

SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

Laberon 100/6 mikrograma po potisku, stlačeni inhalat, otopina

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna odmjerenjena doza (potiskom preko ventila) sadrži:

100 mikrograma beklometazondipropionata i 6 mikrograma formoterolfumarat dihidrata.

To odgovara isporučenoj dozi (preko nastavka za usta) od 84,6 mikrograma beklometazondipropionata i 5,0 mikrograma formoterolfumarat dihidrata.

Pomoćne tvari sa poznatim učinkom:

Ovaj lijek sadrži 7 mg alkohola (etanol, bezvodni) po potisku (potiskom preko ventila).

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Stlačeni inhalat, otopina.

Spremnik sadrži bezbojnu do žućkastu otopinu.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Laberon je indiciran kod odraslih pacijenata.

Astma

Laberon je indiciran u redovitom liječenju astme kad je prikladno primijeniti kombinirani lijek (inhalacijski kortikosteroid u kombinaciji s dugodjelujućim beta₂-agonistom):

- u bolesnika u kojih se primjerena kontrola bolesti ne postiže inhalacijskim kortikosteroidima i brzodjelujućim beta₂-agonistima koji se udišu "po potrebi" ili
- u bolesnika u kojih se bolest već primjereno kontrolira inhalacijskim kortikosteroidima i dugodjelujućim beta₂-agonistima.

KOPB

Simptomatsko liječenje bolesnika s teškim KOPB-om ($FEV_1 < 50\%$ od predviđenog) i ponovljenim egzacerbacijama u anamnezi, koji imaju značajne simptome unatoč redovitoj terapiji dugodjelujućim bronhodilatatorima.

4.2 Doziranje i način primjene

Doziranje

Astma

Laberon nije namijenjen za početno liječenje astme. Doziranje komponenti Laberona je individualno i treba ga prilagoditi težini bolesti u pojedinog bolesnika, što se mora uzeti u obzir ne samo kad se započinje liječenje kombiniranim lijekovima nego i kad se prilagođava doza. Ako je pojedinom bolesniku potrebna kombinacija doza različitih od onih kombiniranih u ovom lijeku, moraju mu se propisati odgovarajuće doze beta₂-agonista i/ili kortikosteroida u zasebnim lijekovima.

Beklometazondipropionat u Laberonu distribuira se u obliku vrlo sitnih čestica, što rezultira jačim učinkom od onog koji se postiže pripravcima beklometazondipropionata koji se distribuira u česticama koje nisu tako sitne (100 mikrograma beklometazondipropionata u obliku vrlo sitnih čestica u Laberonu odgovara 250 mikrograma beklometazondipropionata iz pripravka s česticama koje nisu tako sitne). Iz tog razloga, ukupna dnevna doza beklometazondipropionata iz Laberona treba biti manja od ukupne dnevne doze beklometazondipropionata koji nije u obliku vrlo sitnih čestica.

To se mora uzeti u obzir kad se bolesniku umjesto terapije beklometazondipropionatom s česticama koje nisu tako jako sitne počne davati Laberon; doza beklometazondipropionata treba biti manja i mora se prilagoditi potrebama pojedinog bolesnika.

Dva su pristupa liječenju:

A. Terapija održavanja: Laberon se uzima kao redovita terapija održavanja uz posebno, po potrebi, brzodjelujuće bronhodilatatore.

B. Terapija održavanja i olakšavanje simptoma astme: Laberon se uzima kao redovita terapija održavanja i po potrebi za olakšavanje simptoma astme.

A. Terapija održavanja

Bolesnicima treba savjetovati da uvijek pri ruci imaju svoje posebne brzodjelujuće bronhodilatatore za hitno olakšavanje simptoma ("rescue use").

Preporučene doze u odraslih bolesnika od navršених 18 i više godina:

Jedan do dva udaha dva puta na dan.

Maksimalna dnevna doza iznosi 4 udaha na dan.

B. Terapija održavanja i olakšavanje simptoma astme

Bolesnici uzimaju svoju dnevnu dozu lijeka Laberon kao terapiju održavanja i uz to uzimaju Laberon po potrebi za olakšavanje simptoma astme. Bolesnicima treba savjetovati da uvijek pri ruci imaju Laberon za hitno olakšavanje simptoma ("rescue use").

Terapiju održavanja i olakšavanje simptoma lijekom Laberon potrebno je razmotriti osobito u bolesnika:

- u kojih astma nije potpuno kontrolirana i potreban im je lijek za olakšavanje simptoma
- s egzacerbacijama astme u prošlosti, koje su zahtijevale medicinsku intervenciju.

U bolesnika koji često uzimaju velik broj udaha lijeka Laberon po potrebi potreban je pažljiv nadzor nuspojava povezanih s dozom.

Preporučene doze u odraslih bolesnika od navršених 18 i više godina:

Preporučena doza održavanja je jedna inhalacija dva puta na dan (jedan udah ujutro i jedan udah navečer).

Bolesnici trebaju primijeniti jedan dodatni udah po potrebi za olakšavanje simptoma. Ako simptomi uporno traju i nakon nekoliko minuta, potrebno je primijeniti dodatni udah.

Maksimalna dnevna doza je 8 udaha.

Bolesnicima koji svakog dana moraju često uzimati udaha zbog hitnog olakšavanja simptoma potrebno je izričito savjetovati da potraže medicinski savjet. Potrebno je napraviti ponovnu procjenu astme i ponovno razmotriti terapiju održavanja.

Preporučene doze u djece i adolescenata ispod 18 godina:

Sigurnost i djelotvornost lijeka Laberon u djece i adolescenata ispod 18 godina nisu ustanovljene. Dostupni podaci o primjeni Laberona u djece u dobi između 5 i 11 godina i adolescenata u dobi između 12 i 17 godina opisani su u dijelovima 4.8., 5.1. i 5.2., međutim nije

moгуће dati preporuku o doziranju.

Bolesnici moraju redovito obavljati kontrolne liječničke preglede, kako bi se doza lijeka Laberon održavala optimalnom, a doza se može mijenjati samo po preporuci liječnika. Doza se mora titrirati na najnižu dozu kojom se održava učinkovita kontrola simptoma. Kad se kontrola simptoma uspije održati uz najniže preporučeno doziranje, onda se u sljedećem koraku može ispitati mogućnost kontrole samo pomoću inhalacijskih kortikosteroida.

Bolesnicima treba savjetovati da svakodnevno uzimaju Laberon, čak i kad nemaju simptome.

KOPB

Preporučene doze u odraslih bolesnika u dobi od 18 i više godina:

Dva udaha dva puta na dan.

Posebne skupine bolesnika:

Nema potrebe prilagođavati dozu u starijih bolesnika. Nema dostupnih podataka o uporabi lijeka Laberon u bolesnika s jetrenim ili bubrežnim oštećenjem (vidjeti dio 5.2.).

Način primjene

Za inhalaciju

Kako bi se osigurala pravilna primjena lijeka, liječnik ili drugi zdravstveni radnik bi trebao pokazati bolesniku ispravan način uporabe inhalatora. Ispravna uporaba inhalatora od ključne je važnosti za uspješnost liječenja. Bolesniku treba savjetovati da pažljivo pročita uputu o lijeku i slijedi upute za uporabu opisane u toj uputi o lijeku.

Laberon inhalator spremnik od 120 doza opremljen je brojačem doza, a spremnik od 180 doza pokazivačem doza, koji pokazuju koliko je doza preostalo na stražnjoj strani inhalatora. Kod spremnika sa 120 doza, svaki put kad bolesnik pritisne spremnik, oslobodi se raspršena doza lijeka i brojač pokaže jedan broj manje. Kod spremnika sa 180 doza, svaki put kad bolesnik pritisne spremnik, pokazivač doza se malo zakrene, a broj preostalih doza za raspršivanje prikazuje se u intervalima od 20. Bolesnike je potrebno upozoriti da im inhalator ne smije ispasti, jer to može prouzročiti odbrojavanje na brojaču doza ili pokazivaču doza.

