

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Combair 200 mikrogramů/6 mikrogramů/dávka roztok k inhalaci v tlakovém obalu

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna odměřená dávka (z ventilu) obsahuje:

beclometasoni dipropionas 200 mikrogramů a formoteroli fumaras dihydricus 6 mikrogramů. To odpovídá podané dávce (z dávkovače) beclometasoni dipropionas 177,7 mikrogramů a formoteroli fumaras dihydricus 5,1 mikrogramů.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Roztok k inhalaci v tlakovém obalu.

Nádobka obsahuje bezbarvý až nažloutlý roztok.

Nádobka je vložena do plastového dávkovače s náustkem a ochranným krytem.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Combair je indikován pro pravidelnou udržovací léčbu astmatu, kde je vhodná kombinace léků (inhalačního kortikosteroidu a β 2-mimetika s dlouhodobým účinkem):

- u pacientů, kde léčba inhalačními kortikosteroidy a β 2-mimetiky s rychlým účinkem podle potřeby nedosáhla dostatečné kontroly astmatu
- u pacientů, kteří jsou adekvátně léčeni jak inhalačními kortikosteroidy, tak β 2-mimetiky s dlouhodobým účinkem.

Combair je určen pro dospělé pacienty

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Přípravek Combair není určen pro počáteční léčbu astmatu. Dávkování složek přípravku Combair je individuální a musí být přizpůsobeno závažnosti onemocnění. To platí nejen pro začátek léčby, ale i při úpravě dávky. Pokud pacientův stav vyžaduje léčení kombinací složek přípravku v jiném dávkovacím poměru, je třeba předepsat pacientovi β 2-mimetikum a/nebo inhalační kortikosteroidy v samostatných dávkovačích.

Beklometason-dipropionát v přípravku Combair je obsažen v extrémně malých (extra fine) částicích, což znamená, že má vyšší účinek než beklometason-dipropionát v dávkovači, který neobsahuje tyto velmi malé částice (100 mikrogramů velmi malých částic beklometason-dipropionátu v přípravku Combair odpovídá 250 mikrogramům beklometason-dipropionátu v přípravcích, které takto malé částice neobsahují). Proto celková denní dávka beklometason-

dipropionátu v přípravku Combair má být nižší, než je celková denní dávka beklometason-dipropionátu v přípravcích neobsahujících velmi malé částice.

To je třeba vzít v úvahu, pokud převádíme pacienta z přípravku obsahujícího beklometason-dipropionát, který není obsažen ve velmi malých částicích na přípravek Combair; dávka beklometason-dipropionátu musí být nižší a bude třeba ji individuálně přizpůsobit potřebám pacienta.

Doporučená dávka pro dospělé ve věku 18 let a více:

- dvě inhalační dávky dvakrát denně.
- maximální denní dávka jsou 4 inhalační dávky.

Přípravek Combair se používá pouze jako udržovací léčba. K udržovací a úlevové léčbě se používá přípravek s nižší silou (Combair 100/6 mikrogramů).

Pacienty je třeba upozornit, že mají mít stále u sebe rychle působící bronchodilatační přípravek pro potřeby akutního podání.

Pacienta musí pravidelně sledovat lékař, aby dávka přípravku zůstávala optimální a lze ji změnit pouze na doporučení lékaře. Dávku je třeba titrovat tak, aby byla co nejnižší a zároveň byla dostatečně účinná. Když jsou příznaky dlouhodobě kontrolovány při nejnižším účinném dávkování, může se zkusit, zda je možné léčit pouze samotným inhalačním kortikosteroidem.

Combair 200/6 **nemá být používán jako „step down“ léčba.** K tomu je k dispozici stejný přípravek s nižší silou beklometason-dipropionátu (Combair 100/6 mikrogramů).

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

Zvláštní skupiny pacientů:

Starším pacientům není třeba upravovat dávkování. O podávání přípravku Combair pacientům s poruchou funkce jater nebo ledvin nejdou k dispozici žádné údaje (viz bod 5.2).

Doporučené dávky pro děti a dospívající mladší 18 let:

Combair 200/6 se nemá podávat dětem a dospívajícím mladším 18 let.

Způsob podání

Přípravek Combair je určen k inhalačnímu podání.

Aby bylo zajištěno správné podávání léku, lékař nebo jiný zdravotnický pracovník má pacientovi ukázat, jak inhalátor správně použít. Správné použití inhalátoru s odměřenou dávkou je pro úspěšnou léčbu naprosto nezbytné. Pacientovi je také třeba zdůraznit, aby si pečlivě přečetl příbalovou informaci a dodržoval pokyny pro použití uvedené v této informaci.

Přípravek Combair je opatřen počítadlem na zadní straně dávkovače, které ukazuje, kolik dávek ještě zbývá. Pokaždé, když pacient stiskne nádobku u přípravku Combair s počátečními 120 dávkami, uvolní se jedna dávka a počítadlo ji vždy odečte. U přípravku se 180 dávkami dojde po jednom stisku k mírnému pootočení a zbývajícím počtem dávek se mění v intervalu po 20. Je třeba upozornit pacienty, aby zabránili pádu inhalátoru, protože pád může způsobit, že počítadlo odečte dávky.

