

## SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

### **1. IME LEKA**

Aectura® Breezhaler®, 125 mikrograma/127,5 mikrograma, prašak za inhalaciju, tvrde kapsule  
Aectura® Breezhaler®, 125 mikrograma/260 mikrograma, prašak za inhalaciju, tvrde kapsule

INN: indakaterol/mometazon

### **2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV**

#### Aectura Breezhaler 125 mikrograma/127,5 mikrograma

Jedna kapsula sadrži 150 mikrograma indakaterola (u obliku acetata) i 160 mikrograma mometazonfuroata.

Jedna oslobođena doza (doza koja izlazi iz nastavka za usta inhalatora) sadrži 125 mikrograma indakaterola (u obliku acetata) i 127,5 mikrograma mometazonfuroata.

#### Aectura Breezhaler 125 mikrograma/260 mikrograma

Jedna kapsula sadrži 150 mikrograma indakaterola (u obliku acetata) i 320 mikrograma mometazonfuroata.

Jedna oslobođena doza (doza koja izlazi iz nastavka za usta inhalatora) sadrži 125 mikrograma indakaterola (u obliku acetata) i 260 mikrograma mometazonfuroata.

#### Pomoćna supstanca sa potvrđenim dejstvom:

Jedna kapsula sadrži 25 mg laktoze, monohidrat.

Za listu svih pomoćnih supstanci, videti odeljak 6.1.

### **3. FARMACEUTSKI OBLIK**

Prašak za inhalaciju, tvrda kapsula.

#### Aectura Breezhaler 125 mikrograma/127,5 mikrograma

Beo prašak u providnim (bezbojnim), kapsulama sa odštampanom oznakom "IM150-160" sive boje na telu kapsule i logom proizvoda sive boje na kapi kapsule.

#### Aectura Breezhaler 125 mikrograma/260 mikrograma

Beo prašak u providnim (bezbojnim), kapsulama sa odštampanom oznakom "IM150-320" crne boje iznad dve linije crne boje na telu kapsule i logom proizvoda crne boje okruženim sa dve linije crne boje na kapi kapsule.

### **4. KLINIČKI PODACI**

#### **4.1. Terapijske indikacije**

Lek Aectura Breezhaler je indikovano kao terapija održavanja u lečenju astme kod odraslih i adolescenata uzrasta 12 godina i starijih kod kojih astma nije adekvatno kontrolisana inhalacionim kortikosteroidima i inhalacionim kratkodelujućim beta<sub>2</sub>-agonistima.

## 4.2. Doziranje i način primene

### Doziranje

#### *Odrasli i adolescenti uzrasta 12 godina i stariji*

Preporučena doza je inhalacija sadržaja jedne kapsule jednom dnevno.

Pacijentima treba propisati jačinu leka \* koja sadrži odgovarajuću dozu mometazonfuroata u skladu sa težinom njihove bolesti i lekar treba redovno da je procenjuje.

\*Najmanja jačina leka Aectura Breezhaler, 125 mikrograma/67,5 mikrograma, nije registrovana u Republici Srbiji.

Najveća preporučena doza je 125 mikrograma/260 mikrograma jednom dnevno.

Terapiju treba primenjivati u isto vreme svakog dana. Može se primenjivati nezavisno od doba dana. Ako se doza preskoči, treba je uzeti što je moguće pre. Pacijente treba uputiti da ne uzimaju više od jedne doze dnevno.

### Posebne populacije

#### *Stariji pacijenti*

Nije potrebno prilagođavanje doze kod starijih pacijenata (starosti od 65 godina ili više) (videti odeljak 5.2).

#### *Oštećenje funkcije bubrega*

Nije potrebno prilagođavanje doze kod pacijenata sa oštećenjem funkcije bubrega (videti odeljak 5.2).

#### *Oštećenje funkcije jetre*

Nije potrebno prilagođavanje doze kod pacijenata sa blagim ili umerenim oštećenjem funkcije jetre. Nema dostupnih podataka o primeni leka kod pacijenata sa teškim oštećenjem funkcije jetre, zbog toga se kod ovih pacijenata sme primenjivati samo ako očekivana korist prevazilazi potencijalni rizik (videti odeljak 5.2).

#### *Pedijatrijska populacija*

Doziranje kod pacijenata uzrasta 12 godina i starijih je isto kao i doziranje kod odraslih. Bezbednost i efikasnost kod pedijatrijskih pacijenata mlađih od 12 godina nisu ustanovljene. Nema dostupnih podataka.

### Način primene

Samo za inhalacionu upotrebu. Kapsule se ne smeju gutati.

Kapsule se moraju primenjivati isključivo korišćenjem inhalatora (videti odeljak 6.6) koji se dobije sa svakim novim pakovanjem leka.

Pacijente treba uputiti kako pravilno da primenjuju lek. Pacijente koji ne oseću poboljšanje u disanju treba uputiti da li su gutali lek umesto da ga inhaliraju.

Kapsule se moraju izvaditi iz blistera samo neposredno pre upotrebe.

Nakon inhalacije, pacijenti treba da isperu usta vodom, ali vodu ne smeju progutati (videti odeljke 4.4 i 6.6).

Za uputstvo o upotrebi ovog leka pre primene, videti odeljak 6.6.

### 4.3. Kontraindikacije

Preosetljivost na aktivne supstance ili na bilo koju od pomoćnih supstanci navedenih u odeljku 6.1.

### 4.4. Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka

#### Pogoršavanje bolesti

Ovaj lek ne treba koristiti za lečenje simptoma akutne astme, uključujući akutne epizode bronhospazma, za koje je potreban kratkodelujući bronhodilatator. Povećanje primene kratkodelujućih bronhodilatatora radi olakšanja simptoma ukazuje na pogoršanje kontrole pa pacijente treba da pregleda lekar.

Pacijenti ne treba da obustavljaju primenu leka bez nadzora lekara jer simptomi mogu da se vrate nakon prestanka terapije.

Preporučeno je da se terapija ovim lekom ne prekida naglo. Ako pacijenti smatraju da je terapija bez efekata, treba da nastave sa terapijom, ali moraju da potraže pomoć lekara. Povećana primena bronhodilatatora koji ublažavaju simptome ukazuje na pogoršanje osnovnog stanja i zahteva ponovnu procenu lečenja. Iznenadno i progresivno pogoršanje simptoma astme je potencijalno opasno po život i pacijenta treba hitno pregledati.

#### Preosetljivost

Rane reakcije preosetljivosti su bile prijavljene nakon primene ovog leka. Ako se pojave znaci koji ukazuju na alergijsku reakciju, posebno angioedem (otežano disanje ili gutanje, oticanje jezika, usana i lica), urtikarija ili osip na koži, lečenje treba odmah prekinuti i započeti alternativnu terapiju.

#### Paradoksalni bronhospazam

Kao i kod drugih inhalacionih terapija, primena ovog leka može da dovede do paradoksalnog bronhospazma, koji može biti opasan po život. Ako dođe do toga, lečenje treba odmah prekinuti i započeti alternativnu terapiju.

#### Kardiovaskularna dejstva

Kao i drugi lekovi koji sadrže beta<sub>2</sub>-adrenergičke agoniste, i ovaj lek može proizvesti klinički značajna kardiovaskularna dejstva kod nekih pacijenata koja se manifestuju kao ubrzanje pulsa, porast krvnog pritiska i/ili drugi simptomi. Ukoliko se javi neko od ovih dejstava, možda će biti neophodna obustava terapije.

Ovaj lek treba primenjivati sa oprezom kod pacijenata sa kardiovaskularnim poremećajima (bolest koronarnih arterija, akutni infarkt miokarda, srčane aritmije, hipertenzija), konvulzivnim poremećajima ili tireotoksikozom i kod pacijenata koji imaju pojačano reagovanje na beta<sub>2</sub>-adrenergičke agoniste.

