnutí	Méně časté
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	Dysfonie	Časté
	Kašel, produktivní kašel, podráždění hrdla, astmatická krize	Méně časté
	Paradoxní bronchospasmus	Vzácné
	Dyspnoe, exacerbace astmatu	Velmi vzácné
Gastrointestinální poruchy	Průjem, sucho v ústech, dyspepsie, dysfagie, pálivý pocit na rtech, nevolnost, dysgeusie	Méně časté
Poruchy kůže a podkožní tkáň	Pruritus, vyrážka, hyperhidróza, kopřivka	Méně časté
	Angioedém	Vzácné
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáň	Svalové křeče, myalgie	Méně časté
	Zpomalení růstu u dětí a dospívajících	Velmi vzácné
Poruchy ledvin a močových cest	Nefritida	Vzácné
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Periferní edém	Velmi vzácné
Vyšetření	Zvýšení C-reaktivního proteinu, zvýšení počtu krevních destiček, zvýšení hladiny volných mastných kyselin, zvýšení hladiny inzulínu v krvi, zvýšení ketonů v krvi, snížení hladiny kortizolu v krvi*	Méně časté
	Zvýšení krevního tlaku, snížení krevního tlaku	Vzácné
	Snížení hustoty kostí	Velmi vzácné

\*Jeden související nezávažný případ pneumonie byl hlášen jedním pacientem léčeným fixní kombinací beklometason-dipropionátu a formoterolu 100 mikrogramů/6 mikrogramů v pivotní klinické studii u pacientů s CHOPN. Další nežádoucí účinky pozorované u fixní kombinace beklometason-dipropionátu a formoterolu 100 mikrogramů/6 mikrogramů v klinických studiích s CHOPN byly: snížení hladiny kortizolu v krvi a fibrilace síní.

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

Typické nežádoucí reakce způsobované formoterolem jsou: hypokalemie, bolest hlavy, tremor, bušení srdce, kašel, svalové křeče a prodloužení intervalu QTc.

Nežádoucí účinky přičítané beklometason-dipropionátu jsou: orální plísňová infekce, orální kandidóza, dysfonie, podráždění hrdla.

Dysfonii a kandidóze lze předejít výplachem úst nebo kloktáním vodou nebo čištěním zubů po použití přípravku. Symptomatická kandidóza může být léčena lokálními antimykotiky a léčbu přípravkem Beklometason/Formoterol Genetic není třeba přerušovat.

Systémové účinky inhalačních kortikosteroidů (např. beklometason-dipropionátu) se mohou objevit zvláště tehdy, jsou-li podávány ve vysokých dávkách a po dlouhou dobu. Tyto účinky mohou zahrnovat supresi nadledvin, snížení minerální hustoty kostí, zpomalení růstu u dětí a dospívajících, glaukom a kataraktu (viz bod 4.4.).

Mohou se také objevit reakce přecitlivělosti včetně vyrážky, kopřivky, pruritu, erytému a edému očí, obličeje, rtů a hrdla.

#### Pediatrická populace

Ve 12týdenní studii u dospívajících pacientů s astmatem se bezpečnostní profil přípravku obsahujícího beklometason-dipropionát a formoterol nelišil od bezpečnostního profilu monoterapie beklometason-dipropionátem.

Pediatrická testovací formulace beklometason-dipropionátu a formoterol-fumarátu 50 mikrogramů/6 mikrogramů v jedné inhalaci podávaná dětem s astmatem ve věku 5–11 let po dobu 12 týdnů léčby, vykazovala bezpečnostní profil podobný samostatným látkám formoterolu a beklometason-dipropionátu uvedeným na trh.

Stejná pediatrická formulace beklometason-dipropionátu a formoterol-fumarátu 50 mikrogramů/6 mikrogramů podávaná dětem s astmatem ve věku 5–11 let po dobu 2 týdnů však neprokázala non-inferioritu vůči na trhu dostupné volné kombinaci samostatných látek formoterolu a beklometason-dipropionátu z hlediska nižší rychlosti růstu dolních končetin.

