

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Formodual 100/6 mikrogramov na sprožitev inhalacijska raztopina pod tlakom

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

En odmerek (iz ventila) vsebuje:

100 mikrogramov beklometazondipropionata in 6 mikrogramov formoterolijevega fumarata dihidrata. To ustreza apliciranemu odmerku (iz sprožilca) 84,6 mikrograma beklometazondipropionata in 5,0 mikrogramom formoterolijevega fumarata dihidrata.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

inhalacijska raztopina pod tlakom
Brezbarvna do rumenkasta raztopina.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Astma

Zdravilo Formodual je indicirano za redno zdravljenje astme, kadar je primerna uporaba kombiniranega zdravila (inhaliranega kortikosteroida in dolgodelujočega agonista adrenergičnih receptorjev beta₂):

- pri bolnikih, neustrezno urejenih z inhaliranimi kortikosteroidi in inhaliranim hitro delujočim agonistom adrenergičnih receptorjev beta₂, uporabljenim "po potrebi" ali
- pri bolnikih, ki so že ustrezno urejeni z inhaliranimi kortikosteroidi in dolgodelujočimi agonisti adrenergičnih receptorjev beta₂.

KOPB

Simptomatsko zdravljenje bolnikov s hudo obliko KOPB (FEV₁ < 50 % pričakovane normalne vrednosti) in anamnezo ponavljajočih se poslabšanj, ki imajo kljub rednemu zdravljenju z dolgodelujočimi bronhodilatatorji značilne simptome bolezni.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravilo Formodual je namenjeno samo za inhaliranje.

Odmerjanje

ASTMA

Zdravilo Formodual ni namenjeno za začetno vodenje astme. Odmerjanje zdravila Formodual je individualno in ga je potrebno prilagoditi resnosti bolezni. To je potrebno upoštevati pri uvedbi zdravljenja s kombiniranim zdravilom in pri prilagajanju odmerka. Če bolnik potrebuje kombinacijo odmerkov, ki je drugačna od tiste v kombiniranem inhalatorju, je potrebno predpisati ustrezne odmerke agonistov adrenergičnih receptorjev beta₂ in/ali kortikosteroidov v ločenih inhalatorjih.

Beklometazondipropionat je v zdravilu Formodual v obliki izredno majhnih delcev, zato je njegov učinek močnejši kot učinek pripravkov beklometazondipropionata, v katerih le-ta ni porazdeljen v izredno majhnih delcih (100 mikrogramov beklometazondipropionata v izredno majhnih delcih v zdravilu Formodual ustreza 250 mikrogramom beklometazondipropionata v preparatu, v katerem ni v izredno majhnih delcih). Zato mora biti celotni dnevni odmerek beklometazondipropionata, apliciran v obliki zdravila Formodual, manjši kot celotni dnevni odmerek beklometazondipropionata, apliciranega v pripravku, ki ga ne vsebuje v izredno majhnih delcih.

To je treba upoštevati, kadar bolnik preide z beklometazondipropionata, ki ni v izredno majhnih delcih, na zdravilo Formodual - odmerek beklometazondipropionata mora biti v takšnem primeru manjši in ga boste morali prilagoditi individualnim potrebam bolnikov.

Obstajata dva možna načina zdravljenja:

- A. Vzdrževalno zdravljenje:** Bolnik uporablja zdravilo Formodual za redno vzdrževalno zdravljenje, za olajševalno zdravljenje pa uporablja ločen hitrodelujoč bronhodilatator.
- B. Vzdrževalno in olajševalno zdravljenje:** Bolnik uporablja zdravilo Formodual za redno vzdrževalno zdravljenje in tudi za olajševalno zdravljenje, če se pojavijo simptomi astme.

A. Vzdrževalno zdravljenje

Bolnikom je potrebno svetovati, naj imajo pri sebi vedno ločen hitrodelujoči bronhodilatator za rešilno zdravljenje.

Priporočila za odmerjanje pri odraslih, starih 18 let in več:

Ena ali dve inhalaciji dvakrat na dan.

Največji dnevni odmerek so 4 inhalacije.

B. Vzdrževalno in olajševalno zdravljenje:

Bolniki uporabljajo dnevni vzdrževalni odmerek zdravila Formodual, dodatno pa uporabijo zdravilo Formodual po potrebi, če se pojavijo simptomi astme. Bolnikom je potrebno svetovati, naj imajo zdravilo Formodual kot olajševalec vedno pri sebi.

Vzdrževalno in olajševalno zdravljenje z zdravilom Formodual je posebej primerno za bolnike:

- ki nimajo v zadostni meri urejene astme in potrebujejo olajševalna zdravila,
- ki so imeli v preteklosti poslabšanja astme, zaradi katerih je bilo potrebno zdravniško posredovanje.

Pri bolnikih, ki pogosto uporabljajo veliko inhalacij zdravila Formodual po potrebi, je potrebno skrbno spremljati z odmerkom povezane neželene učinke.

Priporočila za odmerjanje pri odraslih, starih 18 let ali več:

Priporočeni vzdrževalni odmerek je 1 inhalacija dvakrat na dan (ena inhalacija zjutraj in ena zvečer).

Če se pojavijo simptomi, naj bolniki uporabijo 1 dodatno inhalacijo po potrebi. Če so simptomi po nekaj minutah še prisotni, naj uporabijo dodatno inhalacijo.

Največji dnevni odmerek je 8 inhalacij.

Bolnikom je treba posebej naročiti, naj poiščejo zdravniški nasvet, če morajo vsak dan pogosto uporabljati dodatne inhalacije za olajševalno zdravljenje. Pri takšnih bolnikih je treba astmo ponovno oceniti in znova pretehtati njihovo vzdrževalno zdravljenje.

Priporočila za odmerjanje pri otrocih in mladostnikih, mlajših od 18 let:

Varnost in učinkovitost zdravila Formodual pri otrocih in mladostnikih, mlajših od 18 let, nista ugotovljeni. Podatki, ki so na voljo o uporabi zdravila Formodual pri otrocih, starih od 5 do 11 let in pri mladostnikih, starih od 12 do 17 let, so opisani v poglavjih 4.8, 5.1 in 5.2, toda priporočil za odmerjanje ni mogoče dati.

Zdravnik mora bolnika redno spremljati, da ostaja odmerjanje zdravila Formodual optimalno. Odmerjanje se lahko spremeni le na podlagi zdravniškega nasveta. Odmerek je treba titrirati do najmanjšega odmerka, ki učinkovito obvladuje simptome. Če simptome obvladuje najmanjši priporočeni odmerek, lahko naslednji korak vključuje samo inhalirani kortikosteroid.

Bolnikom je potrebno svetovati, da morajo zdravilo Formodual uporabljati vsak dan, tudi če nimajo simptomov.

KOPB

Priporočila za odmerjanje pri odraslih, starih 18 let ali več:

Dve inhalaciji dvakrat na dan.

Posebne skupine bolnikov:

Pri starejših bolnikih odmerka ni treba prilagoditi. Podatkov o uporabi zdravila Formodual pri bolnikih z okvaro jeter ali ledvic ni (glejte poglavje 5.2).

Način uporabe

Da bo aplikacija zdravila ustrezna, mora zdravnik ali drug zdravstveni delavec bolniku pokazati pravilno uporabo inhalatorja. Pravilna uporaba inhalatorja z določenim odmerkom pod tlakom je nujna za uspešno zdravljenje. Bolniku je potrebno svetovati, naj natančno prebere navodilo za uporabo in upošteva vse smernice za uporabo navedene v navodilu.