Kontrola inhalátoru

Před prvním použitím inhalátoru, nebo pokud nebyl inhalátor používán 14 dní nebo déle, je třeba ověřit jeho správné fungování jednou inhalační dávkou do vzduchu.

Po první kontrole inhalátoru má počítadlo ukazovat 120 nebo 180.

Použití inhalátoru

Jestliže byl inhalátor vystaven velkému chladu, má ho pacient před použitím zahřát v rukou po dobu několika minut. Nikdy ho nezahřívajte jiným způsobem.

Pokud je to možné, má pacient při aplikaci z inhalátoru stát nebo sedět ve vzpřímené poloze.

1. Pacienti mají odklopit ochranný kryt náustku a přesvědčit se, že náustek je čistý, bez prachu a nečistot nebo jiných cizích předmětů.
2. Pacienti mají vydechnout co nejpomaleji a nehlouběji.
3. Pacienti mají držet tlakovou nádobku dnem vzhůru, náustek pevně sevřít mezi rty, avšak náustek nekousat.
4. Současně se mají pacienti pomalu a hluboce nadechnout ústy. V průběhu nádechu mají zmáčkнуть horní část inhalátoru, aby došlo k uvolnění jedné dávky.
5. Pacienti mají zadržet co nejdéle dech a nakonec vyndat inhalátor z úst a pomalu vydechnout. Pacienti nemají vydechovat do inhalátoru.

Pokud mají pacienti předepsanou více než jednu dávku, mají držet inhalátor ve svislé poloze asi půl minuty a pak opakovat postup od bodu 2 do bodu 5.

DŮLEŽITÉ: kroky 2–5 nemají pacienti provádět příliš rychle.

Po použití má pacient uzavřít inhalátor ochranným krytem a zkontrolovat počítadlo (indikátor) dávek.

Pacienty je třeba poučit, aby měli připravený nový inhalátor, když počítadlo dávky nebo indikátor zobrazuje číslo 20. Pokud počítadlo ukazuje 0, musí přestat inhalátor používat, protože v přípravku již není dostatečné množství k uvolnění plné dávky.

Pokud je po inhalaci vidět mlžný plyn vycházející z inhalátoru nebo úst, je třeba opakovat postup od bodu 2.

Pacienti s nedostatečnou silou v rukách mohou inhalátor držet oběma rukama tak, že položí oba ukazováčky na horní část inhalátoru a oba palce na jeho spodní část.

Po inhalaci je třeba vypláchnout ústa vodou nebo si vykloktat, případně si vyčistit zuby (viz bod 4.4.).

Nádobka obsahuje roztok pod tlakem. Pacienti musí být poučeni, že nemají přípravek vystavovat teplotám vyšším než 50 °C a nepropichovat nádobku.

Čištění

Pacienty je nutné upozornit, aby si pozorně přečetli návod k čištění inhalátoru uvedený v příbalové informaci. Při pravidelném čištění inhalátoru mají pacienti odstranit kryt z náustku a otřít vnitřní a vnější část náustku suchou látkou. **Tlaková nádobka se nemá vyjímat z dávkovače a náustek se nemá čistit vodou ani jinými kapalinami.**

Pacienti, pro něž je obtížné synchronizovat stisk (aplikaci dávky) a vdechnutí aplikované dávky, mohou použít nástavec AeroChamber Plus. Mají být upozorněni lékařem, lékárníkem nebo zdravotní sestrou, jak správně používat a starat se o inhalátor a nástavec a ti mají také zkontrolovat správnou techniku aplikace, aby došlo k vdechnutí optimálního množství přípravku do plic. Vdechnutí optimálního množství přípravku do plic dosáhne pacient s použitím nástavce AeroChamber Plus tak, že se ihned po stisku (aplikaci) jednou pomalu a hluboce nadechne přes nástavec.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivé látky nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1

4.4 Zvláštní upozornění a zvláštní opatření pro použití

U pacientů se srdečními arytmiemi, zvláště AV blokem 3. stupně a tachyarytmiemi, idiopatickou subvalvulární stenózou aorty, hypertrofickou obstrukční kardiomyopatií, ischemickou chorobou srdeční, závažným srdečním selháním, závažnou arteriální hypertenzí a aneurysmatem je třeba přípravek Combair používat s opatrností (případně i pacienta monitorovat).

Zvláštní opatrnost je třeba také při léčbě pacientů se známým nebo suspektním prodloužením QTc intervalu kongenitálním nebo léky indukovaným (QTc větší než 0,44 s). Samotný formoterol může indukovat prodloužení QTc intervalu.

Pozornosti je také třeba, pokud používají Combair pacienti, kteří trpí tyreotoxikózou, diabetem mellitem, feochromocytomem a neléčenou hypokalemií.

Při léčbě β 2-mimetiky může dojít k potenciálně závažné hypokalemii. Zvláštní pozornosti je třeba u závažného astmatu, protože hypokalemie může být potencovaná hypoxií. Hypokalemie může být také potencována doprovodnou léčbou s jinými léky, které mohou indukovat hypokalemii, jako jsou deriváty xanthinu, steroidy a diuretika (viz bod 4.5). Opatrnost je také doporučena u nestabilního astmatu, pokud je použit větší počet dávek bronchodilatancia k rychlé úlevě. Za takových okolností se doporučuje monitorovat hladinu draslíku.

