

## SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

### 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Edoflo 400 mikrogramů/12 mikrogramů inhalace  
prášek k inhalaci

### 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna podaná dávka (dávka, která je uvolněna přes náústek) obsahuje: budesonidum 320 mikrogramů a formoteroli fumaras dihydricus 9 mikrogramů/inhalace.

Jedna odměřená dávka obsahuje: budesonidum 400 mikrogramů a formoteroli fumaras dihydricus 12 mikrogramů/inhalace.

Pomocná látka: monohydrát laktosy 491 mikrogramů v jedné dávce.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

### 3. LÉKOVÁ FORMA

Prášek k inhalaci.  
Bílý prášek.

### 4. KLINICKÉ ÚDAJE

#### 4.1 Terapeutické indikace

##### **Bronchiální astma**

Edoflo je indikován k pravidelné léčbě pacientů s bronchiálním astmatem, u kterých je vhodné použití kombinované léčby (inhalační kortikoid a dlouhodobě působící  $\beta_2$ -sympatomimetikum), tj.:

- pacienti, kteří nejsou adekvátně kontrolováni inhalačními kortikoidy a „podle potřeby“ podávanými krátkodobě působícími  $\beta_2$ -sympatomimetiky.
- nebo
- pacienti již dobře kontrolováni kombinací inhalačního kortikoidu a dlouhodobě působícího  $\beta_2$ -sympatomimetika.

##### Chronická obstrukční plicní nemoc (CHOPN)

Symptomatická léčba pacientů s těžkou chronickou obstrukční plicní nemocí ( $FEV_1 < 50$  % normální předpovědní hodnoty) a s anamnézou opakovaných exacerbací, u kterých přetrvávají významné klinické příznaky nemoci při pravidelné léčbě dlouhodobě působícími bronchodilatátory.

#### 4.2 Dávkování a způsob podání

Cesta podání: inhalační podání.

##### **Bronchiální astma**

Edoflo není určen pro zahajovací léčbu astma bronchiale. Dávkování složek přípravku Edoflo je nutné individualizovat s ohledem na závažnost onemocnění. Toto je nutné mít na paměti v době, kdy se léčba kombinovaným přípravkem zahajuje, ale i v době, kdy dochází k nastavení udržovací dávky. Pokud léčba pacienta vyžaduje dávkování, které je mimo doporučené dávkové rozmezí přípravku, je nutné předepsat vhodné dávky  $\beta_2$ -sympatomimetika a/nebo kortikoidu v jednotlivých inhalátorech.

*Doporučené dávkování:*

*Dospělí (od 18 let):* Jedna inhalace dvakrát denně. U některých pacientů může být vhodnější dávkování až maximálně 2 inhalace dvakrát denně.

*Adolescenti (12 až 17 let):* Jedna inhalace dvakrát denně.

Lékař by měl pacienta pravidelně sledovat tak, aby dávkování přípravku Edoflo bylo stále optimální. Dávka přípravku by měla být titrována na nejnižší dávku, při které je zachována účinná kontrola symptomů onemocnění. Pokud je astma kontrolováno i nejnižší doporučenou dávkou přípravku, lze v dalším kroku uvažovat o podávání samotného inhalačního steroidu.

V klinické praxi, pokud je dosaženo kontroly symptomů astmatu při dávkování dvakrát denně, je při titraci dávky na nejnižší účinnou dávku možno uvažovat i o podávání přípravku Edoflo jednou denně, pokud je předepisující lékař přesvědčen, že dlouhodobě působící bronchodilatans je žádoucí k udržení kontroly astmatu.

Zvýšená spotřeba krátkodobě působícího bronchodilatans ukazuje na zhoršení kontroly astmatu a měla by být doprovázena přehodnocením léčby.

*Děti (6 let a starší):* Pro děti od 6 do 11 let je dostupná nižší síla přípravku.

*Děti do 6 let:* Vzhledem k omezenému množství dat se nedoporučuje podávat Edoflo dětem do 6 let.

Přípravek Edoflo 400 mikrogramů/9 mikrogramů lze podávat pouze v režimu udržovací léčby. Pro režim udržovací a úlevové léčby jsou k dispozici nižší síly přípravku Edoflo, 100 mikrogramů/6 mikrogramů/inhalace a 200 mikrogramů/6 mikrogramů/inhalace.

