

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

1. IME LEKA

Blocetta, 100 mikrograma/potisak + 6 mikrograma/potisak, rastvor za inhalaciju pod pritiskom

INN: beklometazon, formoterol

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna odmerena doza (potiskom preko ventila) sadrži 100 mikrograma beklometazondipropionata i 6 mikrograma formoterol-fumarat, dihidrata.

To odgovara oslobođenoj dozi (preko nastavka za usta) od 84,6 mikrograma beklometazondipropionata i 5,0 mikrograma formoterol-fumarat, dihidrata.

Pomoćna supstanca sa potvrđenim dejstvom: Lek sadrži 7 mg etanola po potisku, što je ekvivalentno 0,20 mg/kg pri doziranju od dva udaha po dozi.

Za listu svih pomoćnih supstanci, videti odeljak 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Rastvor za inhalaciju pod pritiskom.

Bezbojan do žućkast rastvor.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Astma

Lek Blocetta je indikovano u redovnom lečenju astme kada je opravdana primena leka koji sadrži kombinaciju inhalacionog kortikosteroida i dugodelujućeg beta-2 agoniste:

☐ ☐ kod pacijenata kod kojih nije postignuta zadovoljavajuća kontrola bolesti primenom inhalacionog kortikosteroida i brzodelujućeg beta-2 agoniste primenjenog po potrebi ili

☐ ☐ kod pacijenata kod kojih je već postignuta zadovoljavajuća kontrola bolesti primenom i inhalacionog kortikosteroida i dugodelujućeg beta-2 agoniste.

HOBP

Simptomatsko lečenje pacijenata sa teškom hroničnom opstruktivnom bolesti pluća (HOBP) (FEV1 < 50% od normalnog predviđenog) i ponovljenim egzacerbacijama u anamnezi, koji imaju ozbiljne simptome i pored redovne terapije dugodelujućim bronhodilatatorima.

4.2. Doziranje i način primene

Lek Blocetta je namenjen za inhalacionu upotrebu.

Doziranje

Astma

Lek Blocetta nije namenjen za početno lečenje astme. Doziranje komponenti je individualno i treba ga prilagoditi težini bolesti. To se mora uzeti u obzir, ne samo kad se započinje lečenje lekom, koji sadrži kombinaciju aktivnih supstanci, nego i kad se prilagođava doza. Ako je pojedinom pacijentu potrebna drugačija kombinacija doza od one kombinacije u inhaleru moraju se propisati dodatne odgovarajuće doze beta-2 agonista i/ili kortikosteroida odvojeno.

Beklometazondipropionat se u leku Blocetta distribuira u obliku vrlo sitnih čestica, što rezultira jačim učinkom od onog koji se postiže preparatima beklometazondipropionata koji se distribuira u česticama koje nisu tako sitne (100 mikrograma beklometazondipropionata u obliku vrlo sitnih čestica u leku Blocetta odgovara 250 mikrograma beklometazondipropionata iz preparata sa česticama koje nisu tako sitne). Iz tog razloga, ukupna dnevna doza beklometazondipropionata iz leka Blocetta treba da bude manja od ukupne dnevne doze beklometazondipropionata koji nije u obliku vrlo sitnih čestica.

To se mora uzeti u obzir kada se pacijentu umesto terapije beklometazondipropionatom sa česticama koje nisu tako sitne počne davati lek Blocetta; doza beklometazondipropionata iz leka Blocetta treba da bude manja i mora se prilagoditi individualnim potrebama pacijenta.

Postoje dva terapijska pristupa:

A Terapija održavanja: Lek Blocetta se uzima kao redovna terapija održavanja uz posebno, po potrebi brzodelujuće bronhodilatatore.

B. Terapija održavanja i olakšavanja simptoma astme: Lek Blocetta se uzima kao redovna terapija održavanja i po potrebi za olakšavanje simptoma bolesti.

A Terapija održavanja:

Pacijente treba savetovati da uvek imaju pri ruci drugi brzodelujući bronhodilatator za hitno olakšavanje Simptoma ("rescue use").

Preporučene doze za odrasle pacijente uzrasta od 18 godina i starije:

Jedan do dva udaha dva puta dnevno.

Maksimalna dnevna doza iznosi 4 udaha.

B. Terapija održavanja i olakšavanja simptoma astme

Pacijenti uzimaju svoju dnevnu dozu leka Blocetta kao terapiju održavanja i uz to uzimaju lek Blocetta po potrebi, za olakšavanje simptoma astme. Pacijente treba savetovati da uvek pri ruci imaju lek Blocetta za hitno olakšavanje simptoma ("rescue use").

Terapiju održavanja i olakšavanja simptoma astme lekom Blocetta treba posebno razmotriti kod pacijenata:

- kod kojih astma nije potpuno kontrolisana i potreban im je lek za olakšavanje simptoma
- sa podacima o egzacerbacijama astme koje su zahtevale intervenciju lekara

Neophodno je pažljivo praćenje dozno-zavisnih neželjenih dejstava kod pacijenata koji često uzimaju veliki broj udaha leka Blocetta po potrebi.

Preporučene doze za odrasle pacijente uzrasta 18 godina i starije:

Preporučena doza održavanja je 1 inhalacija dva puta dnevno (po jedan udah ujutru i jedan udah uveče).

Pacijenti mogu da uzmu jednu dodatnu dozu po potrebi za olakšavanje simptoma.

Ako simptomi uporno traju i nakon nekoliko minuta treba uzeti još jedan dodatni udah.

Maksimalna dnevna doza je 8 udaha.

Pacijente koji svakog dana moraju često uzimati udaha zbog hitnog olakšavanja simptoma potrebno je izričito savetovati da potraže medicinski savet. Potrebno je napraviti ponovnu procenu astme i ponovo razmotriti terapiju održavanja.

Preporučene doze za decu i adolescente uzrasta mlađeg od 18 godina:

Bezbednost i efikasnost primene leka Blocetta kod dece i adolescenata uzrasta mlađeg od 18 godina još uvek

nisu utvrđene. Dostupni podaci o primeni leka Blocetta kod dece urasta između 5 i 11 godina i adolescenata uzrasta između 12 i 17 godina opisani su u odeljcima 4.8, 5.1 i 5.2, ali nije moguće na osnovu njih dati preporuke o doziranju kod dece i adolescenata uzrasta mlađeg od 18 godina.

Pacijenti se moraju redovno javljati na lekarski pregled, tako da se zadrži optimalna doza leka Blocetta, koja se može menjati samo po savetu lekara. Doza se mora prilagoditi na najnižu dozu pri kojoj se ostvaruje efektivna kontrola simptoma. Kad se kontrola simptoma uspe održati uz najnižu preporučenu dozu, onda sledeći korak može uključiti test sa samo inhalacionim kortikosteroidima.

Pacijentima treba savetovati da uzimaju lek Blocetta svakodnevno, čak i kad nemaju simptome.

HOBP

Preporučene doze za odrasle pacijente uzrasta od 18 godina i starije:

Dva udaha dva puta dnevno.

Posebne grupe pacijenata:

Nema potrebe prilagođivati doze kod starijih pacijenata. Nema dostupnih podataka za primenu leka Blocetta kod pacijenata sa oštećenjem jetre ili bubrega (videti odeljak 5.2).

Način primene

Lek Blocetta je namenjen za inhalacionu primenu.

Da bi se osigurala ispravna primena leka, lekar ili drugi zdravstveni radnik mora da pacijentu pokaže kako da koristi pumpicu. Pravilno korišćenje pumpice je od suštinskog značaja da bi lečenje bilo uspešno. Pacijente treba savetovati da pročitaju Uputstvo za lek i pažljivo prate uputstva za upotrebu, data u ovom uputstvu. Blocetta inhalator ima brojač doza koji se nalazi na zadnjoj strani raspršivača i pokazuje koliko doza je preostalo u kontejneru. Nakon svake upotrebe leka Blocetta brojač pokazuje za jednu dozu manje. Pacijente treba posavetovati da ne ispuštaju kontejner pod pritiskom na pod jer to može dovesti do aktiviranja brojača doza.

