

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

BIBECFO 200 mikrogramov/6 mikrogramov/dávka inhalačný roztok v tlakovom obale

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá odmeraná dávka (dávka z inhalátora) obsahuje:

200 mikrogramov beklometazón-dipropionátu a 6 mikrogramov dihydrát formoterólium-fumarátu. Toto množstvo zodpovedá podanej dávke (dávka, ktorá vyjde z náustka) 169,2 mikrogramom beklometazón-dipropionátu a 5,0 mikrogramom dihydrát formoterólium-fumarátu.

Pomocná látka so známym účinkom

Tento liek obsahuje 9 mg alkoholu (etanol) v jednej dávke (z inhalátora)

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Inhalačný roztok v tlakovom obale.

Bezfarebný až žltkastý roztok.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

BIBECFO je indikované na pravidelnú liečbu astmy, keď je vhodné použitie kombinovanej liečby (inhalačným kortikosteroidom a beta₂-agonistom s dlhodobým účinkom):

- u pacientov, u ktorých sa liečbou inhalačnými kortikosteroidmi a „podľa potreby“ inhalačnými beta₂-agonistami s krátkodobým účinkom nedosiahla adekvátna kontrola astmy alebo

- u pacientov, u ktorých sa súbežnou liečbou inhalačnými kortikosteroidmi a beta₂-agonistami s dlhodobým účinkom už dosiahla adekvátna kontrola astmy.

BIBECFO je indikované dospelým.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

BIBECFO nie je určené na iniciálne zvládnutie astmy. Dávkovanie lieku BIBECFO je individuálne a má byť upravené podľa závažnosti ochorenia. To sa má zväžiť nielen na začiatku kombinovanej liečby, ale taktiež pri každej úprave dávky. Ak si jednotlivý pacient vyžaduje inú kombináciu dávok ako je dostupná v inhalátore, majú sa predpísať požadované dávky beta₂-agonistov a/alebo kortikosteroidov v samostatných inhalátoroch.

Beklometazón-dipropionát v lieku BIBECFO sa vyznačuje distribúciou extra jemných častíc, ktorá má za následok silnejší účinok ako formulácie beklometazón-dipropionátu s distribúciou bežných častíc (100 mikrogramov beklometazón-dipropionátu „extrafine“ v lieku BIBECFO 200 zodpovedá 250

mikrogramom beklometazón-dipropionátu bežnej formulácie). Preto celková denná dávka beklometazón-dipropionátu podávaná v lieku BIBECFO musí byť nižšia ako celková denná dávka beklometazón-dipropionátu podávaného v bežnej formulácii.

To sa má vziať do úvahy pri prechode pacienta z liečby beklometazón-dipropionátom bežnej formulácie na BIBECFO; dávka beklometazón-dipropionátu sa musí znížiť a upraviť podľa individuálnych potrieb pacientov.

Odporúčané dávkovanie pre dospelých vo veku 18 rokov a viac:

Dve inhalácie dvakrát denne.

Maximálna denná dávka sú 4 inhalácie.

BIBECFO 200 mikrogramov/6 mikrogramov/dávka sa má používať iba ako udržiavacia liečba. Nižšia sila (beklometazón-dipropionát/formoterol 100/6 mikrogramov) je k dispozícii na udržiavaciu a úľavovú liečbu.

Pacienti majú byť upozornení, aby mali svoj samostatný rýchlo pôsobiaci bronchodilatátor ako záchrannú liečbu stále so sebou.

Lekár musí pacientov pravidelne kontrolovať, či dávkovanie BIBECFO zostáva optimálne a môže sa upraviť iba na jeho odporúčanie. Dávka sa má titrovať na najnižšiu dávku, pri ktorej sa zachová účinná kontrola príznakov. Ak je kontrola príznakov udržiavaná pri najnižšej odporúčanej dávke, potom nasledovný krok môže zahŕňať test na použitie samotného inhalačného kortikosteroidu. BIBECFO 200 mikrogramov/6 mikrogramov/dávka **sa nemá používať na znižovanie dávky**, na znižovanie dávky je však dostupná nižšia sila beklometazón-dipropionátu v takom istom inhalátore (beklometazón-dipropionát/formoterol 100/6 mikrogramov).

Pacienti sa majú upozorniť na to, aby používali BIBECFO každý deň, aj v prípade, že sú bez príznakov.

Odporúčané dávkovanie pre deti a dospievajúcich mladších ako 18 rokov:

BIBECFO 200 mikrogramov/6 mikrogramov/dávka sa nemá používať u detí a dospievajúcich mladších ako 18 rokov.

Osobitné skupiny pacientov:

Nie je potrebná žiadna úprava dávkovania u starších pacientov. Nie sú k dispozícii žiadne údaje o použití beklometazón-dipropionátu/formoterolu u pacientov s poruchou funkcie pečene alebo obličiek (pozri časť 5.2).

Spôsob podávania

BIBECFO je na inhalačné použitie.

Lekár alebo iný zdravotnícky pracovník má pacientovi ukázať správne používanie inhalátora, aby sa zaistilo správne podanie lieku. Správne použitie odmeranej dávky tlakovým inhalátorom je nevyhnutné k tomu, aby liečba bola úspešná. Pacient má byť upozornený na to, aby si pozorne prečítal písomnú informáciu pre používateľa a dodržiaval pokyny uvedené v nej.

BIBECFO inhalátor je opatrený počítadlom na zadnej strane dávkovača, ktorý ukazuje, koľko dávok zostáva. Zakaždým keď pacient stlačí tlakový obal, dávka lieku sa uvoľní a údaj o zostávajúcich dávkach uvedený na počítadle sa zníži o jeden. Je potrebné pacientov upozorniť, aby im inhalátor nespadol, pretože pád môže spôsobiť, že údaj o zostávajúcich dávkach uvedený na počítadle sa zníži.

Testovanie inhalátora

Pred prvým použitím inhalátora má pacient trikrát streknúť do vzduchu a ak sa inhalátor nepoužíval 14 dní alebo dlhšie, pacient má jedenkrát streknúť do vzduchu, za účelom zaistenia správneho fungovania inhalátora.

Po prvom testovaní inhalátora, má počítadlo ukazovať 120.

Použitie inhalátora:

Ak bol inhalátor vystavený silnému chladu, je potrebné, aby ho pacient pred použitím niekoľko minút zahrial rukami. Nikdy sa nesmie zahrievať iným spôsobom.

