

SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

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

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna odmjerenjena doza (potiskom preko ventila) sadrži:

100 mikrograma beklometazondipropionata i 6 mikrograma formoterolfumarat dihidrata.

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

Pomoćna tvar s poznatim učinkom

Breduo sadrži malu količinu etanola (alkohola), 7 mg po potisku, što odgovara 0,20 mg/kg po dozi od dva potiska.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Stlačeni inhalat, otopina.

Bezbojna otopina.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Astma

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

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

KOPB

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

4.2 Doziranje i način primjene

Doziranje

Astma

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

Beklometazondipropionat u lijeku Breduo distribuira se u obliku vrlo sitnih čestica, što rezultira jačim učinkom od onog koji se postiže pripravcima beklometazondipropionata koji se distribuira u česticama koje nisu tako sitne (100 mikrograma beklometazondipropionata u obliku vrlo sitnih čestica u lijeku Breduo odgovara 250 mikrograma beklometazondipropionata iz pripravka s česticama koje nisu tako

sitne). Iz tog razloga, ukupna dnevna doza beklometazondipropionata iz lijeka Breduo treba biti manja od ukupne dnevne doze beklometazondipropionata koji nije u obliku vrlo sitnih čestica.

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

Dva su pristupa liječenju:

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

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

A. Terapija održavanja

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

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

Jedan do dva udaha dva puta na dan.

Maksimalna dnevna doza iznosi 4 udaha na dan.

B. Terapija održavanja i olakšavanje simptoma astme

Bolesnici uzimaju svoju dnevnu dozu lijeka Breduo kao terapiju održavanja i uz to uzimaju Breduo po potrebi za olakšavanje simptoma astme.

Bolesnicima treba savjetovati da uvijek pri ruci imaju Breduo za hitno olakšavanje simptoma ("rescue use").

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

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

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

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

Preporučena doza održavanja je 1 inhalacija dva puta na dan (jedan udah ujutro i jedan udah navečer).

Bolesnici trebaju primijeniti 1 dodatni udah po potrebi za olakšavanje simptoma. Ako simptomi uporno traju i nakon nekoliko minuta, potrebno je primijeniti dodatni udah.

Maksimalna dnevna doza je 8 udaha.

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

Preporučene doze u djece i adolescenata ispod 18 godina:

Sigurnost i djelotvornost beklometazondipropionata i formoterolfumarat dihidrata u djece i adolescenata ispod 18 godina nisu ustanovljene. Dostupni podaci o primjeni beklometazondipropionat/formoterolfumarata u djece u dobi između 5 i 11 godina i adolescenata u dobi između 12 i 17 godina opisani su u dijelovima 4.8., 5.1. i 5.2., međutim nije moguće dati preporuku o doziranju.

Bolesnici moraju redovito obavljati kontrolne liječničke preglede, kako bi se doza lijeka Breduo održavala optimalnom, a doza se može mijenjati samo po preporuci liječnika. Doza se mora titrirati na najnižu dozu kojom se održava učinkovita kontrola simptoma. Kad se kontrola simptoma uspije

održati uz najniže preporučeno doziranje, onda se u sljedećem koraku može ispitati mogućnost kontrole samo pomoću inhalacijskih kortikosteroida.

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

KOPB

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

Dva udaha dva puta na dan.

Posebne skupine bolesnika:

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

Način primjene

Breduo je namijenjen za inhalaciju.

Kako bi se osigurala pravilna primjena lijeka, liječnik ili drugi zdravstveni radnik bi trebao pokazati bolesniku ispravan način uporabe inhalatora. Ispravna uporaba inhalatora od ključne je važnosti za uspješnost liječenja.

Bolesniku treba savjetovati da pažljivo pročita uputu o lijeku i slijedi upute za uporabu opisane u toj uputi o lijeku.

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

Priprema inhalatora za primjenu lijeka

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

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

Upute za uporabu:

Ako je inhalator bio izložen velikoj hladnoći, bolesnici ga prije uporabe moraju zagrijati držeći ga nekoliko minuta u rukama. Ne smiju ga zagrijavati umjetnim sredstvima.

