

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Formoterol-ratiopharm 12 mikrogramů prášek k inhalaci v tvrdé tobolce

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna tobolka obsahuje 12 mikrogramů formoterol-fumarátu, což odpovídá 12,5 mikrogramům dihydrátu formoterol-fumarátu.

To odpovídá podané dávce 10,3 mikrogramů formoterol-fumarátu.

Pomocná látka se známým účinkem: jedna tobolka obsahuje 24 mg monohydrátu laktosy.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Prášek k inhalaci v tvrdé tobolce.

Bezbarvé transparentní želatinové tobolky obsahující bílý prášek k inhalaci.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Symptomatická dlouhodobá léčba perzistujícího středně těžkého až těžkého astma bronchiale v kombinaci s dlouhodobou protizánětlivou léčbou (např. kortikosteroidy).

Léčba symptomů bronchiální obstrukce u pacientů s chronickou obstrukční plicní nemocí (CHOPN).

Léčba dalších onemocnění dýchacích cest s reverzibilní obstrukční komponentou, jako je chronická bronchitida s emfyzémem nebo bez emfyzému.

Prevence bronchospasmu jako následku vdechnutého alergenu nebo námahy.

Poznámka:

V každém případě musí být při léčbě bronchiálního astmatu formoterol při inhalaci kombinován s kortikosteroidy.

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Podávání přípravku 2x denně je ve většině případů dostačující ke zvládnutí příznaků astmatu a jiných onemocnění dýchacích cest s reverzibilní nebo ireverzibilní obstrukční komponentou.

Bronchiální astma a další onemocnění dýchacích cest s reverzibilní obstrukční komponentou, jako je chronická bronchitida s emfyzémem nebo bez emfyzému a chronická obstrukční plicní nemoc (CHOPN)

Dospívající a dospělí (včetně starších pacientů)

Běžná udržovací dávka je 1 inhalační tobolka (12 mikrogramů) 2x denně (ráno a večer). Pokud je k úlevě od případných akutních nebo chronických příznaků nezbytné, lze podat další 1-2 tobolky denně. Jako jednotlivou dávku, není dovoleno více než 3 po sobě jdoucí inhalace.

Maximální denní dávka je 2 inhalační tobolky dvakrát denně (48 mikrogramů).

Obecně se neočekává, že vyšší dávky přinesou další přínos, ale mohou zvýšit pravděpodobnost závažných nežádoucích účinků.

Přípravek Formoterol-ratiopharm má být předepisován pouze jako doplněk k inhalačnímu kortikosteroidu.

Pacient by měl být informován, že pokud je třeba použít mimořádnou dávku častěji než dvakrát týdně, měl by kontaktovat lékaře, který přehodnotí léčbu, jelikož je možné, že se stav zhoršil.

Děti od 6 let

Obvyklá udržovací dávka je 1 inhalační tobolka (12 mikrogramů) dvakrát denně (ráno a večer).

Maximální denní dávka je 1 inhalační tobolka dvakrát denně (24 mikrogramů).

Přípravek Formoterol-ratiopharm má být předepisován pouze jako doplněk k inhalačnímu kortikosteroidu. S výjimkou případů, kdy je nutné samostatné použití inhalačního kortikosteroidu a dlouhodobě působícího beta-2-agonisty (LABA), je léčba kombinovaným přípravkem skládajícím se z inhalačního kortikosteroidu a dlouhodobě působícího beta-2-agonisty (LABA) doporučena pro děti od 6 do 12 let.

Prevence bronchospasmu způsobeného inhalovaným alergenem nebo námahou

Obsah jedné tobolky (12 mikrogramů) se inhaluje 15 minut před očekávanou aktivitou nebo kontaktem s alergenem. U dospělých pacientů se závažným stupněm astmatu mohou být nezbytné až dvě tobolky (24 mikrogramů).

Pediatrická populace

Podávání tohoto přípravku dětem musí být pod dozorem dospělého.

Porucha funkce ledvin a jater

Neexistuje teoretický důvod, aby u pacientů s poruchou ledvin nebo jater bylo dávkování formoterolu upraveno, nicméně nejsou k dispozici klinická data o použití přípravku u těchto skupin pacientů.

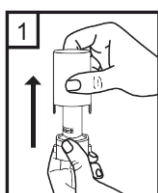
Způsob podání

Tobolky jsou určeny pouze k inhalačnímu podání pouze pomocí přiloženého inhalátoru.

