

SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

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

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna odmjerena 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.

Pomoćna tvar s poznatim učinkom

Neqllofol sadrži malu količinu etanola (alkohola), 7 mg po potisku, što odgovara 0,20 mg/kg po dozi sadržanoj u dvama potiscima.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Stlačeni inhalat, otopina.

Bezbojna otopina.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Astma

Neqllofol je indiciran za redovito liječenje astme kada je prikladna primjena kombiniranog lijeka (inhalacijski kortikosteroid u kombinaciji s dugodjelujućim beta-2 agonistom):

- u bolesnika u kojih se kontrola bolesti ne postiže inhalacijskim kortikosteroidima i brzodjelujućim beta-2 agonistima koji se udišu „po potrebi“ ili
- u bolesnika u kojih se bolest već prikladno kontrolira i inhalacijskim kortikosteroidima i dugodjelujućim beta-2 agonistima.

Kronična opstruktivna plućna bolest (KOPB)

Simptomatsko liječenje bolesnika s teškim KOPB-om (forsirani ekspiracijski volumen u prvoj sekundi (FEV1) < 50 % predviđene normalne vrijednosti) i ponovljenim egzacerbacijama u anamnezi, koji imaju značajne simptome unatoč redovitoj terapiji dugodjelujućim bronhodilatatorima.

4.2 Doziranje i način primjene

Doziranje

Astma

Neqllofol nije namijenjen za početno liječenje astme. Doziranje komponenti lijeka Neqllofol ovisi o pojedinom slučaju i treba se prilagoditi težini bolesti. To je potrebno uzeti u obzir i na početku liječenja kombiniranim lijekovima i u slučaju prilagodbe doze. Ako je pojedinom bolesniku potrebna kombinacija doza koje se razlikuju od doza u inhalatoru s kombiniranim lijekovima, potrebno je propisati odgovarajuće doze beta-2 agonista i/ili kortikosteroida u zasebnim inhalatorima.

Beklometazondipropionat se u lijeku Neqlofol distribuira u obliku vrlo sitnih čestica, što dovodi do jačeg učinka u odnosu na formulacije beklometazondipropionata koji se distribuira u obliku čestica koje nisu toliko sitne (100 mikrograma beklometazondipropionata u obliku vrlo sitnih čestica u lijeku Neqlofol odgovara 250 mikrograma beklometazondipropionata u formulaciji s česticama koje nisu toliko sitne). Stoga ukupna dnevna doza beklometazondipropionata primijenjena putem lijeka Neqlofol treba biti niža od ukupne dnevne doze beklometazondipropionata primijenjene putem formulacije beklometazondipropionata koji nije u obliku vrlo sitnih čestica.

To je potrebno uzeti u obzir kada bolesnik prelazi s formulacije beklometazondipropionata koja ne sadrži toliko sitne čestice na lijek Neqlofol; doza beklometazondipropionata treba biti niža i potrebno ju je prilagoditi pojedinačnim potrebama bolesnika.

Postoje dva pristupa liječenju:

A. Terapija za održavanje: lijek Neqlofol primjenjuje se kao redovita terapija održavanja uz posebno po potrebi, brzdjelujuće bronhodilatatore.

B. Terapija održavanja i ublažavanje simptoma: lijek Neqlofol primjenjuje se kao redovita terapija održavanja i po potrebi za ublažavanje simptoma astme.

A. Terapija za održavanje

Bolesnike je potrebno savjetovati da uvijek imaju na raspolaganju zaseban brzdjelujući bronhodilatator za hitno ublažavanje simptoma.

Preporučene doze u odraslih osoba u dobi od 18 i više godina starosti:

Jedan do dva udaha dva puta dnevno.

Maksimalna dnevna doza iznosi četiri udaha.

B. Terapija za održavanje i ublažavanje simptoma

Bolesnici primjenjuju dnevnu dozu lijeka Neqlofol za održavanje te također primjenjuju Neqlofol prema potrebi za ublažavanje simptoma astme.

Bolesnike je potrebno savjetovati da uvijek imaju Neqlofol na raspolaganju za hitno ublažavanje simptoma.

Terapiju lijekom Neqlofol za održavanje i ublažavanje simptoma potrebno je posebno razmotriti u bolesnika:

- u kojih astma nije u potpunosti kontrolirana i kojima je potreban lijek za ublažavanje simptoma
- u kojih su se u prošlosti javljala pogoršanja astme zbog kojih je bila potrebna medicinska intervencija

Pažljivo praćenje nuspojava povezanih s dozom potrebno je u bolesnika koji često primjenjuju veliki broj inhalacija lijeka Neqlofol prema potrebi.

Preporuke za doziranje u odraslih osoba u dobi od 18 i više godina:

Preporučena doza održavanja je jedna inhalacija dva puta dnevno (jedna inhalacija ujutro i jedna inhalacija navečer).

Bolesnici trebaju primijeniti jednu dodatnu inhalaciju prema potrebi radi ublažavanja simptoma. Ako su simptomi i dalje prisutni nakon nekoliko minuta, potrebno je provesti još jednu inhalaciju.

Maksimalna dnevna doza iznosi osam inhalacija.

Bolesnicima koji svaki dan trebaju često provoditi inhalacije radi hitnog ublažavanja simptoma potrebno je preporučiti da potraže savjet liječnika. Njihovu astmu potrebno je ponovno procijeniti, a terapiju za održavanje ponovno razmotriti.

Preporuke za doziranje u djece i adolescenata mlađih od 18 godina:

Sigurnost i djelotvornost beklometazondipropionata i formoterolfumarat dihidrata u djece i adolescenata mlađih od 18 godina nisu ustanovljene. Dostupni podaci o primjeni

beklometazondipropionata/formoterola 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 moguće dati preporuku o doziranju.

Liječnik treba redovito procjenjivati stanje bolesnika tako da doza lijeka Neqlofol ostane optimalna i da se mijenja samo na temelju savjeta liječnika. Dozu je potrebno titrirati do najniže doze pri kojoj se održava učinkovita kontrola simptoma. Kada se kontrola simptoma održava primjenom najniže preporučene doze, tada bi sljedeći korak mogao uključivati ispitivanje primjene samo inhalacijskog kortikosteroida.

Bolesnike je potrebno savjetovati da primjenjuju Neqlofol svaki dan, čak i kada nemaju simptome.

Kronična opstruktivna plućna bolest (KOPB)

Preporuke za doziranje u odraslih osoba u dobi od 18 i više godina:

Dva udaha dva puta dnevno.

Posebne populacije

Prilagodba doze u starijih bolesnika nije potrebna. Nema dostupnih podataka o primjeni beklometazona/formoterola u bolesnika s oštećenjem jetre ili bubrega (vidjeti dio 5.2).

Način primjene

Neqlofol je namijenjen za inhalaciju.

Da bi se osigurala pravilna primjena lijeka, liječnik ili drugi zdravstveni radnik treba pokazati bolesniku kako ispravno upotrebljavati inhalator. Ispravna upotreba inhalatora s odmjerenom dozom pod tlakom ključna je za uspješno liječenje.

Bolesnika je potrebno savjetovati da pažljivo pročita uputu o lijeku i da slijedi upute za upotrebu koje su navedene u uputi o lijeku.

Inhalator s lijekom Neqlofol isporučuje se s brojačem doza na stražnjoj strani aktivatora, koji pokazuje koliko je doza preostalo. Kada se upotrebljava spremnik koji sadrži 120 doza, svaki put kad bolesnik pritisne spremnik oslobodi se raspršena doza lijeka, a brojač pokazuje jedan broj manje. Kada se upotrebljava spremnik koji sadrži 180 doza, svaki put kad bolesnik pritisne spremnik brojač se lagano okrene, a broj preostalih potisaka prikazuje se u intervalima od 20. Bolesnike je potrebno savjetovati da paze da im inhalator ne padne jer to može uzrokovati odbrojanje brojača unatrag.

