

## SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

### 1. NÁZOV LIEKU

Formoterol-ratiopharm 12 µg  
inhalačný prášok v tvrdej kapsule

### 2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá kapsula obsahuje 12 mikrogramov formoterólium-fumarátu, čo zodpovedá 12,5 mikrogramom dihydrát formoterólium-fumarátu.

Toto množstvo zodpovedá podanej dávke 10,3 mikrogramu formoterólium-fumarátu.

Pomocná látka so známym účinkom: Každá kapsula obsahuje 24,0 mg monohydrátu laktózy.  
Úplný zoznam pomocných látok, pozri časti 6.1.

### 3. LIEKOVÁ FORMA

Inhalačný prášok v tvrdej kapsule.

Bezfarebné priehľadné želatínové kapsuly obsahujúce biely prášok.

### 4. KLINICKÉ ÚDAJE

#### 4.1 Terapeutické indikácie

Symptomatická dlhodobá liečba dlhotrvajúcej, miernej až závažnej bronchiálnej astmy v kombinácii s dlhodobou protizápalovou liečbou (napr. kortikosteroidmi).

Úľava od príznakov bronchiálnej obštrukcie u pacientov s chronickou obštrukčnou chorobou pľúc (CHOCHP).

Liečba iných ochorení dýchacích ciest s reverzibilnou obštrukčnou zložkou, ako napríklad chronickej bronchitídy s emfyzémom alebo bez neho.

Prevenia bronchospazmu ako následku vdýchnutého alergénu alebo námahy.

Poznámka

V každom prípade sa musí v liečbe bronchiálnej astmy formoterol kombinovať s inhalačnými kortikosteroidmi.

#### 4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

##### Dávkovanie

Podávanie lieku dvakrát denne vo väčšine prípadov postačuje na zvládnutie príznakov súvisiacich s astmou a inými ochoreniami dýchacích ciest s reverzibilnou alebo ireverzibilnou obštrukčnou zložkou.

*Bronchiálna astma a iné ochorenia dýchacích ciest s reverzibilnou obštrukčnou zložkou, ako napríklad chronická bronchitída s emfyzémom alebo bez neho a chronická obštrukčná choroba pľúc (CHOCHP):*

Dospievajúci a dospelí (vrátane starších ľudí)

Zvyčajná udržiavacia dávka je 1 inhalačná kapsula (12 mikrogramov) dvakrát denne (ráno a večer). Ak je potrebné zmierniť možné akútne alebo chronické príznaky, môže sa použiť ďalšia 1 - 2 kapsuly za deň. Ako jedna dávka nie sú povolené viac ako 3 po sebe idúce inhalácie.

Maximálna denná dávka sú 2 inhalačné kapsuly dvakrát denne (48 mikrogramov).

Vo všeobecnosti sa neočakáva, že vyššie dávky poskytnú ďalší prínos, ale môžu zvýšiť pravdepodobnosť závažných vedľajších účinkov.

Formoterol-ratiopharm sa má predpisovať len ako doplnok k inhalačným kortikosteroidom.

Pacient má byť informovaný o tom, že ak dodatočné dávky sú potrebné častejšie než dvakrát za týždeň, má o tom informovať lekára, ktorý liečbu prehodnotí, lebo je možné, že sa stav pacienta zhoršil.

Deti od 6 rokov

Bežná udržiavacia dávka je 1 inhalačná kapsula (12 mikrogramov) dvakrát denne (ráno a večer).

Maximálna denná dávka je 1 inhalačná kapsula dvakrát denne (24 mikrogramov).

Formoterol-ratiopharm 12 µg sa má predpisovať len ako doplnok k inhalačným kortikosteroidom. Okrem prípadov, keď je potrebné samostatné použitie inhalačného kortikosteroidu a dlhodobo pôsobiaceho beta-2-agonistu (LABA), je liečba kombinovaným prípravkom pozostávajúcim z inhalačného kortikosteroidu a dlhodobo pôsobiaceho beta-2-agonistu (LABA) odporúčané pre deti od 6 do 12 rokov.

*Prevenia bronchospazmu, vyvolaného inhalovaným alergénom alebo námahou:*

Obsah 1 inhalačnej kapsuly (12 mikrogramov) sa vdychuje 15 minút pred očakávanou aktivitou alebo vystavením sa alergénu. U dospelých pacientov so závažnou astmou môžu byť potrebné 2 kapsuly (24 mikrogramov).

*Pediatrická populácia*

Podávanie tohto lieku deťom musí byť pod dohľadom dospeléj osoby.

*Porucha funkcie obličiek a pečene*

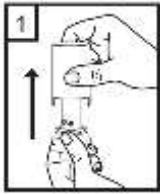
Neexistuje teoretický dôvod, ktorý by naznačoval potrebu úpravy dávkovania formoterolu u pacientov s poruchou funkcie obličiek a pečene. Nezískali sa však ani klinické údaje, ktoré by podporovali jeho užívanie u týchto skupín pacientov.