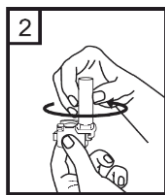
Je třeba zajistit, aby pacient byl instruován lékařem nebo lékárníkem o použití inhalátoru.

Návod k použití:

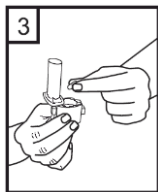
1. Sejměte víčko



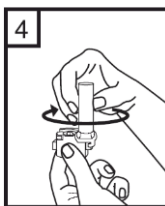
2. Držte pevně spodní část inhalátoru a otočte náustkem ve směru šipky, až se otevře.



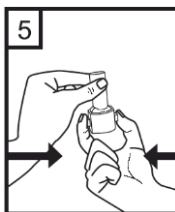
3. Poté, co se ujistíte, že máte suché ruce, vložte jednu tobolku do jamky určené pro tobolku ve spodní části inhalátoru.



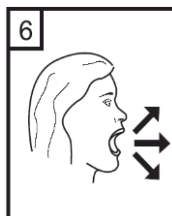
4. Otočte náustkem do zavírací polohy.



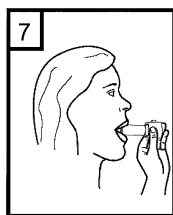
5. Držte inhalátor ve vzpřímené poloze (náustkem nahoru). Současně a pouze jednou silně zmáčkněte dva knoflíky umístěné na spodní části inhalátoru. Tím propíchnete tobolku. Knoflíky uvolněte.



6. Vydechněte co nejvíce.



7. Vložte náustek do úst a lehce zakloňte hlavu dozadu. Sevřete rty kolem náustku a vdechněte co nejrychleji a nehlouběji, jak můžete.



8. Zadržte dech po dobu, po kterou vyjímáte náustek z úst, a poté dýchejte normálně. Otevřete inhalátor a podívejte se, zda v tobolce nezůstal prášek. Pokud v tobolce prášek zůstal, opakujte kroky 6 až 8.
9. Po použití vyjměte prázdnou tobolku a inhalátor zavřete.

Poznámka:

Je možné, že se z želatinové tobolky mohou uvolnit částičky, které se mohou při inhalaci dostat do úst nebo do krku. Želatina není škodlivá, v ústech změkne a může být polknuta. Riziko fragmentace tobolky je minimalizováno tím, že knoflíky zmáčknete pouze jednou a tobolka nebude perforována více než jednou.

Tobolky mají zůstat v blistru až do použití a mají být vyjmuty z blistru bezprostředně před použitím.

Čištění inhalátoru

Aby se odstranil reziduální prášek, je třeba čistit náustek i prostor pro tobolku suchým hadříkem. Rovněž lze použít čistý měkký kartáček.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Formoterol se nesmí používat (a není vhodný) jako lék první volby v léčbě astmatu.

Astmatičtí pacienti, kteří jsou pravidelně léčeni beta2-agonisty, by měli také pravidelně užívat odpovídající dávky protizánětlivého léku s kortikosteroidy. Pacienti musí být upozorněni, že v protizánětlivé léčbě mají pokračovat i po zahájení léčby formoterolem, a to i v případě zlepšení stavu. Pokud symptomy onemocnění přetrvávají nebo je třeba navýšit léčbu beta2-agonisty, znamená to zhoršení stavu základního onemocnění a lékař by měl antiastmatickou terapii přehodnotit.

I když je formoterol určen k přídatné léčbě astmatu v případě, že inhalační kortikosteroidy neposkytují dostatečnou kontrolu projevů astmatu, pacienti nesmí zahájit léčbu formoterolem při akutní těžké exacerbaci astmatu nebo při významném zhoršení astmatu nebo při akutní deterioraci astmatu. V průběhu léčby formoterolem se mohou objevit závažné nežádoucí účinky související s astmatem a exacerbace astmatu. Jestliže se symptomy astmatu nedaří zvládnout nebo se zhoršují po zahájení léčby formoterolem, pacienti by neměli přerušovat léčbu, ale konzultovat svůj zdravotní stav s lékařem.

