

## SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

### 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

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

### 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna odměřená dávka (z ventilu) obsahuje:

200 mikrogramů beklometason-dipropionátu a 6 mikrogramů dihydrátu formoterol-fumarátu. To odpovídá podané dávce (vstřiku) 177,7 mikrogramů beklometason-dipropionátu a 5,0 mikrogramů dihydrátu formoterol-fumarátu.

Pomocné látky se známým účinkem:

Tento léčivý přípravek obsahuje 8,9 mg alkoholu (ethanolu) v jedné dávce (z ventilu).

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

Přípravek Vivaire 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, kde léčba inhalačními kortikosteroidy a  $\beta$ 2-mimetiky s rychlým účinkem podle potřeby nedosáhla dostatečné kontroly astmatu, nebo
- pacienti s již adekvátně kontrolovaným astmatem při podávání inhalačního kortikosteroidu a dlouhodobě působícího  $\beta$ 2-mimetika.

Přípravek Vivaire je určen pro dospělé pacienty.

#### 4.2 Dávkování a způsob podání

##### Dávkování

Přípravek Vivaire není určen k počáteční léčbě astmatu. Dávkování složek přípravku Vivaire 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 dávkovacím poměru, je třeba předepsat pacientovi  $\beta$ 2-mimetikum a/nebo inhalační kortikosteroidy v samostatných dávkovačích.

Beklometason-dipropionát v přípravku Vivaire je charakterizován distribucí velmi malých částic, která má za následek silnější účinek než beklometason-dipropionát v dávkovači, který neobsahuje tyto velmi malé částice (100 mikrogramů beklometason-dipropionátu extra jemného v přípravku Vivaire je ekvivalentní 250 mikrogramů beklometason-dipropionátu v přípravcích, které takto malé částice neobsahují). Celková denní dávka beklometason-dipropionátu podávaná v přípravku Vivaire 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 Vivaire: dávka beklometason-dipropionátu musí být nižší a bude třeba ji individuálně přizpůsobit potřebám pacienta.

### **Doporučené dávkování pro dospělé starší 18 let:**

Dva vdechy dvakrát denně.

Maximální denní dávka jsou 4 vdechy.

Přípravek Vivaire 200 mikrogramů/6 mikrogramů se používá pouze jako udržovací léčba. K udržovací a úlevové léčbě se používá přípravek s nižší silou Vivaire 100 mikrogramů/6 mikrogramů.

Pacienty je třeba upozornit, že mají mít stále u sebe rychle působící bronchodilatační přípravek pro potřeby akutního podání.

Pacienta musí pravidelně sledovat lékař a upravovat dávku Vivaire podle jeho stavu tak, aby byla optimální a dávkování lze měnit pouze na doporučení lékaře. Dávku je třeba titrovat tak, aby byla co nejnižší a zároveň byla dostatečně účinná na kontrolu příznaků. V okamžiku, kdy je dlouhodobě účinná nejnižší doporučená dávka, mělo by se zkusit, zda je možné léčit pouze samotným inhalačním kortikosteroidem. Přípravek Vivaire 200 mikrogramů/6 mikrogramů nemá být používán jako „step down“ léčba. K tomu je k dispozici ve stejném inhalátoru přípravek s nižší silou beklometason-dipropionátu (Vivaire 100 mikrogramů/6 mikrogramů).

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

### ***Pediatrická populace***

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

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

### **Zvláštní skupiny pacientů**

#### ***Starší pacienti***

U starších pacientů není třeba upravovat dávkování.

#### ***Pacienti s poruchou funkce jater a ledvin***

Pro podávání fixní kombinace beklometason-dipropionát/formoterol pacientům s poruchou funkce jater nebo ledvin není dostatek informací (viz bod 5.2).

### **Způsob podání**

Přípravek Vivaire je určen k inhalačnímu podání.

K zajištění správného podání léčivého přípravku 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 nutno upozornit, aby si pečlivě přečetl příbalovou informaci a dodržoval podrobné pokyny v ní uvedené.

