

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Salflumix Easyhaler 50 mikrogramů/250 mikrogramů/dávka prášek k inhalaci
Salflumix Easyhaler 50 mikrogramů/500 mikrogramů/dávka prášek k inhalaci

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Salflumix Easyhaler 50 mikrogramů/250 mikrogramů/dávka: jedna podaná dávka (dávka, která vychází z náustku) obsahuje salmeteroli xinafoas, odpovídající salmeterolum 48 mikrogramů a fluticasoni propionas 238 mikrogramů.

To odpovídá odměřené dávce salmeteroli xinafoas, odpovídající salmeterolum 50 mikrogramů a fluticasoni propionas 250 mikrogramů.

Salflumix Easyhaler 50 mikrogramů/500 mikrogramů/dávka: jedna podaná dávka (dávka, která vychází z náustku) obsahuje salmeteroli xinafoas, odpovídající salmeterolum 48 mikrogramů a fluticasoni propionas 476 mikrogramů.

To odpovídá odměřené dávce salmeteroli xinafoas, odpovídající salmeterolum 50 mikrogramů a fluticasoni propionas 500 mikrogramů.

Pomocná látka se známým účinkem: 17 mg monohydrátu laktosy v 1 podané dávce.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Prášek k inhalaci v inhalátoru odměřujícím dávku (Easyhaler).
Bílý prášek.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1. Terapeutické indikace

Astma

Přípravek Salflumix Easyhaler je indikován k pravidelné léčbě astmatu u dospělých a dospívajících od 12 let tam, kde je vhodné použití kombinovaného přípravku (dlouhodobě působícího beta₂ agonisty a inhalačního kortikosteroidu):

- u pacientů neadekvátně kontrolovaných inhalačními kortikosteroidy a v případě potřeby inhalačním, krátkodobě působícím beta₂ agonistou.

nebo

- u pacientů již adekvátně kontrolovaných inhalačním kortikosteroidem a dlouhodobě působícím beta₂ agonistou.

Chronická obstrukční plicní nemoc (CHOPN)

Salflumix Easyhaler je indikován k symptomatické léčbě pacientů s CHOPN s prebronchodilatační hodnotou FEV₁ < 60% predikované hodnoty (pre-bronchodilator) a s anamnézou opakujících se exacerbací, kteří mají závažné projevy navzdory pravidelné bronchodilatační terapii.

4.2. Dávkování a způsob podání

Dávkování

Pacienti mají být poučeni, že k dosažení optimálního léčebného přínosu je nutné, aby přípravek Salflumix Easyhaler užívali každodenně, i když jsou asymptomaticí.

Pacienti mají být pravidelně kontrolováni lékařem, aby se aplikovaná síla přípravku Salflumix Easyhaler udržovala na optimální úrovni a měnila se jen na doporučení lékaře. **Dávku je třeba titrovat tak, aby byla aplikována nejnižší dávka, která ještě účinně udrží příznaky pod kontrolou.** K dávkování, kterého nelze dosáhnout přípravkem Salflumix Easyhaler (to je 50 mikrogramů salmeterolu a 100 mikrogramů flutikason-propionátu) jsou na trhu dostupné jiné přípravky s fixní kombinací těchto účinných látek.

Pokud k udržení příznaků pod kontrolou stačí nejnižší síla této kombinace podávaná dvakrát denně, mělo by se v dalším kroku přistoupit k vyzkoušení samotného inhalačního kortikosteroidu. Alternativně, pacienti potřebující dlouhodobě působící agonisty beta₂ adrenoreceptorů mohou být titrováni na dávku přípravku Salflumix Easyhaler podávanou jednou denně, pokud ošetřující lékař předpokládá, že by byla dostatečná pro udržení kontroly onemocnění. V případě dávkování jednou denně u pacientů s anamnézou nočních příznaků by měla být dávka podána večer a u pacientů s anamnézou příznaků vyskytujících se během dne by dávka měla být podána ráno.

Pacienti mají dostávat přípravek Salflumix Easyhaler v síle odpovídající obsahem flutikason-propionátu závažnosti jejich onemocnění. Pokud by pacient potřeboval dávky mimo doporučený dávkovací režim, mají být předepsány náležité dávky beta₂ agonisty a/nebo kortikosteroidu.