#### **Hlášení podezření na nežádoucí účinky**

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 48

100 41 Praha 10

webové stránky: [www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek](http://www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek)

#### **4.9. Předávkování**

Astmatickým pacientům bylo ve studii podáváno až 12 kumulativních inhalačních dávek beklometason-dipropionát/formoterolu 100 mikrogramů/6 mikrogramů (celkově 1 200 mikrogramů beklometason-dipropionátu a 72 mikrogramů formoterolu). Tato kumulativní léčba nevedla k takovým účinkům, které by měly abnormální vliv na životní funkce a nevedla k žádným závažným nežádoucím účinkům.

Vysoké dávky formoterolu mohou vést k účinkům typickým pro  $\beta_2$ -adrenergní agonisty: nevolnost, zvracení, bolest hlavy, tremor, somnolence, bušení srdce, tachykardie, ventrikulární arytmie, prodloužení intervalu QTc, metabolická acidóza, hypokalemie, hyperglykemie.

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

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 adrenální rezervu. 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: R03 AK08.

#### Mechanismus účinku a farmakodynamické účinky

Přípravek Beklometason/Formoterol Genetic obsahuje beklometason-dipropionát a formoterol. Obě léčivé látky mají odlišný mechanismus účinku. Stejně jako u jiných kombinací inhalačních kortikosteroidů a  $\beta_2$ -mimetik jsou pozorovány aditivní účinky s ohledem na snížení exacerbací astmatu.

#### *Beklometason-dipropionát*

Beklometason-dipropionát podávaný inhalačně v doporučených dávkách má glukokortikoidní protizánětlivý účinek v plicích, což vede ke zmírnění příznaků a exacerbací astmatu s menšími nežádoucími účinky než při systémovém podávání kortikosteroidů.

#### *Formoterol*

Formoterol je selektivní  $\beta_2$ -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.

#### ASTMA

#### *Klinická účinnost udržovací léčby beklometason-dipropionátem/formoterolem*

V klinických studiích u dospělých zlepšuje přidání formoterolu k beklometason-dipropionátu příznaky astmatu a funkce plic a snižuje exacerbací astmatu.

Ve 24týdenní studii byl účinek léčivého přípravku obsahujícího beklometason a formoterol 100 mikrogramů/6 mikrogramů HFA přinejmenším stejný jako podání formoterolu a beklometason-dipropionátu samostatně a měl lepší účinky než beklometason-dipropionát samotný.

#### *Klinická účinnost udržovací a úlevové léčby beklometason-dipropionátem/formoterolem*

Ve 48týdenní studii s paralelními skupinami zahrnující 1 701 astmatických pacientů se u dospělých

pacientů s nekontrolovaným astmatem střední až vysoké intenzity srovnávala účinnost beklometason-dipropionátu/formoterolu podávaných v udržovací (1 inhalace dvakrát denně) a úlevové léčbě (až 8 vstříků denně) s beklometason-dipropionátem/formoterolem podávaných jako udržovací léčba (1 inhalace dvakrát denně) se salbutamolem dle potřeby. Výsledky prokazují, že beklometason-dipropionát/formoterol používané jako udržovací a úlevová léčba významně prodloužily dobu do první závažné exacerbace (\*) ve srovnání s fixní kombinací beklometason-dipropionátu a formoterolu používanou 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 beklometason-dipropionátem/formoterolem dosáhli klinicky významného zlepšení kontroly astmatu. Průměrný počet inhalací úlevového přípravku denně a poměr pacientů používajících úlevový přípravek 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 fixní kombinace přípravku beklometason-dipropionátu a formoterolu 100 mikrogramů/6 mikrogramů/dávka u astmatických pacientů k rychlé bronchodilataci a rychlé úlevě od příznaků dyspnoe podobně jako při použití salbutamolu 200 mikrogramů/dávku, když byl k indukci bronchokonstrikce použit metacholinový test.

### *Pediatrická populace*

Ve 12týdenní studii u dospívajících pacientů s astmatem nebyl beklometason-dipropionát/formoterol 100 mikrogramů/6 mikrogramů lepší než monoterapie beklometason-dipropionátem, ani z hlediska parametrů plicní funkce (primární proměnná: změna oproti výchozí hodnotě v ranní PEF před podáním dávky), sekundárních proměnných týkajících se účinnosti, ani klinických výsledků.