Priprema inhalatora za primjenu lijeka

Prije prve upotrebe inhalatora ili ako se inhalator nije upotrebljavao 14 dana ili dulje, bolesnik treba otpustiti jedan potisak u zrak da bi se osiguralo da inhalator radi ispravno. Nakon prvog testiranja inhalatora brojač bi trebao pokazivati 120 ili 180.

Upotreba inhalatora:

Ako je inhalator bio izložen jakoj hladnoći, bolesnici ga trebaju grijati rukama nekoliko minuta prije upotrebe. Nikada ga ne smiju grijati umjetnim sredstvima.

Kad god je to moguće, bolesnici trebaju stajati ili sjediti u uspravnom položaju prilikom inhalacije lijeka iz inhalatora.

1. Bolesnici trebaju ukloniti zaštitni poklopac s nastavka za usta i provjeriti je li nastavak za usta čist te da ne sadrži prašinu, prljavštinu ili bilo kakve druge strane predmete.
2. Bolesnici trebaju izdahnuti što je sporije i što je dublje moguće.
3. Bolesnici trebaju držati spremnik okomito tako da je duži dio spremnika okrenut prema gore i trebaju obuhvatiti nastavak za usta usnama bez da zagrizu nastavak za usta.
4. U isto vrijeme bolesnici trebaju udisati polako i duboko kroz usta. Nakon što počnu udisati, trebaju pritisnuti vrh inhalatora prema dolje da bi otpustili jedan potisak.

5. Bolesnici trebaju zadržati dah koliko god je to moguće i naposljetku trebaju izvaditi inhalator iz usta i polako izdahnuti. Bolesnici ne smiju izdisati u inhalator.

Da bi udahnuli još jedan potisak, bolesnici trebaju držati inhalator u uspravnom položaju otprilike pola minute i ponoviti korake od 2. do 5.

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

Nakon upotrebe bolesnici trebaju zatvoriti inhalator s pomoću zaštitnog poklopca i provjeriti brojač doza.

Bolesnike je potrebno savjetovati da nabave novi inhalator kada brojač ili indikator doza pokaže broj 20. Trebaju prestati upotrebljavati inhalator kada brojač pokaže 0 jer potisci koji su preostali u spremniku možda neće biti dovoljni za primjenu potpune doze i trebaju početi upotrebljavati novi inhalator.

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 imaju slabe ruke možda će biti lakše držati inhalator objema rukama. Kažiprste je potrebno staviti na vrh spremnika inhalatora, a palčeve na bazu inhalatora.

Bolesnici trebaju isprati usta vodom ili grgljati vodu u ustima ili oprati zube nakon inhalacije (vidjeti dio 4.4).

Spremnik sadrži stlačenu tekućinu. Bolesnike je potrebno savjetovati da ne izlažu spremnik temperaturama višima od 50 °C i da ne buše spremnik.

Čišćenje

Bolesnike je potrebno savjetovati da pažljivo pročitaju uputu o lijeku u kojoj su navedene upute za čišćenje. Za redovito čišćenje inhalatora bolesnici trebaju ukloniti poklopac s nastavka za usta i obrisati nastavak za usta izvana i iznutra suhom krpom. Ne smiju odvajati spremnik od aktivatora i ne smiju upotrebljavati vodu ili druge tekućine za čišćenje nastavka za usta.

Bolesnici koji imaju poteškoća s usklađivanjem potiskivanja aerosola i udisanja mogu upotrebljavati komoricu AeroChamber Plus. Njihov liječnik, ljekarnik ili medicinska sestra trebaju im objasniti kako pravilno upotrebljavati i održavati inhalator i komoricu te je njihovu tehniku potrebno provjeriti da bi se osiguralo optimalno dopiranje inhaliranog lijeka u pluća. Bolesnici to mogu postići s pomoću komorice AeroChamber Plus tako da naprave jedan kontinuirani, spori i duboki udah kroz komoricu, bez ikakve pauze između potiskivanja i inhalacije.

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na beklometazondipropionat, formoterolfumarat dihidrat ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Neqllofol se treba oprezno primjenjivati (uključujući i liječnički nadzor) u bolesnika sa srčanim aritmijama, posebice s atrioventrikularnim blokom trećeg stupnja i tahiaritmijama (ubrzani i/ili nepravilni otkucaji srca), idiopatskom subvalvularnom stenozom aorte, hipertrofičnom opstruktivnom kardiomiopatijom, teškom srčanom bolešću, posebice s akutnim infarktom miokarda, ishemijskom srčanom bolešću, kongestivnim zatajenjem srca, okluzivnim vaskularnim bolestima, posebice s arteriosklerozom, arterijskom hipertenzijom i aneurizmom.

Oprez je također potreban pri liječenju bolesnika s poznatim produljenjem QTc intervala ili sumnjom na isto, neovisno o tome je li produljenje urođeno ili izazvano lijekovima (QTc > 0,44 sekunde). Formoterol sam po sebi može izazvati produljenje QTc intervala.

Oprez je također potreban kada Neqlfol primjenjuju bolesnici s tireotoksikozom, šećernom bolešću, feokromocitomom i neliječnom hipokalijemijom.

Potencijalno ozbiljna hipokalijemija može biti uzrokovana terapijom beta-2 agonistima. Poseban oprez savjetuje se u slučaju teške astme jer hipoksija može pojačati taj učinak. Hipokalijemija također se može pogoršati istodobnim liječenjem drugim lijekovima koji mogu izazvati hipokalijemiju, kao što su derivati ksantina, steroidi i diuretici (vidjeti dio 4.5). Oprez se također preporučuje u slučaju nestabilne astme kada se mogu primjenjivati brojni bronhodilatatori za hitno ublažavanje simptoma. U tim se slučajevima preporučuje nadziranje razina kalija u serumu.

Inhalacija formoterola može uzrokovati porast razina glukoze u krvi. Stoga je glukozu u krvi potrebno pažljivo nadzirati u bolesnika sa šećernom bolešću.

Ako se planira anestezija halogeniranim anestheticima, potrebno je osigurati da se Neqlfol ne primjenjuje barem 12 sati prije početka anestezije jer postoji rizik od srčanih aritmija.

Kao što je to slučaj kod svih inhalacijskih lijekova koji sadrže kortikosteroide, Neqlfol je potrebno oprezno primjenjivati u bolesnika s aktivnom ili mirujućom plućnom tuberkulozom te gljivičnim i virusnim infekcijama dišnih putova.

Ne preporučuje se nagli prekid liječenja lijekom Neqlfol.

Ako bolesnici smatraju da liječenje nije djelotvorno, moraju potražiti liječničku pomoć. Pojačana primjena bronhodilatatora za hitno ublažavanje simptoma ukazuje na pogoršanje temeljnog stanja i predstavlja opravdani razlog za ponovnu procjenu liječenja astme. Iznenadno i progresivno pogoršanje kontrole astme ili KOPB-a potencijalno je opasno po život te je u bolesnika potrebno provesti hitnu liječničku procjenu. Potrebno je razmotriti potrebu za pojačanim liječenjem kortikosteroidima koji se primjenjuju putem inhalacije ili peroralnim putem ili antibioticima ako se sumnja na infekciju. Bolesnici ne smiju početi primjenjivati Neqlfol tijekom pogoršanja ili ako dođe do značajnog pogoršanja ili akutnog pogoršanja astme. Ozbiljni štetni događaji i pogoršanja u vezi s astmom mogu se javiti tijekom liječenja lijekom Neqlfol.

Bolesnike je potrebno zamoliti da nastave s liječenjem, ali da potraže savjet liječnika ako simptomi astme ostanu nekontrolirani ili se pogoršaju nakon početka primjene lijeka Neqlfol.