Doporučené dávkování:

Astma

Dospělí a dospívající od 12 let:

jedna inhalace 50 mikrogramů salmeterolu a 250 mikrogramů flutikason-propionátu dvakrát denně,

nebo

jedna inhalace 50 mikrogramů salmeterolu a 500 mikrogramů flutikason-propionátu dvakrát denně.

Krátkodobé pokusné podání salmeterolu/flutikason-propionátu může být považováno za úvodní udržovací léčbu u dospělých nebo dospívajících se středně těžkou formou perzistujícího bronchiálního astmatu (definováno jako pacienti s denními příznaky, denní potřebou aplikace úlevového léku a středně těžkým až těžkým omezením průchodnosti dýchacích cest), u kterých je rychlá léčba astmatu nutná. V těchto případech je doporučenou úvodní dávkou jedna inhalace 50 mikrogramů salmeterolu a 100 mikrogramů flutikason-propionátu podávaná dvakrát denně, síla, která je dostupná u jiných přípravků s fixní kombinací dávky těchto dvou účinných látek. Jakmile je dosaženo toho, že jsou příznaky astmatu pod kontrolou, léčba by měla být přezkoumána a mělo by se zvážit, zda by léčba neměla být následně omezena na inhalaci

samotného kortikosteroidu. Je důležité, aby tito pacienti, u nichž se léčba snižuje, byli pravidelně sledováni.

V případech, kdy chybí jedno nebo dvě kritéria závažnosti, nebyl ve srovnání s užíváním samotného inhalačního flutikason-propionátu v úvodní léčbě jednoznačný přínos pozorován. Obecně platí, že inhalační kortikosteroidy nadále představují léky první volby pro většinu pacientů. Salflumix Easyhaler není určen k úvodní léčbě mírné formy bronchiálního astmatu. Podávání salmeterolu/flutikason-propionátu v síle 50 mikrogramů/100 mikrogramů není vhodné u dospělých a dětí s těžkou formou bronchiálního astmatu. Doporučuje se, aby byla u pacientů s těžkou formou bronchiálního astmatu stanovena správná dávka inhalačního kortikosteroidu před použitím jakékoliv fixní kombinované léčby.

Pediatrická populace

Přípravek Salflumix Easyhaler nesmí být podáván dětem do 12 let.

Chronická obstrukční plicní nemoc

Dospělí:

Jedna inhalace 50 mikrogramů salmeterolu a 500 mikrogramů flutikason-propionátu dvakrát denně.

Zvláštní skupiny pacientů

U starších pacientů nebo u pacientů s renální dysfunkcí není třeba upravovat dávkování. Údaje o aplikaci přípravku pacientům s hepatální dysfunkcí nejsou k dispozici.

Způsob použití

Inhalační podání.

Pokyny ke správnému použití přípravku Salflumix Easyhaler:

Inhalátor funguje na základě průtoku vzduchu při nádechu, pacient vdechuje náustkem a léčivé látky jsou spolu se vzduchem dopraveny do dýchacích cest.

Upozornění: Je důležité poučit pacienta, aby

- si pečlivě prostudoval pokyny k použití uvedené v Příbalové informaci, kterou nalezne v krabíčce s přípravkem Salflumix Easyhaler.
- držel inhalátor ve svislé poloze, mezi ukazováčkem a palcem.
- před každou inhalací inhalátorem 3-5krát silně zatřepal nahoru a dolů.
- stisknul inhalátor před aplikací.
- se silně a zhluboka nadechl přes náustek a tak inhaloval optimální dávku přípravku do plic.
- zadržel po inhalaci dech alespoň na 5 sekund.
- nikdy nevydechoval do náustku, jelikož by se snížila podaná dávka. Pokud se tak stane, je třeba pacienta poučit, aby poklepal náustkem o desku stolu nebo otevřenou dlaň, tak bude prášek odstraněn a inhalace se může opakovat.
- nikdy nestiskl před nádechem inhalátor více než jednou. Pokud se tak stane, je třeba pacienta poučit, aby poklepal inhalátorem o desku stolu nebo otevřenou dlaň, tak bude prášek odstraněn a inhalace se může opakovat.
- po inhalaci vždy vrátil kryt na náustek inhalátoru (a zavřel ochranný obal, pokud ho používá), tak se zabrání nechtěnému stisknutí inhalátoru (které může způsobit předávkování nebo inhalaci nižší dávky přípravku).
- si po inhalaci udržovací dávky vypláchl ústa vodou a/nebo vyčistil zuby. Tak se minimalizuje riziko ezofaryngeální kandidózy způsobené zbytkem přípravku v ústech.
- nikdy nečistil inhalátor vodou, protože prášek je citlivý na vlhkost.
- vyměnil přípravek Salflumix Easyhaler až počítadlo dosáhne nuly, a to i přesto, že prášek je

v inhalátoru ještě přítomný.