Pacijenti sa nestabilnom ishemijskom bolešću srca, anamnestičkim podatkom o infarktu miokarda u poslednjih 12 meseci, *New York Heart Association* (NYHA) klasom III/IV slabosti leve srčane komore, aritmijom, nekontrolisanom hipertenzijom, cerebrovaskularnom bolešću ili anamnestičkim podatkom o sindromu produženog QT intervala i pacijenti koji su na terapiji lekom za koji se zna da produžava QTc interval su bili isključeni iz studije u kliničkom razvojnom programu indakaterol/mometazonfuroat. Zbog toga se bezbednosni ishodi u ovim populacijama smatraju nepoznatim.

Iako je prijavljeno da beta<sub>2</sub>-adrenergički agonisti dovode do elektrokardiografskih (EKG) promena, kao što su zaravnjenje T talasa, produženje QT intervala i depresija ST segmenta, klinički značaj ovih zapažanja je nepoznat.

Dugodelujući beta<sub>2</sub>-adrenergički agonisti (LABA) ili lekovi koji sadrže kombinaciju sa LABA kao što je lek Atecura Breezhaler treba da se koriste sa oprezom kod pacijenata sa potvrđenim ili suspektnim produženjem QT intervala ili kod pacijenata koji su na terapiji lekovima koji utiču na QT interval.

#### Hipokalemija sa beta agonistima

Beta<sub>2</sub>-adrenergički agonisti mogu uzrokovati značajnu hipokalemiju kod nekih pacijenata, što može uzrokovati kardiovaskularna neželjena dejstva. Smanjenje koncentracije kalijuma u serumu je obično prolazno i ne zahteva nadoknađivanje kalijuma. Kod pacijenata sa teškom astmom, hipokalemija može biti potencirana hipoksijom i istovremeno primenjenim lekovima, što može povećati osetljivost za srčane aritmije (videti odeljak 4.5).

U kliničkim ispitivanjima sa indakaterol/mometazonfuroatom nisu bila uočena klinički značajna dejstva hipokalemije pri preporučenoj terapijskoj dozi.

#### Hiperglikemija

Inhalacija visokih doza beta<sub>2</sub>-adrenergičkih agonista i kortikosteroida može da dovede do povećanja koncentracije glukoze u plazmi. Nakon početka lečenja, kod pacijenata sa dijabetesom treba pažljivo pratiti koncentraciju glukoze u plazmi.

Ovaj lek nije bio ispitivan kod pacijenata sa dijabetes melitusom tipa I ili nekontrolisanim dijabetes melitusom tipa II.

#### Prevenција orofaringealnih infekcija

Radi smanjenja rizika od orofaringealnih infekcija kandidom, pacijente treba posavetovati da isperu usta ili grlo vodom bez gutanja ili da operu zube nakon inhaliranja propisane doze.

#### Sistemska dejstva kortikosteroida

Sistemska dejstva inhalacionih kortikosteroida mogu da se jave, posebno ako su visoke doze propisane na duži period. Verovatnoća pojave tih dejstava je mnogo manja nego kod primene oralnih kortikosteroida i oni mogu da variraju kod pacijenata pojedinačno kao i između različitih kortikosteroidnih lekova.

Moguća sistemska dejstva mogu da budu Kušingov sindrom, Kušingoidne karakteristike, supresija nadbubrežne žlezde, usporavanje rasta kod dece i adolescenata, smanjenje mineralne gustine kostiju, katarakta, glaukom, i ređe, niz psiholoških ili bihevioralnih dejstava uključujući psihomotornu hiperaktivnost, poremećaj spavanja, anksioznost, depresiju ili agresiju (posebno kod dece). Zbog toga je važno da se doza inhaliranih kortikosteroida titrira na najnižu dozu sa kojom se održava efektivna kontrola astme.

Poremećaj vida može da bude prijavljen kod sistemske ili lokalne (uključujući intranazalnu, inhalacionu i intraokularnu) primene kortikosteroida. Kod pacijenata sa simptomima kao što su zamućen vid ili drugi poremećaji vida treba razmotriti upućivanje oftalmologu radi procene mogućih uzroka poremećaja vida, kao što su katarakta, glaukom ili retko oboljenje kao što je centralna serozna hiororetinopatija koji su prijavljivani nakon promene sistemskih ili lokalnih kortikosteroida.

Ovaj lek je potrebno primenjivati sa oprezom kod pacijenata sa tuberkulozom pluća ili kod pacijenata sa hroničnim ili nelečenim infekcijama.

#### Pomoćne supstance

Ovaj lek sadrži laktozu. Pacijenti sa retkim naslednim oboljenjem intolerancije na galaktozu, nedostatkom laktaze ili glukozo-galaktoznom malapsorpcijom, ne smeju koristiti ovaj lek.

#### **4.5. Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija**

Nisu sprovedene specifične studije interakcija sa indakaterol/mometazonfuroatom. Informacije o mogućim interakcijama su zasnovane na potencijalu svake monoterapijske komponente.

##### Lekovi za koje je potvrđeno da produžavaju QTc interval

Kao i drugi lekovi koji sadrže beta<sub>2</sub>-adrenergičke agoniste, ovaj lek treba primenjivati sa oprezom kod pacijenata koji su na terapiji inhibitorima monoaminoksidaza, tricikličnim antidepresivima ili lekovima za koje je potvrđeno da produžavaju QT interval, jer se bilo koji efekat na QT interval može potencirati. Lekovi za koje je potvrđeno da produžavaju QT interval mogu povećati rizik od ventrikularnih aritmija (videti odeljke 4.4 i 5.1).

##### Lekovi koji dovode do hipokalemije

Istovremeno lečenje lekovima koji dovode do hipokalemije, tj. derivatima metilksantina, steroidima ili diureticima koji ne štede kalijum može da potencira mogući hipokalemijski efekat beta<sub>2</sub>-adrenergičkih agonista (videti odeljak 4.4).

##### Beta-adrenergički blokatori

Beta-adrenergički blokatori mogu da oslabe ili deluju antagonistički na efekat beta<sub>2</sub>-adrenergičkih agonista. Zbog toga ovaj lek ne sme da se primenjuje istovremeno sa beta-adrenergičkim blokatorima, osim ako za to ne postoje uverljivi razlozi. Kada je potrebno, prednost treba dati kardioselektivnim beta-adrenergičkim blokatorima, iako ih treba primenjivati sa oprezom.

##### Interakcije sa inhibitorima CYP3A4 i P-glikoproteina

Inhibicija CYP3A4 i P-glikoproteina (P-gp) nema uticaj na bezbednost terapijskih doza leka Atecura Breezhaler.

Inhibicija ključnih činilaca koji doprinose klirensu indakaterola (CYP3A4 i P-gp) ili klirensu mometazonfuroata (CYP3A4) povećava sistemsku izloženost indakaterolu ili mometazonfuroatu do dva puta.

Zbog veoma niske koncentracije u plazmi koja se postiže nakon inhaliranja doze, klinički značajne interakcije sa mometazonfuroatom nisu verovatne. Međutim, može da dođe do povećane sistemske izloženosti mometazonfuroatu kada se snažni inhibitori CYP3A4 (npr. ketokonazol, itrakonazol, nelfinavir, ritonavir, kobicistat) primenjuju istovremeno.

##### Drugi dugodelujućí beta<sub>2</sub>-adrenergički agonisti

Istovremena primena ovog leka sa drugim lekovima koji sadrže dugodelujuće beta<sub>2</sub>-adrenergičke agoniste nije ispitivana i ne preporučuje se jer može da potencira neželjene reakcije (videti odeljke 4.8 i 4.9).

#### **4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje**

##### Trudnoća

Nema dovoljno podataka o primeni leka Atecura Breezhaler ili njegovih pojedinačnih komponenti (indakaterola i mometazonfuroata) kod trudnica da bi se potvrdilo da li postoji rizik.

Indakaterol nije bio teratogen kod pacova i kunića nakon supkutane primene (videti odeljak 5.3). U ispitivanjima reprodukcije na gravidnim ženkama miševa, pacova i kunića, mometazonfuroat je doveo do povećanja malformacije ploda i smanjenja preživljavanja i rasta ploda.