### **Chronická obstrukční plicní nemoc**

*Doporučené dávkování:*

*Dospělí:* Jedna inhalace dvakrát denně

### **Všeobecné informace**

*Zvláštní skupiny pacientů:*

U starších pacientů není nutné upravovat doporučené dávkování. Nejsou dostupné klinické údaje o použití přípravku Edoflo u pacientů s hepatální a renální insuficiencí. Vzhledem k tomu, že jsou obě léčivé látky metabolizovány v játrech, lze očekávat zvýšenou orgánovou expozici u pacientů s těžkou cirhózou jater.

*Doporučení pro správné použití přípravku Edoflo:*

Inhlátor je aktivován nádechem, tj. léčivé látky se dostávají do plic spolu se vdechovaným vzduchem, jakmile se pacient nadechne přes náústek inhalátoru.

Poznámka:

Je důležité upozornit pacienta na nutnost:

- pečlivě se seznámit s obsahem příbalové informace, která je přibalována k inhalátoru Edoflo.
- nadechovat se přes náústek zhluboka a usilovně tak, aby se do plic dostala optimální dávka.
- vydechovat vždy mimo náústek.
- dobře dotáhnout ochranný uzávěr inhalátoru Edoflo po použití.
- vypláchnout si ústa vodou po každé inhalaci udržovací dávky, aby se minimalizovalo riziko vzniku sooru v oblasti nosohltanu.

Pacient nemusí vnímat inhalované léčivo z inhalátoru Edoflo, neboť množství inhalovaného prášku je velmi malé.

### **4.3 Kontraindikace**

Hypersenzitivita (alergie) na budesonid, formoterol a inhalovanou laktosu, která obsahuje malé množství mléčných proteinů.

#### 4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Při přerušování léčby se doporučuje vysazovat přípravek postupně a nikoliv náhle.

Pokud pacient pokládá léčbu za neúčinnou, nebo je nutné podávat vyšší než nejvyšší doporučené dávky přípravku Edoflo, je nutné, aby vyhledal ošetřujícího lékaře (viz bod 4.2). Náhlé nebo progredující zhoršování astmatu nebo chronické obstrukční plicní nemoci potenciálně ohrožuje život pacienta a je nutný neodkladný lékařský zásah. V této situaci je nutné uvažovat o zintenzívnění léčby kortikosteroidy, např. nasazením perorálních kortikosteroidů nebo antibiotické, léčby, pokud je přítomna infekce.

Pacienti by měli mít úlevový inhalátor vždy k dispozici.

Pacient by měl být poučen, aby užíval předepsanou udržovací dávku přípravku Edoflo i v období, kdy je bez příznaků základního onemocnění.

Jakmile je dosaženo kontroly symptomů astmatu, je na místě uvažovat o postupném snižování dávky přípravku Edoflo. Přitom je důležité pravidelně sledovat pacienta. Cílem je podávat nejmenší účinnou dávku přípravku Edoflo (viz bod 4.2).

Léčba přípravkem Edoflo by neměla být zahajována v průběhu exacerbace a při výrazném či akutním zhoršení astmatu.

Závažné s léčbou astmatu související nežádoucí účinky a exacerbace se mohou objevit v průběhu léčby přípravkem Edoflo. Pacienti by měli být poučeni, že je nutné pokračovat v léčbě a současně vyhledat lékařskou pomoc v případě, že se příznaky astmatu nedaří kontrolovat či se dokonce zhoršují po zahájení léčby přípravkem Edoflo.

Inhalační léčba obecně může někdy paradoxně vyvolat bronchospasmus s pískoty a dušností těsně po inhalaci. Pokud paradoxně dojde k projevům bronchospasmu, je třeba léčbu přípravkem Edoflo ihned ukončit, pacienta vyšetřit a pokud je to nezbytné, zahájit alternativní léčbu. Paradoxní bronchospasmus odpovídá na bronchodilatans s rychlým nástupem účinku a měl by být léčen okamžitě (viz bod 4.8).

Inhalační kortikoidy mohou mít systémové účinky, zvláště pokud jsou podávány ve vysokých dávkách po dlouhou dobu. Tyto účinky jsou daleko méně pravděpodobné při inhalačním podávání ve srovnání s perorálním podáním kortikoidů. Systémové účinky se mohou projevit Cushingovým syndromem, Cushingoidními znaky, potlačením činnosti kůry nadledvin, zpomalením růstu u dětí a adolescentů, snížením kostní denzity, kataraktou a glaukomem. Méně často se může objevit celá řada účinků na psychiku nebo chování zahrnujících psychomotorickou hyperaktivitu, poruchy spánku, úzkost, depresi nebo agresi (zvláště u dětí) (viz bod 4.8).