Testiranje inhalatora

Pre prve upotrebe pumpice ili ako se pumpica nije koristila 14 dana ili više, jednu dozu treba osloboditi u vazduh da bi se proverilo da pumpica besprekorno radi. Nakon prvog testiranja inhalatora, brojač doza pokazuje broj 120.

Korišćenje inhalatora

Ukoliko je inhalator bio izložen niskoj temperaturi, pacijent treba da ga zagreje držeći inhalator u svojim rukama nekoliko minuta.

Kad god je to moguće, pacijenti treba da stoje ili uspravno sede prilikom udisanja leka.

Treba pratiti sledeće korake:

1. Ukloniti zaštitni poklopac sa nastavka za usta i proveriti da li je nastavak za usta čist i bez prašine i prljavštine ili drugih stranih tela.
2. Polako i što je moguće dublje izdahnuti.
3. Držati pumpicu vertikalno tako da je kontejner okrenut prema gore, bez obzira na položaj tela pacijenta, i obuhvatiti usnama nastavak za usta, pri čemu ne smete da grizete nastavak za usta.
4. Istovremeno polako i duboko udahnuti na usta. Nakon početka udisanja, pritisnuti gornji deo raspršivača kako bi se oslobodio sadržaj jednog potiska iz nastavka.
5. Zadržati dah što je duže moguće, na kraju izvaditi nastavak iz usta i polako izdahnuti. Ne izdisati u inhalator.

Ako se mora udahnuti još jedna doza, zadržati pumpicu u vertikalnom položaju otprilike pola minuta, a zatim ponoviti korake od 2. do 5.

VAŽNO: korake od 2. do 5. sprovesti bez žurbe.

Nakon upotrebe, zatvoriti zaštitnim poklopcem i proveriti brojač doza.

Pacijente treba posavetovati da nabave novi inhalator kada brojač doza ili indikator pokažu broj 20. Pacijenti treba da prestanu da koriste inhalator kada brojač doza pokaže broj 0 jer u tom slučaju potisni gas nema mogućnost da oslobodi punu dozu leka.

Ako deo gasa pobegne iz gornjeg dela kontejnera ili između nastavka i usana, postupak se mora ponoviti počevši od koraka broj 2.

Pacijentima koji nemaju jak stisak ruke može biti lakše da drže pumpicu sa obe ruke, tako da gornji deo drže sa oba kažiprsta, a donji deo sa oba palca.

Pacijenti nakon inhalacije treba da isperu usta vodom ili operu zube (videti odeljak 4.4).

Čišćenje

Pacijentima treba savetovati da pažljivo pročitaju Uputstvo za lek u kome su navedena uputstva za čišćenje. Za redovno čišćenje pumpice, pacijent treba da ukloni poklopac sa nastavka za usta i da obriše spoljašnju i unutrašnju stranu nastavka suvom krpom. **Nastavak se ne sme uklanjati sa kontejnera niti čistiti vodom ili nekom drugom tečnošću.**

Pacijenti kojima je teško da usklade raspršivanje aerosola sa udahom mogu koristiti komoricu za olakšano udisanje koja je dostupna na tržištu. Lekar, farmaceut ili medicinska sestra moraju ih obučiti kako da ispravno koriste i održavaju pumpicu i komoricu za olakšano udisanje i treba proveriti pacijentovu tehniku korišćenja pumpice, kako bi se osiguralo optimalno dopremanje udahnutog leka u pluća. To se može postići tako da pacijenti polako i duboko udišu kroz komoricu za olakšano udisanje bez ikakvog vremenskog razmaka između raspršivanja i udisanja.

4.3. Kontraindikacije

Preosetljivost na formoterol-fumarat, dihidrat, beklometazondipropionat ili na bilo koju od pomoćnih supstanci navedenih u odeljku 6.1.

4.4. Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka

Lek Blocetta se sme upotrebljavati samo uz oprez (koji uključuje praćenje pacijenta) kod pacijenata sa srčanom aritmijom, posebno sa trećim stadijumom atrioventrikularnog bloka i tahikardnom aritmijom (ubrzani i/ili nepravilan rad srca), idiopatskom subvalvularnom stenozom aorte, hipertrofičnom opstruktivnom kardiomiopatijom, teškom srčanom bolešću, posebno akutnim infarktom miokarda, ishemijskom srčanom bolešću, kongestivnom srčanom insuficijencijom, okluzivnom vaskularnom bolešću, posebno arteriosklerozom, arterijskom hipertenzijom i aneurizmom.

Potreban je oprez pri lečenju pacijenata sa produženim QTc intervalom, bilo kongenitalnim ili prouzrokovanim lekovima (QTc >0,44 sekunde). Sam formoterol može izazvati produženje QTc intervala.

Oprez je takođe potreban kada se lek Blocetta primenjuje kod pacijenata sa tireotoksikozom, dijabetes melitusom, feohromocitom i nelečenom hipokalemijom.

Potencijalno teška hipokalemija može nastati zbog terapije beta-2 agonistima. Poseban oprez preporučuje se u slučaju teške astme, jer to dejstvo može biti pojačano hipoksijom. Hipokalemija može biti pojačana i uporednom primenom drugih lekova koji mogu izazvati hipokalemiju, kao što su derivati ksantina, steroidi i diuretici (videti odeljak 4.5). Savetuje se oprez i kod nestabilne astme, u slučajevima kada se koriste i bronhodilatatori za brzo olakšavanje tegoba. U takvim situacijama se preporučuje da se prati koncentracija kalijuma u serumu.

Inhalacija formoterola može dovesti do povećanja koncentracije šećera u krvi, pa se ovaj parametar u krvi mora strogo nadzirati kod pacijenata sa dijabetesom.

Ako se planira anestezija halogeniranim anestheticima, lek Blocetta se ne sme primenjivati najmanje 12 sati pre početka anestezije jer postoji rizik za pojavu srčanih aritmija.

Kao i drugi lekovi za inhalaciju koji sadrže kortikosteroide, lek Blocetta se mora primenjivati sa oprezom kod pacijenata sa aktivnom ili neaktivnom tuberkulozom pluća, te gljivičnim i virusnim infekcijama disajnih puteva.

Ne preporučuje se nagli prestanak lečenja lekom Blocetta.

Ako pacijenti smatraju da lečenje nije efikasno, moraju se obratiti lekaru. Povećana upotreba bronhodilatatora za brzo uklanjanje simptoma ukazuje na pogoršanje postojeće bolesti i zahteva ponovnu procenu terapije astme. Iznenadno i progresivno pogoršanje kontrole astme ili HOBP potencijalno je opasno po život i pacijent mora odmah na lekarski pregled da bi se modifikovala terapija. Treba obratiti pažnju na potrebu za povećanjem doze kortikosteroida, bilo kao inhalaciona ili oralna terapija, odnosno za lečenje antibioticima ukoliko se sumnja na infekciju.

Lečenje se ne sme započeti tokom pogoršanja, ili ukoliko pacijent ima značajno ili akutno pogoršanje astme. Tokom lečenja lekom Blocetta mogu se javiti teška neželjena dejstva povezana sa astmom, kao i pogoršanja. Pacijente treba savetovati da nastave lečenje, ali da zatraže savet lekara ukoliko su simptomi astme i dalje nekontrolisani ili pogoršani nakon početka lečenja lekom Blocetta.