Pokud se symptomy astmatu podaří zvládnout, lze zvážit postupné snižování dávky formoterolu. Důležité je pravidelné monitorování pacientů snižujících dávkování přípravku. Měla by být použita nejnižší účinná dávka formoterolu.

Náhlé a progresivní zhoršování příznaků astmatu může být život ohrožující a vyžaduje okamžitou lékařskou pomoc. Výrazné překročení předepsaných individuálních dávek, ale i denních dávek, může být nebezpečné vzhledem k účinkům na srdce (srdeční arytmie, zvýšení krevního tlaku) v souvislosti se změnami koncentrací solí v tělesných tekutinách (posuny elektrolytů) a proto je nutné se mu vyhnout.

Formoterol nemá být užíván společně s jiným dlouhodobě působícím β_2 -agonistou.

Maximální denní dávka nesmí být překročena. Dlouhodobá bezpečnost pravidelné léčby ve vyšších dávkách než 36 mikrogramů denně u dospělých s astmatem, 18 mikrogramů denně u dětí s astmatem a 18 mikrogramů denně u pacientů s chronickou obstrukční plicní nemocí nebyla stanovena.

Častá potřeba léčby (např. profylaktická léčba kortikosteroidy a dlouhodobě působícími beta2-agonisty) k prevenci námahou vyvolané bronchokonstrikce několikrát každý týden, navzdory přiměřené udržovací léčbě, může být známkou nedostatečné kontroly astmatu a vyžaduje přehodnocení antiastmatické léčby a zhodnocení odpovědi na léčbu.

Opatrnosti je zapotřebí při léčbě pacientů s obtížně kontrolovatelným diabetem mellitem, thyreotoxikózou, feochromocytomem, hypertrofickou obstrukční kardiomyopatií, idiopatickou subvalvulární stenózou aorty, těžkou hypertenzí, aneurysmatem nebo dalšími závažnými kardiovaskulárními onemocněními, jako jsou ischemická choroba srdeční, tachyarytmie, těžké srdeční selhání a okluzivní cévní onemocnění, zejména arterioskleróza.

Formoterol může způsobit prodloužení QTc intervalu. Opatrnost je zapotřebí u pacientů s prodloužením QTc intervalu a u pacientů léčených léky, které ovlivňují QTc interval (viz bod 4.5).

U pacientů s diabetem se vzhledem k hyperglykemickému účinku beta2-agonistů doporučují častější kontrolní vyšetření glykemie.

Hypokalemie

Léčba beta-2 agonisty může vést k potenciálně závažné hypokalémii. Zvláštní opatrnosti je třeba u akutního těžkého astmatu, jelikož hypoxie zvyšuje riziko hypokalémie. Hypokalemický účinek může být potencován současnou léčbou jinými léčivými přípravky, jako jsou xantinové deriváty, steroidy a diuretika. V takových situacích by měl být kontrolován draslík v séru.

Tato hodnota by měla být pravidelně kontrolována, zvláště u pacientů s nízkou výchozí hladinou draslíku nebo se zvláštními riziky s ohledem na pokles hladiny draslíku v krvi, i když při předchozí léčbě krátkodobě působícími beta2-sympatomimetiky nebyl pozorován žádný pokles této hladiny. V případě potřeby je třeba doplnit draslík.

Snížení hladiny draslíku v séru vede ke zvýšení účinku léčivých přípravků obsahujících digitalis.

Paradoxní bronchospasmus

Stejně jako u jiné inhalační terapie, i zde je riziko paradoxního bronchospasmu. Pokud k tomu dojde, léčba musí být neprodleně přerušena a zahájena jiná vhodná léčba (viz bod 4.8).

Souběžná onemocnění

Opatrnost, zejména při dávkování, je zapotřebí při léčbě pacientů s následujícími stavy:

- srdeční arytmie (např. atrioventrikulární blokáda III. stupně);
- arterioskleróza;
- hypertyreóza;
- nádor nadledvin;

Přípravek by neměl být podán méně než 12 hodin před narkózou halogenovanými anestetiky.

Formoterol prášek k inhalaci by neměl být terapeuticky používán v případě předčasného porodu nebo hrozícího potratu.