Pri používaní inhalátora má pacient, ak je to možné, sedieť alebo stáť vzpriamene.

1. Pacienti majú odstrániť ochranný kryt z náustka a skontrolovať, či je náustok čistý, bez prachu a nečistôt alebo iných cudzích predmetov.
2. Pacienti majú pomaly a hlboko vydýchnuť, tak ako je to len možné.
3. Pacienti majú držať nádobku vo zvislej polohe so základnou časťou nahor a pery stisnúť okolo náustka, bez zahryznutia do náustka.
4. V tom istom čase sa majú pacienti pomaly a hlboko cez ústa nadýchnuť. Po začatí nádychu potlačia dole hornú časť inhalátora, čím sa uvoľní dávka.
5. Pacienti majú zadržať dych tak dlho, ako je to možné a napokon vytiahnuť inhalátor z úst a pomaly vydýchnuť. Pacienti nemajú vydýchnuť do inhalátora.

Ak je potrebné použiť ďalšiu inhalačnú dávku, inhalátor je potrebné držať vo zvislej polohe približne pol minúty, potom zopakovať kroky 2 až 5.

DÔLEŽITÉ: Pacienti nemajú vykonávať kroky 2 až 5 príliš rýchlo.

Po použití pacienti majú vždy uzavrieť inhalátor ochranným krytom a skontrolovať počítadlo.

Pacienti majú byť poučení, aby si zabezpečili nový inhalátor, keď počítadlo dávok zobrazuje číslo 20. Keď počítadlo ukazuje 0, treba prestať používať inhalátor, nakoľko zostávajúca dávka v inhalátore nemusí byť dostačujúca na uvoľnenie celej dávky.

Ak unikne hmla buď z inhalátora alebo zo strán úst, inhalácia sa musí začať znovu od kroku 2.

Pre pacientov so slabým úchopom rúk môže byť jednoduchšie držať inhalátor dvoma rukami. Horná časť inhalátora sa uchopí oboma ukazovákmi a jeho dolná časť oboma palcami.

Po použití lieku si pacienti majú opláchnuť ústa alebo klokať vodou alebo si zuby vyčistiť kefkou (pozri časť 4.4).

Čistenie

Pacienti majú byť upozornení na to, aby si pozorne prečítali pokyny na čistenie uvedené v písomnej informácii pre používateľa. Pri pravidelnom čistení inhalátora, pacienti musia odstrániť vonkajší kryt z náustka a utrieť vonkajšiu a vnútornú stranu náustka suchou handričkou. **Nemajú oddeľovať nádobku od ovládacieho zariadenia a nemajú používať vodu ani iné tekutiny na čistenie náustka.**

Pacienti, ktorí majú ťažkosti so synchronizáciou uvoľnenia a vdýchnutia dávky liečiva, môžu použiť

pomôcku, nadstavec AeroChamber Plus. O správnom použití, starostlivosti o inhalátor a nadstavec a tiež aj o správnej technike, ktorá zaistí optimálne dodanie inhalovaného liečiva do pľúc, majú byť pacienti poučení svojím lekárom, lekárnikom alebo zdravotnou sestrou. To môžu pacienti dosiahnuť kontinuálnym, pomalým a hlbokým dýchaním za použitia nadstavca AeroChamber Plus, bez oneskorenia medzi podaním a inhaláciou.

4.3 Kontraindikácie

Precitlivenosť na liečivá alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

U pacientov so srdcovou arytmiou, najmä s atrioventrikulárnou blokádou tretieho stupňa a tachyarytmiou (zrýchlený a/alebo nepravidelný tep srdca), subvalvulárnou idiopatickou aortálnou stenózou, hypertrofičnou obštrukčnou kardiomyopatiou, závažným ochorením srdca, najmä akútnym infarktom myokardu, ischemickou chorobou srdca, kongestívnym zlyhávaním srdca, okluzívnymi vaskulárnymi chorobami, najmä arteriosklerózou, arteriálnou hypertenziou a aneuryzmou sa beklometazón-dipropionát/formoterol musí používať s opatrnosťou (môže zahŕňať sledovanie pacientov).

Opatrnosť je potrebná aj u pacientov liečených so známym alebo suspektným predĺžením QTcintervalu, či už kongenitálnym alebo liekmi vyvolaným ($QTc > 0,44$ sekúnd). Predĺženie QTcintervalu môže vyvolať aj samotný formoterol.

BIBECFO sa má používať s opatrnosťou tiež u pacientov s tyreotoxikózou, diabetom mellitus, feochromocytómom a neliečenou hypokaliémiou.

Potenciálne závažná hypokaliémia môže nastať v dôsledku liečby beta₂ - agonistami. Zvláštna pozornosť sa odporúča v prípade závažnej astmy, keďže tento účinok môže byť potenciován hypoxiou. Hypokaliémia môže byť tiež potenciovaná súbežnou liečbou s inými liečivami, ktoré môžu vyvolať hypokaliémiu ako sú xantínové deriváty, steroidy a diuretiká (pozri časť 4.5). Opatrnosť sa tiež odporúča pri nestabilnej astme, kde sa môže použiť množstvo „záchranných“ bronchodilatancií. V takýchto situáciách sa odporúča sledovať sérové hladiny draslíka.

Inhalácia formoterolu môže spôsobiť zvýšenie hladiny glukózy v krvi. Preto krvné hladiny glukózy u pacientov s diabetom sa musia starostlivo sledovať.

V prípade plánovanej anestézie halogénovými anestetikami sa musí zabezpečiť, aby sa BIBECFO nepodávalo najmenej 12 hodín pred začiatkom anestézie v dôsledku rizika srdcovej arytmie.

Tak ako pri každej liečbe obsahujúcej inhalačné kortikosteroidy, BIBECFO sa má podávať s opatrnosťou u pacientov s aktívnou alebo inaktívnou pľúcnou tuberkulózou, plesňovými a vírusovými infekciami dýchacích ciest.

Pri liečbe liekom BIBECFO sa neodporúča náhle prerušenie liečby.

Pacientom, u ktorých bola liečba neefektívna, sa musí venovať lekárska pozornosť. Zvyšujúce sa použitie záchranných bronchodilatancií indikuje zhoršenie základného ochorenia a vyžaduje si opätovné posúdenie liečby astmy. Náhle a progresívne zhoršenie kontroly astmy je potenciálne život ohrozujúce a pacient sa musí bezodkladne podrobiť lekárskemu vyšetreniu. Má sa zväziť potreba zvýšenej liečby kortikosteroidmi, či už inhalačnými alebo perorálnymi, alebo v prípade podozrenia na infekciu liečba antibiotikami.