Kao i pri drugim inhalacionim terapijama, nakon primene leka Blocetta može nastupiti paradoksalni bronhospazam sa naglim pogoršanjem zviždanja u grudima i ubrzanim disanjem. Ovakvo stanje se odmah mora lečiti primenom brzodelujućeg inhalacionog bronhodilatatora. Primena leka Blocetta se mora odmah prekinuti, pacijent se mora pregledati, te po potrebi uvesti drugu terapiju.

Lek Blocetta se ne sme primenjivati kao prvi lek za terapiju astme.

Za lečenje akutnih napada astme, pacijentima treba savetovati da uz sebe uvek imaju brzodelujući bronhodilatator, bilo lek Blocetta (kod pacijenata sa astmom koji ovaj lek koriste i za održavanje kontrole bolesti i za brzo olakšavanje tegoba) ili posebni brzodelujući bronhodilatator (kod svih pacijenata koji lek Blocetta koriste samo za održavanje kontrole bolesti).

Pacijente treba podsetiti da lek Blocetta uzimaju svaki dan onako kako im je propisano, čak i kad nemaju simptome. Lek Blocetta je predviđen za olakšavanje disanja u slučaju pojave simptoma, ali nije predviđen za redovnu upotrebu u profilaksi, na primer, pre fizičkog napora. U tu svrhu treba razmotriti potrebu da se primeni neki drugi brzodelujući bronhodilatator.

Kada se postigne kontrola simptoma astme, može se razmotriti postepeno smanjivanje doze leka Blocetta. Za vreme smanjivanja doze, važni su redovni pregledi pacijenata. Treba primenjivati najmanju efektivnu dozu leka Blocetta (videti odeljak 4.2).

Svaki inhalacioni kortikosteroid ima sistemska dejstva, pogotovo kad se propisuje u velikim dozama tokom dužeg vremenskog perioda. Pojava takvih dejstava manje je verovatna kad se koriste inhalacioni kortikosteroidi, nego kad se kortikosteroidi primenjuju *per os*. Moguća sistemska dejstva uključuju *Cushingov* sindrom, *Cushing-oidni* izgled, supresiju nadbubrežne žlezde, smanjenje mineralne gustine kostiju, zastoj u rastu kod dece i adolescenata, kataraktu i glaukom, i ređe, niz dejstava, psiholoških i poremećaja ponašanja, uključujući psihomotornu hiperaktivnost, poremećaj spavanja, anksioznost, depresiju ili agresivnost (pretežno kod dece).

Iz tih razloga je važno da pacijenti redovno dolaze na lekarski pregled i da uzimaju najnižu dozu inhalacionog kortikosteroida kojom se može održati efektivna kontrola astme.

Farmakokinetički podaci ispitivanja jednokratne doze (videti odeljak 5.2) pokazuju da upotreba leka Blocetta sa komoricom za olakšano udisanje u poređenju sa standardnom pumpicom ne povećava

ukupnu sistemsku izloženost formoterolfumarat dihidratu i smanjuje sisitemsku izloženost beklometazon-17-monopropionatu, dok istovremeno neizmenjeni beklometazondipropionat povećano dospeva iz pluća u sistemski krvotok. Međutim, kako se ukupna sistemaska izloženost beklometazondipropionatu i njegovom aktivnom metabolitu ne menja, ne postoji povećani rizik od sistemskih dejstava kad se lek Blocetta koristi sa navedenom komoricom za olakšano udisanje.

Produženo lečenje pacijenata visokim dozama inhalacionih kortikosteroida može dovesti do supresije nadbubrežne žlezde i akutne adrenalne insuficijencije. Poseban rizik postoji kod dece uzrasta mlađeg od 16 godina

koja uzimaju/udišu doze beklometazondipropionata veće od preporučenih. Situacije koje bi potencijalno mogle da izazovu akutnu adrenalnu krizu uključuju traumu, operaciju, teške infekcije ili bilo kakvo naglo smanjenje doze. Simptomi koji se javljaju tipično su neodređeni i mogu uključivati anoreksiju, bol u trbuhu, gubitak telesne mase, umor, glavobolju, mučninu, povraćanje, hipotenziju, smanjen nivo svesti, hipoglikemiju i epileptične napade. Tokom perioda stresa ili u slučaju elektivnog hiruškog zahvata treba razmotriti mogućnost dodatne sistemske terapije kortikosteroidima.

Potreban je oprez kad se pacijenti prebacuju na terapiju lekom Blocetta, posebno ako postoji neki razlog zbog kojeg se sumnja na oštećenje funkcije nadbubrežne žlezde zbog prethodne sistemske terapije kortikosteroidima.

Pacijenti kod kojih se terapija oralnim kortikosteroidima zamenjuje lečenjem inhalacionim kortikosteroidima i dalje mogu prilično dugo imati rizik od oštećenja funkcije nadbubrežne žlezde. Pacijenti koji su morali da prime velike doze kortikosteroida zbog hitnog slučaja ili oni koji su duže vreme uzimali terapiju inhalacionim kortikosteroidima u velikim dozama, takođe mogu biti pod rizikom. Ovu mogućnost oštećenja funkcije nadbubrežne žlezde uvek treba imati na umu u hitnim slučajevima, kao i elektivnim situacijama koje može uzrokovati stres, pa se mora razmisliti o primerenom lečenju kortikosteroidima. Pre elektivnog postupka potrebno je zatražiti savet stručnjaka zbog raspona oštećenja funkcije kore nadbubrežne žlezde.

Pneumonija kod pacijenata sa HOBP-om

Kod pacijenata sa HOBP-om koji su primali inhalacione kortikosteroide primećeno je povećanje učestalosti pneumonije, uključujući pneumoniju koja je zahtevala bolničko lečenje. Postoje neki dokazi povećanog rizika od pneumonije sa povećanjem doze steroida, ali to se nije jasno dokazalo u svim ispitivanjima. Ne postoje jasni klinički dokazi o razlikama u veličini rizika od pneumonije između pojedinih inhalacionih kortikosteroida iz ove grupe lekova.

Lekari moraju pažljivo pratiti mogući razvoj pneumonije kod pacijenata sa HOBP-om budući da se kliničke manifestacije tih infekcija podudaraju sa simptomima egzacerbacije HOBP-a.

Faktori rizika za pneumoniju kod pacijenata sa HOBP-om uključuju aktivne pušače, starije životno doba, niski indeks telesne mase (BMI) i teški oblik HOBP-a.

Pacijente treba upozoriti da lek Blocetta sadrži manje količine etanola (otprilike 7 mg po dozi). Međutim, pri normalnom doziranju, količina etanola je zanemarljiva i ne predstavlja rizik za pacijenta.

Pacijentima se savetuje ispiranje usta i grla vodom ili pranje zuba nakon udisanja propisane doze kako bi smanjili rizik od nastanka orofaringealne kandidijaze.

Vizuelni poremećaji

Vizuelni poremećaji mogu biti prijavljeni pri sistemskoj i lokalnoj upotrebi kortikosteroida. Ako pacijent prijavi simptome kao što je zamućen vid ili drugi poremećaji vida, pacijenta treba uzeti u obzir za upućivanje kod oftalmologa radi procene mogućih uzroka koji mogu uključiti kataraktu, glaukom ili retke bolesti kao što je centralna serotska horioretinopatija (CSCR) koji su bili prijavljeni nakon upotrebe sistemskih i lokalnih kortikosteroida.

4.5. Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija

Farmakokinetičke interakcije

Beklometazon dipropionat (BDP) vrlo brzo razgrađuju enzimi esteraze.

Beklometazon je manje zavisen od metabolizma CYP3A nego neki drugi kortikosteroidi, i uopšte interakcije su malo verovatne; ipak mogućnost sistemskih efekata prilikom istovremene upotrebe jakih CYP3A inhibitora (npr., ritonavir, kobicistat) ne može se isključiti, pa se samim tim savetuje oprez i adekvatno praćenje pri upotrebi takvih agenata.

