

## SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

### 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Vivaire 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 (vstříku) 84,6 mikrogramů beklometason-dipropionátu a 5,0 mikrogramů dihydrátu formoterol-fumarátu.

Pomocné látky se známým účinkem:

Tento léčivý přípravek obsahuje 6,9 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.

Bezbarvý až nažloutlý roztok.

### 4. KLINICKÉ ÚDAJE

#### 4.1 Terapeutické indikace

##### Astma

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.

##### CHOPN

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

#### 4.2 Dávkování a způsob podání

##### Dávkování

##### **ASTMA**

Přípravek Vivaire není určen k počáteční léčbě astmatu. Dávkování léčivých látek 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 dávkovacích.

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.

Existují dva léčebné přístupy:

- A. Udržovací léčba: Vivaire se užívá jako pravidelná léčba se samostatným rychle účinkujícím bronchodilatátorem, používaným dle aktuálních potřeb.
- B. Udržovací léčba a úlevová léčba: Vivaire se užívá jako pravidelná udržovací léčba a úlevová léčba dle potřeby na příznaky astmatu.

#### A. Udržovací léčba

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

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

Jeden nebo dva vdechy dvakrát denně.  
Maximální denní dávka jsou 4 vdechy.

#### B. Udržovací a úlevová léčba

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

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

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

U pacientů často užívajících vysoký počet vdechů přípravku Vivaire podle potřeby je nutné pečlivě sledování nežádoucích účinků souvisejících s dávkou.

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

Doporučená udržovací dávka je 1 vdech dvakrát denně (jeden vdech ráno a jeden vdech večer). Při zhoršení by měl pacient inhalovat další 1 dávku dle potřeby. Pokud symptomy přetrvávají i po několika minutách po podání, je třeba inhalovat další dávku.

Maximálně lze inhalovat 8 dávek denně.

Pacienti, kteří užívají přípravek jako úlevový lék v průběhu dne často, by měli být poučeni, že v tomto

případě je nutné, aby vyhledali ošetřujícího lékaře. Lékař by měl zhodnotit stávající léčbu astmatu a znovu nastavit udržovací léčbu.

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

Bezpečnost a účinnost přípravku Vivaire u dětí a dospívajících do 18 let nebyla stanovena. Dostupná data o používání fixní kombinace beklometason-dipropionátu a formoterolu 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, nelze však učinit žádné doporučení ohledně dávkování.

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 upravit tak, aby byla co nejnižší a zároveň byla dostatečně účinná. V okamžiku, kdy je účinná nejnižší možná dávka, mělo by se zkusit, zda je možné léčit pouze samotným kortikosteroidem.

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

## **CHOPN**

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

Dvě inhalace dvakrát denně.

#### Zvláštní skupiny pacientů

U starších pacientů není třeba upravovat dávkování.

Pro podávání fixní kombinace beklometason-dipropionátu a formoterolu pacientům se sníženou funkcí jater nebo ledvin není dostatek informací (viz bod 5.2).

#### Způsob podání

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 zbývající počet dávek se v okénku ukazatele dávky mění v intervalu po 20 (např. 120, 100, 80 atd.). 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 déle než 14 dní, uvolní jednu inhalační dávku do vzduchu. Po prvním vyzkoušení inhalátoru má ukazatel dávky ukazovat 120.

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

Použití inhalátoru:

1. Pacient má sejmout 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 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. Pokud ukazatel dávky ukazuje 0, musí přestat inhalátor používat, protože v přípravku již není dostatečné množství k uvolnění plné dávky.

Pokud je po inhalaci vidět mlžný plyn vycházející z inhalátoru nebo 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.).