Kao i svi drugi lekovi koji sadrže beta<sub>2</sub>-adrenergičke agoniste, indakaterol može da inhibira porođaj zbog relaksantnog dejstva na glatke mišiće materice.

Zbog toga ovaj lek ne treba koristiti tokom trudnoće, osim ako očekivana korist za pacijenta opravdava potencijalni rizik za plod.

#### Dojenje

Nije poznato da li se indakaterol ili mometazonfuroat izlučuju u majčino mleko, koji su efekti na odojče koje se doji ili na produkciju mleka. Drugi inhalacioni kortikosteroidi slični mometazonfuroatu prelaze u majčino mleko. Indakaterol (uključujući njegove metabolite) i mometazonfuroat detektovani su u mleku pacova u periodu laktacije.

Potrebno je doneti odluku da li da se prekine dojenje ili da se obustavi terapija, uzimajući u obzir očekivanu korist dojenja deteta i korist terapije za pacijentkinju.

#### Plodnost

Studije reproduktivnosti i drugi podaci kod životinja ne ukazuju na rizik povezan sa plodnošću žena ili muškaraca.

#### **4.7. Uticaj leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama**

Ovaj lek nema ili ima zanemarljiv uticaj na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama.

#### **4.8. Neželjena dejstva**

##### Sažetak bezbednosnog profila

Najčešće neželjene reakcije tokom 52 nedelje su bile astma (egzacerbacija) (26,9%), nazofaringitis (12,9%), infekcija gornjih disajnih puteva (5,9%) i glavobolja (5,8%).

##### Tabelarni prikaz neželjenih reakcija

Neželjene reakcije su navedene prema MedDRA klasi sistema organa (Tabela 1). Učestalost neželjenih reakcija je zasnovana na studiji PALLADIUM. U okviru svake klase sistema organa, neželjene reakcije su poređane prema učestalosti, gde je prva navedena najučestalija reakcija. U okviru svake kategorije učestalosti, neželjene reakcije su navedene prema opadajućoj ozbiljnosti. Dodatno, odgovarajuća kategorija učestalosti za svaku neželjenu reakciju je definisana na osnovu sledeće konvencije: veoma često ( $\geq 1/10$ ), često ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ), povremeno ( $\geq 1/1000$  do  $< 1/100$ ), retko ( $\geq 1/10000$  do  $< 1/1000$ ), veoma retko ( $< 1/10000$ ), nepoznate učestalosti (ne može se proceniti na osnovu dostupnih podataka).

**Tabela 1 Neželjene reakcije**

Klasa Sistema organa	Neželjene reakcije	Kategorija učestalosti
Infekcije i infestacije	Nazofaringitis	Veoma često
	Infekcija gornjih disajnih puteva	Često
	Kandidijaza* <sup>1</sup>	Povremeno
Poremećaji imunskog sistema	Hipersenzitivnost* <sup>2</sup>	Često
	Angioedem* <sup>3</sup>	Povremeno
Poremećaji metabolizma i ishrane	Hiperglikemija* <sup>4</sup>	Povremeno
Poremećaji nervnog sistema	Glavobolja* <sup>5</sup>	Često
Poremećaji oka	Zamućenje vida	Povremeno
	Katarakta* <sup>6</sup>	Povremeno
Kardiološki poremećaji	Tahikardija* <sup>7</sup>	Povremeno
Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji	Astma (egzacerbacija)	Veoma često
	Orofaringelani bol* <sup>8</sup>	Često
	Disfonija	Često
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	Osip* <sup>9</sup>	Povremeno
	Pruritus* <sup>10</sup>	Povremeno
Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva	Mišićno-koštani bol* <sup>11</sup>	Često
	Mišićni spazmi	Povremeno
* Ukazuje na grupisanje preporučenih pojmova: 1 Oralna kandidijaza, orofaringealna kandidijaza. 2 Izbijanje kožnih promena zbog primene leka, preosetljivost na lek, preosetljivost, osip, eritematozni osip, osip sa svrabom, urtikarija. 3 Alergijski edem, angioedem, periorbitalno oticanje, oticanje ocnog kapka. 4 Povećana glukoza u krvi, hiperglikemija. 5 Glavobolja, tenziona glavobolja. 6 Katarakta, kortikalna katarakta. 7 Povećana srčana frekvencija, tahikardija, sinusna tahikardija, supraventrikularna tahikardija. 8 Bol u ustima, orofaringealna nelagodnost, orofaringealni bol, iritacija grla, odinofagija. 9 Izbijanje kožnih promena zbog primene leka, osip, eritematozni osip, osip sa svrabom. 10 Svrab anusa, svrab oka, svrab nosa, svrab, svrab genitalija. 11 Bol u leđima, mišićno-koštani bol, mijalgija, bol u vratu, mišićno-koštani bol u grudnom košu.		

### Prijavljivanje neželjenih reakcija

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

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

### **4.9. Predoziranje**

Treba započeti opšte suportivne mere i simptomatsku terapiju u slučaju sumnje na predoziranje.

Predoziranje će najverovatnije dovesti do znakova, simptoma ili neželjenih reakcija povezanih sa

farmakološkim dejstvom pojedinačnih komponenti (npr. tahikardije, tremora, palpitacija, glavobolje, mučnine, povraćanja, pospanosti, ventrikularnih aritmija, metaboličke acidoze, hipokalemije, hiperglikemije, supresije funkcije ose hipotalamus-hipofiza-nadbubrežna žlezda).

Treba razmotriti primenu kardioselektivnih beta blokatora za lečenje beta<sub>2</sub>-adrenergičkih efekata, ali samo uz nadzor lekara i uz krajnji oprez, jer primena beta<sub>2</sub>-adrenergičkih blokatora može da izazove bronhospazam.

U ozbiljnim slučajevima, pacijente treba hospitalizovati.

## 5. FARMAKOLOŠKI PODACI

### 5.1. Farmakodinamski podaci

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

**ATC šifra:** R03AK14

#### Mehanizam dejstva

Ovaj lek je kombinacija indakaterola, dugodelujućeg beta<sub>2</sub>-adrenergičkog agoniste (engl. *long-acting beta<sub>2</sub>-adrenergic agonist*, LABA) i mometazonfuroata, inhalacionog sintetskog kortikosteroida (IKS).

#### Indakaterol

Farmakološki efekti beta<sub>2</sub>-adrenoceptorskih agonista, uključujući indakaterol, mogu se bar delimično pripisati povećanim vrednostima cikličnog-3',5'-adenozin monofosfata (ciklični AMP), koji uzrokuju relaksaciju bronhijalnih glatkih mišića.

Kada se inhalira, indakaterol deluje lokalno u plućima kao bronhodilatator. Indakaterol je parcijalni agonista humanog beta<sub>2</sub>-adrenergičkog receptora, koji deluje pri nanomolarnoj koncentraciji. Na izolovanom humanom bronhu, indakaterol ima brz početak dejstva i dugo trajanje dejstva.

Iako su beta<sub>2</sub>- adrenergički receptori predominantni adrenergički receptori u bronhijalnim glatkim mišićima, a beta<sub>1</sub>-adrenergički receptori predominantni receptori u ljudskom srcu, u ljudskom srcu postoje i beta<sub>2</sub>-adrenergički receptori koji čine 10 do 50% ukupnih adrenergičkih receptora.

#### Mometazonfuroat

Mometazonfuroat je sintetski kortikosteroid sa visokim afinitetom za glukokortikoidne receptore i sa lokalnim antiinflamatornim svojstvima. *In vitro*, mometazonfuroat inhibira oslobađanje leukotrijena iz leukocita alergičnih pacijenata. Mometazonfuroat je u ćelijskoj kulturi pokazao visoku potentnost u inhibiciji sinteze i oslobađanja IL-1, IL-5, IL-6 i TNF-alfa. On je takođe potentni inhibitor stvaranja leukotrijena i stvaranja Th2 citokina IL-4 i IL-5 iz humanih CD4+ T-ćelija.