4.3. Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivé látky nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1 (laktosa, která obsahuje malé množství mléčné bílkoviny).

4.4. Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Zhoršení onemocnění

Salflumix Easyhaler není určen k léčbě akutních symptomů astmatu; ty vyžadují použití inhalačního bronchodilatancia s rychlým a krátkodobým účinkem. Pacientům je třeba doporučit, aby tento inhalátor obsahující úlevový lék měli stále při sobě.

Podávání přípravku Salflumix Easyhaler by se nemělo zahajovat během exacerbací, ani při výrazně nebo rychle se zhoršujícím astmatu.

V průběhu léčby přípravkem Salflumix Easyhaler může dojít k výskytu závažných nežádoucích příhod nebo exacerbací souvisejících s astmatem. Pacienti by měli být požádáni, aby pokračovali v léčbě, ale vyhledali radu lékaře, pokud příznaky astmatu nejsou pod kontrolou nebo se zhorší po zahájení léčby přípravkem Salflumix Easyhaler.

Rostoucí potřeba aplikace úlevové léčby nutné k úpravě vzniklých příznaků (krátkodobě působícími agonisty beta₂ adrenoreceptorů) nebo snížené odpovědi na úlevovou léčbu svědčí o zhoršení kontroly onemocnění. Z tohoto důvodu by stav pacienta měl být pravidelně kontrolován lékařem.

Náhlé a progresivní zhoršení kontroly astmatu může ohrožovat život, a pacient má proto neodkladně absolvovat lékařské vyšetření. Je třeba zvážit zintenzivnění léčby kortikosteroidy.

Postupné snižování dávky Salflumix Easyhaler může být zváženo, jakmile jsou astmatické příznaky pod kontrolou. Je důležité, aby tito pacienti byli pravidelně sledováni po dobu snižování léčby. Měla by být použita nejnižší účinná dávka přípravku Salflumix Easyhaler (viz bod 4.2).

Léčba systémovými kortikosteroidy je typicky indikována u pacientů s CHOPN, u kterých dochází k exacerbaci choroby. Pokud při léčbě přípravkem Salflumix Easyhaler nedochází ke zlepšení příznaků, pacienti by měli být poučeni o tom, aby vyhledali lékaře.

Vzhledem k riziku exacerbace příznaků se léčba přípravkem Salflumix Easyhaler u pacientů s bronchiálním astmatem nemá náhle přerušit. Titrace k nižším dávkám by se měla provádět pod dohledem lékaře. U pacientů s CHOPN přerušování léčby může být též spojeno s dekompenzací symptomů a nemocný by měl být pod dohledem lékaře.

Salflumix Easyhaler, podobně jako ostatní inhalační přípravky obsahující kortikosteroidy, se má podávat se zvýšenou opatrností pacientům s aktivní nebo klidovou formou plicní tuberkulózy a plísňovou, virovou nebo jinou infekcí dýchacích cest. Je-li indikováno, je nutno ihned zahájit odpovídající léčbu.

Kardiovaskulární účinky

Vzácně může přípravek Salflumix Easyhaler ve vysokých terapeutických dávkách vyvolat srdeční arytmie, jako např. supraventrikulární tachykardie, extrasystoly, fibrilace síní a mírné přechodné snížení draslíku v séru. Salflumix Easyhaler se má proto podávat s opatrností pacientům se závažnou kardiovaskulární poruchou nebo abnormalitami srdečního rytmu a u pacientů s diabetem mellitus, tyreotoxikózou, nekorigovanou hypokalémií nebo pacientům s predispozicí k nízké hladině plazmatického draslíku.

Hyperglykémie

Velmi vzácně bylo hlášeno zvýšení krevní hladiny glukosy (viz bod 4.8) a tuto skutečnost musí vzít v potaz lékař předepisující tento lék pacientům s anamnézou diabetes mellitus.

