

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LIJEKA

1. NAZIV GOTOVOG LIJEKA

BREQUAL

50mcg/100 mcg,

50mcg/250 mcg,

50mcg/500 mcg

prašak za inhalaciju, tvrda kapsula

salmeterol/flutikazon propionat

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Svaka kapsula sadrži 72,5 mikrograma salmeterol ksinafoata, što odgovara 50 mikrograma salmeterola i 100, 250 ili 500 mikrograma flutikazon propionata.

Pomoćne tvari sa poznatim učinkom:

Svaka doza sadrži 12,3, 12,17 ili 11,9 mg laktoze (u obliku monohidrata).

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Prašak za inhalaciju, tvrda kapsula.

Bijeli ili gotovo bijeli prašak u prozirnim kapsulama.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Astma

Brequal se koristi u uobičajenom liječenju astme, za koju je indicirana primjena kombinacijskog lijeka (dugodjelujućeg β_2 -agonista i inhalacijskog kortikosteroida):

- u bolesnika u kojih astma nije na odgovarajući način kontrolisana inhalacijskim kortikosteroidima i po potrebi β_2 -agonistima kratkog djelovanja

ili

- u bolesnika koji su već postigli kontrolu astme kombinacijom inhalacijskog kortikosteroida i β_2 -agonista dugog djelovanja.

Napomena: Brequal jačine 50 mikrograma/100 mikrograma nije prikladan za djecu i odrasle koji boluju od teškog oblika astme.

Kronična opstruktivna plućna bolest (KOPB)

Brequal se koristi u simptomatskom liječenju bolesnika s kroničnom opstruktivnom plućnom bolesti (KOPB) koji imaju FEV₁ <60% od predviđene normale (prije primjene bronhodilatatora) i učestalim egzacerbacijama, koji nisu odgovarajuće kontrolirani redovitim liječenjem bronhodilatatorima.

4.2. Doziranje i način primjene

Doziranje

Put primjene: u dišne putove.

Bolesnike treba uputiti da koriste Brequal svaki dan za optimalni učinak, čak i onda kada nemaju simptome.

Ljekar treba redovno pratiti stanje bolesnika kako bi osigurao optimalnu terapijsku dozu lijeka.

Bolesnicima treba propisati Brequal koji sadrži odgovarajuću dozu flutikazonpropionata prema težini bolesti. Ako su bolesniku potrebne doze lijeka veće od preporučene, treba propisati odgovarajuću dozu β_2 -agonista i/ili kortikosteroida.

Preporučene doze:

Astma

Odrasli i adolescenti u dobi od 12 godina i više:

- jedna inhalacija (50 mcg salmeterola i 100 mcg flutikazonpropionata) dva puta dnevno, ili
- jedna inhalacija (50 mcg salmeterola i 250 mcg flutikazonpropionata) dva puta dnevno, ili
- jedna inhalacija (50 mcg salmeterola i 500 mcg flutikazonpropionata) dva puta dnevno.

Jačinu doze može mijenjati samo ljekar i potrebno ju je titrirati na najmanju djelotvornu terapijsku dozu koja simptome astme drži pod kontrolom. Kada se postigne kontrola simptoma astme najmanjom dozom lijeka Brequal dva puta dnevno, može se pokušati liječenje samo inhalacijskim kortikosteroidom.

Bolesnicima kojima je potrebno liječenje β_2 -agonistom dugog djelovanja može se propisati odgovarajuća doza lijeka Brequal jedanput dnevno, ako će se prema mišljenju ljekara time na odgovarajući način održavati kontrola astme. U slučaju doziranja jedanput dnevno, bolesnici koji su prethodno imali noćne simptome lijek trebaju uzeti navečer, a oni koji su imali pretežno dnevne simptome, lijek trebaju uzeti ujutro.

U odraslih i adolescenata s umjerenom perzistentnom astmom (definisani kao bolesnici s dnevnim simptomima, dnevnim upotrebom simptomatske terapije i umjerenim do teškim ograničenjem protoka zraka) kojima je neophodna brza kontrola astme, može se razmotriti kratkotrajna primjena lijeka Brequal kao početne terapije održavanja. U tom slučaju preporučuje se početna doza od jedne inhalacije 50 mikrograma salmeterola i 100 mikrograma flutikazonpropionata dva puta dnevno. Kad se postigne kontrola astme, liječenje treba revidirati i razmotriti treba li bolesnika prebaciti na liječenje samo inhalacijskim kortikosteroidom. Važno je redovito pratiti bolesnika tokom promjene terapije.

Nije jasno dokazana korist u odnosu na početnu terapiju održavanja samo flutikazonpropionatom ako nedostaju jedan ili dva kriterija za ocjenu težine astme. Općenito, inhalacijski kortikosteroidi ostaju prva linija liječenja za većinu bolesnika. Brequal nije namijenjen za početno liječenje blage astme. Brequal 50/100 mcg nije prikladan za odrasle i djecu s teškom astmom; u bolesnika s teškom astmom preporučuje se da se odredi odgovarajuću dozu inhalacijskog kortikosteroida prije nego se primjeni bilo koja fiksna kombinacija.

Pedijatrijska populacija

Djeca u dobi od 4 godine i više:

- jedna inhalacija (50 mcg salmeterola i 100 mcg flutikazonpropionata) dva puta dnevno.

Najveća dozvoljena doza flutikazonpropionata primijenjenog putem lijeka Brequal u djece iznosi 100 mikrograma dva puta dnevno.

Nema dostupnih podataka o primjeni salmeterol- flutikazonpropionata u djece mlađe od 4 godine.

Kronična opstruktivna plućna bolest (KOPB)

Odrasli:

- jedna inhalacija (50 mcg salmeterola i 500 mcg flutikazonpropionata) dva puta dnevno.

Posebne skupine bolesnika

Nema potrebe za prilagodbom doze u starijih bolesnika ili bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega. Nema podataka o primjeni lijeka Brequal u bolesnika s oštećenjem funkcije jetre.

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

Brequal se ne smije koristiti u liječenju akutnih simptoma astme za koje se koriste kratkodjelujući bronhodilatatori s brzim nastupom djelovanja. Bolesnike treba podučiti da inhalator za kontrolu akutnih simptoma trebaju stalno imati uz sebe.

Bolesnici ne smiju započeti liječenje lijekom Brequal tokom egzacerbacije ili ako pokazuju znakove pogoršanja ili akutnog smanjenja kontrole astme.

Tijekom liječenja lijekom Brequal mogu nastupiti ozbiljne nuspojave povezane s astmom i egzacerbacije bolesti. Bolesnike treba savjetovati da nastave liječenje, ali da potraže savjet ljekara ako su simptomi astme i dalje nekontrolirani ili se pogoršaju nakon započinjanja liječenja lijekom Brequal.

Povećana potreba za uporabom lijekova za olakšanje tegoba s disanjem (kratkodjelujućih bronhodilatatora), ili oslabljen odgovor na primjenu kratkodjelujućih bronhodilatatora upućuje na pogoršanje bolesti i bolesnici se trebaju javiti ljekaru.

Iznenadno i progresivno pogoršanje kontrole astme može ugroziti život bolesnika koji u tom slučaju mora biti hitno podvrgnut liječničkom pregledu. U takvim slučajevima treba razmotriti povišenje doze kortikosteroida.

Kada se postigne kontrola simptoma astme, treba razmotriti postupno smanjivanje doze lijeka Brequal. Važno je redovito pratiti bolesnike tijekom razdoblja smanjivanja doze. Treba primjenjivati najmanju djelotvornu dozu lijeka Brequal (vidjeti dio 4.2).

U bolesnika s KOPB-om koji su doživjeli egzacerbacije, uobičajeno je indicirano liječenje sistemskim kortikosteroidima, stoga bolesnike treba uputiti da potraže pomoć ljekara ako uz uporabu lijeka Brequal dođe do pogoršanja simptoma.

Liječenje lijekom Brequal ne smije se naglo prekinuti u bolesnika s astmom zbog rizika od egzacerbacija bolesti. Dozu treba smanjivati postupno pod liječničkim nadzorom. Za bolesnike s KOPB-om prekid liječenja može biti povezan s pogoršanjem simptoma bolesti i treba se odvijati pod nadzorom ljekara.

