

## SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

### 1. NAZIV LIJEKA

Aforbe 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:

Ovaj lijek sadrži 6,9 mg alkohola (bezvodnog etanola) po potisku (iz ventila).

Za cjelovit popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

### 3. FARMACEUTSKI OBLIK

Stlačeni inhalat, otopina  
Bezbojna do žućkasta otopina

### 4. KLINIČKI PODACI

#### 4.1 Terapijske indikacije

##### Astma

Aforbe je indiciran u redovitom liječenju astme kada je prikladna primjena kombiniranog lijeka (inhalacijski kortikosteroid i dugodjelujući beta<sub>2</sub>-agonist):

- u bolesnika koji nisu primjereno kontrolirani inhalacijskim kortikosteroidima i inhalacijskim brzodjelujućim beta<sub>2</sub>-agonistom ili

- u bolesnika koji su već primjereno kontrolirani inhalacijskim kortikosteroidima i dugodjelujućim beta<sub>2</sub>-agonistima.

##### KOPB

Simptomatsko liječenje bolesnika s teškim oblikom KOPB-a (FEV1 < 50 % predviđenog) i povijesti ponovljenih egzacerbacija, koji imaju značajne simptome unatoč redovitoj terapiji dugodjelujućim bronhodilatatorima.

#### 4.2 Doziranje i način primjene

##### Doziranje

##### ASTMA

Aforbe nije namijenjen za početno liječenje astme. Doziranje djelatnih tvari lijeka Aforbe ovisi o bolesniku i potrebno ga je prilagoditi ovisno o težini bolesti. To treba uzeti u obzir ne samo kada se započne liječenje kombiniranim lijekovima, nego i kad se prilagođava doza. Ako je pojedinom bolesniku potrebna drugačija kombinacija doza od one dostupne u kombiniranom inhalatoru, potrebno je propisati prikladne doze beta<sub>2</sub>-agonista i/ili kortikosteroida.

Beklometazondipropionat u lijeku Aforbe se distribuira u obliku vrlo sitnih čestica što rezultira snažnijim učinkom od formulacija beklometazondipropionata s distribucijom veličine čestica koje nisu tako jako sitne (100 mikrograma beklometazondipropionata u obliku vrlo sitnih čestica u lijeku Aforbe odgovara 250 mikrograma beklometazondipropionata u formulaciji s česticama koje nisu tako sitne). Stoga je sveukupna dnevna doza beklometazondipropionata koja se isporučuje lijekom Aforbe manja od sveukupne dnevne doze beklometazondipropionata koji nije u obliku vrlo sitnih čestica.

To je potrebno uzeti u obzir kad se bolesniku mijenja terapija beklometazondipropionata s česticama koje nisu tako jako sitne na Aforbe. Doza beklometazondipropionata trebala bi biti niža i treba je prilagoditi potrebama bolesnika.

Dva su pristupa liječenju:

- A.** Terapija održavanja: Aforbe se uzima kao terapija održavanja uz brzodjelujući bronhodilatator koji se uzima po potrebi.
- B.** Terapija održavanja i ublažavanja simptoma: Aforbe se uzima kao terapija održavanja i po potrebi kao odgovor na simptome astme.

**A. Terapija održavanja:**

Bolesnici bi trebali imati zasebni brzodjelujući bronhodilatator na raspolaganju u svakom trenutku za hitno olakšavanje simptoma („rescue use“).

Preporučena doza za osobe od 18 godina i starije:

Jedan do dva udaha dva puta dnevno.

Najveća dnevna doza je 4 udaha.

**B. Terapija održavanja i ublažavanja simptoma**

Bolesnici uzimaju svoju dnevnu dozu lijeka Aforbe kao terapiju održavanja i uz to uzimaju Aforbe po potrebi pri pojavi simptoma astme. Bolesnici bi trebali uvijek uz sebe imati Aforbe za hitno olakšavanje simptoma („rescue use“).

Terapija održavanja i ublažavanja simptoma lijekom Aforbe treba se razmotriti osobito u bolesnika s:

- astmom koja nije u potpunosti kontrolirana i za koju je potreban lijek za ublažavanje simptoma
- egzacerbacijama astme u prošlosti koje su zahtijevale liječničku intervenciju

Potrebno je pomno pratiti nuspojave povezane s dozom u bolesnika koji često uzimaju velik broj udaha lijeka Aforbe po potrebi.

Preporučena doza za osobe od 18 godina i starije:

Preporučena doza održavanja je 1 udah dva puta dnevno (jedan udah ujutro i jedan udah navečer).

Bolesnici bi trebali primijeniti još jedan udah po potrebi radi ublažavanja simptoma. Ako se simptomi nastave nakon nekoliko minuta, potrebno je primijeniti dodatni udah.

Najveća dnevna doza je 8 udaha.

Bolesnici koji često uzimaju doze po potrebi za ublažavanje simptoma svakodnevno trebali bi pitati liječnika za savjet. Njihovu astmu treba ponovno procijeniti i preispitati terapiju održavanja.

*Preporučene doze u djece i adolescenata ispod 18 godina:*

Sigurnost i djelotvornost lijeka Aforbe u djece i adolescenata ispod 18 godina nisu ustanovljene.

Podaci dostupni za beklometazondipropionat/formoterolfumarat vezani uz djecu između 5 i 11 godina starosti i adolescente od 12 do 17 godina starosti opisani su u dijelovima 4.8, 5.1 i 5.2, ali se ne može dati preporuka o doziranju.

Liječnik bi trebao redovito provjeravati bolesnike kako bi doza lijeka Aforbe ostala optimalna i mijenjala se samo po preporuci liječnika. Dozu treba titrirati na najnižu dozu pri kojoj se održava učinkovita kontrola simptoma. Kada se kontrola simptoma održava uz najnižu preporučenu dozu, tada bi sljedeći korak mogao uključivati mogućnost kontrole samo uz primjenu inhalacijskog kortikosteroida.

Bolesnicima treba savjetovati da uzimaju Aforbe svaki dan, čak i kad nemaju simptoma.

## KOPB

Preporučena doza za osobe od 18 godina i starije:

Dva udaha dva puta dnevno.

### Posebne skupine bolesnika

Nije potrebno prilagoditi dozu u starijih bolesnika. Nema podataka o upotrebi lijeka Aforbe u bolesnika s oštećenjem funkcije jetre ili bubrega (vidjeti dio 5.2).

### Način primjene

Za inhaliranje.

Kako bi se osigurala pravilna primjena lijeka, bolesniku bi liječnik ili drugi zdravstveni radnik trebao pokazati kako se pravilno koristi inhalator. Pravilna uporaba inhalatora pod pritiskom za odmjerene doze neophodna je kako bi liječenje bilo uspješno. Bolesniku je potrebno napomenuti da pažljivo pročita uputu o lijeku i slijedi navedene upute za uporabu.