Farmakodinamske interakcije

Beta blokatore (uključujući i kapi za oči) bi trebalo izbegavati kod astmatičnih pacijenata. Ako se zbog nezaobilaznih razloga moraju primeniti beta blokatori, efekat formoterola će se smanjiti ili nestati.

S druge strane, istovremena upotreba drugih beta adrenergičkih lekova može imati potencijalno aditivni efekat, pa je zato potreban oprez kad se teofilin ili drugi beta adrenergički lekovi propisuju istovremeno sa formoterolom.

Istovremeno lečenje hinidinom, dizopiramidom, prokainamidom, fenotiazinima, antihistaminicima, inhibitorima monoamino-oksidade (MAO) i tricikličkim antidepresivima može produžiti QTc interval i povećati rizik od nastanka ventrikularnih aritmija.

Uz to, levodopa, L-tiroksin, oksitocin i alkohol mogu oštetiti srčanu toleranciju prema beta-2 simpatomimetima.

Istovremeno lečenje inhibitorima monoamino-oksidade, uključujući sredstva sa sličnim svojstvima kao što su furazolidon i prokarbazin, mogu precipitirati hipertenzivne reakcije.

Kod pacijenata koji istovremeno primaju anesteziju s halogenovanim ugljovodonicima postoji povećan rizik od aritmija.

Istovremeno lečenje derivatima ksantina, steroidima ili diureticima može povećati mogućnost razvoja hipokalemije izazvane delovanjem beta-2 agonista (videti odeljak 4.4). Hipokalemija može povećati dispoziciju prema aritmijama kod pacijenata koji se leče glikozidima digitalisa.

Blocetta sadrži malu količinu etanola. Teoretski, postoji mogućnost za interakciju kod posebno osetljivih pacijenata koji uzimaju disulfiram ili metronidazol.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Nema iskustava niti dokaza o sigurnosti primene potisnog gasa HFA-134a kod trudnica ili doilja. Međutim, ispitivanja uticaja HFA-134a na reproduktivne funkcije i embriofetalni razvoj kod životinja nisu pokazala nikakva klinički relevantna neželjena dejstva.

Trudnoća

Nema dostupnih kliničkih podataka za delovanje leka Blocetta kod trudnica. Ispitivanja na životinjama u kojima se koristila kombinacija beklometazondipropionata i formoterola pokazala su da postoji toksično delovanje na reprodukciju nakon sistemske izloženosti visokim dozama (videti odeljak 5.3). Zbog tokolitičkog delovanja beta-2 simpatomimetika, potreban je poseban oprez u periodu neposredno pre porođaja. Formoterol ne bi trebalo preporučiti za upotrebu tokom trudnoće, posebno pri kraju trudnoće ili tokom porođaja, osim ako ne postoji nikakva druga (sigurnija) terapija.

Lek Blocetta bi trebalo koristiti tokom trudnoće samo kad očekivana korist nadmašuje potencijalne rizike.

Dojenje

Nema dostupnih kliničkih podataka za delovanje leka Blocetta kod doilja.

Iako nema podataka iz ispitivanja na životinjama, logično je pretpostaviti da se beklometazondipropionat,

kao i ostali kortikosteroidi, izlučuje u mleko. Nije poznato da li se formoterol izlučuje u majčino mleko, ali je pronađen u mleku životinja koje su dojile.

Odluka o tome da li da se prekine dojenje ili da se prekine/odloži terapija lekom Blocetta mora se doneti uzimajući u obzir korist od dojenja za dete i korist od terapije lekom Blocetta za ženu.

4.7. Uticaj leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama

Lek Blocetta nema ili ima zanemarljiv uticaj na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama.

4.8. Neželjena dejstva

S obzirom na to da lek Blocetta sadrži formoterol-fumarat, dihidrat i beklometazondipropionat, mogu se očekivati određeni tip i težina neželjenih dejstava povezanih sa tim supstancama. Nakon istovremene primene te dve supstance ne nastaju dodatna neželjena dejstva.

Ovde se navode neželjena dejstva koja se povezuju sa primenom beklometazondipropionata i formoterola u određenoj kombinaciji (lek Blocetta), kao i kad se primenjuju posebno, klasifikovana prema sistemima organa i učestalosti.

Neželjena dejstva se po učestalosti definišu kao:

veoma često ($\geq 1/10$)

često ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)

povremeno ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$)

retko ($\geq 1/10000$ do $< 1/1000$)

veoma retko ($\leq 1/10000$)

Učestalost za česta i povremena neželjena dejstva izvedena je iz kliničkih ispitivanja sa pacijentima obolelim od astme i HOBP.

Klasa sistema organa	Neželjena dejstva	Učestalost
Infekcije i infestacije	faringitis, oralna kandidijaza, pneumonija* (kod HOBP pacijenata)	često
	influenca, gljivične infekcije usne duplje, orofaringealna kandidijaza, kandidijaza jednjaka, vulvovaginalna kandidijaza, gastroenteritis, sinuzitis, rinitis	povremeno
Poremećaji krvi i limfnog sistema	granulocitopenija	povremeno
	trombocitopenija	veoma retko
Poremećaji imunskog sistema	alergijski dermatitis	povremeno
	reakcije preosetljivosti, uključujući eritem, edem usana, lica, oči i ždrela	veoma retko
Endokrini poremećaji	supresija nadbubrežne žlezde	veoma retko
Poremećaji metabolizma i ishrane	hipokalemija, hiperglikemija	povremeno
Psihijatrijski poremećaji	nemir	povremeno
	psihomotorna hiperaktivnost, poremećaji spavanja, anksioznost, depresija, agresivnost, poremećaji ponašanja (pretežno kod dece)	nepoznato
Poremećaji nervnog sistema	glavobolja	često
	tremor, vrtoglavica	povremeno
Poremećaji oka	glaukom, katarakta	veoma retko
	zamućen vid (videti odeljak 4.4)	nepoznato
Poremećaji uha i centra za ravnotežu	otosalpingitis	povremeno

Kardiološki poremećaji	palpitacije, elektrokardiogram QT korigovani interval produžen, promene u EKG-u, tahikardija, tahiaritmija, atrijalna fibrilacija*	povremeno
	ventrikularne ekstrasistole, angina pectoris	retko
Vaskularni poremećaji	hiperemija, crvenilo lica	povremeno
Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji	disfonija	često
	kašalj, produktivni kašalj, nadraženost grla, astmatska kriza	povremeno
	paradoksalni bronhospazam	retko
	dispnea, pogoršanje astme	veoma retko
Gastrointestinalni poremećaji	dijareja, suva usta, dispepsija, disfagija, osećaj pečenja usana, mučnina, disgeuzija	povremeno
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	pruritus, osip, hiperhidroza, urtikarija	povremeno
	angioedem	retko
Poremećaji mišićnokoštanog sistema i vezivnog tkiva	grčevi u mišićima, mialgija	povremeno
	supresija rasta kod dece i adolescenata	veoma retko
Poremećaji bubrega i urinarnog sistema	nefritis	retko
Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene	periferni edem	veoma retko
Ispitivanja	povećana vrednost C-reaktivnog proteina, povećan broj trombocita, povećanje slobodnih masnih kiselina, povećane vrednosti insulina u krvi, povećane vrednosti ketonskih tela u krvi, smanjenje vrednosti kortizola u krvi*	povremeno
	povišen arterijski pritisak, snižen arterijski pritisak	retko
	smanjena gustina kosti	veoma retko

*Jedan povezan slučaj pneumonije koja nije bila ozbiljna je prijavljen od strane jednog pacijenta lečenog kombinacijom beklometazondipropionata i formoterola u ključnom kliničkom ispitivanju sa HOBP pacijenatima. Ostala uočena neželjena dejstva kombinacije beklometazondipropionata i formoterola u kliničkim ispitivanjima sa HOBP pacijentima bila su: smanjenje vrednosti kortizola u krvi i atrijalna fibrilacija.