Pacienti sa nemajú začať liečiť beklometazón-dipropionátom/formoterolom počas exacerbácie alebo pri významnom alebo akútnom zhoršení astmy. Počas liečby beklometazón-dipropionátom/formoterolom sa môžu vyskytnúť závažné nežiaduce účinky súvisiace s astmou a exacerbáciami. V prípade, že astmatické príznaky zostávajú nekontrolované alebo sa po začatí liečby

liekom BIBECFO zhoršujú, pacienti majú byť upozornení na to, aby v liečbe pokračovali, ale zároveň vyhľadali lekársku pomoc.

Tak ako pri inej inhalačnej liečbe, pri podaní dávky sa môže vyskytnúť paradoxný bronchospazmus s okamžitým zvýraznením piskotu a dýchavičnosti. Liečiť sa má okamžite s rýchlo pôsobiacimi bronchodilatanciami. Liečba liekom BIBECFO sa má okamžite prerušiť, stav pacienta prehodnotiť a v prípade nevyhnutnosti sa má zvoliť alternatívna liečba.

BIBECFO sa nemá používať ako liek prvej voľby pri liečbe astmy.

Pacienti sa musia upozorniť na to, aby v prípade akútnych astmatických záchvatov mali vždy k dispozícii rýchlo pôsobiaci bronchodilatátor.

Pacientom sa má pripomenúť, aby beklometazón-dipropionát/formoterol používali denne, tak ako im bolo predpísané, dokonca aj v prípade, že sú asymptomatickí.

Len čo sú príznaky astmy pod kontrolou, možno zvážiť postupné znižovanie dávky beklometazón-dipropionátu/formoterolu. Po znížení dávky lieku je dôležité pacientov pravidelne sledovať. Pacienti majú používať najnižšiu účinnú dávku beklometazón-dipropionátu/formoterolu (je dostupná nižšia sila beklometazón-dipropionátu/formoterolu 100 mikrogramov/6 mikrogramov, pozri časť 4.2).

Systémové účinky sa môžu vyskytnúť pri akomkoľvek inhalačnom kortikosteroide, obzvlášť pri vysokých dávkach užívaných dlhodobo. Tieto účinky sa oveľa menej pravdepodobne môžu vyskytnúť pri inhalačných kortikosteroidoch ako pri perorálnych. Možné systémové účinky zahŕňajú: Cushingov syndróm, Cushingoidné črty, zníženú funkciu nadobličiek, zníženie hustoty minerálov v kostiach, spomalenie rastu u detí a dospievajúcich, kataraktu a glaukóm a veľmi zriedkavo skupinu psychických porúch alebo porúch správania, ktoré zahŕňajú psychomotorickú aktivitu, poruchy spánku, úzkosť, depresie alebo agresivitu (predovšetkým u detí).

Preto je dôležité pacientov pravidelne kontrolovať a znížiť dávku inhalačného kortikosteroidu na najnižšiu dávku, pri ktorej je udržiavaná účinná kontrola astmy.

Farmakokinetické údaje (pozri časť 5.2) jednorazovej dávky dokázali, že použitie beklometazón-dipropionátu/formoterolu s pomôckou, nadstavcom AeroChamber Plus v porovnaní s použitím štandardného dávkovača, nezvyšuje celkovú systémovú expozíciu formoterolu a znižuje systémovú expozíciu beklometazónu-17-monopropionátu. Systémová expozícia nezmeneného beklometazón-dipropionátu, ktorý sa dostáva do systémovej cirkulácie z pľúc, sa zvyšuje, avšak celková systémová expozícia (beklometazón-dipropionát plus jeho aktívny metabolit) ostáva nezmenená. Preto nie je zvýšené riziko systémových účinkov pri použití beklometazón-dipropionátu/formoterolu s menovaným nadstavcom.

Predĺžená liečba u pacientov vysokými dávkami inhalačných kortikosteroidov môže viesť k nadobličkovej supresii a akútnej nadobličkovej kríze. Deti vo veku menej ako 16 rokov, užívajúce/inhalujúce dávky vyššie ako odporúčané dávky beklometazón-dipropionátu, môžu byť obzvlášť ohrozené. Situácie, ktoré by mohli potenciálne spustiť akútnu nadobličkovú krízu, zahŕňajú traumy, chirurgický zákrok, infekcie alebo akékoľvek zníženie dávky. Prítomné príznaky sú zvyčajne nejasné a môžu zahŕňať anorexiu, abdominálnu bolesť, stratu hmotnosti, únavu, bolesť hlavy, nauzeu, vracanie, hypotenziu, zníženú hladinu vedomia, hypoglykémiu a závraty. Počas obdobia stresu alebo elektívneho chirurgického zákroku sa má zvážiť dodatočné systémové pokrytie kortikosteroidmi.

Je potrebná opatrnosť u pacientov, ktorí prechádzajú na liečbu beklometazón-dipropionátom/formoterolom, obzvlášť, ak sa predpokladá porucha funkcie nadobličiek z predchádzajúcej systémovej liečby steroidmi.

Pacienti prechádzajúci z perorálnej liečby kortikosteroidmi na inhalačnú liečbu môžu počas určitého obdobia zotrvať v riziku poruchy funkcie kôry nadobličiek. Pacienti, ktorí v minulosti absolvovali liečbu s mimoriadne vysokými dávkami kortikosteroidov alebo užívali vysoké dávky inhalačných

kortikosteroidov dlhodobo, môžu byť tiež rizikoví. Túto možnosť reziduálneho poškodenia je potrebné mať vždy na zreteli v naliehavých prípadoch a v prípade elektívnych situácií vyvolávajúcich stres, a tak zväziť liečbu vhodnými kortikosteroidmi. Pred začatím elektívnych procedúr môže byť potrebné, aby rozsah poškodenia nadobličiek určil špecialista.

Pacienti majú byť upozornení, že BIBECFO obsahuje malé množstvo etanolu (približne 9 mg na jedno stlačenie); pri normálnych dávkach je však množstvo etanolu zanedbateľné a pre pacientov nepredstavuje riziko.

Tento liek obsahuje 9 mg alkoholu (etanolu) v každom stlačení. Množstvo alkoholu v tomto lieku zodpovedá menej ako 1 ml piva alebo 1 ml vína. Toto malé množstvo alkoholu v tomto lieku nebude mať žiadne viditeľné účinky.