Úmrtí související s astmatem

Formoterol patří do léčivé třídy dlouhodobě působících beta-2 agonistů. Metaanalýza klinických studií salmeterolu, dalšího dlouhodobě působícího beta-2 agonisty, ukázala vyšší riziko úmrtí souvisejícího s astmatem u pacientů léčených salmeterolem v monoterapii ve srovnání s placebem. Toto riziko bylo významně sníženo při současné léčbě inhalačními glukokortikoidy. Nebyla provedena žádná studie, která by prokázala, zda se u formoterolu zvyšuje míra úmrtí souvisejících s astmatem.

Nesprávné podání léku

Byly hlášeny případy pacientů, kteří omylem spolkli tobolky s formoterolem namísto vdechnutí obsahu tobolky pomocí inhalátoru. Většina tohoto perorálního příjmu nebyla spojena s jakýmkoli nežádoucími účinky. Zdravotnický personál musí pacienta poučit o správném používání inhalátoru (viz bod 4.2). Pokud u pacienta s předepsaným formoterolem nedojde ke zlepšení příznaků, lékařský personál by se měl zeptat, jak pacient používá inhalátor.

Pediatrická populace

Děti musí používat tento přípravek pod dohledem dospělého. Formoterol není určen pro děti do 6 let, protože nejsou dostupné dostačující údaje pro tuto skupinu.

Pomocná látka

Tento léčivý přípravek obsahuje laktosu. Přijaté množství normálně nezpůsobuje potíže pacientům s intolerancí laktosy. Pacienti se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí galaktózy, úplným nedostatkem laktázy nebo malabsorpcí glukózy a galaktózy nemají tento přípravek užívat.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Nebyly provedeny žádné specifické studie interakcí s formoterolem.

Současné podání s jinými sympatomimetiky, jako jsou jiní beta2-agonisté nebo efedrin, může zesílit nežádoucí účinky formoterolu a může vyžadovat titraci dávky.

Při současné terapii deriváty xantinu, steroidy nebo diuretika, jako jsou thiazidy a kličková diuretika, může dojít k umocnění vzácného hypokalemického nežádoucího účinku beta2-agonistů. Hypokalemie může zvýšit dispozici k srdečním arytmiím u pacientů, kteří jsou léčeni digitalisovými glykosidy.

Existuje teoretické riziko, že při současné terapii s jinými známými léky, které prodlužují QTc interval, se může zvyšovat riziko farmakodynamických interakcí s formoterolem a zvyšovat možné riziko vzniku komorových arytmií. Příklady takových léků zahrnují určitá antihistaminika (např. terfenadin, astemizol, mizolastin), určitá antiarytmika (např. chinidin, disopyramid, prokainamid), fenothiaziny, inhibitory monoaminoxidázy, makrolidy (např. erythromycin) a tricyklická antidepresiva, protože působení adrenergních agonistů na kardiovaskulární systém může být těmito látkami potencováno. Souběžná léčba má být prováděna s opatrností.

Zvýšení sympatomimetického účinku L-dopy, L-thyroxinu, oxytocinu a alkoholu může být potencováno současným podáváním formoterolu.

U pacientů podstupujících současně anestezii halogenovanými uhlovodíky je zvýšené riziko arytmií.

Bronchodilatační účinky formoterolu mohou být zesíleny anticholinergiky.

Beta-adrenergní blokátory mohou oslabit nebo inhibovat účinek formoterolu. Proto formoterol nemá být podáván současně s beta-adrenergními blokátory (včetně očních kapek), pokud pro jejich užití nejsou nezbytné důvody.

Při současném podávání theofylinu a formoterolu u pacientů s již existujícími srdečními chorobami je třeba postupovat opatrně.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Nejsou k dispozici odpovídající údaje o podávání formoterolu u těhotných žen. Ve studiích na zvířatech formoterol způsobil implantační ztráty stejně jako snížení časného postnatálního přežití a porodní hmotnosti. Účinky se objevily po značně vyšší systémové expozici, než která byla dosažena během klinického používání formoterolu. Léčbu formoterolem lze zvážit ve všech stádiích těhotenství, pokud je potřeba získat kontrolu nad astmatem a jestliže očekávaná prospěšnost pro matku je větší než jakékoli možné riziko pro plod. Možné riziko pro těhotné není známo.

Stejně jako ostatní beta2-adrenergní agonisté může formoterol inhibovat porod v důsledku relaxačního účinku na hladké svalstvo dělohy.