Kao što je to slučaj kod primjene drugih inhalacijskih lijekova, može doći do paradoksalnog bronhospazma s naglim pogoršanjem piskanja u plućima i povećanje brzine disanja nakon primjene. To je odmah potrebno liječiti brzodjelujućim inhalacijskim bronhodilatatorom. Primjenu lijeka Neqlfol potrebno je odmah prekinuti, stanje bolesnika potrebno je procijeniti te prema potrebi započeti s drugom terapijom.

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

Za liječenje akutnih napadaja astme bolesnike je potrebno savjetovati da uvijek imaju na raspolaganju brzodjelujući bronhodilatator, koji može biti Neqlfol (za bolesnike koji primjenjuju Neqlfol kao terapiju za održavanje i ublažavanje simptoma) ili zasebni brzodjelujući bronhodilatator (za bolesnike koji primjenjuju Neqlfol samo kao terapiju održavanja).

Bolesnike je potrebno podsjetiti da primjenjuju Neqlfol svaki dan u skladu s liječničkim receptom, čak i kada nemaju simptome. Inhalacije lijeka Neqlfol za ublažavanje simptoma potrebno je provoditi kao odgovor na simptome astme, ali takve inhalacije nisu namijenjene za redovitu profilaksu, npr. prije tjelovježbe. Za takvu je primjenu potrebno razmotriti zaseban brzodjelujući bronhodilatator.

Nakon uspostavljanja kontrole nad simptomima astme u obzir se može uzeti postupno smanjenje doze lijeka Neqlfol. Važno je redovito provjeravati stanje bolesnika tijekom smanjenja doza lijeka. Potrebno je primjenjivati najnižu djelotvornu dozu lijeka Neqlfol (vidjeti dio 4.2).

Sistemske učinci mogu se javiti prilikom primjene bilo kojeg inhalacijskog kortikosteroida, posebice kada se propisuje pri visokim dozama tijekom duljeg razdoblja. Vjerojatnost pojave tih učinaka puno je manja prilikom primjene inhalacijskih kortikosteroida u odnosu na kortikosteroide za peroralnu

primjenu. Mogući sistemski učinci uključuju: Cushingov sindrom, Cushingoidni izgled, supresiju nadbubrežne žlijezde, smanjenje mineralne gustoće kostiju, usporavanje rasta u djece i adolescenata, kataraktu i glaukom i, rjeđe, raspon fizioloških ili bihevioralnih učinaka, uključujući psihomotoričku hiperaktivnost, poremećaje spavanja, tjeskobu, depresiju ili agresiju (osobito u djece). Stoga je važno redovito provjeravati stanje bolesnika i smanjiti dozu inhalacijskog kortikosteroida na najnižu dozu pri kojoj se održava učinkovita kontrola astme.

Farmakokinetički podaci o primjeni pojedinačne doze (vidjeti dio 5.2) pokazali su da uporabom inhalatora koji sadrži kombinaciju beklometazondipropionata/formoterolfumarata zajedno s komoricom AeroChamber Plus, u usporedbi s upotrebom standardnog aktivatora, ne dolazi do povećanja ukupne sistemske izloženosti formoterolu i da se time smanjuje sistemska izloženost beklometazon-17-monopropionatu, dok istovremeno dolazi do povećanja nepromijenjenog beklometazondipropionata koji dospijeva u sistemsku cirkulaciju iz pluća; međutim, s obzirom na to da ukupna sistemska izloženost beklometazondipropionatu i njegovom aktivnom metabolitu ostaje nepromijenjena, nema povećanog rizika od sistemskih učinaka prilikom primjene lijeka Neqlofol zajedno s navedenom komoricom.

Produljeno liječenje bolesnika visokim dozama inhalacijskih kortikosteroida može dovesti do supresije nadbubrežne žlijezde i akutne adrenalne krize. Djeca mlađa od 16 godina koja primjenjuju/inhaliraju doze beklometazondipropionata koje su više od preporučenih mogu biti izložena osobitom riziku. Situacije koje bi mogle izazvati akutnu adrenalnu krizu uključuju traumu, kirurški zahvat, infekciju ili naglo smanjenje doze. Simptomi su obično nejasni i mogu uključivati anoreksiju, bol u abdomenu, gubitak tjelesne težine, umor, glavobolju, mučninu, povraćanje, hipotenziju, smanjenu razinu svijesti, hipoglikemiju i napadaje. Dodatna zaštita sistemskim kortikosteroidima treba se uzeti u obzir tijekom razdoblja stresa ili u slučaju elektivnog kirurškog zahvata. Potreban je oprez prilikom prelaska bolesnika na terapiju lijekom Neqlofol, posebice ako postoji bilo kakav razlog za pretpostavku da je funkcija nadbubrežne žlijezde oslabljena zbog prethodne terapije sistemskim steroidima.

Bolesnici koji prelaze s kortikosteroida za peroralnu primjenu na inhalacijske kortikosteroide mogu ostati izloženi riziku od smanjene rezerve nadbubrežne žlijezde tijekom duljeg vremenskog razdoblja. Bolesnici kojima je u prošlosti bila potrebna hitna terapija visokim dozama kortikosteroida ili koji su dugo liječeni visokim dozama inhalacijskih kortikosteroida također mogu biti izloženi riziku. Tu mogućnost rezidualnog oštećenja uvijek treba imati na umu u hitnim i elektivnim slučajevima koji će vjerojatno izazvati stres te se u obzir mora uzeti odgovarajuće liječenje kortikosteroidima. Prije elektivnih zahvata specijalist će možda morati procijeniti stupanj oštećenja nadbubrežne žlijezde.

Pneumonija u bolesnika s KOPB-om

Povećanje incidencije pneumonije, uključujući pneumoniju zbog koje je bila potrebna hospitalizacija, uočeno je u bolesnika s KOPB-om koji su primali inhalacijske kortikosteroide. Postoje određeni dokazi o povećanom riziku od pneumonije koji se javlja s povećanjem doze steroida, ali to nije uvjerljivo dokazano u svim ispitivanjima. Ne postoje čvrsti klinički dokazi o razlikama u pogledu razmjera rizika od pneumonije među inhalacijskim kortikosteroidima unutar te klase. Liječnici trebaju obratiti pažnju na mogući razvoj pneumonije u bolesnika s KOPB-om jer se klinički znakovi i simptomi takvih infekcija preklapaju sa simptomima pogoršanja KOPB-a. Čimbenici rizika od pneumonije u bolesnika s KOPB-om uključuju aktivno pušenje, stariju dob, nizak indeks tjelesne mase (BMI) i teški oblik KOPB-a.

Bolesnike je potrebno savjetovati da isperu usta vodom ili grgljaju vodu u ustima ili operu zube nakon inhalacije propisane doze da bi se smanjio rizik od nastanka orofaringealne kandidijaze.

Neqlofol sadrži malu količinu etanola (alkohola), 7 mg po potisku, što odgovara 0,20 mg/kg po dozi sadržanoj u dvama potiscima. Količina etanola zanemariva je pri uobičajenim dozama i ne predstavlja rizik za bolesnike.

Poremećaj vida

Prilikom primjene sistemskih i topikalnih kortikosteroida može doći do pojave poremećaja vida. Ako bolesnik ima simptome kao što su zamućen vid ili druge smetnje vida, potrebno je razmotriti upućivanje bolesnika oftalmologu radi procjene mogućih uzroka koji mogu uključivati kataraktu, glaukom ili rijetke bolesti kao što je centralna serozna korioretinopatija (CSCR), a koji su prijavljeni nakon primjene sistemskih i topikalnih kortikosteroida.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Farmakokinetičke interakcije

Beklometazondipropionat se vrlo brzo metabolizira putem enzima esteraza.

Beklometazon je manje ovisan o metabolizmu putem enzima CYP3A u odnosu na neke druge kortikosteroide te interakcije općenito nisu vjerojatne; međutim, ne može se isključiti mogućnost sistemskih učinaka prilikom istodobne primjene jakih inhibitora enzima CYP3A (npr. ritonavir, kobicistat), stoga se preporučuju oprez i odgovarajuće praćenje prilikom primjene takvih lijekova.