Testiranje inhalatora za primjenu lijeka

Prije prve primjene lijeka ili ako se lijek nije koristio 14 ili više dana, bolesnik treba jedan potisak ispustiti u zrak kako bi se osiguralo ispravno doziranje lijeka.

Nakon što je inhalator isproban prvi put, brojač doza treba pokazivati 120 ili pokazivač doza 180.

Ukoliko je moguće, prilikom udisanja aerosola iz inhalatora bolesnici bi trebali stajati ili uspravno sjediti.

Upute za uporabu:

Ako je inhalator bio izložen jakoj hladnoći, bolesnici bi ga trebali zagrijati rukama nekoliko minuta prije uporabe. Nikada ga ne bi trebali zagrijavati umjetnim sredstvima.

1. Bolesnici trebaju ukloniti zaštitni poklopac s nastavka za usta i provjeriti je li nastavak za usta čist te da ne sadrži prašinu, onečišćenja ili neka druga strana tijela.
2. Bolesnici trebaju polako i što je dublje moguće izdahnuti.
3. Bolesnici trebaju držati inhalator okomito, tako da je duži dio okrenut prema gore, pa usnama obuhvatiti nastavak za usta bez da zagrizu nastavak.
4. Istodobno, bolesnici trebaju polako i duboko udahnuti na usta. Nakon što počnu tako udisati, trebaju

pritisnuti gornji dio spremnika kako bi se oslobodio sadržaj jednog potiska iz nastavka.

5. Bolesnici trebaju zadržati dah što dulje mogu i na kraju trebaju izvaditi inhalator iz usta i polako izdahnuti. Bolesnici ne smiju izdisati zrak u inhalator.

Za udisanje još jednog potiska, bolesnici trebaju zadržati inhalator u uspravnom položaju oko pola minute te ponoviti korake od br. 2 do br. 5.

VAŽNO: bolesnici ne smiju prebrzo provesti korake od br. 2. do br. 5.

Nakon uporabe, bolesnici trebaju zatvoriti inhalator pomoću zaštitnog poklopca i provjeriti brojač doza.

Bolesnicima treba savjetovati da nabave novi inhalator, kad brojač doza ili pokazivač doza pokaže broj 20. Kad brojač pokaže 0, trebaju prestati koristiti taj inhalator i početi koristiti novi, jer količina lijeka preostala u inhalatoru možda neće biti dovoljna za oslobađanje pune doze.

Ako tijekom udisanja raspršena otopina u obliku maglice izađe između nastavka za usta i usana, postupak se mora ponoviti od 2. koraka nadalje.

Bolesnicima koji nemaju dovoljno snažne ruke bit će lakše držati inhalator s obje ruke. U tom slučaju, kažiprste treba postaviti na gornji dio spremnika, a palčeve na donji dio.

Bolesnici bi nakon udisanja trebali isprati usta i grlo vodom (progrgljati) ili oprati zube (vidjeti dio 4.4.).

Spremnik sadrži tekućinu pod pritiskom. Bolesnike treba savjetovati da spremnik ne izlažu temperaturama višim od 50°C niti da buše spremnike.

Čišćenje

Bolesnicima treba savjetovati da pažljivo pročitaju upute za čišćenje u uputi o lijeku. Za redovito čišćenje inhalatora, bolesnici trebaju ukloniti poklopac s nastavka za usta i obrisati vanjsku i unutarnju stranu nastavka suhom krpicom. **Ne smiju uklanjati spremnik iz inhalatora i ne smiju koristiti vodu ili druge tekućine za čišćenje nastavka za usta.**

Bolesnici kojima je teško uskladiti raspršivanje aerosola s udahom mogu koristiti AeroChamber Plus® komoricu za udisanje. Liječnik, ljekarnik ili medicinska sestra moraju ih podučiti kako ispravno koristiti i održavati inhalator i komoricu za udisanje te trebaju provjeriti bolesnikovu tehniku korištenja inhalatora kako bi se osigurala optimalna doprema udahnutog lijeka u pluća. To se može postići tako da bolesnici polako i duboko udišu kroz AeroChamber Plus® komoricu za udisanje, bez ikakvog vremenskog razmaka između raspršivanja i udisanja.

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatne tvari ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Laberon treba koristiti uz povećan oprez (uključujući i liječnički nadzor) u bolesnika sa srčanim aritmijama, osobito atrioventrikularnim blokom trećeg stupnja i tahiaritmijama (ubrzani i/ili nepravilni rad srca), idiopatskom subvalvularnom stenozom aorte, hipertrofičnom opstruktivnom kardiomiopatijom, teškom srčanom bolešću, osobito akutnim infarktom miokarda, ishemijskom bolešću srca, kongestivnim zatajenjem srca, okluzivnom bolešću krvnih žila, osobito arteriosklerozom, arterijskom hipertenzijom i aneurizmom. Savjetuje se oprez i pri liječenju bolesnika s produljenim QTc intervalom ili sumnjom na produljeni QTc interval, bilo da je urođen ili prouzročen lijekovima (QTc >0,44 sekunde). Sam formoterol može izazvati produljenje QTc intervala.

Oprez pri korištenju lijeka Laberon potreban je i u bolesnika s tireotoksikozom, šećernom bolešću,

feokromocitomom i neliječenom hipokalijemijom.

Potencijalno teška hipokalijemija može biti posljedica liječenja beta₂-agonistima. Osobit oprez potreban je u slučaju teške astme, jer hipoksija može pojačati taj učinak beta₂-agonista. Hipokalijemija se može pogoršati i istodobnim liječenjem drugim lijekovima koji izazivaju hipokalijemiju, kao što su derivati ksantina, steroidi i diuretici (vidjeti dio 4.5.). Savjetuje se oprez i u slučaju nestabilne astme kad se koriste brojni brzodjelujući bronhodilatatori za hitno olakšavanje simptoma. U takvim se slučajevima preporuča nadzirati razinu kalija u serumu.

Udahnuti formoterol može povišiti razinu glukoze u krvi. Stoga razinu glukoze u krvi u bolesnika sa šećernom bolešću treba strogo nadzirati.

Ako se planira anestezija s halogeniranim anestetikima, primjena Laberona se mora obustaviti najmanje 12 sati prije početka anestezije, jer postoji rizik od nastanka srčanih aritmija.

Laberon, kao i druge lijekove za inhalaciju koji sadrže kortikosteroide, treba primjenjivati s oprezom u bolesnika s aktivnom ili mirujućom tuberkulozom pluća te gljivičnim i virusnim infekcijama dišnih putova.

Ne preporuča se nagli prekid liječenja lijekom Laberon.

Ako bolesnici smatraju da liječenje nije djelotvorno, treba ih uputiti na liječnički pregled. Povećana uporaba bronhodilatatora za hitno olakšavanje simptoma ukazuje na pogoršanje osnovne bolesti, pa zahtijeva ponovnu procjenu terapije astme. Iznenadno i progresivno pogoršanje u kontroli astme ili KOPB-a može ugroziti život bolesnika, pa ga treba hitno uputiti liječniku. Treba pažljivo razmotriti je li potrebno povećati dozu kortikosteroida, bilo inhalacijskih ili onih koji se primjenjuju oralno, ili primijeniti antibiotike u slučaju sumnje na infekciju.

Bolesnicima ne treba uvoditi terapiju lijekom Laberon tijekom egzacerbacija bolesti ili u slučaju značajnog ili akutnog pogoršanja astme. Tijekom liječenja lijekom Laberon mogu nastupiti ozbiljni štetni događaji povezani s astmom te egzacerbacije bolesti. Bolesnicima treba savjetovati da nastave s liječenjem, ali da potraže liječničku pomoć ako se simptomi astme ne mogu kontrolirati lijekom Laberon ili se pogoršavaju u razdoblju nakon uvođenja terapije.

