

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Вивер 100 микрограма/6 микрограма на впръскване разтвор под налягане за инхалация
Vivaire 100 micrograms/6 micrograms per actuation pressurised inhalation, solution

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка отмерена (отпускана от впръскване) доза съдържа:
100 микрограма беклометазон дипропионат (beclometasone dipropionate) и 6 микрограма
формотерол фумарат дихидрат (formoterol fumarate dihydrate). Това съответства на доставена
доза (доставена от пулверизатора) от 84,6 микрограма беклометазон дипропионат и 5,0
микрограма формотерол фумарат дихидрат.

Помощни вещества с известно действие

Това лекарство съдържа 6,9 mg алкохол (безводен етанол) на впръскване (номинална доза).

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Разтвор под налягане за инхалация.
Безцветен до жълтеникав разтвор

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Астма

Вивер е показан за редовно лечение на астма, когато е подходяща употребата на комбинирани
лекарствени продукти (инхалаторни кортикостероиди и бета₂-агонисти с продължително
действие) при:

- пациенти, които не постигат адекватен контрол на симптомите с инхалаторни
кортикостероиди или при нужда инхалаторни бързодействащи бета₂-агонисти; или
- пациенти, при които е постигат адекватен контрол на симптомите чрез комбинация от
инхалаторни кортикостероиди и бета₂-агонисти с продължително действие.

ХОББ

Симптоматично лечение на пациенти с тежка хронична обструктивна белодробна болест
(ХОББ) (FEV₁ < 50% от очаквания нормален) и анамнеза за многократни обостряния, които
имат изразени симптоми въпреки редовното лечение с дългодействащи бронходилататори.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

АСТМА

Вивер не е предназначен за начално контролиране на астма. Дозировката на активните
вещества на Вивер е индивидуална и трябва да се приспособи към тежестта на заболяването.

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВОВЕ	
Кратка характеристика на продукта Приложение 1	
Към Рег. №	20220290
Разрешение №	
BG/MA/MP -	63747 / 23-10-2023
Одобрение №	



1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Вивер 100 микрограма/6 микрограма на впръскване разтвор под налягане за инхалация
Vivaire 100 micrograms/6 micrograms per actuation pressurised inhalation, solution

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка отмерена (отпускана от впръскване) доза съдържа:
100 микрограма беклометазон дипропионат (beclometasone dipropionate) и 6 микрограма
формотерол фумарат дихидрат (formoterol fumarate dihydrate). Това съответства на доставена
доза (доставена от пулверизатора) от 84,6 микрограма беклометазон дипропионат и 5,0
микрограма формотерол фумарат дихидрат.

Помощни вещества с известно действие

Това лекарство съдържа 6,9 mg алкохол (безводен етанол) на впръскване (номинална доза).

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Разтвор под налягане за инхалация.
Безцветен до жълтеникав разтвор

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Астма

Вивер е показан за редовно лечение на астма, когато е подходяща употребата на комбинирани
лекарствени продукти (инхалаторни кортикостероиди и бета₂-агонисти с продължително
действие) при:

- пациенти, които не постигат адекватен контрол на симптомите с инхалаторни
кортикостероиди или при нужда инхалаторни бързодействащи бета₂-агонисти; или
- пациенти, при които е постигат адекватен контрол на симптомите чрез комбинация от
инхалаторни кортикостероиди и бета₂-агонисти с продължително действие.

ХОББ

Симптоматично лечение на пациенти с тежка хронична обструктивна белодробна болест
(ХОББ) (ФЕО₁ < 50% от очаквания нормален) и анамнеза за многократни обостряния, които
имат изразени симптоми въпреки редовното лечение с дългодействащи бронходилататори.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

АСТМА

Вивер не е предназначен за начално контролиране на астма. Дозировката на активните
вещества на Вивер е индивидуална и трябва да се приспособи към тежестта на заболяването.
Това трябва да се има предвид не само при започване на лечение с комбинирани продукти, но и
в случаите на коригиране на дозата. Ако отделният пациент има нужда от комбинация от дози,



различни от наличните в комбинирания инхалатор, трябва да се предпишат подходящите дози от бета₂-агонист и/или кортикостероид под формата на отделни инхалатори.

Беклометазон дипропионат във Вивер се характеризира с изключително фино разпределение на размера на частиците, което се проявява като по-силно изразен ефект, отколкото формулите на беклометазон дипропионат с не толкова фино разпределение на размера на частиците (100 микрограма беклометазон дипропионат с изключително фино разпределение на частиците във Вивер са еквивалентни на 250 микрограма беклометазон дипропионат с не толкова фино разпределение на частиците). Ето защо общата дневна доза беклометазон дипропионат, съдържаща се във Вивер, трябва да бъде по-ниска от общата дневна доза беклометазон дипропионат в лекарствени форми с не толкова фино разпределение на частиците.

Това трябва да се има предвид, когато пациентът преминава от прием на лекарствени форми с не толкова фино разпределение на частиците към Вивер; дозата беклометазон дипропионат трябва да бъде по-ниска и съобразена с индивидуалните потребности на пациента.

Съществуват два подхода за лечение:

- A. Поддържащо лечение:** Вивер се приема като редовно поддържащо лечение за астма в комбинация с отделен бързодействащ бронходилататор, който се прилага при нужда.
- B. Поддържащо и облекчаващо лечение:** Вивер се приема като редовно поддържащо лечение и лечение при нужда при поява на астматични симптоми.

A. Поддържащо лечение:

Пациентите трябва да бъдат съветвани да носят своя бързодействащ бронходилататор по всяко време за употреба при нужда от спешно лечение.

Препоръчителна доза за възрастни на възраст 18 години и повече:

Една или две инхалации два пъти дневно.

Максималната дневна доза е 4 инхалации.

B. Поддържащо и облекчаващо лечение:

Пациентите да приемат дневната поддържаща доза Вивер и в допълнение да приемат Вивер при нужда при поява на астматични симптоми. Пациентите трябва да бъдат съветвани да носят Вивер със себе си по всяко време за употреба при нужда от спешно лечение.

Употребата на Вивер като поддържащо и облекчаващо лечение трябва да се има предвид особено при пациенти с:

- не напълно контролирана астма и при нужда от облекчаваща терапия;
- данни за обостряне на астмата в миналото, изискващи медицинска интервенция.

При пациенти, които употребяват често високи дози Вивер като спешно лечение, е необходим стриктен мониторинг за дозозависими нежелани реакции.

Препоръчителна доза за възрастни на възраст 18 години и повече:

Препоръчваната поддържаща доза е 1 инхалация два пъти дневно (по една инхалация сутрин и вечер).

Пациентите трябва да приемат по 1 допълнителна инхалация при нужда при поява на астматични симптоми. Ако симптомите не отшумяват няколко минути след приема, трябва да се приеме допълнителна инхалация.

Максималната дневна доза е 8 инхалации.



На пациентите, нуждаещи се от често приложение на инхалации в спешни случаи, трябва да бъде препоръчано настойчиво да потърсят медицинска консултация. При тези пациенти е необходима преоценка на състоянието на астмата и тяхното поддържащо лечение.

Препоръчителна доза за деца и юноши на възраст под 18 години:

Безопасността и ефикасността на Вивер не са установени при деца и юноши под 18-годишна възраст. Наличните данни за беклометазон дипропионат и формотерол във фиксираната комбинация при деца на възраст между 5 и 11 години и юноши на възраст между 12 и 17 години са описани в точки 4.8, 5.1 и 5.2, но препоръки за дозирането не могат да бъдат дадени.