Doporučuje se, aby lékař pravidelně sledoval růst u dětí a adolescentů, kteří užívají dlouhodobě inhalační kortikoidy. Pokud dojde ke zpomalení růstu, léčba by měla být zhodnocena s cílem možného snížení dávky inhalačního kortikosteroidu na nejnižší dávku, na které je dosaženo efektivní kontroly astmatu, pokud je to možné. Vždy je třeba vážit mezi přínosem kortikoidní léčby ke kontrole astmatu a možným rizikem zpomalení růstu. V této situaci je vhodné konzultovat s pediatrem se specializací v oboru respiračních onemocnění.

Omezená data z dlouhodobých klinických hodnocení ukazují, že děti a adolescenti léčení inhalačním budesonidem dorůstají v dospělosti do své normální výšky. Na počátku léčby (obvykle v průběhu prvního roku léčby) je však patrné přechodné zpomalení růstu (asi o 1 cm).

Potenciální vliv na kostní denzitu by měl být brán v úvahu zvláště u pacientů s rizikovými faktory pro osteoporózu a současně léčených vysokými dávkami přípravku po delší období. Dlouhodobé studie s inhalačním budesonidem u dětí na průměrné denní dávce 400 mikrogramů (odměřená dávka) a

u dospělých na průměrné denní dávce 800 mikrogramů (odměřená dávka) neprokázaly významný vliv na kostní denzitu. Nejsou dostupné informace pro Edoflo ve vyšších dávkách.

Pokud existuje podezření, že funkce nadledvin je po předchozí léčbě systémovými kortikoidy snížena, je třeba těmto pacientům věnovat zvýšenou pozornost při převodu na Edoflo.

Přínosem inhalačního budesonidu by měla být minimální potřeba perorálních kortikoidů. Ovšem pacienti převádění z perorálních kortikoidů mohou mít sníženou rezervu kůry nadledvin, někdy přetrvávající značně dlouho. Obnovení stavu může trvat značně dlouho po ukončení léčby perorálními kortikoidy, a tedy pacienti závislí na perorálních steroidech mohou mít riziko snížené rezervy kůry nadledvin po značně dlouhou dobu. V takovém případě je třeba pravidelně kontrolovat funkci osy hypotalamus-hypofýza-nadledviny.

Dlouhodobá léčba vysokými dávkami inhalačních kortikoidů, zvláště dávkami vyššími než doporučenými, může vést ke klinicky významné supresi kůry nadledvin. V období zvýšeného stresu, jako je např. těžká infekce nebo elektivní chirurgický zákrok, je třeba uvažovat o přídatných dávkách systémových kortikoidů. Náhlé snížení dávky steroidů může vyvolat akutní adrenální krizi. Příznaky a projevy, které lze pozorovat v průběhu této krize jsou poněkud špatně vyjádřené, ale mohou zahrnovat anorexii, bolest břicha, ztrátu tělesné hmotnosti, únavu, bolest hlavy, nevolnost, zvracení, sníženou úroveň vědomí, křeče, hypotenzi a hypoglykémii.

Léčbu přídatnými systémovými steroidy nebo inhalovaným budesonidem je třeba ukončovat postupně a nikoliv náhle.

V průběhu převodu z perorální léčby na přípravek Edoflo je aktivita systémových steroidů obecně nižší, což se může projevit alergickými či artritickými příznaky, např. rinitidou, ekzémem a bolestí svalů a kloubů. V těchto případech je třeba zahájit specifickou léčbu. Obecně lze uvažovat o nedostatečném účinku kortikoidů v těch vzácných případech, kdy se objeví příznaky jako je únava, bolest hlavy, nevolnost a zvracení. V těchto případech je někdy nezbytné dočasně zvýšit dávku perorálních glukokortikoidů.

K minimalizaci rizika kandidové infekce nosohltanu se doporučuje vypláchnout ústa vodou po každé inhalaci udržovací dávky přípravku.

Je nutné vyloučit současnou léčbu itraconazolem, ritonavirem a jinými účinnými inhibitory CYP3A4 (viz bod 4.5). Pokud to není možné, je nutné maximálně prodloužit časový interval mezi podáním interagujících léčiv.