Pacienti musia byť upozornení, že po inhalácii predpísanej dávky si majú vypláchnuť ústa vodou, vyklokať vodou alebo vyčistiť zuby na zníženie rizika orofaryngeálnej kandidózy.

Poruchy videnia

Poruchy videnia môžu byť hlásené pri systémovom a lokálnom použití kortikosteroidov. Ak sa u pacienta objavia symptómy, ako rozmazané videnie alebo iné poruchy videnia, pacient má byť odporúčaný k oftalmológovi na posúdenie možných príčin, medzi ktoré môžu patriť sivý zákal, glaukóm alebo zriedkavé ochorenia, ako napríklad centrálna serózna chorioretinopatia (CSCR), ktoré boli hlásené po použití systémových a lokálnych kortikosteroidov.

4.5 Liekové a iné interakcie

Farmakokinetické interakcie

Beklometazón-dipropionát sa veľmi rýchlo metabolizuje prostredníctvom systému esteráz.

Beklometazón je menej závislý od metabolizmu CYP3A, ako niektoré iné kortikosteroidy a vo všeobecnosti interakcie sú nepravdepodobné; hoci nie je možné vylúčiť možnosť systémových účinkov pri súbežnom použití silných inhibítorov CYP3A (napr. ritonavir, kobicistát), a preto pri užívaní týchto liekov sa odporúča pozornosť a vhodné sledovanie pacienta.

Farmakodynamické interakcie

Beta-adrenergné blokátory môžu oslabiť alebo potlačiť účinok formoterolu. Beklometazón-dipropionát/formoterol sa preto nemá používať spolu s beta-adrenergnými blokátormi (vrátane očných kvapiek), iba ak existujú závažné dôvody.

Na druhej strane, súbežné podávanie iných beta-adrenergných liečiv môže mať potenciálne aditívne účinky, preto sa vyžaduje opatrnosť, keď sa teofylín alebo iné beta-adrenergné liečivá predpisujú súbežne s formoterolom.

Súbežná liečba s chinidínom, dizopyramidom, prokaínamidom, fenotiazínom, antihistaminikami, inhibítormi monoaminoxidázy a tricyklickými antidepresívami môže predĺžiť QTc- interval a zvýšiť riziko ventrikulárnych arytmií.

Okrem toho, L-dopa, L-tyroxín, oxytocín a alkohol môžu narušiť srdcovú toleranciu k beta₂-sympatomimetikám.

Súbežná liečba s inhibítormi monoaminoxidázy vrátane liečiv s podobnými vlastnosťami ako je furazolidón a prokarbazín môže vyvolať hypertenznú reakciu.

U pacientov súbežne prijímajúcich anestéziu halogénovými uhl'ovodíkmi sa môže vyskytnúť zvýšené riziko arytmie.

Súbežná liečba so xantínovými derivátmi, steroidmi alebo diuretikami môže potenciovateľ možný hypokaliemický účinok beta₂-agonistov (pozri časť 4.4). Hypokaliémia môže zvýšiť náchylnosť k arytmiám u pacientov, ktorí sa liečia digitálistovými glykozidmi.

BIBECFO obsahuje malé množstvo etanolu. Existuje teoretický potenciál interakcie u obzvlášť citlivých pacientov užívajúcich disulfiram alebo metronidazol.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Fertilita

Nie sú k dispozícii údaje u ľudí. V štúdiách na potkanoch podávanie vysokých dávok beklometazón-dipropionátu v kombinácii bolo spojené so zníženou plodnosťou u samíc a embryotoxicitou (pozri časť 5.3).

Gravidita

Neexistujú žiadne skúsenosti alebo dôkazy o bezpečnosti hnacieho plynu HFA-134a počas gravidity alebo laktácie u ľudí. Štúdie účinku HFA-134a na reprodukčnú funkciu a embryofetálny vývoj u zvierat však neodhalili žiadne klinicky významné nežiaduce účinky.

Nie sú k dispozícii žiadne relevantné klinické údaje o použití beklometazón-dipropionátu/formoterolu u gravidných žien. Štúdie na zvieratách užívajúcich kombináciu beklometazón-dipropionátu a formoterolu preukázali po vysokej systémovej expozícii reprodukčnú toxicitu (pozri časť 5.3). Pre tokolytický účinok beta₂-sympatomimetík obzvlášť špeciálnu opatrnosť je potrebné venovať v období od začiatku pôrodnej činnosti až po samotný pôrod. Neodporúča sa použitie formoterolu počas gravidity a zvlášť na konci gravidity, alebo počas pôrodu, pokiaľ je k dispozícii iná (bezpečnejšia) alternatíva.

Beklometazón-dipropionát/formoterol sa má použiť počas gravidity iba v prípade, ak očakávaný prínos prevyšuje potenciálne riziko.

Dojčenie

Nie sú známe žiadne relevantné klinické údaje o použití beklometazón-dipropionátu/formoterolu u žien počas dojčenia.

Hoci z pokusov na zvieratách nie sú dostupné žiadne údaje, je dôvod sa domnievať, že beklometazón-dipropionát sa podobne ako iné kortikosteroidy vylučuje do materského mlieka.

Hoci nie je známe, či formoterol prechádza do ľudského materského mlieka, jeho prítomnosť sa však zistila v mlieku dojčiacich zvierat.

Podávanie beklometazón-dipropionátu/formoterolu dojčiacim ženám sa má zvážiť iba v prípade, ak očakávaný prínos preváži potenciálne riziko.

Rozhodnutie, či prerušiť dojčenie alebo prerušiť/ukončiť liečbu beklometazón-dipropionátom/formoterolom, sa má zvážiť po vyhodnotení prínosu dojčenia pre dieťa a prínosu liečby pre ženu.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

BIBECFO nemá žiadny alebo má zanedbateľný vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

4.8 Nežiaduce účinky

Keďže BIBECFO obsahuje beklometazón-dipropionát a formoterol, pri podávaní sa môžu vyskytnúť nežiaduce účinky rovnakého typu a závažnosti, ako sa vyskytli pri užívaní týchto liečiv samostatne. Nezaznamenal sa žiadny výskyt ďalších nežiaducich účinkov pri súbežnom podávaní oboch liečiv.

Nežiaduce účinky, ktoré sú spojené s beklometazón-dipropionátom a formoterolom ako fixnej kombinácie liečiv (beklometazón-dipropionát/formoterol) a ako jednotlivých liečiv sú uvedené nižšie a sú zoradené podľa tried orgánových systémov.