Kao i kod primjene ostalih inhalacijskih lijekova, nakon primjene lijeka Laberon može nastupiti paradoksalni bronhospazam s naglim pogoršanjem piskanja u plućima i ubrzanim disanjem. U tom se slučaju mora odmah primijeniti terapija brzodjelujućim inhalacijskim bronhodilatatorima. Primjenu lijeka Laberon treba odmah obustaviti, a bolesnika se mora pregledati te po potrebi uvesti alternativno liječenje.

Laberon se ne smije primjenjivati kao prvi lijek u liječenju astme.

Za liječenje akutnih napada astme, bolesnicima treba savjetovati da uz sebe uvijek imaju brzodjelujući bronhodilatator, bilo Laberon (za bolesnike koji uzimaju Laberon kao terapiju održavanja i za olakšavanje simptoma), bilo posebno brzodjelujuće bronhodilatatore (za bolesnike koji uzimaju Laberon samo kao terapiju održavanja).

Bolesnike treba podsjetiti da Laberon uzimaju svaki dan onako kako im je propisano, čak i kad nemaju simptome. U slučaju pojave simptoma astme, Laberon treba udahnuti za olakšavanje, ali Laberon nije namijenjen redovitoj profilaktičkoj primjeni, na primjer prije tjelovježbe. Za takvu primjenu potrebno je razmotriti uporabu posebnog brzodjelujućeg bronhodilatatora.

Kad simptomi astme napokon budu pod kontrolom, treba razmotriti mogućnost postupnog smanjivanja doze lijeka Laberon. Za vrijeme smanjivanja doze važno je da bolesnik dolazi na redovite preglede. Laberon treba primjenjivati u najmanjoj učinkovitoj dozi (vidjeti dio 4.2.).

Svaki inhalacijski kortikosteroid može imati sustavne učinke, osobito kad se propisuje u visokim

dozama tijekom duljeg razdoblja. Pojava takvih učinaka manje je vjerojatna kad se koriste inhalacijski kortikosteroidi nego kad se koriste oni koji se uzimaju peroralno. Mogući sustavni učinci uključuju Cushingov sindrom, Cushingoidni izgled, supresiju nadbubrežne žlijezde, smanjenje mineralne gustoće kostiju, usporenje rasta u djece i adolescenata, kataraktu i glaukom i, rjeđe, niz psiholoških učinaka i učinaka na ponašanje, uključujući psihomotornu hiperaktivnost, poremećaje spavanja, anksioznost, depresiju ili agresivnost (osobito u djece).

Stoga je važno da bolesnici redovito dolaze na liječnički pregled i da uzimaju najnižu dozu inhalacijskog kortikosteroida kojom se može održati djelotvorna kontrola astme.

Farmakokinetički podaci ispitivanja jednokratne doze (vidjeti dio 5.2.) pokazuju da uporaba beklometazondipropionata/ formoterola s AeroChamber Plus® komoricom za udisanje, u usporedbi sa standardnim inhalatorom, ne povećava ukupnu sistemsku ekspoziciju formoterolu i smanjuje sistemsku ekspoziciju beklometazon-17-monopropionatu, dok istodobno neizmijenjeni beklometazondipropionat povećano dospijeva iz pluća u sistemski krvotok. Međutim, kako se ukupna sistemsku ekspozicija beklometazondipropionatu i njegovom djelatnom metabolitu ne mijenja, ne postoji povećani rizik od sistemskih učinaka kad se beklometazondipropionat/ formoterol koristi s navedenom komoricom za udisanje.

Produljeno liječenje bolesnika visokim dozama inhalacijskih kortikosteroida može dovesti do supresije nadbubrežne žlijezde i akutne adrenalne insuficijencije. Osobit rizik postoji u djece ispod 16 godina koja uzimaju/udišu doze beklometazondipropionata veće od preporučenih. Situacije koje potencijalno mogu izazvati akutnu adrenalnu krizu uključuju traumu, operaciju, infekciju ili naglo smanjenje doze. Simptomi kojima se to stanje očituje tipično su nejasni i mogu uključivati anoreksiju, bol u trbuhu, gubitak tjelesne težine, umor, glavobolju, mučninu, povraćanje, hipotenziju, smanjenu razinu svijesti, hipoglikemiju i epileptične napadaje. Treba razmotriti mogućnost zaštite bolesnika tijekom razdoblja stresa ili elektivnog operativnog zahvata dodavanjem sistemske terapije kortikosteroidima.

Potreban je oprez kad bolesnici prelaze na liječenje lijekom Laberon osobito ako postoji mogućnost narušene funkcije nadbubrežne žlijezde prethodnom sustavnom terapijom steroidima.

U bolesnika koji umjesto oralnih kortikosteroida počinju koristiti inhalacijske kortikosteroide i dalje postoji rizik od smanjene rezerve nadbubrežne žlijezde tijekom duljeg razdoblja. Bolesnici kojima je bilo potrebno hitno dati visoku dozu kortikosteroida ili oni koji su dulje vrijeme uzimali terapiju inhalacijskim kortikosteroidima u visokim dozama također mogu imati taj rizik. Mogućnost zaostalog oštećenja nadbubrežne žlijezde treba uvijek imati na umu u hitnim slučajevima i prilikom elektivnih zahvata, koji su praćeni povećanjem stresa, pa treba razmotriti primjenu primjerene terapije kortikosteroidima. U slučaju opsežnog oštećenja nadbubrežne žlijezde, prije elektivnih postupaka treba potražiti savjet specijaliste.

Pneumonija u bolesnika s KOPB-om

U bolesnika s KOPB-om koji su primali inhalacijske kortikosteroide zabilježeno je povećanje incidencije pneumonije, uključujući pneumoniju koja je zahtijevala bolničko liječenje. Postoje neki pokazatelji povećanog rizika od pneumonije s povećanjem doze steroida, ali to se nije uvjerljivo dokazalo u svim ispitivanjima. Ne postoje uvjerljivi klinički dokazi o razlikama u veličini rizika za pneumoniju između pojedinih inhalacijskih kortikosteroida unutar te skupine. Liječnici moraju pažljivo pratiti mogući razvoj pneumonije u bolesnika s KOPB-om s obzirom da se kliničke manifestacije tih infekcija podudaraju sa simptomima egzacerbacije KOPB-a. Čimbenici rizika za pneumoniju u bolesnika s KOPB-om uključuju aktivne pušače, stariju dob, niski indeks tjelesne mase (BMI) i teški oblik KOPB-a.

Laberon sadrži 7 mg alkohola (etanola) pri svakom potisku što je ekvivalent od 0,20 mg/kg po dozi od dva potiska. Količina 2 potiska ovog lijeka iznosi manje od 1 ml vina ili piva.

Ova mala količina alkohola u lijeku neće imati nikakve primjetne učinke.

Bolesnicima treba savjetovati da nakon udisanja propisane doze isperu usta i grlo vodom (progrgljaju) ili operu zube, kako bi se smanjio rizik od nastanka orofaringealne kandidijaze.

Poremećaj vida

Pri sustavnoj i topikalnoj uporabi kortikosteroida moguća je pojava poremećaja vida. Ako bolesnik ima simptome kao što su zamućen vid ili neke druge poremećaje vida, treba razmotriti potrebu da ga se uputi oftalmologu radi procjene mogućih uzroka, koji mogu uključivati kataraktu, glaukom ili rijetke bolesti kao što je centralna serozna korioretinopatija (CSCR) koja je zabilježena nakon sustavne i topikalne uporabe kortikosteroida.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Farmakokinetičke interakcije

Beklometazondipropionat se vrlo brzo metabolizira pomoću esteraza.