Bronchodilatační účinek jednorázové dávky beklometason-dipropionátu/formoterolu pediatrické testovací formulace beklometason-dipropionátu a formoterol-fumarátu 50 mikrogramů/6 mikrogramů v jedné inhalaci, podávané s inhalačním nástavcem Aerochamber Plus astmatickým dětem ve věku 5 až 11 let, byl hodnocen ve srovnání s volnou kombinací beklometason-dipropionátu a formoterol-fumarátu na trhu. Non-inferiorita beklometason-dipropionátu/formoterolu 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.

Beklometason-dipropionát/formoterol pediatrická formulace 50 mikrogramů/6 mikrogramů v jedné inhalaci podávané s inhalačním nástavcem 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 ( $30 \% < FEV_1 \% < 50 \%$ ) byly hodnoceny účinky na plicní funkce a frekvenci exacerbace (definované podáváním steroidů perorálně 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) ve srovnání s formoterolem po 12 týdnech léčby (přizpůsobený průměrný rozdíl mezi fixní kombinací a formoterolem: 69 ml), stejně jako při každé klinické návštěvě po celou dobu léčby (48 týdnů). Studie u celkem 1 199 pacientů s těžkou CHOPN prokázala, že průměrný počet exacerbací na pacienta/rok (frekvence exacerbace, koprimární cílový parametr) byl statisticky významně snížen u fixní kombinace 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 fixní kombinace beklometason-dipropionátu a formoterolu ve srovnání s formoterolem statisticky významně prodloužila čas do první exacerbace. Superiorita přípravku obsahujícího beklometason-dipropionát a formoterol oproti formoterolu byla také potvrzena z hlediska frekvence exacerbací v podskupinách pacientů užívajících (kolem 50% v každé léčebné skupině) nebo neužívajících tiotropium bromid jako souběžné medikace.

Další randomizovaná pivotalní studie, ve které bylo 718 pacientů zařazeno do tří paralelních skupin, potvrdila superioritu fixní kombinace beklometason-dipropionátu a formoterolu oproti léčbě formoterolem z hlediska změny FEV<sub>1</sub> před podáním dávky na konci léčby (48 týdnů) a ve stejných parametrech prokázala non-inferioritu fixní kombinace beklometason-dipropionátu a formoterolu ve srovnání s kombinací fixní dávky budesonidu/formoterolu.

Všechny studie popsání v tomto bodě jsou výsledkem literární rešerše.

## **5.2. Farmakokinetické vlastnosti**

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

Ve farmakokinetické studii provedené na zdravých dobrovolnících léčených jednou dávkou fixní kombinace beklometason-dipropionátu/formoterolu (4 odměřené dávky po 100 mikrogramech/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 kombinace nebo dočasné kombinace a systémová expozice byla mírně vyšší po podání fixní kombinace beklometason-dipropionátu/formoterolu než po podání dočasné kombinace.

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

Použití nástavce AeroChamber Plus zvyšuje plicní dostupnost aktivního metabolitu beklometason-dipropionátu – beklometason-17-monopropionátu – o 41 %, formoterolu o 45 % ve srovnání s použitím standardního dávkovače 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 astmatických pacientů, ukázala, že u pacientů s CHOPN je do plic deponováno průměrně 33 % nominální dávky ve srovnání s 34 % u zdravých jedinců a 31 % u astmatických pacientů. 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.

### Pediatrická populace

Beklometason-dipropionát a formoterol nebyl bioekvivalentní s volnou kombinací beklometason-dipropionátu a formoterolu obsahující velmi malé částice, pokud byl podáván dospívajícím s astmatem ve věku 12 až 17 let ve farmakokinetické studii s jednorázovou dávkou (4 inhalace 100 mikrogramů/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 beklometason-dipropionátu/formoterolu ve srovnání s volnou kombinací (bodový odhad poměrů upravených geometrických průměrů pro C<sub>max</sub> beklometason-17-monopropionátu [B17MP] 84,38 %, 90% CI 70,22; 101,38).

Při použití beklometason-dipropionátu a formoterol-fumarátu s nástavcem byla maximální plazmatická koncentrace formoterolu zvýšena o asi 68 % ve srovnání s volnou kombinací (bodový odhad poměrů upravených geometrických průměrů pro C<sub>max</sub> 168,41, 90% CI 138,2; 205,2). Klinický význam těchto rozdílů v případě chronického použití není znám.

Celková systémová expozice formoterolu (AUC<sub>0-t</sub>) 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<sub>0-t</sub> byl mírně mimo interval ekvivalence, když byl použit nástavec (bodový odhad poměrů upravených geometrických průměrů 89,63 %, CI 79,93; 100,50).