Spôsob podávania

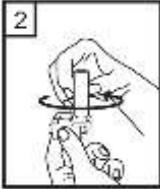
Kapsuly sú určené len na inhalačné použitie pomocou priloženého inhalátora. Treba aj zabezpečiť, aby pacienti dostali od lekára alebo lekárniky inštrukcie, ako majú inhalátor používať.

Pokyny na použitie:

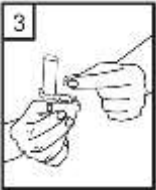
1. Stiahnite vrchnák inhalátora.



2. Uchopte pevne spodnú časť inhalátora a otvorte inhalátor otočením náustka v smere šípky.



3. Suchými rukami vložte kapsulu do lôžka v tvare kapsuly v spodnej časti inhalátora.



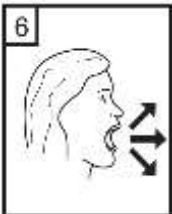
4. Otočením náustka uzavrite inhalátor.



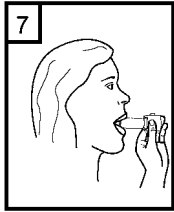
5. Držte inhalátor vo zvislej polohe (náustkom smerom nahor) a pevne stlačte len jedenkrát naraz obe tlačidlá v spodnej časti inhalátora. Tým sa prepichne kapsula. Uvoľnite tlačidlá.



6. Vydýchnite čo najhlbšie.



7. Vložte náustok do úst a mierne zakloňte hlavu. Obopnite náustok perami a vdychujte tak rýchlo a hlboko, ako sa len dá.



8. Zadržte dych tak dlho, kým vám to nie je nepríjemné, a vyberte inhalátor z úst. Potom dýchajte normálne. Otvorte inhalátor a overte si, či v kapsule neostal prášok. Ak v kapsule ostal zvyšok prášku, opakujte kroky 6 až 8.
9. Po použití vyberte prázdnu kapsulu a uzavrite náustok.

Poznámka:

Môže sa stať, že sa želatínová kapsula rozpadne na menšie časti a malé kúsky želatíny skončia počas inhalácie v ústach a hrdle. Želatína nie je škodlivá, v ústach zmäkne a dá sa potom prehltnúť. Riziko fragmentácie želatínovej kapsuly možno minimalizovať tým, že obe tlačidlá sa stlačia len jedenkrát, a tak sa kapsula neprepichne viac ako raz.

Kapsula by mala ostať v blistrovom obale dovtedy, kým ju nie je potrebné použiť. Vybrať sa má z blistrového obalu až bezprostredne pred použitím.

Čistenie inhalátora:

Zvyšky prášku odstráňte z náustka a lôžka na kapsulu utretím suchou handričkou. Môžete použiť aj čistú mäkkú kefku.

### 4.3 Kontraindikácie

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

### 4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Formoterol sa nemá používať (a nie je postačujúci) ako začiatková liečba astmy.

Pacienti s astmou, vyžadujúci liečbu  $\beta_2$ -sympatomimetikami s predĺženým účinkom majú tiež užívať primerané udržiavacie dávky protizápalovo pôsobiacich liekov, kortikosteroidov. Pacientov je potrebné poučiť o nutnosti pokračovania v protizápalovej liečbe aj počas podávania lieku formoterol a to aj vtedy, keď dôjde k zmierneniu príznakov základného ochorenia. Ak by ťažkosti pretrvávali, alebo ak je potrebné zvýšiť dávky  $\beta_2$ -agonistov, obvyčajne ide o zhoršenie základného ochorenia, čo si vyžaduje prehodnotenie udržiavacej liečby.

Hoci sa formoterol môže používať ako doplnková liečba v prípade, že inhalačné kortikosteroidy neposkytujú adekvátnu kontrolu symptómov astmy, pacienti nemajú začínať liečbu formoterolom počas akútnej ťažkej exacerbácie astmy alebo ak sa u nich astma významne alebo náhle zhoršila. Počas liečby formoterolom sa môžu vyskytnúť závažné s astmou spojené nežiaduce účinky a exacerbácie. Pacientov je treba požiadať aby pokračovali v liečbe, avšak vyhľadali lekára v prípade, že symptómy astmy ostávajú nezmenené alebo sa zhoršujú po zaradení formoterolu do liečby.

Len čo sa dosiahne kontrola symptómov astmy, má sa zvážiť postupné znižovanie dávky formoterolu. Počas znižovania dávky lieku je dôležitá pravidelná kontrola pacientov. Má sa užívať najnižšia účinná dávka formoterolu.