Beklometazon je manje ovisan o metabolizmu putem CYP3A od nekih drugih kortikosteroida te, općenito, interakcije nisu vjerojatne; međutim, ne može se isključiti mogućnost sistemskih učinaka prilikom istodobne primjene jakih inhibitora CYP3A (npr. ritonavir, kobicistat) te se stoga prilikom upotrebe takvih lijekova preporučuje oprez i odgovarajući nadzor.

Farmakodinamičke interakcije

U bolesnika s astmom treba izbjegavati primjenu beta-blokatora (uključujući kapi za oči). Ako se beta-blokatori moraju primijeniti, učinak formoterola će biti smanjen ili poništen.

S druge strane, istodobna primjena drugih beta-adrenergičkih lijekova može imati potencijalno aditivan učinak, pa je stoga potreban oprez kad se teofilin ili drugi beta-adrenergički lijekovi propisuju istodobno s formoterolom.

Istodobno liječenje kinidinom, dizopiramidom, prokainamidom, fenotiazinima, antihistaminicima, inhibitorima monoaminooksidaze i tricikličkim antidepresivima može produljiti QTc interval i povećati rizik od nastanka ventrikularne aritmije.

Osim toga, levodopa, L-tiroksin, oksitocin i alkohol mogu smanjiti toleranciju srca prema beta₂-simpatomimeticima.

Istodobno liječenje inhibitorima monoaminooksidaze i drugim lijekovima sa sličnim svojstvima, kao što su furazolidon i prokarbazin, može izazvati reakcije preosjetljivosti.

Postoji povećan rizik od aritmija u bolesnika koji istodobno primaju anesteziju halogeniranim ugljikovodicima.

Istodobno liječenje derivatima ksantina, steroidima ili diureticima može povećati mogućnost razvoja hipokalijemije prouzročene djelovanjem beta₂-agonista (vidjeti dio 4.4.). Hipokalijemija može pojačati predispoziciju za razvoj aritmije u bolesnika liječenih glikozidima digitalisa.

Laberon sadrži malu količinu etanola. Teoretski postoji mogućnost interakcije u osobito osjetljivih bolesnika koji uzimaju disulfiram ili metronidazol.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Nema iskustava niti dokaza o sigurnosti primjene potisnog plina norflurana (HFA-134a) u trudnica i dojilja. Međutim, ispitivanja učinka norflurana (HFA-134a) na reproduktivnu funkciju i embriofetalni razvoj u životinja nisu pokazala klinički relevantne nuspojave.

Trudnoća

Nema relevantnih kliničkih podataka o uporabi lijeka Laberon u trudnica. Ispitivanja na životinjama u

kojima se koristila kombinacija beklometazondipropionata i formoterola pokazala su da postoji toksično djelovanje na reprodukciju nakon sustavne izloženosti visokim dozama (vidjeti dio 5.3. Neklinički podaci o sigurnosti primjene). Zbog tokolitičkog djelovanja beta₂-simpatomimetičkih lijekova, potrebna je osobita skrb u razdoblju neposredno prije poroda. Formoterol se ne smije preporučiti za uporabu tijekom trudnoće, osobito pri kraju trudnoće ili tijekom poroda, osim ako nema nikakve druge (sigurnije) alternative. Laberon se smije koristiti tijekom trudnoće samo ako očekivana korist od njegove primjene nadmašuje potencijalne rizike.

Dojenje

Nema relevantnih kliničkih podataka o uporabi lijeka Laberon u dojilja.

Premda nema dostupnih podataka iz ispitivanja na životinjama, razumno je pretpostaviti da se beklometazondipropionat, kao i ostali kortikosteroidi, izlučuje u majčino mlijeko.

Premda nije poznato izlučuje li se formoterol u majčino mlijeko, otkriven je u mlijeku ženki životinja.

Primjena lijeka Laberon u dojilja može se razmotriti u slučaju da očekivana korist od njegove primjene nadmašuje potencijalne rizike.

Potrebno je donijeti odluku hoće li se prekinuti dojenje ili prekinuti/suzdržati se od terapije s lijekom Laberon, uzimajući u obzir korist dojenja za dijete i korist terapije za ženu.

Plodnost

Ne postoje podaci kod ljudi. U studijama na životinjama, provedenim na štakorima, prisutnost beklometazondipropionata u visokim dozama u kombinaciji povezana je s smanjenom ženskom plodnošću i embriotoksičnošću (vidjeti dio 5.3).

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Laberon ne utječe ili zanemarivo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

4.8 Nuspojave

Budući da Laberon sadrži beklometazondipropionat i formoterolfumarat dihidrat, mogu se očekivati nuspojave koje su po tipu i težini tipične za te dvije tvari. Nema dodatnih nuspojava koje se javljaju nakon istodobne primjene te dvije tvari. Nuspojave povezane s beklometazondipropionatom i formoterolom kad se primjenjuju u fiksnoj kombinaciji u Laberonu, kao i kad se primjenjuju zasebno, navedene su prema organskim sustavima. Učestalost nuspojava definira se na sljedeći način: vrlo često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$), manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$), rijetko ($\geq 1/10\,000$ i $< 1/1000$) i vrlo rijetko ($\geq 1/10\,000$).

Česte i manje česte nuspojave izvedene su iz kliničkih ispitivanja u bolesnika s astmom i KOPB-om.

Klasifikacija organiskuh sustava	Nuspojava	Učestalost
Infekcije i infestacije	faringitis, oralna kandidijaza, pneumonija*	često
	influenca, oralna gljivična infekcija, orofaringealna kandidijaza, kandidijaza jednjaka, vulvovaginalna kandidijaza, gastroenteritis, sinusitis, rinitis	manje često
Poremećaji krvi i limfnog sustava	granulocitopenija	manje često
	trombocitopenija	vrlo rijetko

Poremećaji imunološkog sustava	alergijski dermatitis	manje često
	reakcije preosjetljivosti, uključujući eritem, edem usana, lica, očiju i ždrijela	vrlo rijetko
Endokrini poremećaji	supresija nadbubrežne žlijezde	vrlo rijetko
Poremećaji metabolizma i prehrane	hipokalijemija, hiperglikemija	manje često
Psihijatrijski poremećaji	nemir	manje često
	psihomotorna hiperaktivnost, poremećaji spavanja, anksioznost, depresija, agresivnost, promjene ponašanja (pretežno u djece)	nepoznato
Poremećaji živčanog sustava	glavobolja	često
	tremor, omaglica	manje često
Poremećaji oka	glaukom, katarakta	vrlo rijetko
	zamućen vid (vidjeti također dio 4.4.)	nepoznato
Poremećaji uha i labirinta	otosalpingitis	manje često
Srčani poremećaji	palpitacije, elektrokardiogram QT korigirani interval produljen, promjene u EKG-u, tahikardija, tahiaritmija, atrijska fibrilacija*	manje često
	ventrikularne ekstrasistole, angina pectoris	rijetko
Krvožilni poremećaji	hiperemija, crvenilo lica praćeno osjećajem vrućine	manje često
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja	disfonija	često
	kašalj, produktivni kašalj, nadraženosć grla, astmatska kriza	manje često
	paradoksalni bronhospazam	rijetko
	dispneja, egzacerbacija astme	vrlo rijetko
Poremećaji probavnog sustava	proljevi, suha usta, dispepsija, disfagija, osjećaj pečenja usnica, mučnina, disgeuzija	manje često
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	pruritus, osip, hiperhidroza, urtikarija	manje često
	angioedem	rijetko
Poremećaji mišićnokoštanog sustava i vezivnog tkiva	grčevi u mišićima, mijalgija	manje često
	usporenje rasta u djece i adolescenata	vrlo rijetko
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava	nefritis	vrlo rijetko
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	periferni edem	vrlo rijetko

Pretrage	povišen C-reaktivni protein, povišen broj trombocita, povišenje slobodnih masnih kiselina, povišen inzulin u krvi, povišenje ketonskih tijela u krvi, sniženje kortizola u krvi*	manje često
	povišen arterijski tlak, snižen arterijski tlak	rijetko
	smanjena gustoća kosti	vrlo rijetko

*Jedan povezan slučaj pneumonije koja nije bila ozbiljna i koju je prijavio jedan bolesnik liječen kombinacijom beklometazondipropionata/formoterola 100/6 u pivotalnom kliničkom ispitivanju u bolesnika s KOPB-om. Ostale nuspojave uočene s beklometazondipropionatom/formoterolom 100/6 u kliničkim ispitivanjima KOPB-a bile su: sniženje kortizola u krvi i atrijska fibrilacija.