Редовно трябва да се прави преоценка на състоянието на пациентите от лекар, така че дозирането на Вивер да остане оптимално и да се променя само по лекарско предписание. Дозата трябва да бъде титрирана до най-ниската доза, при която се поддържа ефективен контрол на симптомите. Когато е постигнат контрол на симптомите при най-ниската препоръчителна доза, следващата стъпка би могла да включва тест само с инхалаторен кортикостероид.

Пациентите трябва да бъдат посъветвани да приемат Вивер всеки ден, дори когато нямат симптоми.

ХОББ

Препоръчителна доза за възрастни на възраст 18 години и повече:

Две инхалации два пъти дневно.

Специални групи пациенти:

Не се налага коригиране на дозата при пациенти в старческа възраст. Няма налични данни за употребата на беклометазон дипропионат и формотерол във фиксираната комбинация при пациенти с чернодробно или бъбречно увреждане (вижте точка 5.2).

Начин на приложение

За инхалаторно приложение.

За да се гарантира правилното приложение на лекарствения продукт, на пациента трябва да бъде показано как правилно да използва инхалатора от лекар или друг медицински специалист. Правилното приложение на многодозовия инхалатор е от съществено значение за успешното лечение. Пациентът трябва да бъде посъветван да прочете внимателно листовката и да следва инструкциите за употреба, дадени в нея.

Инхалаторът Вивер се предлага с брояч на дозите, разположен на гърба на инхалатора, който показва броя на оставащите дози. За опаковката със 120 дози броячът отчита намаляване на броя на дозите след всяко впръскване, осъществено от пациента, но прозорчето на брояча показва броя на оставащите в инхалатора впръсквания на интервал от 20 (например 120, 100, 80 и т.н.). Пациентите трябва да бъдат посъветвани да не изпускат инхалатора, тъй като това може да доведе до отброяване на доза.

Тестване на инхалатора

Преди прилагане на инхалатора за първи път пациентът трябва да извърши трикратно впръскване във въздуха, а ако инхалаторът не е бил използван 14 или повече дни, е необходимо да се извърши еднократно впръскване във въздуха, за да се потвърди, че инхалаторът работи както трябва. След тестване на инхалатора за първи път броячът трябва да показва 120.



При възможност пациентът трябва да бъде изправен или седнал с изправен гръб, когато прилага инхалатора.

Употреба на инхалатора:

1. Пациентите трябва да свалят предпазната капачка от мундшука и да проверят дали е чист, непокрит с прах, замърсявания или чужди тела.
2. Пациентите трябва да издишат колкото е възможно по-дълбоко и по-бавно.
3. Пациентите трябва да задържат контейнера под налягане в изправено положение, да поставят мундшука в устата си и плътно да го обхванат с устни, без да захапват мундшука.
4. В същото време пациентите трябва да вдишат бавно и дълбоко през устата. Докато вдишват, трябва да натиснат инхалатора отгоре, за да се възпроизведе впръскване.
5. Пациентите трябва да задържат вдишването колкото е възможно по-дълго, а след това да извадят инхалатора от устата си и да издишат бавно. Пациентите не трябва да издишват в инхалатора.

За да направят още едно впръскване, пациентите трябва да задържат инхалатора в изправено положение за около половин минута и да повторят стъпки от 2 до 5.

ВАЖНО: пациентите не трябва да изпълняват стъпки от 2 до 5 твърде бързо.

След употреба пациентите трябва да поставят предпазната капачка и да проверят брояча.

Пациентите трябва да бъдат съветвани да вземат нов инхалатор, когато броячът показва числото „20“. Те трябва да спрат използването на инхалатора, когато броячът показва „0“, тъй като останалата в устройството доза за впръскване може да не е достатъчна.

Ако след инхалацията част от лекарството излиза като дим през горната част на инхалатора или отстрани на устата, е необходимо да се повтори процедурата от стъпка 2.

За пациенти със слаби ръце може да е по-лесно да държат инхалатора с две ръце. За тази цел трябва да поставят двата показалеца върху горната част на контейнера под налягане на инхалатора, а двата палеца – в основата на инхалатора.

Пациентите трябва да изплакват устата си, да правят гаргара с вода, или да измиват зъбите си след използване на инхалатора (вижте точка 4.4).

Почистване

Пациентите трябва да бъдат посъветвани да прочетат внимателно инструкциите за почистване на инхалатора в листовката с информация за пациента. За редовно почистване на инхалатора пациентите трябва да свалят капачката от мундшука и да почистят вътрешната и външната част на мундшука със суха кърпа. Контейнерът под налягане не трябва да се изважда от пулверизатора и не трябва да се използват вода или други течности за почистване на мундшука.

Пациентите, които изпитват затруднения със синхронизацията на впръскването от инхалатора и вдишването, могат да използват спейсър устройството Aerochamber Plus. Пациентите трябва да бъдат инструктирани от своя лекар, фармацевт или медицинска сестра относно правилната употреба и поддръжка на техния инхалатор и спейсър. Необходимо е здравните специалисти да проверят техниката за приложение на лекарството от пациента, за да се осигури оптимално освобождаване в белите дробове. Техниката на използване на Aerochamber Plus от пациента включва продължително бавно и дълбоко вдишване през спейсъра, без каквото и да е забавяне между впръскването и вдишването.



4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активните вещества или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Вивер трябва да се прилага с внимание (което може да включва и проследяване) при пациенти със сърдечна аритмия, особено при трета степен атриовентрикуларен блок, тахиаритмии (ускорен и/или неправилен пулс), идиопатична субвалвуларна аортна стеноза, хипертрофична обструктивна кардиомиопатия, тежка сърдечна недостатъчност, особено остър инфаркт на миокарда, исхемична болест на сърцето, конгестивна сърдечна недостатъчност, оклузивна сърдечна болест, особено атеросклероза, артериална хипертония и аневризма.

Необходимо е внимание при лечение на пациентите с известно или подозирано удължаване на QTc-интервала, вродено или лекарство-индуцирано ($QTc > 0,44 \text{ sec}$). Само по себе си, формотерол може да предизвика удължаване на QTc-интервала.

Необходимо е Вивер да се прилага с внимание при пациенти с тиреотоксикоза, захарен диабет, феохромоцитом и нелекувана хипокалиемия.

При лечение с бета₂-агонисти може да възникне потенциално сериозна хипокалиемия. Препоръчва се особено внимание при пациентите с тежка астма, тъй като този ефект може да се усили от хипоксията. Хипокалиемията може също да се усили от съпътстващо лечение с други лекарства, които я индуцират, като ксантинови производни, стероиди и диуретици (вижте точка 4.5). Особено внимание се препоръчва при нестабилна астма, когато по спешност може да се прилагат различни бронходилататори. В такива случаи се препоръчва да се проследяват серумните нива на калия.

Инхалирането на формотерол може да доведе до повишаване на нивото на глюкоза в кръвта. Препоръчва се често изследване на нивата на кръвната захар при пациенти с диабет.

Ако се планира анестезия с халогенирани анестетици, Вивер не трябва да се прилага най-малко 12 часа преди операцията, тъй като съществува риск от сърдечни аритмии.