Frekvencie sú definované ako: veľmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), menej časté ($\geq 1/1000$ až $< 1/100$), zriedkavé ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$) veľmi zriedkavé ($\leq 1/10\ 000$), neznáme (z dostupných údajov).

Časté a menej časté nežiaduce reakcie sa získali z údajov z klinických skúšaní u pacientov s astmou a CHOCHP.

Triedy orgánových systémov	Nežiaduca reakcia	Frekvencia
Infekcie a nákazy	Faryngitída, orálna kandidóza, pneumónia	Časté
	Chríпка, orálna plesňová infekcia, orofaryngeálna kandidóza, ezofageálna kandidóza, vulvovaginálna kandidóza, gastroenteritída, sinusitída, nádcha, pneumónia*	Menej časté
Poruchy krvi a lymfatického systému	Granulocytopenia	Menej časté
	Trombocytopenia	Veľmi zriedkavé
Poruchy imunitného systému	Alergická dermatitída	Menej časté
	Reakcie z precitlivenosti, vrátane erytému pier, tváre, očí a faryngeálny edém	Veľmi zriedkavé
Poruchy endokrinného systému	Nadobličková supresia	Veľmi zriedkavé
Poruchy metabolizmu a výživy	Hypokaliémia, hyperglykémia	Menej časté
Psychické poruchy	Nepokoj	Menej časté
	Psychomotorická hyperaktivita, poruchy spánku, úzkosť, depresia, agresivita, zmeny v správaní (predovšetkým u detí)	Neznáme
Poruchy nervového systému	Bolesť hlavy	Časté
	Tremor, závrat	Menej časté
Poruchy oka	Glaukóm, katarakta	Veľmi zriedkavé
	Rozmazané videnie (pozri tiež časť 4.4)	Neznáme
Poruchy ucha a labyrintu	Zápal Eustachovej trubice	Menej časté
Poruchy srdca a srdcovej činnosti	Palpitácie, predĺženie QT intervalu na elektrokardiograme, zmeny na elektrokardiograme, tachykardia, tachyarytmia, atriálna fibrilácia*,	Menej časté
	Ventrikulárne extrasystoly, angina pectoris	Zriedkavé
Poruchy ciev	Hyperémia, návaly tepla	Menej časté
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	Dysfónia	Časté
	Kašeľ, produktívny kašeľ, podráždenie hrdla, astmatická kríza, faryngeálny erytém	Menej časté

	Paradoxný bronchospazmus	Zriedkavé
	Dyspnoe, exacerbácia astmy	Veľmi zriedkavé
Poruchy gastrointestinálneho traktu	Hnačka, sucho v ústach, dyspepsia, dysfágia, pocit pálenia pier, nauzea, dysgeúzia	Menej časté
Poruchy kože a podkožného tkaniva	Pruritus, vyrážka, hyperhidróza, urtikária	Menej časté
	Angioedém	Zriedkavé
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	Svalové kŕče, myalgia	Menej časté
	Spomalenie rastu u detí a dospelých	Veľmi zriedkavé
Poruchy obličiek a močových ciest	Nefritída	Zriedkavé
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	Periférny edém	Veľmi zriedkavé
Laboratórne a funkčné vyšetrenia	Zvýšený C-reaktívny proteín, zvýšený počet trombocytov, zvýšený počet voľných mastných kyselín, zvýšený inzulín v krvi, zvýšenie ketonémie, zníženie kortizolu v krvi*	Menej časté
	Zvýšený krvný tlak	Menej časté
	Znížený krvný tlak	Zriedkavé
	Zníženie kostnej denzity	Veľmi zriedkavé

*V pivotnej štúdiu u pacientov s CHOCHP, bol hlásený jeden súvisiaci nezávažný prípad pneumónie u jedného pacienta, ktorý bol liečený beklometazón-dipropionátom/formoterolom 100 mikrogramov/6 mikrogramov. Ďalšie nežiaduce účinky pozorované pri používaní beklometazón-dipropionátu/formoterolu 100 mikrogramov/6 mikrogramov v štúdiu s CHOCHP boli zníženie kortizolu v krvi a atriálna fibrilácia.

Tak ako pri inej inhalačnej liečbe, môže sa vyskytnúť paradoxný bronchospazmus (pozri časť 4.4).

Medzi pozorované nežiaduce reakcie zvyčajne spojené s formoterolom patria: hypokaliémia, bolesť hlavy, tremor, palpitácie, kašeľ, svalové kŕče a predĺženie QTc intervalu.

Nežiaduce reakcie obvykle spojené s beklometazón-dipropionátom sú: orálne plesňové infekcie, orálna kandidóza, dysfónia, podráždenie hrdla.

Dysfónia a kandidózy sa môžu upokojiť kloktaním alebo vypláchnutím úst vodou alebo čistením zubov kefkou po použití lieku. Symptomatické kandidózy sa môžu liečiť pomocou aktuálnej antifungálnej liečby, kým liečba beklometazón-dipropionátom/formoterolom pokračuje.

Systémové účinky inhalačných kortikosteroidov (napr. beklometazón-dipropionát) sa môžu vyskytnúť predovšetkým pri vysokých dávkach podávaných dlhodobo, tie môžu zahŕňať nadobličkovú supresiu, zníženie kostnej denzity, spomalenie rastu u detí a dospelých, kataraktu a glaukóm (pozri tiež časť 4.4).

Reakcie z precitlivenosti zahŕňajú vyrážku, urtikáriu, pruritus, erytém a tiež sa môže vyskytnúť opuch očí, tváre, pier a hrdla.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na národné centrum hlásenia uvedené v [Prílohe V](#).

4.9 Predávkovanie

U astmatických pacientov sa inhalačné dávky beklometazónu-dipropionátu/formoterolu študovali až do množstva dvanásť kumulatívnych dávok (celkový obsah beklometazón-dipropionátu 1 200 mikrogramov, formoterolu 72 mikrogramov). Kumulatívna liečba nespôsobila abnormálne účinky na životne dôležité funkcie a nepozorovali sa ani závažné nežiaduce účinky.

Nadmerné dávky formoterolu môžu viesť k reakciám príznačným pre beta₂-adrenergných agonistov: nauzea, vracanie, bolesť hlavy, tremor, somnolencia, palpitácie, tachykardia, ventrikulárna arytmia, predĺženie QTc intervalu, metabolická acidóza, hypokaliémia, hyperglykémia.