Kao i kod primjene drugih inhalacijskih lijekova, može nastupiti paradoksalni bronhospazam (vidjeti dio 4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza).

Među opaženim nuspojavama, one koje se tipično povezuju s formoterolom su sljedeće: hipokalijemija, glavobolja, tremor, palpitacije, kašalj, grčevi u mišićima i produljenje QTc intervala.

Nuspojave koje se tipično povezuju s primjenom beklometazondipropionata su sljedeće: gljivične infekcije usne šupljine, oralna kandidijaza, disfonija, nadraženost grla.

Disfonija i kandidijaza se mogu ublažiti grgljanjem i ispiranjem usta vodom ili pranjem zubi nakon primjene lijeka. Simptomatska kandidijaza se može liječiti antimikoticima za topikalnu primjenu, s time da se liječenje lijekom Laberon nastavlja.

Među sustavne učinke inhalacijskih kortikosteroida (npr. beklometazondipropionata), koji mogu nastati osobito kad se kortikosteroidi primjenjuju u visokim dozama tijekom duljeg razdoblja, ubrajaju se supresija nadbubrežne žlijezde, smanjenje mineralne gustoće kostiju, usporenje rasta u djece i adolescenata, katarakta i glaukom (vidjeti također dio 4.4.).

Mogu se razviti i reakcije preosjetljivosti, uključujući osip, urtikarije koje svrbe, eritem i edem očiju, lica, usana i grla.

Pedijatrijska populacija

U ispitivanju u trajanju od 12 tjedana u koje su bili uključeni adolescenti s astmom, sigurnosni profil lijeka koji sadrži beklometazondipropionat i formoterol nije bio različit od onog u monoterapiji beklometazondipropionatom.

Pedijatrijska eksperimentalna formulacija koja sadrži 50/6 mikrograma beklometazondipropionata i formoterolfumarata po potisku primijenjena je u djece s astmom u dobi od 5 do 11 godina tijekom 12 tjedana liječenja, i pokazala je sličan sigurnosni profil kao i pojedinačne odobrene formulacije formoterola i belometazondipropionata koje su u prometu.

Međutim, ista ta pedijatrijska formulacija beklometazondipropionata i formoterolfumarata 50/6 mikrograma primijenjena u djece s astmom u dobi od 5 do 11 godina tijekom 2 tjedna nije pokazala neinferiornost u smislu stope rasta potkoljenice u odnosu na slobodne kombinacije pojedinačnih formulacija formoterola i beklometazondipropionata koje su u prometu.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: **navedenog u Dodatku V.**

4.9 Predoziranje

U bolesnika s astmom ispitivalo se djelovanje do 12 kumulativnih udaha raspršenih doza beklometazondipropionata/ formoterolfumarata 100/6 (ukupna doza beklometazondipropionata od 1200 mikrograma i formoterola 72 mikrograma). Kumulativna doza nije imala abnormalni učinak na vitalne znakove, a nisu opažene niti ozbiljne odnosno teške nuspojave.

Previsoke doze formoterola mogu izazvati učinke tipične za beta₂-adrenergičke agoniste, npr. mučninu, povraćanje, glavobolju, tremor, pospanost, palpitacije, tahikardiju, ventrikularne aritmije, produljenje QTc intervala, metaboličku acidozu, hipokalijemiju, hiperglikemiju.

U slučaju predoziranja formoterolom, indicirana je potporna i simptomatska terapija. Teški slučajevi moraju se hospitalizirati. U obzir dolazi uporaba kardioselektivnih beta-adrenergičkih blokatora, ali samo uz izuzetan oprez budući da primjena beta-adrenergičkih blokatora može izazvati bronhospazam. Potrebno je kontrolirati razinu kalija u serumu.

Akutna inhalacija doza beklometazondipropionata viših od preporučenih može dovesti do privremene supresije nadbubrežne žlijezde. U tom slučaju nije potrebna hitna intervencija, jer će se funkcija nadbubrežne žlijezde povratiti u roku od nekoliko dana, kako se potvrdilo mjerenjima kortizola u plazmi. U tih bolesnika treba nastaviti liječenje dozama koje su dovoljne za kontrolu astme.

Kronično predoziranje inhaliranim beklometazondipropionatom povećava rizik od supresije nadbubrežne žlijezde (vidjeti dio 4.4.). U tom slučaju možda će biti neophodno nadzirati rezervu nadbubrežne žlijezde. Liječenje treba nastaviti dozom dovoljnom za kontrolu astme.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Pripravci za liječenje opstruktivnih bolesti dišnih putova, adrenergici, inhalanti

ATK oznaka: R03AK08

Mehanizam djelovanja i farmakodinamički učinci

Laberon sadrži beklometazondipropionat i formoterol. Te dvije djelatne tvari imaju različite mehanizme djelovanja. Ono što im je zajedničko s drugim kombinacijama inhalacijskih kortikosteroida i beta₂-agonista aditivni su učinci u smislu smanjenja egzacerbacija astme.

Beklometazondipropionat

Beklometazondipropionat primijenjen inhalacijski u preporučenim dozama ima glukokortikoidno protuupalno djelovanje u plućima, što dovodi do smanjenja simptoma i egzacerbacije astme uz manje nuspojave nego kod sistemske primjene kortikosteroida.

Formoterol

Formoterol je selektivni beta₂-adrenergički agonist koji izaziva relaksaciju glatkog mišićja bronha u bolesnika s reverzibilnom opstrukcijom dišnih putova. Bronhodilatacijski učinak nastupa brzo, u roku od 1-3 minute nakon udisanja, a traje 12 sati nakon jednostruke doze.

ASTMA

Klinička djelotvornost beklometazondipropionata/formoterola za terapiju održavanja

U kliničkim ispitivanjima u odraslih bolesnika, dodavanje formoterola beklometazondipropionatu poboljšalo je simptome astme i funkciju pluća te smanjilo egzacerbacije bolesti.

U ispitivanju koje je trajalo 24 tjedna, učinak na funkciju pluća lijeka koji sadrži beklometazondipropionat i formoterol 100/6 je imao najmanje jednako djelovanje kao i slobodna kombinacija beklometazondipropionata i formoterola, a njegovo je djelovanje bilo bolje nego kad se beklometazondipropionat primjenjivao sam.