Inhalátor přípravku Vivaire je opatřen ukazatelem dávky na přední straně dávkovače, který ukazuje, kolik dávek ještě zbývá. Pokaždé, když pacient stiskne nádobku u přípravku Vivaire s počátečními 120 dávkami, uvolní se jedna dávka a ukazatel dávky ji vždy odečte, ale zbývajících počet dávek se v okénku ukazatele dávky mění v intervalu po 20 (např. 120, 100, 80 atd.). Ukazatel dávek také při každém stisknutí cvakne, čímž poskytuje zvukovou odezvu signalizující správnou funkci ukazatele dávek. Když zbývá 20 aktivací, na ukazateli dávek se na napůl červeném a napůl bílém pozadí zobrazí

číslo 20, což znamená, že nádobka se blíží ke konci své použitelnosti. Po využití 120 dávek se na ukazateli dávek zobrazí číslo 0 na červeném pozadí. Ukazatel dávek se zastaví na „0“ a přestane cvakat.

Je třeba upozornit pacienty, aby zabránili pádu inhalátoru, pád může způsobit, že ukazatel dávky odečte dávky.

#### *Testování inhalátoru*

Před prvním použitím je třeba, aby pacient ověřil jeho správné fungování tím, že uvolní tři dávky do vzduchu a pokud nebyl inhalátor používán 14 dní nebo déle, uvolní jednu inhalační dávku do vzduchu.

Po prvním vyzkoušení inhalátoru má ukazatel dávky ukazovat 120.

Jestliže byl inhalátor vystaven velkému chladu, má ho pacient před použitím zahřát v rukou po dobu několika minut. Nikdy ho nezahřívejte jiným způsobem.

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

#### *Použití inhalátoru:*

1. Pacient má sejmut ochranný kryt z náustku a zkontrolovat, zda je náustek čistý a bez prachu a nečistot nebo jakýchkoli jiných cizích předmětů.
2. Pacient má vydechnout co nejpomaleji a co nejvíce je možné.
3. Pacient má držet tlakovou nádobku svisle dnem vzhůru, vložit do úst náustek a pevně ho sevřít mezi rty. Náustek nekousat.
4. Současně se má pacient pomalu a hluboce nadechnout ústy, poté, co se začne nadechovat, má zmáčknout horní část aplikátoru, aby uvolnil jednu dávku.
5. Pacient má zadržet co nejdéle dech, a nakonec vyndat inhalátor z úst a pomalu vydechnout. Nevydechovat do inhalátoru.

Pro další inhalaci má pacient držet inhalátor ve svislé poloze a vyčkat asi 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 ukazatel dávky.

Pacienty je třeba poučit, aby si pořídili nový inhalátor, když ukazatel dávky zobrazuje číslo 20 na napůl červeném a napůl bílém pozadí, protože se blíží konec jeho použitelnosti. Pokud ukazatel dávky ukazuje 0 na červeném pozadí, musí přestat inhalátor používat, protože v přípravku již není dostatečné množství k uvolnění plné dávky, a začít používat nový inhalátor.

Pokud je po inhalaci vidět mlžný plyn vycházející z inhalátoru nebo ze stran 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 bod 4.4.).

Nádobka obsahuje stlačený roztok. Pacienti musí být poučeni, že nemají přípravek vystavovat

teplotám vyšším než 50 °C a nepropichovat nádobku.

### *Čištění*

Pacient má 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 suchým hadříkem. **Tlaková nádobka se nemá vyjímat z dávkovače a náustek se nemá čistit vodou ani jinými tekutinami.**

Pacienti, pro něž je obtížné synchronizovat uvolnění dávky a vdechnutí, mohou užít nástavec AeroChamber Plus. Pacienti mají poučení lékařem, lékárníkem nebo zdravotní sestrou, jak správně používat a starat se o inhalátor a nástavec a má se také zkontrolovat jejich technika 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 jednou pomalu a hluboce nadechne přes nástavec bez jakékoli prodlevy mezi uvolněním dávky a inhalací.

### **4.3 Kontraindikace**

Hypersenzitivita 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 AV blokem 3. stupně, s tachyarytmiemi, idiopatickou subvalvulární stenózou aorty, hypertrofickou obstruktivní kardiomyopatií, ischemickou chorobou srdeční, závažným srdečním selháním, závažnou arteriální hypertenzí a aneurysmatem je třeba přípravek Vivaire používat s opatrností (může zahrnovat monitorování).

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

Opatrnost je také nutná, pokud užívají Vivaire pacienti, kteří trpí tyreotoxikózou, diabetem mellitem, feochromocytomem a neléčenou hypokalemií.

