
Sp. zn. suks267851/2019
a k sp. zn. suks203167/2018

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Combair Nexthaler 200 mikrogramů/6 mikrogramů/dávka prášek k inhalaci

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna odměřená dávka 10 mg prášku k inhalaci obsahuje:

beclometasoni dipropionas 200 mikrogramů, formoteroli fumaras dihydricus 6 mikrogramů.

To odpovídá podané dávce (dávce opouštějící náustek) beclometasoni dipropionas 158,8 mikrogramů a formoteroli fumaras dihydricus 4,9 mikrogramů

Pomocná látka se známým účinkem:

Jedna odměřená dávka obsahuje 9,8 mg monohydrátu laktózy.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Prášek k inhalaci.

Vícedávkový inhalátor obsahuje bílý nebo téměř bílý prášek.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Combair Nexthaler je indikován k pravidelné udržovací léčbě astmatu, kde je vhodná kombinace léků (inhalačního kortikosteroidu a β_2 -agonisty s dlouhodobým účinkem):

- u pacientů, kde léčba inhalačními kortikosteroidy a β_2 -agonisty s rychlým účinkem podle potřeby nedosáhla dostatečné kontroly nebo
- u pacientů, kteří jsou adekvátně léčeni jak inhalačními kortikosteroidy, tak β_2 -agonisty s dlouhodobým účinkem.

Combair Nexthaler je indikován u dospělých pacientů.

Poznámka: Nejsou k dispozici relevantní klinické údaje k použití přípravku Combair Nexthaler v léčbě akutních astmatických záchvatů.

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Combair Nexthaler není určen pro počáteční léčbu astmatu. Dávkování přípravku Combair Nexthaler je individuální a má být upraveno podle závažnosti onemocnění. To má platit nejen při zahájení kombinované léčby, ale také při každé úpravě dávky. Pokud pacient vyžaduje jinou kombinaci dávek, než je dostupná v kombinovaném inhalátoru, je nutné předepsat požadované dávky β_2 -agonistů a/nebo kortikosteroidů v samostatných inhalátorech.

Vzhledem k distribuci extrémně malých (extrafine) částic je nutná úprava dávkování při převádění pacientů na prášek k inhalaci Combair Nexthaler z lékové formy, která neobsahuje tyto velmi malé částice. Při přechodu z předchozí léčby je třeba vzít v úvahu, že doporučená celková denní dávka beklometason-dipropionátu u přípravku Combair Nexthaler je nižší, než je současná celková denní dávka beklometason-dipropionátu u přípravků bez velmi malých částic, a dávka má být upravena podle individuálních potřeb pacienta.

Doporučené dávkování pro dospělé ve věku 18 let a starší

2 inhalace dvakrát denně.

Maximální denní dávka jsou 4 inhalace denně.

Pacienti musí být pravidelně kontrolováni lékařem, zda dávkování přípravku Combair Nexthaler zůstává optimální. Dávkování je povoleno upravit pouze na lékařské doporučení. Dávku je třeba titrovat na nejnižší dávku, při které se zachová účinná kontrola příznaků. Pokud je kontrola příznaků zajištěna při nejnižší doporučené dávce, další krok může zahrnovat použití samotného inhalačního kortikosteroidu.

Pro snižování dávky je vhodná nižší síla komponenty beklometason-dipropionát, která je ve stejném inhalačním prostředku Nexthaler (Combair Nexthaler 100 mikrogramů/6 mikrogramů).

Pacienty je nutné upozornit, aby užívali Combair Nexthaler každý den, a to i v případě, že jsou asymptomaticí.

Zvláštní skupiny pacientů

U starších pacientů není nutné upravovat dávkování.

Nejsou k dispozici žádné údaje o použití přípravku Combair Nexthaler u pacientů s poruchou funkce jater nebo ledvin (viz bod 5.2).

Pediatrická populace

Přípravek Combair Nexthaler 200/6 mikrogramů nesmí používat děti a dospívající mladší 18 let.

Způsob podání

Combair Nexthaler je určen k inhalačnímu použití.

Nexthaler je vdechem ovládaný inhalátor. U pacientů se středně těžkým až těžkým astmatem se prokázalo, že jsou schopni vytvořit dostatečný nádech na uvolnění dávky ze systému Nexthaler (viz bod 5.1). Uvolněná dávka z přípravku Combair Nexthaler není závislá na rozmezí inspiračního průtoku, kterého je schopna tato skupina pacientů dosáhnout přes inhalátor.

Aby byla léčba úspěšná, je nezbytné správné použití inhalátoru Nexthaler. Pacienta je nutné poučit, aby si pozorně přečetl příbalovou informaci a postupoval podle pokynů k použití, jak jsou uvedeny v příbalové informaci. Návod k použití viz níže.

Počet dávek uvedených v okénku pod krytem se nesníží uzavřením krytu, pokud pacient neinhaloval přes inhalátor.

Pacienta je nutné poučit, aby otvíral kryt inhalátoru pouze v případě potřeby. V případě, že pacient otevřel inhalátor, ale neprovedl inhalaci a kryt uzavřel, odměřená dávka se vrátí zpět do zásobníku prášku v inhalátoru; další odměřenou dávku lze bezpečně inhalovat.

Po inhalaci si pacienti mají vypláchnout ústa vodou, vykloktat si vodou nebo si vyčistit zuby (viz bod 4.4).

NÁVOD K POUŽITÍ INHALÁTORU NEXTHALER

A. Obsah balení

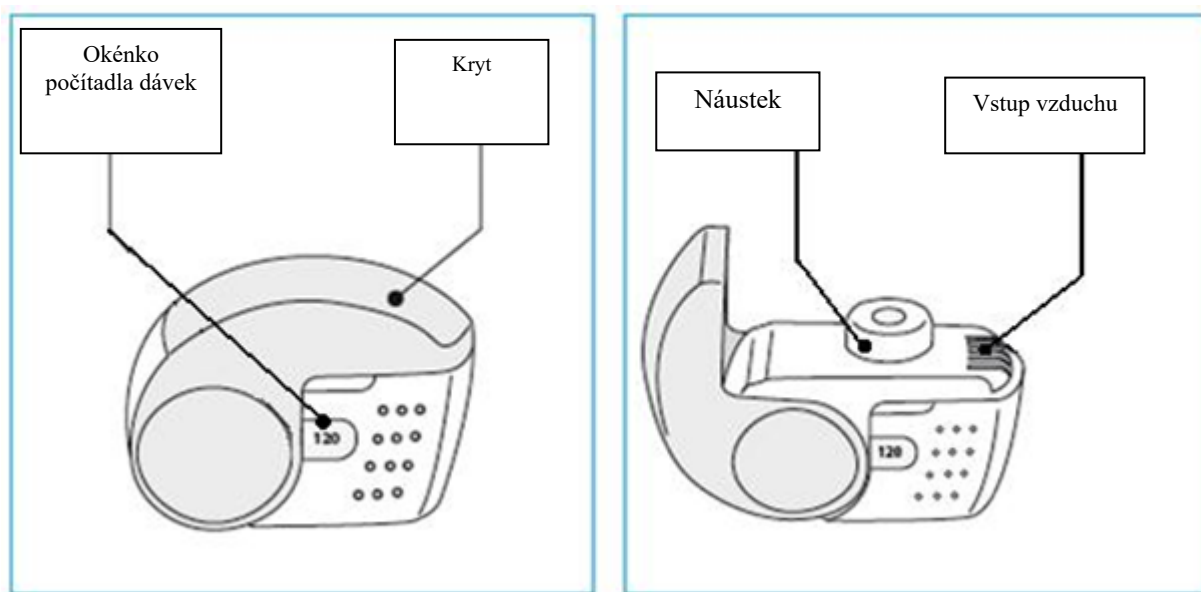
Informace o obsahu balení viz bod 6.5.