Edoflo je nutné podávat opatrně pacientům s thyreotoxikózou, feochromocytomem, diabetes mellitus, neléčenou hypokalémií, hypertrofickou obstruktivní kardiomyopatií, idiopatickou subvalvulární stenózou aorty, těžkou hypertenzí, aneurysmatem a jinými závažnými kardiovaskulárními poruchami, např. ischemickou chorobou srdeční, tachyarytmií nebo dekompenzovaným srdečním selháním.

Opatrně je třeba přistupovat k léčbě pacientů s prodlouženým intervalem QTc. Podávání formoterolu může vyvolat prodloužení intervalu QTc.

Potřebu podávat inhalační kortikoidy, resp. velikost podávané dávky, je nutné pečlivě uvážit u pacientů s aktivní či němou formou plicní tuberkulózy, plísníovými a virovými infekcemi respiračního traktu.

Při vysokém dávkování  $\beta_2$ -sympatomimetik se může vyvinout potenciálně závažná hypokalémie. Současná léčba  $\beta_2$ -sympatomimetiky s léky, které mohou vyvolat hypokalémii nebo potencovat hypokalemický efekt, např. s xantinovými deriváty, steroidy a diuretiky, může zvětšit možný hypokalemický účinek  $\beta_2$ -sympatomimetik. Zvláštní pozornost je třeba věnovat pacientům s nestabilním astmatem s variabilní spotřebou úlevové medikace, pacientům s akutním těžkým astmatickým záchvatem, neboť současná hypoxie může riziko hypokalémie zvýšit. Za těchto okolností se doporučuje monitorovat kalémii.

Podobně jako u jiných  $\beta_2$ -sympatomimetik je u diabetiků potřeba myslet na dodatečnou kontrolu glykémie.

Edoflo obsahuje monohydrát laktosy (< 1 mg/inhalace). Toto množství obvykle nevede k projevům nesnášenlivosti při intoleranci laktosy. Laktosa obsahuje malá množství mléčných proteinů, které mohou vyvolat alergickou reakci.

#### **4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce**

##### *Farmakokinetické interakce*

Účinné inhibitory CYP3A4 (např. ketokonazol, itraconazol, vorikonazol, posakonazol, klarithromycin, telithromycin, nefazodon a HIV proteázové inhibitory) pravděpodobně značně zvyšují plazmatické koncentrace budesonidu a souběžné podávání by mělo být vyloučeno. Pokud to není možné, měl by být časový interval mezi podáním inhibitoru a budesonidem co možná nejdelší (viz bod 4.4).

Účinný inhibitor CYP3A4 ketokonazol, 200 mg jednou denně, zvýšil plazmatické koncentrace souběžně podaného budesonidu (jednotlivá dávka 3 mg) v průměru 6násobně. Když byl ketokonazol podán 12 hodin po podání budesonidu, byla koncentrace zvýšena v průměru 3násobně, což ukazuje, že oddálení času podání může snížit zvýšené plazmatické koncentrace. Omezená data týkající se této interakce s vysokými dávkami inhalačního budesonidu ukazují, že může dojít ke značnému zvýšení plazmatických koncentrací (v průměru 4násobnému), pokud je itraconazol, 200 mg jednou denně, podán souběžně s inhalačním budesonidem (jednotlivá dávka 1000  $\mu$ g).

##### *Farmakodynamické interakce*

Betablokátory mohou částečně nebo úplně antagonistovat účinek formoterolu. Přípravek Edoflo by tedy neměl být podáván současně s betablokátory (včetně očních kapek), pokud k tomu nejsou vážné důvody.

Současná léčba chinidinem, disopyramidem, prokainamidem, fenothiaziny, antihistaminiky (terfenadin), inhibitory monoaminoxidázy a tricyklickými antidepresivy může prodlužovat interval QTc, a tak zvyšovat riziko komorových arytmií.

Levodopa, L-thyroxin, oxytocin a alkohol mohou mít negativní vliv na toleranci srdce k  $\beta_2$ -sympatomimetikům.

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

Existuje zvýšené riziko arytmií u pacientů, kterým je současně podávána anestezie halogenovanými uhlovodíky.

Současná léčba jinými beta-sympatomimetiky nebo anticholinergiky může mít potenciálně aditivní bronchodilatační účinek.

Hypokalémie může zvyšovat dispozici k arytmiím u pacientů, kteří jsou léčeni digitalisovými glykosidy.

U budesonidu a formoterolu nebyly pozorovány interakce s jinými léčivy používanými k léčbě astmatu.