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

1. Bolesnici trebaju ukloniti zaštitni poklopac s nastavka za usta i provjeriti je li nastavak za usta čist te da ne sadrži prašinu, onečišćenja ili neka druga strana tijela.
2. Bolesnici trebaju polako i što je dublje moguće izdahnuti.
3. Bolesnici trebaju držati inhalator okomito, tako da je duži dio okrenut prema gore, pa usnama obuhvatiti nastavak za usta bez da zagrizu nastavak.
4. Istodobno, bolesnici trebaju polako i duboko udahnuti na usta. Nakon što počnu tako udisati, trebaju pritisnuti gornji dio spremnika kako bi se oslobodio sadržaj jednog potiska iz nastavka.
5. Bolesnici trebaju zadržati dah što dulje mogu i na kraju trebaju izvaditi inhalator iz usta i polako izdahnuti. Bolesnici ne smiju izdisati zrak u inhalator.

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

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

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

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

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

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

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

Spremnik sadrži tekućinu pod pritiskom. Bolesnicima treba savjetovati da se ne izlažu temperaturama višim od 50°C i da ne buše spremnik.

Čišćenje

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

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

4.3 Kontraindikacije

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

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

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

Oprez pri korištenju lijeka Breduo potreban je i u bolesnika s tireotoksikozom, šećernom bolešću, feokromocitomom i neliječenom hipokalijemijom.

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

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

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

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

Ne preporuča se nagli prekid liječenja lijekom Breduo.

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

Bolesnicima ne treba uvoditi terapiju lijekom Breduo tijekom egzacerbacija bolesti ili u slučaju značajnog ili akutnog pogoršanja astme. Tijekom liječenja lijekom Breduo mogu nastupiti ozbiljni štetni događaji povezani s astmom te egzacerbacije bolesti.

Bolesnicima treba savjetovati da nastave s liječenjem, ali da potraže liječničku pomoć ako se simptomi astme ne mogu kontrolirati lijekom Breduo ili se pogoršavaju u razdoblju nakon uvođenja terapije.

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

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

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

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

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

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

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

Farmakokinetički podaci ispitivanja jednokratne doze (vidjeti dio 5.2.) pokazuju da uporaba beklometazondipropionat/formoterolfumarat inhalatora s AeroChamber Plus® komoricom za udisanje, u usporedbi sa standardnim inhalatorom, ne povećava ukupnu sistemsku ekspoziciju formoterolu i smanjuje sistemsku ekspoziciju beklometazon-17-monopropionatu, dok istodobno neizmijenjeni beklometazondipropionat povećano dospijeva iz pluća u sistemski krvotok. Međutim, kako se ukupna sistemsku ekspozicija beklometazondipropionatu i njegovom djelatnom metabolitu ne

mijenja, ne postoji povećani rizik od sistemskih učinaka kad se Breduo koristi s navedenom komoricom za udisanje.

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

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

Pneumonija u bolesnika s KOPB-om

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

Breduo sadrži malu količinu etanola (alkohola), 7 mg po potisku, što odgovara 0,20 mg/kg po dozi od dva potiska. Međutim, normalna doza sadrži zanemarivu količinu etanola koja ne predstavlja rizik za bolesnika.

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 korioritinopatija (CSCR) koja je zabilježena nakon sustavne i topikalne uporabe kortikosteroida.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Farmakokinetičke interakcije

Beklometazondipropionat se vrlo brzo metabolizira pomoću esteraza.

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

Farmakodinamičke interakcije

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

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

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

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

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

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

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

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

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Plodnost

Nema podataka primjenjivih za ljude. U ispitivanjima provedenim na štakorima, prisutnost visokih doza beklometazondipropionata u ovoj kombinaciji bila je povezana sa smanjenom plodnošću ženki i embriotoksičnošću (vidjeti dio 5.3.).

Trudnoća

Nema iskustava niti dokaza o sigurnosti primjene potisnog plina HFA-134a u trudnica i dojilja.

Međutim, ispitivanja učinka HFA-134a na reproduktivnu funkciju i embriofetalni razvoj u životinja nisu pokazala klinički relevantne nuspojave.