Вивер трябва да се прилага с внимание при пациенти с активна или латентна белодробна туберкулоза, гъбична или вирусна инфекция на дихателните пътища. Препоръчва се лечението със Вивер да не се спира внезапно.

Ако пациентите считат лечението за неефективно, трябва да се консултират с лекар. По-честото приложение на бронходилататори е признак за влошаване на състоянието и налага преоценка на терапията за контрол на астмата. Внезапното и прогресивно влошаване на контрола на астмата или ХОББ е потенциално животозастрашаващо и пациентът трябва да проведе спешен медицински преглед. Трябва да се обмисли необходимостта от засилено лечение с инхалаторни или перорални кортикостероиди, или антибиотично лечение при подозирана инфекция.

Пациентите не трябва да започват лечение с Вивер при обостряне, значително влошаване или остро влошаваща се астма. Сериозни, свързани с астмата нежелани реакции и обостряния могат да настъпят по време на лечение с Вивер. Пациентите трябва да бъдат посъветвани да продължат лечението, но да потърсят съвет от лекар, ако астматичните симптоми останат неконтролирани или се влошават след започване на лечение с Вивер.

Както и при други видове инхалаторно лечение, може да се наблюдава парадоксален бронхоспазм със засилване на хриповете и задуха непосредствено след инхалацията. В този случай трябва да се приложат незабавно бързодействащи инхалаторни бронходилататори. Приемът на Вивер трябва да се преустанови, лечението да се преразгледа и при необходимост да се започне алтернативна терапия.



Вивер не трябва да се прилага за начално лечение на астмата.

За лечение на остри астматични пристъпи пациентите трябва да бъдат посъветвани по всяко време да носят със себе си бързодействащ бронходилататор или Вивер (за пациенти, които употребяват Вивер като поддържащо и облекчаващо лечение) или отделен бързодействащ бронходилататор (за пациентите, използващи Вивер само като поддържащо лечение).

Трябва да се напомня на пациентите да приемат дневната доза Вивер, както е предписана, дори и при липса на симптоматика. Облекчаващите инхалации с Вивер трябва да бъдат приемани в отговор на поява на астматични симптоми, но те не са предвидени за редовна профилактична употреба, напр. преди физическо натоварване. За тези случаи може да се предвиди употреба на отделен бързодействащ бронходилататор.

Щом се установи контрол върху симптомите на астмата, може да се обмисли постепенно намаляване на дозата Вивер. Редовните прегледи на пациентите са от голямо значение при намаляване на дозата. Трябва да се използва най-ниската ефективна доза Вивер (вижте точка 4.2).

При продължителна употреба на инхалаторни кортикостероиди във високи дози могат да възникнат системни ефекти. Много по-малко вероятно е тези ефекти да се появят при инхалаторно, отколкото при перорално приложение на кортикостероидите. Възможните системни ефекти включват: синдром на Кушинг, Кушингоподобни прояви, потискане на надбъбречната функция, намаление на минералната костна плътност, забавяне в растежа при деца и юноши, катаракта и глаукома и по-рядко – физиологични и поведенчески ефекти, които включват психомоторна хиперактивност, нарушения в съня, безпокойство, депресия или агресивност (особено при деца).

Препоръчва се пациентът да се подлага на редовни прегледи и дозата на инхалаторния кортикостероид да се понижи до най-ниската доза, при която се поддържа ефективен контрол на астмата.

Фармакокинетичните изследвания при еднократно дозиране (вижте точка 5.2) показват, че употребата на беклометазон дипропионат и формотерол във фиксираната комбинация със спейсър устройството Aerochamber Plus не повишава общата системна експозиция на формотерол, понижава системната експозиция на беклометазон-17-монопропионат, като се наблюдава повишение за непроменения беклометазон дипропионат, който достига системното кръвообращение от белите дробове. Независимо от това, тъй като не се наблюдават промени в тоталната системна експозиция на беклометазон дипропионат и неговия активен метаболит, няма повишен риск от системни ефекти при използването на Вивер със спейсър устройството Aerochamber Plus.

Продължително лечение на пациентите с високи дози инхалаторни кортикостероиди може да доведе до потискане на надбъбречната функция и остри надбъбречни кризи. На особено висок риск са изложени деца на възраст под 16 години, приемащи/инхалиращи по-високи от препоръчаните дози беклометазон дипропионат. Ситуации, които потенциално могат да отключат остра надбъбречна недостатъчност, включват травма, хирургична интервенция, инфекция или всяко бързо понижаване на дозата. Симптоматиката обикновено е неясна и може да включва анорексия, коремна болка, загуба на тегло, изморяване, главоболие, гадене, повръщане, хипотония, намалено ниво на съзнание, хипогликемия и припадъци. При стрес или хирургична интервенция трябва да се обмисли допълнително системно кортикостероидно лечение.

Ако поради някаква причина се подозира увреждане на надбъбречната функция от предшестваща терапия със системни кортикостероиди, трябва да се внимава при преминване към лечение с Вивер.



При пациенти, които преминават от перорални към инхалаторни кортикостероиди, съществува риск от намален надбъбречен резерв за значителен период от време. За пациентите, при които се е наложило спешно лечение с високи дози кортикостероиди или продължително лечение с високи дози инхалаторен кортикостероид, може също да има риск от потискане на надбъбречната функция. Възможността за тези увреждания трябва винаги да се има предвид при спешни и планови интервенции, които е вероятно да причинят стрес, като трябва да се обмисли подобаващо системно кортикостероидно лечение. Степента на надбъбречното увреждане може да изисква консултация от специалист, преди да се предприемат планови процедури.

Пневмония при пациенти с ХОББ

Наблюдава се повишена честота на пневмония, включително пневмония, налагаща хоспитализация, при пациенти с ХОББ, които приемат инхалаторни кортикостероиди. Има известни доказателства за повишен риск от пневмония при повишаване на стероидната доза, но това не се демонстрира убедително в рамките на всички проучвания. Няма убедително клинично доказателство за разлики между инхалаторните кортикостероидни продукти в рамките на класа относно големината на риска от пневмония. Лекарите трябва да следят за възможно развитие на пневмония при пациенти с ХОББ, тъй като клиничната картина на тези инфекции се припокрива със симптомите на обостряния на ХОББ. Рисковите фактори за пневмония при пациенти с ХОББ включват настоящо тютюнопушене, по-напреднала възраст, нисък индекс на телесна маса (BMI) и тежка ХОББ.

Пациентите трябва да бъдат инструктирани да изплакват устата си обилно с вода, да направят гаргара или да мият зъбите след всяка инхалация на предписаната доза, за да се сведе до минимум рискът от орофарингеална кандидозна инфекция.

Вивер съдържа 7 mg алкохол (етанол) на едно впръскване (58,14 mg). Количеството в доза лекарствен продукт от 58,14 mg е еквивалентно на по-малко от 174 mg (0,22 ml) бира или 58 mg (0,07 ml) вино. Това малко количество алкохол в лекарствения продукт не оказва значителен ефект.