Inhalace formoterolu mohou způsobovat zvýšení glykemie. Proto má být hladina glukózy u diabetiků pečlivě monitorována.

Pokud se u pacienta plánuje anestezie s halogenovanými anestetiky, je třeba zajistit, aby se léčba přípravkem Combair ukončila nejméně 12 hodin před začátkem anestezie, protože je zde riziko srdečních arytmií.

Jako u všech inhalačních přípravků obsahujících kortikosteroidy je třeba podávat přípravek Combair se zvláštní opatrností u pacientů s aktivní nebo latentní formou plicní tuberkulózy, plísňovými nebo virovými infekcemi dýchacích cest.

Doporučuje se, aby léčba přípravkem Combair nebyla ukončena náhle.

Pokud se pacientovi zdá léčba neúčinná, je třeba vyhledat lékařskou péči. Zvýšené použití bronchodilatancií k rychlé úlevě znamená zhoršení onemocnění a vyžaduje přezkoumání terapie. Náhlé a progresivní zhoršení účinnosti léčby astmatu je potenciálně životu nebezpečné a pacient musí podstoupit urgentní lékařské vyšetření. V případě podezření na infekci, je třeba zvážit potřebu zvýšení dávek kortikosteroidů (inhalačních nebo perorálních) nebo léčbu antibiotiky.

Léčbu přípravkem Combair není možné zahájit v průběhu exacerbace onemocnění nebo pokud dojde ke značnému nebo náhlému zhoršení astmatu. V průběhu léčby přípravkem Combair může dojít k závažným nežádoucím účinkům souvisejícím s astmatem a exacerbací astmatu. Pokud po počátečním podávání přípravku Combair nedojde ke zlepšení astmatu nebo dojde ke zhoršení stavu, pacienti mají lék dále používat a mají vyhledat lékaře, který jim sdělí, jak dále postupovat.

Jako u jiných přípravků inhalační léčby se může vyskytnout paradoxní bronchospasmus s okamžitým zvýšením sípání a zhoršením dušnosti po aplikaci. To je třeba okamžitě léčit inhalačními bronchodilatancií s rychlým nástupem účinku. Pokud je to nezbytné, je třeba léčbu přípravkem Combair ihned přerušit, pacienta vyšetřit a začít s alternativní léčbou.

Přípravek Combair se nemá používat jako první přípravek k léčbě astmatu.

Pacientům je třeba doporučit, aby měli vždy k dispozici svůj rychle účinkující bronchodilatační přípravek k léčbě akutních záchvatů astmatu.

Pacientům je nutné připomenout, aby používali přípravek Combair denně podle doporučení, i když se u nich akutně příznaky neobjevují.

Jakmile jsou příznaky astmatu pod kontrolou, je možné zvážit postupné snižování dávky přípravku Combair. Je důležité pravidelně hodnotit léčbu pacienta. Combair má být užíván v nejnižší účinné dávce (k dispozici je přípravek s nižší dávkou – Combair 100/6, viz bod 4.2).

Při léčbě každým inhalačním kortikosteroidem se mohou objevit celkové nežádoucí účinky, zvláště ve vysokých dávkách užívaných po dlouhou dobu. Tyto účinky se však po inhalační aplikaci objevují mnohem méně často než po perorálním podání kortikosteroidů. Možné systémové nežádoucí účinky jsou: Cushingův syndrom, Cushingoidní rysy, suprese nadledvin, snížení kostní denzity, retardace růstu u dětí a dospívajících, katarakta, glaukom a vzácněji řada psychických a behaviorálních účinků včetně psychomotorické hyperaktivity, poruch spánku, úzkosti, deprese nebo agresivního chování (zvláště u dětí).

Proto je důležité, aby byl pacient sledován pravidelně a dávka podávaných inhalačních kortikosteroidů byla snížena na minimální, ještě však účinnou dávku.

Farmakokinetické údaje s jednou dávkou (viz bod 5.2) ukázaly, že použití přípravku Combair s nástavcem AeroChamber Plus ve srovnání s použitím standardního dávkovače bez nástavce nezvyšuje celkovou systémovou expozici formoterolu a snižuje systémovou expozici beklometason-17-monopropionátu, zatímco se zvyšuje nezměněný beklometason-dipropionát, který dosahuje systémové cirkulace z plic. Protože se však celková expozice beklometason-dipropionátu a jeho aktivního metabolitu nemění, není zvýšené riziko systémových účinků při použití přípravku Combair s uvedeným nástavcem.

Dlouhodobé léčení pacientů vysokými dávkami inhalačních kortikosteroidů může vyústit ve snížení funkce nadledvin a akutní adrenální krizi. Děti mladší 16 let užívající/inhalující vyšší než doporučené dávky beklometason-dipropionátu jsou zvláště ohroženy. Situace, které mohou případně způsobit akutní adrenální krizi, jsou např.: trauma, chirurgický zákrok, infekce nebo jakékoliv náhlé snížení dávky. Typické symptomy jsou neurčité, může se jednat o anorexii, abdominální bolest, snížení tělesné hmotnosti, únavu, bolesti hlavy, nauzeu, zvracení, hypotenzi, sníženou hladinu vědomí, hypoglykemii a záchvaty. Během stresu a plánovaného operačního výkonu je třeba případně zvýšit dávku systémově podaných kortikosteroidů.