Kojení

Není známo, zda se formoterol vylučuje do mateřského mléka. Malé množství formoterolu bylo detekováno v mateřském mléce potkanů. O podání formoterolu kojícím ženám má být uvažováno, pouze pokud očekávaná prospěšnost pro matku je větší než jakékoli možné riziko pro dítě.

Fertilita

Reprodukční studie na zvířatech s formoterolem prokázaly poněkud sníženou fertilitu u samců potkanů při vysoké systémové expozici (viz bod 5.3).

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Formoterol nemá žádný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. Nežádoucí účinky, jako je třes a nervozita, mohou ovlivnit schopnost řízení a obsluhy strojů.

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrn bezpečnostního profilu

Nejčastěji hlášené nežádoucí účinky u terapie beta2-agonisty jsou třes a palpitace, mají sklon být mírné a vymizí během několika dnů léčby.

Seznam nežádoucích účinků

Nežádoucí účinky související s formoterolem jsou uvedeny níže, seřazeny podle tříd orgánových systémů a četnosti. Četnost nežádoucích účinků je seřazena následovně: velmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), méně časté ($\geq 1/1000$ až $< 1/100$), vzácné ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1000$), velmi vzácné ($< 1/10\,000$; včetně jednotlivých hlášených případů), není známo (z dostupných údajů nelze určit).

Poruchy krve a lymfatického systému	
Velmi vzácné	Trombocytopenie
Poruchy imunitního systému	
Vzácné	Reakce z přecitlivělosti, např. bronchospasmus, exantém, urtikarie, pruritus, těžká hypotenze, angioedém
Poruchy metabolismu a výživy	

Méně časté	Hypokalémie/hyperglykémie
Psychiatrické poruchy Méně časté Velmi vzácné	Agitovanost, nervozita, neklid, poruchy spánku, úzkost Poruchy chování, halucinace
Poruchy nervového systému Časté Méně časté Velmi vzácné	Bolesti hlavy, třes Poruchy chuti, závratě Centrální nervová stimulace
Srdeční poruchy Časté Méně časté Vzácné Velmi vzácné	Palpitace Tachykardie Srdeční arytmie, např. fibrilace síní, supraventrikulární tachykardie, extrasystoly, angina pectoris Proloužení QTc intervalu
Cévní poruchy Vzácné	Změny v krevním tlaku
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy Časté Méně časté Vzácné Velmi vzácné	Kašel Podráždění hrdla Paradoxní bronchospasmus Dyspnoe, exacerbace astmatu
Gastrointestinální poruchy Méně časté	Nausea, sucho v ústech
Poruchy kůže a podkožní tkáně Méně časté	Hyperhidróza
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně Méně časté	Svalové křeče, myalgie
Poruchy ledvin a močových cest Vzácné	Nefritida
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace Velmi vzácné	Periferní edém

Třes, nausea, poruchy chuti, abnormální pocity v ústech a krku, hyperhidróza, neklid, bolest hlavy, závratě a svalové křeče mohou spontánně vymizet v průběhu jednoho až dvou týdnů, pokud léčba pokračuje.

Sporadicky byly hlášeny účinky centrální nervové stimulace po inhalaci β_2 -sympatomimetik, které se projevovaly hyperexcitabilitou. Tato pozorování byla většinou prováděna u dětí do 12 let.

Léčba beta2-agonisty může mít za následek zvýšené hladiny inzulínu, volných mastných kyselin, glycerolu a ketonů v krvi.

Pomocná látka laktosa obsahuje malé množství mléčných bílkovin. Ty mohou způsobit alergickou reakci.

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: <http://www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek>

4.9 Předávkování

Symptomy

Klinické zkušenosti s léčbou předávkování jsou omezené. Předávkování by pravděpodobně vedlo k účinkům, které jsou typické pro beta2 agonisty: třes, hypertenze, bolesti hlavy, palpitace. Příznaky hlášené z jednotlivých hlášených případů jsou tachykardie, hyperglykémie, hypokalémie, metabolická acidóza, prodloužení QTc intervalu, ventrikulární arytmie, nauzea, zvracení a somnolence.

Léčba

Je indikována podpurná a symptomatická léčba. V závažných případech mají být pacienti hospitalizováni.

Kardioselektivní beta-blokátor lze použít, ale pouze s mimořádnou opatrností, jelikož podání beta-adrenergických blokátorů může vyvolat bronchospasmus.