#### Farmakodinamska dejstva

Profil farmakodinamskog odgovora ovog leka karakteriše brz početak dejstva unutar 5 minuta nakon primene doze i postojan efekat tokom intervala doziranja od 24 sata, što dokazuju poboljšanja najnižeg forsiranog ekspiratornog volumena u prvoj sekundi (engl. *through forced expiratory volume in the first second*, FEV<sub>1</sub>) 24 sata nakon primene doze u odnosu na lekove sa kojima je bio poreden.

Tokom vremena nije zapažena tahifilaksa u pogledu koristi ovog leka za plućnu funkciju.

#### QTc interval

Efekat ovog leka na QTc interval nije procenjen u temeljnom ispitivanju QT-a (*thorough QT* (TQT) ispitivanje). Za mometazonfuroat, nisu poznata svojstva produženja QTc intervala.



## Klinička efikasnost i bezbednost

U dva randomizovana, dvostruko slepa ispitivanja faze III (PALLADIUM i QUARTZ) različitih trajanja, procenjena je bezbednost i efikasnost leka Ateectura Breezhaler kod odraslih pacijenata i adolescenata sa perzistentnom astmom.

Ispitivanje PALLADIUM je bilo 52-nedeljno pivotalno ispitivanje u kome je procenjivan lek Ateectura Breezhaler jačine 125 mikrograma/127,5 mikrograma primenjivan jednom dnevno (N=439) i jačine 125 mikrograma/260 mikrograma primenjivan jednom dnevno (N=445) u poređenju sa mometazonfuroatom u dozi od 400 mikrograma primenjenog jednom dnevno (N=444) i u dozi od 800 mikrograma dnevno (primenjeno kao 400 mikrograma dva puta dnevno) (N=442). Treća grupa sa aktivnom kontrolom je uključivala ispitanike lečene salmeterol/flutikazonpropionatom u dozi od 50 mikrograma/500 mikrograma primenjivane dva puta dnevno (N=446). Svi ispitanici su morali da imaju simptomatsku astmu (ACQ-7 rezultat  $\geq 1,5$ ) i da budu na terapiji održavanja za astmu sa inhalacionim sintetskim kortikosteroidom (IKS) sa ili bez LABA tokom najmanje 3 meseca pre uključivanja u ispitivanje. Na skriningu 31% pacijenata je u anamnezi imalo egzacerbaciju u prethodnoj godini. Pri uključivanju u ispitivanje, najčešće korišćeni lekovi za astmu su bili srednja doza IKS-a (20%), visoka doza IKS-a (7%) ili niska doza IKS-a u kombinaciji sa LABA-om (69%).

Primarni cilj ispitivanja je bio da se dokaže superiornost ili leka Ateectura Breezhaler jačine 125 mikrograma/127,5 mikrograma primenjenog jednom dnevno u odnosu na mometazonfuroat u dozi od 400 mikrograma primenjenog jednom dnevno ili leka Ateectura Breezhaler jačine 125 mikrograma/260 mikrograma primenjenog jednom dnevno u odnosu na mometazonfuroat u dozi od 400 mikrograma primenjenog dva puta dnevno u pogledu najnižeg FEV<sub>1</sub> u 26. nedelji.

U 26. nedelji, obe jačine leka Ateectura Breezhaler, 125 mikrograma/127,5 mikrograma i 125 mikrograma/260 mikrograma, primenjivane jednom dnevno su pokazale statistički značajna poboljšanja najnižeg FEV<sub>1</sub> i rezultata upitnika o kontroli astme (engl. *Asthma Control Questionnaire*, ACQ-7) u poređenju sa mometazonfuroatom u dozi od 400 mikrograma primenjivanim jednom dnevno odnosno dva puta dnevno (videti Tabelu 2). Nalazi u 52. nedelji odgovarali su onima u 26. nedelji.

Obe jačine leka Ateectura Breezhaler, 125 mikrograma/127,5 mikrograma i 125 mikrograma/260 mikrograma, primenjivane jednom dnevno su pokazale klinički značajno smanjenje godišnje stope umerenih ili teških egzacerbacija (sekundarni parametar praćenja), u poređenju sa mometazonfuroatom u dozi od 400 mikrograma primenjivanim jednom i dva puta dnevno (videti Tabelu 2).

Rezultati za klinički najrelevantnije parametre praćenja su prikazani u Tabeli 2.

**Tabela 2 Rezultati primarnih i sekundarnih parametara praćenja u PALLADIUM ispitivanju u 26. i 52. nedelji**

Parametar praćenja	Vremenska tačka/ trajanje	Ateectura Breezhaler <sup>1</sup> u odnosu na MF <sup>2</sup>		Ateectura Breezhaler <sup>1</sup> u odnosu na SAL/FP <sup>3</sup>
		Srednja doza u odnosu na srednju dozu	Visoka doza u odnosu na visoku dozu	Visoka doza u odnosu na visoku dozu
<b>Funkcija pluća</b>				
<i>Najniži FEV<sub>1</sub><sup>4</sup></i>				
Terapijska razlika P-vrednost (95% CI)	26. nedelja (primarni parametar praćenja)	211 mL <0,001 (167, 255)	132 mL <0,001 (88, 176)	36 mL 0,101 (-7, 80)
	52. nedelja	209 mL <0,001 (163, 255)	136 mL <0,001 (90, 183)	48 mL 0,040 (2, 94)
<i>Srednja vrednost jutarnjeg vršnog ekspiratornog protoka vazduha (engl. peak expiratory flow, PEF)*</i>				
Terapijska razlika (95% CI)	52. nedelja	30,2 L/min (24,2; 36,3)	28,7 L/min (22,7; 34,8)	13,8 L/min (7,7; 19,8)
<i>Srednja vrednost večernjeg vršnog ekspiratornog protoka vazduha (PEF)*</i>				
Terapijska razlika (95% CI)	52. nedelja	29,1 L/min (23,3; 34,8)	23,7 L/min (18,0; 29,5)	9,1 L/min (3,3; 14,9)
<b>Simptomi</b>				
<i>ACQ-7</i>				
Terapijska razlika P-vrednost (95% CI)	26. nedelja (ključni sekundarni parametar praćenja)	-0,248 <0,001 (-0,334; -0,162)	-0,171 <0,001 (-0,257; -0,086)	-0,054 0,214 (-0,140; 0,031)
	52. nedelja	-0,266 (-0,354; -0,177)	-0,141 (-0,229; -0,053)	0,010 (-0,078; 0,098)
<i>Pacijenti koji su postigli odgovor ACQ (procent pacijenata koji su postigli najmanju klinički važnu razliku (engl. minimal clinical important difference, MCID) od početka sa ACQ ≥0,5)</i>				
Procent	26. nedelja	76% u odnosu na 67%	76% u odnos na 72%	76% u odnosu na 76%
Odnos šansi (95% CI)	26. nedelja	1,73 (1,26; 2,37)	1,31 (0,95; 1,81)	1,06 (0,76; 1,46)
Procent	52. nedelja	82% u odnosu na 69%	78% u odnosu na 74%	78% u odnosu na 77%
Odnos šansi (95% CI)	52. nedelja	2,24 (1,58; 3,17)	1,34 (0,96; 1,87)	1,05 (0,75; 1,49)
<i>Procent dana bez primene leka za brzo ublažavanje simptoma*</i>				
Terapijska razlika (95% CI)	52. nedelja	8,6 (4,7; 12,6)	9,6 (5,7; 13,6)	4,3 (0,3; 8,3)
<i>Procent dana bez simptoma*</i>				
Terapijska razlika (95% CI)	52. nedelja	9,1 (4,6; 13,6)	5,8 (1,3; 10,2)	3,4 (-1,1; 7,9)