### *Čištění*

Pacient by měl být upozorněn, že si má pozorně v příbalové informaci přečíst instrukci, jak správně inhalátor čistit. Při pravidelném čištění inhalátoru má pacient odstranit kryt z náustku a otřít vnitřní a vnější část náustku suchým hadříkem. Tlaková nádobka se nemá vyjmát 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 (zrychlený a/nebo nepravidelný srdeční rytmus), idiopatickou subvalvulární stenózou aorty, hypertrofickou obstruktivní

kardiomyopatií, vážnými srdečními onemocněními, zvláště akutním infarktem myokardu, ischemickou chorobou srdeční, městnavou srdeční nedostatečností, okluzivním vaskulárním onemocněním, zvláště aterosklerózou, 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“ bronchodilatátorů. 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 arytmií.

Přípravek Vivaire je třeba podávat 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 nebo CHOPN 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. Po aplikaci přípravku Vivaire se může vyskytnout paradoxní bronchospasmus s okamžitým zvýšením sípání a zhoršením dušnosti po aplikaci dávky. To je třeba okamžitě léčit bronchodilatátory 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 bronchodilatátor k léčbě akutních záchvatů astmatu, a to buď přípravek Vivaire (pacienti používající přípravek Vivaire jako udržovací a úlevovou léčbu), nebo samostatný rychle účinkující bronchodilatátor (pacienti používající přípravek Vivaire pouze jako udržovací léčbu).

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

je vhodné zvážit použití samostatného rychle účinkujícího bronchodilatátoru.

Jestliže jsou příznaky astmatu pod kontrolou, je třeba zvážit postupné snižování dávky přípravku Vivaire. Při snižování dávky je důležité pravidelně hodnotit léčbu pacienta. Vivaire by měl být užíván v nejnižší účinné dávce (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 snižována na minimální, ještě však účinnou dávku.

Farmakokinetická data s jednou dávkou (viz bod 5.2) ukázala, že použití fixní kombinace beklometason-dipropionátu a 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 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, hypoglykemii 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.

#### Pneumonie u pacientů s CHOPN

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

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

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

Vivaire obsahuje 7 mg alkoholu (ethanolu) v jedné dávce (58,14 mg). Množství v dávce 58,14 mg tohoto léku odpovídá méně než 174 mg (0,22 ml) piva nebo 58 mg (0,07 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

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

Naopak současné užívání jiných beta adrenergických léčivých přípravků může mít aditivní účinek, a proto je třeba být opatrný, pokud jsou současně s formoterolem předepsány teofylin nebo jiné beta adrenergické 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

S propelentem HFA-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 HFA-134a.

### 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).

### Těhotenství

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 převyšuje 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.

## 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, pneumonie* (u pacientů s CHOPN)	časté
	Chřipka, kvasinkové infekce ústní dutiny, orofaryngeální kandidóza, ezofageální kandidóza, vulvovaginální kandidóza, gastroenteritis, sinusitida, rhinitida	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	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

Třídy orgánových systémů	Nežádoucí účinek	Frekvence výskytu
Poruchy ledvin a močových cest	Nephritis	vzácné
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, snížení krevního tlaku	vzácné
	Snížení kostní denzity	velmi vzácné

\*Jeden nezávažný případ pneumonie byl hlášen jedním pacientem léčeným fixní kombinací beklometason-dipropionátu a formoterolu v pivotní klinické studii u pacientů s CHOPN. Další nežádoucí účinky pozorované u fixní kombinace beklometason-dipropionátu a formoterolu 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 denzity 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.

Ve 12týdenní studii u dospívajících pacientů s astmatem se bezpečnostní profil beklometason-dipropionátu a formoterol-fumarátu nelišil od bezpečnostního profilu samotného beklometason-dipropionátu.

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

Stejná pediatrická formulace beklometason-dipropionátu a formoterol-fumarátu 50 mikrogramů / 6 mikrogramů podaná astmatickým dětem ve věku 5–11 let po dobu 2 týdnů však neprokázala non-inferioritu vůči volné kombinaci obchodovaných monokomponent formoterolu a beklometason-

dipropionátu, pokud jde o nižší rychlost růstu dolních končetin.

#### Hlášení podezření na nežádoucí účinky

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

Vysoké dávky formoterolu mohou vést k 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 symptomatická 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 léčivými, 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.