Pokud obsah balení neodpovídá uvedenému popisu v bodu 6.5, vraťte inhalátor osobě, která Vám jej vydala a pořídte si nový.

B. Zvláštní upozornění a opatření

- **Nevytahujte** inhalátor z fóliového sáčku, pokud jej nechcete ihned použít.
- Inhalátor používejte výhradně podle pokynů.
- Ponechte kryt uzavřený, dokud nebudete potřebovat další dávku z inhalátoru.
- Když inhalátor nepoužíváte, uchovávejte jej na čistém a suchém místě.
- **Nesnažte** se z žádného důvodu inhalátor Nexthaler rozebírat.

C. Hlavní součásti inhalátoru Nexthaler



Užití dávky z inhalátoru Nexthaler vyžaduje pouze tři jednoduché kroky: otevřít, inhalovat, zavřít.

D. Před použitím nového inhalátoru Nexthaler

1. Otevřete fóliový sáček a vyjměte inhalátor.

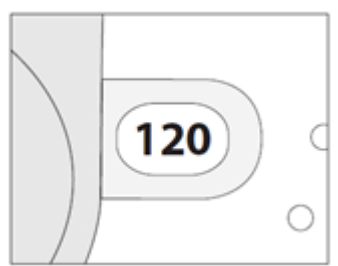
o **Nepoužívejte** inhalátor, pokud není fóliový sáček uzavřený nebo je poškozený – vraťte jej osobě, která Vám jej vydala, a pořiďte si nový.

2. Zkontrolujte inhalátor.

o Pokud se inhalátor zdá být rozbítý nebo poškozený, vraťte jej osobě, která Vám jej vydala, a pořiďte si nový.

3. Zkontrolujte okénko počítadla dávek. Pokud je inhalátor zcela nový, bude v okénku počítadla dávek uvedena hodnota „120“.

o **Nepoužívejte** nový inhalátor, pokud je uvedeno číslo nižší než „120“ – vraťte jej osobě, která Vám jej vydala, a pořiďte si nový.



E. Jak se inhalátor Nexthaler používá

- Pokud si nejste jistý(á), jestli dostáváte dávku správně, porad'te se s lékárníkem nebo lékařem.
- Pokud si nejste jistý(á), jestli po jedné inhalaci pokleslo číslo na počítadlu dávek, počkejte na další plánovanou dávku a užijte ji jako normálně. Nepoužívejte dávku navíc.

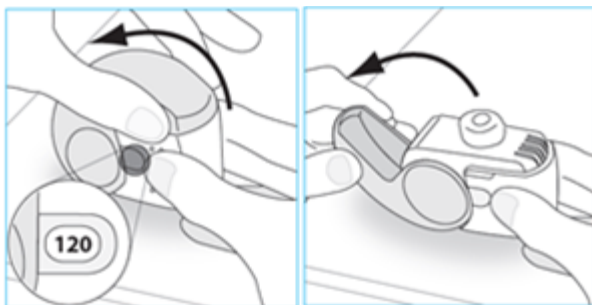
E.1. Otevřít

1. Pevně uchopte inhalátor ve svislé poloze.

2. Zkontrolujte počet zbývajících dávek: jakékoli číslo v rozmezí "1" a "120" znamená, že zbývají nějaké další dávky.

o Pokud se v okně počítadla dávek zobrazí "0", nezbývají žádné dávky - zlikvidujte inhalátor a pořiďte si nový.

3. Zcela otevřete kryt.



4. Před inhalací vydýchněte, jak nejvíce to půjde. Nevydechujte přes inhalátor.

E.2. Inhalovat

Pokud je to možné, při inhalaci stůjte nebo sed'te ve vzpřímené poloze.

1. Zvedněte inhalátor, přiložte si jej k ústům a obemkněte náustek rty.

o **Nezakrývejte** vstup vzduchu, když budete držet inhalátor.

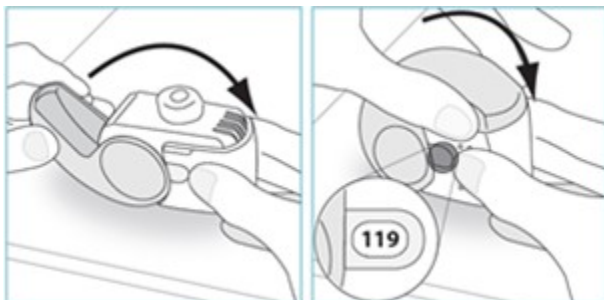
-
- o Nevdechujte přes vstup vzduchu.
 - 2. Silně a zhluboka se nadechněte ústy.**
 - o Při užití dávky si můžete všimnout určité chuti.
 - o Když užijete dávku, můžete slyšet nebo pocítit cvaknutí.
 - o **Neinhalujte** přes nos.
 - o **Neoddalujte** inhalátor během inhalace od svých rtů.



- 3. Vyměte inhalátor z úst.**
- 4. Zadržte dech na 5 až 10 sekund nebo co nejdéle to bude možné.**
- 5. Pomalu vydechněte.**
- o Nevydechujte přes inhalátor.

E.3. Zavřít

- 1. Přesuňte inhalátor zpět do svislé polohy a zcela zavřete kryt.**
- 2. Zkontrolujte, že počítadlo dávek ukazuje číslo o jedno nižší než před inhalací.**



- 3. Pokud je třeba užít další dávku, zopakujte kroky E.1 až E.3.**

F. Čištění

- Za normálních okolností není nutné inhalátor čistit.
- V případě potřeby můžete inhalátor po použití vyčistit suchým hadříkem nebo papírovým kapesníkem.
- **Nečistěte** inhalátor vodou ani jinými kapalinami. Uchovávejte jej v suchu.