Brequal i sve ostale inhalacijske lijekove koji sadrže kortikosteroide, treba primjenjivati s oprezom u bolesnika s plućnom tuberkulozom (aktivnom ili u stanju mirovanja) te gljivičnim, virusnim ili ostalim infekcijama dišnih puteva. Ako je indicirano, treba brzo započeti odgovarajuće liječenje.

Kardiovaskularni učinci

Brequal rijetko može uzrokovati srčane aritmije, npr. supraventrikularnu tahikardiju, ekstrasistole i fibrilaciju atrijski kao i blago prolazno smanjenje razine kalija u serumu pri visokim terapijskim dozama. Brequal se mora oprezno davati bolesnicima s teškim kardiovaskularnim bolestima ili poremećajima srčanog ritma, bolesnicima sa šećernom bolesti, tireotoksikozom, neliječenom hipokalemijom ili bolesnicima s predispozicijom za niske razine kalija u serumu.

Hiperglikemija

Vrlo rijetko zabilježen je porast razine glukoze u krvi (vidjeti dio 4.8), što treba uzeti u obzir prilikom

propisivanja ovog lijeka bolesnicima koji u povijesti bolesti imaju šećernu bolest.

Paradoksalni bronhospazam

Kao i prilikom primjene drugih inhalacijskih lijekova, može se pojaviti paradoksalni bronhospazam s naglim porastom piskanja i otežanog disanja. Paradoksalni bronhospazam odgovara na brzodjelujuće bronhodilatatore i treba ih odmah primijeniti. U tom slučaju liječenje lijekom Brequal se mora odmah prekinuti, procijeniti stanje bolesnika i, ako je potrebno, započeti liječenje drugim lijekom.

Zabilježene su farmakološke nuspojave pri liječenju β_2 -agonistima poput tremora, palpitacija i glavobolje, one, međutim, mogu biti prolazne i smanjiti se redovitom terapijom.

Pomoćne tvari

Brequal sadrži laktozu hidrat u količini do 12,5 mg po inhalacijskoj dozi. Ta količina normalno ne uzrokuje probleme u ljudi koji ne podnose laktozu. Pomoćna tvar laktoza sadrži male količine mliječnih bjelančevina, koje mogu izazvati alergijske reakcije.

Sistemske kortikosteroidne učinci

Prilikom uzimanja bilo kojeg inhalacijskog kortikosteroida mogu se pojaviti sistemske učinci, posebno ako se koristi dulje vrijeme u visokim dozama. Ti učinci nastupaju puno rjeđe nego prilikom liječenja oralnim kortikosteroidima. Mogući sistemske učinci uključuju Cushingov sindrom, Cushingoidna obilježja, adrenalnu supresiju, smanjenje mineralne gustoće kostiju, kataraktu, glaukom i mnogo rjeđe niz psiholoških i bihevioralnih učinaka uključujući psihomotornu hiperaktivnost, poremećaje spavanja, anksioznost, depresiju ili agresiju (posebice u djece) (vidjeti u nastavku teksta podnaslov „*Pedijatrijska populacija*“ za informacije o sistemskim učincima inhalacijskih kortikosteroida u djece i adolescenata). **Stoga je vrlo važno redovito pratiti bolesnika s astmom i smanjiti inhalacijski kortikosteroid na najnižu moguću djelotvornu dozu koja održava učinkovitu kontrolu astme.**

Produljeno liječenje visokim dozama inhalacijskih kortikosteroida može imati za posljedicu adrenalnu supresiju i akutnu adrenalnu krizu. Opisani su i vrlo rijetki slučajevi adrenalne supresije i akutne adrenalne krize prilikom primjene flutikazonpropionata u dozama od 500 mikrograma do 1000 mikrograma. Situacije koje mogu potencijalno aktivirati akutnu adrenalnu krizu uključuju traumu, operativni zahvat, infekciju ili bilo koje naglo smanjenje doze lijeka. Postojeći simptomi su vrlo često nejasni i mogu uključivati anoreksiju, bolove u abdomenu, gubitak tjelesne težine, umor, glavobolju, mučninu, povraćanje, hipotenziju, suženo stanje svijesti, hipoglikemiju i napadaje. U slučaju stresnih situacija i elektivnog kirurškog zahvata može se razmotriti dodatno liječenje sistemskim kortikosteroidima.

Liječenje inhalacijskim kortikosteroidima trebalo bi smanjiti potrebu za oralnim steroidima, no bolesnici u kojih se s liječenja oralnim steroidima prijeđe na liječenje inhalacijskim steroidima još su neko vrijeme pod rizikom smanjene adrenalne rezerve. Stoga, te bolesnike treba osobito pažljivo liječiti te redovito kontrolirati funkciju kore nadbubrežne žlijezde.

Bolesnici koji su prije dobivali visoke doze kortikosteroida zbog određenih hitnih stanja također imaju povećan rizik od razvoja adrenalne insuficijencije. U hitnim i elektivnim situacijama koje uzrokuju stres, treba imati na umu mogućnost nastanka adrenalne insuficijencije te treba razmotriti odgovarajuće liječenje kortikosteroidima. Težinu adrenalne insuficijencije prije elektivnih postupaka uvijek treba procijeniti ljekar specijalist.

Ritonavir može znatno povišati koncentracije flutikazonpropionata u plazmi. Stoga treba izbjegavati istodobnu primjenu flutikazonpropionata i ritonavira, osim u slučajevima kada potencijalna korist za bolesnika nadilazi rizik od sistemskih nuspojava kortikosteroida. Postoji i povećan rizik od sistemskih nuspojava kad se flutikazonpropionat daje u kombinaciji s drugim snažnim inhibitorima CYP 3A (vidjeti dio 4.5).

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.

Interakcije sa snažnim CYP3A4 inhibitorima

Istodobno uzimanje sistemskog ketokonazola značajno povećava sistemsku izloženost salmeterolu. To može dovesti do povećanja incidencije sistemskih učinaka (tj. produljenje OTc intervala i palpitacija). Stoga se mora izbjeći istodobno liječenje ketokonazolom ili drugim inhibitorima CYP3A4 osim ako klinička korist nije veća od potencijalnog rizika od sistemskih nuspojava liječenja salmeterolom (vidjeti dio 4.5).

Poremećaj vida

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

Pedijatrijska populacija

Djeca i adolescenti mlađi od 16 godina koji uzimaju visoke doze flutikazonpropionata (obično ≥ 1000 mikrograma dnevno) mogu biti pod posebnim rizikom od sistemskih učinaka. Sistemske nuspojave mogu se pojaviti posebice kad se visoke doze propisuju dulje vrijeme. Mogući sistemski učinci uključuju Cushingov sindrom, Cushingoidna obilježja, adrenalnu supresiju, akutnu adrenalnu krizu te zastoj u rastu djece i adolescenata i mnogo rjeđe niz psiholoških i bihevioralnih učinaka uključujući hiperaktivnost, poremećaje spavanja, anksioznost, depresiju ili agresiju. Valja uzeti u obzir upućivanje djeteta ili adolescenta specijalisti za respiratorne bolesti u djece.

Preporučuje se redovito praćenje visine djece koja dulje vrijeme uzimaju inhalacijske kortikosteroide. **Doza inhalacijskog kortikosteroida se treba smanjiti na najnižu moguću dozu koja djelotvorno održava kontrolu astme.**

4.5. Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Blokatori β -adrenergičnih receptora mogu oslabiti ili djelovati antagonistički na učinak salmeterola. Treba izbjegavati primjenu i neselektivnih i selektivnih β -blokatora u bolesnika s astmom, osim u slučajevima kada postoje vrlo ozbiljni razlozi za njihovu primjenu. Liječenje $\beta 2$ -agonistima može ishoditi potencijalno ozbiljnom hipokalemijom. Osobiti oprez preporučuje se kod akutne teške astme, s obzirom da taj učinak može biti pojačan istodobnim liječenjem derivatima ksantina, steroida i diuretika.