Náhle a progresívne zhoršovanie príznakov astmy môže byť život ohrozujúce a vyžaduje si okamžitú lekársku pomoc. Výrazné prekročenie predpísaných individuálnych dávok, ale aj dennej dávky môže byť nebezpečné v dôsledku účinkov na srdce (srdcová arytmia, zvýšenie krvného tlaku), v súvislosti

so zmenami koncentrácií solí v telesných tekutinách (posuny elektrolytov) a preto je nutné sa tomuto vyhnúť.

Formoterol sa nemá používať spolu s iným dlhodobým pôsobiacim  $\beta_2$ -agonistom.

Maximálna denná dávka sa nemá prekročiť. Dlhodobá bezpečnosť pravidelnej liečby pri podávaní dávok vyšších ako 36 mikrogramov za deň u dospelých astmatikov, 18 mikrogramov za deň u detí s astmou a 18 mikrogramov za deň u pacientov s COPD nebola preukázaná.

Potreba častejšej aplikácie lieku (t.j. profylaktická liečba, napr.: kortikosteroidy a dlhodobé pôsobiace  $\beta_2$ -sympatomimetiká) niekoľkokrát každý týždeň na prevenciu bronchokonstrikcie indukovanej námahou, napriek adekvátnej udržiavacej liečbe, môže byť znakom suboptimálnej kontroly astmy, liečbu je treba prehodnotiť a preskúmať compliance pacienta.

Formoterol sa má podávať opatrne u pacientov s ťažko kontrolovateľným diabetes mellitus, tyreotoxikózou, feochromocytómom, hypertrofickou obštrukčnou kardiomyopatiou, s idiopatickou subvalvulárnou aortálnou stenózou, ťažkou hypertenziou, s aneuryzmou alebo s inými závažnými kardiovaskulárnymi poruchami akými sú: ischemická choroba srdca, tachyarytmie, ťažké srdcové zlyhanie a okluzívne vaskulárne ochorenia, najmä arterioskleróza..

Formoterol môže vyvolať predĺženie QTc-intervalu. Opatrnosť je nutná pri liečbe pacientov s predĺženým QTc intervalom a u pacientov, ktorí užívajú lieky ovplyvňujúce QTc interval (pozri časť 4.5).

U diabetických pacientov sa na začiatku liečby odporúča vykonávať doplnkové vyšetrenia glykémie vzhľadom na hyperglykemizujúci účinok  $\beta_2$ -sympatomimetík.

#### Hypokaliémia

Pri liečbe  $\beta_2$ -sympatomimetikami môže dôjsť k závažnej hypokaliémii. Mimoriadna opatrnosť je potrebná u pacientov so závažnou akútnou astmou, keďže v dôsledku hypoxie sa môže zvyšovať súvisiace riziko. Hypokaliemický účinok sa môže potencovať súbežnou liečbou derivátmi xantínu, steroidmi a diuretikami. Preto je potrebné monitorovať hladiny draslíka v sére.

Z tohto dôvodu sa hladiny draslíka musia pravidelne sledovať u pacientov s nízkymi základnými hodnotami draslíka alebo vystavených nezvyčajnému riziku znížených hladín draslíka v krvi. Sledovanie sa musí vykonať aj vtedy, ak počas predošlej liečby krátkodobo pôsobiacimi  $\beta_2$ -sympatomimetikami nedošlo k žiadnemu zníženiu hladín. V prípade potreby sa musí vykonať substitúcia draslíka. Dôsledkom znížených hladín draslíka v sére je zvýšený účinok liekov obsahujúcich digitélis.

#### Paradoxný bronchospazmus

Podobne ako pri akejkoľvek inhalačnej liečbe, môže dôjsť k paradoxnému bronchospazmu. Ak sa prejaví, má sa liečba okamžite ukončiť a začať alternatívna liečba (pozri časť 4.8).

#### Sprievodné ochorenia

Pri liečbe pacientov s nasledovnými chorobami treba venovať mimoriadnu pozornosť, najmä dávkovaniu:

- srdcové arytmie napr. tachyarytmie, tretí stupeň atrioventrikulárneho bloku
- arterioskleróza
- hypertyreóza
- tumor nadobličiek
- liek nesmie byť podávaný aspoň 12 hodín pred narkózou s halogénovou anestéziou.

Formoterol inhalačný prášok sa nemá používať terapeuticky v prípade predčasného pôrodu alebo hroziaceho potratu.

### Úmrtia súvisiace s astmou

Formoterol patrí do skupiny dlhodobopôsobiacich beta-2 agonistov. Metaanalýza klinických štúdií so salmeterolom, ďalším dlhodobopôsobiacim beta-2 agonistom, ukázala vyššie riziko úmrtia súvisiaceho s astmou u pacientov liečených salmeterolom v monoterapii v porovnaní s placebom. Toto riziko sa významne znížilo pri súbežnej liečbe inhalačnými glukokortikoidmi. Neuskutočnila sa žiadna štúdia, ktorá by preukázala, či sa miera úmrtí súvisiacich s astmou zvyšuje s formoterolom.