Při léčbě  $\beta_2$ -agonisty 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 dávek „záchranných“ bronchodilátorů. 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 Vivaire ukončila nejméně 12 hodin před začátkem anestézie, protože je zde riziko srdečních arytmíí.

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

Doporučuje se, aby léčba přípravkem Vivaire 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 urgentně léčen. V případě podezření na infekci, je třeba zvážit zvýšení

dávek kortikosteroidů, inhalačních nebo perorálních, nebo léčbu antibiotiky.

Léčbu přípravkem Vivaire není možné začít v průběhu exacerbace onemocnění nebo pokud dojde ke značnému nebo náhlému zhoršení astmatu. V průběhu léčby přípravkem Vivaire může dojít k závažným nežádoucím účinkům a exacerbaci astmatu. Pokud po počátečním podávání přípravku Vivaire 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 vyskytnout paradoxní bronchospasmus s okamžitým zvýšením sípání a zhoršením dušnosti po aplikaci dávky. To je třeba okamžitě léčit bronchodilátory s rychlým účinkem. Léčba přípravkem Vivaire se má ihned přerušit, pacient vyšetřit a začít s alternativní léčbou.

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

Pacientům je třeba doporučit, aby měli vždy k dispozici svůj rychle účinkující bronchodilátátor k léčbě akutních záchvatů astmatu.

Pacientům je nutné připomenout, aby užívali přípravek Vivaire denně dle předpisů, i když se u nich akutně příznaky neobjevují.

Jestliže jsou příznaky astmatu pod kontrolou, je třeba zvážit postupné snižování dávky přípravku Vivaire. Při snižování dávky je důležité pravidelně hodnotit léčbu pacienta. Vivaire by měl být užíván v nejnižší účinné dávce (k dispozici je přípravek s nižší silou – Vivaire 100 mikrogramů /6 mikrogramů) (viz bod 4.2).

Při léčbě každým inhalačním kortikosteroidem se mohou objevit celkové 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, potlačení funkce 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 bod 5.2) ukázala, že použití beklometason-dipropionátu/formoterolu 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 se dostává do systémové cirkulace z plic; protože se však totální expozice beklometason-dipropionátu a jeho aktivního metabolitu nemění, není zvýšené riziko systémových účinků při použití přípravku Vivaire s uvedeným nástavcem.

Dlouhodobé léčení u pacientů vysokými dávkami inhalačních kortikosteroidů může vést ke snížení funkce 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 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, nauzeu, zvracení, hypotenzi, sníženou hladinu vědomí, hypoglykémii a křeče. V období stresu a plánovaného operačního výkonu je třeba případně zvýšit dávku systémově podaných kortikosteroidů.

Při převodu pacienta na léčbu přípravkem Vivaire je třeba zvýšené opatrnosti, zvláště pokud je možné předpokládat, že funkce nadledvin je narušena vzhledem k předchozímu systémovému užívání kortikoidů.

Pacienti, kteří jsou převáděni z perorální léčby na inhalační léčbu kortikosteroidy, 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 a situacích, kdy se očekává stres, je třeba brát v úvahu možnost částečného zhoršení a v těchto případech je třeba zahájit odpovídající léčbu kortikosteroidy. Rozsah poškození nadledvin může vyžadovat radu specialisty před plánovanými výkony.

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.

Vivaire obsahuje 9 mg alkoholu (ethanolu) v jedné dávce (jeden vstřík 73,8 mg). Množství v dávce 73,8 mg tohoto léku odpovídá méně než 221 mg (0,28 ml) piva nebo 74 mg (0,09 ml) vína. Takto malé množství alkoholu v tomto léku nemá žádné znatelné účinky.

#### 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

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

Naopak současné užívání jiných beta adrenergních léčivých přípravků může mít aditivní účinek, a proto je třeba být opatrný, 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 nežádoucí účinky  $\beta_2$ -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  $\beta_2$ -agonistů (viz kapitolu 4.4.). U pacientů, kteří jsou léčení digitálisovými glykosidy může hypokalemie zvýšit citlivost vůči arytmiím.

Přípravek Vivaire 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**

##### Těhotenství

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

Neexistují žádné relevantní klinické údaje o použití Vivaire 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). 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 Vivaire se v průběhu těhotenství smí použít pouze v případě, že očekávaný přínos léčby převyší možná rizika.