G. Uchovávání a likvidace

Informace o podmínkách uchovávání a pokynech k likvidaci viz body 6.4 a 6.6.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivé látky nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodu 6.1.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Při ukončení léčby se doporučuje dávkování snižovat postupně, léčba se nesmí náhle ukončit.

Při léčbě astmatu se musí dodržovat postupné kroky na základě klinické odpovědi pacienta a funkčních vyšetření plic.

Pokud se pacient domnívá, že je léčba neúčinná, musí vyhledat lékaře. Zvýšené použití záchranných bronchodilátorů ukazuje na zhoršení onemocnění a vyžaduje přehodnocení léčby astmatu. Náhlé a progresivní zhoršení kontroly astmatu může ohrožovat život a pacient se musí okamžitě podrobit lékařskému vyšetření. Je třeba zvážit potřebu zvýšit dávky kortikosteroidů, buď inhalační, nebo perorální léčbou, nebo v případě podezření na infekci léčbu antibiotiky.

U pacientů nesmí být zahájena léčba inhalátorem Combair Nexthaler během exacerbace nebo při výrazném či akutním zhoršení astmatu. Během léčby inhalátorem Combair Nexthaler se mohou vyskytnout závažné, s astmatem spojené nežádoucí účinky a exacerbace. Pacienty je třeba upozornit, aby pokračovali v léčbě, ale vyhledali lékařskou pomoc, pokud příznaky astmatu neustoupí nebo se při léčbě přípravkem Combair Nexthaler zhorší.

Podobně jako u jiných inhalačních terapií se může po podání dávky vyskytnout paradoxní bronchospasmus projevující se okamžitým zvýšením sípání, kašle a dušnosti. Takový stav je nutné okamžitě léčit inhalačním bronchodilátorem s rychlým účinkem. Léčba inhalátorem Combair Nexthaler se má okamžitě přerušit, stav pacienta přehodnotit a podle potřeby se má podat alternativní léčba.

Combair Nexthaler není určen k úvodní léčbě astmatu.

Pacientům je nutné doporučit, aby s sebou vždy nosili bronchodilátor s krátkodobým účinkem pro případ potřeby léčby akutních astmatických záchvatů.

Pacienty je nutné upozornit, aby užívali Combair Nexthaler každý den podle předpisu, a to i v případě, že jsou asymptomatictí.

Po dosažení kompenzace příznaků astmatu lze zvážit postupné snížení dávky přípravku Combair Nexthaler. Pravidelné kontroly pacientů při snižování dávky léčby jsou velice důležité. Používejte nejnižší účinnou dávku přípravku Combair Nexthaler (viz bod 4.2).

Mohou se rozvinout systémové účinky inhalačních kortikosteroidů, hlavně u vysokých dávek předepisovaných po delší dobu. Tyto účinky jsou výrazně méně pravděpodobné než u perorálních kortikosteroidů. Mezi možné systémové účinky patří: Cushingův syndrom, Cushingoidní rysy, suprese nadledvin, růstová retardace u dětí a dospívajících, snížená kostní denzita, katarakta, glaukom a vzácněji různé psychické nebo behaviorální účinky, včetně psychomotorické hyperaktivity, poruch spánku, úzkosti, deprese nebo agrese (hlavně u dětí). Dávku inhalačního kortikosteroidu je tudíž důležité titrovat na nejnižší dávku zajišťující kontrolu příznaků astmatu.

Dlouhodobá léčba pacientů vysokými dávkami inhalačních kortikosteroidů může vést k supresi nadledvin a akutní adrenální krizi. Děti a dospívající mladší 16 let užívající inhalačně vyšší, než doporučené dávky beklometason-dipropionátu mohou být zvláště ohroženi. Situace, které by mohly potenciálně vést k akutní adrenální krizi, zahrnují trauma, operaci, infekci nebo jakékoli rychlé snížení dávky. Příznaky jsou typicky vágní a mohou zahrnovat anorexii, bolesti břicha, snížení tělesné hmotnosti, únavu, bolesti hlavy, nauzeu, zvracení, hypotenzi, sníženou úroveň vědomí, hypoglykémii a záchvaty. Další krytí systémovými kortikosteroidy je nutné zvážit během období spojených se stresem nebo plánovaným chirurgickým výkonem.

Pacienti převádění z perorálních na inhalační kortikosteroidy mohou mít po významnou dobu přetrvávající zvýšené riziko narušené adrenální rezervy. Vyšší riziko mohou mít také pacienti, kteří vyžadovali vysoké dávky akutní kortikosteroidní terapie v minulosti nebo podstoupili delší léčbu vysokými dávkami inhalačních kortikosteroidů. Na tuto možnost reziduálního postižení je nutné vždy myslet v akutních případech a plánovaných situacích, které budou pravděpodobně spojené se stresem, a je nutné zvážit vhodnou kortikosteroidní léčbu. Rozsah poruchy funkce nadledvin může před plánovanými zákroky vyžadovat odbornou radu.

Combair Nexthaler je nutné podávat s opatrností u pacientů s aktivní nebo latentní plicní tuberkulózou, mykotickými a virovými infekcemi v dýchacích cestách.

Combair Nexthaler je nutné používat opatrně (může zahrnovat sledování) u pacientů se srdečními arytmiemi, hlavně atrioventrikulární bloádou třetího stupně a tachyarytmiemi, idiopatickou subvalvulární aortální stenózou, hypertrofickou obstrukční kardiomyopatií, ischemickou chorobou srdeční, závažným srdečním selháním, závažnou arteriální hypertenzí a aneuryzmatem.

Při léčbě pacientů se známým nebo suspektním prodloužením intervalu QTc, kongenitálním nebo farmakogenním (QTc >0,44 s), je nutné postupovat také opatrně. Samotný formoterol může indukovat prodloužení intervalu QTc.

Opatrně je také nutné postupovat při použití přípravku Combair Nexthaler u pacientů s tyreotoxikózou, diabetem mellitem, feochromocytomem a neléčenou hypokalemií.

Důsledkem terapie β_2 -agonisty může být potenciálně závažná hypokalemie. Zvláštní pozornost je doporučena u závažného astmatu, protože hypoxie může tento účinek potencovat. Hypokalemie může být také akcentována souběžnou terapií jinými léky, které mohou hypokalemii vyvolávat, jako např. deriváty xanthinu, steroidy a diuretika (viz část 4.5). U nestabilního astmatu, kdy lze používat několik „záchranných“ bronchodilátorů, je také nutné postupovat opatrně. V takových situacích se doporučuje sledovat sérové hladiny draslíku.

Inhalace formoterolu může vést ke zvýšení glykemie. Z toho důvodu je u pacientů s diabetem nutné pečlivě sledovat glykémii.