Kao i sa ostalim inhalacionim lekovima, može nastupiti paradoksalni bronhospazam (videti odeljak 4.4). Među primećenim neželjenim reakcijama, one koje se tipično povezuju sa formoterolom su hipokalemija, glavobolja, tremor, palpitacije, kašalj, grčevi u mišićima i produženje QTc intervala. Neželjene reakcije koje se tipično povezuju sa primenom beklometazondipropionata su gljivične infekcije usne duplje, oralna kandidijaza, disfonija i iritacija grla.

Disfonija i kandidijaza mogu se ublažiti grgljanjem i ispiranjem usta vodom ili pranjem zuba nakon primene leka. Simptomatska kandidijaza može se lečiti antimikoticima za lokalnu primenu, s tim da se terapija lekom Blocetta nastavlja.

Među sistemski dejstva inhalacionih kortikosteroida (npr. beklometazondipropionata) koja mogu nastati naročito u onim slučajevima kada se kortikosteroidi primenjuju u visokim dozama duže vreme, ubrajaju se supresija nadbubrežne žlezde, smanjenje mineralne gustine kosti, zastoj u rastu dece i adolescenata, katarakta i glaukom (videti takođe odeljak 4.4).

Takođe mogu nastati reakcije preosetljivosti, koje uključuju osip, urtikariju, pruritus, eritem i edem očiju, lica, usana i grla.

Pedijatrijska populacija

U studiji koja je trajala 12 nedelja sa adolescentima koji boluju od astme, bezbednosni profil kombinacije beklometazondipropionata i formoterola se nije razlikovao u odnosu na monoterapiju beklometazondipropionatom.

Eksperimentalna pedijatrijska formulacija 50/6 mikrograma beklometazondipropionata i formoterol-fumarata primenjivana je kod dece sa astmom uzrasta 5-11 godina tokom 12 nedelja i bezbednosni profil ove kombinacije se nije razlikovao u odnosu bezbednosni profil monokomponentnih lekova formetereola i beklometazondipropionata.

Međutim, ista pedijatrijska formulacija 50/6 mikrograma beklometazondipropionata i formoterol-fumarata primenjivana kod dece sa astmom uzrasta 5-11 godina tokom 12 nedelja nije demonstrirala neinferiornost u odnosu na monokomponentne lekove formetereol i beklometazondipropionat u smislu stepena rasta podkolenice kod dece.

Prijavljivanje neželjenih reakcija

Prijavljivanje sumnji na neželjene reakcije posle dobijanja dozvole za lek je važno. Time se omogućava kontinuirano praćenje odnosa koristi i rizika leka. Zdravstveni radnici treba da prijave svaku sumnju na neželjene reakcije na ovaj lek Agenciji za lekove i medicinska sredstva Srbije (ALIMS):

Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije
Nacionalni centar za farmakovigilancu
Vojvode Stepe 458, 11221 Beograd
Republika Srbija
fax: +381 (0)11 39 51 131
website: www.alims.gov.rs
e-mail: nezeljene.reakcije@alims.gov.rs

4.9. Predoziranje

Ispitivala su se dejstva doze kombinacije beklometazondipropionata i formoterola do 12 kumulativnih udaha (ukupna doza beklometazondipropionata 1200 mikrograma, a formoterola 72 mikrograma) kod pacijenata sa astmom. Kumulativne doze nisu imale izmenjene uticaje na vitalne znakove, niti su primećena ozbiljna ili teška neželjena dejstva.

Prevelike doze formoterola mogu dovesti do dejstava tipičnih za beta-2 adrenergičke agoniste, a to su mučnina, povraćanje, glavobolja, tremor, pospanost, palpitacije, tahikardija, ventrikularne aritmije, produženje QTc intervala, metabolička acidoza, hipokalemija i hiperglikemija.

U slučaju predoziranja formoterolom, inidikovano je suportivno i simptomatsko lečenje. Teži slučajevi moraju se hospitalizovati. Može se uzeti u obzir mogućnost davanja kardioselektivnih beta-adrenergičnih blokatora, ali samo uz krajnji oprez jer upotreba beta adrenergičkog blokatora može izazvati bronhospazam. Mora se kontrolisati koncentracija kalijuma u serumu.

Akutna inhalacija beklometazondipropionata u dozi većoj od preporučene može dovesti do privremene supresije funkcije nadbubrežne žlezde. Nije potrebna hitna intervencija, jer su merenja kortizola u plazmi pokazala da se funkcija nadbubrežne žlezde oporavlja u roku od nekoliko dana. Kod tih pacijenata lečenje treba nastaviti onom dozom leka koja je dovoljna da bi se astma držala pod kontrolom.

Hronično predoziranje inhalacijom beklometazondipropionata povećava rizik od supresije funkcije nadbubrežne žlezde (videti odeljak 4.4.). U tom slučaju, možda bi bilo potrebno praćenje nivoa hormona

nadbubrežne žlezde. Lečenje treba nastaviti onom dozom leka koja je dovoljna da bi se astma držala pod kontrolom.

5. FARMAKOLOŠKI PODACI

5.1. Farmakodinamski podaci

Farmakoterapijska grupa: Lekovi koji se primenjuju u opstruktivnim bolestima disajnih puteva; adrenergici u kombinaciji sa krtikosteroidima ili drugim lekovima, isključujući antiholinergike

ATC šifra: R03AK08

Mehanizmi delovanja i farmakodinamska dejstva

Lek Blocetta sadrži formoterol i beklometazondipropionat, koji kao i druge kombinacije inhalacionog kortikosteroida i dugodelujućeg beta-2 agonista, imaju različite načine delovanja i imaju aditivne (sinergističke) efekte u smislu smanjenja pogoršanja astme.

Beklometazondipropionat

Beklometazondipropionat, koji se daje inhalacijom u preporučenoj dozi, ima protivzapaljensko glukokortikoidno delovanje unutar pluća i smanjuje simptome i pogoršanje astme uz manje neželjenih dejstava nego sistemski primenjeni kortikosteroidi.

Formoterol

Formoterol je selektivni beta-2 adrenergički agonist koji izaziva opuštanje glatkih mišića bronha kod pacijenata sa reverzibilnom opstrukcijom disajnih puteva. Bronhodilatatorno dejstvo nastupa brzo, unutar 1-3 minuta nakon inhalacije, a traje 12 sati nakon jednokratne doze.

Klinička efikasnost i bezbednost

Astma

Klinička efikasnost kombinacije beklometazondipropionata i formoterola datog za održavanje kontrole bolesti

U kliničkim ispitivanjima na odraslima, dodavanje formoterola beklometazondipropionatu dovelo je do poboljšanja simptoma astme i funkcije pluća, te smanjilo pogoršanje bolesti.

U jednom ispitivanju koje je trajalo 24 nedelje, dejstvo kombinacije beklometazondipropionata i formoterola na funkciju pluća bilo je najmanje jednako onome koji je imala slobodna kombinacija formoterola i beklometazondipropionata, a bolje od dejstva samog beklometazondipropionata.

