

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Formovent 12 µg
Prášek k inhalaci v tvrdé tobolce

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna tobolka obsahuje 12,5 µg formoteroli fumaras dihydricus, což odpovídá 12 µg formoteroli fumaras.

Pomocná látka se známým účinkem: monohydrát laktosy.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Prášek k inhalaci v tvrdé tobolce

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Prevence a léčba bronchospasmu u pacientů s chronickou obstrukční nemocí dýchacích cest jako např. bronchiální astma a chronická bronchitida, s emfyzémem nebo bez něj, popřípadě bronchospasmu vyvolaného alergenů, námahou nebo chladem.

4.2 Dávkování a způsob podání

Tobolky jsou určeny výhradně k inhalaci.

Bronchodilatační účinek formoterolu je signifikantní ještě 12 hodin po inhalaci. Proto bude ve většině případů ke zvládnutí bronchokonstrikce související s chronickými stavy stačit podávání přípravku dvakrát denně po 12 hodinách, a to jak ve dne, tak v noci.

Dospělí:

Symptomatická léčba bronchiálního astmatu a jiných chronických obstrukčních pulmonálních onemocnění, která jsou reverzibilní:

Pokud je nutné potlačit případné symptomy, je možné použít ještě další 1 – 2 tobolky denně.

Pacient však má být informován, že v případě nutnosti užití další dávky častěji než dvakrát týdně je třeba konzultace s lékařem a přehodnocení léčby. Je totiž možné, že se stav zhoršil.

Profylaxe bronchospasmu vyvolaného námahou nebo před nevyhnutelným kontaktem se známým alergenem:

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

Děti od 6 let:

Symptomatická léčba bronchiálního astmatu a jiných chronických obstrukčních pulmonálních onemocnění, která jsou reverzibilní:

Normální udržovací dávka je 1 inhalační tobolka dvakrát denně.

Profylaxe bronchospasmu vyvolaného námahou nebo před nevyhnutelným kontaktem se známým alergenem:

Obsah jedné inhalační tobolky se inhaluje 15 minut před očekávanou aktivitou nebo kontaktem s alergenem.

Přípravek nemá být užíván dětmi mladšími 6 let.

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

Je důležité, aby pacient věděl, že ze želatinové tobolky se mohou uvolňovat částičky, které se mohou při inhalaci dostat do úst nebo do krku. Toto nebezpečí minimalizujeme tím, že se tobolka perforuje pouze na jednom místě.

Tobolky mají zůstat v blistrovém obalu až do použití.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku, obecně na beta 2 agonisty nebo laktosu (která obsahuje malé množství mléčných proteinů) nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

- srdeční arytmie (zejména atrioventrikulární blok III. stupně)
- idiopatická subvalvulární aortální stenóza
- hypertrofická obstrukční kardiomyopatie
- tyreotoxikóza
- hypokalémie
- potvrzené nebo suspektní prodloužení QT intervalu. Formovent se nemá používat u pacientů s $QTc > 0,44s$ (viz bod 4.5. Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce).

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Formoterol se nemá užívat (a není dostatečný) jako první volba léčby astmatu.

Astmatici vyžadující terapii β_2 -agonisty s dlouhodobým účinkem se mají také podrobit optimální udržovací léčbě pomocí protizánětlivých kortikosteroidů. Pacienti musí být informováni o tom, že v užívání protizánětlivých kortikosteroidů musejí pokračovat i po zahájení léčby přípravkem Formovent, a to i v případě, že symptomy ustupují. Pokud ovšem symptomy přetrvávají, nebo pokud je nutné léčbu pomocí β_2 -agonistů zesílit, svědčí to o zhoršení výchozího onemocnění a je nutné udržovací terapii přehodnotit.