Pokud je plánována anestezie halogenovanými anestetiky, je nutné zabránit podání přípravku Combair Nexthaler po dobu minimálně 12 hodin před zahájením anestezie, jelikož hrozí riziko srdečních arytmií.

Pacientům je třeba doporučit, aby si po inhalaci předepsané dávky vypláchli ústa, vykloukali vodou nebo si vyčistili zuby kartáčkem a minimalizovali tak riziko orofaryngeálních mykotických infekcí a dysfonie.

Tento léčivý přípravek obsahuje laktózu. Laktóza obsahuje malá množství mléčných bílkovin, které mohou způsobit alergické reakce. Pacienti se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí galaktózy, úplným nedostatkem laktázy nebo malabsorpcí glukózy a galaktózy nemají tento přípravek užívat.

Porucha zraku

U systémového i lokálního použití kortikosteroidů může být hlášena porucha zraku. Pokud se u pacienta objeví symptomy, jako je rozmazané vidění nebo jiné poruchy zraku, má být zvaženo odeslání pacienta k očnímu lékaři za účelem vyšetření možných příčin, mezi které patří katarakta, glaukom nebo vzácná onemocnění, např. centrální serózní chorioretinopatie (CSCR), která byla hlášena po systémovém i lokálním použití kortikosteroidů.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Farmakokinetické interakce

Beklometason-dipropionát prochází velice rychlým metabolismem esterázovými enzymy.

Beklometason je méně závislý na metabolismu CYP3A než některé jiné kortikosteroidy a obecně jsou interakce nepravděpodobné. Nelze však zcela vyloučit riziko systémových účinků při konkomitantním použití silných inhibitorů CYP3A (např. ritonavir, cobicistat) a z toho důvodu je při použití takových látek nutné příslušné sledování.

Farmakodynamické interakce

Blokátory β_2 -adrenergních receptorů mohou snížit nebo inhibovat účinek formoterolu. Proto se Combair Nexthaler nemá používat současně s beta-blokátory (včetně očních kapek), pokud k tomu nejsou závažné důvody.

Použití jiných beta-adrenergních léků může mít potenciálně aditivní účinky. Z toho důvodu je při léčbě teofylinem nebo jinými beta-mimetiky předepisovanými společně s formoterolem nutné postupovat opatrně.

Souběžná léčba chinidinem, disopyramidem, prokainamidem, fenothiaziny, určitými antihistaminiky (např. terfenadinem), inhibitory monoaminooxidázy a tricyklickými antidepresivy může prodloužit interval QTc a zvýšit riziko komorových arytmií.

Kromě toho mohou L-dopa, L-thyroxin, oxytocin a alkohol narušit srdeční toleranci vůči β_2 -sympatomimetikům.

Souběžná léčba inhibitory monoaminooxidázy, včetně látek s podobnými vlastnostmi jako např. furazolidon a prokarbazin, může vést k hypertenzním reakcím.

Pacienti postupující souběžnou anestezii halogenovanými uhlovodíky mají zvýšené riziko arytmií.

Souběžná léčba deriváty xanthinu, steroidy nebo diuretiky může potencovat možné hypokalemické účinky β_2 -agonistů (viz bod 4.4). Hypokalemie může zvýšit predispozici k arytmiím u pacientů léčených digitalisovými glykosidy.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Neexistují žádné relevantní klinické údaje o použití přípravku Combair Nexthaler u těhotných žen. Studie na zvířatech používající kombinaci beklometason-dipropionátu a formoterolu prokázaly při vysoké systémové expozici reprodukční a fetální toxicitu (viz bod 5.3). Vysoké dávky kortikosteroidů podávané březím zvířatům vedou k abnormalitám vývoje plodu, včetně rozštěpu patra a zpomalení nitroděložního růstu. Vzhledem k tokolytickým účinkům β_2 -sympatomimetik je nutné krátce před porodem postupovat zvláště opatrně. Formoterol se nedoporučuje k použití během těhotenství a hlavně na konci těhotenství nebo během porodu, ledaže by neexistovala žádná jiná (bezpečnější) zavedená alternativa.

Podání přípravku Combair Nexthaler během těhotenství lze zvážit pouze za předpokladu, že očekávané benefity převáží potenciální rizika.

Kojení

Neexistují žádné relevantní klinické údaje o použití přípravku Combair Nexthaler během kojení u člověka.

I když nejsou k dispozici žádné údaje ze studií na zvířatech, racionálně lze předpokládat, že beklometason-dipropionát se vylučuje do mléka jako jiné kortikosteroidy.

I když není známo, zda formoterol přechází do lidského mateřského mléka, byl zjištěn v mléku kojících zvířat.

Podání přípravku Combair Nexthaler u kojících žen je vhodné zvážit pouze za předpokladu, že očekávané benefity převáží potenciální rizika. Na základě posouzení prospěšnosti kojení pro dítě a prospěšnosti léčby pro matku je nutno rozhodnout, zda přerušit kojení nebo ukončit/přerušit podávání přípravku Combair Nexthaler

Fertilita

Nejsou k dispozici žádné údaje pro člověka. Ve studiích na potkanech byla přítomnost beklometason-dipropionátu ve vysokých dávkách v kombinaci spojena se sníženou fertilitou samic a embryotoxicitou (viz bod 5.3).

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Combair Nexthaler nemá žádný nebo má zanedbatelný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

4.8 Nežádoucí účinky

Nejčastějším nežádoucím účinkem je třes. Ve 12týdenní klinické studii s přípravkem Combair Nexthaler 100 mikrogramů/6 mikrogramů byl třes pozorován pouze u nejvyššího dávkovacího režimu (400/24 mikrogramů denně). Rozvinul se nejčastěji na začátku léčby a měl mírnou intenzitu. Žádný pacient nebyl kvůli třesu z klinické studie vyřazen.

Klinické studie – zkušenosti u pacientů s astmatem

Bezpečnost přípravku Combair Nexthaler 100/6 byla hodnocena v klinických studiích s aktivní kontrolou a kontrolou placebem, ve kterých bylo 719 pacientům ve věku 12 let a starších s astmatem různé závažnosti podáno léčivo. Incidence nežádoucích účinků v tabulce níže se vztahuje k pacientům s astmatem ve věku 12 let a starších a je založena na bezpečnostních zjištěních dvou pivotních klinických studií, kde byl Combair Nexthaler 100/6 podáván v dávkách doporučených v tomto souhrnu údajů o přípravku po dobu 8 až 12 týdnů. V klinických studiích s přípravkem Combair Nexthaler 100/6 nebyly pozorovány žádné psychiatrické poruchy, jsou však zařazeny do tabulky jako potenciální účinek skupiny inhalačních kortikosteroidů.