Inhalator lijeka Aforbe ima brojač doze na prednjoj strani na kojem je vidljivo koliko je doza preostalo. Kod inhalatora sa 120 doza, svaki put kad bolesnik pritisne spremnik otpušta se doza lijeka i indikator doza se smanji za jedan broj, no prozorčić indikatora prikazuje broj preostalih doza lijeka u jedinicama od dvadeset (na primjer 120, 100, 80 itd.). Bolesnici ne bi smjeli ispuštati inhalator jer to može dovesti do netočnog smanjenja broja preostalih doza lijeka na indikatoru.

### *Testiranje inhalatora*

Prije prve uporabe inhalatora, bolesnik bi trebao tri puta ispustiti lijek u zrak. Ako se inhalator nije koristio 14 dana ili više, bolesnik bi trebao jednom ispustiti lijek u zrak kako bi se osigurao pravilan rad inhalatora. Nakon prvog testiranja inhalatora, indikator doza bi trebao prikazivati broj 120.

Kad god je to moguće, bolesnik bi trebao stajati ili uspravno sjediti pri inhaliranju s ovim inhalatorom. Uporaba inhalatora:

1. Bolesnici trebaju ukloniti zaštitni poklopac s nastavka za usta i provjeriti je li nastavak za usta čist i bez prašine, prljavštine ili bilo kojih drugih stranih predmeta.
2. Bolesnici trebaju izdahnuti što sporije i dublje moguće.
3. Bolesnici trebaju držati inhalator okomito s tijelom prema gore i staviti usne oko nastavka za usta bez da grizu nastavak za usta.
4. Istovremeno, bolesnici trebaju udahnuti što sporije i što dublje kroz usta. Kad započnu udisati, trebaju pritisnuti vrh inhalatora kako bi se ispustila jedna doza lijeka.
5. Bolesnici trebaju držati dah što je dulje moguće i, naposljetku, maknuti inhalator s usta i polako izdahnuti. Bolesnici ne smiju izdahnuti u inhalator.

Za inhaliranje još jedne doze, bolesnici trebaju zadržati inhalator u okomitom položaju oko pola minute i ponoviti korake 2 do 5.

**VAŽNO:** bolesnici ne smiju prebrzo proći kroz korake 2 do 5.

Nakon uporabe, bolesnici trebaju zatvoriti inhalator sa zaštitnim poklopcem i provjeriti indikator doza.

Bolesnici trebaju nabaviti novi inhalator kad indikator doza pokaže broj 20. Trebaju prestati koristiti inhalator kad indikator doza pokaže broj 0 jer preostali potisci inhalatora vjerojatno neće sadržavati dovoljno lijeka za punu dozu.

Ako se iz inhalatora ili na krajevima usta pojavi maglica nakon inhalacije, potrebno je ponoviti postupak od koraka 2.

Ako su ruke bolesnika slabe, bit će lakše držati inhalator s dvije ruke. U tom slučaju kažiprste treba staviti na vrh spremnika inhalatora, a oba palca na dno inhalatora.

Bolesnici trebaju isprati usta ili progrljati vodom ili oprati zube nakon udisaja (vidjeti dio 4.4).

### *Čišćenje*

Bolesnici trebaju pažljivo pročitati upute o čišćenju u uputi o lijeku. Za redovito čišćenje inhalatora bolesnici trebaju ukloniti zaštitni poklopac s nastavka za usta i obrisati nastavak za usta iznutra i izvana suhom krpom. Ne smiju skidati spremnik iz inhalatora i ne smiju koristiti vodu ili druge tekućine za čišćenje nastavka za usta.

Bolesnici kojima je teško uskladiti aktiviranje aerosola s udahom mogu koristiti komoru za inhaliranje Aerochamber Plus. Njihov liječnik, ljekarnik ili medicinska sestra treba ih savjetovati o pravilnoj upotrebi i održavanju inhalatora i komore za inhaliranje te provjeriti njihovu tehniku kako bi se osigurala optimalna isporuka inhaliranog lijeka u pluća. U optimalnoj isporuci pomaže uporaba komore za inhaliranje Aerochamber Plus jednim kontinuiranim polaganim i dubokim udisajem kroz komoru, bez ikakve odgode između aktiviranja i udisaja.

### **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**

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

Također je potrebno oprezno postupanje pri liječenju bolesnika s poznatim produljenim ili sumnjom na produljeni QTc interval, bilo da je kongenitalan ili uzrokovan lijekovima (QTc > 0,44 sekunde). Formoterol može izazvati produljenje QTc intervala.

Potreban je oprez i pri uporabi lijeka Aforbe u bolesnika s tireotoksikozom, dijabetes melitusom, feokromocitomom i neliječenom hipokalijemijom.

Potencijalno ozbiljna hipokalijemija može biti posljedica terapije beta2-agonistima. Poseban oprez savjetuje se kod teške astme jer ovaj učinak može biti pojačan hipoksijom. Hipokalijemija se također može pojačati istodobnim liječenjem s drugim lijekovima koji mogu izazvati hipokalijemiju, kao što

su derivati ksantina, steroidi i diuretici (vidjeti dio 4.5). Također se savjetuje oprez kod nestabilne astme kada se primjenjuje veći broj bronhodilatatora za hitno ublažavanje simptoma. U takvim se situacijama preporučuje pratiti razine kalija u serumu.

Inhalacija formoterola može prouzročiti povišenje razine glukoze u krvi. Stoga je potrebno pratiti glukozu u krvi u bolesnika sa šećernom bolešću.

Ako je planirana anestezija halogeniranim anestetima, potrebno je osigurati da se Aforbe ne primjenjuje najmanje 12 sati prije početka anestezije jer postoji rizik od srčanih aritmija.

Aforbe je potrebno primjenjivati uz oprez u bolesnika s aktivnom ili latentnom tuberkulozom pluća te gljivičnim i virusnim infekcijama dišnih puteva.

Ne preporuča se nagli prekid liječenja lijekom Aforbe.

Ako bolesnici smatraju da je liječenje neučinkovito, potrebno je potražiti liječničku pomoć. Povećana uporaba bronhodilatatora za hitno ublažavanje simptoma ukazuje na pogoršanje osnovnog stanja, što znači da je potrebna ponovna procjena terapije astme. Iznenadno i progresivno pogoršanje kontrole astme ili KOPB-a potencijalno je opasno po život i bolesnik treba biti podvrgnut hitnom medicinskom pregledu. Treba razmotriti potrebu za pojačanim liječenjem kortikosteroidima, bilo inhalacijskom ili oralnom terapijom, ili antibiotskom terapijom ako se sumnja na infekciju.