V prípade predávkovania formoterolom sa indikuje podporná a symptomatická liečba. Závažné prípady sa musia hospitalizovať. Keďže použitie kardioselektívnych beta-adrenergných blokátorov môže vyvolať bronchospazmus, použitie beta-adrenergných blokátorov sa má zvážiť a to iba s mimoriadnou opatnosťou. Musia sa sledovať sérové hladiny draslíka.

Akútna inhalácia dávok beklometazón-dipropionátu presahujúcich odporúčané dávkovanie môže viesť k dočasnej nadobličkovej supresii. Nevyžaduje si to naliehavé opatrenia, keďže funkcia nadobličiek sa o pár dní dostane do pôvodného stavu, ako sa overilo meraním plazmatického kortizolu. U týchto pacientov sa má pokračovať v liečbe pri dávke dostatočnej na kontrolu astmy.

Chronické predávkovanie inhalačným beklometazón-dipropionátom: riziko nadobličkovej supresie (pozri časť 4.4). Môže byť nevyhnutné stanovenie nadobličkovej rezervy. Liečba má pokračovať pri dávke dostatočnej na kontrolu astmy.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti:

Farmakoterapeutická skupina: Antiastmatická; sympatomimetická, inhalačná; sympatomimetická v kombinácii s kortikosteroidmi alebo inými liečivami s výnimkou anticholinergík.

ATC kód: R03AK08

Mechanizmus účinku a farmakodynamické účinky

BIBECFO obsahuje beklometazón-dipropionát a formoterol. Tieto dve liečivá majú odlišný spôsob účinku. Bežne v kombinácii s inými inhalačnými kortikosteroidmi a beta₂-agonistami je viditeľný aditívny účinok v zmysle redukcie exacerbácie astmy.

Beklometazón-dipropionát

Beklometazón-dipropionát podávaný inhaláciou pri odporúčaných dávkach má glukokortikoidný protizápalový účinok v rámci pľúc, ktorý má za následok redukcii príznakov a exacerbácií astmy s menej nežiaducimi účinkami ako v prípade kortikosteroidov podávaných systémovo.

Formoterol

Formoterol je selektívny beta₂-adrenergný agonista, ktorý vyvoláva uvoľnenie hladkých prieduškových svalov u pacientov s reverzibilnou obštrukciou dýchacích ciest. Bronchodilatačný

účinnok nastupuje rýchlo, v priebehu 1 - 3 minút po inhalácii a jeho trvanie je 12 hodín po jednorazovej dávke.

Klinická účinnosť a bezpečnosť beklometazón-dipropionátu/formoterolu

V klinických štúdiách u dospelých, pridanie formoterolu k beklometazón-dipropionátu zlepšuje astmatické príznaky a funkciu pľúc a redukuje exacerbácie.

V 24-týždňovej štúdií, účinok beklometazón-dipropionátu/formoterolu 100 mikrogramov/6 mikrogramov na funkciu pľúc bol prinajmenšom rovnaký ako v prípade voľnej kombinácie beklometazón-dipropionátu a formoterolu a prevyšoval samotný beklometazón-dipropionát.

Účinnosť beklometazón-dipropionátu/formoterolu 200 mikrogramov/6 mikrogramov HFA, 2 inhalácie dvakrát denne, bola hodnotená v 12-týždňovej pívotnej štúdií porovnávajúcej účinok na pľúcne funkcie u astmatických pacientov s liečbou beklometazón-dipropionátu v monoterapií, ktorí nie sú dostatočne kontrolovaní predchádzajúcou liečbou (vysoké dávky ICS alebo stredné dávky ICS+LABA kombinácia). Štúdiá preukázala výhodu beklometazón-dipropionátu/formoterolu 200 mikrogramov/6 mikrogramov HFA v porovnaní s BDP HFA, pokiaľ ide o zmeny PEF východiskového oproti priemeru PEF meraného pred rannou dávkou (upravený priemerný rozdiel 18,53 l).

V 24 týždňovej pívotnej štúdií bol bezpečnostný profil beklometazón-dipropionátu/formoterolu 200 mikrogramov/6 mikrogramov HFA, 2 inhalácie dvakrát denne, porovnateľný so schválenou fixnou kombináciou (flutikazón/salmeterol 500 mikrogramov/50 mikrogramov, 1 inhalácia dvakrát denne). Nebol pozorovaný žiadny klinicky významný účinok na os HPA pri podávaní beklometazón-dipropionátu/formoterolu 200 mikrogramov/6 mikrogramov HFA po 6 mesačnej liečbe. Štúdiá preukázala, že obe kombinácie beklometazón-dipropionátu/formoterolu 200 mikrogramov/6 mikrogramov a schválená fixná kombinácia neboli výhodnejšie ako „non extrafíne“ beklometazón-dipropionát v monoterapií (2000 µg/deň), čo sa týka zmeny ranného FEV₁ pred dávkou a percento počtu celých dní bez príznakov astmy.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

V klinickej štúdií sa porovnávala systémová expozícia fixnej kombinácie liečiv beklometazón-dipropionátu a formoterolu (beklometazón-dipropionát/formoterol) s jednotlivými zložkami.

Vo farmakokinetickej štúdií vykonávanej u zdravých dobrovoľníkov liečených jednorazovou dávkou fixnej kombinácie liečiv beklometazón-dipropionátu/formoterolu (4 vdýchnutia po 100 mikrogramov/6 mikrogramov) alebo jednorazovou dávkou CFC (chlórfluórované uhl'ovodíky) beklometazón-dipropionátu (4 vdýchnutia po 250 mikrogramov) a HFA formoterolu (4 vdýchnutia po 6 mikrogramov), boli AUC beklometazón-dipropionátu - hlavného účinného metabolitu (beklometazón-17-monopropionátu) o 35 % a maximálne plazmatické koncentrácie o 19 % nižšie u fixnej kombinácie ako u samotného beklometazón-dipropionátu CFC bežnej formulácie. Rýchlosť absorpcie (0,5 vs 2 hodiny) v prípade fixnej kombinácie bola vyššia v porovnaní so samotným beklometazón-dipropionátom CFC bežnej formulácie.

V prípade formoterolu, maximálna plazmatická koncentrácia bola po podaní fixnej kombinácie ako aj CFC formoterolu podobná a systémová expozícia po podaní fixnej kombinácie bola nepatrne vyššia ako u CFC formoterolu.

Nie sú žiadne dôkazy o farmakokinetických a farmakodynamických (systémových) interakciách medzi beklometazón-dipropionátom a formoterolom.