Зрителни нарушения

При системно и локално приложение на кортикостероиди може да се докладват зрителни нарушения. Ако у пациента възникнат симптоми като замъглено зрение или други зрителни нарушения, трябва да се обмисли насочване на пациента към офталмолог за оценка на възможните причини, които могат да включват катаракт, глаукома или редки заболявания като централна серозна хориоретинопатия (CSCR), които са съобщавани след употреба на системни и локални кортикостероиди.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Фармакокинетични взаимодействия

Беклометазон дипропионат претърпява много бърз метаболизъм чрез естеразни ензими. В сравнение с някои други кортикостероиди, беклометазон е по-слабо зависим от метаболизма чрез CYP3A, затова принципно лекарствени взаимодействия са малко вероятни; независимо от това, не може да бъде изключена възможността от системни ефекти при едновременна употреба с мощни инхибитори на CYP3A (например ритонавир, кобицистат) и следователно при използването на такива средства се препоръчва подходящ мониторинг.

Фармакодинамични взаимодействия

Пациентите с астма трябва да избягват употребата на бета-блокери (вкл. капки за очи). При употреба на бета-блокери по наложителни причини ефектът на формотерол ще бъде понижен или потиснат.



От друга страна, едновременната употреба с други бета-адренергични лекарствени продукти може да има потенциално адитивен ефект. Поради това се налага внимание при предписването на теофилин или други бета-адренергични лекарства едновременно с приема на с формотерол.

Съпътстващото лечение с хинидин, дизопирамид, прокаинамид, фенотиазини, антихистаминови лекарства, инхибитори на моноаминооксидазата и трициклически антидепресанти могат да удължат QTc-интервала и да повишат риска от вентрикуларни аритмии.

Освен това L-дopa, L-тироксин, окситоцин и алкохол могат да променят сърдечния толеранс към β_2 -симпатомиметици.

Едновременното лечение с инхибитори на моноаминооксидазата, включително с продукти с подобни свойства като фуразолидон и прокарбазин, може да предизвика хипертензивни реакции.

Съществува повишен риск от аритмии при пациенти, подложени едновременно с приема на анестезия с халогенирани хидрокарбонови анестетици.

Съпътстващото лечение с ксантинови производни, стероиди или диуретици може да потенцира възможни хипокалиемични ефекти на бета₂-агонистите (вижте т. 4.4.). Хипокалиемията може да засили предразположението към аритмии при пациенти, които са на лечение с дигиталисови гликозиди.

Вивер съдържа малко количество етанол. Има теоретична възможност за взаимодействие при особено чувствителни пациенти, приемащи дисулфирам или метронидазол.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Липсва опит или данни за безопасност на пропелента HFA-134a при бременност или кърмене при хора. Проучванията за ефекта на HFA-134a върху репродуктивната функция и ембриофеталното развитие при животни не са показали значими нежелани ефекти.

Фертилитет

Липсва данни при хора. При проучвания с плъхове наличието на беклометазон дипропионат във високи дози в комбинацията е свързано с намален фертилитет и ембриотоксичност при женските животни (вижте т. 5.3).

Бременност

Няма значими клинични данни за употребата на Вивер при бременни жени. Проучвания върху животни на комбинацията беклометазон дипропионат и формотерол показват данни за токсичност върху репродуктивността след системно приложение на високи дози (вж. точка 5.3). Поради токолитичните свойства на бета₂-симпатомиметиците трябва да се обръща особено внимание в периода на раждане. Употребата на формотерол не трябва да се препоръчва при бременност, особено в последния период, както и по време на раждане, ако има други (по-безопасни) установени алтернативи.

Вивер трябва да се прилага по време на бременност само ако очакваната полза надвишава потенциалните рискове.

Кърмене



Няма значими клинични данни за употребата на Вивер по време на кърмене при хора.

Въпреки че няма данни от проучвания при животни, може да се приеме, че подобно на други кортикостероиди, беклометазон дипропионат се екскретира в майчиното мляко.

Не е установено дали формотерол преминава в майчиното мляко при хора, но има данни, че той се екскретира в млякото при животни.

Вивер трябва да се прилага при кърмещи жени само ако очакваната полза надвишава потенциалните рискове.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Малко вероятно е Вивер да повлиява способността за шофиране и работа с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Тъй като Вивер съдържа беклометазон дипропионат и формотерол фумарат дихидрат, могат да се очакват нежелани реакции според типа и тежестта на нежеланите реакции, свързани с всяко едно от веществата в комбинацията. Няма данни за повишена честота на нежеланите реакции след едновременното приложение на двете вещества.

Нежеланите реакции, които са свързани с беклометазон дипропионат и формотерол, приложени като фиксирана комбинация и като самостоятелни активни вещества, са представени в таблицата по-долу, разделени по системно-органен клас.

По честота се определят като: много чести ($\geq 1/10$); чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$); нечести ($\geq 1/1\,000$ до $< 1/100$); редки ($\geq 1/10\,000$ до $< 1/1\,000$); много редки ($\leq 1/10\,000$) и с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

Данните за честотата на нежеланите реакции са получени от клинични проучвания върху пациенти с астма и ХОББ.



Системно-органен клас	Нежелана реакция	Честота
Инфекции и инфестации	Фарингит, орална кандидоза, пневмония* (при пациенти с ХОББ)	Чести
	Грип, гъбични инфекции в устната кухина, орофарингеални и езофагеални кандидози, вулвовагинална кандидоза, гастроентерит, синусит, ринит	Нечести
Нарушения на кръвта и лимфната система	Гранулоцитопения	Нечести
	Тромбоцитопения	Много редки
Нарушения на имунната система	Алергичен дерматит	Нечести
	Реакции на свръхчувствителност, включително еритем, оток на устните, лицето, очите и фарингеален оток	Много редки
Нарушения на ендокринната система	Потискане на надбъбречната функция	Много редки
Нарушения на метаболизма и храненето	Хипокалиемия, хипергликемия	Нечести
Психични нарушения	Безпокойство	Нечести
	Психомоторна хиперактивност, нарушения на съня, тревожност, депресия, агресивност, поведенчески промени (особено при деца)	С неизвестна честота
Нарушения на нервната система	Главоболие	Чести
	Тремор, световъртеж	Нечести
Зрителни нарушения	Глаукома, катаракта	Много редки
	Замъглено зрение (вижте също т.4.4);	С неизвестна честота
Нарушения на ухото и лабиринта	Отосалпингит	Нечести
Сърдечни нарушения	Палпитации, удължен QT интервал на електрокардиограмата, промени в електрокардиограмата, тахикардия, тахиаритмия, предсърдно мъждене*	Нечести
	Вентрикулни екстрасистоли, ангина пекторис	Редки
Съдови нарушения	Хиперемия, зачервяване	Нечести
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	Дисфония	Чести
	Кашлица, продуктивна кашлица, възпаление на гърлото, астматични пристъпи	Нечести
	Парадоксален бронхоспазм	Редки
	Диспнея, обостряне на астмата	Много редки
Стомашно-чревни нарушения	Диария, сухота в устата, диспепсия, дисфагия, парещо усещане по устните, гадене, дисгезия	Нечести
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Сърбеж, обрив, хиперхидроза, уртикария	Нечести
	Ангиедем	Редки
Нарушения на мускулно-скелетната	Мускулни спазми, миалгия	Нечести
	Забавяне в растежа при деца и юноши	Много редки



система и соединителната тъкан		
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища	Нефрит	Редки
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Периферен оток	Много редки
Изследвания	Повишение на: С-реактивния протеин, броя на тромбоцитите, свободните мастни киселини, кръвния инсулин, кетонните тела в кръвта; понижение на нивата на кортизол в кръвта*	Нечести
	Повишено кръвно налягане, понижено кръвно налягане	Редки
	Намалена костна плътност	Много редки

*Един свързан случай на лека пневмония е докладван от пациент, лекуван с беклометазон дипропионат и формотерол във фиксираната комбинация в пилотно клинично проучване на пациенти с ХОББ. Други нежелани реакции, наблюдавани за беклометазон дипропионат и формотерол във фиксираната комбинация при клинични проучвания на пациенти с ХОББ са: понижение на нивата на кръвния кортизол и предсърдно мъждене.