Farmakodinamičke interakcije

Primjenu beta-blokatora (uključujući kapi za oko) potrebno je izbjegavati u bolesnika s astmom. Ako se beta-blokatori primjenjuju iz opravdanih razloga, doći će do smanjenja ili poništavanja učinka formoterola.

S druge strane, istodobna primjena drugih beta-adrenergičnih lijekova može imati potencijalno aditivne učinke, stoga je potreban oprez kada su teofilin ili drugi beta-adrenergični lijekovi propisani istodobno s formoterolom.

Istodobno liječenje kinidinom, dizopiramidom, prokainamidom, fenotiazinima, antihistaminicima, inhibitorima monoamin-oksidge i tricikličkim antidepressivima može produljiti QTc interval i povećati rizik od ventrikularnih aritmija.

Osim toga, L-dopa, L-tiroksin, oksitocin i alkohol mogu smanjiti toleranciju srca na beta-2 simpatomimetike.

Istodobno liječenje inhibitorima monoamin-oksidge, uključujući lijekove sa sličnim svojstvima, kao što su furazolidon i prokarbazin, može izazvati hipertenzivne reakcije.

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

Istodobno liječenje derivatima ksantina, steroidima ili diureticima može pojačati mogući hipokalijemijski učinak beta-2 agonista (vidjeti dio 4.4). Hipokalijemija može povećati sklonost aritmijama u bolesnika liječenih glikozidima digitalisa.

Neqlofol sadrži malu količinu etanola. Postoji teorijski potencijal za interakciju u posebno osjetljivih bolesnika liječenih disulfiramom ili metronidazolom.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Plodnost

Nema podataka u ljudi. U ispitivanjima na štakorima prisutnost beklometazondipropionata pri visokim dozama u kombinaciji bila je povezana sa smanjenom plodnosti ženki i embriotoksičnošću (vidjeti dio 5.3).

Trudnoća

Ne postoji iskustvo primjene ni dokazi o sigurnosti primjene potisnog plina HFA-134a u trudnica ili dojilja. Međutim, ispitivanjima učinka plina HFA-134a na reproduktivnu funkciju i razvoj zametka i ploda u životinja nisu otkriveni nikakvi klinički značajni štetni učinci.

Nema relevantnih kliničkih podataka o primjeni beklometazondipropionata i formoterolfumarat dihidrata u obliku stlačenog inhalata, otopine u trudnica. U ispitivanjima na životinjama u kojima se primjenjivala kombinacija beklometazondipropionata i formoterola dokazana je toksičnost za reprodukciju nakon visoke razine sistemske izloženosti (vidjeti dio 5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene). S obzirom na tokolitičko djelovanje beta-2 simpatomimetika, poseban oprez potreban je u razdoblju uoči poroda. Formoterol se ne smije preporučiti za primjenu tijekom trudnoće, posebice na kraju trudnoće ili tijekom trudova, osim ako ne postoji druga (sigurnija) opcija.

Neqlofol se smije primjenjivati tijekom trudnoće samo ako očekivane koristi nadilaze moguće rizike.

Dojenje

Nema relevantnih kliničkih podataka o primjeni beklometazondipropionata i formoterolfumarat dihidrata u obliku stlačenog inhalata, otopine u dojilja.

Iako nema dostupnih podataka iz ispitivanja na životinjama, opravdano je pretpostaviti da se beklometazondipropionat, kao i drugi kortikosteroidi, izlučuje u mlijeko.

Iako nije poznato izlučuje li se formoterol u majčino mlijeko, otkriven je u mlijeku životinja u laktaciji.

Primjena lijeka Neqlofol u dojilja smije se razmotriti samo ako očekivane koristi nadilaze moguće rizike.

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

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

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

S obzirom na to da Neqlofol sadrži beklometazondipropionat i formoterolfumarat dihidrat, mogu se očekivati nuspojave koje su po tipu i težini tipične za te dvije tvari. Nema incidencije dodatnih nuspojava nakon istodobne primjene te dvije tvari.

Tablični popis nuspojava

Nuspojave povezane s beklometazondipropionatom i formoterolom koji su primijenjeni u fiksnoj kombinaciji (Neqlofol) i kao pojedinačni lijekovi navedene su u nastavku prema klasifikaciji organskih sustava. Učestalosti su definirane kako slijedi: 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 $< 1/1000$), vrlo rijetko ($\leq 1/10\ 000$), nepoznato (ne može se procijeniti na temelju dostupnih podataka).

Podaci o čestim i manje čestim nuspojavama izvedeni su iz kliničkih ispitivanja u bolesnika s astmom i KOPB-om.

KLASIFIKACIJA ORGANSKIH SUSTAVA	UČESTALOST	NUSPOJAVA
Infekcije i infestacije	Često	Faringitis, oralna kandidijaza, pneumonija* (u bolesnika s KOPB-om)
	Manje često	Influenca, oralna gljivična infekcija, orofaringealna kandidijaza, kandidijaza jednjaka, vulvovaginalna kandidijaza, gastroenteritis, sinusitis, rinitis
Poremećaji krvi i limfnog sustava	Manje često	Granulocitopenija
	Vrlo rijetko	Trombocitopenija
Poremećaji imunološkog sustava	Manje često	Alergijski dermatitis
	Vrlo rijetko	Reakcije preosjetljivosti, uključujući eritem, edem usana, lica, očiju i ždrijela
Endokrini poremećaji	Vrlo rijetko	Supresija nadbubrežne žlijezde
Poremećaji metabolizma i prehrane	Manje često	Hipokalijemija, hiperglikemija
Psihijatrijski poremećaji	Manje često	Nemir
	Nepoznato	Psihomotorna hiperaktivnost, poremećaji spavanja, tjeskoba, depresija, agresija, promjene ponašanja (uglavnom u djece)
Poremećaji živčanog sustava	Često	Glavobolja
	Manje često	Tremor, omaglica
Poremećaji oka	Vrlo rijetko	Glaukom, katarakta
	Nepoznato	Zamućen vid (također vidjeti dio 4.4)
Poremećaji uha i labirinta	Manje često	Otosalpingitis
Srčani poremećaji	Manje često	Palpitacije, produljenje korigiranog QT intervala na elektrokardiogramu, promjene na elektrokardiogramu, tahikardija, tahiaritmija, atrijska fibrilacija*
	Rijetko	Ventrikularne ekstrasistole, angina pectoris
Krvožilni poremećaji	Manje često	Hiperemija, crvenilo lica praćeno osjećajem vrućine
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprja	Često	Disfonija

	Manje često	Kašalj, produktivni kašalj, nadražnost grla, astmatska kriza
	Rijetko	Paradoksni bronhospazam
	Vrlo rijetko	Dispneja, pogoršanje astme
Poremećaji probavnog sustava	Manje često	Proljev, suha usta, dispepsija, disfagija, osjećaj peckanja na usnama, mučnina, disgeuzija
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	Manje često	Puritus, osip, hiperhidroza, urtikarija
	Rijetko	Angioedem
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva	Manje često	Grčevi u mišićima, mialgija
	Vrlo rijetko	Usporavanje rasta u djece i adolescenata
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava	Rijetko	Nefritis
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	Vrlo rijetko	Periferni edem
Pretrage	Manje često	Povišen C-reaktivni protein, povećanje broja trombocita, povećanje slobodnih masnih kiselina, povišen inzulin u krvi, povišena razina ketonskih tijela u krvi, sniženje kortizola u krvi*
	Rijetko	Povišen arterijski tlak, snižen arterijski tlak
	Vrlo rijetko	Smanjenje gustoće kostiju

*Jedan bolesnik, liječen beklometazondipropionatom i formoterolfumarat dihidratom u obliku stlačenog inhalata, otopine, koji je sudjelovao u pivotalnom kliničkom ispitivanju provedenom u bolesnika s KOPB-om, prijavio je jedan povezani slučaj upale pluća koji nije bio ozbiljan. Druge nuspojave uočene kod primjene beklometazondipropionata i formoterolfumarat dihidrata u obliku stlačenog inhalata, otopine u kliničkim ispitivanjima za liječenje KOPB-a bile su smanjenje kortizola u krvi i atrijska fibrilacija.