Nema relevantnih kliničkih podataka o uporabi beklometazondipropionat i formoterolfumarat dihidrat stlačenog inhalata, otopine u trudnica. Ispitivanja na životinjama u kojima se koristila kombinacija beklometazondipropionata i formoterola pokazala su da postoji toksično djelovanje na reprodukciju nakon sustavne izloženosti visokim dozama (vidjeti dio 5.3.). Zbog tokolitičkog djelovanja beta₂-simpatomimetičkih lijekova, potrebna je osobita skrb u razdoblju neposredno prije poroda. Formoterol se ne smije preporučiti za uporabu tijekom trudnoće, osobito pri kraju trudnoće ili tijekom poroda, osim ako nema nikakve druge (sigurnije) alternative.

Breduo se smije koristiti tijekom trudnoće samo ako očekivana korist od njegove primjene nadmašuje potencijalne rizike.

Dojenje

Nema relevantnih kliničkih podataka o uporabi beklometazondipropionat i formoterolfumarat dihidrat stlačenog inhalata, otopine u dojilja.

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

Premda nije poznato izlučuje li se formoterol u majčino mlijeko, otkriven je u mlijeku ženki životinja. Primjena lijeka Breduo u dojilja može se razmotriti u slučaju da očekivana korist od njegove primjene nadmašuje potencijalne rizike

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

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

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Budući da Breduo sadrži beklometazondipropionat i formoterolfumarat dihidrat, mogu se očekivati nuspojave koje su po tipu i težini tipične za te dvije tvari. Nema dodatnih nuspojava koje se javljaju nakon istodobne primjene te dvije tvari.

Tablični prikaz nuspojava

Nuspojave povezane s beklometazondipropionatom i formoterolom kad se primjenjuju u fiksnoj kombinaciji u lijeku Breduo, kao i kad se primjenjuju zasebno, navedene su prema organskim sustavima. Učestalost nuspojava definira se na sljedeći način: vrlo često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$), manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$), rijetko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$) i vrlo rijetko ($\leq 1/10\ 000$).

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

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

	Manje često	Kašalj, produktivni kašalj, nadraženosć grla, astmatska kriza
	Rijetko	Paradoksalni bronhospazam
	Vrlo rijetko	Dispnea, egzacerbacija astme
Poremećaji probavnog sustava	Manje često	Proljev, suha usta, dispepsija, disfagija, osjećaj pečenja usnica, mučnina, disgeuzija
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	Manje često	Pruritus, osip, hiperhidroza, urtikarija
	Rijetko	Angioedem
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva	Manje često	Grčevi u mišićima, mijalgija
	Vrlo rijetko	Usporenje rasta u djece i adolescenata
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava	Rijetko	Nefritis
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	Vrlo rijetko	Periferni edem
Pretrage	Manje često	Povišen C-reaktivni protein, povišen broj trombocita, povišenje slobodnih masnih kiselina, povišen inzulin u krvi, povišenje ketonskih tijela u krvi, sniženje kortizola u krvi*
	Rijetko	Povišen arterijski tlak, snižen arterijski tlak
	Vrlo rijetko	Smanjena gustoća kosti

*Jedan povezan slučaj pneumonije koja nije bila ozbiljna i koju je prijavio jedan bolesnik liječen beklometazondipropionat i formoterolfumarat dihidrat stlaćenim inhalatom, otopinom u pivotalnom kliničkom ispitivanju u bolesnika s KOPB-om. Ostale nuspojave uočene s beklometazondipropionat i formoterolfumarat dihidrat stlaćenim inhalatom, otopinom u kliničkim ispitivanjima KOPB-a bile su: sniženje kortizola u krvi i atrijska fibrilacija.

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

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

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

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

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

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

Pedijatrijska populacija

U ispitivanju u trajanju od 12 tjedana u koje su bili uključeni adolescenti s astmom, sigurnosni profil beklometazondipropionata/formoterolfumarat dihidrata otopine za inhaliranje nije bio različit od onog u monoterapiji beklometazondipropionatom.

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

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

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

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

4.9 Predoziranje

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

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

U slučaju predoziranja formoterolom, indicirana je potporna i simptomatska terapija. Teški slučajevi moraju se hospitalizirati.

U obzir dolazi uporaba kardioselektivnih beta-adrenergičkih blokatora, ali samo uz izuzetan oprez budući da primjena beta-adrenergičkih blokatora može izazvati bronhospazam. Potrebno je kontrolirati razinu kalija u serumu.