Istodobno uzimanje ostalih lijekova koji sadrže β -adrenergičke može imati potencijalno aditivni učinak.

Flutikazon propionat

U normalnim okolnostima se nakon inhalacijske primjene postižu niske koncentracije flutikazonpropionata u plazmi, zbog opsežnog metaboliziranja pri prvom prolasku kroz jetru i visokog

sistemskog klirensa posredovanog citokromom CYP3A4 u crijevima i jetri. Stoga su malo vjerojatne klinički značajne interakcije lijekova posredovane flutikazonpropionatom.

Ispitivanje interakcije lijekova na zdravim ispitanicima s intranazalno primijenjenim flutikazonpropionatom pokazalo je da 100 mg ritonavira (vrlo snažan inhibitor CYP3A4) uzetih dva puta dnevno povisuju koncentracije flutikazonpropionata u plazmi nekoliko stotina puta, što rezultira značajnim smanjenjem koncentracija serumskog kortizola. Nema informacija o ovoj interakciji s inhaliranim flutikazonpropionatom, ali se očekuje značajan porast koncentracije flutikazonpropionata u plazmi. Prijavljeni su slučajevi Cushingovog sindroma i adrenalne supresije. Treba izbjegavati istodobnu primjenu flutikazonpropionata i ritonavira, osim u slučajevima kada moguća korist nadilazi rizik od sistemskih nuspojava glukokortikoida.

U malom ispitivanju na zdravim dobrovoljcima drugi, nešto slabiji inhibitor CYP3A, ketokonazol, povećao je izloženost flutikazonpropionatu (nakon pojedinačne inhalacije) za 150%. To je rezultiralo većim smanjenjem razine kortizola u plazmi u odnosu na sam flutikazonpropionat. Očekuje se da će istodobna primjena s drugim snažnim inhibitorima CYP3A poput itrakonazola i lijekova koji sadrže kobicistat, te s umjerenim inhibitorima CYP3A kao što je eritromicin, povećati sistemsku izloženost flutikazonpropionatu i povećati rizik od sistemskih nuspojava. Kombinaciju treba izbjegavati, osim kada korist nadmašuje povećani rizik od sistemskih nuspojava kortikosteroida, a u tom slučaju je bolesnike potrebno pratiti radi otkrivanja sistemskih nuspojava kortikosteroida.

Salmeterol

Snažni inhibitori CYP3A4

Istodobno uzimanje ketokonazola (400 mg oralno jednom dnevno) i salmeterola (50 mikrograma inhaliranog dva puta dnevno) u 15 zdravih osoba tijekom 7 dana rezultiralo je značajnim povećanjem salmeterola u plazmi (C_{max} je povećan 1,4 puta, a AUC 15 puta). To može dovesti do povećanja incidencije ostalih sistemskih učinaka terapije salmeterolom (npr. produljenja QTc intervala i palpitacija) u usporedbi s pojedinačnom terapijom salmeterolom ili ketokonazolom (vidjeti dio 4.4).

Nisu uočeni klinički značajni učinci na krvni tlak, srčani ritam, glukozu u krvi i razinu kalija u krvi. Istodobna primjena s ketokonazolom ne povećava poluvrijeme eliminacije salmeterola niti povećava akumulaciju salmeterola s ponavljanjem doza.

Treba izbjegavati istodobnu primjenu s ketokonazolom osim ako korist nije veća od potencijalnog rizika od sistemskih nuspojava liječenja salmeterolom. Vjerojatno postoji i sličan rizik od interakcije s ostalim snažnim inhibitorima CYP3A4 (npr. itrakonazolom, telitromicinom, ritonavinom).

Umjereni inhibitori CYP3A4

Istodobno uzimanje eritromicina (500 mg oralno tri puta dnevno) i salmeterola (50 mikrograma inhaliranog dva puta dnevno) u 15 zdravih osoba tijekom 6 dana rezultiralo je malim, ali ne statistički značajnim povećanjem izloženosti salmeterolu (C_{max} je povećan 1,4 puta, a AUC 1,2 puta). Istodobno uzimanje eritromicina nije povezano sa bilo kojom ozbiljnom nuspojavom.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Plodnost

Nema podataka o ljudima. Međutim, u ispitivanjima na životinjama nisu uočeni učinci salmeterola i flutikazonpropionata na plodnost.

Trudnoća

Velik broj podataka u trudnica (više od 1000 trudnoća) ukazuju da lijek salmeterol i flutikazonpropionat ne uzrokuje malformacije ili da nema toksični učinak na fetus/ novorođenče. U ispitivanjima na životinjama uočena je reproduktivna toksičnost nakon primjene agonista β₂-adrenoreceptora i glukokortikosteroida (vidjeti dio 5.3).

Primjenu lijeka Brequal u trudnica treba razmotriti samo ako je očekivana korist za majku veća od

mogućeg rizika za plod.

Trudnice treba liječiti najmanjom mogućom djelotvornom dozom flutikazonpropionata koja je potrebna za održavanje odgovarajuće kontrole astme.

Dojenje

Nije poznato je da li se salmeterol i flutikazonpropionat/metaboliti izlučuju u ljudsko mlijeko. Ispitivanja su pokazala da se salmeterol i flutikazonpropionat, te njihovi metaboliti izlučuju u mlijeko štakora.

Rizik za dojenje novorođenčadi/dojenčadi se ne može isključiti. Potrebno je odlučiti o prekidu dojenja ili o prekidu liječenja lijekom Brequal uzimajući u obzir korist dojenja za dijete i korist liječenja za ženu.

4.7. Uticaj na sposobnosti upravljanja vozilima i rada sa strojevima

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

4.8. Nuspojave

Budući da Brequal sadrži salmeterol i flutikazonpropionat, vrsta i težina nuspojava može biti povezana sa svakom od navedenih supstanci. Nisu zabilježene dodatne nuspojave zbog njihove istodobne primjene.

Nuspojave povezane s primjenom salmeterola i flutikazonpropionata navode se u nastavku i to prema MedDRA klasifikaciji organskih sistemima i učestalosti. Učestalost nuspojava je definirana kao: vrlo često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), manje često ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), rijetko ($\geq 1/10,000$ do $< 1/1000$), i nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka). Učestalosti su izvedene iz podataka prikupljenih u kliničkim ispitivanjima. Učestalost nuspojava u skupini koja je koristila placebo nije uzeta u obzir.

Organski sistem	Nuspojava	Učestalost
Infekcije i infestacije	kandidijaza usne šupljine i grla	često
	pneumonija (u bolesnika s KOPB-om)	često ^{1,3,5}
	bronhitis	često ^{1,3}
	ezofagealna kandidijaza	rijetko
Poremećaji imunološkog sistema	reakcije preosjetljivosti sa sljedećim manifestacijama:	
	reakcije kožne preosjetljivosti	manje često
	angioedem (uglavnom u području lica i grla)	rijetko
	respiratorni simptomi (dispneja)	manje često
	respiratorni simptomi (bronhospazam)	rijetko
anafilaktičke reakcije uključujući anafilaktički šok	rijetko	

Endokrini poremećaji	Cushing-ov sindrom, Cushingoidna obilježja, adrenalna supresija, sporiji rast djece i adolescenata, smanjena mineralna gustoća kostiju	rijetko ⁴
Poremećaji metabolizma i prehrane	hipokalijemija hiperglikemija	često ³ manje često ⁴
Psihijatrijski poremećaji	anksioznost poremećaji spavanja promjene u ponašanju, uključujući psihomotornu hiperaktivnost i razdražljivost (pretežito u djece) depresija, agresija (pretežito u djece)	manje često manje često rijetko nepoznato
Poremećaji nervnog sistema	glavobolja tremor	vrlo često ¹ manje često
Poremećaji oka	katarakta glaukom	Manje često rijetko ⁴
Srčani poremećaji	palpitacije tahikardija srčane aritmije (uključujući supraventrikularnu tahikardiju i ekstrasistole) fibrilacija atriya angina pectoris	manje često manje često rijetko manje često manje često
Respiratorni, medijastinalni i torakalni poremećaji	nazofaringitis iritacija grla promuklost/disfonija sinuzitis paradoksalni bronhospazam	vrlo često ^{2 3} često često često ^{1 3} rijetko ⁴
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	kontuzije	često ^{1 3}
Poremećaji mišićnokoštanog sistema i vezivnog tkiva	grčevi u mišićima traumatske frakture bolovi u zglobovima bolovi u mišićima	često često ^{1 3} često često

¹ Često prijavljivana i u skupini bolesnika koja je primala placebo

² Vrlo često prijavljivana i u skupini bolesnika koja je primala placebo

³ Prijavljivana tijekom 3 godine u ispitivanju KOPB

⁴ Vidjeti dio 4.4

⁵ Vidjeti dio 5.1

Opis odabranih nuspojava

Prijavljene su farmakološke nuspojave liječenja β_2 -agonistima poput tremora, palpitacija i glavobolje koje su obično prolaznog karaktera i smanjuju uz redovitu primjenu lijeka.