Kao što je to slučaj kod bilo koje druge inhalacijske terapije, može doći do pojave paradoksnog bronhospazma (vidjeti dio 4.4 „Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi”).

Među uočenim nuspojavama, one koje su obično povezane s formoterolom su sljedeće: hipokalijemija, glavobolja, tremor, palpitacije, kašalj, grčevi u mišićima i produljenje QTc intervala.

Nuspojave koje su obično povezane s primjenom beklometazondipropionata su sljedeće: gljivične infekcije u usnoj šupljini, oralna kandidijaza, disfonija, nadražnost grla.

Disfonija i kandidijaza mogu se ublažiti grgljanjem vode u ustima, ispiranjem usta vodom ili pranjem zubi nakon primjene lijeka. Simptomatska kandidijaza može se liječiti topikalnim antimikoticima uz nastavak liječenja lijekom Neqlofol.

Sistemijski učinci inhalacijskih kortikosteroida (npr. beklometazondipropionat) posebice se mogu javiti prilikom primjene visokih doza koje su propisane na dulje razdoblje, a mogu uključivati supresiju nadbubrežne žlijezde, smanjenje mineralne gustoće kostiju, usporavanje rasta u djece i adolescenata, kataraktu i glaukom (također vidjeti dio 4.4).

Također se mogu javiti reakcije preosjetljivosti, uključujući osip, urtikariju, svrbež, eritem i edem očiju, lica, usana i grla.

Pedijatrijska populacija

U ispitivanju u trajanju od 12 tjedana koje je provedeno u bolesnika adolescentske dobi koji pate od astme, sigurnosni profil inhalacijske otopine beklometazondipropionata/formoterolfumarat dihidrata nije se razlikovao od sigurnosnog profila beklometazondipropionata kao monoterapije.

Eksperimentalna formulacija beklometazondipropionata i formoterolfumarata za primjenu u pedijatrijskih bolesnika u dozi od 50/6 mikrograma po potisku koja se primjenjivala u djece s astmom u dobi od 5 do 11 godina tijekom razdoblja liječenja u trajanju od 12 tjedana pokazala je sigurnosni profil koji je sličan odobrenim pojedinačnim lijekovima koji su već stavljeni u promet i čija je djelatna tvar formoterol i beklometazondipropionat.

Međutim, ista formulacija beklometazondipropionata/formoterolfumarata za primjenu u pedijatrijskih bolesnika u dozi od 50/6 mikrograma koja se primjenjivala u djece s astmom u dobi od 5 do 11 godina tijekom dva tjedna nije pokazala neinferiornost u pogledu brzine rasta potkoljenice u odnosu na slobodnu kombinaciju pojedinačnih lijekova koji su već stavljeni u promet i čija je djelatna tvar formoterol i beklometazondipropionat.

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

Inhalirane doze beklometazondipropionata i formoterolfumarat dihidrata u obliku stlačenog inhalata, otopine do dvanaest kumulativnih potisaka (ukupno 1200 mikrograma beklometazondipropionata i 72 mikrograma formoterola) ispitane su u bolesnika s astmom. Kumulativne doze lijekova nisu uzrokovale abnormalan učinak na vitalne znakove te nisu uočeni ni ozbiljni niti teški štetni događaji.

Prekomjerne doze formoterola mogu dovesti do učinaka koji su uobičajeni za beta-2 adrenergične agoniste: mučnina, povraćanje, glavobolja, tremor, somnolencija, palpitacije, tahikardija, ventrikularne aritmije, produljenje QTc intervala, metabolička acidoza, hipokalijemija, hiperglikemija.

U slučaju predoziranja formoterolom indicirano je potpuno i simptomatsko liječenje. Bolesnike čije je stanje ozbiljno potrebno je hospitalizirati.

Može se razmotriti primjena kardioselektivnih beta-adrenergičnih blokatora, ali isključivo uz izniman oprez jer primjena beta-adrenergičnog blokatora može izazvati bronhospazam. Potrebno je nadzirati kalij u serumu.

Akutna inhalacija doza beklometazondipropionata koje su više od preporučenih može dovesti do privremene supresije funkcije nadbubrežne žlijezde. U tom slučaju nije potrebno hitno liječenje jer će se funkcija nadbubrežne žlijezde stabilizirati za nekoliko dana, što se potvrđuje mjerenjima kortizola u plazmi. U tih se bolesnika liječenje treba nastaviti pri dozi koja je dovoljna za kontrolu astme.

Kronično predoziranje inhaliranim beklometazondipropionatom predstavlja rizik od supresije nadbubrežne žlijezde (vidjeti dio 4.4). Može biti potrebno nadziranje rezerve nadbubrežne žlijezde. Liječenje je potrebno nastaviti pri dozi koja je dovoljna za kontrolu astme.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: lijekovi za liječenje opstruktivnih bolesti dišnih putova: adrenergici, inhalacijski lijekovi, ATK oznaka: R03 AK08

Mehanizam djelovanja i farmakodinamički učinci

Neqlofol sadrži beklometazondipropionat i formoterol. Te dvije djelatne tvari imaju različite mehanizme djelovanja. Ono što im je zajedničko s drugim kombinacijama inhalacijskih kortikosteroida i beta-2 agonista aditivni su učinci koji su uočeni u pogledu smanjenja pogoršanja astme.

Beklometazondipropionat

Beklometazondipropionat koji se primjenjuje putem inhalacije pri preporučenim dozama ima glukokortikoidno protuupalno djelovanje u plućima, što dovodi do ublažavanja simptoma i smanjenja pogoršanja astme, uz manje nuspojave u odnosu na sistemsku primjenu kortikosteroida.

Formoterol

Formoterol je selektivni beta-2 adrenergični agonist koji dovodi do relaksacije glatkih mišića u bronhima u bolesnika s reverzibilnom opstrukcijom dišnih putova. Do bronhodilatacijskog učinka dolazi brzo, unutar 1 – 3 minute nakon inhalacije, a učinak traje 12 sati nakon pojedinačne doze.

Astma

Klinička djelotvornost lijeka Neqlofol kao terapije za održavanje

U kliničkim ispitivanjima provedenima u odraslih osoba, dodavanjem formoterola beklometazondipropionatu poboljšani su simptomi astme i funkcija pluća, a pogoršanja su smanjena. U ispitivanju u trajanju od 24 tjedna, učinak beklometazondipropionata/formoterola u inhalatoru s hidrofluoroalkanom (HFA) u dozi od 100/6 mikrograma na funkciju pluća bio je barem jednak učinku slobodne kombinacije beklometazondipropionata i formoterola te je nadmašio učinak monoterapije beklometazondipropionatom.