Nežádoucí účinky spojené s beklometason-dipropionátem a formoterolem podávaných ve fixní kombinaci (Combair Nexthaler) jsou uvedené níže v seznamu podle tříd orgánových systémů. Frekvence jsou definovány následovně: velmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), méně časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$), vzácné ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$) a velmi vzácné ($< 1/10\,000$), není známo (z dostupných údajů nelze určit).

Třída orgánových systémů	Nežádoucí účinek	Frekvence
Infekce a infestace	Nasofaryngitida	Méně časté
	Orální kandidóza	Méně časté
Poruchy metabolismu a výživy	Hypertriacylglycerolemie	Méně časté
Psychiatrické poruchy	Psychomotorická hyperaktivita, poruchy spánku, úzkost, deprese, agresivita, behaviorální změny (především u dětí)	Není známo
Poruchy oka	Rozmazané vidění (viz také bod 4.4.)	Není známo
Poruchy nervového systému	Třes	Časté
	Bolest hlavy	Méně časté
Srdeční poruchy	Tachykardie	Méně časté
	Sinusová bradykardie	Méně časté
	Angina pectoris	Méně časté
	Ischemie myokardu	Méně časté
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	Podráždění v krku, exacerbace astmatu	Méně časté
	Dyspnoe	Méně časté

	Orofaryngeální bolest	Méně časté
	Dysfonie	Méně časté
	Kašel	Méně časté
Gastrointestinální poruchy	Nauzea	Méně časté
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Únava	Méně časté
	Podrážděnost	Méně časté
Vyšetření	Prodloužení QT intervalu podle elektrokardiogramu	Méně časté
	Snížená hladina volného kortizolu v moči	Méně časté
	Snížená hladina kortizolu v krvi	Méně časté
	Zvýšená kalemie	Méně časté
	Zvýšená glykemie	Méně časté
	Pozvolný vzestup kmitu R na elektrokardiogramu	Méně časté

Mezi pozorované nežádoucí účinky typicky spojené s formoterolem patří: třes, bolest hlavy, tachykardie, sinusová bradykardie, angina pectoris, ischemie myokardu, prodloužení QT intervalu.

Mezi pozorované nežádoucí účinky typicky spojené s beklometason-dipropionátem patří: nasofaryngitida, orální kandidóza, dysfonie, podráždění v krku, podrážděnost, snížená hladina volného kortizolu v moči, snížená hladina kortizolu v krvi, zvýšená glykemie.

Další nežádoucí účinky nepozorované v rámci klinického použití přípravku Combair Nexthaler, ale typicky spojené s inhalačním podáním beklometason-dipropionátu jsou orální mykotické infekce. Během terapie inhalačními kortikosteroidy byly občas hlášeny poruchy chuti.

Opatření za účelem minimalizace orálních mykotických infekcí, orální kandidózy a dysfonie naleznete v bodu 4.4.

Systémové účinky inhalačních kortikosteroidů (např. beklometason-dipropionát) se mohou rozvinout hlavně při podání ve vysokých dávkách předepisovaných po delší období. Mohou zahrnovat Cushingův syndrom, Cushingoidní rysy, supresi nadledvin, sníženou kostní denzitu, růstovou retardaci u dětí a dospívajících, kataraktu a glaukom (viz také bod 4.4).

Další nežádoucí účinky nebyly u terapeutických dávek přípravku Combair Nexthaler 100/6 v klinické praxi pozorovány, jsou však typicky spojené s podáváním β_2 -agonistů, jako je např. formoterol: palpitace, fibrilace síní, komorové extrasystoly, tachyarytmie, potenciálně závažná hypokalemie a zvýšení/snížení krevního tlaku. Insomnie, závratě, neklid a úzkost byly občas hlášeny během inhalační terapie formoterolem. Formoterol může také způsobovat svalové křeče a myalgii.

Byly také hlášeny reakce z přecitlivělosti, včetně vyrážky, kopřivky, svědění a zarudnutí a otoku očí, obličeje, rtů a hrdla (angioedém).

Podobně jako u jiných inhalačních terapií se může vyskytnout po podání dávky paradoxní bronchospazmus projevující se okamžitým zvýšením sípání, kašlem a dyspnoí (viz také bod 4.4).

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 48

100 41 Praha 10

Webové stránky: www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek

4.9 Předávkování

Nejvyšší doporučená dávka přípravku Combair Nexthaler v jednom podání jsou 2 inhalace. U pacientů s astmatem byly hodnoceny 4 kumulativní inhalace přípravku Combair Nexthaler (celková dávka beklometason-dipropionátu 800 mikrogramů, formoterolu 24 mikrogramů podaná v jedné dávce). Kumulativní léčba nevedla k abnormálním klinicky relevantním účinkům na životní funkce a nebyly pozorovány ani závažné nežádoucí účinky (viz také bod 4.8).

U roztoku k inhalaci v tlakovém aplikátoru bylo u pacientů s astmatem hodnoceno až dvanáct kumulativních inhalovaných dávek, jedna 100/6 mikrogramů, (celková dávka beklometason-dipropionátu 1 200 mikrogramů, formoterolu 72 mikrogramů). Kumulativní léčba nevedla k abnormálním účinkům na životní funkce a nebyly pozorovány ani závažné nežádoucí účinky.

Nadměrné dávky formoterolu mohou vést k účinkům typickým pro β_2 -agonisty, jako jsou: nauzea, zvracení, bolest hlavy, třes, somnolence, palpitace, tachykardie, komorové arytmie, prodloužení intervalu QTc, metabolická acidóza, hypokalemie, hyperglykemie.

V případě předávkování formoterolem je indikována podpurná a symptomatická léčba. Závažné případy je třeba hospitalizovat. Lze zvážit použití kardioselektivních beta-blokátorů. V takovém případě je ale nutné postupovat zvláště opatrně, jelikož použití beta-blokátorů může vyvolat bronchospazmus. Je třeba sledovat sérovou hladinu draslíku.

Akutní inhalace dávek beklometason-dipropionátu přesahujících doporučenou hodnotu může vést k dočasné supresi nadledvinových funkcí. Tato změna nevyžaduje akutní zásah, jelikož se nadledvinové funkce obnoví za několik dní, což lze ověřit podle plazmatické hladiny kortizolu. U těchto pacientů je potřeba pokračovat v léčbě v dávce dostatečné pro kontrolu astmatu.

Chronické předávkování inhalačním beklometason-dipropionátem: riziko suprese nadledvin (viz bod 4.4). Může být nutné sledovat adrenální rezervu. V léčbě je třeba pokračovat v dávce dostatečné pro kontrolu astmatu.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: léčiva k terapii onemocnění spojených s obstrukcí dýchacích cest; sympatomimetika v kombinaci s kortikosteroidy nebo jinými léky, s výjimkou anticholinergik.

ATC kód: R03AK08.