### Nesprávne podanie lieku

Boli hlásené prípady pacientov, ktorí omylom prehltili kapsuly formoterolu namiesto vdýchnutia obsahu kapsuly pomocou inhalátora. Väčšina tohto perorálneho príjmu nebola spojená so žiadnymi vedľajšími účinkami. Zdravotnícky personál musí pacienta poučiť o správnom používaní inhalátora (pozri časť 4.2). Ak pacient, ktorému bol predpísaný formoterol, nezaznamená zlepšenie symptómov, zdravotnícky personál sa má opýtať, ako pacient používa inhalátor.

### Pediatrická populácia

Deťom sa tento liek musí podávať pod dohľadom dospelaj osoby. Deti do 6 rokov nemajú byť liečené formoterolom, z dôvodu nedostačných skúseností pre túto skupinu.

### Pomocné látky

Tento liek obsahuje laktózu. Podané množstvo bežne nespôsobuje problémy u ľudí s intoleranciou laktózy.

Pacienti so zriedkavými dedičnými problémami galaktózovej intolerancie, celkovým deficitom laktázy alebo glukózo-galaktózovou malabsorpciou nesmú užívať tento liek.

## **4.5 Liekové a iné interakcie**

Nevykonal sa žiadne špecifické interakčné štúdie s liekom formoterol.

Súbežná liečba inými sympatomimetikami, akými sú iné  $\beta_2$ -agonisty alebo efedrín, môže potencovať nežiaduce účinky lieku formoterol a môže si vyžadovať titráciu dávky.

Súbežná liečba xantínovými derivátmi, steroidmi alebo diuretikami, akými sú tiazidové a slučkové diuretiká, môže potencovať zriedkavý hypokaliemický nežiaduci účinok  $\beta_2$ -mimetík. Hypokaliémia môže zvýšiť dispozíciu k arytmiám u pacientov, liečených srdcovými glykozidmi.

Existuje teoretické riziko, že súbežná liečba inými liekmi, ktoré predlžujú QTc-interval, môže spôsobiť vznik farmakodynamickej interakcie s formoterolom a zvýšiť možné riziko vzniku komorových arytmií. Takýmito liekmi sú napr. niektoré antihistaminiká (napr. terfenadín, astemizol, mizolastín), niektoré antiarytmiká (napr. chinidín, disopyramid, prokainamid), fenotiazíny, inhibítory monoaminoxidázy, makrolidy (napr. erytromycín) a tricyklické antidepresíva, pretože účinok adrenergných agonistov na kardiovaskulárny systém môže byť týmito látkami zosilnený. Súbežná liečba sa má vykonávať opatrne.

Zvýšenie sympatomimetických účinkov L-dopou, L-tyroxínom, oxytoxínom a alkoholom môže byť zosilnené súčasným podávaním formoterolu, erytromycín a tricyklické antidepresíva.

U pacientov, ktorým sa súbežne podáva anestézia pomocou halogénových uhlíkovodíkov, je zvýšené riziko arytmií.

Bronchodilatačný účinok formoterolu sa môže zvýšiť liekmi s anticholinergickým účinkom.

$\beta$ -blokátory môžu oslabovať, prípadne inhibovať účinok lieku formoterol.

Formoterol sa preto nemá užívať súbežne s  $\beta$ -blokátormi (vrátane očných kvapiek), pokiaľ to nie je nevyhnutne potrebné.

Pri súbežnom podávaní teofylínu a formoterolu pacientom s už existujúcimi srdcovými ochoreniami je potrebná opatrnosť.

#### 4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

##### Gravidita

Nie sú dostupné dostatočné údaje o podávaní formoterolu tehotným ženám. V štúdiách vykonaných na zvieratách formoterol spôsoboval stratu implantovaného embrya a znižoval včasné postnatálne prežívanie a pôrodnú hmotnosť. Uvedené účinky sa zistili pri podstatne vyššej systémovej expozícii aká sa počas podávania lieku formoterol dosahuje v klinickej praxi. Liečba formoterolom sa má zväziť vo všetkých štádiách tehotenstva, ak je potrebné dosiahnuť adekvátnu kontrolu astmy. Rovnako ako pri ktoromkoľvek lieku sa má o použití počas tehotenstva uvažovať len v tom prípade, ak je očakávaný prínos liečby pre matku vyšší ako akékoľvek možné riziko pre plod. Potenciálne riziko pre človeka nie je známe.

Podobne ako iné beta<sub>2</sub>-adrenergné agonisty, formoterol môže inhibovať pôrod v dôsledku relaxačného účinku na hladké svalstvo maternice.

##### Dojčenie

Nie je známe, či formoterol prechádza do ľudského mlieka. Formoterol sa v malom množstve zistil v mlieku dojčiacich potkanov. Podávanie formoterolu dojčiacim ženám sa má zvažovať len v prípade, že očakávaný prínos liečby pre matku je vyšší ako akékoľvek možné riziko pre dieťa.