Kao i kod druge inhalacijske terapije, može se pojaviti paradoksalni bronhospazam s naglim porastom piskanja i otežanog disanja nakon primjene doze. Paradoksalni bronhospazam odgovara na bronhodilatator kratkog djelovanja i treba ga odmah primijeniti. Odmah treba prekinuti uzimanje lijeka Brequal, procijeniti stanje bolesnika i, ako je potrebno, započeti liječenje drugim lijekom.

U nekih bolesnika mogu se pojaviti promuklost i kandidijaza usta i grla i rijetko ezofagusa, kao posljedica djelovanja flutikazonpropionata. Promuklost i pojava kandidijaze u ustima i grlu mogu se izbjeći ispiranjem usta vodom i/ili pranjem zubi nakon uporabe lijeka. Simptomatska kandidijaza u ustima i grlu može se liječiti topičkom antimikotičkom terapijom i nastaviti liječenje lijekom Brequal.

Pedijatrijska populacija

Mogući sistemski učinci uključuju Cushingov sindrom, Cushingoidna obilježja, adrenalnu supresiju i zaostajanje u rastu djece i adolescenata (vidjeti dio 4.4).

Kod djece se također mogu pojaviti nuspojave poput tjeskobe, poremećaja spavanja i poremećaja ponašanja uključujući hiperaktivnost i razdražljivost.

Prijavljivanje sumnje na neželjena dejstva lijeka

Prijavljivanje sumnje na neželjena dejstva lijekova, a nakon stavljanja lijeka u promet, je od velike važnosti za formiranje kompletnije slike o bezbjedonosnom profilu lijeka, odnosno za formiranje što bolje ocjene odnosa korist/rizik pri terapijskoj primjeni lijeka.

Proces prijave sumnji na neželjena dejstva lijeka doprinosi kontinuiranom praćenju odnosa koristi/rizik i adekvatnoj ocjeni bezbjedonosnog profila lijeka. Od zdravstvenih stručnjaka se traži da prijave svaku sumnju na neželjeno dejstvo lijeka direktno ALMBIH. Prijava se može dostaviti:

- putem softverske aplikacije za prijavu neželjenih dejstava lijekova za humanu upotrebu (IS Farmakovigilansa) o kojoj više informacija možete dobiti u nasoj Glavnoj kancelariji za farmakovigilansu, ili
- putem odgovarajućeg obrasca za prijavljivanje sumnji na neželjena dejstva lijeka, koji se mogu naći na internet adresi Agencije za lijekove: www.almbih.gov.ba. Popunjen obrazac se može dostaviti ALMBIH putem pošte, na adresu Agencija za lijekove i medicinska sredstva Bosne i Hercegovine, Veljka Mladenovica bb, Banja Luka, ili elektronske pošte (na e-mail adresu: ndl@almbih.gov.ba).

4.9. Predoziranje

Nema dostupnih podataka iz kliničkih ispitivanja o predoziranju lijekom Brequal, međutim navedeni su podaci o predoziranju za obje komponente.

Klinički simptomi i znakovi predoziranosti salmeterolom uključuju omaglicu, povećanje sistoličkog krvnog tlaka, tremor, glavobolju i tahikardiju. Ako bolesniku treba prekinuti terapiju lijekom Brequal zbog predoziranosti komponentom lijeka β -agonistom, treba razmisliti o odgovarajućoj steroidnoj zamjeni. Također, može se pojaviti hipokalemija, stoga treba kontrolirati razinu kalija u serumu. Treba razmisliti i o nadomještanju kalija.

Akutno: inhalacija flutikazonpropionata u dozama većim od preporučenih može dovesti do privremene supresije adrenalne funkcije. Takvo stanje ne zahtijeva hitnu intervenciju jer se adrenalna funkcija

oporavlja za nekoliko dana, što se može potvrditi mjerenjem koncentracije kortizola u plazmi.

Kronično predoziranje inhaliranim flutikazonpropionatom: potrebno je kontrolirati adrenalnu rezervu, možda će biti nužno liječenje sistemskim kortikosteroidima. Kad se stanje stabilizira, liječenje treba nastaviti inhalacijskim kortikosteroidima u preporučenoj dozi. Vidjeti dio 4.4. o riziku adrenalne supresije.

U slučajevima i akutnog i kroničnog predoziranja flutikazonpropionatom, liječenje lijekom Brequal treba nastaviti s odgovarajućom dozom za kontrolu simptoma.

5. FARMAKOLOŠKE KARAKTERISTIKE

5.1. farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska grupa: adrenergici u kombinaciji sa kortikosteroidima ili drugim lijekovima, osim antikolinergicima.

ATC: R03AK06

Mehanizam djelovanja i farmakodinamički učinci

Brequal sadrži salmeterol i flutikazon propionat koji imaju različite načine djelovanja.

Mehanizmi djelovanja objiju komponenti objašnjeni su u nastavku teksta.

Salmeterol

Salmeterol je selektivni dugodjelujući (12 sati) agonist β_2 -adrenoreceptora koji se svojim dugim postraničnim lancem veže na odgovarajuće mjesto β_2 -receptora

Salmeterol omogućuje dugotrajniju bronhodilataciju koja traje barem 12 sati, u odnosu na preporučene doze konvencionalnih kratkodjelujućih β_2 -agonista.

Flutikazonpropionat

Flutikazonpropionat primijenjen inhalacijom u preporučenim dozama djeluje glukokortikoidno protuupalno u plućima, što rezultira smanjenjem simptoma i egzacerbacija astme, s manje nuspojava u odnosu na sistemski primijenjene kortikosteroide.

Klinička učinkovitost i sigurnost

Podaci iz kliničkih ispitivanja lijeka salmeterol/flutikazon u astmi

U dvanaestomjesečnom ispitivanju GOAL (engl. Gaining Optimal Asthma Control), provedenom na 3416 odraslih i adolescenata s perzistentnom astmom, uspoređivala se sigurnost i djelotvornost lijeka salmeterol/flutikazonpropionat u odnosu na liječenje samo inhalacijskim kortikosteroidom (flutikazonpropionat), kako bi se utvrdilo mogu li se postići ciljevi liječenja astme. Doza se povećavala svakih 12 tjedana dok se nije postigla **potpuna kontrola, ili dok nije dostignuta najviša doza ispitivanog lijeka. Studija GOAL je pokazala da je potpunu kontrolu astme postiglo više bolesnika liječenih lijekom salmeterol/flutikazonpropionat nego onih liječenih samo inhalacijskim kortikosteroidom i to pri nižoj dozi inhalacijskog kortikosteroida.

*Dobra kontrola astme postignuta je brže s lijekom salmeterol/flutikazonpropionat nego u skupini liječenoj samo inhalacijskim kortikosteroidom. Vrijeme liječenja u kojem je 50% ispitanika postiglo prvi tjedan dobre kontrole iznosilo je 16 dana u skupini liječenoj lijekom salmeterol/flutikazonpropionat, u usporedbi s 37 dana u skupini liječenoj samo inhalacijskim kortikosteroidom. U podskupini ispitanika koji prethodno nisu bili liječeni steroidima, vrijeme liječenja do prvog tjedna dobre kontrole iznosilo je 16 dana u skupini liječenoj lijekom salmeterol/flutikazonpropionat, u usporedbi s 23 dana u skupini liječenoj inhalacijskim kortikosteroidom (IKS).