Bolesnike se ne smije početi liječiti lijekom Aforbe tijekom egzacerbacije ili ako dođe do značajnog pogoršanja stanja ili akutnog pogoršanja astme. Ozbiljne nuspojave povezane s astmom i egzacerbacije mogu se pojaviti tijekom liječenja lijekom Aforbe. Bolesnici bi trebali nastaviti liječenje, ali i potražiti liječnički savjet ako simptomi astme ostanu nekontrolirani ili se pogoršaju nakon početka liječenja lijekom Aforbe.

Paradoksalni bronhospazam može se pojaviti s trenutnim povećanjem teškog i ubrzanog disanja nakon doziranja. Potrebno ga je odmah tretirati s brzodjelujućim inhalacijskim bronhodilatatorom. Treba odmah prekinuti liječenje lijekom Aforbe, pregledati bolesnika i po potrebi uvesti alternativnu terapiju.

Aforbe se ne smije koristiti kao prvi lijek u liječenju astme.

Za liječenje akutnih napada astme, bolesnike treba savjetovati da imaju svoj brzodjelujući bronhodilatator na raspolaganju u svakom trenutku, bilo Aforbe (za bolesnike koji koriste terapiju održavanja i ublažavanja lijekom Aforbe) ili zasebni brzodjelujući bronhodilatator (za bolesnike koji koriste Aforbe samo kao terapiju održavanja).

Bolesnike je potrebno podsjetiti da uzimaju lijek Aforbe svaki dan kako je propisano, čak i kad nemaju simptoma. U slučaju pojave simptoma astme, Aforbe treba udahnuti za olakšavanje, ali Aforbe nije namijenjen za redovitu profilaktičku uporabu, npr. prije vježbanja. Za to je potrebno razmotriti uporabu zasebnog brzodjelujućeg bronhodilatatora.

Nakon što su simptomi astme pod kontrolom, može se razmotriti postupno smanjenje doze lijeka Aforbe. Važan je redoviti pregled bolesnika tijekom liječenja. Potrebno je koristiti najnižu učinkovitu dozu lijeka Aforbe (vidjeti dio 4.2).

Sustavni učinci mogu nastati uz bilo koji inhalacijski kortikosteroid, osobito kad su propisane visoke doze tijekom dugog razdoblja. Mnogo je manje vjerojatno da će se ti učinci pojaviti s inhalacijskim nego s oralnim kortikosteroidima. Mogući sustavni učinci uključuju: Cushingov sindrom, kušingoidni izgled, adrenalnu supresiju, smanjenje mineralne gustoće kostiju, usporavanje rasta u djece i adolescenata, kataraktu i glaukom i mnogo rjeđe, niz psiholoških učinaka ili učinaka na ponašanje uključujući psihomotornu hiperaktivnost, poremećaje spavanja, tjeskobu, depresiju ili agresiju (osobito u djece).

Stoga je važno provoditi redovite preglede bolesnika i smanjiti dozu inhalacijskih kortikosteroida na najnižu dozu pri kojoj se održava učinkovita kontrola astme.

Farmakokinetički podaci za pojedinačnu dozu (vidjeti dio 5.2) pokazali su da uporaba beklometazondipropionata/formoterolfumarat dihidrata s komorom za inhaliranje Aerochamber Plus u usporedbi sa standardnim inhalatorom ne povećava sveukupnu izloženost formoterolu i smanjuje izloženost beklometazon-17-monopropionatu, dok postoji povećanje nepromijenjenog beklometazondipropionata koji dolazi u sustavnu cirkulaciju iz pluća; međutim, budući da se ukupna sustavna izloženost beklometazondipropionatu i njegovom aktivnom metabolitu ne mijenja, ne postoji povećan rizik od sistemskih učinaka kada se koristi beklometazondipropionat/formoterolfumarat dihidrat s navedenom komorom za inhaliranje.

Produljeno liječenje bolesnika s visokim dozama inhalacijskih kortikosteroida može rezultirati supresijom nadbubrežne žlijezde i akutnom adrenalnom krizom. Djeca mlađa od 16 godina koja uzimaju/udišu veće doze beklometazondipropionata od preporučenih mogu biti izložena posebnom riziku. Situacije koje potencijalno mogu izazvati akutnu adrenalnu krizu uključuju traumu, operacije, infekcije ili bilo koje brzo smanjenje doze. Simptomi su obično nejasni i mogu uključivati anoreksiju, bol u trbuhu, gubitak težine, umor, glavobolju, mučninu, povraćanje, hipotenziju, smanjenu razinu svijesti, hipoglikemiju i napadaje. Tijekom stresnih razdoblja ili kod elektivnih kirurških zahvata potrebno je razmotriti dodatno korištenje sustavnih kortikosteroida.

Potreban je oprez pri prebacivanju bolesnika na terapiju lijekom Aforbe, posebice ako postoje razlozi na sumnju da je funkcija nadbubrežne žlijezde poremećena zbog prethodne sustavne terapije steroidima.

Bolesnici koji prelaze s oralnih na inhalacijske kortikosteroide ostaju ugroženi od oslabljene adrenalne rezerve dulje vrijeme. Bolesnici koji su u prošlosti zahtijevali hitnu terapiju visokim dozama kortikosteroida ili su primali produljeno liječenje visokim dozama inhalacijskih kortikosteroida također mogu biti ugroženi. Ovu mogućnost rezidualnog oštećenja treba uvijek imati na umu u hitnim i elektivnim situacijama koje mogu izazvati stres, te se mora razmotriti odgovarajuće liječenje kortikosteroidima. Opseg oštećenja nadbubrežne žlijezde može zahtijevati savjetovanje sa stručnjacima prije elektivnih zahvata.

#### Pneumonija u bolesnika s KOPB-om

U bolesnika s KOPB-om koji su primali inhalacijske kortikosteroide primijećeno je povećanje incidencije upale pluća, uključujući upalu pluća koja zahtijeva 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.

Bolesnicima se savjetuje da isperu usta ili progutaju vodom ili operu zube nakon udisanja propisane doze kako bi smanjili rizik infekcije orofaringealnom kandidom.

Aforbe sadrži 7 mg alkohola (etanol) u svakom potisku (58,14 mg). Količina alkohola u 58,14 mg doze ovog lijeka odgovara količini koja se nalazi u manje od 174 mg (0,22 ml) piva ili 58 mg (0,07 ml) vina. Mala količina alkohola prisutna u ovom lijeku neće imati nikakav zamjetan učinak.

#### 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 putem enzima esteraze.

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

### Farmakodinamičke interakcije

Beta-blokatore (uključujući kapi za oči) treba izbjegavati kod bolesnika s astmom. Ako se beta-blokatori daju iz uvjerljivih razloga, učinak formoterola će se smanjiti ili će biti potpuno neučinkovit.

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

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

Osim toga, levodopa, L-tiroksin, oksitocin i alkohol mogu narušiti srčanu toleranciju prema beta<sub>2</sub>-simpatomimeticima.