Klinička djelotvornost lijeka Neqlofol kao terapije za održavanje i ublažavanje simptoma

U ispitivanju u trajanju od 48 tjedana koje je provedeno na paralelnim skupinama i u koje je bio uključen 1701 bolesnik s astmom, djelotvornost beklometazondipropionata i formoterolfumarat dihidrata u obliku stlačenog inhalata, otopine koja se primjenjivala kao terapija za održavanje (jedna inhalacija dva puta dnevno) i ublažavanje simptoma (ukupno najviše osam potisaka dnevno) uspoređena je s beklometazondipropionatom i formoterolfumarat dihidratom u obliku stlačenog inhalata, otopine koja se primjenjivala kao terapija za održavanje (jedna inhalacija dva puta dnevno) u kombinaciji sa salbutamolom primjenjivanim prema potrebi u odraslih bolesnika s nekontroliranom, umjerenom do teškom astmom. Rezultati su pokazali da je lijek koji se primjenjivao kao terapija za održavanje i ublažavanje simptoma značajno produljio vrijeme do prvog teškog pogoršanja (*) u usporedbi s lijekom primjenjivanim kao terapija za održavanje u kombinaciji sa salbutamolom primjenjivanim prema potrebi ($p < 0,001$ i za populaciju s namjerom liječenja (ITT) i za populaciju prema planu ispitivanja (PP)). Stopa teških pogoršanja astme po bolesnik-godini značajno je smanjena u skupini koja je primala lijek kao terapiju za održavanje i ublažavanje simptoma u usporedbi sa skupinom koja je primala salbutamol: 0,1476 u odnosu na 0,2239 (statistički značajno smanjenje: $p < 0,001$). Bolesnici koji su primali beklometazondipropionat i formoterolfumarat dihidrat u obliku stlačenog inhalata, otopine kao terapiju za održavanje i ublažavanje simptoma postigli su klinički značajno poboljšanje kontrole astme. Prosječan broj dnevnih inhalacija lijeka za ublažavanje simptoma i udio bolesnika koji su primjenjivali lijek za ublažavanje simptoma slično se smanjio u objema skupinama.

Napomena*: teška pogoršanja definirana su kao pogoršanje astme koje dovodi do hospitalizacije ili liječenja na odjelu hitne pomoći ili koje dovodi do potrebe za primjenom sistemskih steroida koja traje dulje od tri dana.

U drugom kliničkom ispitivanju pojedinačna doza beklometazondipropionata i formoterolfumarat dihidrata u obliku stlačenog inhalata, otopine u dozi od 100/6 mikrograma dovela je do brzog bronhodilatacijskog učinka i brzog ublažavanja simptoma dispneje, što je slično učinku salbutamola od 200 mikrograma po dozi u bolesnika s astmom kada se provodi bronhoprovokacijski test metakolinom radi izazivanja bronhokonstrikcije.

Pedijatrijska populacija

U ispitivanju u trajanju od 12 tjedana koje je provedeno u bolesnika s astmom u adolescentskoj dobi, beklometazondipropionat/formoterol u dozi od 100/6 mikrograma nije bio superioran u odnosu na monoterapiju beklometazondipropionatom ni u pogledu parametara funkcije pluća (primarna varijabla: promjena jutarnjeg vršnog ekspiracijskog protoka (PEF) prije doze u odnosu na početnu vrijednost), ni u pogledu sekundarnih varijabli djelotvornosti niti u pogledu kliničkih mjera ishoda.

Bronhodilatatorni učinak pojedinačne doze beklometazondipropionata i formoterolfumarat dihidrata u obliku stlačenog inhalata, otopine, odnosno eksperimentalne formulacije beklometazondipropionata i formoterolfumarata za primjenu u pedijatrijskih bolesnika u dozi od 50/6 mikrograma po potisku, koja se primjenjivala u kombinaciji s komoricom AeroChamber Plus u djece s astmom u dobi od 5 do 11 godina, procijenjena je u odnosu na slobodnu kombinaciju beklometazondipropionata i formoterolfumarata koji su već stavljeni u promet. Neinferiornost beklometazondipropionata i formoterolfumarat dihidrata u obliku stlačenog inhalata, otopine u dozi od 50/6 mikrograma u odnosu na slobodnu kombinaciju dokazana je u pogledu prosječnog forsiranog ekspiracijskog volumena u prvoj sekundi (FEV₁) koji je procijenjen 12 sati nakon jutarnje primjene s obzirom na to da je donja granica pouzdanosti u intervalu pouzdanosti (CI) od 95 % koji se odnosio na prilagođenu srednju razliku bila -0,047 l, što je više od unaprijed predviđene granice neinferiornosti od -0,1 l.

Formulacija beklometazondipropionata i formoterolfumarat dihidrata u obliku stlačenog inhalata, otopine za primjenu u pedijatrijskih bolesnika u dozi od 50/6 mikrograma po potisku koja se primjenjivala u kombinaciji s komoricom AeroChamber Plus u djece s astmom u dobi od 5 do 11 godina tijekom razdoblja liječenja u trajanju od 12 tjedana nije pokazala superiornost u odnosu na monoterapiju beklometazondipropionatom i nije pokazala neinferiornost u odnosu na slobodnu kombinaciju beklometazondipropionata i formoterolfumarata u pogledu parametra funkcije pluća (primarna varijabla: promjena jutarnje vrijednosti FEV₁ prije doze).

Kronična opstruktivna plućna bolest (KOPB)

U dvama ispitivanjima u trajanju od 48 tjedana procijenjeni su učinci na funkciju pluća i stopa pogoršanja (definirano kao liječenje steroidima za peroralnu primjenu i/ili liječenje antibioticima i/ili hospitalizacije) u bolesnika s teškim KOPB-om (30 % < FEV₁ % < 50 %).

Jedno pivotalno ispitivanje pokazalo je značajno poboljšanje funkcije pluća (primarna mjera ishoda: promjena vrijednosti FEV₁ prije doze) u usporedbi s formoterolom nakon 12 tjedana liječenja (prilagođena srednja razlika između beklometazondipropionata i formoterolfumarat dihidrata u obliku stlačenog inhalata, otopine i formoterola: 69 ml), kao i prilikom svakog posjeta klinici tijekom cijelog razdoblja liječenja (48 tjedana). Ispitivanje je pokazalo da je srednji broj pogoršanja po bolesnik-godini (stopa pogoršanja, koprimaryna mjera ishoda) bio statistički značajno smanjen primjenom beklometazondipropionata i formoterolfumarat dihidrata u obliku stlačenog inhalata, otopine u usporedbi s liječenjem formoterolom (prilagođena srednja stopa od 0,80 u usporedbi s 1,12 u skupini koja je primala formoterol, prilagođeni omjer 0,72, $p < 0,001$) tijekom razdoblja liječenja u trajanju od 48 tjedana u ukupno 1199 bolesnika s teškim KOPB-om. Osim toga, beklometazondipropionat i formoterolfumarat dihidrat u obliku stlačenog inhalata, otopine statistički su značajno produljili vrijeme do prvog pogoršanja u usporedbi s formoterolom. Superiornost beklometazondipropionata i formoterolfumarat dihidrata u obliku stlačenog inhalata, otopine u odnosu na formoterol također je potvrđena u pogledu stope pogoršanja u podskupinama bolesnika koji su primjenjivali (otprilike 50 % u svakoj skupini za liječenje) ili nisu primjenjivali tiotropij bromid kao istodobni lijek.

U drugom pivotalnom ispitivanju, koje je bilo randomizirano ispitivanje provedeno na trima paralelnim skupinama u 718 bolesnika, potvrđena je superiornost beklometazondipropionata i formoterolfumarat dihidrata u obliku stlačenog inhalata, otopine u odnosu na liječenje formoterolom u pogledu promjene vrijednosti FEV₁ prije doze na kraju liječenja (48 tjedana) te je dokazana neinferiornost beklometazondipropionata i formoterolfumarat dihidrata u obliku stlačenog inhalata, otopine u pogledu istog parametra u usporedbi s kombinacijom budezonida/formoterola u fiksnoj dozi.

5.2 Farmakokinetička svojstva

Sistemska izloženost djelatnim tvarima beklometazondipropionatu i formoterolu u fiksnoj kombinaciji beklometazondipropionata / formoterolfumarat dihidrata u obliku stlačenog inhalata, otopine uspoređena je s pojedinačnim komponentama.