##### Fertilita

Reprodukčné štúdie na zvieratách s formoterolom preukázali mierne zníženú fertilitu samcov potkanov pri vysokej systémovej expozícii (pozri časť 5.3).

#### 4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Formoterol-ratiopharm 12 µg nemá žiadny alebo má zanedbateľný vplyv na schopnosť viesť vozidlá alebo obsluhovať stroje.

Výskyt vedľajších účinkov, ako sú tremor a nervozita, môže ovplyvniť schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

#### 4.8 Nežiaduce účinky

Najčastejšie hlásené nežiaduce účinky liečby β<sub>2</sub>-agonistami, akými sú tremor a palpácie, bývajú mierne a vymiznú počas niekoľkých dní liečby.

Nežiaduce účinky súvisiace s formoterolom sú uvedené nižšie a sú zoradené podľa triedy orgánových systémov a výskytu. Výskyt je definovaný ako: veľmi časté (≥1/10), časté (≥1/100) až <1/10), menej časté (≥1/1 000 až < 1/100), zriedkavé (≥1/10 000 až < 1/1000) a veľmi zriedkavé (<1/10 000).

<b>Poruchy krvi a lymfatického systému</b>	
Veľmi zriedkavé	Trombocytopenia
<b>Poruchy imunitného systému</b> Zriedkavé	Reakcie z precitlivenosti, napr. bronchospazmus, exantém, žihľavka, svrbenie, závažná hypotenzia, angioneurotický edém
<b>Poruchy metabolizmu a výživy</b>	

Menej časté	Hypokaliémia, hyperglykémia
<b>Psychiatrické poruchy</b> Menej časté	Agitácia, nervozita, nepokoj, poruchy spánku, úzkosť
Veľmi zriedkavé	Poruchy správania, halucinácie
<b>Poruchy nervového systému</b> Časté Menej časté	Bolesť hlavy, tremor Poruchy chuti, závraty
Veľmi zriedkavé	Centrálne nervové stimulácie
<b>Poruchy srdca a srdcovej činnosti</b> Časté Menej časté Zriedkavé	Palpitácie Tachykardia Srdcové arytmie, napr. fibrilácia predsiení, supraventrikulárna tachykardia, extrasystoly, angina pectoris Predĺženie QT-intervalu
<b>Poruchy ciev (extrakardiálne)</b> Veľmi zriedkavé	Zmeny tlaku krvi
<b>Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína</b> Časté Menej časté Zriedkavé Veľmi zriedkavé	Kašeľ Podráždenie hrdla Paradoxný bronchospazmus Dyspnoe, exacerbácia astmy
<b>Poruchy gastrointestinálneho traktu</b> Menej časté	Nauzea, sucho v ústach
<b>Poruchy kože a podkožného tkaniva</b> Menej časté	Hyperhidróza
<b>Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva</b> Menej časté	Svalové kŕče, myalgia
<b>Poruchy obličiek a močových ciest</b> Zriedkavé	Nefritída
<b>Celkové poruchy a reakcie v mieste podania</b> Veľmi zriedkavé	Periférny edém

Tremor, nevoľnosť, poruchy chuti, abnormálne pocity v ústach a hrdle, hyperhidróza, nepokoj, bolesť hlavy, závraty a svalové kŕče môžu spontánne ustúpiť v priebehu jedného až dvoch týždňov, ak liečba pokračuje.

Sporadicky boli hlásené účinky stimulujúce centrálny nervový systém po inhalácii  $\beta_2$ -sympatomimetík, ktoré sa prejavovali hyperexcitabilitou. Tieto pozorovania sa väčšinou robili u detí do 12 rokov.

Liečba  $\beta_2$ -sympatomimetikami môže zvyšovať hladinu inzulínu, voľných mastných kyselín, glycerolu a ketónových látok.



Pomocná látka, monohydrát laktózy obsahuje malé množstvo mliečnych proteínov. Tieto môžu zapríčiniť alergické reakcie.

#### 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**

### Symptómy

S liečbou predávkovania sú obmedzené klinické skúsenosti. Predávkovanie pravdepodobne má viesť k objaveniu sa príznakov typických pre podanie  $\beta_2$ -sympatomimetických látok, akými sú tremor, hypertenzia, bolesti hlavy, palpitácie. V ojedinelých prípadoch boli zaznamenané: tachykardia, hyperglykémia, hypokalémia, metabolická acidóza, predĺženie QT<sub>c</sub> intervalu, komorová arytmia, nauzea, vracanie a somnolencia.

### Liečba

V uvedených prípadoch môže byť indikovaná podporná a symptomatická liečba. Závažné prípady musia byť hospitalizované. Môže sa zväziť podávanie kardioselektívnych  $\beta$ -blokátorov, avšak tieto sa majú podávať mimoriadne opatrne, nakoľko môžu vyvolať bronchospazmus. Má sa sledovať hladina draslíka v sére.