##### Kojení

Neexistují žádné relevantní klinické údaje o použití Vivaire během kojení u lidí.

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 formoterol u lidí přechází do mateřského mléka., byl však v období laktace zjištěn v mléce zvířat.

O podávání Vivaire kojícím ženám by se mělo uvažovat pouze v případě, že očekávaný přínos převáží 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 Vivaire.

##### Fertilita

Údaje pro člověka nejsou dostupné. Studie na potkaních 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 Vivaire pravděpodobně nemá žádný vliv na schopnost řídit a obsluhovat stroje.

#### **4.8 Nežádoucí účinky**

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

Nežádoucí účinky spojené s beklometason-dipropionátem a formoterolem podávaných ve fixní kombinaci nebo jako samostatné látky jsou uvedeny níže, jsou seřazeny podle typu onemocnění.

Frekvence nežádoucích účinků je definována takto:

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

až < 1/1000), 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 výskytu</b>
Infekce a infestace	Pharyngitis, orální kandidóza	časté
	Chřipka, kvasinkové infekce ústní dutiny, orofaryngeální kandidóza, ezofageální kandidóza, vulvovaginální kandidóza, gastroenteritis, sinusitida, rhinitida, pneumonie*	méně časté
Poruchy krve a lymfatického systému	Granulocytopenie	méně časté
	Trombocytopenie	velmi vzácné
Poruchy imunitního systému	Alergická dermatitida	méně časté
	Hypersenzitivní reakce, včetně edému rtů, tváře, očí, faryngu	velmi vzácné
Endokrinní poruchy	Adrenální suprese	velmi vzácné
Poruchy metabolismu a výživy	Hypokalemie, hyperglykemie	méně časté
Psychiatrické poruchy	Neklid	méně časté
	Psychomotorická hyperaktivita, poruchy spánku, úzkost, deprese, agrese, změny chování (především u dětí)	není známo
Poruchy nervového systému	Bolest hlavy	časté
	Třes, 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 QTc 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, astmatický záchvat, faryngeální erytém	méně časté
	Paradoxní bronchospasmus	vzácné
	Dyspnoe, exacerbace astmatu	velmi vzácné
Gastrointestinální poruchy	Průjem, sucho v ústech, dyspepsie, dysfagie, palčivý pocit na rtech, nausea, dysgeusie	méně časté
Poruchy kůže a podkožní tkáně	Pruritus, vyrážka, hyperhidróza, kopřivka	méně časté
	Angioedém	vzácné
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně	Svalové křeče, myalgie	méně časté
	Retardace růstu u dětí a dospívajících	velmi vzácné
Poruchy ledvin a močových cest	Nephritis	vzácné



<b>Třídy orgánových systémů</b>	<b>Nežádoucí účinek</b>	<b>Frekvence výskytu</b>
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Periferní edém	velmi vzácné
Vyšetření	Zvýšení C-reaktivního proteinu, zvýšení počtu krevních destiček, zvýšení volných mastných kyselin, zvýšení krevního inzulínu, zvýšení ketonů v krvi, snížení hladiny kortizolu v krvi*	méně časté
	Zvýšení krevního tlaku	méně časté
	Snížení krevního tlaku	vzácné
	Snížení kostní hustoty	velmi vzácné

\*Jeden nezávažný případ pneumonie byl hlášen jedním pacientem léčeným beklometason-dipropionátem/formoterolem 100/6 mikrogramů v pilotní klinické studii u pacientů s CHOPN. Další nežádoucí účinky pozorované u beklometason-dipropionátu/formoterolu 100/6 mikrogramů v klinických studiích s CHOPN byly: snížení krevního kortizolu a fibrilace síní.

Tak jako při jiné inhalační léčbě se může vyskytnout paradoxní bronchospasmus (viz bod 4.4).

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

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

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

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

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

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

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky 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 opakovaných dávek beklometason-dipropionátu/formoterolu 100/6 mikrogramů (celkově 1200 mikrogramů beklometason-dipropionátu a 72 mikrogramů formoterolu). Toto dávkování nevedlo k takovým účinkům, které by měly vliv na životní funkce a nevedlo k žádným závažným nežádoucím účinkům.