Beklometason-dipropionát a formoterol použitý bez nástavce způsobil u dospívajících nižší celkovou systémovou expozici beklometason-17-monopropionátu nebo ekvivalentní expozici formoterolu (AUC<sub>0-t</sub>) ve srovnání s expozicí pozorovanou u dospělých. Kromě toho byly průměrné maximální plazmatické koncentrace (C<sub>max</sub>) u obou látek nižší u dospívajících než u dospělých.

Ve farmakokinetické studii s jednorázovou dávkou nebyl beklometason-dipropionát a formoterol pediatrická testovací formulace 50 mikrogramů/6 mikrogramů v jedné inhalaci podávané s nástavcem Aerochamber Plus bioekvivalentní s volnou kombinací beklometason-dipropionátu a formoterolu podávaného dětem s astmatem ve věku 5 až 11 let. Výsledky studie naznačují nižší AUC<sub>0-t</sub> a maximální plazmatickou koncentraci inhalované kortikoidní složky z beklometason-dipropionátu/formoterolu 50 mikrogramů/6 mikrogramů ve srovnání s volnou kombinací (bodový odhad poměrů upravených geometrických průměrů pro beklometason 17-monopropionát AUC<sub>0-t</sub>: 81 %, 90% CI 69,7; 94,8; C<sub>max</sub>: 82 %, 90% CI 70,1; 94,7). Celková systémová expozice formoterolu (AUC<sub>0-t</sub>) byla ekvivalentní expozici volné kombinace, zatímco C<sub>max</sub> byla mírně nižší pro beklometason-dipropionát/formoterol 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 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 plicemi; před vstřebáním probíhá intenzivní konverze beklometason-dipropionátu na aktivní metabolit beklometason-17-monopropionát díky enzymu esterázy, který se nachází ve většině tkání. Systémová dostupnost aktivního metabolitu pochází z plic (36 %) a z absorpce z GIT ze spolknuté dávky. Biologická dostupnost spolknutého beklometason-dipropionátu je zanedbatelná, avšak 41 % látky se vstřebává jako aktivní metabolit díky presystémové přeměně na 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 intravenózním podání je eliminace beklometason-dipropionátu a jeho aktivního metabolitu charakterizována vysokou plazmatickou clearance (150 a 120 l/h), s malým distribučním objemem v ustáleném stavu pro beklometason-dipropionát (20 l) a větší tkáňovou distribucí pro jeho aktivní metabolit (424 l).

Vazba na bílkoviny v séru je středně vysoká.

### *Eliminace*

Hlavní cesta eliminace beklometason-dipropionátu je stolicí, především ve formě polárních metabolitů. Renální exkrece beklometason-dipropionátu a jeho metabolitů je zanedbatelná. Terminální eliminační 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 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 vstřebává jak z plic, tak z gastrointestinálního traktu. Podíl inhalované dávky, který je po inhalaci spolknut po podání pomocí inhalátoru (MDI) může kolísat mezi 60 % a 90 %. Nejméně 65 % podílu, který je spolknut, se vstřebá z gastrointestinálního traktu. Nejvyšší koncentrace nezměněné látky v plazmě je dosaženo za 30 minut až za 1 hod po perorálním podání. Na plazmatické proteiny se váže 61 až 64 % a 34 % se váže na albumin. 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 mikrogramů formoterol-fumarátu je lineární.

#### *Biotransformace*

Formoterol je široce metabolizován a primárně se metabolizuje přímou konjugací na fenolovou hydroxylovou skupinu. Konjugace s kyselinou glukuronidovou je neaktivní. Druhá hlavní cesta biotransformace je O-demethylace na fenolovou 2-hydroxylovou skupinu s následnou konjugací. O-demethylace formoterolu je katalyzována za pomoci řady isoenzymů cytochromu P450 – CYP2D6, CYP2C19 a CYP2C9. Zdá se, že hlavním místem metabolizace jsou játra. Formoterol v terapeuticky relevantních koncentracích neinhibuje CYP450.