Paradoxní bronchospasmus

Stejně jako při podávání jiných inhalačních přípravků může po inhalaci tohoto přípravku dojít k paradoxnímu bronchospasmu s bezprostředním zhoršením pískotů (hvízdavého dýchání) a dušností krátce po inhalaci. Paradoxní bronchospasmus reaguje na bronchodilatancia s rychlým nástupem účinku a měl by být léčen okamžitě. Podávání přípravku Salflumix Easyhaler musí být okamžitě ukončeno, stav pacienta znovu zhodnocen a podle potřeby musí být zahájena jiná terapie.

V důsledku léčby beta₂ agonisty byly pozorovány farmakologické nežádoucí účinky, jako jsou třes, palpitace a bolesti hlavy, avšak s tendencí k odeznívání a slabnutí při pravidelné terapii.

Systémové účinky kortikosteroidů

Při podávání každého inhalačního kortikosteroidu se mohou vyskytnout systémové účinky, zejména při vysokých dávkách podávaných dlouhodobě. Pravděpodobnost výskytu těchto účinků je mnohem menší než při podávání perorálních kortikosteroidů. K možným systémovým účinkům patří Cushingův syndrom, Cushingoidní rysy, suprese adrenální funkce, pokles minerální kostní denzity, katarakta a glaukom a výjimečně výskyt psychologických poruch nebo poruch chování, které zahrnují psychomotorickou hyperaktivitu, poruchy spánku, úzkost, deprese nebo agresivitu (zvláště u dětí), (viz bod "Pediatrická populace" níže, informace o systémovém účinku inhalačních kortikosteroidů u dětí a dospívajících). **Proto je důležité, aby pacienti byli pravidelně sledováni a dávka inhalačního kortikosteroidu byla snížena na nejnižší dávku, která ještě účinně udrží příznaky astmatu pod kontrolou.**

Dlouhodobá léčba pacientů vysokými dávkami inhalačních kortikosteroidů může způsobit útlum adrenálních funkcí a akutní adrenální krizi. Velmi vzácně byl popsán výskyt adrenální suprese a akutní adrenální krize při podávání flutikason-propionátu v dávkách mezi 500 a 1000 mikrogramů. Situace, které mohou vést ke spuštění akutní adrenální krize, zahrnují trauma, chirurgický zákrok, infekci nebo jakoukoliv náhlou redukci dávky. Tento stav se typicky projeví nespecifickými příznaky, které mohou zahrnovat nechutenství, bolest břicha, váhový úbytek, únavu, bolest hlavy, nevolnost, zvracení, hypotenzi, poruchy vědomí, hypoglykémii a křeče. V obdobích stresové zátěže nebo elektivních chirurgických výkonů se má zvažovat doplňkové krytí systémovým kortikosteroidem.

Přínosem terapie inhalačním flutikason-propionátem by měla být minimalizace potřeby perorálních kortikosteroidů, ovšem pacienti převádění z perorálních kortikosteroidů mohou být z hlediska narušené adrenální rezervy značně dlouhou dobu rizikováni. Pacienti mají být léčeni se zvláštní opatrností a pravidelně má být monitorována adrenokortikální funkce. Rizikovými mohou být také pacienti, kteří v minulosti absolvovali akutní terapii vysokými dávkami kortikosteroidů. Možnost této reziduální dysfunkce je nutné mít na paměti v každé akutní nebo elektivní situaci, která pravděpodobně je nebo bude situací stresovou. V těchto případech je třeba zvážit náležitou léčbu kortikosteroidy. Před elektivními výkony je možné konzultovat rozsah adrenální dysfunkce se specialistou.

Ritonavir může značně zvýšit koncentraci flutikason-propionátu v plazmě. Současnému podávání je proto třeba se vyhnout, pokud možný přínos pro pacienta nepřeváží riziko vzniku systémových nežádoucích účinků léčby kortikosteroidy. Při kombinaci flutikason-propionátu s jinými silnými inhibitory izoenzymu CYP3A je také zvýšené riziko vzniku systémových nežádoucích účinků (viz bod 4.5).

Poruchy zraku

U systémového i lokálního použití kortikosteroidů může být hlášena porucha zraku. Pokud se u pacienta objeví symptomy, jako je rozmazané vidění nebo jiné poruchy zraku, má být zváženo odeslání pacienta k očnímu lékaři za účelem vyšetření možných příčin, mezi které patří katarakta, glaukom nebo vzácná onemocnění, např. centrální serózní chorioretinopatie (CSCR), která byla hlášena po systémovém i

lokálním použitím kortikosteroidů.