Inhalator zdravila Formodual je opremljen s števcem, ki je na zadnji strani inhalatorja in kaže, koliko odmerkov je še ostalo. Pri inhalatorju s 120 odmerki vsak bolnikov pritisk na vsebnik sprosti vdih zdravila, števec pa se pomakne za eno navzdol. Pri inhalatorju s 180 odmerki se z vsakim bolnikovim pritiskom na vsebnik števec malo zasuče, število preostalih vdihov pa je prikazano v intervalih po 20.

Bolnikom je treba naročiti, naj pazijo, da jim inhalator ne pade iz rok, ker to lahko povzroči odštevanje števca.

Preverjanje inhalatorja

Pred prvo uporabo inhalatorja ali če inhalator ni bil uporabljen 14 dni ali več, mora bolnik preveriti, če inhalator deluje pravilno (sprožitev enega odmerka v zrak). Po prvem preverjanju inhalatorja mora števec kazati 120 ali 180.

Če je le mogoče, naj bolnik med vdihavanjem iz inhalatorja stoji ali vzravnano sedi.

- Uporaba inhalatorja: 1. Bolnik mora z ustnika odstraniti zaščitno zaporko in preveriti, da je ustnik čist, da ni zaprašen ali umazan in da je brez kakšnih tujih delcev.
2. Bolnik mora, kolikor je le mogoče, čim počasneje in čim bolj globoko izdihniti.
 3. Bolnik mora držati inhalator navpično, tako da je njegovo telo obrnjeno navzgor. Z ustnicami mora objeti ustnik, vendar ga ne sme ugrizniti.
 4. Istočasno mora bolnik počasi in globoko vdihniti skozi usta. Potem, ko začne vdihavati, mora pritisniti vrh inhalatorja navzdol, da bo sprostil en vdih.
 5. Bolnik mora zadržati dih, kolikor dolgo ga lahko, nato mora vzeti inhalator iz ust in počasi izdihniti. Bolnik ne sme izdihniti v inhalator.

Za vdihanje dodatnega vdiha mora bolnik približno pol minute držati inhalator navpično in ponoviti korake od 2 do 5.

POMEMBNO: Bolnik korakov od 2 do 5 ne sme opraviti prehitro.

Po uporabi mora bolnik inhalator zapreti z zaščitno zaporko in preveriti števec odmerkov.

Bolniku je treba naročiti, naj si priskrbi nov inhalator, ko števec odmerkov ali kazalnik kaže številko 20. Ko števec pokaže 0, mora bolnik inhalator prenehati uporabljati, saj morebitni preostali vdih v njem morda ne bodo zadoščali za poln odmerek.

Če se po inhalaciji pojavi meglica iz inhalatorja ali ustnih kotov, morate postopek ponoviti od 2. koraka dalje.

Bolniki s šibkimi rokami bodo inhalator morda lažje držali z obema rokama. V ta namen je treba kazalca položiti na vrh, palca pa na spodnji del inhalatorja.

Bolnik si mora po inhalaciji usta splakniti z vodo ali grgrati vodo ali si umiti zobe (glejte poglavje 4.4).

Čiščenje

Bolnikom morate svetovati, naj natančno preberejo navodilo o čiščenju v navodilu za uporabo. Za redno čiščenje inhalatorja naj bolnik odstrani zaporko z ustnika ter naj ustnik zunaj in znotraj obriše s suho krpo. Kovinskega vsebnika ne sme odstraniti s sprožilnika, za čiščenje ustnika pa ne sme uporabiti vode ali kakšne druge tekočine.

Bolniki, ki sprožitev aerosola težko uskladijo z vdihom, lahko uporabijo nastavek za inhaliranje AeroChamber Plus®. Zdravnik, farmacevt ali medicinska sestra jih mora seznaniti s pravilno uporabo in vzdrževanjem inhalatorja in inhalacijskega nastavka. Preveriti mora tudi njihovo tehniko uporabe, da bo zagotovljen optimalen vnos inhaliranega zdravila v pljuča. Tega lahko bolniki, ki uporabljajo

nastavek za inhaliranje AeroChamber Plus[®], dosežejo z enim neprekinjenim počasnim in globokim vdihom skozi nastavek, brez kakršnegakoli presledka med sprožitvijo in vdihom.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na beklometazondipropionat, formoterolijev fumarat dihidrat ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Zdravilo Formodual je potrebo uporabljati previdno (to lahko vključuje spremljanje) pri bolnikih z motnjami srčnega ritma, zlasti z atrioventrikularnim blokom tretje stopnje ali tahiaritmijami (pospešenim in/ali nerednim bitjem srca), idiopatsko subvalvularno aortno stenozo, hipertrofično obstruktivno kardiomiopatijo, hudo boleznijo srca, zlasti akutnim miokardnim infarktom, ishemično boleznijo srca, kongestivnim srčnim popuščanjem, okluzivnimi boleznimi žil, zlasti arteriosklerozo, arterijsko hipertenzijo ali anevrizmo.

Previdnost je potrebna pri zdravljenju bolnikov z znanim ali domnevnim podaljšanjem intervala QTc, bodisi prirojenim ali povzročenim z zdravili (QTc > 0,44 sekunde). Formoterol sam lahko podaljša interval QTc.

Zdravilo Formodual je potrebo uporabljati previdno tudi pri bolnikih s tirotoksikozo, s sladkorno boleznijo, s feokromocitomom in z nezdravljeno hipokaliemijo.

Zdravljenje z agonistom adrenergičnih receptorjev beta₂ lahko povzroči potencialno resno hipokaliemijo. Posebna previdnost je priporočljiva pri hudi astmi, ker lahko hipoksija stopnjuje ta učinek. Hipokaliemijo lahko stopnjuje tudi sočasno zdravljenje z drugimi zdravili, ki lahko povzročijo hipokaliemijo, npr. s ksantinskimi derivati, steroidi in diuretiki (glejte poglavje 4.5). Previdnost je prav tako priporočljiva pri nestabilni astmi, pri kateri lahko bolnik uporablja številne "rešilne" bronhodilatatorje. V takšnih okoliščinah je priporočljivo spremljati koncentracijo kalija v serumu.

Inhaliranje formoterola lahko zviša koncentracijo glukoze v krvi. Zato je treba bolnikom s sladkorno boleznijo natančno spremljati vrednost glukoze v krvi.

Če je predvidena anestezija s halogeniranimi anestetiki, je treba poskrbeti, da bolnik zdravila Formodual ne dobi vsaj 12 ur pred začetkom anestezije, ker obstaja tveganje za motnje srčnega ritma.

Tako kot vsa inhalacijska zdravila s kortikosteroidi je treba tudi zdravilo Formodual uporabljati previdno pri bolnikih z aktivno ali mirujočo pljučno tuberkulozo ali glivičnimi ali virusnimi okužbami dihal.

Priporočljivo je, da zdravljenja z zdravilom Formodual ne končate nenadoma.

Če bolnik ugotovi, da zdravljenje ni učinkovito, mora poiskati zdravniško pomoč. Povečanje uporabe "rešilnih" bronhodilatatorjev kaže na slabšanje osnovne bolezni in zahteva ponovno oceno zdravljenja astme. Nenadno in napredujoče slabšanje urejenosti astme ali KOPB je lahko smrtno nevarno in bolnik mora nujno poiskati zdravniško pomoč. Upoštevati je treba možnost povečanja odmerjanja inhaliranih ali peroralnih kortikosteroidov ali uvedbo antibiotičnega zdravljenja, če obstaja sum na okužbo.