#### **4.6 Těhotenství a kojení**

Klinické údaje o použití přípravku Edoflo nebo současném použití formoterolu a budesonidu v průběhu těhotenství nejsou k dispozici. Data získaná ze studie zaměřené na embryofetální vývoj u potkanů ukazují, že u fixní kombinace není žádný nový dodatečný účinek.

Neexistují odpovídající klinické údaje hodnotící podávání formoterolu v průběhu těhotenství. Ve studiích na zvířatech měl formoterol při velmi vysokých systémových koncentracích nežádoucí vliv na reprodukci (viz bod 5.3).

Údaje při podávání inhalačního budesonidu přibližně 2000 ženám v průběhu těhotenství nenaznačují zvýšení rizika teratogenity. Ve studiích na zvířatech vedlo podávání glukokortikoidů k vývoji malformací (viz bod 5.3). Při doporučeném dávkování je riziko u lidí nepravděpodobné.

Studie na zvířatech též prokázaly zvýšené riziko zpomalení intrauterinního růstu, kardiovaskulárních onemocnění v dospělosti, trvalých změn hustoty receptorů pro glukokortikoidy, životního cyklu neurotransmiterů a chování, pokud došlo k nadměrné expozici glukokortikoidům v průběhu prenatálního vývoje a to v dávkovém rozmezí nižším než dávky, které mají teratogenní účinky.

Edoflo lze podat v průběhu těhotenství pouze tehdy, pokud očekávaný přínos převáží potenciální rizika. Podávána by měla být nejnižší účinná dávka budesonidu potřebná k udržování adekvátní kontroly astmatu.

Budesonid je vylučován do mateřského mléka. V rozmezí terapeutických dávek se nepředpokládá, že by došlo k ovlivnění kojence. Není známo, zda formoterol přechází do mateřského mléka u lidí. V mateřském mléce laboratorních potkanů bylo zjištěno malé množství formoterolu. O podávání přípravku Edoflo kojícím ženám lze uvažovat pouze tehdy, když očekávaný přínos pro matku převáží nad jakýmkoliv možným rizikem pro kojence.

#### 4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Edoflo nemá vliv, nebo má zanedbatelný vliv, na schopnost řídit motorová vozidla a na schopnost obsluhovat stroje.

#### 4.8 Nežádoucí účinky

Edoflo obsahuje budesonid a formoterol. Lze tedy očekávat stejný typ a intenzitu nežádoucích účinků jako u odpovídajících monokomponentních přípravků. Výskyt nežádoucích účinků se nezvyšuje při podávání obou účinných látek ve fixní kombinaci. Nejčastější nežádoucí účinky mající vztah k obsaženým účinným látkám jsou předvídatelné farmakologické účinky  $\beta_2$ -sympatomimetik, jako je třes a palpitace. Tyto nežádoucí účinky jsou mírné ve své intenzitě a odeznívají v průběhu několika dnů léčby. V průběhu klinické studie s budesonidem u pacientů s CHOPN trvající 3 roky se objevily kožní podlitiny a pneumonie s frekvencí 10 % resp. 6 %, v placebové skupině s frekvencí 4 % resp. 3 % ( $p < 0,001$ , resp.  $p < 0,01$ ).

Nežádoucí účinky, které se mohou objevit při podávání budesonidu nebo formoterolu jsou uvedeny dále, seřazeny podle tříd orgánových systémů a frekvence. Frekvence jsou definovány následovně: velmi časté ( $\geq 1/10$ ), časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ), méně časté ( $\geq 1/1000$  až  $< 1/100$ ), vzácné ( $\geq 10\ 000$  až  $< 1/1000$ ) a velmi vzácné ( $< 1/10\ 000$ ).

Tabulka 1

Třídy orgánových systémů	Frekvence	Nežádoucí účinek
Infekce a infestace	Časté	Kandidové infekce nosohltanu.
Poruchy imunitního systému	Vzácné	Časné a pozdní reakce přecitlivělosti, např. exantém, kopřivka, svědění, dermatitida, angioedém a anafylaktická reakce.
Endokrinní poruchy	Velmi vzácné	Cushingův syndrom, suprese kůry nadledvin, zpomalení růstu, snížení kostní minerální denzity.
Poruchy metabolismu a výživy	Vzácné	Hypokalémie.
	Velmi vzácné	Hyperglykémie.