Pneumonie u pacientů s CHOPN

U pacientů s CHOPN, kterým byly podávány inhalační kortikosteroidy, byl pozorován vyšší výskyt pneumonie, včetně pneumonie vyžadující hospitalizaci. Existují určité důkazy o tom, že zvýšené riziko pneumonie souvisí se zvyšováním dávky steroidu, avšak tuto závislost se nepodařilo definitivně prokázat ve všech studiích.

Neexistují jednoznačné klinické důkazy o rozdílech mezi léčivými přípravky ze skupiny inhalačních kortikosteroidů ohledně výše rizika pneumonie.

Lékaři mají sledovat možný vývoj pneumonie u pacientů s CHOPN, neboť klinické známky těchto infekcí se mohou překrývat se symptomy, které doprovázejí exacerbaci CHOPN.

Mezi rizikové faktory pro vznik pneumonie u pacientů s CHOPN patří současné kouření, vyšší věk, nízký index tělesné hmotnosti (BMI) a těžká CHOPN.

Interakce se silnými inhibitory CYP3A4

Současné užití systémově podávaného ketokonazolu významně zvyšuje systémovou expozici salmeterolu. To může vést ke zvýšení incidence systémových účinků (např. prodloužení QTc intervalu a palpací). Pokud prospěch z léčby salmeterolem nepřeváží možné zvýšení rizika jeho systémových nežádoucích účinků, je třeba se společně léčit s ketokonazolem nebo s dalšími silnými inhibitory CYP3A4 vyvarovat (viz bod 4.5).

Pediatriká populace

Děti a dospívající < 16 let užívající vysoké dávky flutikason-propionátu (\geq) mohou být zvláště ohroženi systémovými účinky. Systémové účinky se mohou vyskytnout zvláště při užívání dlouhodobě vysokých dávek. Možné systémové účinky zahrnují Cushingův syndrom, Cushingoidní rysy, adrenální supresi, akutní adrenální krizi a retardaci růstu u dětí a dospívajících a výjimečně výskyt psychologických poruch nebo poruch chování, které zahrnují psychomotorickou hyperaktivitu, poruchy spánku, úzkost, deprese nebo agresivitu. Je třeba doporučit dětské nebo dospívající pacienty pediatrovi specializujícímu se na léčbu respiračních onemocnění.

Doporučuje se, aby vzrůst dětí dlouhodobě léčených inhalačními kortikosteroidy byl pravidelně monitorován. **Dávka inhalačního kortikosteroidu by měla být snížena na nejnižší dávku, která ještě účinně udrží příznaky astmatu pod kontrolou.**

Pomocné látky

Salflumix Easyhaler obsahuje v jedné dávce až 17,1 miligramů laktózy. U osob s nesnášenlivostí laktózy toto množství běžně nezpůsobuje problémy. Laktosa obsahuje malé množství mléčné bílkoviny, která může vyvolat alergickou reakci.

4.5. Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Beta adrenergní blokátory mohou oslabit nebo antagonizovat účinek salmeterolu. Neměly by se proto podávat neselektivní ani selektivní beta blokátory, nejsou-li pro jejich použití závažné důvody. Potenciálně závažná hypokalémie může být důsledkem léčby beta₂ agonisty. Zvláštní opatrnost je zapotřebí u akutní závažné formy astmatu, jelikož účinek může být zesílen současnou léčbou deriváty xantinů, kortikosteroidy a diuretiky.

Souběžná aplikace jiných beta adrenergních léčiv může mít potenciálně aditivní efekt.

Flutikason-propionát

Za normálních okolností je po inhalačním podání dosaženo nízkých plazmatických koncentrací flutikason-propionátu, vzhledem k velmi silnému metabolismu látky během prvního průchodu játry (first pass metabolism) a vysoké systémové clearance zprostředkované cytochromem CYP3A4 ve střevě a játrech. Z toho důvodu jsou klinicky významné interakce s jinými léčivými zprostředkované flutikason-propionátem nepravděpodobné.