Farmakokinetická štúdiá uskutočnená u zdravých dobrovoľníkov s použitím blokovania absorpcie lieku s aktívnym uhlím preukázala, že pľúcna biologická dostupnosť beklometazón-17-monopropionátu pri sile beklometazón-dipropionátu/formoterolu 200 mikrogramov/6 mikrogramov je dávkovo úmerná ku sile beklometazón-dipropionátu/formoterolu 100 mikrogramov/6 mikrogramov iba pre AUC (pomer medzi systémovou biologickou dostupnosťou pri sile 200 mikrogramov/6

mikrogramov a pri sile 100 mikrogramov/6 mikrogramov sa rovnal 91,63 (90% interval spoľahlivosti: 83,79; 100,20)). Pre formoterólium-fumarát pomer medzi systémovou biologickou dostupnosťou pri 200/6 a pri 100/6 sa rovnal 86,15 (90% interval spoľahlivosti: 75,94; 97,74).

V inej farmakokinetickej štúdií uskutočnenej na zdravých dobrovoľníkoch s použitím blokovania absorpcie lieku s aktívnym uhlím sa preukázalo, že systémová expozícia beklometazón-17-monopropionátu u beklometazón-dipropionátu/formoterolu 200 mikrogramov/6 mikrogramov je závislá od dávky s ohľadom na silu 100 mikrogramov/6 mikrogramov (pomer medzi systémovou biologickou dostupnosťou pri 200/6 a pri 100/6 sa rovnal 89,2 (90% interval spoľahlivosti: 79,80; 99,70)). Celková systémová expozícia formoterólium-fumarátu ostala nezmenená (pomer medzi systémovou biologickou dostupnosťou pri sile 200 mikrogramov/6 mikrogramov a pri sile 100 mikrogramov/6 mikrogramov sa rovnal 102,20 (90% interval spoľahlivosti: 90,40; 115,50)).

Použitie beklometazón-dipropionátu/formoterolu 200 mikrogramov/6 mikrogramov s nastavcom AeroChamber Plus v štúdií so zdravými dobrovoľníkmi zvýšilo dodanie účinného metabolitu beklometazón-17-monopropionátu do pľúc o 25 % a formoterolu o 32 %, kým celková systémová expozícia bola mierne znížená pre beklometazón-17-monopropionát (o 17%) a pre formoterol (o 17%), a zvýšená pre nezmenenú formu beklometazón-dipropionátu (o 54%).

Beklometazón-dipropionát

Beklometazón-dipropionát je pro-drug liečivo so slabou afinitou ku glukokortikoidnému receptoru, ktorý sa hydrolyzuje pomocou enzýmov esteráz na účinný metabolit beklometazón-17-monopropionát, ktorý má silnejší lokálny protizápalový účinok v porovnaní s pro-drug beklometazón-dipropionátom.

Absorpcia, distribúcia a biotransformácia

Inhalovaný beklometazón-dipropionát sa rýchlo absorbuje pľúcami; pred absorpciou podlieha rozsiahlej premene na účinný metabolit beklometazón-17-monopropionát prostredníctvom enzýmov esteráz, ktoré sa nachádzajú vo väčšine tkanív. Systémová dostupnosť aktívneho metabolitu vychádza z absorpcie pľúcami (36 %) a z gastrointestinálnej absorpcie prehltnutej dávky. Biologická dostupnosť prehltnutej dávky beklometazón-dipropionátu je zanedbateľná, avšak presystémová premena beklometazón-dipropionátu na beklometazón-17-monopropionát má za následok, že 41 % absorbovanej dávky je dostupná vo forme účinného metabolitu.

Systémová expozícia so zvyšujúcou sa inhalovanou dávkou približne lineárne narastá.

Absolútna biologická dostupnosť po inhalácii je približne 2 % a 62 % nominálnej dávky pre nezmenený beklometazón-dipropionát a beklometazón-17-monopropionát, v uvedenom poradí.

Po intravenóznom podaní sa charakterizuje dispozícia beklometazón-dipropionátu a jeho účinného metabolitu vysokým plazmatickým klírensom (150 a 120 l/h), malým distribučným objemom v rovnovážnom stave beklometazón-dipropionátu (20 l) a rozsiahlou distribúciou tkanivami jeho účinného metabolitu (424 l).

Väzba na plazmatické proteíny je stredne vysoká.

Eliminácia

Vylučovanie stolicou je hlavnou cestou eliminácie beklometazón-dipropionátu, najmä vo forme polárnych metabolitov. Vylučovanie beklometazón-dipropionátu a jeho účinných metabolitov obličkami je zanedbateľné. Terminálny eliminačný polčas je u beklometazón-dipropionátu a beklometazón-17-monopropionátu 0,5 a 2,7 hodín, v uvedenom poradí.

Osobitné populácie

Farmakokinetika beklometazón-dipropionátu u pacientov s poruchou funkcie obličiek alebo pečene sa

neštudovala; keďže beklometazón-dipropionát sa rýchlo metabolizuje pomocou enzýmov esteráz prítomných v intestinálnych tekutinách, sére, pľúcach a v pečeni, tvorí sa viac polárnych metabolitov ako sú beklometazón-21-monopropionát, beklometazón-17-monopropionát a beklometazón a neočakáva sa, že farmakokinetika a bezpečnostný profil beklometazón-dipropionátu sa zmenia u pacientov s poruchou funkcie pečene.

Keďže prítomnosť beklometazón-dipropionátu a jeho metabolitov sa v moči nezistila, zvýšenie systémovej expozície sa u pacientov s poruchou funkcie obličiek nepredpokladá.

Formoterol

Absorpcia a distribúcia

Po inhalácii sa formoterol absorbuje z pľúc a gastrointestinálneho traktu. Frakcia inhalovanej dávky, ktorá sa po podaní odmeranej dávky inhalátorom (MDI) prehltnie, môže byť v rozmedzí 60 % až 90 %. Najmenej 65 % frakcie, ktorá sa prehltnie, sa absorbuje z gastrointestinálneho traktu. Maximálne plazmatické koncentrácie nezmeneného liečiva sa po perorálnom podaní vyskytujú v rozmedzí 0,5 – 1 hodiny. Väzba formoterolu na plazmatické bielkoviny je 61 – 64 %, z toho 34 % sa viaže na albumín. V rozsahu koncentrácií, ktoré sa dosiahli pri terapeutických dávkach, nenastáva saturácia väzbových miest. Eliminačný polčas po perorálnom podaní sa stanovil na 2 - 3 hodiny. Absorpcia formoterolu po inhalácii 12 - 96 mikrogramov formoterólium-fumarátu je lineárna.