## ASTMA

### Klinická účinnost udržovací léčby fixní kombinací beklometason-dipropionátu a formoterolu

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

Ve studii, která trvala 24 týdnů, byl účinek fixní kombinace beklometason-dipropionátu a formoterolu přinejmenším stejný jako podání formoterolu a beklometason-dipropionátu samostatně a měl lepší účinky než beklometason-dipropionát samotný.

### Klinická účinnost udržovací a úlevové léčby fixní kombinací beklometason-dipropionátu a formoterolu

Ve 48týdenní studii s paralelními skupinami na 1 701 pacientech s astmatem se u dospělých pacientů s nekontrolovaným astmatem střední až vysoké intenzity srovnávala účinnost fixní kombinace beklometason-dipropionátu a formoterolu v udržovací (1 vdech dvakrát denně) a úlevové léčbě (až 8 vdechů denně) s fixní kombinací beklometason-dipropionátu a formoterolu podávané jako udržovací léčba (1 vdech dvakrát denně) se salbutamolem dle potřeby. Výsledky prokazují, že fixní kombinace beklometason-dipropionátu a formoterolu používaná jako udržovací a úlevová léčba významně prodloužila 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 fixní kombinací beklometason-dipropionátu a formoterolu dosáhli klinicky významného zlepšení kontroly astmatu. Průměrný počet inhalací úlevové medikace denně a poměr pacientů používajících úlevovou medikaci se v obou skupinách snížil podobně.

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

V jiné klinické studii vedla jedna dávka fixní kombinace beklometason-dipropionátu a formoterolu 100/6 mikrogramů u astmatických pacientů k rychlé bronchodilataci a rychlé úlevě od příznaků dušnosti podobně jako při použití salbutamolu 200 mikrogramů/dávka, když se k vyvolání bronchokostriky použije metacholinová provokace.

### *Pediatriká populace*

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

Bronchodilatační účinek jednorázové dávky beklometason-dipropionátu a formoterol-fumarátu pediatrické testovací formulace beklometason-dipropionátu a formoterol-fumarátu 50 mikrogramů/ 6 mikrogramů v jedné inhalaci, podávané s AeroChamber Plus astmatickým dětem ve věku 5 až 11 let, byl hodnocen ve srovnání s volnou kombinací obchodovaného beklometason-dipropionátu a

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

#### CHOPN

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

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

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

## 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 a formoterolu (4 odměřené dávky po 100/6 mikrogramech) nebo jedna dávka beklometason-dipropionátu CFC (4 odměřené dávky obsahující 250 mikrogramů) a formoterolu HFA (4 odměřené dávky obsahující 6 mikrogramů), byly AUC hlavního metabolitu beklometason-17-monopropionátu (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 dočasné kombinace a systémová expozice byla mírně vyšší po podání fixní kombinace než po podání dočasné kombinace.

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

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

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

#### Pediatrická populace

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

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

Při použití 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  $C_{max}$  168,41, 90% CI 138,2; 205,2). Klinický význam těchto rozdílů v případě chronického použití není znám.

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

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

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

beklometason-dipropionát a formoterol-fumarát 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 plícemi: 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 spolýkané 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 střední.

### 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, plících 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-demethylace 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

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 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 případě plazmatických hladin formoterolu u samic nižších, než jsou očekávané hladiny u pacientů, kterým bude podávána fixní kombinace beklometason-dipropionátu a formoterolu.

Studie genotoxicity provedené s kombinací beklometason-dipropionátu a formoterolu neprokázaly mutagenní potenciál 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 HFA-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**

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

### **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 uchování**

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 je v tlakové hliníkové nádobce ošetřené fluorokarbonovou polymerací (FCP) uzavřené dávkovacím ventilem. Nádobka je vložena do bílého plastového dávkovače s růžovým 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.

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

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

## **8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA**

14/421/20-C

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

Datum první registrace: 8. 11. 2022

## **10. DATUM REVIZE TEXTU**

28. 7. 2023