Klinička djelotvornost belometazondipropionata/ formoterolfumarata za terapiju održavanja i olakšavanje simptoma

U 48. tjednu ispitivanja na usporednim skupinama koje je uključilo 1701 bolesnika s astmom, djelotvornost beklometazondipropionata/formoterola primijenjenog kao terapiju održavanja (1 udah dva puta na dan) i za olakšavanje simptoma (najviše 8 udaha na dan) usporedila se s beklometazondipropionatom/formoterolom primijenjenim kao terapija održavanja (1 udah dva puta na dan) plus salbutamolom po potrebi u odraslih bolesnika s nekontroliranom umjerenom do teškom astmom. Rezultati su pokazali da je beklometazondipropionat/formoterol primijenjen kao terapija održavanja i za olakšavanje simptoma značajno produljio vrijeme do prve teške egzacerbacije (*) kad se uspoređivao s beklometazondipropionatom/formoterolom primijenjenim kao terapija održavanja plus salbutamol po potrebi ($p < 0,001$) kako za populaciju planiranu za liječenje (ITT, od engl. *intention to treat*) tako i za populaciju liječenu prema protokolu (PP, *per protocol*). Stopa teških egzacerbacija astme po bolesniku/godini bila je značajno smanjena u skupini koja je uzimala beklometazondipropionat/formoterol kao terapiju održavanja i za olakšavanje simptoma u usporedbi sa skupinom koja je za to uzimala salbutamol: 0,1476 naprama 0,2239 (statistički značajno smanjenje: $p < 0,001$). Bolesnici u skupini koja je uzimala beklometazondipropionat/formoterol kao terapiju održavanja i za olakšavanje simptoma postigli su klinički značajno poboljšanje kontrole astme. Prosječni broj udaha na dan za olakšavanje simptoma i udio bolesnika koji su uzimali lijek za olakšavanje simptoma slično se smanjio u obje skupine.

Napomena*: teške egzacerbacije bile su definirane kao pogoršanje astme koje je završilo hospitalizacijom ili liječenjem na hitnom prijemu ili rezultiralo potrebom za primjenom sistemskih steroida dulje od 3 dana.

U drugom kliničkom ispitivanju, jedna doza beklometazondipropionata/formoterola 100/6 mikrograma osigurala je brzi bronhodilatacijski učinak i brzo uklanjanje simptoma dispneje, slično kao salbutamol 200 mikrograma/dozi u bolesnika s astmom kad se primijenio metakolinski test za izazivanje bronhokonstrikcije.

Pedijatrijska populacija

U ispitivanju u trajanju od 12 tjedana u koje su bili uključeni adolescenti s astmom, beklometazondipropionat/formoterol 100/6 mikrograma nije bio superioran monoterapiji beklometazondipropionatom, ni u parametrima plućne funkcije (primarna varijabla: promjena od početne vrijednosti jutarnjeg vršnog izdisajnog protoka zraka (PEF) prije primjene lijeka), ni u sekundarnim varijablama djelotvornosti i mjerama kliničkog ishoda.

Bronhodilatatorni učinak jedne doze beklometazondipropionata/formoterola pedijatrijske eksperimentalne formulacije beklometazondipropionata i formoterolfumarata u dozi od 50/6 mikrograma po potisku, primijenjene pomoću komorice AeroChamber Plus za udisanje u djece s astmom u dobi od 5 do 11 godina, uspoređivan je sa slobodnim kombinacijama beklometazondipropionata i formoterolfumarata na tržištu.

Neinferiornost beklometazondipropionata/formoterola 50/6 mikrograma u usporedbi sa slobodnim kombinacijama dokazana je prosječnom vrijednošću parametra FEV1 procijenjenog 12 sati nakon jutarnje primjene lijeka s obzirom na to da je donja granica pouzdanosti od 95% CI prilagođene srednje vrijednosti bila -0,047 l, veća od unaprijed predviđene granice neinferiornosti od -0,1 l.

Beklometazondipropionat/formoterol pedijatrijska formulacija 50/6 mikrograma po potisku koja se

daje pomoću komorice AeroChamber Plus za udisanje djeci s astmom u dobi od 5 do 11 godina tijekom razdoblja liječenja od 12 tjedana nije pokazala superiornost u odnosu na monoterapiju beklometazondipropionatom i nije pokazala neinferiornost u odnosu na slobodnu kombinaciju beklometazondipropionata i formoterolfumarata u smislu parametra plućne funkcije (primarna varijabla: promjena jutarnje vrijednosti FEV₁ prije primjene lijeka).

KOPB

U dva ispitivanja u trajanju od 48 tjedana, učinci na funkciju pluća i stopa egzacerbacije (definirano kao primjena oralnih steroida i/ili primjena antibiotika i/ili hospitalizacija) procijenjeni su u bolesnika s teškim oblikom KOPB-a ($30\% < \text{FEV}_1\% < 50\%$).

Jedno pivotalno ispitivanje pokazalo je značajno poboljšanje funkcije pluća (primarni ishod: promjena FEV₁ prije doze) u usporedbi s formoterolom nakon 12 tjedana liječenja (prilagođena srednja vrijednost razlike između fiksne kombinacije i formoterola: 69 ml), kao i pri svakom posjetu klinici tijekom cijelog razdoblja liječenja (48 tjedana). Ispitivanje je pokazalo da je srednji broj egzacerbacija po bolesniku/godini (stopa egzacerbacija, primarni cilj) bio statistički značajno snižen uz fiksnu kombinaciju u usporedbi s liječenjem formoterolom (prilagođena srednja stopa 0,80 u usporedbi s 1,12 u skupini liječenoj formoterolom, prilagođeni omjer 0,72, $p < 0,001$) tijekom razdoblja od 48 tjedana liječenja ukupno 1199 bolesnika s teškim KOPB-om. Uz to, fiksna kombinacija beklometazondipropionata i formoterola je statistički značajno produljila vrijeme do prve egzacerbacije u usporedbi s formoterolom. Superiornost lijeka koji sadrži beklometazondipropionat i formoterol naprama formoterola također je bila potvrđena u pogledu stope egzacerbacija u podskupinama bolesnika koji su uzimali (oko 50% u svakoj terapijskoj skupini) ili koji nisu istodobno uzimali tiotropij bromid.

Drugo pivotalno kliničko ispitivanje, koje je uključilo 718 bolesnika randomiziranih u tri usporedne skupine, potvrdilo je superiornost fiksne kombinacije beklometazondipropionata i formoterola naprama liječenju formoterolom u pogledu promjene FEV₁ prije doziranja na kraju liječenja (48 tjedana) i pokazalo neinferiornost fiksne kombinacije beklometazondipropionata i formoterola u usporedbi s kombinacijom budezonida/formoterola u fiksnoj dozi u tom istom parametru.

5.2 Farmakokinetička svojstva

Sistemska ekspozicija djelatnim tvarima beklometazondipropionatu i formoterolu u fiksnoj kombinaciji usporediva je s ekspozicijom pojedinoj tvari.

U farmakokinetičkom ispitivanju provedenom u zdravih ispitanika liječenih jednostrukom dozom beklometazondipropionata i formoterola u fiksnoj kombinaciji (4 potiska od 100/6 mikrograma) ili jednostrukom dozom beklometazondipropionata s CFC-om (4 potiska od 250 mikrograma) i formoterolom HFA (4 potiska od 6 mikrograma), AUC glavnog aktivnog metabolita beklometazondipropionata (beklometazon-17-monopropionata) bila je 35% manja, a njegova maksimalna koncentracija u plazmi 19% manja kad je beklometazondipropionat bio primijenjen u fiksnoj kombinaciji nego kad je bio primijenjen iz pripravka beklometazondipropionata s CFC u obliku čestica koje nisu izrazito sitne. Nasuprot tome, stopa apsorpcije bila je brža (0,5 sata u usporedbi s 2 sata) za fiksnu kombinaciju nego za pripravak samog beklometazondipropionata u obliku čestica koje nisu izrazito sitne.

Maksimalna koncentracija formoterola u plazmi bila je slična nakon primjene u fiksnoj i slobodnoj kombinaciji, dok je sistemska ekspozicija bila nešto viša nakon primjene beklometazondipropionata/formoterola nego slobodne kombinacije.

Nema dokaza da postoje farmakokinetičke ili farmakodinamičke interakcije između beklometazondipropionata i formoterola.

U ispitivanju provedenom u zdravih ispitanika, uporaba AeroChamber Plus® komorice za udisanje povećala je dopiranje u pluća aktivnog metabolita beklometazondipropionata, beklometazon-17-

monopropionata za 41% i formoterola za 45%, u usporedbi s uporabom standardnog inhalatora. Ukupna sistemska ekspozicija formoterola ostala je neizmijenjena, dok se za beklometazon-17-monopropionat smanjila za 10%, a povećala za neizmijenjeni beklometazondipropionat.