Както при всяка инхалаторна терапия, в много редки случаи може да възникне парадоксален бронхоспазм (вижте точка 4.4).

Характерни нежелани реакции, свързани с приложението на формотерол, са:

хипокалиемия, главоболие, тремор, палпитации, кашлица, мускулни спазми и удължен QT интервал.

Характерни нежелани реакции, свързани с приложението на беклометазон дипропионат, са:

гъбични инфекции в устната кухина, орална кандидоза, дисфония, възпаление на гърлото.

Дисфонията и кандидозата могат да бъдат предотвратени с гаргара или изплакване на устната кухина с вода или измиване на зъбите след приложение на продукта. Симптоматичната кандидоза може да се лекува с локална противогъбична терапия, без да се преустановява лечението с Вивер.

Системни ефекти на инхалаторните кортикостероиди (напр. беклометазон дипропионат) могат да се появят при приложение на високи дози за продължително време. Те включват потискане на надбъбречната функция, намаляване на костната плътност, забавяне на растежа при деца и юноши, катаракта и глаукома (вижте също точка 4.4).

Могат да се проявят реакции на свръхчувствителност, включително обриви, уртикария, еритем и едем на очите, лицето, устните и гърлото.

В 12-седмично проучване при юноши с астма профилът на безопасност на беклометазон дипропионат и формотерол фумарат не се различава от този на монотерапията с беклометазон дипропионат.

Педиатричната експериментална лекарствена форма на беклометазон дипропионат и формотерол фумарат, съдържаща беклометазон дипропионат и формотерол фумарат в концентрация 50/6 микрограма на впръскване, е прилагана при деца с астма на възраст 5 – 11 години за период от 12 седмици. Тази лекарствена форма е показала профил на безопасност.



подобен на разрешените за употреба монопродукти, съдържащи формотерол и беклометазон дипропионат.

Същата педиатрична форма на беклометазон дипропионат и формотерол фумарат 50/6 микрограма, приложена на деца с астма на възраст 5 – 11 години за 2 седмици, демонстрира неинфериорност спрямо свободната комбинация от разрешените за употреба монопродукти на формотерол и беклометазон дипропионат по отношение на нивото на растеж на долните крайници.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез Изпълнителна агенция по лекарствата ул. „Дамян Груев“ № 8 , 1303 София, Тел.: +35 928903417, уебсайт: www.bda.bg.

4.9 Предозиране

При пациенти с астма са проучвани ефектите на инхалирани дози беклометазон дипропионат и формотерол във фиксираната комбинация, които съответстват на дванадесет кумулативни дози (общо беклометазон дипропионат 1200 микрограма, формотерол 72 микрограма). Кумулативното лечение не предизвиква абнормни ефекти върху жизнените функции. Не са наблюдавани нито сериозни, нито тежки нежелани събития.

Предозирането с формотерол може да доведе до ефекти, характерни за бета₂-адренергичните агонисти: гадене, повръщане, главоболие, тремор, сънливост, палпитации, тахикардия, вентрикулни аритмии, удължаване на QT интервала, метаболитна ацидоза, хипокалиемия, хипергликемия.

В случаите на предозиране с формотерол са показани поддържащо и симптоматично лечение. Сериозните случаи трябва да се хоспитализират. Трябва да се обмисли приложението на кардиоселективни бета-адренергични блокери, но само в краен случай, защото употребата им може да провокира бронхоспазм. Необходимо е да се проследят серумните нива на калий.

Острото инхалаторно предозиране с беклометазон дипропионат може да доведе до временно потискане на надбъбречната функция. Това не налага непременно спешна помощ, тъй като изследванията върху нивата на плазмения кортизол показват, че надбъбречната функция се възстановява след няколко дни. При тези пациенти лечението трябва да продължи с доза, достатъчна за контрол на астмата.

Хроничното предозиране с инхалаторен беклометазон дипропионат води до риск от потискане на надбъбречните жлези (вижте т. 4.4). Може да се появи необходимост от проследяване на надбъбречния резерв. Лечението трябва да продължи с доза, достатъчна за контрол на астмата.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Лекарства за лечение на обструктивни белодробни заболявания: Адренергични средства, инхаланти; адренергични средства в комбинация с кортикостероиди или други лекарства, с изключение на антихолинергици
АТС код: R03 AK08

Механизми на действие и фармакодинамични ефекти

Вивер съдържа беклометазон дипропионат и формотерол. Тези две активни вещества притежават различен механизъм на действие. Подобно на ефектите при други комбинации от



инхалаторни кортикостероиди и бета₂-агонисти, тази комбинация показва адитивни ефекти по отношение на намаляване на обострянията на астмата.

Беклометазон дипропионат

Беклометазон дипропионат, приложен инхалаторно в препоръчаните дози, притежава глюкокортикоидно противовъзпалително действие в белите дробове, което води до намаляване на симптомите и обострянията на астмата, с по-малко нежелани ефекти, отколкото при системно приложение.

Формотерол

Формотерол е селективен бета₂-адренергичен агонист, който предизвиква релаксация на бронхиалната гладка мускулатура при пациенти с обратима обструкция на дихателните пътища. Бронходилатиращият ефект настъпва бързо, до 1 – 3 минути след инхалиране, а продължителността на ефекта след приложение на еднократна доза е 12 часа.

АСТМА

Клинична ефикасност при употреба на беклометазон дипропионат и формотерол във фиксираната комбинация като поддържащо лечение

В клинични проучвания при възрастни пациенти комбинацията от формотерол и беклометазон дипропионат подобрява симптомите на астмата, белодробната функция и намалява обострянията.

В 24-седмично проучване е установено, че ефектът на беклометазон дипропионат и формотерол във фиксираната комбинация върху белодробната функция е бил най-малко равен на ефекта на свободната комбинация от беклометазон дипропионат и формотерол, и е превишавал ефекта на приложение на беклометазон дипропионат като монотерапия.

Клинична ефикасност при употреба на беклометазон дипропионат и формотерол във фиксираната комбинация като поддържащо и облекчаващо лечение

В паралелно групово клинично проучване с продължителност 48 седмици, включващо 1 701 пациенти с астма, е сравнена ефикасността на беклометазон дипропионат и формотерол във фиксираната комбинация, приложен като поддържащо лечение (1 инхалация два пъти дневно) и облекчаващо лечение (до общо 8 впръсквания на ден), с тази на беклометазон дипропионат и формотерол във фиксираната комбинация, приложен като поддържащо лечение (1 инхалация два пъти дневно) плюс салбутамол, прилаган като терапия при нужда, при възрастни пациенти с неконтролирана умерено тежка до тежка астма. Резултатите потвърждават, че беклометазон дипропионат и формотерол във фиксираната комбинация, приеман като поддържащо и облекчаващо лечение, значително удължава времето до първото тежко обостряне на астмата (*) в сравнение с беклометазон дипропионат и формотерол във фиксираната комбинация, използван само като поддържащо лечение плюс салбутамол, приеман при нужда ($p < 0,001$ за популацията, подлежаща на лечение (ИТТ) и популацията по клинични фактори по протокол (ПП)). Степента на тежки обостряния на астмата за пациент/година е била значително намалена в групата, лекувана с поддържащо и облекчаващо лечение, в сравнение с групата, лекувана със салбутамол: 0,1476 спрямо 0,2239 (статистически значимо намаление: $p < 0,001$). Пациентите от групата, приемаща беклометазон дипропионат и формотерол във фиксираната комбинация за поддържащо и облекчаващо лечение, са постигнали клинично значимо подобрение в контрола на астмата. Средният брой на инхалации/ден при облекчаващото лечение и дялът на пациентите, използващи облекчаващо лекарство, намалява еднакво и в двете групи.