Mechanismus účinku a farmakodynamické účinky

Přípravek Combair Nexthaler obsahuje beklometason-dipropionát a formoterol v lékové formě suchého prášku, díky čemuž vzniká extra jemný (extrafine) aerosol s průměrným hmotnostním mediánovým aerodynamickým průměrem (MMAD) v rozmezí 1,4 až 1,7 mikrometru a s ko-depozicí dvou komponent. Aerosolové částičky přípravku Combair Nexthaler jsou v průměru mnohem menší než částičky obsažené v jiných non-extrafine lékových formách přípravků.

Studie ukládání radioaktivně značeného léku u dospělých astmatických pacientů s přípravkem Combair Nexthaler 100/6 prokázaly, že vysoký podíl léku (odhadem 42 % nominální dávky) se ukládá v plicích s homogenním uložením v dýchacích cestách. Tyto charakteristiky aplikace podporují použití nízké dávky kortikosteroidu se zvýšenými lokálními farmakodynamickými účinky, které jsou prokazatelně ekvivalentní příslušnému roztoku k inhalaci v tlakových aplikátorech.

Dvě léčivé látky obsažené v přípravku Combair Nexthaler mají odlišné mechanismy účinku. Také u této kombinace, podobně jako u jiných kombinací inhalačních kortikosteroidů a β_2 -agonistů, byly pozorovány aditivní účinky na snížení počtu exacerbací astmatu.

Beklometason-dipropionát

Beklometason-dipropionát podávaný inhalačně v doporučených dávkách má glukokortikoidní protizánětlivý účinek v plicích, což vede ke snížení příznaků a exacerbací astmatu s méně nežádoucími účinky než při systémovém podání kortikosteroidů.

Formoterol

Formoterol je selektivní β_2 -agonista vedoucí k relaxaci bronchiální hladké svaloviny u pacientů s reverzibilní obstrukcí dýchacích cest. Bronchodilatační účinky nastupují rychle do 1 až 3 minut po inhalaci a trvají 12 hodin po podání dávky.

Klinické zkušenosti

Účinnost dvou komponent prášku k inhalaci Combair Nexthaler byla hodnocena pro nižší sílu přípravku (100 mikrogramů/6 mikrogramů) ve třech samostatných klinických studiích ve srovnání se 100 mikrogramy/6 mikrogramy inhalačního roztoku v tlakových aplikátorech u pacientů se středně těžkým až těžkým persistentním astmatem. Celkově se v klinické praxi očekává srovnatelná účinnost obou typů inhalátorů u 1 i 2 inhalací 2x denně.

V jedné klinické studii bylo primárním cílem vyhodnocení účinnosti inhalační kortikosteroidní komponenty na bronchodilataci (FEV_1 před dávkou). Ke klinicky významnému zlepšení FEV_1 před dávkou došlo u 696 pacientů se středně těžkým až těžkým symptomatickým astmatem na konci 3měsíčního léčebného období ve srovnání s výchozími hodnotami s 1 inhalací 2x denně a 2 inhalacemi 2x denně u obou formulací přípravku. Došlo ke střednímu nárůstu minimálně 250 ml. Mezi FEV_1 před dávkou u prášku k inhalaci Combair Nexthaler a inhalačním roztokem v tlakovém aplikátoru nebyl v žádné dávce pozorován klinicky relevantní rozdíl. U ranního PEF byla pozorována významná reakce na dávku. Statistická významnost pro odpověď na dávku nebyla dosažena u FEV_1 před dávkou. Parametry kompenzace astmatu jako ranní a večerní skóre příznaků astmatu a procentuální podíl dní bez příznaků se při srovnání výchozí úrovně a konce léčebného období významně zlepšily, hlavně u dvou vysokých dávek obou formulací přípravku.

V druhé klinické studii bylo primárním cílem stanovit účinnost komponenty Combair Nexthaler s dlouhodobým β_2 -adrenergním účinkem. V této studii byla měřena bronchodilatace na začátku a až 12 hodin po podání jedné dávky sériovými spirometrickými hodnoceními FEV_1 (FEV_1 AUC během minimálně 80 % délky účinku formoterolu). Ve srovnání s placebem vedla jedna inhalace a čtyři inhalace obou léčivých látek přípravku Combair Nexthaler k významnému zlepšení FEV_1 AUC₀₋₁₂. Obě dávky prášku k inhalaci Combair Nexthaler byly non-inferiorní k odpovídající dávce roztoku k inhalaci v tlakovém aplikátoru. Statisticky významná odpověď na dávku byla pozorována u obou formulací mezi nízkou a vysokou dávkou.

Ve třetí studii bylo po 4týdenním úvodním období léčby roztokem k inhalaci beklometason-dipropionátu/formoterolu (fixní kombinace) v tlakovém aplikátoru, 1 inhalace 2x denně, randomizováno 755 kompenzovaných pacientů s astmatem do 8týdenní léčby stejným inhalátorem, práškem k inhalaci Combair Nexthaler nebo práškem k inhalaci se 100 mikrogramy beklometason-dipropionátu na dávku, vše podáváno jako 1 inhalace 2x denně. Primárním cílem byla změna středního ranního vrcholového výdechového průtoku (PEF) při srovnání výchozí úrovně a celého léčebného období. Po 8 týdnech léčby nebyl pozorován žádný rozdíl v primárním cílovém parametru mezi dvěma kombinovanými inhalátory. Oba byly významně lepší než monoterapie beklometason-dipropionátem. Nebyly zjištěny žádné rozdíly mezi dvěma kombinovanými inhalátory v parametrech měřících příznaky, jako je např. skóre podle dotazníku kompenzace astmatu a počet dní bez použití záchranné léčby.

Byla provedena otevřená klinická studie s placebem s cílem ověřit, že na inspirační průtok, který lze vytvořit přes inhalátor Nexthaler, nemá vliv věk pacienta, onemocnění a závažnost onemocnění, a tudíž jsou všichni pacienti schopni prostředek aktivovat a tím si zajistit podání léčiva. Primární cílový parametr byl procentuální podíl pacientů v jednotlivých věkových skupinách a skupinách onemocnění schopných aktivovat inhalátor. Klinické studie se účastnilo 89 pacientů ve věkovém rozmezí 5 až 84 let, včetně pacientů se středně těžkým a těžkým astmatem ($FEV_1 > 60$ %, resp. ≤ 60 % podle predikce) a pacientů se středně těžkou nebo těžkou CHOPN ($FEV_1 \geq 50$ %, resp. < 50 % podle predikce).

Všichni pacienti, bez ohledu na věk, onemocnění nebo závažnost onemocnění, byli schopni vytvořit dostatečný inspirační průtok, který aktivoval inhalátor Nexthaler.