Istodobno liječenje inhibitorima monoaminooksidaze uključujući lijekove sličnih svojstava kao što su furazolidon i prokarbazin može izazvati reakcije preosjetljivosti.

Povećan je rizik aritmija u bolesnika koji istodobno primaju anesteziju halogeniranim ugljikovodicima.

Istodobno liječenje derivatima ksantina, steroidima ili diureticima može pojačati mogući hipokalijemijski učinak beta<sub>2</sub> agonista (vidjeti dio 4.4). Hipokalijemija može povećati sklonost aritmijama u bolesnika koji se liječe glikozidima digitalisa.

Aforbe sadrži male količine etanola. Postoji teoretska mogućnost interakcije u osobito osjetljivih bolesnika koji uzimaju disulfiram ili metronidazol.

## 4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Nema iskustva niti znakova upitne sigurnosti primjene potisnog plina HFA-134a tijekom trudnoće ili dojenja u ljudi. Međutim, ispitivanja učinka HFA-134a na reproduktivnu funkciju i embriofetalni razvoj u životinja nisu pokazala klinički značajne štetne učinke.

### Plodnost

Nema podataka u ljudi. U životinjskim ispitivanjima na štakorima, prisutnost beklometazondipropionata u visokim dozama u kombinaciji bila je povezana sa smanjenom plodnošću ženke i embriotoksičnošću (vidjeti dio 5.3).

### Trudnoća

Nema odgovarajućih kliničkih podataka o primjeni lijeka Aforbe u trudnica. Ispitivanja na životinjama koja su koristila kombinaciju beklometazondipropionata i formoterola pokazala su dokaze o toksičnosti za reprodukciju nakon visoke sustavne izloženosti (vidjeti 5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene). Zbog tokolitičkog djelovanja beta<sub>2</sub>-simpatomimetika potrebno je obratiti posebnu pozornost prije poroda. Formoterol se ne smije preporučiti za primjenu tijekom trudnoće, a

posebice na kraju trudnoće ili tijekom poroda, osim ako ne postoji niti jedna druga (sigurnija) alternativa.

Aforbe se treba koristiti u trudnoći samo ako očekivane koristi nadmašuju potencijalne rizike.

### Dojenje

Nema odgovarajućih kliničkih podataka o primjeni lijeka Aforbe tijekom dojenja u ljudi.

Iako nisu dostupni podaci iz pokusa na životinjama, može se pretpostaviti da se beklometazondipropionat izlučuje u mlijeko, kao i drugi kortikosteroidi.

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

Primjena lijeka Aforbe u dojilja treba se razmatrati samo ako očekivane koristi nadmašuju potencijalne rizike.

## **4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima**

Nije vjerojatan utjecaj lijeka Aforbe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

## **4.8 Nuspojave**

Budući da Aforbe sadrži beklometazondipropionat i formoterolfumarat dihidrat, može se očekivati nuspojave koje su po vrsti i težini povezane sa svakom od te dvije tvari. Ne postoji incidencija dodatnih nuspojava nakon istodobne primjene tih dviju tvari.

Nuspojave povezane s beklometazondipropionatom i formoterolom unesenim kao fiksna kombinacija i kao pojedinačni lijekovi su navedene u nastavku, prema klasifikaciji organskog sustava. Učestalost se definira kao 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 ( $< 1/10\ 000$ ) i nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

Uobičajene i neuobičajene nuspojave izvedene su iz kliničkih ispitivanja u bolesnika s astmom i KOPB-om.

<b>Klasifikacija organskog sustava</b>	<b>Nuspojava</b>	<b>Učestalost</b>
Infekcije i infestacije	faringitis, oralna kandidijaza, pneumonija* (u bolesnika s KOPD-om)	Često
	influenca, oralna gljivična infekcija, orofaringealna kandidijaza, ezofagealna kandidijaza, 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	adrenalna supresija	Vrlo rijetko
Poremećaji metabolizma i prehrane	hipokalijemija, hiperglikemija	Manje često
Psihijatrijski poremećaji	nemir	Manje često
	psihomotorička hiperaktivnost, poremećaji spavanja, anksioznost, depresija, agresija, promjene ponašanja (pretežno u djece)	Nepoznato



Poremećaji živčanog sustava	glavobolja	Često
	tremor, omaglica	Manje često
Poremećaji oka	glaukom, katarakta	Vrlo rijetko
	zamućen vid (vidjeti dio 4.4)	Nepoznato
Poremećaji uha i labirinta	otosalpingitis	Manje često
Srčani poremećaji	palpitacije, elektrokardiografsko produljenje QT intervala, promjena elektrokardiograma, tahikardija, tahiaritmija, fibrilacija atrija*	Manje često
	ventrikularne ekstrasistole, angina pectoris	Rijetko
Krvožilni poremećaji	hiperemija, navale crvenila	Manje često
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsta	disfonija	Često
	kašalj, produktivni kašalj, nadraženost grla, astmatična kriza	Manje često
	paradoksalni bronhospazam	Rijetko
	dispneja, pogoršanje astme	Vrlo rijetko
Poremećaji probavnog sustava	proljevanje, suha usta, dispepsija, disfagija, osjećaj žarenja usana, mučnina, disgeuzija	Manje često
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	pruritus, osip, hiperhidroza, urtikarija	Manje često
	angioedem	Rijetko
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva	mišićni spazmi, mijalgija	Manje često
	usporavanje rasta u djece i adolescenata	Vrlo rijetko
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava	nefritis	Rijetko
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	periferni edem	Vrlo rijetko
Pretrage	povišen C-reaktivni protein, povećan broj trombocita, povišene slobodne masne kiseline, povišena razina inzulina u krvi, povišena razina ketonskih tijela u krvi, snižen kortizol u krvi*	Manje često
	povećan krvni tlak, smanjen krvni tlak	Rijetko
	smanjena gustoća kostiju	Vrlo rijetko

\*Jedan manje ozbiljan slučaj upale pluća izvijestio je jedan bolesnik liječen beklometazondipropionatom/formoterolfumarat dihidratom u ključnom kliničkom ispitivanju u bolesnika s KOPB-om. Ostale nuspojave opažene s beklometazondipropionatom/formoterolfumarat dihidratom u kliničkim ispitivanjima KOPB-a bile su: smanjenje kortizola u krvi i fibrilacija atrija.

Kao i kod drugih inhalacijskih terapija, može doći do paradoksalnog bronhospazma (vidjeti dio 4.4).

Među uočenim nuspojavama koje su obično povezane s formoterolom su:

hipokalijemija, glavobolja, tremor, palpitacije, kašalj, mišićni spazmi i produljenje QTc intervala.

Nuspojave koje su tipično povezane s primjenom beklometazondipropionata su:

oralne gljivične infekcije, oralna kandidijaza, disfonija, nadraženost grla.