Při převodu pacienta na léčbu přípravkem Combair je třeba zvýšené opatrnosti, zvláště pokud je možné předpokládat, že má poruchu funkce nadledvin vzhledem k předchozímu systémovému používání steroidů.

Pacienti, kteří jsou převáděni z perorální léčby na inhalační léčbu kortikosteroidy, mohou mít po určité době zvýšené riziko snížené adrenální rezervy. Další rizikovou skupinou jsou pacienti, kterým byly v urgentních případech aplikovány vysoké dávky kortikosteroidů v minulosti, nebo mají déle trvající léčbu vysokými dávkami inhalačních kortikosteroidů. Také ve stresových situacích je třeba brát v úvahu tuto možnost reziduálního poškození a v těchto případech je třeba zahájit odpovídající léčbu kortikosteroidy. Rozsah poruchy funkce nadledvin může před plánovanými léčebnými výkony vyžadovat odbornou radu.

Pacienta je třeba upozornit, že si má po inhalaci předepsané dávky vypláchnout nebo vykloktat ústa vodou, případně si vyčistit zuby, aby se minimalizovalo riziko orofaryngeální kandidové infekce.

Přípravek Combair obsahuje malé množství alkoholu (ethanolu), 9 mg v jednom vstřiku, což odpovídá 0,25 mg/kg na dávku při dvou vstřících. Toto množství je při normálním dávkování zanedbatelné a nepředstavuje pro pacienta žádné riziko.

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 zváženo 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 se velmi rychle metabolizuje prostřednictvím enzymu esterázy. Beklometason je méně závislý na metabolismu CYP3A než některé jiné kortikosteroidy a obecně je výskyt interakcí nepravděpodobný. Možnost systémových účinků při souběžném užívání silných inhibitorů CYP3A (např. ritonaviru, kobicistatu) však nelze vyloučit, a proto při používání těchto látek doporučuje zvýšená opatrnost a náležité sledování pacienta.

Farmakodynamické interakce

Beta-blokátory mohou snižovat nebo potlačovat účinek formoterolu. Přípravek Combair se proto nemá podávat s beta-blokátory (včetně očních kapek), pokud k tomu nejsou přesvědčivé důvody.

Naopak současné používání přípravku Combair a jiného agonisty beta-receptorů může mít aditivní účinek, a proto je třeba opatrnost, pokud jsou současně s formoterolem předepsány theofylin nebo beta-sympatomimetika.

Současná léčba s chinidinem, disopyramidem, prokainamidem, fenothiazinem, antihistaminiky, inhibitory monoaminoxidázy a tricyklickými antidepresivy může prodloužit QT interval a zvýšit riziko komorových arytmií.

L-dopa, L-thyroxin, oxytocin a alkohol mohou zhoršit nežádoucí účinky beta₂-sympatomimetik na srdce.

Současná léčba s inhibitory monoaminoxidázy včetně látek s podobnými vlastnostmi, jako je furazolidon a prokarbazin, mohou vyvolat hypertenzní reakci.

U pacientů, kteří dostávají anestezii halogenovanými uhlovodíky, je zvýšené riziko arytmií.

Současná léčba deriváty xanthinu, steroidy nebo diuretiky může potencovat možný hypokalemický účinek beta₂-agonistů (viz bod 4.4.). U pacientů, kteří jsou léčeni digitalisovými glykosidy může hypokalemie zvýšit citlivost vůči arytmiím.

Přípravek Combair obsahuje malé množství ethanolu. U zvláště citlivých pacientů, kteří užívají disulfiram nebo metronidazol, existuje teoretická možnost vzniku interakcí.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Fertilita

K dispozici nejsou žádné údaje u lidí. Ve studiích na zvířatech bylo u potkanů podání vysokých dávek beklometason-dipropionátu v kombinaci spojeno se sníženou samičí fertilitou a s embryotoxicitou (viz bod 5.3).

Těhotenství

S propellentem HFA-134a nejsou během těhotenství a kojení u člověka žádné zkušenosti ani důkazy o bezpečnosti. Nicméně studie na zvířatech sledující účinek HFA-134a na reprodukční funkci a embryonální rozvoj neodhalily žádné klinicky relevantní nežádoucí účinky.

O použití přípravku Combair u těhotných žen nejsou k dispozici žádné relevantní klinické údaje. Studie na zvířatech, kterým byla podána kombinace beklometason-dipropionátu a formoterolu, prokázaly po vysokých systémových dávkách toxické působení na reprodukci (viz bod 5.3).

Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti). Vzhledem k tokolytickému účinku beta₂ sympatomimetik je třeba zvláštní pozornosti krátce před porodem. Přípravek Combair se nedoporučuje v průběhu těhotenství, a zvláště na konci těhotenství nebo v průběhu porodu, pokud je k dispozici jiná (bezpečnější) léčebná alternativa.

Přípravek Combair se v průběhu těhotenství smí použít pouze v případě, že přepokládaný prospěch léčby převyší možná rizika.

Kojení

S použitím přípravku Combair v průběhu kojení u člověka nejsou k dispozici žádné relevantní klinické údaje.