U ispitivanju farmakokinetike koje je provedeno u zdravih ispitanika liječenih pojedinačnom dozom beklometazondipropionata / formoterolfumarata u fiksnoj kombinaciji (4 potiska u dozi od 100/6 mikrograma) ili pojedinačnom dozom beklometazondipropionata s klorofluorouglikom (CFC) (4 potiska u dozi od 250 mikrograma) i formoterolom s hidrofluoroalkanom (HFA) (4 potiska u dozi od 6 mikrograma), površina ispod krivulje (AUC) glavnog aktivnog metabolita beklometazondipropionata (beklometazon-17-monopropionat) i njegova maksimalna koncentracija u plazmi bile su 35 % odnosno 19 % niže za fiksnu kombinaciju u odnosu na formulaciju beklometazondipropionata s CFC-om u obliku čestica koje nisu vrlo sitne; suprotno tome, stopa apsorpcije bila je brža (0,5 u odnosu na 2 sata) kod fiksne kombinacije u odnosu na samo formulaciju beklometazondipropionata s CFC-om u obliku čestica koje nisu vrlo sitne.

Što se tiče formoterola, maksimalna koncentracija u plazmi bila je slična nakon primjene fiksne ili slobodne kombinacije, a sistemska izloženost bila je neznatno viša nakon primjene fiksne kombinacije u odnosu na slobodnu kombinaciju.

Nije bilo dokaza o farmakokinetičkim ili farmakodinamičkim (sistemskim) interakcijama između beklometazondipropionata i formoterola.

U ispitivanju provedenom u zdravih dobrovoljaca, upotrebom komorice AeroChamber Plus dopiranje aktivnog metabolita beklometazondipropionata odnosno beklometazon-17-monopropionata do pluća povećano je za 41 %, a dopiranje formoterola za 45 % u usporedbi s upotrebom standardnog aktivatora. Ukupna sistemska izloženost ostala je nepromijenjena za formoterol, smanjena za 10 % za beklometazon-17-monopropionat i povećana za nepromijenjeni beklometazondipropionat.

Ispitivanje taloženja u plućima koje je provedeno u bolesnika sa stabilnim KOPB-om, zdravih dobrovoljaca i bolesnika s astmom pokazalo je da se u prosjeku 33 % nominalne doze taloži u plućima bolesnika s KOPB-om u usporedbi s 34 % u zdravih ispitanika i 31 % u bolesnika s astmom. Izloženosti beklometazon-17-monopropionatu i formoterolu u plazmi bile su usporedive u svim trima skupinama tijekom 24 sata nakon inhalacije. Ukupna izloženost beklometazondipropionatu bila je viša u bolesnika s KOPB-om u usporedbi s izloženošću u bolesnika s astmom i zdravih dobrovoljaca.

Pedijatrijska populacija

Inhalator s beklometazondipropionatom / formoterolfumaratom nije bio bioekvivalentan slobodnoj kombinaciji beklometazondipropionata u obliku vrlo sitnih čestica i formoterola kada se primjenjivao u adolescenata s astmom u dobi od 12 do 17 godina u ispitivanju farmakokinetike pojedinačne doze (4 potiska u dozi od 100/6 mikrograma). Taj rezultat nije ovisio o tome je li se komorica (AeroChamber Plus) upotrebljavala ili ne.

Ako se komorica nije upotrebljavala, dostupni podaci upućuju na nižu vršnu koncentraciju u plazmi komponente inhalacijskog kortikosteroida iz beklometazondipropionata i formoterolfumarat dihidrata u obliku stlačenog inhalata, otopine u usporedbi sa slobodnom kombinacijom (točkasta procjena omjera prilagođenih geometrijskih srednjih vrijednosti za C_{max} beklometazon-17-monopropionata [B17MP] 84,38 %, CI od 90 % 70,22; 101,38).

Kada se inhalator s beklometazondipropionatom/formoterolfumaratom upotrebljavao zajedno s komoricom, vršna koncentracija formoterola u plazmi povećala se za otprilike 68 % u usporedbi sa slobodnom kombinacijom (točkasta procjena omjera prilagođenih geometrijskih srednjih vrijednosti za C_{max} : 168,41, CI od 90 % 138,2; 205,2). Klinički značaj tih razlika u slučaju kronične primjene nije poznat.

Ukupna sistemska izloženost formoterolu (AUC_{0-t}) bila je ekvivalentna izloženosti slobodnoj kombinaciji, neovisno o tome je li se komorica upotrebljavala ili ne. Što se tiče beklometazon-17-monopropionata, ekvivalentnost je dokazana samo kada se komorica nije upotrebljavala, a CI od 90 % za AUC_{0-t} bio je neznatno izvan intervala ekvivalentnosti kada se komorica upotrebljavala (točkasta procjena omjera prilagođenih geometrijskih srednjih vrijednosti: 89,63 %, CI 79,93; 100,50).

Inhalator s beklometazondipropionatom/formoterolfumaratom koji se upotrebljavao bez komorice u adolescenata doveo je do niže ukupne sistemske izloženosti beklometazon-17-monopropionatu ili ekvivalentne ukupne sistemske izloženosti formoterolu (AUC_{0-t}) u odnosu na izloženost uočenu u odraslih. Štoviše, prosječne vršne koncentracije u plazmi (C_{max}) za obje tvari bile su niže u adolescenata nego u odraslih.

U ispitivanju farmakokinetike pojedinačne doze, eksperimentalna formulacija beklometazondipropionata/formoterolfumarata za primjenu u pedijatrijskih bolesnika u dozi od 50/6 mikrograma po potisku koja se primjenjivala u kombinaciji s komoricom AeroChamber Plus nije bila bioekvivalentna slobodnoj kombinaciji beklometazondipropionata i formoterola koja se primjenjivala u djece s astmom u dobi od 5 do 11 godina. Rezultati ispitivanja ukazuju na niži AUC_{0-t} i vršnu koncentraciju u plazmi komponente inhalacijskog kortikosteroida iz eksperimentalne formulacije beklometazondipropionata/formoterolfumarata za primjenu u pedijatrijskih bolesnika u dozi od 50/6 mikrograma u usporedbi sa slobodnom kombinacijom (točkasta procjena omjera prilagođenih geometrijskih srednjih vrijednosti za AUC_{0-t} beklometazon-17-monopropionata: 81 %, CI od 90 % 69,7; 94,8; C_{max} : 82 %, CI od 90 % 70,1; 94,7). Ukupna sistemska izloženost formoterolu (AUC_{0-t}) bila je ekvivalentna izloženosti slobodnoj kombinaciji, a vrijednost C_{max} bila je neznatno niža za eksperimentalnu formulaciju beklometazondipropionata/formoterolfumarata za primjenu u pedijatrijskih bolesnika u dozi od 50/6 mikrograma u usporedbi sa slobodnom kombinacijom (točkasta procjena omjera prilagođenih geometrijskih srednjih vrijednosti 92 %, CI od 90 % 78; 108).

Beklometazondipropionat

Beklometazondipropionat je predlijeak sa slabim afinitetom vezanja na glukokortikoidne receptore koji se hidrolizira putem enzima esteraza u aktivan metabolit beklometazon-17-monopropionat koji ima jače topikalno protuupalno djelovanje u usporedbi s predlijekom beklometazondipropionatom.

Apsorpcija, distribucija i biotransformacija

Inhalirani beklometazondipropionat brzo se apsorbira kroz pluća; prije apsorpcije dolazi do značajne pretvorbe u njegov aktivan metabolit beklometazon-17-monopropionat putem enzima esteraza koji su prisutni u većini tkiva. Sistemska raspoloživost aktivnog metabolita proizlazi iz pluća (36 %) i apsorpcije progutane doze u probavnom sustavu. Bioraspoloživost progutanog beklometazondipropionata je zanemariva; međutim, predsistemska pretvorba u beklometazon-17-monopropionat dovodi do toga da se 41 % doze apsorbira u obliku aktivnog metabolita.

S povećanjem inhalirane doze dolazi do približno linearnog povećanja sistemske izloženosti.

Apsolutna bioraspoloživost nakon inhalacije iznosi otprilike 2 % nominalne doze nepromijenjenog beklometazondipropionata, odnosno 62 % nominalne doze beklometazon-17-monopropionata.