Přípravek Formovent se sice může předepisovat jako přídavná terapie, jestliže se inhalační kortikosteroidy neosvědčí jako adekvátní kontrola astmatických symptomů, nemá se však začít pacientům podávat během akutního závažného zhoršení astmatu, ani při signifikantním zhoršení či akutním zhoršení astmatu. Během léčby přípravkem Formovent se totiž mohou objevit závažné astmatické nežádoucí účinky a exacerbace. Jestliže se astmatické symptomy po zahájení léčby přípravkem Formovent nezlepšují nebo se dokonce zhoršují, mají sice pacienti v léčbě pokračovat, ale mají současně vyhledat lékařskou pomoc. Jakmile se pak astmatické symptomy dostanou pod kontrolu, může se uvažovat o postupném snižování dávky přípravku Formovent. Při postupném snižování dávek je důležité pacienty pravidelně sledovat. Máse užívat nejnižší účinná dávka.

Maximální denní dávkování se nesmí překračovat. Dlouhodobá bezpečnost pravidelného užívání dávek vyšších než 36 mikrogramů denně u dospělých s astmatem, 18 mikrogramů denně u dětí s astmatem a 18 mikrogramů denně u pacientů s chronickou obstrukční chorobou plic (COPD) se dosud neověřovala.

Zvýšená frekvence potřeby užívání farmak třeba několikrát týdně (tzn. profylaktického podávání např. kortikosteroidů a dlouhodobě působících β_2 -agonistů) za účelem předcházení konstriktce průdušek vyvolané námahou, i přes odpovídající udržovací léčbu, může být příznakem sub-optimální kontroly astmatu a vede k nutnosti přehodnotit terapii astmatu a posoudit její vhodnost.

Opatrnost je nezbytná při léčbě pacientů s feochromocytomem, těžkou hypertenzí, výdutí nebo s jinými závažnými kardiovaskulárními chorobami jako ischemická choroba srdeční nebo těžké srdeční selhání.

Přípravek Formovent může vyvolávat prodloužení QTc-intervalu. Při léčbě pacientů léčených léky působícími na QT_c interval je proto nutná opatrnost (viz bod 4.5).

Vzhledem k hyperglykemickým účinkům β_2 -agonistů se u diabetiků zpočátku doporučuje zvýšené monitorování krevní glukosy.

Léčba pomocí β_2 -agonistů může potenciálně vést k závažné hypokalémii. Zvláštní opatrnost se doporučuje při akutním těžkém astmatu, neboť riziko s tím spojené se může umocňovat hypoxií. Uvedený hypokalemický účinek se může násobit při souběžné léčbě deriváty xantinu, steroidy a diuretiky. V důsledku této skutečnosti je proto nutné monitorovat sérové hladiny draslíku.

Stejně jako při jakékoliv jiné inhalační terapii je nutno vzít v úvahu možnost paradoxního bronchospasmu. V případě jeho výskytu je nutné léčbu okamžitě ukončit a zahájit jinou alternativní terapii (viz bod 4.8).

Přípravek Formovent obsahuje monohydrát laktosy (necelých 500 mikrogramů na podanou dávku). Toto množství normálně u pacientů s intolerancí laktosy nepůsobí potíže. Pacienti se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí galaktosy, deficitem laktasy nebo se špatným vstřebáváním glukosy a galaktosy však tento lék nemají užívat.

Pediatrická populace

Děti ve věku do šesti let se přípravkem Formovent nemají léčit, neboť s ním u této věkové kategorie není dost zkušeností.

Inhalační prášek formoterolu se nemá terapeuticky používat v případě předčasného porodu nebo hrozícího potratu.

Stejně jako je tomu u jiných beta-2 agonistů může i formoterol brzdit porodní stahy, neboť vede k relaxaci hladkého svalstva dělohy.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

U přípravku Formovent se neprováděla žádná specifická interakční sledování.

Souběžné léčení jinými sympatomimetickými látkami jako jinými β_2 -agonisty nebo efedrinem může zesilovat nežádoucí účinky přípravku Formovent a vyžadovat titraci dávky.

Souběžné podávání s deriváty xantinu, steroidy nebo diuretiky typu thiazidů nebo kličkovými diuretiky může vést k zesílení vzácného hypokalemického nežádoucího účinku β_2 -agonistů. Hypokalémie může vést k většímu výskytu arytmií u pacientů léčených digitálovými glykosidy.