Klinička efikasnost kombinacije beklometazondipropionata i formoterola datog za održavanje kontrole bolesti i brzo olakšavanje tegoba

U četrdesetosmonedeljnoj studiji na paralelnim grupama koja je uključila 1701 pacijenta obolelog od astme, poređena je efikasnost kombinacije beklometazondipropionata i formoterola data i za održavanje kontrole bolesti (1 udah dva puta dnevno) i za brzo olakšavanje tegoba (do ukupno 8 udaha dnevno) sa efikasnošću kombinacije beklometazondipropionata i formoterola data za održavanje kontrole bolesti (1 udah dva puta dnevno) uz salbutamol po potrebi, kod odraslih pacijenata sa nekontrolisanim umerenim do teškim oblikom astme. Rezultati su pokazali da je u slučajevima kada je kombinacija beklometazondipropionata i formoterola data i za održavanje kontrole bolesti i za brzo olakšavanje tegoba došlo do znatnog produženja vremenskog perioda do prvog ozbiljnog pogoršanja (*) u poređenju sa slučajevima kada je kombinacija beklometazondipropionata i formoterola data za održavanje kontrole bolesti, uz salbutamol po potrebi ($p < 0,001$ za obe populacije: ITT i PP populaciju). Stopa pogoršanja teškog oblika astme po pacijent-godini, znatno je smanjena u grupi gde je kombinacija beklometazondipropionata i formoterola data i za održavanje kontrole bolesti i za brzo olakšavanje tegoba, u poređenju sa grupom gde je kombinacija beklometazondipropionata i formoterola data za održavanje kontrole bolesti, uz salbutamol po potrebi: 0,1476 prema 0,2239 (statistički značajno smanjenje: $p < 0,001$). Kod pacijenata kojima je kombinacija beklometazondipropionata i formoterola data i za održavanje kontrole bolesti i za brzo olakšavanje tegoba, postignuto je klinički značajno poboljšanje kontrole astme. Prosečan broj inhalacija/dan lekovima za brzo

olakšavanje tegoba, kao i procenat pacijenata koji su koristili terapiju za brzo olakšavanje tegoba, približno je opao u obe grupe.

Napomena*: teška pogoršanja astme su definisana kao pogoršanja koja su dovela do hospitalizacije ili potrebe za urgentnim zbrinjavanjem pacijenta, ili potrebe za primenom sistemskih steroida duže od tri dana.

U drugoj kliničkoj studiji, pojedinačna doza kombinacije beklometazondipropionata i formoterola izazvala je brzo dejstvo bronhodilatacije i omogućila brz oporavak od simptoma dispneje, slično kao i salbutamol 200 mikrograma/doza kod astmatičnih pacijenata kod kojih je izazvana bronhokonstrikcija primenom bronhoprovokacionog testa metaholinom.

Pedijatrijska populacija

U ispitivanju u trajanju od 12 nedelja u koje su bili uključeni adolescenti sa astmom, kombinacija beklometazondipropionata i formoterolfumarata 100/6 mikrograma nije bila superioranija od monoterapije beklometazondipropionatom, ni u parametrima plućne funkcije (primarna varijabla: promena od početne vrednosti jutarnjeg maksimalnog izdisajnog protoka vazduha (PEF) pre primene leka), ni u sekundarnim varijabilama delotvornosti i merama kliničkog ishoda.

Bronhodilatatorni efekat pojedinačne doze pedijatrijske eksperimentalne formulacije beklometazondipropionata i formoterolfumarata u dozi od 50/6 mikrograma po potisku, primenjene pomoću komorice za udisanje kod dece sa astmom u uzrastu od 5 do 11 godina, poređen je sa slobodnim kombinacijama beklometazondipropionata i formoterolfumarata na tržištu. Neinferiornost pedijatrijske eksperimentalne formulacije beklometazondipropionata i formoterolfumarata u dozi od 50/6 mikrograma u poređenju sa slobodnim kombinacijama dokazana je prosečnom vrednošću parametra FEV1 procenjenog 12 sati posle jutarnje primene leka s obzirom na to da je donja granica pouzdanosti od 95% CI prilagođene srednje vrednosti bila -0,047 l, veća od unapred predviđene granice neinferiornosti od -0,1 l.

Pedijatrijska formulacija 50/6 mikrograma po potisku koja se daje pomoću komorice za udisanje deci sa astmom u uzrastu od 5 do 11 godina tokom perioda lečenja od 12 nedelja nije pokazala superiornost u odnosu na monoterapiju beklometazondipropionatom i nije pokazala neinferiornost u odnosu na slobodnu kombinaciju beklometazondipropionata i formoterolfumarata u smislu parametra plućne funkcije (primarna varijabla: promena jutarnje vrednosti FEV1 pre primene leka).

HOBP

U dve 48- nedeljne studije procenjivan je uticaj na plućnu funkciju i stopa egzacerbacije (definisano kao terapija oralnim kortikosteroidima i/ili antibiotska terapija i/ili hospitalizacija) kod pacijenata sa teškom HOBP (30% <FEV1 % < 50%).

Jedna pivotalna studija pokazala je značajno poboljšanje funkcije pluća (primarni parametar praćenja u studiji: promena FEV1 pre uzimanja terapije) u poređenju sa formoterolom nakon 12 nedelja terapije (prilagođena srednja vrednost razlike između kombinacije beklometazondipropionata i formoterola i formoterola: 69 ml), kao i pri svakoj poseti klinici tokom celog perioda trajanja terapije (48 nedelja). Studija je pokazala da je srednji broj egzacerbacija po pacijent/godini (stopa egzacerbacija, ko-primarni parametar praćenja) bio statistički značajno smanjen uz kombinaciju beklometazondipropionata i formoterola u poređenju sa terapijom formoterolom (prilagođena srednja stopa 0,80 u poređenju sa 1,12 u grupi lečenoj formoterolom, prilagođeni odnos 0,72, $p < 0,001$) tokom perioda od 48 nedelja trajanja terapije kod ukupno 1199 pacijenata sa teškom HOBP. Uz to, kombinacija beklometazondipropionata i formoterola je statistički značajno produžila vreme do prve egzacerbacije u poređenju sa formoterolom. Superiornost kombinacije beklometazondipropionata i formoterola u poređenju sa formoterolom takođe je bila potvrđena u pogledu stope egzacerbacija u podgrupama pacijenata koji su koristili (otprilike 50% u svakoj terapijskoj grupi) ili koji nisu koristili tiotropijum bromid kao istovremenu terapiju.

Druga pivotalna studija, koja je uključila 718 pacijenata randomizovanih u tri paralelne grupe, potvrdila je superiornost kombinacije beklometazondipropionata i formoterola u poređenju sa terapijom formoterolom u pogledu promene FEV1 pre doziranja na kraju terapijskog ciklusa (48 nedelja) i pokazala neinferiornost

kombinacije beklometazondipropionata i formoterola u poređenju sa kombinacijom budesonid/formoterol u fiksnoj dozi u okviru istog parametra.

5.2. Farmakokinetički podaci

Sistemska izloženost formoterolu i beklometazondipropionatu (BDP) kao aktivnim supstancama u gotovoj kombinaciji upoređivala se u kliničkom ispitivanju sa svakom od tih supstanci pojedinačno.

U farmakokinetičkom ispitivanju sprovedenom na zdravim ispitanicima lečenim jednostrukom dozom formoterol i beklometazondipropiona u fiksnoj kombinaciji (4 raspršene doze od 6/100 mikrograma) ili jednostrukom dozom beklometazondipropionata sa CFC-om (4 raspršene doze od 250 mikrograma) i formoterol-fumarat, dihidrata HFA (4 raspršene doze od 6 mikrograma), vrednost AUC (površina ispod krive) glavnog aktivnog metabolita beklometazondipropionata (beklometazon-17-monopropionata) bila je 35% manja, a njegova maksimalna koncentracija u plazmi 19% manja kad je beklometazondipropionat bio primenjen u fiksnoj kombinaciji, nego kad je bio primenjen iz preparata u obliku čestica koje nisu izrazito sitne. Nasuprot tome, brzina resorpcije bila je veća (0,5 sata u poređenju sa 2 sata) za fiksnu kombinaciju nego za lek samog beklometazondipropionata u obliku čestica koje nisu izrazito sitne.

Maksimalna koncentracija formoterola u plazmi bila je slična nakon primene fiksne ili slobodno pripremljene kombinacije, a sistemska izloženost bila je malo viša nakon primene leka formoterol i beklometazondipropiona nego slobodno pripremljene kombinacije.