Disfonija i kandidijaza mogu se ublažiti ispiranjem usta vodom ili pranjem zubi nakon uporabe lijeka. Simptomatska kandidijaza može se liječiti lokalnom terapijom protiv gljivica uz nastavak liječenja beklometazondipropionatom/formoterolfumarat dihidratom.

Sustavni učinci inhalacijskih kortikosteroida (npr. beklometazondipropionat) mogu se javiti osobito kada se daju u visokim dozama propisanim tijekom duljeg razdoblja, oni mogu uključivati supresiju nadbubrežne žlijezde, smanjenje mineralne gustoće kostiju, usporavanje rasta u djece i adolescenata, kataraktu i glaukom (također vidjeti dio 4.4).

Može doći i do reakcija preosjetljivosti koje uključuju osip, urtikariju, pruritus, eritem i edem očiju, lica, usana i grla.

U 12-tjednom ispitivanju u bolesnika adolescentske dobi a s astmom, sigurnosni profil beklometazondipropionata i formoterolfumarata nije se razlikovao od profila beklometazondipropionata u monoterapiji.

Beklometazondipropionat i formoterolfumarat pedijatrijska eksperimentalna formulacija beklometazondipropionata i formoterolfumarata 50/6 mikrograma po potisku primijenjena kod astmatične djece u dobi od 5-11 godina tijekom 12-tjednog razdoblja liječenja, pokazala je sigurnosni profil sličan odobrenim lijekovima na bazi formoterola i beklometazondipropionata.

Međutim, ista pedijatrijska formulacija beklometazondipropionata i formoterolfumarata 50/6 mikrograma davana djeci s astmom u dobi od 5-11 godina tijekom 2 tjedna nije pokazala neinferiornost u odnosu na slobodnu kombinaciju formoterola i beklometazondipropionata pojedinačnih lijekova u smislu niže vrijednosti stopa rasta nogu.

#### Prijavljivanje sumnji na nuspojave

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 ispitivano je inhaliranje doza beklometazondipropionata/formoterolfumarat dihidrata do dvanaest uzastopnih potisaka (sveukupno 1200 mikrograma beklometazondipropionata i 72 mikrograma formoterola). Kumulativne doze nisu prouzročile abnormalni učinak na vitalne znakove i nisu uočene niti ozbiljne niti teške nuspojave.

Prekomjerne doze formoterola mogu dovesti do učinaka koji su tipični za beta<sub>2</sub>-adrenergičke agoniste: mučnina, povraćanje, glavobolja, tremor, somnolencija, palpitacije, tahikardija, ventrikularne aritmije, produljenje QTc intervala, metabolička acidoza, hipokaliemija, hiperglikemija.

U slučaju predoziranja formoterolom, indicirano je potporno i simptomatsko liječenje. Za ozbiljne slučajeve potrebna je hospitalizacija. Može se razmotriti korištenje kardioselektivnih beta-adrenergičkih blokatora, ali samo uz izuzetan oprez jer uporaba lijekova beta-adrenergičkih blokatora može izazvati bronhospazam. Potrebno je pratiti razinu kalija u serumu.

Akutno udisanje doza beklometazondipropionata koje su veće od preporučenih može dovesti do privremene supresije funkcije nadbubrežne žlijezde. Ova supresija ne zahtjeva hitne mjere jer se funkcija nadbubrežne žlijezde oporavlja za nekoliko dana, što je potvrđeno mjerenjima kortizola u plazmi. U ovih bolesnika liječenje treba nastaviti dozom dovoljnom za kontrolu astme.

Kronično predoziranje inhaliranog beklometazondipropionata: rizik od supresije nadbubrežne žlijezde (vidjeti dio 4.4). Može biti potrebno praćenje adrenalne rezerve. Liječenje treba nastaviti dozom dovoljnom za kontrolu astme.

## 5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

### 5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Lijekovi za opstruktivne bolesti dišnih putova; adrenergici, inhalanti; Adrenergici u kombinaciji s kortikosteroidima ili drugim lijekovima, osim antikolinergika  
ATK oznaka: R03AK08

#### Mehanizam djelovanja i farmakodinamički učinci

Aforbe 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 koji se daje inhalacijom u preporučenim dozama ima glukokortikoidno protuupalno djelovanje u plućima, što dovodi do smanjenja simptoma i egzacerbacije astme uz manje nuspojava nego kod sustavne primjene kortikosteroida.

#### *Formoterol*

Formoterol je selektivni beta-2 adrenergički agonist koji izaziva relaksaciju glatkog mišićja bronha u bolesnika s reverzibilnom opstrukcijom dišnih puteva. Bronhodilatacijski učinak nastupa brzo, unutar 1-3 minute nakon udisanja, a traje 12 sati nakon jedne doze.

#### ASTMA

#### Klinička učinkovitost beklometazondipropionata/formoterolfumarat dihidrata u terapiji održavanja

U kliničkim ispitivanjima kod odraslih, dodavanje formoterola beklometazondipropionatu poboljšalo je simptome astme i funkciju pluća te smanjilo pojačanje bolesti.

U 24-tjednom ispitivanju učinak na funkciju pluća beklometazondipropionata/formoterolfumarat dihidrata bio je barem jednak onom slobodne kombinacije beklometazondipropionata i formoterola i premašio je učinak samog beklometazondipropionata.

#### Klinička učinkovitost beklometazondipropionata/formoterolfumarat dihidrata u terapiji održavanja i ublažavanja simptoma

U 48-tjednom paralelnom grupnom ispitivanju koje je uključivalo 1701 bolesnika s astmom, učinkovitost beklometazondipropionata/formoterolfumarat dihidrata primijenjen kao terapija održavanja (jedna inhalacija dva puta dnevno) i terapija ublažavanja simptoma (do osam potisaka dnevno) uspoređena je s beklometazondipropionatom/formoterolfumarat dihidratom primijenjen kao terapija održavanja (jedna inhalacija dva puta dnevno) sa salbutamolom po potrebi u bolesnika s nekontroliranom umjerenom do teškom astmom. Rezultatima je dokazano da je beklometazondipropionat/formoterolfumarat dihidrat primijenjen kao terapija održavanja i ublažavanja simptoma značajno produljio vrijeme do prvog ozbiljnog pogoršanja(\*) u usporedbi s beklometazondipropionatom/formoterolfumarat dihidratom primijenjenim kao terapija održavanja sa salbutamolom po potrebi ( $p < 0,001$  za ITT i PP populaciju). Učestalost ozbiljnih pogoršanja astme po bolesnik/godinama značajno je smanjena u grupi s terapijom održavanja i ublažavanja simptoma u usporedbi s grupom sa salbutamolom: 0,1476 naspram 0,2239 (statistički značajno smanjenje:  $p < 0,001$ ). Bolesnici u beklometazondipropionat/formoterolfumarat dihidrat grupi s terapijom održavanja i ublažavanja simptoma ostvarili su klinički značajno poboljšanje u kontroli astme. Prosječni broj udaha lijeka na dan za ublažavanje simptoma i udio bolesnika koji su koristili lijekove za ublažavanje simptoma smanjili su se na sličan način u obje skupine.