Zdravila Formodual bolnikom ne smete uvesti med eksacerbacijo, v primeru značilnega poslabšanja ali akutnega slabšanja astme. Med zdravljenjem z zdravilom Formodual se lahko pojavijo resni, z astmo povezani neželeni učinki in poslabšanja. Bolnikom je potrebno svetovati, naj zdravljenje

nadaljujejo tudi v primeru, če simptomi astme niso obvladani ali se po uvedbi zdravila Formodual poslabšajo, a naj hkrati poiščejo zdravniško pomoč.

Tako kot pri drugem inhalacijskem zdravljenju se lahko po uporabi zdravila Formodual pojavi paradoksn bronhospazem s takojšnjim poslabšanjem kratke sape in piskajočega dihanja. To stanje je treba nemudoma zdraviti s hitrodelujočim inhalacijskim bronhodilatatorjem. Uporabo zdravila Formodual je treba takoj prekiniti, bolnika pregledati in uvesti drugo zdravljenje, če je potrebno.

Zdravila Formodual ne smete uporabiti kot prve terapije obvladovanja astme.

Bolnikom je potrebno svetovati, da morajo imeti za zdravljenje akutnih napadov astme vedno pri sebi hitrodelujoči bronhodilatator, bodisi zdravilo Formodual (za bolnike, ki zdravilo Formodual uporabljajo za vzdrževalno in olajševalno zdravljenje), bodisi ločen hitrodelujoči bronhodilatator (za bolnike, ki uporabljajo zdravilo Formodual le za vzdrževalno zdravljenje).

Bolnike opozorite, da morajo zdravilo Formodual uporabljati vsak dan, kot je predpisano, tudi če nimajo simptomov. Inhalacije zdravila Formodual za olajševanje je treba uporabiti, če se pojavijo simptomi astme, niso pa namenjene za redno profilaktično uporabo, npr. pred telesno dejavnostjo. Za takšno uporabo pride v poštev ločen hitrodelujoči bronhodilatator.

Ko so simptomi astme obvladani, pride v poštev postopno zmanjšanje odmerka zdravila Formodual. Pomembno je, da bolnike med zmanjševanjem odmerka redno spremljate. Uporabljati je treba najmanjši učinkoviti odmerek zdravila Formodual (glejte poglavje 4.2).

Pri vseh inhaliranih kortikosteroidih se lahko pojavijo sistemski učinki, zlasti ob dolgotrajni uporabi velikih odmerkov. Ti učinki so veliko manj verjetni med uporabo inhaliranih kortikosteroidov kot med uporabo peroralnih kortikosteroidov. Med možnimi sistemskimi učinki so: Cushingov sindrom, cushingoidne značilnosti, supresija nadledvičnih žlez, zmanjšanje mineralne gostote kosti, upočasnitev rasti pri otrocih in mladostnikih, katarakta in glavkom ter redkeje vrsta psiholoških in vedenjskih učinkov vključno s psihomotorično hiperaktivnostjo, motnjami spanja, anksioznostjo, depresijo ali agresijo (zlasti pri otrocih).

Bolnike morate zato redno spremljati in odmerek inhaliranega kortikosteroida zmanjšati do najmanjšega odmerka, s katerim je mogoče astmo učinkovito obvladovati.

Podatki o farmakokinetiki posamičnega odmerka (glejte poglavje 5.2) so pokazali, da uporaba zdravila Formodual z nastavkom za inhaliranje Aerochamber Plus® v primerjavi z uporabo standardnega inhalatorja ne poveča celotne sistemske izpostavljenosti formoterolu, sistemsko izpostavljenost beklometazon-17-monopropionatu pa zmanjša. Ob tem se poveča količina nespremenjenega beklometazondipropionata, ki iz pljuč doseže sistemski obtok. A ker se celotna sistemska izpostavljenost beklometazondipropionatu in njegovemu aktivnemu presnovku ne spremeni, se med uporabo zdravila Formodual z omenjenim nastavkom za inhaliranje ne poveča tveganje sistemskih učinkov.

Dolgotrajno zdravljenje z velikimi odmerki inhaliranih kortikosteroidov lahko povzroči supresijo nadledvičnih žlez in povzroči akutno adrenalno krizo. Posebej ogroženi so lahko otroci, mlajši od 16 let, ki jemljejo/inhalirajo odmerke beklometazondipropionata, večje od priporočenih. Med okoliščinami, ki lahko sprožijo akutno adrenalno krizo, so poškodbe, operacije, okužbe in vsako hitro zmanjšanje odmerka. Simptomi so običajno nejasni - med njimi so lahko anoreksija, bolečine v trebuhu, zmanjšanje telesne mase, utrujenost, glavobol, navzeja, bruhanje, hipotenzija, motnje zavesti, hipoglikemija in konvulzije. Med obdobji stresa ali ob elektivni operaciji pride v poštev dodatna zaščita s sistemskimi kortikosteroidi.

Pri prehodu bolnikov na zdravljenje z zdravilom Formodual je potrebna previdnost, zlasti če je mogoče domnevati, da je delovanje nadledvičnih žlez prizadeto zaradi predhodnega sistemskega zdravljenja s steroidi.

Bolnike, ki s peroralnih kortikosteroidov preidejo na inhalirane, lahko še dolgo ogroža zmanjšanje adrenalne rezerve. Ogroženi so lahko tudi bolniki, ki so v preteklosti potrebovali velike odmerke nujnega zdravljenja s kortikosteroidi ali so dolgo časa dobivali velike odmerke inhaliranih kortikosteroidov. V nujnih primerih in v elektivnih okoliščinah, v katerih je verjeten stres, je vedno treba upoštevati možnost rezidualne okvare in poskrbeti za ustrezno zdravljenje s kortikosteroidi. Zaradi izrazitosti adrenalne prizadetosti utegne biti pred elektivnimi postopki potreben posvet s specialistom.

Pljučnica pri bolnikih s KOPB

Pri bolnikih s KOPB, ki so prejeli inhalacijske kortikosteroide, so opažali večjo pojavnost pljučnice, tudi pljučnice, ki je zahtevala sprejem v bolnišnico. Obstajajo določeni dokazi, da se tveganje za pljučnico povečuje s povečevanjem odmerka steroida, vendar to ni bilo dokončno dokazano v vseh študijah.

Ni dokončnih kliničnih dokazov, da se stopnja tveganja za pljučnico znotraj skupine inhalacijskih kortikosteroidnih zdravil razlikuje.

Zdravniki morajo biti pri bolnikih s KOPB pozorni na morebiten pojav pljučnice, kajti klinične značilnosti takšne okužbe se prekrivajo s simptomi poslabšanj KOPB.

Med dejavniki tveganja za pljučnico pri bolnikih s KOPB so trenutno kajenje, višja starost, nizek indeks telesne mase (ITM) in huda KOPB.

Da bo tveganje za orofaringealne okužbe s kandido manjše, bolnikom svetujte, naj po inhalaciji predpisanega odmerka usta splaknejo ali grgrajo vodo ali si umijejo zobe.

Zdravilo Formodual vsebuje majhno količino etanola (alkohola), 7 mg na sprožitev, kar ustreza 0,20 mg/kg na odmerek dveh sprožitvev. Ob normalnih odmerkih je ta količina etanola zanemarljiva in ne pomeni tveganja za bolnike.