Nije bilo dokaza da između formoterola i BDP dolazi do farmakokinetičkih ili farmakodinamskih interakcija.

U ispitivanju koje je sprovedeno na zdravim ispitanicima, upotreba komorice za olakšano udisanje povećala je dopiranje beklometazondipropionata u pluća, aktivnog metabolita beklometazon 17-monopropionata za 41%, a formoterolfumarat dihidrata za 45%, u poređenju sa upotrebom standardne pumpice. Ukupna sistemska izloženost formoterolfumarat dihidratu ostala je neizmenjena, dok se za beklometazon 17-monopropionat smanjila za 10%, a povećala za neizmenjeni beklometazondipropionat.

Ispitivanje deponovanja leka u plućima, sprovedeno kod pacijenata sa stabilnom HOBP, zdravih dobrovoljaca i pacijenata obolelih od astme, pokazalo je da se prosečno 33% nominalne doze odlaže u plućima pacijenata sa HOBP-om u poređenju sa 34% kod zdravih dobrovoljaca i 31% kod pacijenata obolelih od astme. Izloženost beklometazon-17-monopropionatu i formoterolu u plazmi bila je uporediva između tri grupe tokom 24 sata nakon udisanja. Ukupna izloženost beklometazon dipropionatu bila je veća kod pacijenata sa HOBP-om u poređenju sa izloženošću kod pacijenata obolelih od astme i zdravih dobrovoljaca.

Pedijatrijska populacija

Kombinacije beklometazondipropionata i formoterol-fumarata nije bila bioekvivalentna slobodnoj kombinaciji beklometazondipropionata u izrazito sitnim česticama i formoterolu kad se primenjivao kod adolescenata sa astmom u uzrastu od 12 do 17 godina u farmakokinetičkom ispitivanju jedne doze (4 potiska od 100/6 mikrograma). Taj rezultat nije zavisio od upotrebe komorice za udisanje (AeroChamber Plus®). Prema dostupnim podacima, kad se komorica za udisanje nije upotrebljavala, maksimalna koncentracija u plazmi komponente inhalacionog kortikosteroida iz kombinacije beklometazondipropionata i formoterol-fumarata bila je niža nego iz slobodne kombinacije (procena na osnovu vrednosti prilagođenih geometrijskih srednjih vrednosti za C_{max} beklometazon-17-monopropionata [B17MP] 84,38%, 90%CI 70,22; 101,38). Kad se kombinacija beklometazondipropionata i formoterol-fumarata primjenjivala pomoću komorice, maksimalna koncentracija formoterola u plazmi bila je viša za približno 68% u odnosu na slobodnu kombinaciju (procena na osnovu vrednosti prilagođenih geometrijskih srednjih vrednosti za C_{max} 168,41, 90%CI 138,2; 205,2). Nije poznat klinički značaj ovih razlika u slučaju hronične primene. Ukupna sistemska izloženost formoterolu (AUC_{0-t}) bila je ekvivalentna onoj slobodne kombinacije, nezavisno od upotrebe komorice za disanje. Za beklometazon-17-monopropionat, ekvivalencija je bila dokazana samo kad se komorica nije upotrebljavala, dok je 90% CI za AUC_{0-t} bio nešto izvan intervala ekvivalencije kad se komorica upotrebljavala (procena na osnovu vrednosti prilagođenih geometrijskih srednjih vrednosti 89,63%, CI 79,93; 100,50).

Primena kombinacije beklometazondipropionata i formoterol-fumarata bez komorice kod adolescenata rezultirala je nižom ukupnom sistemskom izloženošću (AUC_{0-t}) beklometazon-17-monopropionatu ili ekvivalentnom ukupnom sistemskom izloženošću (AUC_{0-t}) formoterolu u odnosu na onu primećenu kod odraslih. Nadalje, prosečne maksimalne koncentracije (C_{max}) obe supstance u plazmi bile su niže kod adolescenata nego kod odraslih.

U farmakokinetičkom ispitivanju jedna doza pedijatrijske eksperimentalne formulacije 50/6 mikrograma po potisku primenjena pomoću komorice za disanje nije bila bioekvivalentna slobodnoj kombinaciji beklometazondipropionata i formoterola primenjenih kod dece sa astmom u uzrastu od 5 do 11 godina. Rezultati ispitivanja pokazuju da su AUC_{0-t} i maksimalna koncentracija u plazmi komponente inhalacionog kortikosteroida iz pedijatrijske eksperimentalne formulacije 50/6 mikrograma po potisku bili niži od onih slobodne kombinacije (procena na osnovu vrednosti prilagođenih geometrijskih srednjih vrednosti beklometazon-17-monopropionata AUC_{0-t}: 81%, 90%CI 69,7; 94,8; C_{max}: 82%, 90%CI 70,1; 94,7). Ukupna sistemska izloženost formoterolu (AUC_{0-t}) bila je ekvivalentna onoj kod primene slobodne kombinacije, dok je C_{max} bio nešto niži za pedijatrijsku eksperimentalnu formulaciju 50/6 mikrograma po potisku u odnosu na slobodnu kombinaciju (procena na osnovu vrednosti prilagođenih geometrijskih srednjih vrednosti 92%, 90%CI 78;108).

Beklometazondipropionat (BDP)

BDP je neaktivni lek (prolek) sa niskim afinitetom vezivanja za glukokortikoidne receptore, koji se hidrolizuje pomoću enzima esteraza do aktivnog metabolita, beklometazon-17-monopropionata (B-17-MP), koji ima jače lokalno protivzapaljensko delovanje nego neaktivni lek beklometazondipropionat.

Resorpcija, distribucija i biotransformacija

Udahnuti BDP se brzo resorbuje kroz pluća; pre resorpcije postoji obimna konverzija BDP-a u njegov aktivni metabolit, B-17-MP, putem esteraza koje su prisutne u većini tkiva. Sistemska raspoloživost aktivnog metabolita rezultat je resorpcije iz pluća (36% primenjene doze) i gastrointestinalne resorpcije progutane doze. Bioraspoloživost progutanog BDP-a je zanemarljiva, međutim, zbog predsistemske konverzije u B-17-MP, 41% doze se resorbuje kao aktivni metabolit.

Sistemska izloženost približno se linearno povećava sa povećanjem udahnute doze.

Apsolutna bioraspoloživost nakon udisanja iznosi približno 2% nominalne doze za nepromenjeni BDP odnosno 62% nominalne doze za B-17-MP.

Nakon intravenske primene, raspoloživost beklometazondipropionata i njegovog aktivnog metabolita odlikuje se velikim klirensom iz plazme (klirens BDP-a je 150 L/h, a B-17-MP je 120 L/h), uz mali volumen raspodele pri ravnotežnom stanju za BDP (20 l) i većom raspodelom u tkiva za B-17-MP (424 l).

Vezivanje za proteine plazme je umereno veliko.

Eliminacija

Izlučivanje putem stolice je glavni put eliminacije BDP-a, uglavnom u obliku polarizovanih metabolita. Izlučivanje BDP-a i njegovih metabolita putem bubrega je zanemarljivo. Terminalno poluvreme eliminacije za BDP iznosi 0.5 sati, a za B-17-MP iznosi 2.7 sati.

Posebne grupe pacijenata

Farmakokinetika BDP-a kod pacijenata sa oštećenjem bubrega ili jetre nije se ispitivala. S obzirom na to da se BDP vrlo brzo razgrađuje putem enzima esteraza prisutnih u intestinalnoj tečnosti, serumu, plućima i jetri, čime nastaju polarniji proizvodi B-21-MP, B-17-MP i beklometazon, ne očekuje se da će oštećenje jetre modifikovati farmakokinetiku i promeniti bezbedonosni profil BDP-a.