Ukupni rezultati studije pokazali su:

Postotak bolesnika koji su postigli *dobru kontrolu (DK) i **potpunu kontrolu (PK) astme u 12 mjeseci				
Terapija prije ispitivanja	Salmeterol/FP		FP	
	DK	PK	DK	PK
Bez IKS (samo kratkodjelujući bronhodilatatori)	78%	50%	70%	40%
Mala doza IKS (≤ 500 mikrograma BDP ili ekvivalentnog lijeka/dan)	75%	44%	60%	28%
Srednja doza IKS (>500 do 1000 mikrograma BDP ili ekvivalentnog lijeka/dan)	62%	29%	47%	16%
Zbirni rezultati 3 razine liječenja	71%	41%	59%	28%

*Dobra kontrola astme: dva dana ili manje sa zbrojem simptoma većim od 1 (zbroj simptoma 1 definiran kao „simptomi u jednom kratkom periodu tijekom dana“), uporaba kratkodjelujućih bronhodilatatora tijekom dva dana ili manje i četiri puta tjedno ili manje, 80% ili više predviđenog jutarnjeg vršnog izdisajnog protoka, bez noćnih buđenja, bez egzacerbacija i bez nuspojava zbog kojih se mora mijenjati terapija.

**Potpuna kontrola astme: bez simptoma, bez uporabe kratkodjelujućih bronhodilatatora, 80% ili više predviđenog jutarnjeg vršnog izdisajnog protoka, bez noćnih buđenja, bez egzacerbacija i bez nuspojava zbog kojih se mora mijenjati terapija.

Rezultati ovog ispitivanja ukazuju da se salmeterol/flutikazonpropionat u dozi od 50/100 mikrograma dvaput dnevno može razmotriti kao početna terapija održavanja u bolesnika s umjerenom perzistentnom astmom u kojih je nužna brza kontrola astme (vidjeti dio 4.2).

U dvostruko slijepom, randomiziranom ispitivanju u paralelnim skupinama na 318 bolesnika s perzistentnom astmom u dobi od ≥ 18 godina ocjenjivala se sigurnost i podnošljivost lijeka salmeterol/flutikazonpropionat primijenjenog u dvije inhalacije dvaput dnevno (dvostruka doza) tijekom dva tjedna. Ispitivanje je pokazalo da udvostručenje broja inhalacija svake jačine lijeka salmeterol/flutikazonpropionat tijekom najviše dva tjedna dovodi do malog porasta nuspojava povezanih s β_2 -agonistom (tremor: 1 bolesnik [1%] vs 0; palpitacije: 6 [3%] vs 1 [$<1\%$]; grčevi mišića: 6 [3%] vs 1 [$<1\%$]) te slične incidencije nuspojava povezanih s inhalacijskim kortikosteroidom (npr. kandidijaza usne šupljine: 6 [6%] vs 16 [8%]; promuklost: 2 [2%] vs 4 [2%]), u usporedbi s jednom inhalacijom dvaput dnevno. Mali porast nuspojava povezanih s β_2 -agonistom treba uzeti u obzir, ako ljekar razmatra udvostručenje doze lijeka salmeterol/flutikazonpropionat u odraslih bolesnika kojima je potrebna dodatna kratkotrajna (do 14 dana) terapija inhalacijskim kortikosteroidom.

Podaci iz kliničkih ispitivanja lijeka salmeterol/flutikazonpropionat u KOPB-u

TORCH je bilo trogodišnje ispitivanje koje je procjenjivalo učinak liječenja lijekom salmeterol/flutikazonpropionat 50/500 mikrograma dvaput dnevno, salmeterol Diskusom 50 mikrograma dvaput dnevno, flutikazonpropionat Diskusom (FP) 500 mikrograma dvaput dnevno ili placebo na mortalitet bilo kojeg uzroka u bolesnika s KOPB-om. Bolesnici s KOPB-om koji su imali početni $FEV_1 < 60\%$ od predviđene normale (prije primjene bronhodilatatora) randomizirani su u jednu od skupina. Ispitivanje je bilo dvostruko slijepo. Tokom ispitivanja bolesnicima je bilo dozvoljeno uzimanje uobičajene terapije za KOPB, s izuzetkom drugih inhalacijskih kortikosteroida, dugodjelujućih bronhodilatatora i dugotrajnih sistemskih kortikosteroida. Status preživljavanja nakon 3 godine određen je za sve bolesnike bez obzira jesu li prijevremeno prestali uzimati lijek iz ispitivanja. Primarna mjera ishoda bilo je smanjenje mortaliteta bilo kojeg uzroka nakon 3 godine za lijek salmeterol/flutikazonpropionat u odnosu na placebo.

	Placebo N = 1524	Salmeterol 50 N = 1521	FP 500 N = 1534	Salmeterol-FP 50/500 N = 1533
Sveukupni mortalitet tokom 3 godine				
Broj smrtnosti (%)	231 (15.2%)	205 (13.5%)	246 (16.0%)	193 (12.6%)
Koeficijent rizika vs Placebo (CIs) p vrijednost	N/A	0.879 (0.73, 1.06) 0.180	1.060 (0.89, 1.27) 0.525	0.825 (0.68, 1.00) 0.052 ¹
Koeficijent rizika Salmeterol-FP 50/500 vs komponente (CIs) p vrijednost	N/A	0.932 (0.77, 1.13) 0.481	0.774 (0.64, 0.93) 0.007	N/A

1. p-vrijednost nije značajna nakon prilagodbe za dvije međuanalize usporedbe primarnog učinka iz log-rank testa stratificiranog prema pušačkom statusu.

Zabilježen je trend prema poboljšanom preživljavanju u bolesnika liječenih lijekom salmeterol/flutikazonpropionat u usporedbi s placeboom tijekom 3 godine, ali on nije postigao razinu statističke značajnosti p ≤ 0,05.

Postotak bolesnika koji su umrli tijekom 3 godine zbog uzroka povezanih s KOPB-om iznosi 6,0% za placebo, 6,1% za salmeterol, 6,9% za FP i 4,7% za salmeterol/flutikazonpropionat.

Prosječan godišnji broj umjerenih i teških egzacerbacija značajno je smanjen s lijekom salmeterol/flutikazonpropionat u usporedbi s liječenjem salmeterolom, FP i placeboom (prosječna stopa u skupini liječenoj lijekom salmeterol/flutikazonpropionat bila je 0,85 u usporedbi s 0,97 u skupini liječenoj salmeterolom, 0,93 u skupini koja je primala FP i 1,13 u skupini koja je primala placebo). To se prevodi u smanjenje stope umjerenih do teških egzacerbacija od 25% (95% CI: 19% do 31%; p<0,001) u usporedbi s placeboom, 12% u usporedbi sa salmeterolom (95% CI: 5% do 19%, p=0,002) i 9% u usporedbi s FP (95% CI: 1% do 16%, p=0,024). Salmeterol i FP značajno su smanjili stope egzacerbacija u usporedbi s placeboom: salmeterol za 15% (95% CI: 7% do 22%; p<0,001), a FP za 18% (95% CI: 11% do 24%; p<0,001).

Kvaliteta života povezana sa zdravljem, mjerena upitnikom "*St George's Respiratory Questionnaire*" (SGRQ), poboljšala se u svim skupinama koje su primale aktivni lijek u odnosu na placebo. Prosječno poboljšanje nakon 3 godine za salmeterol/flutikazonpropionat u odnosu na placebo iznosilo je -3,1 boda (95% CI: -4,1 to -2,1; p<0,001), u odnosu na salmeterol -2,2 boda (p<0,001), a u odnosu na FP -1,2 boda (p=0,017). Smanjenje od 4 boda smatra se klinički značajnim.