Je třeba monitorovat hladiny kaliumu v séru.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: léčiva k terapii onemocnění spojených s obstrukcí dýchacích cest, sympatomimetika inhalační, selektivní agonisté beta-2 adrenergických receptorů;

ATC kód: R03AC13.

Formoterol je silný selektivní agonista beta-2 adrenergických receptorů. Formoterol vykazuje bronchodilatační efekt u pacientů s reverzibilní a ireverzibilní obstrukcí dýchacích cest. Účinek nastupuje rychle (do 1-3 minut) a je signifikantní ještě 12 hodin po inhalaci. Při terapeutických dávkách jsou kardiovaskulární účinky malé a objeví se jen výjimečně.

Formoterol inhibuje uvolňování histaminu a leukotrienů z pasivně senzibilizovaných lidských plic. V experimentech na zvířatech byly pozorovány jisté protizánětlivé vlastnosti, jako inhibice edému a akumulace buněk aktivních při zánětu.

U lidí je dokázáno, že formoterol je účinný v prevenci bronchospasmu indukovaného inhalačními alergeny, fyzickou aktivitou, studeným vzduchem, histaminem a metacholinem.

Formoterol, inhalovaný v dávkách 12 a 24 µg dvakrát denně, má u pacientů se stabilní chronickou obstrukční plicní nemocí s reverzibilní nebo ireverzibilní komponentou prokázaný bronchodilatační účinek s rychlým nástupem, který přetrvává nejméně 12 hodin. Navíc, léčba způsobuje subjektivní zlepšení kvality života, což bylo hodnoceno za použití Saint George's Respiratory Questionnaire.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Formoterol má terapeutické rozmezí dávek 12 až 24 mikrogramů dvakrát denně. Údaje o plazmatické farmakokinetice formoterolu byly shromážděny u zdravých dobrovolníků po inhalaci dávek vyšších než je doporučené rozmezí a u pacientů s CHOPN po inhalaci terapeutických dávek. Vylučování nezměněného formoterolu močí, používané jako nepřímá míra systémové expozice, koreluje s údaji o plazmatické dispozici léku. Poločasy eliminace vypočtené pro moč a plazmu jsou podobné.

Absorpce

Stejně, jak je popsáno u jiných inhalovaných léčivých látek, je pravděpodobné, že až 90 % podané dávky formoterolu je spolknuto a absorbováno ze zažívacího traktu. Když bylo 80 mikrogramů formoterol-fumarátu značeného ³H perorálně podáno dvěma zdravým dobrovolníkům, bylo absorbováno alespoň 65 % léku. To znamená, že farmakokinetické charakteristiky pro perorální formy lze ve velké míře aplikovat na inhalační prášek.

Po inhalaci jedné dávky 120 mikrogramů formoterol-fumarátu zdravými dobrovolníky se formoterol rychle vstřebal do plazmy a dosáhl maximální koncentrace 266 pmol/l během 5 minut po inhalaci.

U pacientů s chronickou obstrukční plicní nemocí léčených 12 týdnů formoterol-fumarátem v dávkách 12 nebo 24 µg dvakrát denně byly plazmatické koncentrace v rozmezí 11,5–25,7 pmol/l a 23,3–50,3 pmol/l za 10 minut, 2 hodiny a 6 hodin po inhalaci.

Po 12týdenním podávání formoterolu v dávkách 12 µg nebo 24 µg dvakrát denně byla urinární exkrece nezměněného formoterolu zvýšená o 63–73 % (poslední vs. první dávka) u pacientů s astmatem a o 19 až 38 % u pacientů s CHOPN, což svědčí o mírné a ustupující akumulaci formoterolu v plazmě po opakovaných dávkách.

Po opakovaném dávkování nedošlo k žádné relativní akumulaci jednoho enantiomeru oproti druhému.

Studie sledující kumulativní urinární exkreci formoterolu a/nebo jeho (R, R) a (S, S) enantiomerů po podání inhalačního prášku (12–96 µg) a aerosolové formy (12–96 µg) ukazuje, že absorpce se zvyšuje lineárně s dávkou.

Distribuce

61–64 % formoterolu se váže na plazmatické bílkoviny (34 % primárně na albuminy).

V rozmezí koncentrací dosažených při terapeutických dávkách nedochází k saturaci vazebných míst.