S obzirom na to da BDP i njegovi metaboliti nisu pronađeni u urinu, ne očekuje se da bi sistemska izloženost kod pacijenata sa oštećenjem bubrega mogla biti povećana.

Formoterol

Resorpcija i distribucija

Nakon inhalacije, formoterol se resorbuje kako iz pluća, tako i iz gastrointestinalnog trakta. Udeo udahnute doze koji se proguta nakon primene pumpicom fiksne doze MDI, može se kretati u rasponu od 60% do 90%. Najmanje 65% oralne doze formoterola se resorbuje iz gastrointestinalnog trakta. Koncentracija nepromenjenog leka u plazmi postiže najvišu vrednost u roku od 0,5 do 1 sat nakon oralne primene. Vezivanje formoterola za proteine plazme iznosi 61-64%, pri čemu se 34% veže za albumin. Mesta vezivanja nisu zasićena pri terapijskom doziranju. Poluvreme eliminacije nakon peroralne primene iznosi 2-3 sata. Resorpcija formoterola je linearna nakon inhalacije 12 do 96 mikrograma formoterol-fumarata.

Biotransformacija

Formoterol se opsežno metaboliše, a glavni put uključuje direktnu konjugaciju na fenolnoj hidroksilnoj grupi. Konjugat glukuronske kiseline nije aktivan. Drugi glavni put uključuje O-demetilaciju nakon koje sledi konjugacija na fenolnoj 2'-hidroksilnoj grupi. Izoenzimi citohroma P450, CYP2D6, CYP2C19 i CYP2C9, uključeni su u O-demetilaciju formoterola. Čini se da je jetra glavno mesto razgradnje. Formoterol ne inhibira CYP450 enzime pri terapijski relevantnim koncentracijama.

Eliminacija

Kumulativno izlučivanje formoterola urinom nakon jednokratne inhalacije iz DPI linearno se povećavalo u rasponu doze od 12 do 96 mikrograma. U proseku, 8% doze izlučilo se u neizmenjenom obliku u odnosu na 25% ukupno izlučenog formoterola. Na osnovu koncentracija u plazmi izmerenih nakon inhalacije jednokratne doze od 120 mikrograma kod 12 zdravih ispitanika, srednje terminalno poluvreme eliminacije iznosilo je 10 sati. (R,R)-enantiomer činio je 40%, a (S,S)-enantiomer 60% nepromenjenog leka koji se izlučio urinom. Relativni udeo ova dva enantiomera ostao je konstantan u ispitivanom rasponu doza i nije bilo dokaza da se jedan enantiomer akumulirao više od drugog nakon ponovljene doze.

Nakon oralne primene (40 do 80 mikrograma) kod zdravih ispitanika, 6% do 10% doze otkriveno je u urinu u obliku neizmenjenog leka, a najviše 8% u obliku glukuronida.

Urinom se izlučuje ukupno 67% oralne doze formoterola (uglavnom u obliku metabolita), a ostatak se izlučuje stolicom. Klirens formoterola putem bubrega iznosi 150 ml/min.

Posebne grupe pacijenata

Oštećenje jetre/ bubrega: farmakokinetika formoterola kod pacijenata sa oštećenjem jetre ili bubrega nije ispitivana. Međutim, kako se formoterol primarno eliminiše metabolizmom u jetri, povećana izloženost može se očekivati kod pacijenata sa teškom cirozom jetre.

5.3. Preklinički podaci o bezbednosti leka

Toksična dejstva formoterola i beklometazondipropionata (BDP) primenjenih u kombinaciji ili odvojeno tokom ispitivanja na životinjama bili su povezani sa preteranom farmakološkom aktivnošću. Dejstva su bila povezana sa imunosupresivnom aktivnošću BDP-a i poznatim kardiovaskularnim uticajima formoterola, koji su bili vidljivi uglavnom kod pasa. Nije primećeno povećanje toksičnosti, niti je bilo neočekivanih nalaza.

Ispitivanja dejstva na reprodukciju kod pacova pokazala su da dejstva zavise od doze. Kombinacija ove dve aktivne supstance je povezana sa redukovanim fertilitetom ženki i embriofetalnom tosičnošću.

Poznato je da primena velikih doza kortikosteroida kod gravidnih životinja može prouzrokovati abnormalnosti fetalnog razvoja, uključujući rasep nepca i intrauterini zastoj rasta, pa su verovatno dejstva primećena nakon davanja kombinacije formoterola i BDP-a posledica delovanja BDP-a. Ova dejstva su primećena samo pri velikoj sistemskej ekspoziciji aktivnom metabolitu beklometazon-17-monopropionatu (koncentracija 200 puta veća od one koja se očekuje u plazmi pacijenta). Pored toga, u ispitivanjima na životinjama primećeno je produženo trajanje trudnoće i porođaja, što je dejstvo koji se može pripisati poznatom tokolitičkom delovanju beta-2 simpatomimetika. Ova dejstva su primećena kod gravidnih ženki kod kojih je prilikom porođaja koncentracija formoterola u plazmi bila ispod nivoa koji se očekuju kod pacijenata lečenih lekom Blocetta.

Nema dokaza mutagenog potencijala kombinacije aktivnih supstanci u leku Blocetta. Kancerogeni potencijal leka Blocetta nije se ispitivao. Međutim, podaci opisani za pojedine komponente tog leka, prikupljeni iz ispitivanja na životinjama, ne ukazuju ni na kakav potencijalni rizik od kancerogenog uticaja kod ljudi.

Pretklinički podaci o potisnom gasu HFA-134a bez CFC-a prikupljeni na osnovu konvencionalnih ispitivanja bezbednosti primene, toksičnosti ponovljene doze, genotoksičnosti, karcinogenog potencijala i reproduktivne toksičnosti, ne pokazuju da postoji nekiposebni rizik za ljude.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Lista pomoćnih supstanci

norfluran (HFA-134a);
etanol, bezvodni;
hlorovodonična kiselina.

6.2. Inkompatibilnost

Nisu opisane.

6.3. Rok upotrebe

21 mesec.

6.4. Posebne mere opreza pri čuvanju

Pre izdavanja leka pacijentu:

Čuvati u frižideru (na temperaturi od 2 °C do 8 °C) najduže 18 meseci.

Nakon izdavanja leka pacijentu:

Čuvati na temperaturi do 25 °C najduže 3 meseca.

Kontejner sadrži tečnost pod pritiskom i ne sme se izlagati temperaturi većoj od 50°C. Kontejner se ne sme probušiti.

6.5. Priroda i sadržaj pakovanja

Rastvor za inhalaciju se nalazi u aluminijumskom kontejneru pod pritiskom (zapremine 19 ml) zatvorenom ventilom za doziranje i smeštenom u polipropilenski plastični raspršivač (aktuator) sa brojačem doza, koji sadrži nastavak za usta i zaštitni poklopac.

Spoljašnje pakovanje je složiva kartonska kutija koja sadrži jedan kontejner pod pritiskom, koji omogućava 120 potisaka.

6.6. Posebne mere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primene leka (i druga uputstva za rukovanje lekom)

Za farmaceute:

Upišite datum izdavanja leka pacijentu.

Proverite da li postoji period od 3 meseca od datuma izdavanja leka pacijentu do datuma isteka roka upotrebe leka.

Svu neiskorišćenu količinu leka ili otpadnog materijala nakon njegove upotrebe treba ukloniti, u skladu sa važećim propisima.

7. NOSILAC DOZVOLE

PHARMAS D.O.O. BEOGRAD
Viline vode bb, Beograd-Palilula

8. BROJ(EVI) DOZVOLE(A) ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

000461273 2023

9. DATUM PRVE DOZVOLE I DATUM OBNOVE DOZVOLE ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

Datum prve dozvole: 21.07.2026.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Jul, 2026.