Ispitivanje odlaganja lijeka u plućima provedeno u bolesnika sa stabilnim KOPB-om, zdravih dobrovoljaca i bolesnika s astmom pokazalo je da se prosječno 33% nominalne doze odlaže u plućima bolesnika s KOPB-om u usporedbi s 34% u zdravih ispitanika i 31% u bolesnika s astmom. Izloženost beklometazon-17-monopropionatu i formoterolu u plazmi bila je usporediva u sve tri skupine tijekom 24 sata nakon udisanja. Ukupna izloženost beklometazondipropionatu bila je veća u bolesnika s KOPB-om u usporedbi s izloženošću u bolesnika s astmom i zdravih dobrovoljaca.

Pedijatrijska populacija

Beklometazondipropionat i formoterol nije bio bioekvivalentan slobodnoj kombinaciji beklometazondipropionata u izrazito sitnim česticama i formoterolu kad se primjenjivao adolescentima s astmom u dobi od 12 do 17 godina u farmakokinetičkom ispitivanju jedne doze (4 potiska od 100/6 mikrograma). Taj rezultat nije ovisio o upotrebi komorice za udisanje (AeroChamber Plus®).

Prema dostupnim podacima, kad se komorica za udisanje nije upotrebljavala, vršna koncentracija u plazmi komponente inhalacijskog kortikosteroida iz beklometazondipropionata/formoterola bila je niža nego iz slobodne kombinacije (procjena temeljem omjera prilagođenih geometrijskih srednjih vrijednosti za C_{max} beklometazon-17-monopropionata [B17MP] 84,38%, 90%CI 70,22; 101,38).

Kad se beklometazondipropionat i formoterol primjenjivao pomoću komorice, vršna koncentracija formoterola u plazmi bila je viša za približno 68% u odnosu na slobodnu kombinaciju (procjena temeljem omjera prilagođenih geometrijskih srednjih vrijednosti za C_{max} 168,41, 90%CI 138,2; 205,2). Nije poznata klinička značajnost ovih razlika u slučaju kronične primjene. Ukupna sistemska izloženost formoterolu (AUC_{0-t}) bila je ekvivalentna onoj slobodne kombinacije, neovisno o upotrebi komorice za disanje. Za beklometazon-17-monopropionat, ekvivalencija je bila dokazana samo kad se komorica nije upotrebljavala, dok je 90% CI za AUC_{0-t} bio nešto izvan intervala ekvivalencije kad se komorica upotrebljavala (procjena temeljem omjera prilagođenih geometrijskih srednjih vrijednosti 89,63%, CI 79,93; 100,50).

Primjena beklometazondipropionata i formoterola bez komorice u adolescenata rezultirala je nižom ukupnom sistemskom izloženošću (AUC_{0-t}) beklometazon-17-monopropionatu ili ekvivalentnom ukupnom sistemskom izloženošću (AUC_{0-t}) formoterolu u odnosu na onu opaženu u odraslih. Nadalje, prosječne vršne koncentracije (C_{max}) objiju tvari u plazmi bile su niže u adolescenata nego u odraslih. U farmakokinetičkom ispitivanju jedna doza beklometazondipropionata/formoterola pedijatrijske eksperimentalne formulacije 50/6 mikrograma po potisku primijenjena pomoću komorice za disanje AeroChamber Plus® nije bila bioekvivalentna slobodnoj kombinaciji beklometazondipropionata i formoterola primijenjenih djeci s astmom u dobi od 5 do 11 godina. Rezultati ispitivanja pokazuju da su AUC_{0-t} i vršna koncentracija u plazmi komponente inhalacijskog kortikosteroida iz beklometazondipropionata/formoterola 50/6 bili niži od onih slobodne kombinacije (procjena temeljem omjera prilagođenih geometrijskih srednjih vrijednosti beklometazon-17-monopropionata AUC_{0-t} : 81%, 90%CI 69,7; 94,8; C_{max} : 82%, 90%CI 70,1; 94,7). Ukupna sistemska izloženost formoterolu (AUC_{0-t}) bila je ekvivalentna onoj kod primjene slobodne kombinacije, dok je C_{max} bio nešto niži za beklometazondipropionat/formoterol 50/6 u odnosu na slobodnu kombinaciju (procjena temeljem omjera prilagođenih geometrijskih srednjih vrijednosti 92%, 90%CI 78;108).

Beklometazondipropionat

Beklometazondipropionat je predlijeak sa slabim afinitetom vezanja za glukokortikoidne receptore. Beklometazondipropionat se hidrolizira pomoću esteraza do aktivnog metabolita beklometazon-17-monopropionata, koji ima jače topikalno protuupalno djelovanje nego predlijeak beklometazondipropionat.

Apsorpcija, distribucija i biotransformacija

Udahnuti beklometazondipropionat brzo se apsorbira kroz pluća; prije apsorpcije postoji opsežna konverzija u aktivni metabolit beklometazon-17-monopropionat putem esteraza koje su prisutne u većini tkiva. Sistemska raspoloživost aktivnog metabolita rezultat je apsorpcije iz pluća (36%) i apsorpcije progutane doze iz probavnog sustava. Bioraspoloživost progutanog beklometazondipropionata je zanemariva, međutim, zbog predsistemske konverzije u beklometazon-17-monopropionat, 41% doze apsorbira se kao aktivni metabolit.

Sistemska ekspozicija se otprilike linearno povećava s povećanjem udahnute doze.

Apsolutna bioraspoloživost nakon udisanja iznosi oko 2% nominalne doze nepromijenjenog beklometazondipropionata i 62% nominalne doze beklometazon-17-monopropionata.

Nakon intravenske primjene, raspoloživost beklometazondipropionata i njegovog djelatnog metabolita karakterizirana je visokim klirensom iz plazme (150 odnosno 120 L/sat), uz mali volumen distribucije beklometazondipropionata (20 L) u stanju dinamičke ravnoteže i veću distribuciju njegovog aktivnog metabolita u tkivima (424 L).

Vezanje na proteine plazme je umjereno visoko.

Eliminacija

Izlučivanje putem stolice glavni je put eliminacije beklometazondipropionata, uglavnom u obliku polarnih metabolita. Izlučivanje beklometazondipropionata i njegovih metabolita putem bubrega je zanemarivo. Poluvrijeme terminalne faze eliminacije beklometazondipropionata iznosi 0,5 sati, a beklometazon-17-monopropionata 2,7 sati.

Posebne populacije

Farmakokinetika beklometazondipropionata u bolesnika s oštećenjem bubrega ili jetre nije se ispitala; međutim, budući da se beklometazondipropionat jako brzo metabolizira pomoću esteraza prisutnih u crijevnom soku, serumu, plućima i jetri, čime nastaju polarniji proizvodi beklometazon-21-monopropionat, beklometazon-17-monopropionat i beklometazon, ne očekuje se da će jetreno oštećenje utjecati na farmakokinetiku i sigurnosni profil beklometazondipropionata.

Budući da ni beklometazondipropionat niti njegovi metaboliti nisu pronađeni u mokraći, ne očekuje se povećanje sistemske ekspozicije tim tvarima u bolesnika s bubrežnim oštećenjem.

Formoterol

Apsorpcija i distribucija

Formoterol se nakon inhalacije apsorbira i preko pluća i preko probavnog sustava. Dio udahnute doze koji se proguta nakon primjene ovog farmaceutskog oblika (MDI) može se kretati u rasponu od 60% do 90%. Najmanje 65% progutane doze se apsorbira iz probavnog sustava. Vršna koncentracija neizmijenjenog lijeka u plazmi nastupa u roku od 0,5 do 1 sata nakon oralne primjene. Vezanje formoterola na proteine plazme iznosi 61-64%, s time da se 34% veže na albumin. U koncentracijskom rasponu postignutom terapijskim dozama nije došlo do zasićenja vezanja. Poluvrijeme eliminacije nakon oralne primjene iznosi 2-3 sata. Apsorpcija formoterola nakon inhalacije 12 do 96 mikrograma formoterolfumarata je linearna.