Existuje teoretické nebezpečí toho, že souběžná léčba jinými léky, o nichž se ví, že prodlužují QTc-interval, může formoterol vyvolávat farmakodynamické interakce a zvyšovat tak potenciální riziko ventrikulárních arytmií. Příkladem takových léčiv mohou být např. některá antihistaminika (např.

terfenadin, astemizol, mizolastin), některá antiarytmika (např. chinidin, disopyramid, prokainamid), erytromycin, fenothiaziny a tricyklická antidepresiva.

Při kombinaci formoterolu s kortikosteroidy je možný zvýšený hyperglykemický účinek.

Zvýšené nebezpečí arytmií existuje u pacientů vystavených souběžné anestézii pomocí halogenovaných uhlovodíků.

Bronchodilatační účinky formoterolu mohou být zvýšeny anticholinergními látkami, kortikosteroidy a xantinovými deriváty.

Beta-adrenergní blokátory mohou účinek přípravku Formovent oslabovat nebo tlumit. Proto se Formovent nemá společně s beta-adrenergními blokátory podávat (včetně očních kapek), pokud k takovému podávání neexistují opravdu pádné důvody.

Inhibitory monoaminoxidázy:

Účinky formoterolu a inhibitorů MAO se mohou vzájemně ovlivňovat. Proto formoterol nemá být pacientům užívajícím inhibitory MAO podáván ani současně, ani do 14 dnů po ukončení léčby těmito látkami.

4.6 Těhotenství a kojení

Těhotenství

O užívání formoterolu u těhotných žen nejsou k dispozici žádné adekvátní údaje. U zvířat vyvolával formoterol implantační ztráty i snížení časného postnatálního přežívání a porodní hmotnosti. Účinky se vyskytovaly při značně vyšší systémové expozici než při klinickém užívání přípravku Formovent. O užívání tohoto přípravku ke kontrole astmatu lze uvažovat ve všech fázích těhotenství, pokud očekávaný prospěch pro matku převáží nad možným rizikem pro plod. Potenciální riziko pro člověka není známo.

Kojení

Není známo, zda formoterol přechází do mateřského mléka. Malé množství formoterolu bylo zjištěno v mateřském mléce potkanů. O podávání přípravku Formovent kojícím ženám se tedy může uvažovat pouze v případě, že očekávaný prospěch pro matku převáží nad potenciálním rizikem pro kojené dítě.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Formovent nemá žádný vliv na schopnost řídit motorová vozidla a obsluhovat stroje.

V případě takových nežádoucích účinků jako třes a nervozita se může schopnost řídit motorová vozidla a obsluhovat stroje zhoršovat.

4.8 Nežádoucí účinky

Nejčastěji hlášené nežádoucí příhody terapie pomocí β 2-agonistů jako třes a palpitace jsou obvykle mírné a ustupují po několika dnech léčení.

Nežádoucí reakce spojené s podáváním formoterolu jsou uvedeny dále, a to podle tříd orgánových systémů a frekvence. Frekvence je definována následujícím způsobem: velmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), méně časté ($\geq 1/1\ 000$ a $< 1/100$), vzácné ($\geq 1/10\ 000$ a $< 1/1000$) a velmi vzácné ($< 1/10\ 000$), není známo (z dostupných údajů nelze určit).

Srdeční poruchy

Časté
Méně časté
Vzácné

Palpitace
Tachykardie
Srdeční arytmie, např. fibrilace síní,

		supraventrikulární tachykardie, extrasystoly.
	Velmi vzácné	Angína pectoris, prodloužení QTc intervalu
Gastrointestinální poruchy	Vzácné	Nevolnost, podráždění úst a hltanu
Poruchy imunitního systému	Vzácné	Reakce z přecitlivělosti, např. bronchospasmus, exantém, kopřivka, svědění, závažná hypotenze, angioedém
	Velmi vzácné	Periferní edém
Poruchy metabolismu a výživy	Vzácné	Hypokalémie
	Velmi vzácné	Hyperglykémie, hyperkalémie
Poruchy pohybového systému a pojivové tkáně	Méně časté	Svalové křeče, myalgie
Poruchy nervového systému	Časté	Bolest hlavy, třes
	Méně časté	Úzkost, nervozita, nespavost, závratě
	Vzácné	Poruchy chuti
Psychiatrické poruchy	Méně časté	Rozrušení, neklid, poruchy spánku
Cévní poruchy	Velmi vzácné	Výkyvy krevního tlaku
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	Méně časté	Zhoršení bronchospazmu

Jako u každé inhalační terapie se ve velmi vzácných případech může vyskytnout paradoxní bronchospasmus (viz bod 4.4).