Biotransformácia

Metabolizmus formoterolu je rozsiahly. Hlavnou cestou je priama konjugáciu na hydroxylovú skupinu fenolu. Konjugát s kyselinou glukorónovou je inaktívny. Ďalšou cestou je O-demetylácia, ktorá nasleduje po konjugácii na 2- hydroxylovú skupinu fenolu. Izoenzýmy CYP2D6, CYP2C19 a CYP2C9 cytochrómu P450 sa zapájajú do O-demetylácie formoterolu. Pečeň je primárnym miestom metabolizmu. Formoterol neinhibuje enzýmy CYP450 pri terapeutických relevantných koncentráciách.

Eliminácia

Kumulatívna exkrécia formoterolu močom po jednorazovej inhalácii suchého prášku inhalátorom lineárne rastie v rozmedzí dávok 12–96 mikrogramov. V priemere, 8 % dávky sa vylúčilo v nezmenenej forme a 25 % z celkového formoterolu. Stredná hodnota koncového eliminačného polčasu sa stanovila na 10 hodín, pri ktorej sa vychádzalo z meraní plazmatických koncentrácií po inhalácii jednorazovej dávky 120 mikrogramov u 12 zdravých dobrovoľníkov. (R,R) enantioméry predstavujú 40 % vylúčenej látky v nezmenenej forme močom a (S,S) enantioméry 60 %. Relatívny podiel oboch enantiomérov zostáva konštantný v rozmedzí sledovaných dávok a po opakovanom podaní dávok sa nezistila žiadna relatívna akumulácia jedného enantioméru voči druhému.

Po perorálnom podaní u zdravých dobrovoľníkov (40 až 80 mikrogramov), 6 % až 10 % z dávky sa vylúčilo močom v nezmenenej forme. Až do 8 % dávky sa vylúčilo vo forme glukoronidu.

Celkovo 67 % z perorálnej dávky formoterolu sa vylúči močom (predovšetkým vo forme metabolitov) a zvyšok stolicou. Renálny klírens formoterolu sa stanovil na 150 ml/min.

Osobitné populácie

Porucha funkcie pečene/obličiek

Farmakokinetika formoterolu sa u pacientov s poruchou funkcie pečene alebo obličiek neštudovala, avšak, keďže formoterol sa vylučuje primárne hepatálnou biotransformáciou, u pacientov so závažnou cirhózou pečene, sa môže očakávať zvýšená expozícia.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Toxicita pozorovaná na zvieratách v štúdiách s beklometazón-dipropionátom a formoterolom, buď v kombinácii alebo jednotlivo, pochádzala predovšetkým z účinkov spojených s prehnanou farmakologickou aktivitou. Súviseli s imunosupresívnou aktivitou beklometazón-dipropionátu a známymi kardiovaskulárnymi účinkami formoterolu pozorovanými najmä u psov. Po podaní tejto kombinácie sa nepozorovalo ani zvýšenie toxicity ani iné neočakávané výsledky.

Reprodukčné štúdie na potkanoch preukázali účinky závislé na veľkosti dávky. Kombinácia liečiv sa spájala so zníženou fertilitou u samíc potkanov a embryofetálnou toxicitou. Je známe, že vysoké dávky kortikosteroidov u tehotných samíc spôsobujú abnormality vo vývine plodu vrátane rázštepú podnebia a vnútromaternicového spomaleniu rastu. Je pravdepodobné, že tieto účinky pozorované pri kombinácii beklometazón-dipropionát/formoterol spôsobil beklometazón-dipropionát. Tieto účinky sa zaznamenali iba pri veľkej systémovej expozícii účinnému metabolitu beklometazón-17-monopropionátu (200-krát vyššou ako očakávané plazmatické hladiny u pacientov). Navyiac, v štúdiách na zvieratách sa počas dlhšieho trvania tehotnosti a vrhu pozoroval účinok zapríčinený známym tokolytickým účinkom β 2-sympatomimetík.

Tieto účinky sa zaznamenali, keď materské plazmatické hladiny formoterolu boli nižšie ako sa očakávali u pacientov liečených beklometazón-dipropionátom/formoterolom.

Štúdie genotoxicity uskutočnené s kombináciou beklometazón-dipropionát/formoterol nenaznačujú žiadny mutagénny potenciál. Žiadne štúdie karcinogenity sa s uvedenou kombináciou neuskutočnili. Avšak údaje o jednotlivých zložkách, získané na zvieratách nenaznačujú žiadne potenciálne riziko karcinogenity u ľudí.

Predklinické údaje o hnacom plyne HFA-134a bez CFC na základe obvyklých štúdií farmakologickej bezpečnosti, toxicity po opakovanom podávaní, genotoxicity, karcinogénneho potenciálu a reprodukčnej toxicity neodhalili žiadne osobitné riziko pre ľudí.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Norflurán (HFA-134a)

Etanol, bezvodý

Kyselina chlorovodíková.

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

21 mesiacov.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Pred výdajom pacientovi

Uchovávajte v chladničke (2-8 °C), najviac 18 mesiacov.

Po výdaji

Uchovávajte pri teplote neprevyšujúcej 25 °C maximálne 3 mesiace.

Tlaková nádoba obsahuje stlačenú kvapalinu. Nevystavujte teplotám vyšším ako 50 °C. Neprepichujte nádobu.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Inhalačný roztok sa nachádza v tlakovej 19 ml hliníkovej nádobe utesnenej odmerným ventilom a nasadenej na polypropylénovom plastovom ovládači s počítadlom dávok, ktorý obsahuje náustok a je vybavený plastovým ochranným uzáverom.

Veľkosti balenia:

- 1 tlaková nádoba, ktorá poskytuje 120 stlačení
- 2 tlakové nádoby, z ktorých každá poskytuje 120 stlačení

Na trh musia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie

Pre lekárne

Na obal napíšte dátum výdaja lieku pacientovi.

Uistite sa, že medzi dátumom výdaja a dátumom expirácie vytlačenom na obale je doba najmenej 3 mesiace.

Likvidácia

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI

Cipla Europe NV, De Keyserlei 58-60, Box-19, 2018 Antwerp, Belgicko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

14/0067/24-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE / PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie:

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Schválený text k rozhodnutí o registrácii, ev. č.: 2022/00046-REG

04/2024