Procijenjena vjerojatnost da se u 3 godine pneumonija zabilježi kao nuspojava iznosila je 12,3% za placebo, 13,3% za salmeterol, 18,3% za FP i 19,6% za salmeterol/flutikazonpropionat (omjer rizika za salmeterol/flutikazonpropionat u odnosu na placebo: 1,64, 95% CI: 1,33 do 2,01, p<0,001). Nije bilo porasta broja smrtnih slučajeva zbog pneumonije; broj smrtnih slučajeva tijekom liječenja koji su ocijenjeni kao primarno uzrokovani pneumonijom iznosio je 7 za placebo, 9 za salmeterol, 13 za FP te 8 za salmeterol/flutikazonpropionat. Nije bilo značajne razlike u vjerojatnosti fraktura kostiju (5,1% placebo, 5,1% salmeterol, 5,4% FP i 6,3% salmeterol/flutikazonpropionat; omjer rizika za salmeterol/flutikazonpropionat u odnosu na placebo: 1,22, 95% CI: 0,87 do 1,72, p=0,248).

Klinička ispitivanja kontrolirana placeboom tijekom 6 i 12 mjeseci pokazala su da redovita uporaba lijeka salmeterol/flutikazonpropionat u dozi od 50/500 mikrograma poboljšava plućnu funkciju, smanjuje pojavu nedostatka daha i primjenu lijekova za kratkoročno olakšavanje simptoma.

SCO40043 i SCO100250 su bila multicentrična, randomizirana, dvostruko slijepa, ponavljajuća ispitivanja paralelnih grupa koja su uspoređivala učinak liječenja lijekom

salmeterol/flutikazonpropionat 50/250 mikrograma dva puta dnevno (doza koja nije odobrena za terapiju KOPB-a u Europskoj uniji) sa salmeterolom 50 mikrograma dva puta dnevno na godišnjoj razini s obzirom na umjerene/teške egzacerbacije kod bolesnika s KOPB-om s predviđenim FEV1<50% i prijašnjim egzacerbacijama. Umjerene/teške egzacerbacije bile su definirane kao simptomi pogoršanja koji zahtijevaju terapiju oralnim kortikosteroidima i/ili antibioticima ili hospitalizaciju bolesnika.

Ispitivanja su imala uvodno ("run-in") razdoblje od 4 tjedna, otvorenog tipa, tijekom kojeg su svi bolesnici primili salmeterol/flutikazonpropionat 50/250 da bi se standardizirala farmakoterapija KOPB-a i stabilizirala bolest prije randomizacije u, slijepo ispitivanje lijeka u trajanju od 52 tjedna. Bolesnici su randomizirani 1:1, tako da su jedni primali salmeterol/flutikazonpropionat 50/250 (total ITT n=776), a drugi salmeterol (total ITT n=778). Prije uvodnog ("run-in") razdoblja bolesnici su prestali terapiju lijekovima za KOPB koje su do tada uzimali osim bronhodilatatora s kratkotrajnim djelovanjem. Istodobno uzimanje inhalacijskih bronhodilatatora s dugotrajnim djelovanjem (β_2 -agonisti i antikolinergici), kombinacije lijekova ipratropij/salbutamol, oralnih β_2 -agonista i teofilinskih preparata nije bilo dozvoljeno tijekom liječenja. Oralni kortikosteroidi i antibiotici su bili dozvoljeni kod akutne terapije egzacerbacija KOPB-a s posebnim uputama za primjenu. Bolesnici su po potrebi uzimali salbutamol tijekom cijelog ispitivanja.

Rezultati oba ispitivanja su pokazali da je prosječan godišnji broj umjerenih i teških egzacerbacija KOPB-a značajno smanjen s terapijom lijekom salmeterol/flutikazonpropionat 50/250 u usporedbi s liječenjem salmeterolom (SCO40043: 1,06 odnosno 1,53 po ispitaniku po godini, stopa pojave 0,70, uz 95% CI: 0,58 do 0,83, uz p<0,001; SCO100250: 1,10 odnosno 1,59 po ispitaniku godišnje, stopa pojave 0,70, uz 95% CI: 0,58 do 0,83, uz p<0,001). Ishodi sekundarnog učinka (vrijeme do pojave prve umjerene/teške egzacerbacije, godišnja stopa egzacerbacija kod kojih je bila potrebna primjena oralnih kortikosteroida, i jutarnji FEV1 (prije uzimanja terapije)) bili su značajno bolji kod lijeka salmeterol/flutikazonpropionat 50/250 (2 puta dnevno) u usporedbi sa salmeterolom. Profili nuspojava su bili slični s iznimkom više incidencije pneumonija i poznatih lokalnih nuspojava (kandidijaza i disfonija) kod terapije lijekom salmeterol/flutikazonpropionat 50/250 (2 puta dnevno) u usporedbi sa salmeterolom. Događaje povezane s pneumonijom prijavilo je 55 (7%) bolesnika u salmeterol/flutikazonpropionat 50/250 (2 puta dnevno) grupi i 25 (3%) u salmeterol grupi. Povećanje incidencije prijavljene pneumonije kod salmeterol/flutikazonpropionat 50/250 (2 puta dnevno) sličnog je razmjera incidenciji prijavljenoj nakon primjene terapije lijekom salmeterol/flutikazonpropionat 50/500 (2 puta dnevno) u studiji TORCH.

Astma

Multicentrično ispitivanje salmeterola u astmi (engl. *Salmeterol Multi-center Asthma Research Trial, SMART*)

Multicentrično ispitivanje salmeterola u astmi (engl. *Salmeterol Multi-center Asthma Research Trial, SMART*) provedeno u SAD-u, u trajanju 28 tjedana koje je procijenjivalo sigurnost salmeterola u usporedbi s placeboom dodanim uobičajenoj terapiji kod odraslih i adolescenata. Iako nisu postojale značajne razlike u primarnoj mjeri ishoda kombinacije broja smrtnih slučajeva zbog respiratornog događaja i broja životno ugrožavajućih respiratornih događaja, istraživanje je pokazalo značajno povećanje smrtnih slučajeva vezanih uz astmu u bolesnika koji su primali salmeterol (13 smrtnih slučajeva od 13176 bolesnika tretiranih salmeterolom u odnosu na 3 smrtna slučaja od 13179 na placebo). Ispitivanje nije bilo namijenjeno za procjenu istodobne primjene inhalacijskog kortikosteroida, a samo 47% ispitanika je primjenjivalo inhalacijski kortikosteroid na početku.

Sigurnost i djelotvornost kombinacije salmeterol-FP naspram FP monoterapije u astmi

Provedena su dva multicentrična ispitivanja u trajanju od 26 tjedana koja bi usporedila sigurnost i djelotvornost kombinacije salmeterol-FP naspram samog FP, jedno u odraslih ispitanika i adolescenata (ispitivanje AUSTRI), i drugo u pedijatrijskih ispitanika u dobi od 4-11 godina (ispitivanje VESTRI). U oba ispitivanja, uključeni bolesnici imali su umjerenu do tešku perzistentnu astmu, koji su ranije bili hospitalizirani zbog astme ili su imali egzacerbaciju astme u prethodnoj godini.

Primarni cilj svakog ispitivanja bio je odrediti je li dodavanje LABA-e IKS terapiji (salmeterol-FP) bilo neinferiorno u odnosu na primjenu samog IKS-a (FP) u pogledu rizika pojave ozbiljnih događaja povezanih s astmom (hospitalizacija zbog astme, endotrahealna intubacija i smrt).

Sekundarni cilj djelotvornosti u tim ispitivanjima bio je procijeniti je li kombinacija IKS/LABA (salmeterol-FP) bila superiorna u odnosu na monoterapiju IKS-om (FP) u pogledu egzacerbacije teške astme (definirane kao pogoršanje astme koje zahtijeva primjenu sistemskih kortikosteroida u trajanju od najmanje 3 dana ili hospitalizaciju bolesnika ili posjetu odjelu hitne medicine zbog astme koja zahtijeva primjenu sistemskih kortikosteroida).

Ukupno 11679 i 6208 ispitanika bilo je randomizirano i primalo terapiju u ispitivanjima AUSTRI odnosno VESTRI. Za primarnu mjeru ishoda sigurnosti lijeka, neinferiornost je postignuta u oba ispitivanja (vidjeti tablicu u nastavku).