Motnje vida

Pri sistemski in topični uporabi kortikosteroidov lahko poročajo o motnjah vida. Če se pri bolniku pojavijo simptomi, kot so zamegljen vid ali druge motnje vida, ga je potrebno upoštevati za napotitev k oftalmologu zaradi ovrednotenja možnih vzrokov, ki lahko vključujejo katarakto, glavkom ali redke bolezni, kot je centralna serozna horioretinopatija, o katerih so poročali po sistemski in topični uporabi kortikosteroidov.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Farmakokinetično medsebojno delovanje

Beklometazondipropionat se zelo hitro presnovi z esterazami.

Beklometazon je manj odvisen od presnove s pomočjo encimov CYP3A kot nekateri drugi kortikosteroidi in na splošno medsebojno delovanje ni verjetno, vendar ni mogoče izključiti možnosti sistemskih učinkov pri sočasni uporabi močnih zaviralcev CYP3A (npr. ritonavirja, kobicistata), zato se pri uporabi tovrstnih učinkovin priporočata previdnost in ustrezno spremljanje.

Farmakodinamsko medsebojno delovanje

Pri bolnikih z astmo se izogibajte uporabi antagonistov adrenergičnih receptorjev beta (vključno s kapljicami za oko). Če zaradi nujnih razlogov uporabite antagonist adrenergičnih receptorjev beta, se bo učinek formoterola zmanjšal ali ga sploh ne bo.

Po drugi strani ima lahko aditiven učinek sočasna uporaba drugih zdravil, ki vsebujejo beta-adrenergične, zato je potrebna previdnost, če hkrati s formoterolom predpišete teofilin ali druga beta-adrenergična zdravila.

Sočasno zdravljenje s kinidinom, dizopiramidom, prokainamidom, fenotiazini, antihistaminiki, zaviralci monoaminooksidaze in tricikličnimi antidepresivi lahko podaljša interval QTc in poveča tveganje za ventrikularne motnje srčnega ritma.

Poleg tega lahko L-dopa, L-tiroksin, oksitocin in alkohol poslabšajo toleranco srca za simpatikomimetike beta₂.

Sočasno zdravljenje z zaviralci monoaminooksidaze, vključno z zdravili, ki imajo podobne lastnosti kot furazolidon in prokarbazin, lahko sproži hipertenzivne reakcije.

Bolnike, ki sočasno dobivajo anestezijo s halogeniranimi ogljikovodiki, bolj ogrožajo motnje srčnega ritma.

Sočasno zdravljenje s ksantinskimi derivati, steroidi ali diuretiki lahko stopnjuje možni hipokaliemični učinek agonistov adrenergičnih receptorjev beta₂ (glejte poglavje 4.4). Pri bolnikih, zdravljenih z digitalisovimi glikozidi, lahko hipokaliemija poveča nagnjenost k motnjam srčnega ritma.

Zdravilo Formodual vsebuje majhno količino etanola. Zaradi tega obstaja teoretična možnost medsebojnega delovanja pri posebno občutljivih bolnikih, ki jemljejo disulfiram ali metronidazol.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Pri človeku ni izkušenj z varnostjo potisnega plina HFA 134a med nosečnostjo in dojenjem. Vendar pa študije učinka HFA 134a na sposobnost razmnoževanja in razvoj zarodka in ploda pri živalih niso odkrile klinično pomembnih neželenih učinkov.

Nosečnost

Ni zadostnih podatkov o uporabi zdravila Formodual pri nosečnicah. Študije s kombinacijo beklometazondipropionata in formoterola na živalih so po veliki sistemski izpostavljenosti pokazale toksične učinke na sposobnost razmnoževanja (glejte poglavje 5.3, Predklinični podatki o varnosti). Zaradi tokolitičnega delovanja simpatikomimetikov beta₂ je posebna previdnost potrebna v času do poroda. Formoterola naj ne bi uporabljali med nosečnostjo in še zlasti ne na koncu nosečnosti ali med porodom, razen če ni nobene druge (varnejše) uveljavljene možnosti.

Zdravilo Formodual uporabite med nosečnostjo le, če pričakovane koristi odtehtajo možna tveganja.

Dojenje

Ustreznih kliničnih podatkov o uporabi zdravila Formodual med obdobjem dojenja pri človeku ni.

Čeprav ni podatkov iz poskusov na živalih, je smiselno privzeti, da se beklometazondipropionat izloča v mleku, tako kot drugi kortikosteroidi.

Ni znano, ali formoterol pri človeku prehaja v materino mleko, našli pa so ga v mleku doječih živali.

Uporaba zdravila Formodual pride pri doječih ženskah v poštev le, če pričakovane koristi odtehtajo možna tveganja.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Ni verjetno, da bi zdravilo Formodual vplivalo na sposobnost vožnje in upravljanja strojev.

4.8 Neželeni učinki

Zdravilo Formodual vsebuje beklometazonpropionat in formoterolijev fumarat dihidrat, zato je mogoče pričakovati takšno vrsto in izrazitost neželenih učinkov, kot so povezani z vsako posamezno učinkovino. Ni znakov, da bi se po njuni sočasni uporabi pojavljali dodatni neželeni učinki.

Neželeni učinki, povezani z beklometazondipropionatom in formoterolom, uporabljenima v fiksni kombinaciji (zdravilo Formodual) in v monoterapiji, so navedeni spodaj po organskem sistemu. Pogostnosti so opredeljene, kot sledi: zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$), redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$), zelo redki ($< 1/10.000$) in neznana (pogostnosti ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

Podatki o pogostih in občasnih neželenih učinkih izvirajo iz kliničnih preskušanj pri bolnikih z astmo in KOPB.

Organski sistem	Neželeni učinek	Pogostnosti
Infekcijske in parazitske bolezni	Faringitis, kandidoza ust, pljučnica* (pri bolnikih s KOPB)	pogosti
	gripa, glivična okužba v ustih, orofaringealna kandidoza, ezofagealna kandidoza, vulvovaginalna kandidoza, gastroenteritis, sinuzitis, rinitis,	občasni
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	granulocitopenija	občasni
	trombocitopenija	zelo redki
Bolezni imunskega sistema	alergijski dermatitis	občasni
	preobčutljivostne reakcije, vključno z eritemom, edemom ustnic, obraza, oči in žrela	zelo redki
Bolezni endokrinega sistema	zavrto delovanje nadledvičnih žlez	zelo redki
Presnovne in prehranske motnje	hipokaliemija, hiperglikemija	občasni

Psihiatrične motnje	nemir	občasni
	psihomotorična hiperaktivnost, motnje spanja, anksioznost, depresija, agresija, vedenjske spremembe (zlasti pri otrocih)	neznana
Bolezni živčevja	glavobol	pogosti
	tremor, omotica	občasni
Očesne bolezni	glavkom, katarakta	zelo redki
	zamegljen vid (glejte tudi poglavje 4.4)	neznana
Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta	otosalpingitis	občasni
Srčne bolezni	palpitacije, podaljšanje korigiranega intervala QT na elektrokardiogramu, spremembe elektrokardiograma, tahikardija, tahiaritmija, atrijska fibrilacija*	občasni
	ventrikularne ekstrasistole, angina pectoris	redki
Žilne bolezni	hiperemija, zardevanje	občasni
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	disfonija	pogosti
	kašelj, produktiven kašelj, draženje žrela, astmatična kriza	občasni
	paradoksni bronhospazem	redki
	dispneja, poslabšanje astme	zelo redki

Bolezni prebavil	driska, suhost ust, dispepsija, disfagija, pekoč občutek na ustnicah, navzeja, dizgevrzija	občasni
Bolezni kože in podkožja	srbenje, osip, hiperhidroza, urtikarija	občasni
	angioedem	redki
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	mišični spazmi, mialgija	občasni
	zaostanek v rasti pri otrocih in mladostnikih	zelo redki
Bolezni sečil	nefritis	redki
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	periferni edemi	zelo redki
Preiskave	zvečanje vrednosti C-reaktivnega proteina, povečano število trombocitov, zvečanje vrednosti prostih maščobnih kislin, zvečanje vrednosti insulina v krvi, zvečanje vrednosti ketonskih teles v krvi, znižanje vrednosti kortizola v krvi*	občasni
	zvišanje krvnega tlaka, znižanje krvnega tlaka	redki
	zmanjšanje kostne gostote	zelo redki

* V ključni klinični študiji pri bolnikih s KOPB so poročali o enem neresnem neželenem učinku pljučnice, ki je bil povezan z zdravilom Formodual. Druga dva neželena učinka zdravila Formodual, ki so ju opazili v kliničnih študijah pri bolnikih s KOPB, sta bila znižana vrednost kortizola v krvi in atrijska fibrilacija.