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

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

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Pripravci za liječenje opstruktivnih bolesti dišnih putova, Kombinacije adrenerika s kortikosteroidima ili drugim lijekovima, ATK oznaka: R03AK08

Mehanizam djelovanja i farmakodinamički učinci

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

Beklometazondipropionat

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

Formoterol

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

Astma

Klinička djelotvornost lijeka Breduo za terapiju održavanja

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

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

Klinička djelotvornost lijeka Breduo za terapiju održavanja i olakšavanje simptoma

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

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

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

Pedijatrijska populacija

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

Bronhodilatatorni učinak jedne doze beklometazondipropionat i formoterolfumarat dihidrat stlačenog inhalata, otopine pedijatrijske eksperimentalne formulacije beklometazondipropionata i formoterolfumarata u dozi od 50/6 mikrograma po potisku, primijenjene pomoću komorice AeroChamber Plus® za udisanje u djece s astmom u dobi od 5 do 11 godina, uspoređivan je sa slobodnim kombinacijama beklometazondipropionata i formoterolfumarata na tržištu. Neinferiornost beklometazondipropionat i formoterolfumarat dihidrat stlačenog inhalata, otopine 50/6 mikrograma u usporedbi sa slobodnim kombinacijama dokazana je prosječnom vrijednošću parametra FEV₁ procijenjenog 12 sati nakon jutarnje primjene lijeka s obzirom na to da je donja granica pouzdanosti od 95% CI prilagođene srednje vrijednosti bila -0,047 l, veća od unaprijed predviđene granice neinferiornosti od -0,1 l.

Pedijatrijska formulacija 50/6 mikrograma po potisku koja se daje pomoću komorice AeroChamber Plus® za udisanje djeci s astmom u dobi od 5 do 11 godina tijekom razdoblja liječenja od 12 tjedana nije pokazala superiornost u odnosu na monoterapiju beklometazondipropionatom i nije pokazala neinferiornost u odnosu na slobodnu kombinaciju beklometazondipropionata i formoterolfumarata u smislu parametra plućne funkcije (primarna varijabla: promjena jutarnje vrijednosti FEV₁ prije primjene lijeka).

KOPB

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

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

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

5.2 Farmakokinetička svojstva

Sistemska ekspozicija djelatnim tvarima beklometazondipropionatu i formoterolu u fiksnoj kombinaciji beklometazondipropionat i formoterolfumarat dihidrat stlačenog inhalata, otopine usporediva je s ekspozicijom pojedinoj tvari.

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

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

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

U ispitivanju provedenom u zdravih ispitanika, uporaba AeroChamber Plus® komorice za udisanje povećala je dopiranje u pluća aktivnog metabolita beklometazondipropionata, beklometazon-17-monopropionata za 41% i formoterola za 45%, u usporedbi s uporabom standardnog inhalatora. Ukupna sistemska ekspozicija formoterola ostala je neizmijenjena, dok se za beklometazon-17-monopropionat smanjila za 10%, a povećala za neizmijenjeni beklometazondipropionat.

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

Pedijatrijska populacija

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

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

Kad se beklometazondipropionat i formoterolfumarat dihidrat inhalator primjenjivao pomoću komorice, vršna koncentracija formoterola u plazmi bila je viša za približno 68% u odnosu na slobodnu kombinaciju (procjena temeljem omjera prilagođenih geometrijskih srednjih vrijednosti za C_{max} 168,41, 90%CI 138,2; 205,2). Nije poznata klinička značajnost ovih razlika u slučaju kronične primjene.

Ukupna sistemska izloženost formoterolu (AUC_{0-t}) bila je ekvivalentna onoj slobodne kombinacije, neovisno o upotrebi komorice za disanje. Za beklometazon-17-monopropionat, ekvivalencija je bila dokazana samo kad se komorica nije upotrebljavala, dok je 90% CI za AUC_{0-t} bio nešto izvan intervala ekvivalencije kad se komorica upotrebljavala (procjena temeljem omjera prilagođenih geometrijskih srednjih vrijednosti 89,63%, CI 79,93; 100,50).