Ozbiljni događaji povezani s astmom u 26. tjednu ispitivanja AUSTRI i VESTRI

	AUSTRI		VESTRI	
	Salmeterol-FP (n = 5834)	FP monoterapija (n = 5845)	Salmeterol-FP (n = 3107)	FP monoterapija (n = 3101)
Zbirna mjera ishoda (Hospitalizacija zbog astme, endotrahealna intubacija, - ili smrt)	34 (0,6%)	33 (0,6%)	27 (0,9%)	21 (0,7%)
Salmeterol-FP/FP omjer rizika (95% CI)	1,029 (0,638-1,662) ^a		1,285 (0,726-2,272) ^b	
Smrt	0	0	0	0
Hospitalizacija zbog astme	34	33	27	21
Endotrahealna intubacija	0	2	0	0

^a Ako je dobivena procjena gornje vrijednosti intervala pouzdanosti 95% (CI) za relativni rizik bila manja od 2,0; onda je zaključena neinferiornost.

^b Ako je dobivena procjena gornje vrijednosti intervala pouzdanosti 95% (CI) za relativni rizik bila manja od 2,675; onda je zaključena neinferiornost.

Za sekundarne mjere ishoda djelotvornosti, skraćanje vremena do prve egzacerbacije astme za salmeterol-FP naspram FP zabilježeno je u oba ispitivanja, međutim samo je u ispitivanju AUSTRI postignuta statistička značajnost:

	AUSTRI		VESTRI	
	Salmeterol-FP (n = 5834)	FP monoterapija (n = 5845)	Salmeterol-FP (n = 3107)	FP monoterapija (n = 3101)
Broj ispitanika s egzacerbacijom	480 (8%)	597 (10%)	265 (9%)	309 (10%)
Salmeterol-FP/FP omjer rizika (95% CI)	0,787 (0,698, 0,888)		0,859 (0,729, 1,012)	

Pedijatrijska populacija

U ispitivanju SAM101667, na 158 djece u dobi od 6 do 16 godina sa simptomima astme, kombinacija salmeterola/flutikazonpropionata jednako je djelotvorna kao dvostruka doza flutikazonpropionata u kontroli simptoma i plućne funkcije. To ispitivanje nije bilo dizajnirano da istražuje učinak na egzacerbacije.

U 12-tjednom ispitivanju u djece u dobi od 4 do 11 godina (n=257) liječenih salmeterol/flutikazonpropionatom 50/100 ili salmeterolom 50 mikrograma + flutikazonpropionat 100 mikrograma (obje skupine su primale lijek dva puta dnevno); u obje liječene skupine stopa povećanja vršnog izdisajnog protoka iznosila je 14%, evidentirano je poboljšanje prema zbroju simptoma (symptom score) i prema potrebi za primjenom salbutamola. Nije bilo razlika u sigurnosnim parametrima između obje liječene skupine.

U 12-tjednom ispitivanju u djece od 4 do 11 godina (n=203) s perzistentnom astmom, (koja su imala simptome uz primjenu inhalacijskih kortikosteroida), randomiziranih u paralelne skupine, primarni cilj bio je praćenje sigurnosti primjene lijeka. Djeca su primala salmeterol/flutikazonpropionat (50/100 mikrograma) ili samo flutikazonpropionat (100 mikrograma), obje terapije dva puta dnevno. Dvoje djece u skupini koja je primala salmeterol/flutikazonpropionat i 5 djece koja su primala flutikazonpropionat isključena su iz ispitivanja zbog pogoršanja astme. Nakon 12 tjedana niti u jednog djeteta u obje skupine nije zabilježeno abnormalno nisko izlučivanje kortizola tijekom 24 sata u mokraću. Nije bilo drugih razlika u sigurnosnom profilu između obje liječene skupine.

Primjena lijekova koji sadrže flutikazonpropionat za astmu tijekom trudnoće

Provedeno je opservacijsko, retrospektivno, epidemiološko ispitivanje kohorti korištenjem elektronskih zdravstvenih podataka u Ujedinjenom Kraljevstvu, za procjenu rizika velikih kongenitalnih malformacija (engl. *major congenital malformations*, MCM) nakon izlaganja samo inhaliranom flutikazonpropionatu i kombinaciji salmeterol-FP u odnosu na IKS bez flutikazonpropionata u prvom tromjesečju trudnoće. U tom ispitivanju nije bio uključen placebo kao komparator.

U kohorti s astmom od 5362 trudnoća koje su izložene IKS-u u prvom tromjesečju identificiran je 131 dijagnosticirani MCM; 1612 (30%) je bilo izloženo flutikazonpropionatu ili kombinaciji salmeterol-FP od kojih su identificirane 42 dijagnoze MCM-a.

Prilagođeni omjer izgleda za MCM-e dijagnosticirane tijekom 1 godine bio je 1,1 (95%CI: 0,5 - 2,3) za žene s umjerenom astmom izložene flutikazonpropionatu naspram IKS-u bez flutikazonpropionata i 1,2 (95%CI: 0,7 - 2,0) za žene sa značajnom do teškom astmom. Nije zabilježena razlika u riziku MCM-a nakon izlaganja samom flutikazonpropionatu naspram kombinaciji salmeterol-FP u prvom tromjesečju trudnoće. Apsolutni rizik za MCM u svim rasponima težine astme bio je od 2,0 do 2,9 na 100 flutikazonpropionatu izloženih trudnoća što je usporedivo s rezultatima ispitivanja u 15840 trudnoća, koje nisu bile izložene liječenjima astme u istraživačkoj bazi podataka obiteljske medicine (*General Practice Research Database*) (2,8 MCM događaja na 100 trudnoća).

5.2. Farmakokinetička svojstva

U farmakokinetičke svrhe svaka će se komponenta razmatrati zasebno.

Salmeterol

Salmeterol djeluje lokalno u plućima. Zbog toga se na osnovi razine u plazmi ne može predvidjeti terapijski učinak. Podaci o farmakokinetici salmeterola su vrlo ograničeni, zbog tehničkih poteškoća određivanja salmeterola iz plazme uslijed njegove vrlo niske koncentracije (približno 200 pikograma/ml ili manje) nakon inhalacije terapijske doze.

Flutikazon propionat

Apsolutna bioraspoloživost jedne doze inhaliranog flutikazonpropionata u zdravih osoba varira između 5 i 11% nominalne doze, ovisno o vrsti primijenjenog inhalatora. U bolesnika s astmom ili KOPB-om opažena je niža razina sistemske izloženosti inhaliranom flutikazonpropionatu.

Sistemska apsorpcija flutikazonpropionata zbiva se većinom preko pluća te je u početku vrlo brza, a kasnije se usporava. Ostatak inhalirane doze može se progutati, međutim minimalno pridonosi sistemske izloženosti zahvaljujući slaboj vodotopljivosti i presistemskom metabolizmu. Zbog toga je oralna bioraspoloživost manja od 1%. Povećanjem inhalirane doze dolazi do linearnog povećanja sistemske izloženosti lijeku.

Odstranjivanje flutikazonpropionata odlikuje se visokim klirensom iz plazme (1150 ml/min), velikim volumenom raspodjele u stanju dinamičke ravnoteže (otprilike 300 l) i terminalnim poluvijekom od otprilike 8 sati.

Vežanje za proteine plazme iznosi 91%.

Flutikazonpropionat se vrlo brzo odstranjuje iz sistemske cirkulacije. Glavni put metaboliziranja flutikazonpropionata do inaktivnog karboksilnog metabolita je putem citokroma P450 enzima CYP3A4. U stolici su nađeni i drugi neidentificirani metaboliti.

Bubrežni klirens flutikazonpropionata je zanemariv. Manje od 5% doze se izluči u mokraću, uglavnom u obliku metabolita. Najveći dio doze izlučuje se u stolicu u obliku nepromijenjenog lijeka i njegovih metabolita.