## **5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodynamické vlastnosti**

Farmakoterapeutická skupina: selektívne agonisty beta-2 adrenergných receptorov

ATC kód: R03AC13.

Formoterol je silný selektívny agonista beta-2 adrenergných receptorov. Formoterol preukazuje bronchodilatačný účinok u pacientov s reverzibilnou obštrukciou dýchacích ciest. Účinok nastupuje rýchlo (v priebehu 1 - 3 minút) a je stále signifikantný 12 hodín po inhalácii.

Formoterol inhibuje uvoľňovanie histamínu a leukotriénov z pasívne senzibilizovaných ľudských pľúc. V pokusoch na zvieratách sa pozorovali určité protizápalové vlastnosti, ako napríklad potlačenie edému a nahromadenie zápalových buniek.

U ľudí sa formoterol ukázal účinný v prevencii bronchospazmov indukovaných inhalačnými alergénmi, fyzickou aktivitou, chladným vzduchom, histamínom a metacholínom.

U pacientov so stabilizovaným chronickým obštrukčným ochorením pľúc, ktoré má reverzibilnú zložku, sa ukázalo, že formoterol inhalovaný v dávkach 12 a 24 mikrogramov dvakrát denne má bronchodilatačný účinok s náhlym začiatkom a trvaním aspoň 12 hodín. Okrem toho liečba viedla k subjektívnemu zlepšeniu kvality života, ktoré sa hodnotilo pomocou dotazníka „Saint George’s Respiratory Questionnaire“.

### **5.2 Farmakokinetické vlastnosti**

Formoterol má rozsah terapeutickej dávky 12 až 24 mikrogramov dvakrát denne. Údaje o plazmatickej farmakokinetike formoterolu sa získali u zdravých dobrovoľníkov po inhalácii dávok vyšších ako je odporúčané rozmedzie u pacientov s CHOCHP po inhalácii terapeutických dávok. Vylučovanie nezmeneného formoterolu močom, ktoré sa používa ako nepriama miera systémovej expozície, koreluje s údajmi o plazmatickej dispozícii lieku. Polčasy eliminácie vypočítané pre moč a plazmu sú podobné.

### Absorpcia

Na základe údajov o iných inhalovaných liečivách možno predpokladať, že asi 90 % formoterolu podaného inhalátorom sa prehltnie a potom absorbuje z gastrointestinálneho traktu. Keď sa dvom zdravým dobrovoľníkom perorálne podalo 80 mikrogramov 3H-značeného formoterolfumarátu, absorbovalo sa aspoň 65 % liečiva. To znamená, že farmakokinetické vlastnosti perorálnej formy sa vo veľkej miere uplatňujú aj pri inhalačnom prášku.

Po inhalácii jednorazovej 120 mikrogramovej dávky formoterol-fumarátu zdravými dobrovoľníkmi sa formoterol rýchlo absorboval do plazmy, pričom do 5 minút po inhalácii dosiahol maximálnu koncentráciu 266 pmol/l. U pacientov s CHOCHP, ktorí sa liečili 12 týždňov formoterol-fumarátom v dávkach 12 alebo 24 mikrogramov dvakrát denne, sa plazmatické koncentrácie formoterolu pohybovali 10 minút po inhalácii medzi 11,5 a 25,7 pmol/l, 2 hodiny po inhalácii medzi 11,5 a 23,3 pmol/l a 6 hodín po inhalácii medzi 11,5 a 50,3 pmol/l.

Po 12 týždňoch podávania 12 mikrogramov alebo 24 mikrogramov formoterolu v prášku dvakrát denne sa vylučovanie nezmeneného formoterolu močom zvýšilo o 63 - 73 % (posledná vs. prvá dávka) u pacientov s astmou a o 19 až 38 % u pacientov s CHOCHP, čo svedčí o miernej a spontánnej odznievajúcej akumulácii formoterolu v plazme po opakovaných dávkach. Po opakovanom dávkovaní nedošlo k žiadnej relatívnej akumulácii jedného enantioméru oproti druhému.

Štúdie skúmajúce kumulatívnu exkréciu formoterolu a/alebo jeho (R,R) a (S,S)-enantiomérov močom po inhalácii suchého prášku (12 - 96 mikrogramov) alebo aerosólových foriem (12 - 96 mikrogramov) ukázali, že absorpcia sa lineárne zvyšuje s dávkou.

#### Distribúcia

Väzba formoterolu na plazmatické bielkoviny je 61 - 64 % (34 % primárne na albumín).

V rozsahu koncentrácií, ktoré sa dosahujú pri terapeutických dávkach, nenastáva nasýtenie väzbových miest.