<b>Godišnja stopa egzacerbacija astme**</b>				
<i>Umerene ili teške egzacerbacije</i>				
AR	52. nedelja	0,27 u odnosu na 0,56	0,25 u odnosu na 0,39	0,25 u odnosu na 0,27
RR (95% CI)	52. nedelja	0,47 (0,35; 0,64)	0,65 (0,48; 0,89)	0,93 (0,67; 1,29)
<i>Teške egzacerbacije</i>				
AR	52. nedelja	0,13 u odnosu na 0,29	0,13 u odnosu na 0,18	0,13 u odnosu na 0,14
RR (95% CI)	52. nedelja	0,46 (0,31; 0,67)	0,71 (0,47; 1,08)	0,89 (0,58; 1,37)
* Srednja vrednost za vreme trajanja lečenja				
** RR <1,00 u korist indakaterol/mometazonfuroata.				
1 lek Atecura Breezhaler, srednja doza: 125 mikrograma /127,5 mikrograma jednom dnevno; visoka doza: 125 mikrograma /260 mikrograma jednom dnevno.				
2 MF: mometazonfuroat, srednja doza: 400 mikrograma jednom dnevno; visoka doza: 400 mikrograma dva puta dnevno (sadržaj doza). Mometazonfuroat 127,5 mikrograma jednom dnevno i 260 mikrograma jednom dnevno u leku Atecura Breezhaler su uporedivi sa 400 mikrograma mometazonfuroata jednom dnevno i 800 mikrograma dnevno (primenjeno kao 400 mikrograma dva puta dnevno).				
3 SAL/FP: salmeterol/flutikazonpropionata, visoka doza: 50 mikrograma/500 mikrograma dva puta dnevno (sadržaj doze).				
4 Najniži FEV <sub>1</sub> : srednja vrednost od dve vrednosti FEV <sub>1</sub> merenih u 23 sata i 15 min i 23 sata i 45 min nakon večernje doze.				
Primarni parametar praćenja (najniži FEV <sub>1</sub> u 26. nedelji) i ključni sekundarni parametar praćenja (ACQ-7 rezultat u 26. nedelji) su bili deo strategije konfirmacionog testiranja i tako kontrolisani za multiplicitet. Svi ostali parametri praćenja nisu bili deo strategije konfirmacionog testiranja.				
RR = odnos stopa (engl. <i>rate ratio</i> ), AR = godišnja stopa (engl. <i>annualised rate</i> )				

### Unapred određena objedinjena analiza

Lek Atecura Breezhaler 125 mikrograma/260 mikrograma sa doziranjem jednom dnevno je takođe bio ispitivan kao aktivni poredbeni lek u drugom ispitivanju faze III (IRIDIUM) u kome su svi ispitanici u anamnezi u prethodnoj godini imali egzacerbaciju astme koja je zahtevala sistemske kortikosteroide. Unapred određena objedinjena analiza u ispitivanjima IRIDIUM i PALLADIUM bila je sprovedena radi poređenja leka Atecura Breezhaler 125 mikrograma/260 mikrograma primenjivanog jednom dnevno i salmeterol/flutikazona 50 mikrograma/500 mikrograma primenjivanog dva puta dnevno u pogledu parametara praćenja najnižeg FEV<sub>1</sub> i ACQ-7 u 26. nedelji i godišnje stope egzacerbacija. Objedinjena analiza je pokazala da je lek Atecura Breezhaler poboljšao najniži FEV<sub>1</sub> za 43 mL (95% CI: 17, 69) i rezultat ACQ-7 za -0,091 (95% CI: -0,153; -0,030) u 26. nedelji i smanjio godišnju stopu umerenih ili teških egzacerbacija astme za 22% (RR: 0,78; 95% CI: 0,66; 0,93) i teških egzacerbacija za 26% (RR: 0,74; 95% CI: 0,61; 0,91) u poređenju sa salmeterol/flutikazonom.

Ispitivanje QUARTZ je bilo 12-nedeljno ispitivanje u kome je procenjivan lek Atecura Breezhaler 125 mikrograma/62,5 mikrograma primenjivan jednom dnevno (N=398) u poređenju sa mometazonfuroatom u dozi od 200 mikrograma primenjivanom jednom dnevno (N=404). Svi ispitanici su morali da imaju simptome i da budu na terapiji održavanja za astmu sa niskom dozom IKS-a (sa ili bez LABA-e) najmanje 1 mesec pre uključivanja u ispitivanje. Pri uključivanju u ispitivanje, najčešće korišćeni lekovi za astmu su bili niska doza IKS-a (43%) i LABA/niska doza IKS-a (56%). Primarni parametar praćenja ispitivanja je bio da se dokaže superiornost leka Atecura Breezhaler 125 mikrograma/62,5 mikrograma primenjivanog jednom dnevno u odnosu na mometazonfuroat u dozi od 200 mikrograma primenjivan jednom dnevno u pogledu najnižeg FEV<sub>1</sub> u 12. nedelji.

Lek Atecura Breezhaler 125 mikrograma/62,5 mikrograma primenjivan jednom dnevno je pokazao statistički značajno poboljšanje početne vrednosti najnižeg FEV<sub>1</sub> u 12. nedelji i rezultata upitnika o

kontroli astme (ACQ-7) u poređenju sa mometazonfuroatom u dozi od 200 mikrograma primenjivanim jednom dnevno.

Rezultati za klinički najrelevantnije parametre praćenja su prikazani u Tabeli 3.

**Tabela 3** Rezultati primarnih i sekundarnih parametara praćenja u ispitivanju QUARTZ u 12. nedelji

Parametri praćenja	Niska doza* leka Ateectura Breezhlera u odnosu na nisku dozu** MF-a
<b>Funkcija pluća</b>	
<i>Najniži FEV<sub>1</sub> (primarni parametar praćenja)***</i>	
Terapijska razlika P-vrednost (95% CI)	182 mL <0,001 (148, 217)
<i>Srednja vrednost jutarnjeg vršnog ekspiratornog protoka vazduha (PEF)</i>	
Terapijska razlika (95% CI)	27,2 L/min (22,1; 32,4)
<i>Večernji vršni ekspiratorni protok vazduha (PEF)</i>	
Terapijska razlika (95% CI)	26,1 L/min (21,0; 31,2)
<b>Simptomi</b>	
<i>ACQ-7 (ključni sekundarni parametar praćenja)</i>	
Terapijska razlika P-vrednost (95% CI)	-0,218 <0,001 (-0,293; -0,143)
<i>Procenat pacijenata koji su postigli MCID od početka uz ACQ <math>\geq</math> 0,5</i>	
Procenat Odnos šansi (95% CI)	75% u odnosu na 65% 1,69 (1,23; 2,33)
<i>Procenat dana bez primene leka za brzo ublažavanje simptoma</i>	
Terapijska razlika (95% CI)	8,1 (4,3; 11,8)
<i>Procenat dana bez simptoma</i>	
Terapijska razlika (95% CI)	2,7 (-1,0; 6,4)
* Niska doza leka Ateectura Breezhaler: 125/62,5 mikrograma jednom dnevno.	
** MF: mometazonfuroat, niska doza: 200 mikrograma jednom dnevno (sadržaj doze). Mometazonfuroat 62,5 mikrograma jednom dnevno u leku Ateectura Breezhaler je uporediv sa 200 mikrograma mometazonfuroata jednom dnevno (sadržaj doze).	
*** Najniži FEV <sub>1</sub> : srednja vrednost od dve vrednosti FEV <sub>1</sub> izmerenih u 23 sata i 15 min i 23 sata i 45 min nakon večernje doze.	

#### Pedijatrijska populacija

U ispitivanju PALLADIUM, koje je uključivalo 106 adolescenata (uzrasta od 12 do 17 godina), poboljšanja najnižeg FEV<sub>1</sub> u 26. nedelji su bila 0,173 litara (95% CI: -0,021; 0,368) za lek Ateectura Breezhaler 125 mikrograma/260 mikrograma primenjivan jednom dnevno u odnosu na mometazonfuroat u dozi od 800 mikrograma (tj. visoke doze) i 0,397 litara (95% CI: 0,195; 0,599) za lek Ateectura Breezhaler 125 mikrograma/127,5 mikrograma primenjivan jednom dnevno u odnosu na mometazonfuroat u dozi od 400 mikrograma primenjivan jednom dnevno (tj. srednje doze).