### *Eliminace*

Kumulativní exkrece formoterolu močí se po jednorázovém inhalačním podání zvyšuje z práškového inhalátoru lineárně v rozmezí dávek 12–96 mikrogramů. Průměrně je vyloučeno 8 % podané dávky jako nezměněný formoterol a 25 % jako celkový formoterol. Na základě plazmatické koncentrace měřené po inhalaci jednotlivé dávky 120 mikrogramů 12 zdravým dobrovolníkům byl určen terminální eliminační poločas na 10 hodin. (R,R)- a (S,S)-enantiomery představují kolem 40 % a 60 % nezměněné látky vylučované do moči v daném pořadí. Relativní podíl těchto dvou enantiomerů zůstává ve studovaném rozmezí dávek konstantní a akumulace jednoho enantiomeru nad druhým po opakovaných dávkách nebyla zjištěna.

Po podání perorální dávky (od 40 do 80 mikrogramů) 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 moči (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 samic 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 ve studiích na zvířatech zaznamenáno zvýšené trvání gestace a porodu, což je účinek, který lze přičíst známému tokolytickému působení  $\beta_2$ -sympatomimetik.

Tyto účinky byly zjištěny v případě plazmatických hladin formoterolu u samic nižších, než jsou očekávané hladiny u pacientů, kterým bude podáván beklometason-dipropionát a formoterol.

Studie genotoxicity provedené s kombinací beklometason-dipropionátu/formoterolu neprokázaly mutagenní potenciál 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 norfluran (HFA-134a) nevykazují 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-134a)

bezvodý ethanol

roztok kyseliny chlorovodíkové 1 mol/l

### **6.2. Inkompatibility**

Neuplatňuje se.

### 6.3. Doba použitelnosti

21 měsíců.

### 6.4. Zvláštní opatření pro uchovávání

Samostatné balení se 120 dávkami nebo 180 dávkami:

#### ***Před výdejem pacientovi:***

Uchovávejte v chladničce (2–8 °C) maximálně po dobu 18 měsíců.

#### ***Po vydání pacientovi:***

Uchovávejte při teplotě do 25 °C maximálně po dobu 3 měsíců.

*Dvojitá nebo trojitá balení se 120 dávkami:*

**Před prvním použitím:** Uchovávejte v chladničce (2–8 °C).

**Po prvním použití:** Uchovávejte při teplotě do 25 °C (maximálně po dobu 3 měsíců).

Varování: Nádobka obsahuje roztok pod tlakem.

Nevystavujte teplotám vyšším než 50 °C. Nádobku nepropichujte.

### 6.5. Druh obalu a obsah balení

Roztok k inhalaci je v hliníkové tlakové nádobce uzavřené dávkovacím ventilem. Nádobka je vložena do bílého polypropylenového plastového dávkovače, který je vybaven počítadlem dávek (balení po 120 dávkách) nebo ukazatelem dávek (balení po 180 dávkách) a náustkem opatřeným růžovým plastovým ochranným krytem.

Velikosti balení:

- 1 tlaková nádobka (poskytující 120 dávek) nebo
- 2 tlakové nádobky (z nichž každá poskytuje 120 dávek) nebo
- 3 tlakové nádobky (z nichž každá poskytuje 120 dávek) nebo
- 1 tlaková nádobka (poskytující 180 dávek)

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

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

**Samostatné balení obsahuje jeden dávkovač se 120 dávkami nebo 180 dávkami**

#### ***Informace pro lékárny:***

Uveďte datum výdeje pacientovi na samolepicí štítek na balení a štítek nalepte na inhalátor.

Ujistěte se, že mezi datem výdeje a datem uplynutí doby použitelnosti vytištěným na balení jsou nejméně 3 měsíce.

***Dvojitá nebo trojitá balení obsahující dva nebo tři dávkovače po 120 dávkách***

Pokaždé, když začnete používat nový inhalátor, uveďte datum prvního použití na samolepicí štítek na balení a štítek nalepte na inhalátor.

Inhalátory nepoužívejte po uplynutí 3 měsíců od prvního použití a nikdy je nepoužívejte po uplynutí doby použitelnosti uvedené na krabici a štítku za „EXP“.

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

## **7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Genetic S.p.A.  
Via G. Della Monica 26  
Castel San Giorgio  
84083 Salerno  
Itálie

## **8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO**

14/336/22-C

## **9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE**

Datum první registrace: 18. 3. 2025

## **10. DATUM REVIZE TEXTU**

18. 3. 2025