Psychiatrické poruchy	Méně časté	Agrese, psychomotorická hyperaktivita, úzkost, poruchy spánku.
	Velmi vzácné	Deprese, změny chování (zejména u dětí).
Poruchy nervového systému	Časté	Bolest hlavy, třes.
	Méně časté	Závratě.
	Velmi vzácné	Poruchy chuti.
Poruchy oka	Velmi vzácné	Katarakta a glaukom.
Srdeční poruchy	Časté	Palpitace.
	Méně časté	Tachykardie.
	Vzácné	Srdeční arytmie, např. síňové fibrilace, supraventrikulární tachykardie, extrasystoly.
	Velmi vzácné	Angina pectoris, prodloužení intervalu QTc.
Cévní poruchy	Velmi vzácné	Kolísání krevního tlaku.
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	Časté	Mírné podráždění v krku, kašel, chrapt.
	Vzácné	Bronchospasmus.
Gastrointestinální poruchy	Méně časté	Nevolnost.
Poruchy kůže a podkožní tkáně	Méně časté	Modřiny.
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně	Méně časté	Svalové křeče.

Kandidové infekce v nosohltanu jsou důsledkem depozice léčiva. Pokud si bude pacient vyplachovat ústa po každé inhalaci, dojde k minimalizaci rizika. Kandidové infekce nosohltanu obvykle dobře reagují na lokální protiplísňovou léčbu bez nutnosti přerušit léčbu inhalačními kortikoidy.

Podobně jako při jiné inhalační léčbě se může velmi vzácně objevit paradoxní bronchospasmus, který postihuje méně než 1 z 10 000 pacientů. Projevuje se okamžitým zesílením pískotů a dušností bezprostředně po inhalaci. Paradoxní bronchospasmus reaguje na podání rychle působících inhalačních bronchodilatans a měl by být léčen okamžitě. Léčba přípravkem Edoflo by měla být okamžitě přerušena, pacient by měl být vyšetřen a měla by být zahájena alternativní léčba, pokud je to nezbytné (viz bod 4.4).

Může se objevit systémový účinek kortikoidů, zvláště při podávání vysokých dávek po dlouhou dobu. Tyto nežádoucí účinky jsou daleko méně pravděpodobné než u perorálních kortikoidů. Možné systémové účinky zahrnují Cushingův syndrom, Cushingoidní projevy, supresi kůry nadledvin, zpomalení růstu u dětí a adolescentů, snížení minerální kostní denzity, kataraktu a glaukom. Může se objevit zvýšená citlivost k infekcím a snížená schopnost adaptace na stres. Tyto účinky jsou pravděpodobně závislé na dávce, době expozice, souběžné a dřívější expozici steroidům a individuální vnímavosti.

Léčba  $\beta_2$ -sympatomimetiky může vést ke zvýšení plazmatických koncentrací insulinu, volných mastných kyselin, glycerolu a ketonů.

#### 4.9 Předávkování

Předávkování formoterolem vede pravděpodobně k projevům typickým pro  $\beta_2$ -sympatomimetika: třes, bolest hlavy a palpitace. Může se též objevit tachykardie, hypokalémie, hyperglykémie, prodloužení intervalu QTc, arytmie, nauzea a zvracení. Indikována je podpůrná a symptomatická léčba. Dávka 90 mikrogramů formoterolu podaná v průběhu 3 hodin pacientům s akutní bronchokonstrikcí nevyvolala žádné nežádoucí účinky.

Akutní předávkování budesonidem, včetně vysokých dávek, nepředstavuje klinický problém. Při chronickém předávkování se mohou projevit systémové účinky glukokortikoidů, tj. hyperkorticismus a suprese kůry nadledvin.

Pokud je léčba přípravkem Edoflo vysazována kvůli předávkování formoterolem, je třeba učinit vhodná opatření k suplementaci kortikoidní složky přípravku.

## 5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

### 5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: adrenergika a jiná léčiva k léčbě bronchiální obstrukce.

ATC kód: R03AK07

#### *Mechanismus účinku a farmakodynamické účinky*

Edoflo obsahuje formoterol a budesonid, které mají různý mechanismus účinku a vykazují aditivní účinky, pokud jde o snížení četnosti exacerbací astmatu. Mechanismus účinku jednotlivých látek je diskutován níže.

#### *Budesonid*

Budesonid je glukokortikoid a pokud je podáván inhalační cestou má na dávce závislý protizánětlivý účinek v dýchacích cestách, který se projevuje snížením frekvence symptomů a exacerbací astmatu. Inhalovaný budesonid má méně závažných nežádoucích účinků ve srovnání se systémovým podáním kortikoidů. Přesný mechanismus protizánětlivého účinku glukokortikoidů není znám.