Tako kot pri drugih inhalacijskih zdravilih se lahko pojavi paradoksn bronhospazem (glejte poglavje 4.4, Posebna opozorila in previdnostni ukrepi).

Med opaženimi neželenimi učinki so tipično s formoterolom povezani:

hipokaliemija, glavobol, tremor, palpitacije, kašelj, mišični spazmi in podaljšanje intervala QTc.

Neželeni učinki, tipično povezani z beklometazondipropionatom, so:

glivične okužbe v ustih, oralna kandidoza, disfonija, draženje žrela.

Disfonijo in kandidozo je mogoče ublažiti z grgranjem ali izpiranjem ust z vodo ali z umivanjem zob po uporabi zdravila. Simptomatsko kandidozo je mogoče zdraviti z lokalnim antimikotičnim zdravljenjem ob nadaljevanju zdravljenja z zdravilom Formodual.

Pojavijo se lahko sistemski učinki inhaliranih kortikosteroidov (npr. beklometazondipropionata), zlasti če so ti uporabljani dolgo časa in v velikih odmerkih. Med takšnimi so lahko supresija nadledvičnih

žlez, zmanjšanje mineralne gostote kosti, upočasnitev rasti pri otrocih in mladostnikih, katarakta in glavkom (glejte tudi poglavje 4.4).

Pojavijo se lahko tudi preobčutljivostne reakcije, med njimi so osip, urtikarija, srbenje, eritem in edem oči, obraza, ustnic in žrela.

Pediatrična populacija

V 12-tedenski študiji pri mladostnikih z astmo se varnostni profil zdravila Formodual ni razlikoval od varnostnega profila monoterapije z beklometazondipropionatom.

Zdravilo Formodual pediatrična eksperimentalna oblika beklometazondipropionata in formoterolijevega fumarata 50/6 mikrogramov na sprožitev, uporabljano v 12-tedenskem obdobju zdravljenja pri otrocih z astmo, starih od 5 do 11 let, je imelo podobne varnostne značilnosti kot odobreni samostojni zdravili s formoterolom in beklometazondipropionatom, ki sta na trgu.

Toda ista pediatrična oblika zdravila Formodual 50/6 mikrogramov, uporabljena v 2-tedenskem obdobju pri otrocih z astmo, starih od 5 do 11 let, glede hitrosti rasti goleni ni pokazala neinferiornosti v primerjavi s prosto kombinacijo samostojnih zdravil s formoterolom in beklometazondipropionatom, ki sta na trgu.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na

Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke

Sektor za farmakovigilanco

Nacionalni center za farmakovigilanco

Slovenčeva ulica 22

SI-1000 Ljubljana

Tel: +386 (0)8 2000 500

Faks: +386 (0)8 2000 510

e-pošta: h-farmakovigilanca@jazmp.si

spletna stran: www.jazmp.si

4.9 Preveliko odmerjanje

Pri bolnikih z astmo so proučeni inhalirani odmerki zdravila Formodual do dvanajst kumulativnih sprožitev (skupaj 1.200 mikrogramov beklometazondipropionata in 72 mikrogramov formoterola). Ti kumulativni odmerki niso nenormalno spremenili vitalnih znakov. Zabeležili niso ne resnih ne hudih neželenih učinkov.

Čezmerni odmerki formoterola lahko povzročijo učinke, značilne za agoniste adrenergičnih receptorjev beta₂: navzejo, bruhanje, glavobol, tremor, somnolenco, palpitanje, tahikardijo, ventrikularne motnje srčnega ritma, podaljšanje intervala QTc, metabolično acidozo, hipokaliemijo, hiperglikemijo.

V primeru prevelikega odmerjanja formoterola je indicirano podporno in simptomatsko zdravljenje. V resnih primerih je potrebna hospitalizacija. V poštevek pride uporaba kardioselektivnih antagonistov adrenergičnih receptorjev beta, ki pa mora biti skrajno previdna, ker lahko antagonisti adrenergičnih receptorjev beta sprožijo bronhospazem. Spremljati je treba kalij v serumu.

Akutno vdihavanje beklometazondipropionata v odmerkih, ki presegajo priporočene, lahko privede do prehodne supresije nadledvičnih žlez. To ne zahteva nujnega ukrepanja, ker se delovanje nadledvičnih žlez v nekaj dneh popravi, kar je potrjeno z meritvami kortizola v plazmi. Zdravljenje je treba pri teh bolnikih nadaljevati v odmerku, ki zadošča za obvladovanje astme.

Kronično preveliko odmerjanje beklometazondipropionata povzroči tveganje za supresijo nadledvičnih žlez (glejte poglavje 4.4). Potrebno utegne biti spremljanje adrenalne rezerve. Zdravljenje je treba nadaljevati v odmerku, ki zadošča za obvladovanje astme.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: Zdravila za obstruktivne pljučne bolezni: inhalacijski adrenergiki.
Oznaka ATC: R03 AK08

Mehanizmi delovanja in farmakodinamični učinki

Zdravilo Formodual vsebuje beklometazondipropionat in formoterol. Ti učinkovini imata različen način delovanja. Tako kot pri drugih kombinacijah inhaliranih kortikosteroidov in agonistov beta₂ so tudi pri tem zdravilu vidni aditivni učinki, kar zadeva zmanjšanje poslabšanj astme.

Beklometazondipropionat

V priporočenih odmerkih inhalirani beklometazondipropionat deluje v pljučih glukokortikoidno protivnetno; tako zmanjša simptome in poslabšanja astme z manj neželenimi učinki, kot jih ima sistemska uporaba kortikosteroidov.

Formoterol

Formoterol je selektiven agonist adrenergičnih receptorjev beta₂, ki pri bolnikih z reverzibilno obstrukcijo dihal sprošča bronhialno gladko mišičje. Bronhodilatacijski učinek se pojavi hitro, od 1 minute do 3 minut po inhalaciji, in traja 12 ur po uporabi odmerka.

ASTMA

Klinična učinkovitost vzdrževalnega zdravljenja z zdravilom Formodual

V kliničnih preskušanjih pri odraslih je beklometazondipropionatu dodani formoterol izboljšal simptome astme in delovanje pljuč ter zmanjšal poslabšanja.

V 24-tedenski študiji vpliva na delovanje pljuč je zdravilo Formodual učinkovalo vsaj enako kot prosta kombinacija beklometazondipropionata in formoterola ter je presegalo učinek beklometazondipropionata samega.