Vysoké dávky formoterolu mohou vést k účinkům typickým pro  $\beta_2$ -sympatomimetika: nauzea, zvracení, bolesti hlavy, třes, ospalost, palpitace, 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 vyvolat bronchospasmus. Je třeba monitorovat sérovou hladinu draslíku.

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

Chronické předávkování inhalačním beklometason-dipropionátem: riziko suprese nadledvin (viz bod 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 k terapii onemocnění spojených s obstrukcí dýchacích cest; Sympatomimetika inhalační; Sympatomimetika v kombinaci s kortikosteroidy nebo jinými léčivy, s výjimkou anticholinergik.

ATC kód: R03AK08

#### Mechanismus účinku a farmakodynamické účinky

Přípravek Vivaire obsahuje beklometason-dipropionát a formoterol. Tyto látky mají rozdílné mechanismy účinku. Stejně jako u jiných kombinací inhalačních kortikosteroidů a  $\beta_2$ -agonistů 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.

#### Klinická účinnost a bezpečnost fixní kombinace beklometason-dipropionátu/formoterolu

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

Ve studii, která trvala 24 týdnů, byl účinek beklometason-dipropionátu/formoterolu 100 mikrogramů/6 mikrogramů HFC přinejmenším stejný jako podání formoterolu a beklometason-dipropionátu samostatně a měl lepší účinky než beklometason-dipropionát samotný.

Účinnost beklometason-dipropionátu/formoterolu 200 mikrogramů/6 mikrogramů HFC, 2 dávky dvakrát denně, byla hodnocena ve 12týdenní pivotní studii srovnávající účinek na plicní funkce v porovnání s léčbou s monoterapií beklometason-dipropionátem u pacientů s astmatem, kteří nebyli dostatečně kontrolováni předchozí léčbou (vysoká dávka ICS nebo střední dávka kombinace ICS + LABA). Studie prokázala superioritu přípravku beklometason-dipropionát/formoterol 200

mikrogramů/6 mikrogramů HFC ve srovnání s BDP HFC, pokud jde o změny od výchozího stavu v průměru ranní PEF před dávkou (upravený průměrný rozdíl 18,53 l). Ve 24 týdnů trvající pivoční studii byl bezpečnostní profil beklometason-dipropionátu/formoterolu 200 mikrogramů/6 mikrogramů HFC, 2 dávky dvakrát denně srovnatelný se schválenou kombinací s fixní dávkou (flutikason/salmeterol 500/50, 1 dávka dvakrát denně). Po 6 měsících léčby nebyl pozorován žádný klinicky významný vliv beklometason-dipropionátu/formoterolu 200 mikrogramů/6 mikrogramů HFC na osu HPA. Studie ukázala, že jak beklometason-dipropionát/formoterol 200 mikrogramů/6 mikrogramů, tak schválená kombinace s fixní dávkou nebyly superiorní k non-extrafine monoterapii beklometason-dipropionátem (2 000 mikrogramů/den) na změnu ranní FEV1 před dávkou a procentuální podíl celých dnů bez příznaků astmatu.

## 5.2 Farmakokinetické vlastnosti

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

Ve farmakokinetických studiích provedených na zdravých dobrovolnících léčených jednou dávkou fixní kombinace beklometason-dipropionátu/formoterolu (4 odměřené dávky po 100/6 mikrogramech) nebo jednou dávkou beklometason-dipropionátu CFC (4 odměřené dávky po 250 mikrogramech) a formoterolu HFC (4 odměřené dávky po 6 mikrogramech), byla plocha pod křivkou (AUC) hlavního metabolitu beklometason-dipropionátu (beklometason-17-monopropionátu (B-17-MP)) a jeho maximální plazmatické koncentrace o 35 % resp. 19 % nižší ve fixní kombinaci 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 podání obou látek samostatně a systémová expozice byla mírně vyšší po podání fixní kombinace než po podání obou látek samostatně.