U ispitivanju QUARTZ, koje je uključivalo 63 adolescenta (uzrasta od 12 do 17 godina), srednja vrednost terapijske razlike, dobijena metodom najmanjih kvadrata, za najniži FEV<sub>1</sub> u 85. danu (12. nedelja) iznosila je 0,251 litara (95% CI: 0,130; 0,371).

Za podgrupe adolescenata, poboljšanja plućne funkcije, smanjenja simptoma i egzacerbacija su bila u skladu sa ukupnom populacijom.

Evropska agencija za lekove odložila je obavezu podnošenje rezultata ispitivanja sa indakaterol/mometazonfuroatom u jednoj ili više podgrupa pedijatrijske populacije sa astmom (videti odeljak 4.2 za informacije o upotrebi u pedijatrijskoj populaciji).

## **5.2. Farmakokinetički podaci**

### Resorpcija

Nakon inhalacije leka Atecura Breezhaler, medijana vremena do postizanja najviših koncentracija u plazmi je bila približno 15 minuta za indakaterol, odnosno 1 sat za mometazonfuroat.

Na osnovu podataka o *in vitro* rezultatima, očekuje se da će doza isporučena u pluća svake od pojedinačnih aktivnih supstanci biti slična za kombinaciju indakaterol/mometazonfuroat i za monoterapijske lekove. Izloženost indakaterolu i mometazonfuroatu u plazmi u stanju ravnoteže nakon inhalacije kombinacije je bila slična sistemskoj izloženosti nakon inhalacije indakaterol-maleata ili mometazonfuroata kao monoterapijskih lekova.

Nakon inhalacije kombinacije, procenjeno je da je apsolutna bioraspoloživost oko 45% za indakaterol i manje od 10% za mometazonfuroat.

### Indakaterol

Koncentracije indakaterola su se povećavale uz ponovljenu primenu jednom dnevno. Stanje ravnoteže je bilo postignuto unutar 12 do 14 dana. Srednja vrednost odnosa kumulacije indakaterola, tj. vrednost PIK tokom 24-satnog intervala doziranja 14. dana u poređenju sa 1. danom, bila je u rasponu od 2,9 do 3,8 za doze između 60 mikrograma i 480 mikrograma (isporučena doza) inhalirane jednom dnevno. Sistemska izloženost je zbirni rezultat plućne i gastrointestinalne resorpcije; oko 75% sistemske izloženosti potiče od plućne resorpcije i oko 25% potiče od gastrointestinalne resorpcije.

### Mometazonfuroat

Koncentracije mometazonfuroata su se povećavale uz ponovljenu primenu jednom dnevno pomoću Breezhaler inhalatora. Stanje ravnoteže je bilo postignuto nakon 12 dana. Srednja vrednost odnosa kumulacije mometazonfuroata, tj. vrednost PIK tokom 24-satnog intervala doziranja 14. dana u poređenju sa 1. danom, bila je u rasponu od 1,61 do 1,71 za doze između 62,5 mikrograma i 260 mikrograma u okviru indakaterol/mometazonfuroat kombinacije inhalirane jednom dnevno.

Nakon oralne primene mometazonfuroata, procenjeno je da je apsolutna oralna sistemska bioraspoloživost mometazonfuroata veoma niska (<2%).

### Distribucija

#### Indakaterol

Nakon intravenske infuzije volumen distribucije (V<sub>z</sub>) indakaterola je bio 2361 do 2557 litara, ukazujući na ekstenzivnu distribuciju. *In vitro* vezivanje za humane proteine seruma odnosno plazme je bilo 94,1% do 95,3% odnosno 95,1% do 96,2%.

#### Mometazonfuroat

Nakon intravenske primene u bolusu, volumen distribucije iznosi 332 litra. *In vitro* vezanje za proteine za mometazonfuroat je visoko, 98% do 99% u rasponu koncentracije od 5 do 500 nanograma/mL.

## Biotransformacija

### Indakaterol

Nakon oralne primene radioobeleženog indakaterola u studiji ADME (engl. *absorption, distribution, metabolism, excretion*) kod ljudi, glavna komponenta u serumu bio je neizmenjeni indakaterol, što je predstavljalo oko jednu trećinu ukupne vrednosti PIK tokom 24 sata povezane sa lekom. Hidroksilirani derivat bio je najvažniji metabolit u serumu. Sledeći važni metaboliti bili su fenolni O-glukuronidi indakaterola i hidroksilirani indakaterol. Dijastereomer hidroksilovanog derivata, N-glukuronid indakaterola i C- i N-dealkilovani produkti bili su naredni identifikovani metaboliti.

*In vitro* istraživanja su ukazala da je UGT1A1 bila jedina UGT izoforma koja metaboliše indakaterol do fenolnog O-glukuronida. Oksidativni metaboliti su nađeni u inkubaciji sa rekombinantnim CYP1A1, CYP2D6 i CYP3A4. Zaključeno je da je CYP3A4 predominantni izoenzim odgovoran za hidroksilaciju indakaterola. *In vitro* istraživanja su dalje ukazala da je indakaterol supstrat sa niskim afinitetom za efluksnu P-gp pumpu.

*In vitro*, UGT1A1 izoforma ima veliki doprinos u metaboličkom klirensu indakaterola. Međutim, kako je uočeno u kliničkom ispitivanju kod populacija sa različitim UGT1A1 genotipovima, UGT1A1 genotip nema značajnog uticaja na sistemsku izloženost indakaterolu.

### Mometazonfuroat

Deo inhalirane doze mometazonfuroata koja se proguta i resorbuje u gastrointestinalnom traktu podleže obimnom metabolizmu na više metabolita. Nema glavnih metabolita koji se mogu detektovati u plazmi. U mikrozomima humane jetre mometazonfuroat se metaboliše putem CYP3A4.

## Eliminacija

### Indakaterol

U kliničkim ispitivanjima u kojima se sakupljao urin, količina indakaterola izlučena urinom u neizmenjenom obliku je bila generalno manja od 2% doze. Bubrežni klirens indakaterola bio je, u proseku, između 0,46 i 1,2 litara/sat. U poređenju sa serumskim klirensom indakaterola od 18,8 do 23,3 litara/sat, očigledno je da bubrežni klirens ima manju ulogu (oko 2 do 6% sistemskog klirensa) u eliminaciji sistemski raspoloživog indakaterola.

U studiji ADME kod ljudi u kojoj je indakaterol primenjivan oralno, izlučivanje putem fecesa je bilo dominantnije u odnosu na izlučivanje putem urina. Indakaterol se izlučivao u fecesu ljudi primarno u neizmenjenom obliku (54% doze) i, u manjem obimu, u obliku hidroksiliranih metabolita indakaterola (23% doze). Balans mase je bio potpun sa  $\geq 90\%$  doze prikupljene u izlučevinama.

Koncentracije indakaterola u serumu smanjivale su se u nekoliko faza, sa prosečnim terminalnim poluvremenom eliminacije u rasponu od 45,5 do 126 sati. Efektivno poluvreme eliminacije, izračunato iz kumulacije indakaterola nakon ponovljenih doza, bilo je u rasponu od 40 do 52 sata, što je u skladu sa zapaženim vremenom do postizanja stanja ravnoteže od približno 12 do 14 dana.

### Mometazonfuroat

Nakon intravenske primene u bolusu, mometazonfuroat ima terminalno poluvreme eliminacije ( $t_{1/2}$ ) od približno 4,5 sati. Radioobeležena, oralno inhalirana doza uglavnom se izlučuje u feces (74%) i u manjoj meri u urin (8%).

## Interakcije

Istovremena primena oralno inhaliranog indakaterola i mometazonfuroata u stanju ravnoteže nije uticala na farmakokinetiku niti jedne od aktivnih supstanci.

### Linearnost/nelinearnost

Sistemska izloženost mometazonfuroatu se povećala proporcionalno dozi nakon pojedinačne i višestrukih doza leka Aectura Breezhaler 125 mikrograma/62,5 mikrograma i 125 mikrograma/260 mikrograma kod zdravih ispitanika. Manje od proporcionalnog povećanja sistemske izloženosti u stanju ravnoteže je zabeleženo kod pacijenata sa astmom iznad raspona doza od 125 mikrograma/62,5 mikrograma do 125 mikrograma/260 mikrograma. Nisu sprovedene procene proporcionalnosti doze za indakaterol jer je samo jedna doza korišćena u svim jačinama leka.