Napomena\*: teška pogoršanja definirana su kao pogoršanja astme koja rezultiraju hospitalizacijom ili liječenjem u ordinaciji hitne pomoći, ili koje rezultiraju potrebom za sustavnim steroidima dulje od 3 dana

U drugom kliničkom ispitivanju, jedna doza beklometazondipropionat/formoterolfumarat dihidrat pružila je brzi bronhodilatacijski učinak i brzo ublažavanje simptoma dispneje slično onome koje pruža salbutamol od 200 mikrograma po dozi u astmatičnih bolesnika kada se metakolinski izazov koristi za induciranje bronhokostrikcije.

**Pedijatrijska populacija**

U 12-tjednom ispitivanju bolesnika adolescenata s astmom beklometazondipropionat i formoterolfumarat 100/6 mikrograma nije bio bolji od monoterapije beklometazondipropionata, niti u pogledu parametara plućne funkcije (primarna varijabla: promjena od početne vrijednosti u jutarnjem PEF-u prije doze), ni u sekundarnoj varijabli učinkovitosti, niti u mjerama kliničkog ishoda.

Bronhodilatacijski učinak jedne doze pedijatrijske eksperimentalne formulacije beklometazondipropionata i formoterolfumarata 50/6 mikrograma po potisku unesene pomoću komore za inhaliranje Aerochamber Plus astmatičnoj djeci od 5 do 11 godina starosti uspoređen je sa slobodnom kombinacijom beklometazondipropionata i formoterolfumarata dostupnom na tržištu. Neinferiornost beklometazondipropionata i formoterolfumarata 50/6 u odnosu na slobodnu kombinaciju prikazana je u smislu prosječnog FEV<sub>1</sub> procijenjenog za 12 sati nakon jutarnje primjene, budući da je donja granica pouzdanosti 95 % CI prilagođene srednje razlike bila - 0,047 L, više od unaprijed planirane granice neinferiornosti od - 0,1 L.

Pedijatrijska eksperimentalna formulacija beklometazondipropionata i formoterolfumarata 50/6 mikrograma po potisku primijenjena pomoću komore za inhaliranje Aerochamber Plus astmatičnoj djeci u dobi od 5 do 11 godina tijekom 12-tjednog razdoblja liječenja, nije pokazala superiornost u odnosu na monoterapiju beklometazondipropionatom i nije pokazala neinferiornost u odnosu na slobodnu kombinaciju beklometazondipropionata i formoterolfumarata u smislu parametra funkcije pluća (primarna varijabla: promjena jutarnjeg FEV<sub>1</sub> prije doze).

**KOPB**

U dva 48-tjedna ispitivanja, procijenjen je utjecaj na funkciju pluća i učestalost pogoršanja (definirani kao primjene oralnih steroida i/ili antibiotika i/ili hospitalizacija) u bolesnika s teškim oblikom KOPB-a (30 % < FEV<sub>1</sub> % < 50 %).

Jedno pivotalno ispitivanje pokazalo je značajno poboljšanje funkcije pluća (primarni ishod promjena FEV<sub>1</sub> prije doze) u usporedbi s formoterolom nakon 12 tjedana liječenja (prilagođena srednja razlika između beklometazondipropionata/formoterolfumarat dihidrata i formoterola: 69 ml) kao i pri svakom posjetu medicinskoj ustanovi tijekom cijelog razdoblja liječenja (48 tjedana). Ispitivanje je pokazalo da je srednji broj pogoršanja po bolesnik/godini (stopa pogoršanja, ko-primarna krajnja točka) statistički značajno smanjeno beklometazondipropionatom/formoterolfumarat dihidratom u usporedbi s liječenjem formoterolom (prilagođena srednja stopa 0,80 u usporedbi s 1,12 u skupini s formoterolom, prilagođeni omjer 0,72, p < 0,001) kroz vremenski period od 48 tjedana u sveukupno 1199 bolesnika s teškim oblikom KOPB-a.

Uz to, beklometazondipropionatom/formoterolfumarat dihidratom značajno se produljilo vrijeme do prvog pogoršanja u usporedbi s formoterolom. Superiornost originalnog lijeka u odnosu na formoterol također je potvrđena u pogledu stope pogoršanja u podskupinama bolesnika koji su uzimali (oko 50 % u svakoj liječenoj skupini) ili nisu istodobno uzimali tiotropijev bromid.

Drugim pivotalnim trostrukim randomiziranim paralelnim ispitivanjem na 718 bolesnika potvrđena je superiornost beklometazondipropionata/formoterolfumarat dihidrata u odnosu na liječenje formoterolom u smislu promjene FEV<sub>1</sub> prije doze na kraju liječenja (48 tjedana) i pokazana neinferiornost beklometazondipropionatom/formoterolfumarat dihidratom u usporedbi s kombinacijom fiksne doze budezonid/formoterola pod istim parametrima.

## **5.2 Farmakokinetička svojstva**

Sistemska izloženost djelatnim tvarima beklometazondipropionatu i formoterolu u fiksnoj kombinaciji uspoređena je s pojedinačnim komponentama.

U farmakokinetičkom ispitivanju provedenom nad zdravim ispitanicima liječenim jednom dozom beklometazondipropionata/formoterolfumarat dihidrata u fiksnoj kombinaciji (četiri potiska od 100/6 mikrograma) ili jednom dozom beklometazondipropionata CFC (četiri potiska po 250 mikrograma) i formoterola HFA (četiri potiska po 6 mikrograma), AUC glavnog aktivnog metabolita beklometazondipropionata (beklometazon-17-monopropionat) bila je 35 % niža, a njegova maksimalna koncentracija u plazmi 19 % niža primijenjen u fiksnoj kombinaciji nego kao formulacija beklometazondipropionata CFC u obliku čestica koje nisu izrazito sitne. Nasuprot tome, stopa apsorpcija je bila brža (0,5 naspram 2 h) za fiksnu kombinaciju u usporedbi s formulacijom beklometazondipropionata CFC u obliku čestica koje nisu izrazito sitne.

Kod formoterola, maksimalna koncentracija u plazmi bila je slična nakon primjene fiksne ili slobodne kombinacije, a sistemska izloženost bila je nešto viša nakon primjene beklometazondipropionata/formoterolfumarat dihidrata nego kod slobodne kombinacije.

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

Uporabom komore za inhaliranje Aerochamber Plus povećala se isporuka beklometazondipropionata, aktivnog metabolita beklometazondipropionata, beklometazon 17-monopropionata i formoterola za 41 % odnosno 45 %, u usporedbi s upotrebom standardnog inhalatora u ispitivanju provedenom na zdravim dobrovoljcima. Ukupna sistemska izloženost bila je nepromijenjena za formoterol, smanjena za 10 % za beklometazon 17-monopropionat i povećana za nepromijenjeni beklometazondipropionat.