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

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

V jiné farmakokinetické studii prováděné se zdravými dobrovolníky bez bloády aktivním uhlím bylo prokázáno, že systémová expozice beklometason-17-monopropionátu u beklometason-dipropionátu/formoterolu 200 mikrogramů/6 mikrogramů je dávkově proporcionální vzhledem k síle 100 mikrogramů/6 mikrogramů (průměrný poměr mezi systémovou biologickou dostupností síly 200 mikrogramů/6 mikrogramů v porovnání se silou 100 mikrogramů/6 mikrogramů rovnající se 89,2 (90% interval spolehlivosti: 79,8; 99,7)). Celková systémová expozice formoterol-fumarátu zůstala nezměněna; (průměrný poměr mezi systémovou biologickou dostupností síly 200 mikrogramů/6 mikrogramů a síly 100 mikrogramů/6 mikrogramů je roven 102,2 (90% interval spolehlivosti: 90,4; 115,5)).

Použití nástavce AeroChamber Plus a beklometason dipropionátu/formoterolu 200 mikrogramů/6 mikrogramů u zdravých dobrovolníků zvyšuje dostupnost aktivního metabolitu beklometason-dipropionátu – beklometason-17-monopropionátu o 25 %, formoterolu o 32 %. Zatímco celková systémová expozice byla mírně snížena pro beklometason-17-monopropionát (o 17 %) a formoterol (o 17 %) a zvýšená pro nezměněný beklometason-dipropionát (o 54 %).

## **Beklometason-dipropionát**

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

### Absorpce, distribuce a biotransformace

Inhalačně podaný beklometason-dipropionát se rychle absorbuje 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 spolykané 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 cesta eliminace 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 poškozením 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 % – 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-demetylace na fenolovou 2-hydroxylovou skupinu s následnou konjugací. Formoterol je katalyzován 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 moče 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 moče (hlavně jako metabolity) a zbytek je vylučován stolicí. Renální clearance formoterolu je 150 ml/min.

### Zvláštní populace

#### *Pacienti s poruchou funkce jater/pacienti s poruchou funkce 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 patrných u psů. Po podání kombinace nebylo pozorováno zvýšení toxicity ani žádné další neočekávané účinky.

Reprodukční toxicita u potkanů ukázala efekt závislý na dávce. Podání kombinace látek bylo spojeno se sníženou fertilitou u samic a embryonální toxicitou. Je známo, že vysoké dávky kortikoidů březím samicím způsobují abnormality vývoje plodu včetně rozštěpu patra a retardaci intrauterinního vývoje a je pravděpodobné, že účinky pozorované s kombinací beklometason-dipropionát/formoterol jsou způsobeny beklometason-dipropionátem. Tyto účinky byly pozorovány pouze pokud byly vysoké hladiny aktivního metabolitu beklometason-17-monopropionátu (200krát vyšší, než jsou očekávané hladiny v plazmě u lidských pacientů). Kromě toho bylo zaznamenáno u zvířat zvýšené trvání gestace a porodu, což je účinek, který lze přičíst známému tokolytickému působení  $\beta$ 2-sympatomimetik.

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

Studie genotoxicity provedené s kombinací beklometason-dipropionátu a 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 provedená s bezfreonovým HFC-134a propelentem 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**

ethanol  
voda pro injekci  
kyselina maleinová  
norfluran (HFC-134a)

### **6.2 Inkompatibility**

Neuplatňuje se.

### **6.3 Doba použitelnosti**

21 měsíců.  
Doba použitelnosti před prvním otevřením: 18 měsíců  
Doba použitelnosti po prvním otevření: 3 měsíce

### **6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání**

Před výdejem pacientovi:

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

Po výdeji:

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

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

### **6.5 Druh obalu a obsah balení**

Přípravek Vivaire je stlačený roztok v hliníkové nádobce ošetřené fluorokarbonovou polymerací (FCP) uzavřené dávkovacím ventilem. Nádobka je vložena do bílého plastového dávkovače se zeleným protiprachovým uzávěrem. Dávkovač je vybaven integrovaným ukazatelem dávky, který přesně počítá každé stisknutí a zobrazuje každé 20. stisknutí.

Velikost balení:

Jedna tlaková nádobka, která poskytuje 120 dávek ekvivalentních 9,3 g inhalačního roztoku.

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

Pro lékárníky:

Na balení uveďte datum vydání pacientovi.

Ujistěte se, že doba mezi datem výdeje a datem expirace vytištěným na obalu je alespoň 3 měsíce.

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

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

Zentiva, k. s., U Kabelovny 130, 102 37 Praha 10, Česká republika

**8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA**

14/120/23-C

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

Datum první registrace: 10. 9. 2024

**10. DATUM REVIZE TEXTU**

13. 3. 2025