#### *Formoterol*

Formoterol je selektivní  $\beta_2$ -sympatomimetikum. Po inhalaci vyvolává rychlou a dlouhodobou relaxaci hladkého svalstva bronchů u pacientů s reverzibilní obstrukcí dýchacích cest. Bronchodilatační účinek je závislý na podané dávce, nastupuje 1-3 minuty po inhalaci. Přetrvává alespoň 12 hodin po podání jednotlivé dávky.

#### *Budesonid/formoterol*

##### **Bronchiální astma**

#### *Klinická účinnost budesonid/formoterol v udržovací léčbě*

V klinických studiích u dospělých bylo prokázáno, že přidání formoterolu k budesonidu zlepšuje kontrolu příznaků astmatu i hodnoty plicních funkcí a snižuje počet exacerbací. Ve dvou 12týdenních studiích byl účinek budesonid/formoterol stejný jako účinek prosté kombinace budesonid a formoterol a lepší než účinek samotného budesonidu. Ve všech studijních ramenech byla používána krátkodobě působící  $\beta_2$ -sympatomimetika dle potřeby. V průběhu sledování nedošlo ke snížení antiastmatického účinku.

Ve 12týdenní studii u 85 dětí ve věku 6-11 let byl podáván budesonid/formoterol v udržovací dávce (2 inhalace 80 mikrogramů/4,5 mikrogramu v jedné inhalaci dvakrát denně) a krátkodobě působící  $\beta_2$ -sympatomimetikum dle potřeby. Došlo ke zlepšení plicních funkcí a léčba byla dobře tolerována ve srovnání s odpovídající dávkou samotného budesonidu.

#### **CHOPN**

Ve dvou 12měsíčních klinických studiích byl hodnocen vliv na plicní funkce a frekvenci exacerbací (exacerbace byla definována jako potřeba podávat perorálně steroid a/nebo antibiotikum a/nebo hospitalace v důsledku exacerbace) u pacientů s těžkou chronickou obstrukční plicní nemocí. V době vstupu do studie byla střední hodnota FEV<sub>1</sub> na úrovni 36 % normální předpovědní hodnoty. Průměrný počet exacerbací za rok (jak je definováno výše) při podávání budesonid/formoterol byl ve srovnání se samotným formoterolem nebo placebem významně nižší (průměrná frekvence exacerbací 1,4 vs. 1,8-1,9 ve skupině placebo/formoterol). Průměrný počet dnů na perorální léčbě steroidy v průběhu 12 měsíců byl mírně nižší ve skupině budesonid/formoterol (7-8 dnů/paciento-rok vs. 11-12 dnů, resp. 9-12 dnů ve skupině placebo, resp. formoterol). Pokud jde o změny plicních funkcí, např. FEV<sub>1</sub>, nebyla léčba kombinací budesonid/formoterol lepší než léčba samotným formoterolem.

## 5.2 Farmakokinetické vlastnosti

### *Absorpce*

Fixní kombinace budesonid a formoterol a odpovídající monokomponentní produkty jsou bioekvivalentní, pokud jde o systémovou dostupnost budesonidu a formoterolu. Nehledě na tuto skutečnost byla po podání fixní kombinace pozorována poněkud vyšší suprese kortisolu ve srovnání s monokomponentními přípravky. Rozdíl není považován za klinicky významný z hlediska bezpečnosti přípravku.

Není důkaz o tom, že by docházelo k farmakokinetické interakci mezi budesonidem a formoterolem.

Farmakokinetické ukazatele účinných složek byly srovnatelné po podání budesonidu a formoterolu jako monoproducty a po podání fixní kombinace. U budesonidu ve fixní kombinaci byla zjištěna mírně vyšší hodnota plochy plazmatických koncentrací v závislosti na čase (AUC), rychlost absorpce a maximální plazmatická koncentrace. U formoterolu byla hodnota maximální plazmatické koncentrace podobná po podání ve fixní kombinaci. Inhalovaný budesonid se rychle absorbuje a maximální plazmatické koncentrace je dosaženo v průběhu 30 minut po inhalaci. Průměrná plicní depozice budesonidu po inhalaci z práškového inhalátoru byla ve studiích 32-44 % podané dávky. Biologická dostupnost je asi 49 % z podané dávky. U dětí ve věku 6-16 let je plicní depozice při podání stejné dávky ve stejném rozmezí jako u dospělých. Výsledné plazmatické koncentrace nebyly stanoveny.