Léčba pomocí β_2 -agonistů může vést ke zvýšení hladin krevního inzulínu, volných kyselin mastných, glycerolu a ketonových tělísek.

Pomocná látka laktóza obsahuje malá množství mléčných proteinů. Ty mohou vyvolávat alergické reakce.

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

O léčbě předávkování jsou k dispozici jen omezené klinické informace. Předávkování by vedlo pravděpodobně k účinkům, které jsou typické pro β_2 -agonisty, a sice: třes, bolesti hlavy, palpitace, tachykardie, hyperglykémie, hypokalémie, prodloužený QTc-interval, ventrikulární arytmie, somnolence, metabolická acidosa, hypotenze, nevolnost a zvracení. β_2 -agonisté mohou akutním snížením diastolického krevního tlaku nebo zrychlenou srdeční arytmií vyvolat ischemickou srdeční chorobu.

Léčba:

Podpůrná a symptomatická.

Ve vážných případech má být pacient hospitalizován.

Použití kardioselektivních beta-blokátorů může být uváženo pouze s mimořádnou opatrností, neboť beta-adrenergní blokátory mohou vyvolávat bronchospasmus. Je třeba monitorovat hladiny draslíku.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: látky k léčení obstrukčních nemocí dýchacích cest, adrenergika, inhalancia, selektivní agonisté beta-2- adrenoreceptorů

ATC kód: R 03AC13

Formoterol je silný selektivní agonista beta-2 adrenergních receptorů. U pacientů s reverzibilní obstrukcí dýchacích cest vykazuje formoterol bronchodilatační efekt. Účinek nastupuje rychle (do 1-3 minut) a je signifikantní ještě 12 hodin po inhalaci. Kardiovaskulární účinky jsou při terapeutických dávkách malé a objevují se pouze příležitostně.

Formoterol inhibuje uvolňování histaminu a leukotrienů v pasivně senzibilizovaných lidských plicích. V experimentech na zvířatech byly zjištěny některé protizánětlivé vlastnosti (jako inhibice edémů a akumulace buněk aktivních při zánětu).

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

Formoterol, podávaný inhalačně pomocí Aerolizeru v dávkách 12 a 24 µg dvakrát denně, vykazuje u pacientů se stabilní chronickou obstrukční plicní nemocí prokazatelně bronchodilatační účinek s rychlým nástupem, který přetrvává po dobu nejméně 12 hodin. Kromě toho léčba způsobuje subjektivní zlepšení kvality života, což bylo hodnoceno za použití respiračního dotazníku SGRQ (Saint George's Respiratory Questionnaire).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce:

Je pravděpodobné, že spolknuto a ze zažívacího traktu absorbováno je až 90 % podané dávky formoterolu. Tato skutečnost znamená, že farmakokinetické charakteristiky pro perorální formy lze ve velké míře aplikovat i na inhalační prášek.

Perorální dávky do 300 µg fumarátu formoterolu se z gastrointestinálního traktu vstřebávají rychle. Vrcholu plazmatických koncentrací nezměněné substance je dosaženo za půl až jednu hodinu po požití. Z perorální dávky 80 µg je absorbováno 65 % i více.

Farmakokinetika formoterolu ve sledovaném dávkovacím rozpětí (20 – 300 µg) je lineární. Opakované podávání dávek 40 – 160 µg/den nezpůsobuje signifikantní akumulaci látky.