Ve dvojité zaslepené, randomizované, 5ramenné zkřížené placebem kontrolované studii u 60 dospělých pacientů s astmatem částečně kontrolovaným nebo nekontrolovaným, kterým byly podány dvě různé jednorázové dávky (1 nebo 4 inhalace) přípravku Combair Nexthaler 100 mikrogramů/6 mikrogramů, Combair Nexthaler 200 mikrogramů/6 mikrogramů nebo placebo, se zkoumal bronchodilatační efekt (FEV_1 AUC_{0-12h} normalizovaný podle času). Pro nižší dávku formoterolu (1 inhalační dávka - 6 μg) byl upravený průměrný rozdíl (95% CI) u přípravku Combair Nexthaler 200 mikrogramů/6 mikrogramů v porovnání s Combair Nexthaler 100 mikrogramů/6 mikrogramů 0,029 (-0,018; 0,076) l a 0,027 (-0,020, 0,073) l pro vyšší dávku formoterolu (4 inhalace - 24 μg). Výsledky ukázaly, že spodní limity oboustranných 95% CI pro upravený průměrný rozdíl mezi léčebnými postupy byly značně nad předem stanoveným limitem neinferiority (-0,12 l), čímž byla prokázána předem definovaná non-inferiorita (0,12 l) přípravku Combair Nexthaler 200 mikrogramů/6 mikrogramů ve srovnání s nižší silou v parametru FEV_1 AUC_{0-12h} normalizované časem u obou dávek formoterolu (6 a 24 mikrogramů).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Beklometason-dipropionát

Beklometason-dipropionát je proléčivo se slabou vazebnou afinitou vůči receptoru pro glukokortikoidy, který se hydrolyzuje esterázovými enzymy na aktivní metabolit beklometason-17-monopropionát se silnější topickou protizánětlivou aktivitou ve srovnání s proléčivem beklometason-dipropionátem.

Absorpce, distribuce a biotransformace

Inhalačně podaný beklometason-dipropionát se rychle absorbuje plícemi: před absorpcí probíhá intenzivní konverze na aktivní metabolit beklometason-17-monopropionát esterázovými enzymy, které se nachází ve většině tkání. Systémová dostupnost aktivního metabolitu pochází z plic a z gastrointestinální absorpce spolykané dávky. Biologická dostupnost spolykaného beklometason-dipropionátu je však zanedbatelná. Presystémová konverze na beklometason-17-monopropionát vede k absorpci části dávky v podobě aktivního metabolitu.

Se zvyšující se inhalovanou dávkou dochází k přibližně lineárnímu vzestupu systémové expozice.

Absolutní biologická dostupnost po inhalaci z tlakového inhalátoru s odměřenou dávkou jsou přibližně 2 % nominální dávky nezměněného beklometason-dipropionátu a 62 % pro beklometason-17-monopropionát.

Po intravenózním podání jsou dispozice beklometason-dipropionátu a jeho aktivního metabolitu charakterizovány vysokou plazmatickou clearance (150, resp. 120 l/h), s malým distribučním objemem v rovnovážném stavu pro beklometason-dipropionát (20 l) a větší tkáňovou distribucí pro jeho aktivní metabolit (424 l). Metabolická dispozice beklometason-dipropionátu vede hlavně (82 %) ke vzniku jeho aktivního metabolitu beklometason-17-monopropionátu.

Vazba na plazmatické proteiny je středně vysoká (87 %).

Eliminace

Fekální vylučování je hlavní cestou eliminace beklometason-dipropionátu zejména v podobě polárních metabolitů. Renální vylučování beklometason-dipropionátu a jeho metabolitů je zanedbatelné. Terminální poločasy eliminace jsou 0,5 h pro beklometason-dipropionát a 2,7 h pro beklometason-17-monopropionát.

Zvláštní skupiny pacientů

Farmakokinetika beklometason-dipropionátu u pacientů s **poruchou funkce ledvin nebo jater** nebyla předmětem studií. Jelikož však beklometason-dipropionát prochází velice rychlým metabolismem esterázovými enzymy přítomnými ve střevní tekutině, séru, plicích a játrech za vzniku polárnějších produktů beklometason-21-monopropionátu, beklometason-17-monopropionátu a beklometasonu, porucha funkce jater pravděpodobně nepovede ke změně farmakokinetiky a bezpečnostního profilu beklometason-dipropionátu.

Jelikož beklometason-dipropionát nebo jeho metabolity nebyly zjištěny v moči, u pacientů s poruchou funkce ledvin se neočekává zvýšení systémové expozice.

Linearita/nelinearita

Byla provedena klinická farmakologická studie s cílem vyhodnotit biologickou dostupnost v plicích a celkovou systémovou expozici obou složek po podání dvou různých sil prášku k inhalaci (100/6 mikrogramů a 200/6 mikrogramů přípravku Combair Nexthaler). Tyto parametry byly hodnoceny po jednorázové dávce (4 inhalace) každé síly, a to jak s blokem s aktivním uhlím, tak i bez něj. Studie měla otevřený, 6ramenný křížový design s jednorázovou dávkou. Celkem bylo zařazeno 30 dospělých pacientů s astmatem s hodnotou $FEV_1 \geq 70\%$ předpovězených hodnot a byly jim podány nízké denní dávky inhalačních kortikosteroidů (např. budesonid nebo ekvivalent $\leq 400 \mu\text{g}/\text{den}$) nebo nízká dávka inhalačních kortikosteroidů/dlouhodobě působících β_2 -agonistů ve fixních kombinacích. Plicní biologická dostupnost B17MP (aktivního metabolitu beklometason-dipropionátu) a celková systémová expozice B17MP byla v obou studijních podmínkách (s aktivním uhlím a bez aktivního uhlí) poměrná k dávce mezi 200/6 a schválenou silou 100/6. Bioekvivalence formoterolu z hlediska biologické dostupnosti v plicích a celkové systémové expozice nebyla v této studii plně demonstrována, protože nižší hodnoty C_{max} a AUC_t 90% CI byly pod 80% nižší hranicí bioekvivalence, když byly porovnávány dvě dávky. Tato snížená systémová expozice (která činí 20 až 14% C_{max} a AUC_t) nevyvolává bezpečnostní obavy, protože nebyly pozorovány žádné rozdíly v systémových účincích (včetně glukózy, draslíku a kardiovaskulárních parametrů), což ukazuje, že Combair Nexthaler 200/6 mikrogramů je alespoň stejně bezpečný jako Combair Nexthaler 100/6 mikrogramů. Pokud jde o plicní depozici, rozdíl byl 20% a 22% pro C_{max} a AUC_t . V rámci specifické farmakodynamické studie byla prokázána ekvivalentní účinnost z hlediska bronchodilatace obou dávek (100/6 mikrogramů a 200/6 mikrogramů) (viz bod 5.1).