Klinična učinkovitost vzdrževalnega in olajševalnega zdravljenja z zdravilom Formodual

Opravljen je bila 48-tedenska študija vzporednih skupin, ki je zajela 1701 odraslega bolnika z neurejeno zmerno do hudo astmo. V študiji so primerjali učinkovitost vzdrževalnega (1 inhalacija dvakrat na dan) in olajševalnega zdravljenja z zdravilom Formodual (do skupno 8 inhalacij na dan) ter učinkovitost vzdrževalnega zdravljenja z zdravilom Formodual (1 inhalacija dvakrat na dan) v kombinaciji s salbutamolom po potrebi. Rezultati so pokazali, da je zdravilo Formodual kot zdravilo za vzdrževanje in olajševanje, značilno podaljšalo čas do prvega hudega poslabšanja (*) v primerjavi z zdravilom Formodual uporabljenim za vzdrževanje v kombinaciji s salbutamolom po potrebi ($p <$

0,001 za populacijo z-namenom-zdravljenja in za populacijo po-protokolu). V skupini, ki je zdravilo Formodual uporabljala kot zdravilo za vzdrževanje in olajševanje, se je delež hudih poslabšanj astme na bolnika na leto značilno zmanjšal, v primerjavi s skupino, ki je prejela salbutamol (0,1476 v prvi in 0,2239 v drugi; statistično značilno zmanjšanje: $p < 0,001$). Bolnikom, ki so zdravilo Formodual uporabljali kot zdravilo za vzdrževanje in olajševanje, se je urejenost astme klinično pomembno izboljšala. Povprečno število inhalacij olajševalnega zdravila na dan in delež bolnikov, ki so uporabili olajševalno zdravilo, se je v obeh skupinah podobno zmanjšal.

Opomba*: huda poslabšanja so bila opredeljena kot poslabšanje astme, ki je zahtevalo sprejem v bolnišnico ali zdravljenje v ambulanti za nujno pomoč ali več kot 3-dnevno sistemsko uporabo steroidov.

V drugi klinični študiji je posamezen odmerek zdravila Formodual 100/6 mikrogramov pri bolnikih z astmo po provokaciji z metaholinom za sprožitev bronhokonstrikcije dosegel hitro bronhodilatacijo in hitro olajšanje simptomov dispneje, oboje podobno kot s salbutamolom 200 mikrogramov na odmerek.

Pediatrična populacija

V 12-tedenski študiji pri mladostnikih z astmo zdravilo Formodual 100/6 mikrogramov ni bilo superiorno monoterapiji z beklometazondipropionatom niti glede parametrov pljučne funkcije (primarna spremenljivka: sprememba jutranjega PEF pred odmerkom v primerjavi z izhodiščem), niti glede sekundarnih spremenljivk učinkovitosti, niti glede kliničnih meril izida.

Bronhodilatacijski učinek enkratnega odmerka zdravila Formodual pediatrična eksperimentalna oblika beklometazondipropionata in formoterolijevega fumarata 50/6 mikrogramov na sprožitev, uporabljenega z nastavkom Aerochamber Plus® pri otrocih z astmo, starih od 5 do 11 let, so ocenili v primerjavi s prosto kombinacijo beklometazondipropionata in formoterolijevega fumarata, ki sta na trgu. Neinferiornost zdravila Formodual 50/6 v primerjavi s prosto kombinacijo je bila dokazana, kar zadeva povprečni FEV₁, ocenjen 12 ur po jutranji uporabi zdravila; spodnja meja 95 % intervala zaupanja za prilagojeno povprečno razliko je bila namreč -0,047 l in tako višja od vnaprej določene meje neinferiornosti -0,1 l.

Zdravilo Formodual pediatrična oblika 50/6 mikrogramov na sprožitev, uporabljeno z nastavkom Aerochamber Plus® pri otrocih z astmo, starih od 5 do 11 let

Zdravilo Formodual v 12-tedenskem obdobju zdravljenja ni pokazalo superiornosti v primerjavi z monoterapijo z beklometazondipropionatom ter ni uspelo pokazati neinferiornosti v primerjavi s prosto kombinacijo beklometazondipropionata in formoterolijevega fumarata, kar zadeva parametre pljučne funkcije (primarna spremenljivka: sprememba jutranjega FEV₁ pred odmerkom).

KOPB

V dveh 48-tedenskih študijah so pri bolnikih s hudo obliko KOPB (30 % < FEV₁% < 50 %) ocenili učinek na pljučno funkcijo in delež poslabšanj (opredeljenih kot cikli zdravljenja s peroralnimi steroidi in/ali cikel zdravljenja z antibiotiki in/ali hospitalizacije).

Ena ključna študija je pokazala značilno izboljšanje pljučne funkcije v primerjavi s formoterolom (primarni opazovani cilj je bila sprememba FEV₁ pred odmerkom) po 12 tednih zdravljenja (prilagojena povprečna razlika med zdravilom Formodual in formoterolom: 69 ml), kakor tudi ob vsakem kliničnem obisku, v celotnem obdobju zdravljenja (48 tednov). Študija je pokazala statistično značilno zmanjšanje povprečnega števila poslabšanj na bolnika na leto (delež poslabšanj, sočasni primarni opazovani cilj) z zdravilom Formodual v primerjavi s formoterolom (prilagojeni povprečni

delež 0,80 v primerjavi z 1,12 v skupini, zdravljeni s formoterolom, prilagojeno razmerje 0,72, $p < 0,001$) v obdobju zdravljenja 48 tednov pri skupaj 1199 bolnikih s hudo obliko KOPB. Zdravilo Formodual je v primerjavi s formoterolom tudi statistično značilno podaljšalo čas do prvega poslabšanja. Prav tako je bila, kar zadeva delež poslabšanj, v primerjavi s formoterolom potrjena superiornost zdravila Formodual v podskupinah bolnikov, ki so ali niso prejeli tiotropijevega bromida kot sočasnega zdravljenja (okoli 50% v vsaki skupini zdravljenja).

Druga ključna, randomizirana študija vzporednih skupin pri 718 bolnikih, ki so bili razdeljeni v tri skupine, je potrdila superiornost zdravila Formodual v primerjavi z zdravljenjem s formoterolom, kar zadeva spremembe FEV₁ pred odmerkom, ob koncu zdravljenja (48 tednov) in dokazala neinferiornost zdravila Formodual v primerjavi s fiksno kombinacijo budezonid/formoterol na isti parameter.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Sistemska izpostavljenost učinkovinama beklometazondipropionatu in formoterolu pri uporabi fiksne kombinacije v zdravilu Formodual so primerjali z izpostavljenostjo pri uporabi posameznih sestavin.

Pri zdravih preiskovancih so opravili farmakokinetično študijo, med katero so sodelujoči dobili bodisi posamičen odmerek fiksne kombinacije zdravila Formodual (4 vdih po 100/6 mikrogramov) bodisi posamičen odmerek beklometazondipropionata CFC (4 vdih po 250 mikrogramov) in formoterola HFA (4 vdih po 6 mikrogramov). S fiksno kombinacijo je bila AUC glavnega presnovka beklometazondipropionata (beklometazon-17-monopropionata) 35 % manjša, njegova največja koncentracija v plazmi pa 19 % manjša kot s pripravkom beklometazondipropionata CFC, ki ni bil v izredno majhnih delcih. Nasprotno pa je bila hitrost absorpcije s fiksno kombinacijo večja (0,5 ure v primerjavi z 2 urama) kot s pripravkom samega beklometazondipropionata CFC, ki ni bil v izredno majhnih delcih.

Največja koncentracija formoterola v plazmi je bila po uporabi fiksne in nepredpripravljene kombinacije podobna, sistemska izpostavljenost formoterolu pa je bila po uporabi zdravila Formodual nekoliko večja kot po uporabi nepredpripravljene kombinacije.