Забележка*: като тежко обостряне се определя влошаване на астмата, водещо до хоспитализация или лечение в спешно отделение или водещо до необходимост от прилагане на системни кортикостероиди за повече от 3 дни.

В друго клинично проучване еднократна доза беклометазон дипропионат и формотерол във фиксираната комбинация 100/6 микрограма осигурява бърз бронходилатиращ ефект и бързо



облекчаване на симптомите на диспнея. Ефектът му е сходен с този на салбутамол 200 микрограма/доза при пациенти с астма, при които метахолин е използван за индуциране на бронхоконстрикция.

Педиатрична популация

В 12-седмично проучване при юноши с астма е установено, че беклометазон дипропионат и формотерол фумарат 100/6 микрограма не превъзхожда монотерапията с беклометазон дипропионат, както по отношение на параметрите на белодробната функция (първична променлива: промяна от изходното ниво в сутрешния PEF преди прием на доза), така и при вторичните променливи на ефективността и мерките за клинични резултати.

Бронходилататорният ефект на еднократната доза беклометазон дипропионат и формотерол фумарат (експериментална форма за педиатрична употреба), съставена от беклометазон дипропионат и формотерол фумарат 50/6 микрограма на впръскване), прилаган с устройството Aerochamber Plus на деца с астма на възраст от 5 до 11 години, е оценен в сравнение със свободната комбинация от разрешени за употреба монопродукти на беклометазон дипропионат и формотерол фумарат. Неинфериорност на беклометазон дипропионат и формотерол фумарат 50/6 спрямо свободната комбинация е демонстриран по отношение на средния FEO_1 , оценен 12 часа след сутрешното приложение, тъй като долната граница на доверителния интервал 95% CI на разликата в коригираната средна стойност е -0,047 l, т.е. по-голяма от предварително планираната гранична стойност за неинфериорност от -0,1 l.

Педиатричната форма на беклометазон дипропионат и формотерол фумарат 50/6 микрограма/впръскване е прилагана с устройството Aerochamber Plus на деца на възраст от 5 до 11 години за 12-седмичен период на лечение, като тази форма не демонстрира превъзходство спрямо монотерапията с беклометазон дипропионат и не демонстрира неинфериорност спрямо свободната комбинация от беклометазон дипропионат и формотерол фумарат по отношение на параметъра на белодробната функция (първична променлива: промяна в сутрешния FEO_1 преди дозата).

ХОББ

В две 48-седмични проучвания са оценени ефектите върху белодробната функция и степента на обостряне (дефинирана според курсове на лечение с перорални кортикостероиди и/или антибиотично лечение и/или хоспитализации) при пациенти с тежка ХОББ ($30\% < FE_{O_1}\% < 50\%$).

Едно пилотно проучване е показало значително подобрене в белодробната функция (първична крайна точка е промяната в преддозовото FE_{O_1}) в сравнение с формотерол след 12-седмично лечение (разлика на коригирана средна стойност между беклометазон дипропионат и формотерол във фиксираната комбинация и формотерол: 69 ml), както и на всяка визита по време на целия период на лечение (48 седмици). Проучването показва, че средният брой обостряния на пациентогодина (скорост на обостряния, съвместна първична крайна точка) е значително по-малък при лечение с беклометазон дипропионат и формотерол във фиксираната комбинация в сравнение с лечението с формотерол (средно 0,80 спрямо 1,12 в групата на формотерол, съотношение 0,72, $p < 0,001$) след период на 48-седмично лечение при общо 1199 пациенти с тежка ХОББ.

Освен това беклометазон дипропионат и формотерол във фиксираната комбинация удължава статистически значимо времето до първото тежко обостряне в сравнение с групата на лечение с формотерол. В подгрупите пациенти, приемащи (около 50% във всяко рамо на лечението) или не тиотропиум бромид като съпътстваща терапия, е потвърдено също така превъзходство на беклометазон дипропионат и формотерол във фиксираната комбинация спрямо формотерол по отношение на времето до поява на обострянията.

Друго пилотно проучване с три рамена, рандомизирано, паралелно-групово проучване върху 718 пациенти, потвърждава превъзходство на лечението с беклометазон дипропионат и формотерол във фиксираната комбинация спрямо формотерол по отношение на промените в преддозовото FE_{O_1} в края на лечението (48 седмици) и демонстрира неинфериорност на



беклометазон дипропионат и формотерол във фиксираната комбинация спрямо фиксираната комбинация будезонид/формотерол върху същия параметър.

5.2 Фармакокинетични свойства

Ефектите на системна експозиция на активните вещества беклометазон дипропионат и формотерол във фиксираната комбинация са сравнявани с ефектите на отделните компоненти.

Във едно фармакокинетично проучване, проведено със здрави доброволци, приемали еднократна доза беклометазон дипропионат и формотерол във фиксираната комбинация (4 впръсквания от 100/6 микрограма) или еднократна доза беклометазон дипропионат CFC (4 впръсквания от 250 микрограма) и формотерол HFA (4 впръсквания от 6 микрограма), площта под кривата плазмена концентрация/време (AUC) на основния метаболит на беклометазон дипропионат (беклометазон-17-монопропионат) и максималната му плазмена концентрация са съответно с 35% и 19% по-ниски при фиксираната комбинация спрямо другата форма на беклометазон дипропионат CFC с не толкова фино разпределение на частиците. За разлика от това, скоростта на абсорбция е по-висока при фиксираната комбинация (0,5 спрямо 2 часа) в сравнение със самостоятелно приложения беклометазон дипропионат CFC с не толкова фино разпределение на частиците.

Максималната плазмена концентрация на формотерол е сходна след прилагане на фиксирана или екстемпорална комбинация, като системната експозиция е малко по-висока след приложение на фиксираната комбинация, отколкото при екстемпоралната комбинация от двете активни вещества.

Няма данни за фармакокинетични или фармакодинамични (системни) взаимодействия между беклометазон дипропионат и формотерол.

В проучване, проведено със здрави доброволци, е установено, че употребата на спейсър устройството AeroChamber Plus повишава освобождаването в белия дроб на активния метаболит на беклометазон дипропионат – беклометазон 17-монопропионат – с 41%, а на формотерол, с 45%. Системната експозиция е непроменена за формотерол, намалена с 10% за беклометазон 17-монопропионат и повишена за непроменения беклометазон дипропионат.