#### Biotransformácia

Formoterol sa eliminuje primárne metabolizmom, pričom priama glukuronidácia je hlavnou cestou biotransformácie, O-demetylácia, nasledovaná ďalšou glukuronidáciou, je ďalšou metabolickou cestou. Menšie dráhy zahŕňajú sulfátovú konjugáciu formoterolu a deformyláciu, po ktorej nasleduje sulfátová konjugácia. Viaceré izoenzyémy CYP450 katalyzujú glukuronidáciu (UGT1A1, 1A3, 1A6, 1A7, 1A8, 1A9, 1A10, 2B7 a 2B15) a O-demetylačnú transformáciu (CYP2D6, 2C19, čo naznačuje nízky potenciál liečiva agterol a 2C9) interakcie prostredníctvom inhibície špecifického izozýmu podieľajúceho sa na metabolizme formoterolu. Formoterol neinhboval izoenzyémy cytochrómu P450 v terapeuticky relevantných koncentráciách.

#### Eliminácia

U astmatických pacientov a pacientov s CHOCHP liečených počas 12 týždňov 12 alebo 24 mikrogramov formoterol-fumarátu dvakrát denne sa približne 10 % a 7 % dávky v uvedenom poradí vylúčilo v moči ako nezmenený formoterol. (R,R) a (S,S)-enantioméry predstavovali 40 % a 60 % vylúčenia nezmeneného formoterolu močom po jednorazových dávkach (12 až 120 mikrogramov) u zdravých dobrovoľníkov a po jednorazových a opakovaných dávkach u pacientov s astmou.

U zdravých dobrovoľníkov bol konečný eliminačný polčas formoterolu v plazme po inhalácii jednorazovej 120 mikrogramovej dávky formoterol-fumarátu 10 hodín a terminálne eliminačné polčasy (R,R)- a (S,S)- enantioméry, ako boli odvodené od rýchlosti vylučovania močom, boli 13,9 a 12,3 hodín, v tomto poradí.

Droga a jej metabolity boli z tela úplne vylúčené. Po jednotlivých perorálnych dávkach <sup>3</sup>H-formoterolu sa získala z moču 59 - 62 % dávky a zo stolice 32 - 34 % dávky. Renálny klírens formoterolu je 150 ml/min.

### Špeciálna populácia

#### *Pohlavie*

Po korekcii na telesnú hmotnosť sa farmakokinetika formoterolu medzi mužmi a ženami významne nelíšila.

#### *Starší pacienti*

Farmakokinetika formoterolu sa u staršej populácie neskúmala.

#### *Pediatrická populácia*

V štúdiu u 5- až 12-ročných detí s astmou, ktorým sa podávalo 12 alebo 24 mikrogramov formoterólium-fumarátu dvakrát denne inhaláciou počas 12 týždňov, sa vylučovanie nezmeneného formoterolu močom zvýšilo o 18 až 84 % v porovnaní s nameranými množstvami po prvej dávke. Akumulácia u detí nepresiahla akumuláciu u dospelých, kde bol nárast medzi 63 a 73 % (pozri vyššie). U sledovaných detí sa asi 6 % dávky vylúčilo v moči ako nezmenený formoterol.

#### *Pacienti s poruchou funkcie pečene/ obličiek*

Farmakokinetika formoterolu sa neskúmala u pacientov s poruchou funkcie pečene alebo obličiek.

### **5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti**

Účinky formoterolu pozorované v štúdiách zameraných na toxicitu na potkanoch a psoch boli hlavne na kardiovaskulárny systém a skladali sa z hyperémie, tachykardie, arytmie a lézie myokardu. Tieto účinky sú známe farmakologické prejavy pozorované po podaní vysokých dávok beta-2 agonistov.

#### Mutagenita

Pokusy skúmajúce mutagenitu používali široké spektrum experimentálnych výstupov. V nijakom z uskutočnených pokusov *in vitro* alebo *in vivo* sa nezaznamenali genotoxické účinky.

#### Karcinogenita

2-ročné štúdie na potkanoch a myšiach neukázali nijaký karcinogénny potenciál.

Samce myši, ktoré sa liečili veľmi vysokými dávkami formoterolu, mali o niečo vyšší výskyt benígnych subkapsulárnych bunkových tumorov nadobličiek. To je pravdepodobne dôsledok zmien vo fyziologickom procese starnutia.

Dve štúdie na potkanoch, pokrývajúce dve rozličné dávkovacie rozpätia, ukázali vzostup počtu prípadov mezoovariálneho leiomyómu. Tieto benígne neoplazmy typicky súviseli s dlhodobou liečbou potkanov vysokými koncentraciami liečiv s beta2 adrenergným účinkom. Podobne sa pozoroval vysoký počet prípadov ovariálnych cýst a benígnych granulómov alebo tumorov tekálnych buniek. Je známe, že betaagonisty postihujú ovária potkanov, čo je pravdepodobne špecifické pre hlodavce. Pri užívaní vyšších dávok sa zaznamenalo aj niekoľko iných typov tumorov, ale ich frekvencia bola taká istá ako frekvencia v kontrolnej populácii z minulosti. Takéto tumory sa nezaznamenali v experimentoch pri užívaní nízkych dávok.