Farmakokinetičnih ali farmakodinamičnih (sistemskih) interakcij med beklometazondipropionatom in formoterolom niso ugotovili.

V študiji zdravih prostovoljcev je uporaba nastavka za inhaliranje Aerochamber Plus® v primerjavi z uporabo standardnega inhalatorja povečala v pljučih doseženo količino beklometazon-17-monopropionata, aktivnega presnovka beklometazondipropionata, za 41 % in formoterola za 45 %. Celotna sistemska izpostavljenost formoterolu se ni spremenila, beklometazon-17-monopropionatu se je zmanjšala za 10 %, nespremenjenemu beklometazondipropionatu pa se je povečala.

Študija pljučne depozicije, opravljena pri bolnikih s stabilno obliko KOPB, pri zdravih prostovoljcih in pri bolnikih z astmo, je pokazala, da se v povprečju 33% nominalnega odmerka deponira v pljučih bolnikov s KOPB, v primerjavi s 34% pri zdravih prostovoljcih in 31% pri bolnikih z astmo. Plazemski izpostavljenosti beklometazon 17-monopropionata in formoterola sta bili primerljivi v vseh treh skupinah v 24 urah po inhaliranju. Celotna izpostavljenost beklometazondipropionata je bila večja pri bolnikih s KOPB v primerjavi z izpostavljenostjo pri bolnikih z astmo in zdravih prostovoljcih.

Pediatrična populacija

V farmakokinetični študiji enkratnega odmerka (4 sprožitve 100/6 mikrogramov) pri mladostnikih, starih od 12 do 17 let zdravilo Formodual ni bilo bioekvivalentno prosti kombinaciji beklometazondipropionata v izredno majhnih delcih in formoterola. Rezultat ni bil odvisen od tega, ali je bil uporabljen nastavek za inhaliranje (Aerochamber Plus®) ali ne.

Če nastavek za inhaliranje ni bil uporabljen, razpoložljivi podatki kažejo na manjšo največjo koncentracijo inhalirane kortikosteroidne sestavine zdravila Formodual v plazmi v primerjavi s prosto kombinacijo (točkovna ocena razmerij prilagojenih geometričnih sredin za Cmax beklometazon-17-monopropionata [B17MP] 84,38 %, 90 % IZ: 70,22, 101,38).

Če je bilo zdravilo Formodual uporabljeno z nastavkom za inhaliranje, se je največja koncentracija formoterola v plazmi povečala za približno 68 % v primerjavi s prosto kombinacijo (točkovna ocena razmerij prilagojenih geometričnih sredin za Cmax 168,41, 90 % IZ: 138,2, 205,2). Klinični pomen teh razlik med kronično uporabo ni znan.

Celotna sistemska izpostavljenost formoterolu (AUC_{0-t}) je bila enakovredna kot pri prosti kombinaciji, ne glede na to, ali je bil uporabljen nastavek za inhaliranje ali ne. Za beklometazon-17-monopropionat je bila ekvivalentnost dokazana le, če nastavek za inhaliranje ni bil uporabljen, medtem ko je bil 90 % IZ AUC_{0-t} v primeru uporabe nastavka za inhaliranje nekoliko zunaj ekvivalenčnega intervala (točkovna ocena razmerij prilagojenih geometričnih sredin 89,63 %, IZ: 79,93, 100,50).

Če je bilo zdravilo Formodual pri mladostnikih uporabljeno brez nastavka za inhaliranje, je doseglo nižjo celotno sistemska izpostavljenost (AUC_{0-t}) beklometazon-17-monopropionatu oz. enakovredno formoterolu v primerjavi z izpostavljenostjo, ugotovljeno pri odraslih. Poleg tega je bila povprečna največja koncentracija obeh snovi v plazmi (Cmax) pri mladostnikih manjša kot pri odraslih.

V farmakokinetični študiji enkratnega odmerka zdravila Formodual pediatrična eksperimentalna oblika 50/6 mikrogramov na sprožitev, uporabljenega z nastavkom Aerochamber Plus[®], zdravilo ni bilo bioekvivalentno prosti kombinaciji beklometazondipropionata in formoterola, uporabljeni pri otrocih z astmo, starih od 5 do 11 let. Rezultati študije kažejo nižjo AUC_{0-t} in nižjo največjo plazemsko koncentracijo inhalirane kortikosteroidne sestavine zdravila Formodual 50/6 v primerjavi s prosto kombinacijo (točkovna ocena razmerij prilagojenih geometričnih sredin za AUC_{0-t} beklometazon-17-monopropionata: 81%, 90 % IZ: 69,7, 94,8; Cmax: 82 %, 90 % IZ: 70,1, 94,7). Celotna sistemska izpostavljenost formoterolu (AUC_{0-t}) je bila enakovredna kot s prosto kombinacijo, Cmax pa je bila z zdravilom Formodual 50/6 v primerjavi s prosto kombinacijo nekoliko nižja (točkovna ocena razmerij prilagojenih geometričnih sredin 92 %, 90 % IZ: 78, 108).

Beklometazondipropionat

Beklometazondipropionat je predzdravilo s šibko afiniteto za vezavo na glukokortikoidne receptorje. Esteraze ga hidrolizirajo v aktiven presnovek beklometazon-17-monopropionat, ki lokalno deluje močnejše protivnetno kot predzdravilo beklometazondipropionat.

Absorpcija, porazdelitev in biotransformacija

Inhalirani beklometazondipropionat se hitro absorbira skozi pljuča; pred absorpcijo ga esteraze, ki se nahajajo v večini tkiv, v veliki meri pretvorijo v njegov aktivni presnovek beklometazon-17-monopropionat. Sistemska razpoložljivost aktivnega presnovka izvira iz pljuč (36 %) in absorpcije pogoltnjenega odmerka v prebavilih. Biološka uporabnost pogoltnjenega beklometazondipropionata je zanemarljiva, toda zaradi predsistemske pretvorbe v beklometazon-17-monopropionat se 41 % odmerka absorbira v obliki aktivnega presnovka.

Sistemska izpostavljenost se približno linearno povečuje z večanjem inhaliranega odmerka.

Po inhalaciji je absolutna biološka razpoložljivost nominalnega odmerka nespremenjenega beklometazondipropionata približno 2 %, beklometazon-17-monopropionata pa približno 62 %.

Po intravenski uporabi so za odstranjevanje beklometazondipropionata in njegovega aktivnega presnovka značilni velik očistek iz plazme (150 l/uro za prvega in 120 l/uro za drugega), majhen volumen porazdelitve beklometazondipropionata v stanju dinamičnega ravnovesja (20 l) in večja tkivna porazdelitev njegovega aktivnega presnovka (424 l).

Vezava na beljakovine v plazmi je zmerno velika.

Izločanje

Glavna pot izločanja beklometazondipropionata je izločanje z blatom, predvsem v obliki polarnih presnovkov. Ledvično izločanje beklometazondipropionata in njegovih presnovkov je zanemarljivo. Terminalni eliminacijski razpolovni čas beklometazondipropionata je 0,5 ure in beklometazon-17-monopropionata 2,7 ure.

Posebne skupine bolnikov

Farmakokinetika beklometazondipropionata pri bolnikih z okvaro ledvic ali **jeter** ni raziskana. Esteraze v intestinalni tekočini, serumu, pljučih in jetrih zelo hitro presnovijo beklometazondipropionat; pri tem nastanejo bolj polarne snovi - beklometazon-21-monopropionat, beklometazon-17-monopropionat in beklometazon. Ni pričakovati, da bi okvara jeter spremenila farmakokinetiko in varnostni profil beklometazondipropionata.