Ve studiích interakcí u zdravých jedinců užívajících intranasální flutikason-propionát s ritonavirem (velmi silný inhibitor cytochromu CYP3A4) v dávce 100 mg dvakrát denně došlo ke zvýšení plazmatické koncentrace flutikason-propionátu více než stonásobně, což vedlo ke značné redukci sérové koncentrace kortizolu. Informace o této interakci chybí pro inhalovaný flutikason-propionát, ale očekává se značné zvýšení plazmatických hladin flutikason-propionátu. Byly hlášeny případy vývoje Cushingova syndromu a adrenální suprese. Současnému podávání je třeba se vyhnout, pokud možný přínos pro pacienta nepřeváží riziko vzniku systémových nežádoucích účinků léčby kortikosteroidy.

V malé studii se zdravými dobrovolníky zvýšil poněkud méně silný inhibitor CYP3A, ketokonazol, expozici flutikason-propionátu po jediné inhalaci o 150%. To mělo v porovnání s flutikason-propionátem samotným za následek větší snížení plazmatického kortizolu. Předpokládá se také, že souběžná léčba jinými inhibitory CYP3A, včetně itraconazolu a přípravků obsahujících kobicistat, a středně silnými inhibitory CYP3A, např. erythromycinem, zvýší systémovou expozici flutikason-propionátu a riziko systémových nežádoucích účinků. Pokud přínos léčby nepřeváží možné riziko zvýšených systémových nežádoucích účinků kortikosteroidů, kombinace by neměla být podávána. U pacientů léčených touto kombinací musí být pečlivě sledovány systémové nežádoucí účinky kortikosteroidů.

Salmeterol

Silné inhibitory CYP3A4

Současné podávání ketokonazolu (400 mg perorálně 1x denně) a salmeterolu (50 mikrogramů inhalačně 2x denně) 15 zdravým subjektům po dobu 7 dnů vedlo k významnému zvýšení plazmatické expozice salmeterolu (1,4násobku C_{max} a 15násobku AUC). To může vést ke zvýšení incidence dalších systémových účinků léčby salmeterolem (např. prodloužení QTc intervalu a palpitacím) v porovnání s léčbou salmeterolem nebo ketokonazolem samotným (viz bod 4.4).

Nebyly pozorovány žádné klinicky významné účinky na krevní tlak, srdeční frekvenci, hladinu krevní glukózy a draslíku v krvi. Současné podávání s ketokonazolem nevedlo ke zvýšení eliminačního poločasu salmeterolu ani zvýšení kumulace salmeterolu při opakovaném dávkování.

Pokud prospěch z léčby salmeterolem nepřeváží možné zvýšení rizika jeho systémových nežádoucích účinků, je třeba se současného podávání s ketokonazolem vyvarovat. Je pravděpodobné, že riziko interakcí s dalšími silnými inhibitory CYP3A4 (např. itraconazolem, telithromycinem, ritonavirem) bude podobné.

Středně silné inhibitory CYP3A4

Současné podávání erythromycinu (500 mg perorálně 3x denně) a salmeterolu (50 mikrogramů inhalačně 2x denně) 15 zdravým subjektům po dobu 6 dnů vedlo k malému, statisticky nevýznamnému zvýšení expozice salmeterolu (1,4násobku C_{max} a 1,2násobku AUC). Současné podávání s erythromycinem nebylo spojeno s žádnými závažnými nežádoucími účinky.

4.6. Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Rozsáhlé množství dat získaných u těhotných žen (výsledky u více než 1000 těhotných) neukazují na malformační nebo fetoneonatalní poškození plodu související se salmeterolem a flutikason-propionátem.

Studie na zvířatech ukázaly na reprodukční toxicitu po podání beta₂ agonistů adrenoreceptorů a glukokortikosteroidů (viz bod 5.3).

Podávání přípravku Salflumix Easyhaler těhotným ženám se má zvažovat pouze tehdy, pokud očekávaný přínos pro matku je větší než možné riziko pro plod.

K terapii těhotných žen se má používat nejnižší účinná dávka flutikason-propionátu potřebná k udržení astmatu pod adekvátní kontrolou.

Kojení

Není známo, zda se salmeterol a flutikason-propionát / metabolity vylučují do mateřského mléka.

Studie ukázaly, že salmeterol a flutikason-propionát a jejich metabolity se vylučují do mléka potkaních samic.

Riziko pro kojené novorozence / kojence se nedá vyloučit. Je třeba zvážit ukončení kojení nebo ukončení podávání přípravku Salflumix Easyhaler kojícím ženám podle toho, zda očekávaný přínos pro matku je větší než možné riziko pro dítě.