I když nejdou k dispozici údaje ze studií na zvířatech, je rozumné přepokládat, že beklometason-dipropionát se vylučuje do mateřského mléka podobně jako ostatní kortikosteroidy.

Není známo, zda formoterol přechází do lidského mateřského mléka, byl však zjištěn v mléce kojících zvířat.

Použití přípravku Combair u kojících žen lze zvážit pouze v případě, že přepokládaný prospěch léčby převyší možná 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.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Je nepravděpodobné, že by přípravek Combair ovlivňoval schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

4.8 Nežádoucí účinky

Vzhledem k tomu že přípravek Combair obsahuje beklometason-dipropionát a dihydrát formoterol-fumarátu, je třeba očekávat typ a závažnost nežádoucích účinků obou složek. Při současném podávání nebylo zjištěno, že by obě látky vzájemně zvyšovaly riziko nežádoucích účinků.

Nežádoucí účinky spojené s beklometason-dipropionátem a formoterolem podávaných ve fixní kombinaci (Combair) nebo jako samostatné látky jsou uvedeny níže, jsou seřazeny podle tříd orgánových systémů. Frekvence jsou definovány takto: velmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), méně časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$), vzácné ($\geq 1/10\,000$ a $< 1/1\,000$) a velmi vzácné ($\leq 1/10\,000$), není známo (z dostupných údajů nelze určit).

Časté a méně časté nežádoucí účinky byly odvozeny z klinických studií u pacientů s astmatem a CHOPN.

Třídy orgánových systémů	Nežádoucí účinky	Frekvence
Infekce a infestace	Faryngitida, orální kandidóza	časté
	Chřipka, plísňové infekce ústní dutiny, orofaryngeální kandidóza, esofageální kandidóza, vulvovaginální kandidóza, gastroenteritida, sinusitida, rinitida, pneumonie*	méně časté
Poruchy krve a lymfatického systému	Granulocytopenie	méně časté

	Trombocytopenie	velmi vzácné
Poruchy imunitního systému	Alergická dermatitida	méně časté
	Hypersenzitivní reakce vč. erytému, edém rtů, obličeje, očí, faryngu	velmi vzácné
Endokrinní poruchy	Suprese nadledvin	velmi vzácné
Poruchy metabolismu a výživy	Hypokalemie, hyperglykemie	méně časté
Psychiatrické poruchy	Neklid	méně časté
	Psychomotorická hyperaktivita, poruchy spánku, úzkost, deprese, agresivita, změny chování (především u dětí)	není známo
Poruchy nervového systému	Bolest hlavy	časté
	Tremor, závratě,	méně časté
Poruchy oka	Glaukom, katarakta	velmi vzácné
	Rozmazané vidění (viz také bod 4.4.)	není známo
Poruchy ucha a labyrintu	Otosalpingitis	méně časté
Srdeční poruchy	Palpitace, prodloužení QTc intervalu, změny EKG, tachykardie, tachyarytmie, fibrilace síní*	méně časté
	Ventrikulární extrasystoly, angina pectoris	vzácné
Cévní poruchy	Hyperemie; zrudnutí	méně časté
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	Dysfonie	časté
	Kašel, produktivní kašel, podráždění v krku, astmatická krize, faryngeální erytém	méně časté
	Paradoxní bronchospasmus	vzácné

	Dyspnoe, exacerbace astmatu	velmi vzácné
Gastrointestinální poruchy	Průjem, sucho v ústech, dyspepsie, dysfagie, pálivý pocit na rtech, nauzea, dysgeuzie	méně časté
Poruchy kůže a podkožní tkáně	Pruritus, vyrážka, hyperhidróza, kopřivka	méně časté
	Angioedém	vzácné
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně	Svalové křeče, myalgie	méně časté
	Retardace růstu u dětí a dospívajících	velmi vzácné
Poruchy ledvin a močových cest	Nefritida	vzácné
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Periferní edém	velmi vzácné
Vyšetření	C-reaktivní protein zvýšen, zvýšení počtu trombocytů, zvýšení hladiny volných mastných kyselin, krevního inzulínu, ketolátů v krvi, snížení hladiny kortizolu v krvi*	méně časté
	Zvýšení krevního tlaku	méně časté
	Snížení krevního tlaku	vzácné
	Snížení kostní denzity	velmi vzácné

* Jeden nezávažný případ pneumonie byl hlášen jedním pacientem léčeným přípravkem Combair 100/6 v pilotní klinické studii u pacientů s CHOPN. Další nežádoucí účinky pozorované u přípravku Combair 100/6 v klinických studiích s CHOPN byly: snížení hladiny kortizolu v krvi a fibrilace síní.

Tak jako při jiné inhalační léčbě se může vyskytnout paradoxní bronchospasmus (viz bod 4.4 „Zvláštní upozornění a opatření pro použití“)

Typické nežádoucí účinky přičítané formoterolu jsou: hypokalemie, bolest hlavy, tremor, palpitace, kašel, svalové spasmy a prodloužení intervalu QTc. Typické nežádoucí účinky přičítané beklometason-dipropionátu jsou: plísňové infekce ústní dutiny, orální kandidóza, dysfonie, podráždění v krku.

Dysfonii a kandidóze lze předejít výplachem úst vodou, kloktáním nebo čištěním zubů po použití přípravku. Symptomatická kandidóza může být léčena lokálními antimykotiky a léčbu přípravkem Combair není třeba přerušovat.