Pri podávaní najnižšej dávky, ktorá bola dávkou poskytujúcou 10-krát vyššiu systémovú expozíciu, ako je očakávaná expozícia po maximálnej odporúčanej dávke formoterolu, sa nijaká z incidencií tumorov nezvýšila na štatisticky významnú úroveň.

Na základe týchto nálezov a chýbania mutagénneho potenciálu možno vyvodit', že formoterol pri terapeutických dávkach nepredstavuje karcinogénne riziko.

#### **Reprodukčná toxicita**

Po perorálnom podaní sa formoterol vylučuje do mlieka dojčiacich potkanov.

### *Plodnosť*

V štúdiu orálnej fertility na potkanoch, formoterol až do najvyššej testovanej dávky [60 mg/kg/deň; zodpovedá dávke súvisiacej s plochou tela (dávka súvisiaca s BSA) približne 10 000-násobku maximálnej odporúčanej inhalačnej dávky pre ľudí (MRHID)] nemá negatívny vplyv na plodnosť samcov a samíc. Pre (R,R)-enantiomér sa zistila znížená miera gravidity od dávky 15 mg/kg/deň.

### *Embryofetálny vývoj*

V perorálnej štúdiu embryo-fetálneho vývoja u potkanov sa nepozorovali fetotoxické účinky (pri dávke BSA  $\geq$  30-násobku MEHID), ale ani žiadne teratogénne účinky. V inhalačnej štúdiu na potkanoch [s (R,R) enantiomérom] sa tiež nepozoroval žiadny teratogénny účinok až do najvyššej testovanej dávky 91  $\mu$ g/kg (čo zodpovedá dávke súvisiacej s BSA približne 15-násobku MRHID).

V štúdiu orálneho embryo-fetálneho vývoja na králikoch [s (R,R) enantiomérom] sa nepozorovali žiadne fetotoxické účinky až do dávky 3,5 mg/kg/deň (čo zodpovedá dávke súvisiacej s BSA, ktorá je približne 1 000-krát vyššia ako MRHID), alebo boli pozorované teratogénne účinky.

### *Peri- a postnatálna toxicita*

V perorálnej štúdiu peri- a postnatálneho vývoja u potkanov sa nepozorovali žiadne nežiaduce účinky na matky a mláďatá až do dávky 0,2 mg/kg/deň (čo zodpovedá dávke súvisiacej s BSA približne 30-násobku MRHID).

### *Štúdie na mladých zvieratách*

V štúdiu s inhalačnou aplikáciou u mladých potkanov sa nepozorovali zmeny krvného obrazu (zvýšenie leukocytov) a zmeny hmotnosti orgánov (srdce: zvýšenie, semenníky: zníženie), ale ani žiadne histologické zmeny v samčích reprodukčných orgánoch neboli pozorované pre (R,R)-enantiomér formoterolu. V zodpovedajúcej štúdiu s perorálnou aplikáciou boli hlásené degeneratívne zmeny v mužských reprodukčných orgánoch, ktoré však nebolo možné potvrdiť ďalšou štúdiou.

## **6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE**

### **6.1 Zoznam pomocných látok**

Obsah kapsuly: monohydrát laktózy (ktorá obsahuje malé množstvá mliečnych proteínov).

Obal kapsuly: želatína

### **6.2 Inkompatibility**

Neaplikovateľné

### **6.3 Čas použiteľnosti**

2 roky.

### **6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie**

Uchovávajúte pri teplote do 25 °C. Uchovávajúte v pôvodnom obale.

### **6.5 Druh obalu a obsah balenia**

PVC/PVDC/Alu blister a jednodávkový inhalátor pre prášok na inhaláciu.

#### Veľkosti balení

1 inhalátor + 10, 20, 30, 50, 56, 60, 100, 120, 180 alebo 200 kapsúl

2 inhalátory + 100 kapsúl

4 inhalátory + 200 kapsúl  
50 inhalátorov + 500 kapsúl  
50 alebo 60 kapsúl bez inhalátora  
Multibalenie obsahujúce 2 inhalátory + 100 (2x50) kapsúl  
Multibalenie obsahujúce 2 inhalátory + 120 (2x60) kapsúl  
Multibalenie obsahujúce 3 inhalátory + 180 (3x60) kapsúl

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

#### **6.6. Špeciálne opatrenia na likvidáciu**

Žiadne zvláštne požiadavky.

#### **7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

ratiopharm GmbH, Graf-Arco-Strasse 3, 89079 Ulm, Nemecko

#### **8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO**

14/0248/04-S

#### **9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE**

Dátum prvej registrácie: 24. septembra 2004

Dátum posledného predĺženia registrácie: 12. decembra 2012

#### **10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU**

Máj 2024