Проучване на белодробната депозиция, проведено при стабилни пациенти с ХОББ, здрави доброволци и пациенти с астма демонстрира, че средно 33% от номиналната доза се отлага в белите дробове на пациентите с ХОББ в сравнение с 34% при здравите доброволци и 31% при астматиците. Плазмените профили на беклометазон 17-монопропионат и формотерол са сравними в трите групи 24 часа след инхалацията. Общата експозиция на беклометазон дипропионат е по-висока при пациенти с ХОББ в сравнение с експозицията при пациенти с астма и при здрави доброволци.

Педиатрична популация

Във фармакокинетично проучване с прилагане на единична доза (4 впръсквания по 100/6 микрограма) на юноши с астма на възраст от 12 до 17 години е установено, че беклометазон дипропионат и формотерол с фино разпределение на частиците не е биоеквивалентен на нефиксираната (свободна) комбинация от беклометазон дипропионат и формотерол с фино разпределение на частиците. Този резултат не зависи от това дали лекарството е прилагано със, или без спейсър устройството (Aerochamber Plus).

Ако спейсър устройството не е използвано, наличните данни сочат към по-ниска максимална плазмена концентрация на инхалаторния кортикостероид в беклометазон дипропионат и формотерол фумарат в сравнение със свободната комбинация (оценка на съотношенията на коригирани геометрични средни стойности за C_{max} на беклометазон 17-монопропионат [B17MP] 84,38%, 90% CI 70,22; 101,38).



Когато беклометазон дипропионат и формотерол фумарат се използват със спейсър устройството, максималната плазмена концентрация на формотерол се увеличава с около 68% в сравнение със свободната комбинация (точкова прогнозна оценка на съотношенията на коригираните геометрични средни стойности за C_{max} 168,41, 90% CI 138,2; 205,2). Клиничната значимост на тези разлики не е известна при хронична употреба.

Общата системна експозиция на формотерол (AUC_{0-t}) е еквивалентна на тази при свободната комбинация, независимо дали спейсър устройството е използвано, или не. За беклометазон 17-монопропионат еквивалентност е демонстрирана само когато не е използвано спейсър устройство, докато при използването му се установява, че 90% CI на AUC_{0-t} е леко извън интервала на еквивалентност (точкова прогнозна оценка на съотношенията на коригирани геометрични средни стойности 89,63%, CI 79,93; 100,50).

Комбинацията от беклометазон дипропионат и формотерол фумарат, използвана без спейсър устройство при юноши, води до по-ниска обща системна експозиция на беклометазон 17-монопропионат или еквивалентна обща системна експозиция на формотерол (AUC_{0-t}) в сравнение с наблюдаваната при възрастни пациенти. В допълнение средните максимални плазмени концентрации (C_{max}) за двете вещества са по-ниски при юношите, отколкото при възрастни пациенти.

В еднодозово фармакокинетично проучване е установено, че беклометазон дипропионат и формотерол фумарат 50/6 микрограма/впръскване (експериментална форма за педиатрична употреба), приложен с устройството Aerochamber Plus, не е биоеквивалентен на свободната комбинация от беклометазон дипропионат и формотерол, прилаган на деца с астма на възраст от 5 до 11 години. Резултатите от проучването демонстрират по-ниска стойност на AUC_{0-t} и максимална плазмена концентрация на инхалаторния кортикостероид в беклометазон дипропионат и формотерол фумарат 50/6 микрограма на впръскване в сравнение със свободната комбинация (точкова прогнозна оценка на съотношенията на коригираните геометрични средни стойности за беклометазон 17-монопропионат AUC_{0-t} : 81%, 90% CI 69,7; 94,8; C_{max} : 82%, 90% CI 70,1; 94,7). Общата системна експозиция на формотерол (AUC_{0-t}) е еквивалентна на тази на свободната комбинация, докато стойността на C_{max} е малко по-ниска за беклометазон дипропионат и формотерол фумарат 50/6 микрограма в сравнение с тази на свободната комбинация (точкова прогнозна оценка на съотношенията на коригирани геометрични средни стойности 92%, 90% CI 78; 108).

Беклометазон дипропионат

Беклометазон дипропионат е пред-лекарство (pro-drug) със слаб афинитет на свързване с глюкокортикоидния рецептор. Веществото се хидролизира чрез естеразните ензими до активен метаболит – беклометазон-17-монопропионат. Метаболитът притежава по-силен местен противовъзпалителен ефект в сравнение с беклометазон дипропионат.

Абсорбция, разпределение и биотрансформация

Инхалираният беклометазон дипропионат се абсорбира бързо през белите дробове. Преди абсорбцията се извършва значителна трансформация до активния му метаболит беклометазон-17-монопропионат посредством естеразни ензими, локализирани в повечето тъкани. Системната бионаличност на активния метаболит се повишава от абсорбцията на приетата доза в белите дробове (36%) и стомашно-чревния тракт. Бионаличността на приетата доза беклометазон дипропионат е пренебрежимо ниска. Установено е обаче, че пресистемното преобразуване на веществото в активен метаболит води до това 41% от дозата да се абсорбира като активен метаболит.

С повишаване на инхалаторната доза се наблюдава линейна зависимост в системната експозиция.



Абсолютната бионаличност след инхалация е около 2% за непроменения беклометазон дипропионат и около 62% за метаболита беклометазон-17-монопропионат от номиналната доза. След интравенозно приложение беклометазон дипропионат и неговият активен метаболит демонстрират висок плазмен клирънс (съответно 150 и 120 l/ч), с малък обем разпределение за беклометазон дипропионат (20 l) в стабилно състояние и с по-високо тъканно разпределение за неговия активен метаболит (424 l).

Свързването с плазмените протеини е умерено високо.

Елиминиране

Екскрецията в изпражненията е главният път за елиминиране на беклометазон дипропионат, главно като полярен метаболит. Бъбречната екскреция на беклометазон дипропионат и на неговите метаболити е пренебрежимо ниска. Времето на краен елиминационен полуживот е 0,5 часа за беклометазон дипропионат и 2,7 часа за беклометазон-17-монопропионат.

Специални популации

Фармакокинетиката на беклометазон дипропионат при пациенти с бъбречно или чернодробно увреждане не е проучвана. Тъй като беклометазон дипропионат претърпява много бърз метаболизъм до по-полярните продукти беклометазон-21-монопропионат, беклометазон-17-монопропионат и беклометазон чрез естеразните ензими в интестиналната течност, серума, белите дробове и черния дроб, при чернодробно увреждане не се очакват промени във фармакокинетиката и профила на безопасност на беклометазон дипропионат.

Тъй като беклометазон дипропионат или негови метаболити не се откриват в урината, не се наблюдава повишаване на системната експозиция при пациенти с бъбречно увреждане.