### Pedijatrijska populacija

Lek Aectura Breezhaler se može primeniti kod adolescenata (uzrasta 12 i više godina) sa istim doziranjem kao i kod odraslih.

### Posebne populacije

Populaciona farmakokinetička analiza pacijenata sa astmom nakon inhalacije indakaterol/mometazonfuroata ukazala je da starost, pol, telesna masa, pušački status, početna procenjena brzina glomerularne filtracije (engl. *estimated glomerular filtration rate*, eGFR) i početni FEV<sub>1</sub> nemaju značajan efekat na sistemska izloženost indakaterolu i mometazonfuroatu.

#### Pacijenti sa oštećenjem funkcije bubrega

Zbog veoma malog doprinosa urinarnog puta u ukupnoj eliminaciji indakaterola i mometazonfuroata iz tela, efekti oštećenja funkcije bubrega na njihovu sistemska izloženost nisu ispitivani (videti odeljak 4.2).

#### Pacijenti sa oštećenjem funkcije jetre

Efekat indakaterol/mometazonfuroata nije procenjen kod ispitanika sa oštećenjem funkcije jetre. Ipak, sprovedena su ispitivanja sa pojedinačnim aktivnim supstancama u monoterapiji (videti odeljak 4.2).

#### *Indakaterol*

Kod pacijenata sa blagim do umerenim oštećenjem funkcije jetre nije bilo značajnih promena u vrednostima C<sub>max</sub> ili PIK indakaterola, niti je bilo razlika u vezivanju za proteine između ispitanika sa blagim i umerenim oštećenjem funkcije jetre i zdravih ispitanika u kontrolnoj grupi. Nema dostupnih podataka za ispitanike sa teškim oštećenjem funkcije jetre.

#### *Mometazonfuroat*

Ispitivanje u kome je procenjivana primena pojedinačne inhalacione doze od 400 mikrograma mometazonfuroata pomoću inhalatora za suvi prašak kod ispitanika sa blagim (n=4), umerenim (n=4) i teškim (n=4) oštećenjem funkcije jetre je dovelo do toga da su samo 1 ili 2 ispitanika u svakoj grupi imala merljive najviše koncentracije mometazonfuroata u plazmi (u rasponu od 50 do 105 pikograma/mL). Izgleda da se uočene najviše koncentracije u plazmi povećavaju sa težinom oštećenja funkcije jetre; međutim, bilo je samo nekoliko merljivih nivoa (donja granica kvantifikacije testa bila je 50 pikograma/mL).

#### Druge posebne populacije

Nije bilo većih razlika u ukupnoj sistemskoj izloženosti (PIK) za obe aktivne supstance između ispitanika japanskog porekla i belaca. Dostupni farmakokinetički podaci za druge etničke ili rasne grupe su nedovoljni.

### **5.3. Pretklinički podaci o bezbednosti leka**

Prekliničke procene pojedinačne monoterapije i kombinovanog leka su prikazane u nastavku.

### Kombinacija indakaterola i mometazonfuroata

Nalazi tokom 13-nedeljnog ispitivanja toksičnosti inhalacije su pretežno mogli da se pripisuju komponenti mometazonfuroat i to su tipični farmakološki efekti glukokortikoida. Povećane srčane frekvence povezane sa indakaterolom su bile uočene kod pasa nakon primene indakaterol/mometazonfuroata ili samo indakaterola.

### Indakaterol

Kod pasa, efekti na kardiovaskularni sistem, koji se mogu pripisati beta<sub>2</sub>-agonističkom dejstvu indakaterola, uključuju tahikardiju, aritmije i lezije miokarda. Kod glodara je zapažena blaga iritacija nosne šupljine i larinksa.

Ispitivanja genotoksičnosti nisu pokazala mutageni niti klastogeni potencijal.

Karcinogenost je bila procenjena u dvogodišnjem ispitivanju kod pacova i šestomesečnom ispitivanju kod transgenih miševa. Povećane učestalosti benignog lejomiona jajnika i fokalne hiperplazije glatkog mišića jajnika kod pacova bile su u skladu sa sličnim nalazima prijavljivanim za druge beta<sub>2</sub>-adrenergičke agoniste. Nije bilo dokaza o karcinogenosti kod miševa.

Svi ovi nalazi javili su se pri izloženostima koje dovoljno premašuju one koje se očekuju kod ljudi.

Nakon supkutane primene u ispitivanju na kunićima, neželjeni efekti indakaterola u pogledu trudnoće i embrionalno/fetalnog razvoja mogli su da budu pokazani samo pri dozama koje su više od 500 puta veće od onih postignutih nakon dnevne inhalacije 150 mikrograma kod ljudi (na osnovu PIK<sub>0-24 h</sub>).

Iako indakaterol nije uticao na opštu reproduktivnu sposobnost u ispitivanjima plodnosti kod pacova, zapažen je pad broja skotnih F<sub>1</sub> potomaka u peri- i postrazvojnem ispitivanju kod pacova pri izloženosti koja je 14 puta veća od one kod ljudi koji su na terapiji indakaterolom. Indakaterol nije bio embriotoksičan ili teratogen kod pacova ili kunića.

### Mometazonfuroat

Svi zapaženi efekti su tipični za glukokortikoidnu grupu lekova i povezani su sa prekomernim farmakološkim efektima glukokortikoida. Mometazonfuroat nije pokazao genotoksičnu aktivnost u standardnoj seriji *in vitro* i *in vivo* testova.

U ispitivanjima karcinogenosti kod miševa i pacova, inhalirani mometazonfuroat nije pokazao statistički značajno povećanje učestalosti tumora.

Kao i drugi glukokortikoidi, mometazonfuroat je teratogen kod glodara i kunića. Uočeni efekti su bili umbilikalna hernija kod pacova, rascep nepca kod miševa i ageneza žučne kese, umbilikalna hernija i savijene prednje šape kod kunića. Takođe je bilo i smanjenja u povećanju telesne mase majke, efekata na rast ploda (manja telesna masa ploda i/ili odložena osifikacija) kod pacova, kunića i miševa i smanjenog preživljavanja potomaka kod miševa. U ispitivanjima reproduktivne funkcije, supkutani mometazonfuroat u dozi od 15 mikrograma/kg je produžio gestaciju i dolazilo je do teških porođaja, uz smanjenje preživljavanja i telesne mase potomaka.



## **6. FARMACEUTSKI PODACI**

### **6.1. Lista pomoćnih supstanci**

Sadržaj kapsule:

laktoza, monohidrat.

Omotač kapsule:

želatin;  
mastilo za štampu.

### **6.2. Inkompatibilnost**

Nije primenljivo.

### **6.3. Rok upotrebe**

30 meseci.

### **6.4. Posebne mere opreza pri čuvanju**

Čuvati u originalnom pakovanju radi zaštite od svetlosti i vlage.  
Ovaj lek ne zahteva posebne temperaturne uslove čuvanja.

### **6.5. Priroda i sadržaj pakovanja**

Telo i poklopac inhalatora su od akrilonitril-butadien stirena, tasteri za pritiskanje su od metilmetakrilata akrilonitril-butadien stirena. Igle i opruge su od nerđajućeg čelika.

Unutrašnje pakovanje je PA/Al/PVC – aluminijumski perforirani blister deljiv na pojedinačne doze, koji sadrži 30 x 1 tvrdih kapsula.

Spoljašnje pakovanje je složiva kartonska kutija u kojoj se nalaze 30 x 1 tvrdih kapsula, jedan inhalator i Uputstvo za lek.