Biotransformacija

Formoterol se opsežno metabolizira, a glavni put uključuje neposrednu konjugaciju na fenolnoj hidroksilnoj skupini. Taj konjugat glukuronske kiseline je neaktivan. Drugi veliki put uključuje O-demetilaciju nakon koje slijedi konjugacija na fenolnoj 2'-hidroksilnoj skupini. Izoenzimi citokroma P450- CYP2D6, CYP2C19 i CYP2C9 uključeni su u O-demetilaciju formoterola. Čini se da je jetra primarno mjesto metaboliziranja formoterola. Formoterol ne inhibira enzime CYP450 u terapijski

relevantnim koncentracijama.

Eliminacija

Kumulativno izlučivanje formoterola putem mokraće nakon jednostruke inhalacije iz raspršivača suhog praška linearno se povećavalo u rasponu doza od 12 do 96 mikrograma. U prosjeku je 8% doze bilo izlučeno nepromijenjeno, a 25% kao ukupni formoterol. Na temelju koncentracija izmjerenih u plazmi 12 zdravih ispitanika nakon udisanja jednostruke doze od 120 mikrograma, prosječno poluvrijeme terminalne faze eliminacije iznosilo je 10 sati. (R,R)- odnosno (S,S)-enantiomeri činili su oko 40% odnosno 60% nepromijenjenog lijeka izlučenog u mokraći. Relativni udio ta dva enantiomera ostao je konstantan u ispitivanom rasponu doza, a nakon ponovljenog doziranja nije bilo dokaza relativne akumulacije jednog enantiomera u odnosu na drugi.

Nakon oralne primjene (40 do 80 mikrograma), 6% do 10% doze nađeno je u nepromijenjenom obliku u mokraći zdravih ispitanika; do 8% doze nađeno je u obliku glukuronida.

Ukupno 67% oralne doze formoterola izluči se mokraćom (uglavnom u obliku metabolita), a ostatak putem stolice. Bubrežni klirens formoterola iznosi 150 ml/min.

Posebne populacije

Jetreno/bubrežno oštećenje

Farmakokinetika formoterola nije se ispitivala u bolesnika s jetrenim ili bubrežnim oštećenjima. Međutim, kako se formoterol primarno eliminira putem jetrenog metabolizma, u bolesnika s teškom cirozom jetre može se očekivati povećana izloženost.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Toksičnost opažena u ispitivanjima beklometazondipropionata i formoterola primijenjenih u životinja u kombinaciji ili zasebno, sastojala se uglavnom od učinaka povezanih s pretjeranim farmakološkim djelovanjem. Oni su povezani s imunosupresivnim djelovanjem beklometazondipropionata i poznatim kardiovaskularnim učincima formoterola, koji se uglavnom očitovao u pasa. Nakon primjene kombinacije te dvije tvari nije opaženo povećanje toksičnosti, niti je bilo neočekivanih nalaza.

Ispitivanja utjecaja na reproduktivnu funkciju u štakora pokazala su učinke ovisne o dozi. Kombinacija ove dvije tvari bila je povezana sa smanjenom plodnošću ženki i embriofetalnom toksičnošću. Poznato je da visoke doze kortikosteroida u gravidnih životinja dovode do poremećaja fetalnog razvoja, uključujući rascjep nepca i usporenje intrauterinog rasta pa su vjerojatno učinci opaženi nakon davanja kombinacije beklometazondipropionata i formoterola posljedica djelovanja beklometazondipropionata. Ti su učinci bili vidljivi samo nakon visoke sistemske ekspozicije aktivnom metabolitu beklometazon-17-monopropionatu (koncentracija 200 puta veća od one kakva se očekuje u plazmi bolesnika). Osim toga, u ispitivanjima na životinjama opaženo je produljeno trajanje trudnoće i okota, što je učinak koji se može pripisati poznatom tokolitičkom učinku β_2 -simptomimetika.

Ovi su učinci bili zabilježeni kad su razine formoterola u plazmi gravidnih ženki bili ispod razine koja se očekuje u bolesnika liječenih beklometazondipropionatom i formoterolom.

Ispitivanjima genotoksičnosti kombinacije beklometazondipropionata i formoterola nije se otkrio mutageni potencijal te kombinacije. Nisu provedena ispitivanja kancerogenosti predložene kombinacije. Međutim, podaci o pojedinoj djelatnoj tvari prikupljeni iz ispitivanja na životinjama ne ukazuju ni na kakav potencijalni rizik od kancerogenog učinka u ljudi.

Neklinički podaci o potisnom plinu Norfluranu (HFA-134a) bez CFC-a ne ukazuju na poseban rizik za ljude na temelju konvencionalnih ispitivanja sigurnosne farmakologije, toksičnosti ponovljenih doza, genotoksičnosti, kancerogenosti i reproduktivne toksičnosti.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

norfluran (HFA-134a)
etanol, bezvodni
kloridna kiselina, koncentrirana

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok valjanosti

21 mjesec.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Jednostruko pakiranje od 120 ili 180 doza:

Prije izdavanja lijeka bolesniku

Čuvati u hladnjaku (2-8°C) najdulje 18 mjeseci.

Nakon izdavanja lijeka

Ne čuvati na temperaturi iznad 25°C, najdulje 3 mjeseca.

Dvostruko i trostruko pakiranje od 120 ili 180 doza:

Prije prve upotrebe: Čuvati u hladnjaku (2-8°C).

Poslije prve upotrebe: Ne čuvati na temperaturi iznad 25°C (najdulje 3 mjeseca).

Upozorenje: Spremnik sadrži tekućinu pod tlakom. Ne izlažite spremnik temperaturama višim od 50°C. Ne pokušavajte probušiti spremnik.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Inhalacijska otopina pod tlakom napunjena u aluminijski spremnik s odmjernim ventilom, uložen u bijeli polipropilenski plastični inhalator s brojačem doza (pakiranje od 120 doza) ili indikatorom doze (pakiranje od 180 doza) te nastavkom za usta i opremljen je plastičnim ružičastim zaštitnim poklopcem.

Svako pakiranje sadrži:

1 spremnik pod tlakom (koji omogućuje 120 potisaka) ili
2 spremnika pod tlakom (koji omogućuju 120 potisaka) svaki ili
3 spremnika pod tlakom (koji omogućuju 120 potisaka) svaki ili

1 spremnik pod tlakom (koji omogućuje 180 potisaka) ili
3 spremnika pod tlakom (koji omogućuju 180 potisaka) svaki

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje

Jednostruka pakiranja koja sadrže 1 spremnik sa 120 ili 180 doza

Za ljekarnike

Zapišite datum izdavanja lijeka bolesniku na naljepnicu na pakiranju i zalijepite naljepnicu na inhalator.

Pazite da razdoblje između datuma izdavanja lijeka i datuma isteka roka valjanosti navedenog na pakiranju iznosi najmanje 3 mjeseca.

Dvostruka i trostruka pakiranja koja sadrže 1 spremnik sa 120 ili 180 doza

Svaki put kad počnete koristiti inhalator, unesite datum prvog korištenja na jednu od naljepnica na pakiranju i zalijepite tu naljepnicu na inhalator koji koristite. Inhalator se ne smije koristiti nakon 3 mjeseca od prvog korištenja i nikada ga nemojte koristiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na pakiranju nakon "EXP".

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

STADA d.o.o.
Hercegovačka 14, 10000 Zagreb
Hrvatska

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

HR-H-661877983

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 27.11.2024.
Datum posljednje obnove odobrenja: /

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

/-