Nakon intravenskog doziranja, taloženje beklometazondipropionata i njegovog aktivnog metabolita očituje se visokim klirensom iz plazme (150 odnosno 120 litara po satu), uz mali volumen distribucije beklometazondipropionata u stanju dinamičke ravnoteže (20 l) 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. Poluvijek u terminalnoj fazi eliminacije iznosi 0,5 h za beklometazondipropionat i 2,7 h za beklometazon-17-monopropionat.

Posebne populacije

Farmakokinetika beklometazondipropionata u bolesnika s oštećenjem bubrega ili jetre nije ispitana; međutim, s obzirom na to da se beklometazondipropionat vrlo brzo metabolizira putem enzima esteraza koji su prisutni u crijevnoj tekućini, serumu, plućima i jetri, čime nastaju polarniji produkti beklometazon-21-monopropionat, beklometazon-17-monopropionat i beklometazon, ne očekuje se da će oštećenje jetre izmijeniti farmakokinetiku i sigurnosni profil beklometazondipropionata.

S obzirom na to da beklometazondipropionat ni njegovi metaboliti nisu pronađeni u mokraći, ne očekuje se povećanje sistemske izloženosti u bolesnika s oštećenjem bubrega.

Formoterol

Apsorpcija i distribucija

Formoterol se nakon inhalacije apsorbira i u plućima i u probavnom sustavu. Frakcija inhalirane doze koja se proguta nakon primjene s pomoću inhalatora s odmjerenom dozom (MDI) može biti u rasponu između 60 % i 90 %. Barem 65 % frakcije koja se proguta apsorbira se u probavnom sustavu. Do vršnih koncentracija nepromijenjenog lijeka u plazmi dolazi unutar pola sata do sat vremena nakon peroralne primjene. Vezanje formoterola na proteine plazme iznosi 61 – 64 %, pri čemu se 34 % veže na albumin. Nije došlo do zasićenja vezanja u rasponu koncentracije koji je postignut primjenom terapijskih doza. Poluvijek eliminacije nakon peroralne primjene iznosi 2 – 3 sata. Apsorpcija formoterola je linearna nakon inhalacije od 12 do 96 µg formoterolfumarata.

Biotransformacija

Formoterol se metabolizira u značajnoj mjeri, a glavni put uključuje izravnu konjugaciju na fenolnoj hidroksilnoj skupini. Konjugat glukuronske kiseline je neaktivan. Drugi glavni 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 metabolizma. Formoterol ne inhibira enzime citokroma CYP450 u terapijski relevantnim koncentracijama.

Eliminacija

Kumulativno izlučivanje formoterola putem mokraće nakon jedne inhalacije iz inhalatora sa suhim praškom linearno se povećavalo u rasponu doza od 12 do 96 µg. U prosjeku je 8 % doze bilo izlučeno u nepromijenjenom obliku, a 25 % kao ukupni formoterol. Na temelju koncentracija u plazmi izmjerenih u 12 zdravih ispitanika nakon inhalacije pojedinačne doze od 120 µg, utvrđeno je da srednji poluvijek u terminalnoj fazi eliminacije iznosi 10 sati. (R,R)- i (S,S)-enantiomeri činili su otprilike 40 % odnosno 60 % nepromijenjenog lijeka izlučenog u mokraći. Relativni udio tih dvaju enantiomera ostao je konstantan u cijelom ispitivanom rasponu doze, a nakon ponovljenog doziranja nije bilo dokaza o relativnoj akumulaciji jednog enantiomera u odnosu na drugi.

Nakon peroralne primjene (od 40 do 80 µg), od 6 % do 10 % doze pronađeno je u mokraći zdravih ispitanika u obliku nepromijenjenog lijeka; do 8 % doze pronađeno je u obliku glukuronida. Ukupno 67 % peroralne doze formoterola izlučuje se putem mokraće (uglavnom u obliku metabolita), a ostatak putem stolice. Bubrežni klirens formoterola iznosi 150 ml/min.

Posebne populacije

Oštećenje jetre/bubrega: farmakokinetika formoterola nije ispitana u bolesnika s oštećenjem jetre ili bubrega; međutim, s obzirom na to da se formoterol primarno eliminira putem metabolizma u jetri, povećana izloženost može se očekivati u bolesnika s teškom cirozom jetre.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Toksičnost uočena u ispitivanjima beklometazondipropionata i formoterola na životinjama, primijenjenih u kombinaciji ili zasebno, sastojala se uglavnom od učinaka povezanih s prekomjernim farmakološkim djelovanjem. Ti su učinci povezani s imunosupresivnim djelovanjem beklometazondipropionata i s poznatim kardiovaskularnim učincima formoterola koji su uočeni uglavnom u pasa. Nakon primjene kombinacije nije uočeno ni povećanje toksičnosti niti pojava neočekivanih nalaza.

Ispitivanja reprodukcije provedena na štakorima pokazala su učinke ovisne o dozi. Kombinacija je bila povezana sa smanjenom plodnosti ženki i toksičnošću za zametak i plod. Poznato je da visoke doze kortikosteroida primjenjivane u gravidnih životinja uzrokuju abnormalnosti u pogledu razvoja ploda, uključujući rascjep nepca i usporavanje rasta u maternici, te je vjerojatno da su učinci koji su uočeni kod primjene kombinacije beklometazondipropionata/formoterola bili uzrokovani beklometazondipropionatom. Ti su učinci uočeni samo kod visoke sistemske izloženosti aktivnom metabolitu beklometazon-17-monopropionatu (200 puta više od očekivanih razina u plazmi u bolesnika). Osim toga, u ispitivanjima na životinjama opaženo je dulje trajanje gestacije i parturicije, a taj se učinak može pripisati poznatim tokolitičkim učincima beta-2 simpatomimetika. Ti su učinci uočeni kada su razine formoterola u plazmi ženki bile niže od razina koje se očekuju u bolesnika liječenih beklometazondipropionatom i formoterolfumarat dihidratom u obliku stlačenog inhalata, otopine.

Ispitivanja genotoksičnosti provedena uz primjenu kombinacije beklometazondipropionata/formoterola ne ukazuju na mutageni potencijal. Nisu provedena ispitivanja kancerogenosti predložene kombinacije. Međutim, podaci iz ispitivanja na životinjama koji su prikupljeni za pojedinačne tvari ne ukazuju na mogući rizik od kancerogenosti u ljudi.

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

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

norfluran (HFA-134a)
etanol, bezvodni
kloridna kiselina (za podešavanje pH vrijednosti)

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok valjanosti

21 mjesec.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Prije izdavanja bolesniku:

Čuvati u hladnjaku (2 – 8 °C) najviše 18 mjeseci.

Nakon izdavanja:

Čuvati na temperaturi ispod 25 °C najviše tri mjeseca.

Spremnik sadrži stlačenu tekućinu. Ne izlagati temperaturama višima od 50 °C. Ne bušiti spremnik.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Inhalacijska otopina nalazi se u aluminijskom spremniku pod tlakom zapremine 19 ml koji je zatvoren odmjernim ventilom i postavljen u bijeli polipropilenski plastični aktivator koji sadrži brojač doza (pakiranje od 120 doza) ili indikator doza (pakiranje od 180 doza) i nastavak za usta te svjetloplavi polipropilenski plastični poklopac.

Svako pakiranje sadrži:

- 1 spremnik pod tlakom koji omogućuje 120 potisaka ili
- 2 spremnika pod tlakom, pri čemu svaki omogućuje 120 potisaka ili
- 3 spremnika pod tlakom, pri čemu svaki omogućuje 120 potisaka ili
- 1 spremnik pod tlakom koji omogućuje 180 potisaka

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Za ljekarnike:

Zapišite na pakiranje datum izdavanja lijeka bolesniku.

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

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

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Alkaloid-INT d.o.o.

Šlandrova ulica 4

1231 Ljubljana-Črnuče, Slovenija

Tel.: + 386 1 300 42 90

Fax: + 386 1 300 42 91

email: info@alkaloid.si

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

HR-H-352718311

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

17.06.2025. / -

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

-