Inhalovaný formoterol se rychle absorbuje a maximální plazmatické koncentrace je dosaženo v průběhu 10 minut po inhalaci. Průměrná plicní depozice formoterolu z práškového inhalátoru zjištěná v průběhu klinického hodnocení je 28-49 % podané dávky. Biologická dostupnost formoterolu je asi 61 % z podané dávky.

### *Distribuce a metabolismus*

Vazba na plazmatické bílkoviny je asi 50 % pro formoterol a 90 % pro budesonid. Distribuční objem je asi 4 l/kg pro formoterol a 3 l/kg pro budesonid. Formoterol je inaktivován konjugací (aktivní O-demetylovaný a deformylovaný metabolit vytvářejí farmakologicky neúčinné konjugáty). Budesonid podléhá extenzivní biotransformaci (asi 90 %) při prvním průchodu játry na metabolity s nízkou glukokortikoidní aktivitou. Glukokortikoidní aktivita hlavních metabolitů, 6 $\beta$ -hydroxybudesonidu a 16 $\alpha$ -hydroxyprednisolonu, je menší než 1 % aktivity budesonidu. Nic nenavádí tomu, že by mezi budesonidem a formoterolem docházelo k metabolické nebo jiné interakci.

### *Eliminace*

Převážná část podané dávky formoterolu je přeměňována v játrech a poté se eliminuje ledvinami. 8% až 13 % inhalované dávky formoterolu se vylučuje močí v nezměněné formě. Formoterol má vysokou hodnotu celkové clearance (asi 1,4 l/min) a terminální eliminační poločas průměrně 17 hodin.

Budesonid je vylučován ve formě metabolitů tvořených převážně enzymovým systémem CYP3A4. Metabolity budesonidu jsou vylučovány ledvinami jako takové nebo konjugované. V moči byla nalezena pouze nepatrná množství nezměněného budesonidu. Budesonid má vysokou hodnotu celkové clearance (asi 1,2 l/min) a biologický eliminační poločas po i.v. podání je v průměru 4 hodiny.

Není známa farmakokinetika formoterolu a budesonidu u dětí a pacientů s renální insuficiencí. U pacientů s hepatální insuficiencí může být zvýšena systémová expozice budesonidu i formoterolu.

## 5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Výsledky experimentálních toxikologických studií u zvířat ukazují, že toxicita budesonidu, formoterolu nebo obou látek v kombinaci je výsledkem jejich zesíleného farmakologického účinku.

Ve studiích na reprodukční toxicitu u zvířat bylo v experimentu po podání kortikoidů jako je budesonid prokázáno, že způsobují malformace (rozštěp patra a malformace skeletu). Výsledky těchto prací však nejsou pravděpodobně relevantní pro situaci u lidí v rozmezí doporučených dávek. Studie na reprodukční toxicitu u formoterolu odhalily poněkud sníženou plodnost u samic laboratorních potkanů při vysoké systémové expozici formoterolu, zvýšenou ztrátu březosti, sníženou schopnost přežívání v časném postnatálním stádiu a nižší porodní hmotnost při značně vyšší systémové expozici ve srovnání s klinickou praxí. Tyto experimentální výsledky však pravděpodobně nejsou relevantní k situaci u lidí.

## **6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE**

### **6.1 Seznam pomocných látek**

Monohydrát laktosy (obsahuje mléčné proteiny).

### **6.2 Inkompatibility**

Neuplatňuje se.

### **6.3 Doba použitelnosti**

2 roky

### **6.4 Zvláštní opatření pro uchování**

Uchovávejte při teplotě do 30 °C.

Inhalátor dobře uzavírejte, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí.

### **6.5 Druh obalu a velikost balení**

Edoflo je nádechem aktivovaný vícedávkový práškový inhalátor. Inhalátor je bílý s červenou otočnou rukojetí. Inhalátor je vyroben z různých plastů (PP, PC, HDPE, LDPE, LLDPE, PBT). V jednom sekundárním balení je 1, 2, 3, 10 nebo 18 inhalátor(ů) obsahující(ch) 60 dávek.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

### **6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním**

Žádné zvláštní požadavky.

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

## **7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

AstraZeneca AB, 151 85 Södertälje, Švédsko

## **8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO**

14/1014/10-C

## **9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE**

22.12.2010

## **10. DATUM REVIZE TEXTU**

1.11.2011

©AstraZeneca 2011

Registrovaná ochranná známka EDOFLO je majetkem AstraZeneca plc.