Формотерол

Абсорбция и разпределение

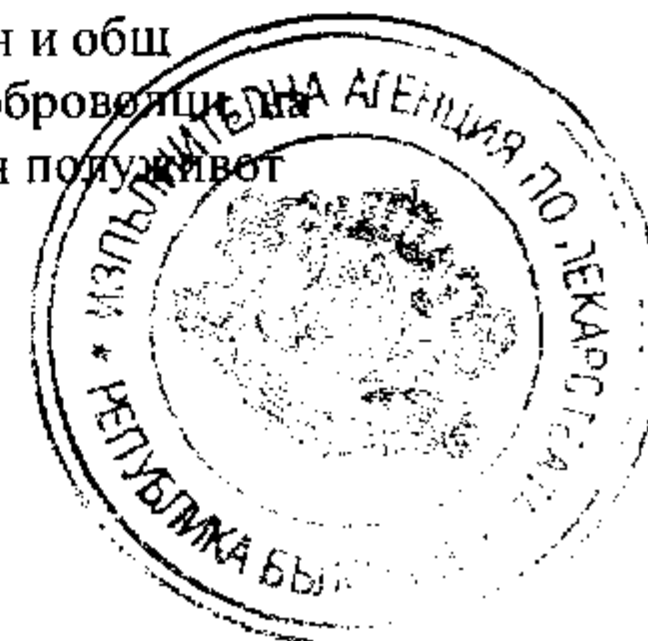
След инхалация формотерол се абсорбира както от белите дробове, така и от стомашно-чревния тракт. Фракцията от инхалираната доза, която се поглъща след приложение с многодозовия инхалатор (MDI), може да варира от 60% до 90%. Най-малко 65% от приетата доза се абсорбират чрез стомашно-чревния тракт. Максимални плазмени концентрации на непромененото лекарство са измерени от 0,5 до 1 ч след перорално приложение. Свързването на формотерол с плазмените протеини е 61 – 64%, като 34% се свързват с албумина. Няма установена сатурация в свързването с плазмените протеини в концентрационните интервали, постигнати с терапевтични дози. Елиминационният полуживот след перорално приложение е 2-3 часа. След инхалация на доза от 12 до 96 микрограма формотерол фумарат се наблюдава линейна абсорбция.

Биотрансформация

Формотерол се метаболизира във висока степен, като основните метаболитни пътища включват директна конюгация на фенолната хидроксилна група. Конюгатът на глюкуроновата киселина е неактивен. Вторият главен път включва О-деметиране, последвано от конюгация на фенолната 2'-хидроксилна група. Изoenзимите на цитохром Р450 – CYP2D6, CYP2C19 и CYP2C9 са включени в О-деметирането на формотерол. Черният дроб е основното място за метаболизъм. В терапевтични концентрации формотерол не инхибира ензимите на CYP450.

Елиминиране

При еднократна инхалаторна доза в диапазона 12 – 96 микрограма, приложена като сух прах за инхалация, кумулативната екскреция на формотерол в урината се повишава в линейна зависимост. Средно 8% и 25% от дозата се екскретират съответно като непроменен и общ формотерол. След инхалация на еднократна доза 120 микрограма при 12 здрави доброволци на база измерените плазмени концентрации е определен среден краен елиминационен полуживот



от 10 часа. (R,R)- и (S,S)-енантиомерите представляват съответно около 40% и 60% от непромененото лекарство в урината. Пропорционалното съотношение между двата енантиомера остава постоянно при проучваните дози, като няма данни за акумулиране на който и да е от енантиомерите след продължително прилагане на дози.

След перорално приложение (40 до 80 микрограма) на формотерол при здрави доброволци, 6% до 10% от дозата е открита в урината под формата на непроменено лекарство, а до 8% от дозата се отделя под формата на глюкуронид.

Общо 67% от пероралната доза формотерол се екскретира в урината (главно под формата на метаболити), а останалата част – с изпражнения. Бъбречният клирънс на формотерол е 150 ml/min.

Специални популации

Пациенти с чернодробно/бъбречно увреждане: фармакокинетиката на формотерол не е проучвана при пациенти с чернодробно или бъбречно увреждане, но тъй като формотерол се елиминира предимно чрез чернодробен метаболизъм, при пациенти с тежка чернодробна цироза могат да се очакват повишени нива на експозиция.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Токсичността на беклометазон дипропионат и формотерол, приложени в комбинация или самостоятелно при проучвания върху животни се изразява главно в повишена фармакологична активност. Тя е свързана с имunosупресивната активност на беклометазон дипропионат и известните сърдечносъдови ефекти на формотерол и е доказана най-вече при кучета. Не е наблюдавано повишение на токсичността или на честотата на неочаквани находки след приложение на комбинацията.

Проучвания върху репродуктивната токсичност при плъхове показват дозозависими ефекти. Комбинацията е свързана с понижаване на фертилност и ембриофетална токсичност при женските екземпляри. Известно е, че високите дози кортикостероиди, приложени на бременни животни, причиняват аномалии във феталното развитие, включително цепка на небцето и интраутеринно забавяне на растежа. Вероятно ефектите, наблюдавани при приложение на комбинацията беклометазон дипропионат/формотерол се дължат на беклометазон дипропионат. Тези ефекти са наблюдавани само при високи системни концентрации на активния метаболит беклометазон-17-монопропионат (200 пъти над очакваните плазмени нива при пациенти). При проучванията върху животни е наблюдавана увеличена продължителност на бременността и раждането – ефект, който най-вероятно се дължи на известните токолитични свойства на бета2-симпатикомиметиците. Тези ефекти обаче са установени при нива на формотерол в майчината плазма, които са по-ниски от очакваните при пациенти, лекувани с беклометазон дипропионат и формотерол във фиксираната комбинация.

Проучвания за генотоксичност, проведени с комбинацията беклометазон дипропионат/формотерол, не демонстрират мутагенен потенциал. Не са провеждани проучвания за канцерогенност с предложената комбинация. Данни от експерименти с животни обаче показват, че двете вещества не предполагат потенциален риск от проява на канцерогенност при хора.

Предклиничните данни не показват особен риск за хора на база на конвенционалните фармакологични проучвания за безопасност, токсичност при многократно прилагане, генотоксичност, канцерогенен потенциал и репродуктивна токсичност на свободния от CFC пропелент HFA-134a.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ



6.1 Списък на помощните вещества

Етанол безводен
Вода за инжекции
Малеинова киселина
Норфлуран (HFC 134a)

6.2 Несъвместимости

Неприложимо.

6.3 Срок на годност

21 месеца.
Срок на годност преди отпускане на лекарството: 18 месеца
Срок на годност след първото отваряне: 3 месеца

6.4 Специални условия на съхранение

Преди отпускане на лекарството на пациента:

Да се съхранява в изправено положение в хладилник (при температура 2 – 8°C) в продължение най-много на 18 месеца.

След отпускане на лекарството на пациента:

Да се съхранява под 25°C в продължение най-много на 3 месеца.

Контейнерът съдържа течност под налягане. Да не се излага на температури, по-високи от 50°C. Флаконът да не се пробива.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Формулата се съдържа в алуминиев контейнер под налягане, третиран с флуоровъглеродна полимеризация (FCP), с дозаторен клапан. Контейнерът под налягане е поставен в бял пластмасов пулверизатор и е снабден с розова на цвят капачка, предпазваща от навлизане на прах. Пулверизаторът има вграден брояч на дозите, който точно отмерва всяко впръскване и отброява всяко 20-о впръскване.

Размер на опаковката:

1 флакон под налягане, който осигурява 120 впръсквания, еквивалентни на 9,3 g разтвор за инхалация.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

За аптеките:

Впишете датата на отпускането на лекарството на пациента върху опаковката.

Проверете дали периодът между датата на отпускането и отпечатаната върху опаковката дата на изтичане на срока на годност е най-малко 3 месеца.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Zentiva k.s.
U kabelovny 130,
Dolní Měcholupy,
102 37 Prague 10,



Чешка република

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Reg. № 20220290

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 21.10.2022 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

01.06.2023 г.