Systémové účinky inhalačních kortikosteroidů (např. beklometason-dipropionátu) se mohou objevit zvláště, pokud jsou podávány ve vysokých dávkách a po dlouhou dobu. Mohou zahrnovat supresi nadledvin, snížení kostní denzity, retardaci růstu u dětí a dospívajících, kataraktu a glaukom (viz bod 4.4.)

Mohou se také vyskytnout hypersenzitivní reakce zahrnující vyrážku, urtikarii, pruritus, erytém a edém očí, obličeje, rtů a hrdla.

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

Astmatickým pacientům bylo ve studii podáváno až 12 opakovaných dávek přípravku Combair 100/6 (celkově 1 200 mikrogramů beklometason-dipropionátu a 72 mikrogramů formoterolu). Toto dávkování nevedlo k účinkům, které by mohly mít vliv na životní funkce, a nevedlo k žádným závažným nežádoucím účinkům.

Vysoké dávky formoterolu mohou vést k účinkům typickým pro beta₂-sympatomimetika: nauzea, zvracení, bolesti hlavy, tremor, somnolence, palpitace, tachykardie, ventrikulární arytmie, prodloužení intervalu QTc, metabolická acidóza, hypokalemie, hyperglykemie.

V případě předávkování formoterolem je indikována podpůrná a symptomatická léčba. Závažné případy je třeba hospitalizovat. Je možné zvážit léčbu beta-blokátory, ale jen velmi uvážlivě, protože mohou vyprokovat bronchospasmus. Je třeba monitorovat sérovou hladinu draslíku.

Akutní inhalace beklometason-dipropionátu v dávkách převyšujících dávky doporučené může vést k dočasnému útlumu funkce nadledvin. To nevyžaduje akutní léčbu, protože funkce nadledvin se po několika dnech vrací k normálu, o čemž je možné se přesvědčit měřením plazmatických hladin kortizolu. U těchto pacientů má léčba pokračovat v dávkách dostatečných k léčbě astmatu.

Chronické předávkování inhalačním beklometason-dipropionátem: riziko suprese nadledvin (viz bod 4.4.). Je třeba monitorovat rezervu nadledvin. Léčba má pokračovat v dávkách dostatečných k léčbě astmatu.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Léčiva k terapii onemocnění spojených s obstrukcí dýchacích cest: sympatomimetika inhalační

ATC kód: R03AK08

Mechanismus účinku a farmakodynamické účinky

Přípravek Combair obsahuje beklometason-dipropionát a formoterol. Obě látky mají odlišný mechanismus účinku a společně s jinými inhalačními kortikosteroidy a β₂-mimetiky vykazují aditivní účinek na snížení exacerbace astmatu.

Beklometason-dipropionát

Beklometason-dipropionát má v případě inhalačního podání jako glukokortikoid protizánětlivý účinek v plicích, což způsobuje snížení příznaků a exacerpace astmatu, a přitom má méně nežádoucích účinků než kortikosteroidy podávané systémově.

Formoterol

Formoterol je selektivní beta₂-sympatomimetikum. Formoterol působí u pacientů s reverzibilními obstrukčními chorobami dýchacích cest bronchodilatačně. Účinek nastává rychle, do jedné až tří minut po inhalaci a trvá ještě 12 hodin po jedné inhalaci.

Klinická účinnost a bezpečnost přípravku Combair

V klinických studiích u dospělých zlepšuje přidání formoterolu k beklometason-dipropionátu příznaky astmatu a funkci plic a snižuje exacerpace astmatu.

V 24týdenní studii byl účinek přípravku Combair 100/6 přinejmenším stejný jako podání formoterolu a beklometason-dipropionátu podaných odděleně a měl lepší účinky než beklometason-dipropionát samotný.

Účinnost přípravku Combair 200/6 HFA, 2 dávky dvakrát denně, byla hodnocena ve 12týdenní pivotní studii srovnávající účinek na plicní funkce v porovnání s léčbou s monoterapií beklometason-dipropionátem u pacientů s astmatem, kteří nebyli dostatečně kontrolováni předchozí léčbou (vysoká dávka ICS nebo střední dávka kombinace ICS + LABA). Studie prokázala převahu přípravku Combair 200/6 HFA ve srovnání s BDP HFA, pokud jde o změny od výchozího stavu v průměru ranní PEF před dávkou (upravený průměrný rozdíl 18,53 l).

Ve 24 týdnů trvající pivotní studii byl bezpečnostní profil přípravku Combair 200/6 HFA, 2 dávky dvakrát denně srovnatelný se schválenou kombinací s fixní dávkou (flutikason/salmeterol 500/50, 1 dávka dvakrát denně). Po 6 měsících léčby nebyl pozorován žádný klinicky významný vliv přípravku Combair 200/6 HFA na osu HPA. Studie ukázala, že jak Combair 200/6, tak schválená kombinace s fixní dávkou neměly lepší vliv na změnu ranní FEV₁ před dávkou a procentuální podíl celých dnů bez příznaků astmatu, než non-extrafine monoterapie beklometason-dipropionátem (2 000 ug/den).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Byla srovnána systémová expozice léčivým látkám beklometason-dipropionátu a formoterolu ve fixní kombinaci v přípravku Combair s podáním jednotlivých látek podaných samostatně.