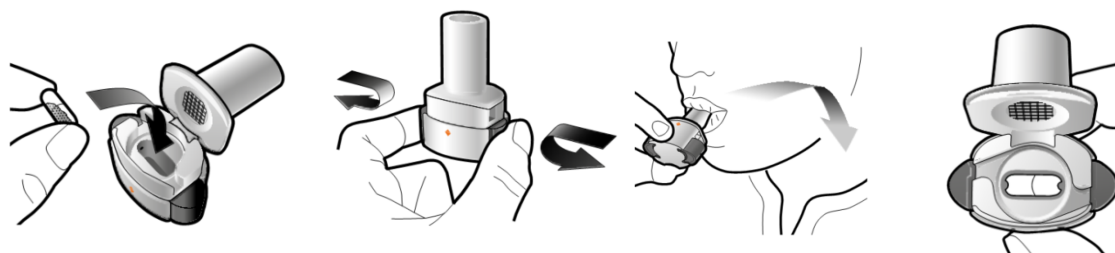
### **6.6. Posebne mere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primene leka (i druga uputstva za rukovanje lekom)**

Treba koristiti inhalator koji se dobije sa svakim novim receptom. Bacite inhalator iz pakovanja nakon što primenite sve kapsule iz pakovanja.

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

## Uputstvo za rukovanje i primenu

Molimo Vas da pročitate celokupno **Uputstvo za primenu** pre korišćenja leka Aectura Breezhaler.



Ubacite

Probušite i otpustite

Duboko udahnite

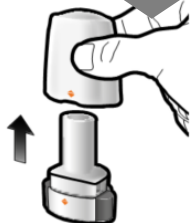
Proverite da li je kapsula prazna

1

2

3

Provera



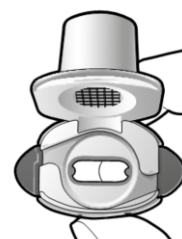
Korak 1a:  
**Skinite poklopac**



Korak 2a:  
**Probušite kapsulu jedanput**  
Držite inhalator uspravno.  
Probušite kapsulu čvrstim pritiskom na tastere za pritiskanje sa obe strane istovremeno.



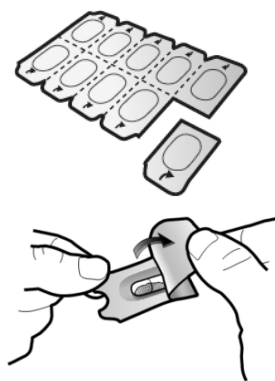
Korak 3a:  
**Potpuno izdahnite**  
Nemojte duvati u inhalator.



**Proverite da li je kapsula prazna**  
Otvorite inhalator da vidite da li je ostalo praška u kapsuli.



Korak 1b:  
**Otvorite inhalator**



Korak 1c:  
**Izvadite kapsulu**  
Odvojite deo blistera sa jednom kapsulom od blistera.  
Skinite zaštitni sloj sa tog dela blistera i izvadite kapsulu.  
Ne gurajte kapsulu kroz foliju.  
Ne gutajte kapsulu.

Treba da čujete zvuk kada se probuši kapsula.  
Probušite kapsulu samo jednom.



Korak 2b:  
**Otpustite tastere za pritiskanje**



Korak 3b:  
**Udahnite lek duboko**  
Držite inhalator kako je prikazano na slici.  
Stavite nastavak u usta i usnama ga čvrsto obuhvatite.  
Nemojte pritiskati tastere za pritiskanje.

Udahnite brzo i što dublje možete.  
Dok inhalirate, čućete zvuk zujanja.  
Možda ćete osetiti ukus leka tokom inhalacije.



Korak 3c:  
**Zadržite dah**  
Zadržite dah do 5 sekundi.

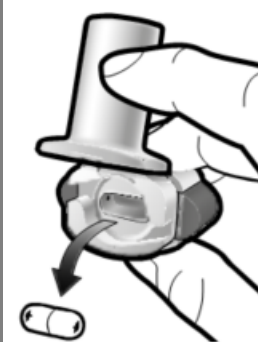
Korak 3d :  
**Ispiranje usta**  
Ispirite usta vodom nakon svake doze i ispljunite je.

Ako je ostalo praška u kapsuli:

- Zatvorite inhalator.
- Ponovite korake od 3a do 3d.



**ostalo je praška    prazna**



**Uklonite praznu kapsulu**  
Praznu kapsulu odložite u kućni otpad.

Zatvorite inhalator i stavite poklopac.



Korak 1d:

**Ubacite kapsulu**

Nikada nemojte stavljati kapsulu direktno u nastavak za usta.



Korak 1e:

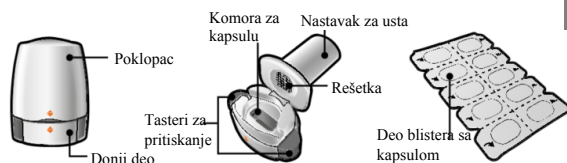
**Zatvorite inhalator**

**Važne informacije**

- Kapsule leka Aectura Breezhaler se moraju uvek čuvati u blisteru i izvaditi jedino neposredno pre primene.
- Ne gurajte kapsulu kroz foliju da biste je izvadili iz blistera.
- Ne gutajte kapsulu.
- Nemojte da koristite kapsule leka Aectura Breezhaler ni sa jednim drugim inhalatorom.
- Nemojte da koristite Aectura Breezhaler inhalator za uzimanje kapsula bilo kog drugog leka.
- Nikada nemojte stavljati kapsulu u usta ili u nastavak za usta inhalatora.
- Nemojte pritiskati tastere za pritiskanje više od jedanput.
- Nemojte duvati u nastavak za usta.
- Nemojte pritiskati tastere za pritiskanje dok inhalirate kroz nastavak za usta.
- Nemojte dirati kapsule vlažnim rukama.
- Nikada ne perite svoj inhalator vodom.

Vaše pakovanje leka Aectura Breezhaler sadrži:

- jedan Aectura Breezhaler inhalator
- 3 blistera, koji sadrže po 10 kapsula leka Aectura Breezhaler koje se koriste sa inhalatorom



Inhalator

Donji deo inhalatora

Blister

### Često postavljana pitanja

#### Zašto inhalator nije pravio zvuk dok sam inhalirao/la?

Kapsula se možda zaglavila u svojoj komori. Ako se to dogodi, oprezno oslobodite kapsulu laganim tapkanjem po donjem delu inhalatora. Ponovo inhalirajte lek ponavljajući korake od 3a do 3d.

#### Šta treba da radim ako u kapsuli ostane praška?

Niste primili dovoljno Vašeg leka. Zatvorite inhalator i ponovite korake od 3a do 3d.

#### Posle inhaliranja sam kašljao/la – da li je to važno?

Ovo se može dogoditi. Dokle god je kapsula prazna, primili ste dovoljno svog leka.

#### Osetio/la sam male delove kapsule na svom jeziku - da li je to važno?

Ovo se može dogoditi. To nije štetno. Mogućnost da se kapsula slomi u male delove će biti povećana ako je kapsula probušena više od jedanput.

### Čišćenje inhalatora

Obrišite nastavak za usta iznutra i spolja čistom, suvom tkaninom koja ne ostavlja dlačice kako biste uklonili ostatke praška. Održavajte inhalator suvim. Nikada ne perite svoj inhalator vodom.

### Bacanje inhalatora nakon primene

Svaki inhalator treba baciti nakon što su sve kapsule iskorišćene. Pitajte svog farmaceuta kako da odložite lekove i inhalatore koji Vam više nisu potrebni.

## 7. NOSILAC DOZVOLE

PREDSTAVNIŠTVO NOVARTIS PHARMA SERVICES INC. BEOGRAD (NOVI BEOGRAD)  
Omladinskih Brigada 90 A, Beograd-Novu Beograd

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

Aectura Breezhaler, 125 mikrograma/127,5 mikrograma, prašak za inhalaciju, tvrde kapsule:  
515-01-03416-20-002

Aectura Breezhaler, 125 mikrograma/260 mikrograma, prašak za inhalaciju, tvrde kapsule:  
515-01-03417-20-002

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

22.09.2021.

## **10. DATUM REVIZIJE TEKSTA**

Septembar, 2021.