Biotransformace

Formoterol je eliminován zejména metabolismem, přímá glukuronidace je hlavní cestou biotransformace a dále je to O-demethylace následovaná další glukuronidací. Minoritní dráhy zahrnují sulfátovou konjugaci formoterolu a deformylaci následovanou sulfátovou konjugací. Mnohočetné izoenzymy CYP450 katalyzují glukuronidaci (UGT1A1, 1A3, 1A6, 1A7, 1A8, 1A9, 1A10, 2B7 a 2B15) a O-demethylaci (CYP2D6, 2C19, 2C9 a 2A6) formoterolu, což naznačuje nízký potenciál pro lékové interakce prostřednictvím inhibice specifického izoenzymu účastnícího se metabolismu

formoterolu. Formoterol neinhiboval izoenzymy cytochromu P450 v terapeuticky relevantních koncentracích.

Eliminace

U astmatických pacientů a pacientů s CHOPN léčených po dobu 12 týdnů 12 nebo 24 mikrogramy formoterol-fumarátu dvakrát denně bylo přibližně 10 % a 7 % dávky, v daném pořadí, nalezeno v moči jako nezměněný formoterol. (R,R) a (S,S)-enantiomery představovaly 40 % a 60 % vyloučení nezměněného formoterolu močí po jednotlivých dávkách (12 až 120 mikrogramů) u zdravých dobrovolníků a po jednorázové a opakované dávce u pacientů s astmatem.

U zdravých dobrovolníků byl terminální eliminační poločas formoterolu v plazmě po inhalaci jedné dávky 120 mikrogramů formoterol-fumarátu 10 hodin a terminální eliminační poločasy (R,R)- a (S,S)-enantiomerů, jak byly odvozeny z rychlosti vylučování močí, byly 13,9 a 12,3 hodin, v daném pořadí.

Léčivo a jeho metabolity byly z těla zcela vyloučeny. Po podání jednotlivé perorální dávky ³H-formoterolu bylo 59-62 % dávky vyloučeno močí a 32-34 % stolicí. Renální clearance formoterolu je 150 ml/min.

Zvláštní populace

Účinky pohlaví

Po korekci na tělesnou hmotnost se farmakokinetika formoterolu mezi muži a ženami významně nelišila.

Starší populace

Farmakokinetika formoterolu nebyla u starší populace studována.

Pediatrická populace

Ve studii u dětí s astmatem ve věku 5 až 12 let, kterým bylo podáváno 12 nebo 24 mikrogramů formoterol-fumarátu dvakrát denně inhalací po dobu 12 týdnů, se vylučování nezměněného formoterolu močí zvýšilo o 18 až 84 % ve srovnání s naměřeným množstvím po první dávce. Akumulace u dětí nepřesáhla akumulaci u dospělých, kde byl nárůst mezi 63 a 73 % (viz výše). U studovaných dětí bylo asi 6 % dávky nalezeno v moči jako nezměněný formoterol.

Pacienti s poruchou funkce jater/ledvin

Farmakokinetika formoterolu nebyla studována u pacientů s poruchou funkce jater nebo ledvin.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Účinky formoterolu pozorované ve studiích toxicity u potkanů a psů byly spojovány zejména s kardiovaskulárním systémem a zahrnovaly hyperémii, tachykardii, arytmie a myokardiální léze. Tyto známé farmakologické účinky byly pozorovány po podání vysokých dávek beta₂ agonistů.

Mutagenita

Bylo prováděno široké spektrum testů na mutagenitu. V žádném z *in-vitro* nebo *in-vivo* testů nebyl prokázán genotoxický efekt.

Karcinogenita

2leté studie na potkanech a myších neprokázaly žádný karcinogenní potenciál.

U myších samců léčených velmi vysokými dávkami formoterolu byla pozorována lehce vyšší incidence výskytu benigních adrenálních subkapsulárních tumorů. Předpokládá se, že je to projev změn ve fyziologickém procesu stárnutí.

Dvě studie na potkanech, které zahrnovaly dvě odlišná dávkovací rozmezí, prokázaly zvýšení počtu případů mesovariálních leiomyomů. Tato benigní neoplazmata jsou u potkanů typická v souvislosti s dlouhodobou léčbou vysokými dávkami beta-adrenegních léků. Podobně bylo pozorováno velké množství případů ovariálních cyst a benigních granulóza/tekálních tumorů; je známo, že beta-agonisté působí na ovaria potkanů, což je pravděpodobně specifické pro hlodavce. Po vysokých dávkách se vyskytlo ještě několik typů dalších tumorů, ale jejich množství bylo v rozmezí, které bylo pozorováno při minulých kontrolách populace, a při experimentech s nízkými dávkami nebyly tyto tumory pozorovány.