Formoterol

Absorpce a distribuce

Po inhalaci se formoterol absorbuje z plic a z gastrointestinálního traktu. Frakce, která se po inhalaci spolkne po podání pomocí inhalátoru s odměřenou dávkou (MDI) může kolísat mezi 60 % a 90 %. Nejméně 65 % frakce, která je spolknutá, se absorbuje z gastrointestinálního traktu. Nejvyšší koncentrace nezměněné látky v plazmě je dosaženo za 30 minut až za 1 hodinu po perorálním podání. Na plazmatické proteiny se váže 61 až 64 % formoterolu (34 % na albuminy). Při terapeutickém dávkování nejsou vazebná místa saturována. Eliminační biologický poločas po perorálním podání byl určen na 2 až 3 hodiny. Absorpce formoterolu po inhalaci 12 až 96 μg formoterol-fumarátu je lineární.

Biotransformace

Formoterol je rozsáhle metabolizován a primární cestou biotransformace je přímá konjugace na fenolovou hydroxylovou skupinu. Konjugace s kyselinou glukuronidovou metabolit inaktivuje. Druhá hlavní cesta biotransformace je O-demethylace následovaná konjugací na fenolovou 2'-hydroxylovou skupinu. Isoenzymy cytochromu CYP450 (CYP2D6, CYP2C19 a CYP2C9) se podílejí na O-

demethylaci formoterolu. Hlavním místem metabolizace se zdají být játra. Formoterol v terapeuticky relevantních koncentracích neinhibuje CYP450.

Eliminace

Kumulativní exkrece formoterolu močí se po jednorázovém inhalačním podání z práškového inhalátoru zvyšuje lineárně v rozmezí dávek 12–96 µg. Průměrně je vyloučeno 8 % podané dávky jako nezměněný formoterol a 25 % jako celkový formoterol. Na základě plazmatické koncentrace měřené po inhalaci jednotlivé dávky 120 µg u 12 zdravých dobrovolníků byl určen střední terminální eliminační poločas na 10 hodin. (R,R)- a (S,S)-enantiomery představují kolem 40 %, resp. 60 % nezměněné látky vylučované do moče. Relativní proporce dvou enantiomerů zůstává ve studovaném dávkovém rozmezí konstantní a akumulace jednoho či druhého enantiomeru po opakovaných dávkách nebyla zjištěna.

Po podání perorální dávky (od 40 do 80 µg) bylo u zdravých dobrovolníků v moči zjištěno 6–10 % nezměněné látky a až 8 % látky ve formě glukuronidu.

Celkově 67 % perorálně podané dávky formoterolu je vylučováno do moče (hlavně jako metabolity) a zbytek je vylučován stolicí. Renální clearance formoterolu je 150 ml/min.

Zvláštní skupiny pacientů

Porucha funkce jater/ledvin: farmakokinetika formoterolu u pacientů s poruchou funkce jater/ledvin nebyla hodnocena. Protože však formoterol je primárně eliminován metabolizací v játrech, u pacientů se závažnou jaterní cirhózou lze očekávat zvýšenou expozici.

Klinické zkušenosti

Systémová expozice beklometason-dipropionátu a formoterolu v kombinaci byla porovnána s jednotlivými složkami. Nebyly zjištěny žádné známky farmakokinetických nebo farmakodynamických (systémových) interakcí mezi beklometason-dipropionátem a formoterolem.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Neklinické údaje jednotlivých komponent přípravku Combair Nexthaler získané na základě konvenčních farmakologických studií bezpečnosti a toxicity po opakovaném podání neodhalily žádné zvláštní riziko pro člověka. Profil toxicity kombinace odpovídá jednotlivým komponentám bez zvýšení toxicity nebo neočekávaných zjištění.

Reprodukční studie u potkanů prokázaly účinky závislé na dávce. Přítomnost beklometason-dipropionátu ve vysokých dávkách byla spojena se sníženou fertilitou samic, sníženým počtem implantací a embryonální/fetální toxicitou. Je známo, že vysoké dávky kortikosteroidů podávané březím zvířatům vedou k abnormalitám fetálního vývoje, včetně rozštěpu patra a zpomalení nitroděložního růstu. Je pravděpodobné, že účinky pozorované u kombinace beklometason-dipropionát/formoterol byly způsobené beklometason-dipropionátem. Tyto účinky byly pozorovány pouze u vysoké systémové expozice aktivnímu metabolitu beklometason-17-monopropionátu (více než 200násobek očekávané plazmatické hladiny u pacientů). Kromě toho bylo ve studiích na zvířatech pozorováno delší trvání gestace a porodu, účinek, který lze připsat známým tokolytickým účinkům β_2 -sympatomimetik. Tyto účinky byly pozorovány u nižších hladin formoterolu v plazmě samic, než jsou hladiny očekávané u pacientů léčených přípravkem Combair Nexthaler.

Studie genotoxicity provedené s kombinací beklometason-dipropionát/formoterol neprokazují mutagenní potenciál. S touto kombinací nebyly provedeny žádné studie kancerogenity. Údaje získané ze studií na zvířatech hlášené pro jednotlivé složky však nenaznačují žádné potenciální riziko kancerogenity u člověka.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Monohydrát laktózy (může obsahovat malá množství mléčných proteinů)
Magnesium-stearát

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky.

Po prvním otevření fóliového sáčku je nutné léčivý přípravek použít do 6 měsíců.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí.
Inhalátor vyjměte z fóliového sáčku až bezprostředně před prvním použitím.

Před prvním otevřením fóliového sáčku:
Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní teplotní podmínky uchovávání.

Po prvním otevření fóliového sáčku:
Neuchovávejte při teplotě nad 25 °C.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Jedno balení obsahuje 1, 2 nebo 3 inhalátory Nexthaler, každý z nich poskytuje 120 inhalací. Inhalátor je uložen v zataveném ochranném vaku (fóliovém sáčku) vyrobeném z PET/Al/PE (polyethylentereftalát/hliník/polyethylen) nebo PA/Al/PE (polyamid/hliník/polyethylen). Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

Combair Nexthaler je vícedávkový inhalační prostředek. Inhalátor se skládá z obalu ze spodního krytu s okénkem zobrazujícím zbývajícím počet dávek a zabudovaného krytu. Po otevření krytu, kterým se také pohání mechanismus počítadla dávek, se odhalí náustek, přes který se léčivo inhaluje. Spodní kryt a náustek jsou vyrobeny z akrylonitrilbutadienstyrenu a kryt je vyroben z polypropylenu.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

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

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Chiesi Pharmaceuticals GmbH, Gonzagagasse16/16, 1010 Vídeň, Rakousko

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO

14/512/17-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 31. 10. 2018

Datum posledního prodloužení registrace: 27. 5. 2020

10. DATUM REVIZE TEXTU

13. 8. 2020