Pedijatrijska populacija

Analizom farmakokinetičkih podataka iz populacije, dobivenih iz 9 kontroliranih kliničkih ispitivanja, u kojima su korištene različite naprave (Diskus, inhalator s odmjerenom dozom), koja su uključivala 350 bolesnika s astmom u dobi od 4 do 77 godina (174 bolesnika u dobi od 4 do 11 godina) uočena je veća sistemska izloženost flutikazonpropionatu u liječenju sa lijekom salmeterol/flutikazonpropionat 50/100 u usporedbi sa flutikazonpropionat Diskusom 100.

Usporedba prosječnog geometrijskog omjera [90% CI] za salmeterol/flutikazonpropionat naspram flutikazonpropionat Diskusu u populaciji djece i adolescenata/odraslih

Liječenje (testirano prema)	Populacija	AUC	C _{max}
Salmeterol/flutikazon propionat 50/100 flutikazon propionat 100	Djeca (4 do 11 godina)	1.20 (1.06-1.37)	1.25 (1.11-1.41)
Salmeterol/flutikazon propionat 50/100 flutikazon propionat 100	Adolescenti/odrasli (≥12 godina)	1.52 (1.08-2.13)	1.52 (1.08-2.16)

U djece u dobi od 4 do 11 godina s blagom astmom procjenjivan je učinak liječenja lijekom salmeterol/flutikazon propionat Inhaler 25/50 mikrograma (2 inhalacije dva puta dnevno sa pomagalom ili bez njega) ili lijekom salmeterol/flutikazonpropionat 50/100 mikrograma (1 inhalacija dva puta dnevno) u trajanju od 21 dana. Sistemska izloženost salmeterolu bila je slična: za salmeterol/flutikazonpropionat (126 pg hr/ml (95% CI: 70, 225), salmeterol/flutikazonpropionat sa pomagalom 103 pg hr/ml (95% CI: 54, 200), i salmeterol/flutikazonpropionat Diskus 110 pg hr/mL (95% CI: 55, 219).

Sistemska izloženost flutikazonpropionatu bila je slična za salmeterol/flutikazonpropionat Inhaler s pomagalom i salmeterol/flutikazonpropionat Diskus (107 pg hr/ml (95% CI: 45.7, 252.2)) odnosno (138 pg hr/ml (95% CI: 69.3, 273.2)), ali niža za salmeterol/flutikazonpropionat Inhaler (24 pg hr/ml (95% CI: 9.6, 60.2)).

5.3. Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Jedini razlozi za zabrinutost oko sigurnosti primjene u ljudi proizašli iz ispitivanja zasebno primjenjivanih salmeterola i flutikazonpropionata na životinjama, bili su učinci povezani s pretjeranim farmakološkim djelovanjima.

Ispitivanja reprodukcije u životinja pokazala su da glukokortikoidi uzrokuju malformacije (rascjep nepca, koštane malformacije). Međutim ti eksperimentalni rezultati na životinjama nisu značajni za ljude ako se glukokortikoidi daju u preporučenim dozama. Ispitivanja na životinjama pokazala su embrio-fetalne toksične učinke pri izloženosti visokim dozama salmeterola. Nakon istodobne primjene, dokazana je povećana incidencija transpozicije umbilikalne arterije te nepotpuna osifikacija okcipitalne kosti u štakora u kojih su primijenjeni glukokortikoidi u dozama za koje se zna da uzrokuju abnormalnosti. Ni salmeterolsinafoat ni flutikazonpropionat nisu pokazali ikakav potencijal genske toksičnosti.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Spisak pomoćnih supstanci

Pomoćne komponente: laktoza monohidrat.

6.2. Inkompatibilnosti

nije primjenjivo

6.3. Rok trajanja

24 mjeseca.

6.4. Posebne mjere pri čuvanju

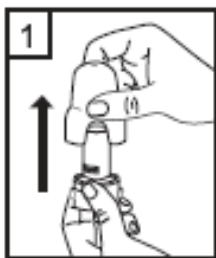
Čuvati na temperature ispod 25°C na suhom mjestu.

6.5. Vrsta i sadržaj unutrašnjeg pakovanja

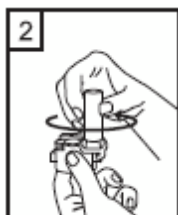
Pakovanje od 60 tvrdih kapsula sa praškom za inhalaciju (6 Al/Al blistera po 10 tvrdih kapsula) sa Quhaler inhalator uređajem u kutiji sa uputstvom za upotrebu.

6.6. Posebne mjere za uklanjanje i rukovanje

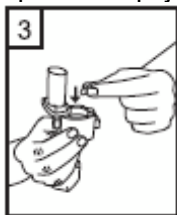
1. Uklonite poklopac sa Quhaler inhalator uređaja povlačenjem



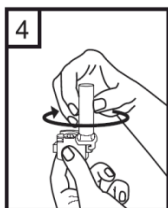
2. Držeći donji dio Quhaler inhalator uređaja jednom rukom, otvorite dio za usta drugom rukom okrećući ga u smjeru strelice.



3. Umetnite kapsulu u prostor za kapsulu na Quhaler inhalator uređaju. Uklonite kapsulu iz ambalaže neposredno prije upotrebe.

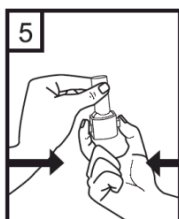


4. Zatvorite dio za usta okretanjem.

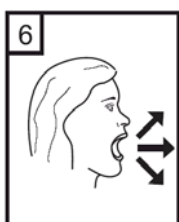


5. Držite uređaj ispravno, gurnite u potpunosti tipke na bočnim stranama samo jednom i opustite. Kapsula će biti izbušena s obje strane.

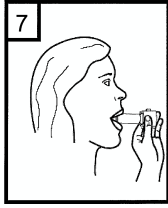
Prilikom disanja mali želatinski dijelovi kapsule mogu dospjeti u Vaša usta. Želatinski dijelovi kapsule su bezopasni i oni se probavljaju nakon gutanja. Smanjen je rizik od stvaranja malih želatinskih čestica primjenom kapsule odmah nakon vađenja iz blistera pakovanja te pritiskom na tipke samo jednom.



6. Snažno izdahnite



7. Smjestite dio za usta u Vaša usta i lagano nagnite glavu unatrag. Snažno zatvorite usta oko dijela za usta i udišite sto brže i dublje možete.



8. Uklonite uređaj iz Vaših usta i zadržite dah što duže sve dok se osjećate ugodno. Nakon toga dišite normalno. Ponovo otvorite Vaš Quhaler inhalator uređaj i prekontrolišite da li je u kapsuli ostalo praška. Ukoliko se prašak zadržao u kapsuli ponovite korake 6, 7. i 8.

9. Nakon toga isperite usta vodom i ispljunite van.

10. Nakon upotrebe bacite praznu kapsulu i zatvorite dio za usta.

6.7. Režim izdavanja lijeka

Lijek se izdaje uz ljekarski recept

7. PROIZVOĐAČ LIJEKA I NOSITELJ DOZVOLE ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET:

Proizvođač lijeka (administrativno sjedište):

Abdi İbrahim İlaç Sanayi Tic. A.Ş.
Reşitpaşa Mah. Eski Büyükdere Cad.
No.4 34467 Maslak/Sarıyer/İstanbul

Proizvođač gotovog lijeka:

Abdi İbrahim İlaç San. ve Tic. A.Ş.
Orhan Gazi Mahallesi
Tunç Caddesi No:3
Esenyurt - İstanbul

Nosilac dozvole za stavljanje lijeka u promet:

ABDI İBRAHİM BH d.o.o. Sarajevo
Tešanjaska broj 24A (Avaz Twist Tower)
71 000 Sarajevo
Bosna i Hercegovina

Broj i datum dozvole za stavljanje lijeka u promet:

Brequal 60 x (50 mcg + 100 mcg) prašak za inhalaciju, tvrda kapsula: 04-07.3-2-6022/21 od 22.11.2022.

Brequal 60 x (50 mcg + 250 mcg) prašak za inhalaciju, tvrda kapsula: 04-07.3-2-6023/21 od 22.11.2022.

Brequal 60 x (50 mcg + 500 mcg) prašak za inhalaciju, tvrda kapsula: 04-07.3-2-6024/21 od 22.11.2022.

Datum revizije teksta: 22.11.2022. godine