Incidence výskytu žádného tumoru nebyla statisticky významně zvýšena při podávání nižší dávky; dávka, která zajišťovala 10x vyšší systémový účinek, než je očekáváno od maximální doporučené dávky formoterolu.

Na základě těchto zjištění, stejně jako nepřítomnosti mutagenního potenciálu formoterolu, lze shrnout, že formoterol v terapeutických dávkách nevykazuje žádný karcinogenní účinek.

Reprodukční toxicita

Po perorálním podání je formoterol vylučován do mléka potkaních samic.

Fertilita

Ve studii fertility u potkanů, při perorálním podání, formoterol až do nejvyšší testované dávky [60 mg/kg/den; odpovídá dávce vztažené na povrch těla (body surface area-related dose, BSA) asi 10 000násobku maximální doporučené inhalační dávky pro člověka (MRHID)] nemá žádný negativní vliv na plodnost samců a samic zvířat. U (R,R)-enantiomeru byla zjištěna snížená míra březosti od dávky 15 mg/kg/den.

Embryofetální vývoj

Ve studii embryo-fetálního vývoje u potkanů, při perorálním podání, byly pozorovány fetotoxické účinky (při dávce BSA ≥ 30 násobku MEHID), ale nebyly pozorovány žádné teratogenní účinky. Ve studii na potkanech [s (R,R) enantiomerem], při inhalačním podání, nebyl také pozorován žádný teratogenní účinek až do nejvyšší testované dávky 91 μ g/kg (odpovídá dávce, vztažené na BSA, přibližně 15násobku MRHID).

Ve studii embryo-fetálního vývoje na králících [s (R,R) enantiomerem], při perorálním podání, nebyly pozorovány žádné fetotoxické účinky až do dávky 3,5 mg/kg/den (což odpovídá dávce, vztažené na BSA, přibližně 1000násobku MRHID), ani nebyly pozorovány teratogenní účinky.

Peri- a postnatální toxicita

Ve studii peri- a postnatálního vývoje u potkanů, při perorálním podání, nebyly pozorovány žádné nežádoucí účinky na matky a mláďata až do dávky 0,2 mg/kg/den (odpovídající dávce, vztažené na BSA, přibližně 30násobku MRHID).

Studie na juvenilních zvířatech

Ve studii s inhalační aplikací u juvenilních potkanů byly pozorovány změny krevního obrazu (zvýšení leukocytů) a změny hmotnosti orgánů (srdce: zvýšení, varlata: snížení), ale žádné histologické změny v samčích reprodukčních orgánech nebyly pozorovány pro (R,R)-enantiomer formoterolu. V odpovídající studii s perorální aplikací byly hlášeny degenerativní změny v mužských reprodukčních orgánech, ale tyto nemohly být potvrzeny v další studii.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Obsah tobolky: monohydrát laktosy (obsahuje malé množství mléčných bílkovin)

Obal tobolek: želatina

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

2 roky

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte při teplotě do 25°C. Uchovávejte v původním vnitřním obalu.

6.5 Druh obalu a obsah balení

PVC + PVDC/Al blistr a jednodávkový inhalátor pro prášek k inhalaci.

Velikosti balení

1 inhalátor + 10, 20, 30, 50, 56, 60, 100, 120, 180 nebo 200 tobolek

2 inhalátory + 100 tobolek

4 inhalátory + 200 tobolek

50 inhalátorů + 500 tobolek

50 nebo 60 tobolek bez inhalátoru

vícečetné balení obsahující 2 inhalátory + 100 (2x50) tobolek

vícečetné balení obsahující 2 inhalátory + 120 (2x60) tobolek

vícečetné balení obsahující 3 inhalátory + 180 (3x60) tobolek

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Žádné zvláštní požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

ratiopharm GmbH, Ulm, Německo

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

14/162/04-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE / PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

6.10.2004/2.11.2011

10. DATUM REVIZE TEXTU

24. 4. 2024