Ispitivanje taloženja na plućima provedeno na stabilnim bolesnicima s KOPB-om, zdravim dobrovoljcima i bolesnicima s astmom, pokazalo je da se u prosjeku 33 % nominalne doze deponira u pluća 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 tri skupine tijekom 24 sata nakon inhalacije. 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 formoterolfumarat nisu bili bioekvivalentni slobodnoj kombinaciji beklometazondipropionata u izrazito sitnim česticama i formoterola ako su se davali adolescentima s astmom u dobi od 12 do 17 godina u farmakokinetičkom ispitivanju s jednom dozom (4 potiska od 100/6 mikrograma). Uporaba komore za inhaliranje (Aerochamber Plus) nije utjecala na rezultate ispitivanja.

Kad komora za inhaliranje nije korištena, dostupni podaci upućuju na nižu vršnu koncentraciju inhalirane kortikosteroidne komponente u plazmi iz beklometazondipropionata i formoterolfumarata u usporedbi sa slobodnom kombinacijom (procjena omjera prilagođenih geometrijskih sredina za  $C_{max}$  beklometazon 17-monopropionat [B17MP] 84,38 %, 99 CI 70,22; 101,38).

Kad su beklometazondipropionat i formoterolfumarat korišteni s komorom za inhaliranje, vršna koncentracija formoterola u plazmi povećana je za oko 68 % u usporedbi sa slobodnom kombinacijom (procjena omjera prilagođenih geometrijskih sredina za  $C_{max}$  168,41, 90 % CI 138,2; 205,2). Klinički značaj ovih razlika u slučaju kronične uporabe nije poznat.

Ukupna sustavna izloženost formoterolu ( $AUC_{0-t}$ ) bila je ekvivalentna onoj iz slobodne kombinacije, bez obzira na to je li korištena komora za inhaliranje ili ne. Za beklometazon 17-monopropionat, ekvivalentnost je dokazana samo kada se komora nije koristila, dok je 90 % CI  $AUC_{0-t}$  bilo neznatno izvan intervala ekvivalencije kada se koristila komora (procjena omjera prilagođenih geometrijskih sredina 89,63 %, CI 79,93; 100,50).

Beklometazondipropionat i formoterolfumarat korišteni bez komore za inhaliranje u adolescenata proizveli su nižu ukupnu sustavnu izloženost beklometazon 17-monopropionatu ili ekvivalentom formoterolu ( $AUC_{0-t}$ ) u usporedbi s onom uočenom u odraslih. Nadalje, prosječne vršne koncentracije u plazmi ( $C_{max}$ ) za obje tvari bile su niže u adolescenata nego u odraslih.

U farmakokinetičkom ispitivanju s jednom dozom beklometazondipropionata i formoterolfumarata pedijatrijska eksperimentalna formulacija 50/6 mikrograma po potisku primijenjena s komorom za inhaliranje Aerochamber Plus nije bila bioekvivalentna slobodnoj kombinaciji beklometazondipropionata i formoterola koja se daje astmatičnoj djeci od 5 do 11 godina starosti. Rezultati ispitivanja ukazuju na niži  $AUC_{0-t}$  i vršnu koncentraciju u plazmi inhalirane kortikosteroidne komponente iz beklometazondipropionata i formoterolfumarata 50/6 u usporedbi sa slobodnom kombinacijom (procjena omjera prilagođenih geometrijskih sredina za beklometazon 17-monopropionat  $AUC_{0-t}$ : 81 %, 90 % CI 69,7; 94,8;  $C_{max}$ : 82 %, 90 % CI 70,1; 94,7). Ukupna sustavna izloženost formoterolu ( $AUC_{0-t}$ ) bila je ekvivalentna onoj iz slobodne kombinacije, dok je  $C_{max}$  bio nešto niži za beklometazondipropionat i formoterolfumarat 50/6 u usporedbi sa slobodnom kombinacijom (procjena omjera prilagođenih geometrijskih sredina 92 %, 90 % CI 78;108).

### Beklometazondipropionat

Beklometazondipropionat je prolijek s niskim afinitetom vezanja za glukokortikoidne receptore, koji se hidrolizira putem enzima esteraza do djelatnog metabolita beklometazon 17-monopropionata, koji ima jače topikalno protuupalno djelovanje od prolijeka beklometazondipropionata.

### Apsorpcija, distribucija i biotransformacija

Udahnuti beklometazondipropionat brzo se apsorbira u plućima; prije apsorpcije dolazi do opsežne konverzije u aktivni metabolit beklometazon 17-monopropionat putem enzima esteraza koje se nalaze u većini tkiva. Sustavna raspoloživost djelatnog metabolita posljedica je apsorpcije u plućima (36 %) i apsorpcije progutane doze u gastrointestinalnom traktu. Bioraspoloživost progutanog beklometazondipropionata je zanemariva; međutim, zbog predsistemske konverzije u beklometazon 17-monopropionat, 41 % doze apsorbira se kao aktivni metabolit.

Prisutno je približno linearno povećanje sustavne izloženosti s povećanjem udahnute doze.

Apsolutna bioraspoloživost nakon inhalacije iznosi približno 2 % nominalne doze nepromijenjenog beklometazondipropionata i 62 % nominalne doze beklometazon 17-monopropionata. Nakon intravenske primjene, dispoziciju beklometazondipropionata i njegovog djelatnog metabolita karakterizira visoki klirens iz plazme (150 odnosno 120 l/sat), uz mali volumen distribucije beklometazondipropionata u stanju dinamičke ravnoteže (20 l) i veću distribuciju njegovog aktivnog metabolita u tkiva (424 l).

Vezanje za proteine plazme je umjereno visoko.

### Eliminacija

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

### Posebne populacije

Farmakokinetika beklometazondipropionata u bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega ili jetre nije ispitana; međutim, budući da esteraze prisutne u crijevnom soku, serumu, plućima i jetri vrlo brzo metaboliziraju beklometazondipropionat u polarnije produkte beklometazon 21-monopropionat, beklometazon 17-monopropionat i beklometazon, ne očekuje se da će oštećenje funkcije jetre promijeniti farmakokinetiku i sigurnosni profil beklometazondipropionata.

Budući da beklometazondipropionat ili njegovi metaboliti nisu pronađeni u urinu, nije predviđeno povećanje sistemske izloženosti u bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega.