Po inhalaci terapeutických dávek nebylo možné formoterol pomocí běžných analytických metod v plazmě detekovat. Výsledky analýz exkrece močí naznačují, že se inhalovaný formoterol absorbuje rychle. Maximální míry exkrece po podání 12 – 96 µg je dosaženo za 1-2 hodiny po inhalaci. Po podání vyšších než terapeutických dávek (jednotlivá dávka 120 µg) byl zjištěn vrchol plazmatické koncentrace (266 pikomol/l) za 5 minut po inhalaci. U pacientů s reverzibilní chronickou obstrukční plicní nemocí, kteří byli léčeni pomocí formoterolu v dávce 12 nebo 24 µg dvakrát denně po dobu 12 týdnů, kolísaly koncentrace za 10 minut, 2 hodiny a 6 hodin po inhalaci mezi 11,5 - 25,7 pikomol/l respektive mezi 23,3 - 50,3 pikomol/l.

Kumulativní exkrece formoterolu močí po podání inhalačního prášku (12 – 24 µg) a dvou různých aerosolových forem (12 – 96 µg) vykazuje takové zvýšení množství formoterolu dosaženého v cirkulaci, které odpovídá podané dávce.

Distribuce:

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

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

Biotransformace:

Formoterol je eliminován především glukuronidací. Nezanedbatelné množství látky je metabolizováno O-demetylací, po níž následuje glukuronidace.

Eliminace:

Eliminace formoterolu probíhá pravděpodobně v několika fázích; zjevný poločas závisí na rozpětí sledovaného časového intervalu. Při plazmatických koncentracích nebo koncentracích v krvi za 6, 8 nebo 12 hodin po perorálním podání byl eliminační poločas 2-3 hodiny. Poločas vylučování na základě rychlosti vylučování do moči mezi 3 – 16 hodinami po inhalaci byl 5 hodin.

Formoterol a jeho metabolity se z organismu vylučují kompletně s tím, že 2/3 (perorální dávky) jsou vylučovány močí a 1/3 stolicí. Po inhalaci se 6-9 % dávky vylučuje v nezměněné formě močí. Ledvinová clearance formoterolu z krve je 150 ml/min.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Mutagenita:

Mutagenita se ověřovala pomocí široké škály nejrůznějších pokusů. V žádném z in-vitro ani in-vivo testů nebyl prokázán genotoxický účinek.

Karcinogenita:

Dvouletá sledování na potkanech a myších neprokázala žádný karcinogenní potenciál.

U myších samců léčených velmi vysokými dávkami formoterolu byla zjištěna nepatrně vyšší pravděpodobnost výskytu benigních tumorů subkapsulárních buněk nadledvinek. Předpokládá se, že je to projev změn v rámci fyziologického procesu stárnutí.

Dvě studie na potkanech ověřující dvě odlišná dávkovací rozmezí prokázaly zvýšení počtu případů mesovariálních leiomyomů. Tyto nezhoubné novotvary jsou u potkanů typické při dlouhodobém podávání vysokých dávek beta-adrenegních léčivých přípravků. Podobně byl prokázán vysoký počet případů ovariálních cyst a benigních tumorů granulované tkáně či tekálních tumorů; je známo, že beta-agonisté působí na vaječníky potkanů, což je pravděpodobně specifické pro hlodavce. Po vysokých dávkách se vyskytovalo ještě několik dalších druhů tumorů, avšak jejich množství se pohybovalo v rozmezí, které bylo zjišťováno už při předchozích kontrolách populace, a v experimentech s nízkými dávkami se tyto tumory nevyskytovaly.

Při podávání nejnižší dávky zajišťující desetkrát vyšší systémový účinek, než se předpokládá u maximální doporučené dávky formoterolu, nedosahoval výskyt žádného tumoru statisticky významného stupně.

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

Reprodukční toxicita

Experimenty na zvířatech neprokázaly ani žádný teratogenní účinek. Po perorálním podání se formoterol vylučuje do mléka potkaních samic.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Monohydrát laktosy; tobolka obsahuje želatinu.

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se

6.3 Doba použitelnosti

2 roky

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte při teplotě do 25°C v původním obalu.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Blistrové balení PVC/PVDC

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.

Na trhu nemusí být k dispozici všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

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

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

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Italchimici SpA, Via Pontina 5 km 29 00071, Pomezia (Řím), Itálie

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO

14/130/05-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE / PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 4. 5. 2005

Datum posledního prodloužení registrace: 30. 4. 2009

10. DATUM REVIZE TEXTU

14. 2. 2018