Ve farmakokinetických studiích provedených se zdravými dobrovolníky léčenými jednou dávkou přípravku Combair fixní kombinace (4 odměřené dávky se 100/6 µg) nebo jedna dávka beklometason-dipropionátu CFC (4 odměřené dávky obsahující 250 µg) a formoterolu HFA (4 odměřené dávky obsahující 6 µg). Pro beklometason-dipropionát byla plocha pod křivkou (AUC) hlavního aktivního metabolitu beklometason-17-monopropionátu (B-17-MP) a jeho maximální plazmatické koncentrace o 35 % resp. 19 % nižší ve fixní kombinaci než u přípravku obsahujícím beklometason-dipropionát CFC v částicích non-extrafine. Naopak absorpce byla rychlejší (0,5 oproti 2 h) u fixní kombinace ve srovnání s non-extrafine částicemi obsahujícími beklometason-dipropionát CFC samotný.

V případě formoterolu byla maximální plazmatická koncentrace podobná a systémová expozice byla mírně vyšší po podání fixní kombinace (Combair) než po podání obou látek samostatně.

Farmakokinetické ani farmakodynamické (systémová) interakce mezi beklometason-dipropionátem a formoterolem nebyly prokázány.

Farmakokinetická studie provedená na zdravých dobrovolnících s bloádou aktivním uhlím prokázala, že plicní biologická dostupnost beklometason-17-monopropionátu v přípravku

Combair 200/6 je dávkově proporcionální vzhledem k síle 100/6 pro AUC pouze {průměrný poměr mezi systémovou biologickou dostupností přípravku o síle 200/6 a přípravku o síle 100/6 je roven 91,63 (90% interval spolehlivosti: 83,79, 100,20)}. Pro formoterol-fumarát střední poměr mezi systémovou biologickou dostupností síly 200/6 a síly 100/6 se rovnal 86,15 (90% interval spolehlivosti: 75,94; 97,74).

V jiné farmakokinetické studii prováděné se zdravými dobrovolníky bez blokády aktivním uhlím bylo prokázáno, že systémová expozice beklometason-17-monopropionátu v přípravku Combair 200/6 je závislá na dávce v porovnání s expozicí přípravku o síle 100/6 (střední poměr mezi systémovou biologickou dostupností síly 200/6 v porovnání se silou 100/6 rovnající se 89,2 (90% interval spolehlivosti: 79,8; 99,7)). Celková systémová expozice formoterol-fumarátu zůstala nezměněna; (střední poměr mezi systémovou biologickou dostupností síly 200/6 a síly 100/6 je roven 102,2 (90% interval spolehlivosti: 90,4; 115,5)).

Použití nástavce AeroChamber Plus a přípravku Combair 200/6 u zdravých dobrovolníků zvyšuje dostupnost aktivního metabolitu beklometason-dipropionátu – beklometason-17-monopropionátu - o 25 %, formoterolu o 32 %. Zatímco celková systémová expozice byla mírně snižena pro beklometason-17-monopropionát (o 17 %) a formoterol (o 17 %) a zvýšená pro nezměněný beklometason-dipropionát (o 54 %).

Beklometason-dipropionát

Beklometason-dipropionát je proléčivo se slabou vazbou na glukokortikoidní receptor, které se hydrolyzuje enzymem esterázou na aktivní metabolit beklometason-17-monopropionát, který vykazuje účinnější lokální protizánětlivé působení ve srovnání s proléčivem beklometason-dipropionátem.

Absorpce, distribuce a biotransformace

Inhalačně podaný beklometason-dipropionát se rychle absorbuje plicemi; před absorpcí probíhá intenzivní konverze beklometason-dipropionátu na aktivní metabolit beklometason-17-monopropionát díky enzymu esteráze, který se nachází ve většině tkání. Systémová dostupnost aktivního metabolitu pochází z plic (36 %) a z absorpce z GIT ze spolykané dávky. Biologická dostupnost beklometason-dipropionátu z GIT je však zanedbatelná. 41 % látky se vstřebává díky presystémové přeměně jako beklometason-17-monopropionát.

Se zvyšující se inhalovanou dávkou dochází k přibližně lineárnímu vzestupu systémové expozice. Absolutní biologická dostupnost po inhalaci je přibližně 2 % pro nezměněný beklometason-dipropionát a 62 % pro beklometason-17-monopropionát.

Po intravenózním podání je plazmatická clearance vysoká pro nezměněný beklometason-dipropionát (150 l/h) a pro beklometason-17-monopropionát (120 l/h). Distribuční objem v ustáleném stavu je pro beklometason-dipropionát malý (20 l) a pro beklometason-17-monopropionát je distribuce do tkání rozsáhlá (424 l).

Vazba na plazmatické bílkoviny je střední.

Eliminace

Hlavní cesta eliminace beklometason-dipropionátu je stolicí. To se týká hlavně polárních metabolitů. Renální cesta eliminace beklometason-dipropionátu a jeho metabolitů je zanedbatelná. Terminální eliminační poločas je 0,5 h pro beklometason-dipropionát a 2,7 h pro beklometason-17-monopropionát.