### Formoterol

#### Apsorpcija i distribucija

Nakon inhalacije, formoterol se apsorbira i iz pluća i iz gastrointestinalnog trakta. Dio udahnute doze koji se proguta nakon primjene stlačenog inhalata može se kretati u rasponu od 60 % do 90 %. Najmanje se 65 % dijela koji se proguta apsorbira u gastrointestinalnom traktu. Nepromijenjeni lijek postiže vršne koncentracije u plazmi unutar 0,5 do 1 sata nakon peroralne primjene. Vežanje formoterola za proteine plazme iznosi 61-64 %, s time da je 34 % vezano za albumin. Nije bilo zasićenja vežanja u rasponu koncentracija koje se postižu terapijskim dozama. Poluvijek eliminacije određen nakon peroralne primjene je 2-3 sata. Apsorpcija formoterola nakon inhalacije 12 do 96 mikrograma formoterola je linearna.

#### Biotransformacija

Formoterol se opsežno metabolizira, a glavni put uključuje izravnu konjugaciju na mjestu fenolne hidroksilne skupine. Konjugat glukuronske kiseline je neaktivan. Drugi glavni put uključuje O-demetilaciju, nakon koje slijedi konjugacija na mjestu fenolne 2'-hidroksilne skupine. U O-demetilaciji formoterola sudjeluju izoenzimi citokroma P450 CYP2D6, CYP2C19 i CYP2C9. Čini se da je jetra glavno mjesto metabolizma. Formoterol ne inhibira enzime CYP450 u terapijski važnim koncentracijama.

#### Eliminacija

Kumulativno izlučivanje formoterola mokraćom nakon jednog udaha praška inhalata povećavalo se linearno u rasponu doza od 12 do 96 mikrograma. U prosjeku se 8 % doze izlučilo u obliku nepromijenjenog formoterola, a 25 % u obliku ukupnog formoterola. Na temelju koncentracija u plazmi izmjerenih u 12 zdravih ispitanika nakon inhalacije jedne doze od 120 mikrograma, izmjerena srednja vrijednost terminalnog poluvijeka eliminacije iznosi 10 sati. (R,R)- i (S,S)-enantiomeri činili su oko 40 % odnosno 60 % nepromijenjenog lijeka izlučenog u mokraći. Relativni udio ta dva enantiomera u ispitivanom rasponu doza ostao je nepromijenjen i nije bilo dokaza relativnog nakupljanja jednog enantiomera u odnosu na drugi nakon ponovljenog doziranja.

Nakon peroralne primjene (40 do 80 mikrograma), 6 % do 10 % doze pronađeno je u mokraći zdravih ispitanika u obliku nepromijenjene djelatne tvari; do 8 % doze pronađeno je u obliku glukuronida.

Ukupno se 67 % peroralne doze formoterola izluči mokraćom (uglavnom u obliku metabolita), a ostatak stolicom. Bubrežni klirens formoterola je 150 ml/min.

#### Posebne populacije

Oštećenje funkcije jetre/bubrega: Farmakokinetika formoterola nije ispitana u bolesnika s oštećenjem funkcije jetre ili bubrega; međutim, budući da se formoterol prvenstveno eliminira putem metabolizma u jetri, u bolesnika s teškom cirozom jetre može se očekivati povećana izloženost.

### **5.3. Neklinički podaci o sigurnosti primjene**

Toksičnost uočena u ispitivanjima na životinjama s beklometazondipropionatom i formoterolom, danima u kombinaciji ili odvojeno, uglavnom se sastojala od učinaka povezanih s pretjeranom farmakološkom aktivnošću. To je povezano s imunosupresivnom aktivnošću beklometazondipropionata i poznatim kardiovaskularnim učincima formoterola koji su vidljivi uglavnom u pasa. Nakon primjene kombinacije nije uočeno ni povećanje toksičnosti niti pojava neočekivanih nalaza.

Ispitivanja reproduksijske funkcije na štakorima pokazala su učinke ovisne o dozi. Kombinacija je bila povezana sa smanjenom plodnosti ženki i embriofetalnom toksičnošću. Poznato je da visoke doze

kortikosteroida kod trudnih životinja uzrokuju abnormalnosti u razvoju fetusa, uključujući rascjep nepca i intrauterino usporavanje rasta, te je vjerojatno da su učinci uočeni s kombinacijom beklometazondipropionata i formoterola posljedica beklometazondipropionata. Ti su učinci zabilježeni samo uz visoku sistemsku izloženost aktivnom metabolitu beklometazon-17-monopropionatu (200 puta više od očekivane razine u plazmi u bolesnika). Dodatno, u ispitivanjima na životinjama uočeno je produženo trajanje trudnoće i porođaja, učinak je to koji se može pripisati poznatim tokolitičkim učincima beta<sub>2</sub>-simpatomimetika. Ti su učinci zabilježeni kada su razine formoterola u plazmi majke bile ispod razina očekivanih u bolesnika liječenih beklometazondipropionatom/formoterolfumarat dihidratom.

Ispitivanja genotoksičnosti provedena s kombinacijom beklometazondipropionata i formoterola ne ukazuju na mutageni potencijal. Nisu provedena ispitivanja kancerogenosti s predloženom kombinacijom. Međutim, podaci na životinjama navedeni za pojedinačne sastojke lijeka ne ukazuju na potencijalni rizik od kancerogenosti kod 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**

Etanol, bezvodni  
Voda za injekcije  
Maleatna kiselina  
Norfluran (HFC 134a)

### **6.2 Inkopatibilnosti**

Nije primjenjivo.

### **6.3. Rok valjanosti**

21 mjesec  
Rok valjanosti prije izdavanja: 18 mjeseci  
Rok valjanosti nakon otvaranja: 3 mjeseca

### **6.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka**

#### Prije izdavanja bolesniku:

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

#### Nakon izdavanja:

Čuvati na temperaturi ispod 25°C najdulje 3 mjeseca.

Spremnik sadrži tekućinu pod tlakom. Ne izlagati temperaturama iznad 50°C. Ne bušiti spremnik.

### **6.5 Vrsta i sadržaj spremnika**

Formulacija se nalazi u aluminijskom spremniku obrađenom polimerizacijom fluorougljikom (FCP) zatvorenom odmjernim ventilom. Spremnik je umetnut u bijeli plastični inhalator s ružičastim poklopcem. Inhalator ima integrirani indikator doza koji točno broji svaki potisak i prikazuje svaki dvadeseti potisak.

Veličina pakiranja:



Jedan spremnik pod tlakom koji omogućuje 120 potisaka što odgovara 9,3 g otopine za inhalaciju.

Ili

Dva spremnika pod tlakom od kojih svaki omogućuje 120 potisaka što odgovara 9,3 g otopine za inhalaciju.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

#### **6.6. Posebne mjere za zbrinjavanje**

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.

#### **7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Viartis Limited  
Damastown Industrial Park,  
Mulhuddart  
Dublin 15  
DUBLIN  
Irska

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

HR-H-586836848

#### **9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA**

Datum prvog odobrenja: 24. kolovoza 2022.

#### **10. DATUM REVIZIJE TEKSTA**

14. lipanj 2023.