Primjena beklometazondipropionat/formoterolfumarat inhalatora bez komorice u adolescenata rezultirala je nižom ukupnom sistemskom izloženosti (AUC_{0-t}) beklometazon-17-monopropionatu ili ekvivalentnom ukupnom sistemskom izloženosti (AUC_{0-t}) formoterolu u odnosu na onu opaženu u odraslih. Nadalje, prosječne vršne koncentracije (C_{max}) obiju tvari u plazmi bile su niže u adolescenata nego u odraslih.

U farmakokinetičkom ispitivanju jedna doza pedijatrijske eksperimentalne formulacije beklometazondipropionat/formoterolfumarat 50/6 mikrograma po potisku primijenjena pomoću komorice za disanje AeroChamber Plus® nije bila bioekvivalentna slobodnoj kombinaciji beklometazondipropionata i formoterola primijenjenih djeci s astmom u dobi od 5 do 11 godina. Rezultati ispitivanja pokazuju da su AUC_{0-t} i vršna koncentracija u plazmi komponente inhalacijskog kortikosteroida iz pedijatrijske eksperimentalne formulacije beklometazondipropionat/formoterolfumarata 50/6 bili niži od onih slobodne kombinacije (procjena temeljem omjera prilagođenih geometrijskih srednjih vrijednosti beklometazon-17-monopropionata AUC_{0-t} : 81%, 90%CI 69,7; 94,8; C_{max} : 82%, 90%CI 70,1; 94,7). Ukupna sistemska izloženost formoterolu (AUC_{0-t}) bila je ekvivalentna onoj kod primjene slobodne kombinacije, dok je C_{max} bio nešto niži za pedijatrijsku eksperimentalnu formulaciju beklometazondipropionat/formoterolfumarat 50/6 u odnosu na slobodnu kombinaciju (procjena temeljem omjera prilagođenih geometrijskih srednjih vrijednosti 92%, 90%CI 78;108).

Beklometazondipropionat

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

Apsorpcija, distribucija i biotransformacija

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

Sistemska ekspozicija se otprilike linearno povećava s povećanjem udahnute doze.

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

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

Vezanje na proteine plazme je umjereno visoko.

Eliminacija

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

Posebne populacije

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

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

Formoterol

Apsorpcija i distribucija

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

Biotransformacija

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

Eliminacija

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

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

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

Posebne populacije

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

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Toksičnost opažena u ispitivanjima beklometazondipropionata i formoterola primijenjenih u životinja u kombinaciji ili zasebno, sastojala se uglavnom od učinaka povezanih s pretjeranim farmakološkim djelovanjem. Oni su povezani s imunosupresivnim djelovanjem beklometazondipropionata i poznatim

kardiovaskularnim učincima formoterola, koji se uglavnom očitovao u pasa. Nakon primjene kombinacije te dvije tvari nije opaženo povećanje toksičnosti, niti je bilo neočekivanih nalaza.

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

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

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

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

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

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok valjanosti

21 mjesec

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Prije izdavanja lijeka bolesniku:

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

Nakon izdavanja lijeka bolesniku:

Čuvati na temperaturi ispod 25°C najdulje 3 mjeseca.

Spremnik sadrži stlačenu tekućinu i ne smije se izlagati temperaturi većoj od 50°C. Spremnik se ne smije probušiti.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Inhalacijska otopina nalazi se u aluminijskom spremniku pod tlakom od 19 ml koji je zatvoren odmjernim ventilom i postavljen u bijeli polipropilenski plastični inhalator koji uključuje brojač doza

(pakiranje od 120 doza) ili indikator doze (pakiranje od 180 doza) i nastavak za usta te je opremljen svjetloplavim plastičnim čepom od polipropilena.

Jedno pakiranje sadrži:

- 1 spremnik pod tlakom koji omogućuje 120 potisaka ili
- 2 spremnika pod tlakom koji omogućuju 120 potisaka svaki ili
- 3 spremnika pod tlakom koji omogućuju 120 potisaka svaki ili
- 1 spremnik pod tlakom koji omogućuje 180 potisaka.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Za ljekarnike:

Zapišite na pakiranje datum izdavanja lijeka bolesniku.

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

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

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Teva B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Nizozemska

8. BROJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

HR-H-399076182

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

27.05.2025. / -

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

27.05.2025.