Ker v urinu niso našli beklometazondipropionata ali njegovih presnovkov, pri bolnikih z okvaro ledvic ni pričakovati večje sistemske izpostavljenosti.

Formoterol

Absorpcija in porazdelitev

Po inhalaciji se formoterol absorbira iz pljuč in iz prebavil. Delež odmerka, ki ga bolnik pogoltne po uporabi zdravila z inhalatorjem z določenim odmerkom, je lahko od 60 do 90 %. Vsaj 65 % pogoltnjenega deleža se absorbira iz prebavil. Nespremenjeno zdravilo doseže največjo koncentracijo v plazmi v 0,5 do 1 ure po peroralni uporabi. Vezava formoterola na beljakovine v plazmi je od 61 do 64 %; 34 % ga je vezanega na albumin. V območju koncentracij, doseženih s terapevtskimi odmerki, ni prišlo do zasičenja vezave. Po peroralni uporabi določeni eliminacijski razpolovni čas je 2 uri do 3 ure. Absorpcija formoterola je po inhalaciji od 12 do 96 mikrogramov formoterolijevega fumarata linearna.

Biotransformacija

Formoterol se v veliki meri presnovi; glavna pot presnove vključuje neposredno konjugacijo na fenolni hidroksilni skupini. Konjugat z glukuronsko kislino ni aktiven. Druga pomembna pot vključuje O-demetilacijo, ki ji sledi konjugacija na fenolni 2'-hidroksilni skupini. V O-demetilacijo formoterola so vključeni izoenzimi CYP2D6, CYP2C19 in CYP2C9 citokroma P450. Kot kaže, so primarno mesto presnove jetra. Formoterol v terapevtsko pomembnih koncentracijah ne zavira encimov CYP450.

Izločanje

Kumulativno izločanje formoterola v urinu je po eni sami inhalaciji iz inhalatorja s suhim praškom v odmernem območju od 12 do 96 mikrogramov naraščalo linearno. Povprečno se je 8 % odmerka izločilo kot nespremenjeni formoterol in 25 % kot skupni formoterol. Na podlagi koncentracij v plazmi, izmerjenih po inhalaciji posamičnega 120-mikrogramskega odmerka pri 12 zdravih prostovoljcih, je ugotovljeni povprečni terminalni eliminacijski razpolovni čas 10 ur. V obliki enantiomera (R,R) se je v urinu izločilo 40 % nespremenjenega zdravila, v obliki enantiomera (S,S) pa 60 %. Relativni delež obeh enantiomerov je bil v proučevanem območju odmerkov stalen in po večkratnem odmerjanju ni bilo znakov relativnega kopičenja enega enantiomera v primerjavi z drugim.

Po peroralni uporabi (40–80 mikrogramov) se je pri zdravih preiskovancih od 6 do 10 % odmerka pojavilo v urinu v obliki nespremenjenega zdravila, do 8 % odmerka pa v obliki glukuronida. V celoti se 67 % peroralnega odmerka formoterola izloči v urinu (predvsem v obliki presnovkov), preostanek pa z blatom. Ledvični očistek formoterola je 150 ml/min.

Posebne skupine bolnikov

Okvara jeter/ledvic: farmakokinetika formoterola pri bolnikih z okvaro jeter ali ledvic ni raziskana, ker pa se formoterol izloča predvsem s presnovo v jetrih, lahko pričakujemo povečano izpostavljenost pri bolnikih s hudo cirozo jeter.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Toksični učinki v živalskih študijah z beklometazondipropionatom in formoterolom, uporabljenima v kombinaciji ali ločeno, so bili predvsem učinki, povezani s čezmernim farmakološkim delovanjem. Povezani so z imunosupresivnim delovanjem beklometazondipropionata in znanimi srčnožilnimi učinki formoterola, opaznimi predvsem pri psih. Po uporabi kombinacije niso zabeležili več toksičnih učinkov ali kakšnih nepričakovanih ugotovitev.

Študije reprodukcije pri podganah so pokazale od odmerka odvisne učinke. Kombinacija je bila povezana z manjšo plodnostjo samic in embriofetalnimi toksičnimi učinki. Znano je, da veliki odmerki kortikosteroidov pri brejih živalih povzročajo nepravilnosti v razvoju ploda, vključno s palatoshizo in intrauterinim zaostankom v rasti - verjetno so bili učinki, ugotovljeni ob kombinaciji beklometazondipropionat/formoterol posledica beklometazondipropionata. Te učinke so ugotovili le pri veliki sistemski izpostavljenosti aktivnemu presnovku beklometazon-17-monopropionatu (200-kratna pričakovana koncentracija v plazmi pri bolnikih). Poleg tega so v študijah na živalih opazili podaljšanje gestacije in poroda; ta učinek je mogoče pripisati znanim tokolitičnim učinkom simpatikomimetikov beta₂. Te učinke so ugotovili, ko je bila koncentracija formoterola v plazmi pri samicah materah manjša od koncentracije, pričakovane pri bolnikih, zdravljenih z zdravilom Formodual.

Študije genotoksičnosti s kombinacijo beklometazondipropionat/formoterol ne kažejo mutagenega potenciala. Študij kancerogenosti s to kombinacijo ni bilo. Vendar podatki, opisani za posamezni sestavini pri živalih, ne kažejo na potencialno tveganje za kancerogenost pri človeku.

Predklinični podatki o potisnem plinu HFA 134a, ki ne vsebuje CFC, na osnovi običajnih študij farmakološke varnosti, toksičnosti pri ponavljajočih se odmerkih, genotoksičnosti, kancerogenega potenciala in vpliva na sposobnost razmnoževanja ne kažejo posebnega tveganja za človeka.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

norfluran (HFA 134a)
brezvodni etanol
klorovodikova kislina

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

21 mesecev

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Pakiranje z enim vsebnikom po 120 ali 180 odmerkov:

Pred izdajo bolniku:

Shranjujte v hladilniku (2 °C – 8 °C) največ 18 mesecev.

Po izdaji:

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C največ 3 mesece.

Pakiranje z dvema vsebnikoma po 120 odmerkov:

Pred uporabo:

Shranjujte v hladilniku (2 °C – 8 °C).

Po prvi uporabi: shranjujte pri temperaturi do 25 °C največ 3 mesece.

Vsebnik je pod tlakom. Ne izpostavljajte ga temperaturam nad 50 °C. Vsebnika pod tlakom ne smete prebosti.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Inhalacijska raztopina je v tlačnem vsebniku, obloženem z aluminijem, zaprtem z odmernim ventilom in vložnem v plastičen sprožilec iz polipropilena; sprožilec ima ustnik in je opremljen s plastično zaščitno zaporko.

Eno pakiranje vsebuje:

- 1 tlačni vsebnik, ki omogoča 120 sprožitev,
- 2 tlačna vsebnika, ki omogočata po 120 sprožitev ali
- 1 tlačni vsebnik, ki omogoča 180 sprožitev.

Na trgu ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Za lekarne:

Na ovojnino zapišite datum izdaje zdravila bolniku.

Preverite, da je obdobje od datuma izdaje do datuma izteka roka uporabnosti, navedenega na ovojnini, vsaj 3 mesece.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET

Chiesi Pharmaceuticals GmbH, Gonzagagasse 16/16, 1010 Dunaj, Avstrija

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

H/08/00648/001-003

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET

Datum prve odobritve: 21.06.2007

Datum zadnjega podaljšanja: 18.10.2011

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

26. 10. 2023