Zvláštní skupiny pacientů

Farmakokinetika beklometason-dipropionátu nebyla studována u pacientů s poruchou funkce ledvin a jater. Vzhledem k tomu, že beklometason-dipropionát prochází rychlou metabolizací díky esterázám obsaženým ve střevní tekutině, séru, plicích a játrech, za vzniku více polárních látek beklometason-21-monopropionát, beklometason-17-monopropionát a beklometason, nelze

očekávat, že porucha funkce jater by měla vliv na farmakokinetiku a bezpečnostní profil beklometason-dipropionátu.

Vzhledem k tomu, že beklometason-dipropionát a jeho metabolity nebyly v moči zjištěny, nedojde pravděpodobně u pacientů s poruchou funkce ledvin ke zvýšení systémové expozice.

Formoterol

Absorpce a distribuce

Po inhalaci se formoterol absorbuje z plic a z gastrointestinálního traktu. Frakce, která se po inhalaci spolkně 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 satureována. Eliminační poločas po perorálním podání byl určen na 2 až 3 hodiny. Absorpce formoterolu po inhalaci dávek od 12 do 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. O-demethylaci formoterolu zprostředkovávají isoenzymy CYP450 (CYP2D6, CYP2C19, CYP2C9). 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 nebyla studována u pacientů s poruchou funkce jater nebo ledvin, nicméně vzhledem k tomu, že formoterol se primárně vylučuje prostřednictvím jaterního metabolismu, lze u pacientů s těžkou jaterní cirhózou očekávat zvýšenou expozici formoterolu.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Ve studiích na zvířatech bylo zjištěno, že toxicita pozorovaná při předávkování beklometason-dipropionátem a formoterolem podaných současně, nebo každý zvlášť, vyvolává účinky, které souvisí s farmakologickými účinky těchto látek, jsou však velmi výrazné. Souvisí s imunosupresivní aktivitou beklometason-dipropionátu a známými kardiovaskulárními účinky

formoterolu, zvláště u psů. Při podání kombinace obou látek nebylo pozorováno ani zvýšení toxicity ani nebyly zjištěny žádné další neočekávané účinky.

Reprodukční studie u potkanů ukázaly účinky závislé na dávce. Podání kombinace bylo spojeno se sníženou fertilitou u samic a embryonální/fetální toxicitou. Je známo, že vysoké dávky kortikosteroidů březím samicím způsobují abnormality fetálního rozvoje včetně rozštěpu patra a retardaci intrauterinního vývoje a je pravděpodobné, že účinky pozorované s kombinací beklometason-dipropionát/formoterol jsou způsobeny beklometason- dipropionátem. Tyto účinky byly pozorovány, pouze při systémové expozici vysokým hladinám aktivního metabolitu beklometason-17-monopropionátu (200krát vyšším než jsou očekávané hladiny u pacientů). Kromě toho bylo ve studiích na zvířatech pozorováno zvýšené trvání gestace a porodu, což je účinek, který lze přičíst známému tokolytickému působení beta₂-sympatomimetik. Tyto účinky byly zjištěny již pro nižší plazmatické hladiny formoterolu u samic, než jsou očekávané hladiny u pacientů, kterým bude podáván přípravek Combair.

Studie genotoxicity provedené s kombinací beklometason-dipropionát/formoterol neprokázaly mutagenní potenciál. Nebyly provedeny studie kancerogenity s touto kombinací léčivých látek. Avšak údaje získané ze studií na zvířatech s oběma látkami podanými samostatně nenaznačují žádné potenciální riziko kancerogenity u člověka.

Preklinické údaje s bezfreonovým HFA-134a propellentem získané na základě konvenčních farmakologických studií bezpečnosti, toxicity po opakovaném podávání, genotoxicity, hodnocení kancerogenního potenciálu a reprodukční toxicity neodhalily žádné zvláštní riziko pro člověka

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

norfluran (HFA-134a)
bezvodý ethanol
kyselina chlorovodíková

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

21 měsíců

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Před výdejem pacientovi:

Uchovávejte v chladničce při teplotě 2 °C – 8 °C (po dobu maximálně 18 měsíců).

Po vydání pacientovi:

Uchovávejte při teplotě do 25 °C (po dobu maximálně 3 měsíců).

Nádobka obsahuje roztok pod tlakem. Nevystavujte teplotám vyšším než 50 °C. Nepropichujte nádobku.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Roztok k inhalaci je v tlakovém hliníkovém potaženém obalu uzavřeném odměrným ventilem, s polypropylenovým plastovým dávkovačem, který zahrnuje počítadlo dávek (balení 120 dávek) nebo indikátor dávek (balení 180 dávek) a náustek, a je opatřen polypropylenovým plastovým víčkem.

Jedno balení obsahuje:

- 1 tlakovou nádobku, která poskytuje 120 dávek nebo
- 2 tlakové nádobky, kdy každá poskytuje 120 dávek nebo
- 1 tlakovou nádobku, která poskytuje 180 dávek.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Pro lékárníky:

Zapište datum vydání pacientovi na krabičku.

Ujistěte se, že doba mezi vydáním pacientovi a expirací jsou nejméně 3 měsíce.

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

14/001/16-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 6. 1. 2016

Datum posledního prodloužení registrace: 27. 5. 2020

10. DATUM REVIZE TEXTU

26. 10. 2023