Fertilita

Nejsou dostupná data pro člověka. Avšak studie na zvířatech ukazují, že salmeterol nebo flutikason-propionát neovlivňují fertilitu.

4.7. Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Salflumix Easyhaler nemá žádný nebo má zanedbatelný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

4.8. Nežádoucí účinky

Jelikož přípravek Salflumix Easyhaler obsahuje salmeterol a flutikason-propionát, lze očekávat typ a závažnost nežádoucích reakcí na každou z těchto dvou léčivých látek. Při jejich současném podání nepřibývají žádné další nežádoucí účinky.

V následujícím textu jsou nežádoucí účinky, které byly spojeny se salmeterolem / flutikason-propionátem, uvedené podle orgánových tříd a frekvence výskytu. Četnost je definována jako velmi častá ($\geq 1/10$), častá ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), méně častá ($\geq 1/1000$ až $< 1/100$), vzácná ($\geq 1/10,000$ až $< 1/1,000$) a velmi vzácná ($< 1/10000$) a neznámá (není možné odhadnout z dostupných dat). Četnost nežádoucích účinků byla odvozena z dat získaných v klinických studiích. Incidence u placebo nebyla vzata v úvahu.

Třídy orgánových systémů	Nežádoucí účinky	Frekvence výskytu
Infekce a infestace	Kandidóza (moučnivka) dutiny ústní a hrdla	časté
	Pneumonie (u pacientů s CHOPN)	časté ^{1,3,5}
	Bronchitida	časté ^{1,3}
	Ezofageální kandidóza	vzácné

Poruchy imunitního systému	Hypersenzitivní reakce s následujícími projevy: kožní hypersenzitivní reakce angioedém (hlavně faciální a orofaryngeální otok) respirační příznaky (dušnost) respirační příznaky (bronchospasmus) anafylaktické reakce včetně anafylaktického šoku	méně časté vzácné méně časté vzácné vzácné
Endokrinní poruchy	Cushingův syndrom, Cushingoidní rysy, adrenální suprese, retardace růstu u dětí a dospívajících, pokles minerální kostní denzity	vzácné ⁴
Poruchy metabolismu a výživy	Hypokalémie Hyperglykémie	časté ³ méně časté ⁴
Psychiatrické poruchy	Úzkost Poruchy spánku Změny chování, včetně psychomotorické hyperaktivity a podrážděnosti (převážně u dětí) Deprese, agresivita (převážně u dětí)	méně časté méně časté vzácné není známo

Poruchy nervového systému	Bolest hlavy Třes	velmi časté ¹ méně časté
Poruchy oka	Katarakta Glaukom Rozmazané vidění (viz také bod 4.4)	méně časté vzácné ⁴ není známo
Srdeční poruchy	Palpitace Tachykardie Srdeční arytmie (včetně supraventrikulární tachykardie a extrasystol) Fibrilace síní Angina pectoris	méně časté méně časté vzácné méně časté méně časté

Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	Zánět nosohltanu	velmi časté ^{2,3}
	Podráždění hrdla	časté
	Chrapot/dysfonie	časté
	Zánět vedlejších nosních dutin	časté ^{1,3}
	Paradoxní bronchospasmus	vzácné ⁴
Poruchy kůže a podkožní tkáň	Pohmožděniny	časté ^{1,3}
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáň	Svalové křeče	časté
	Traumatické zlomeniny	časté ^{1,3}
	Bolesti kloubů	časté
	Svalové bolesti	časté

1. Často se vyskytovalo s placebem
2. Velmi často se vyskytovalo s placebem
3. Hlášeno po 3 roky ve studii s CHOPN
4. Viz bod 4.4
5. Viz bod 5.1

Popis vybraných nežádoucích účinků

Byly hlášeny farmakologické nežádoucí účinky beta₂ agonistů, jako je třes, palpitace a bolest hlavy, avšak s tendencí k odeznívání a slábnutí při pravidelné terapii.

Stejně jako při podávání jiných inhalačních přípravků se může bezprostředně po inhalaci dávky vyskytnout paradoxní bronchospasmus se zhoršením hvízdavého dýchání (pískoty) a dušností. Paradoxní bronchospasmus reaguje na podání rychle působících inhalačních bronchodilatancí, které musí být ihned podány. Dále je nutné okamžitě ukončit léčbu přípravkem Salflumix Easyhaler, znovu zhodnotit stav pacienta a v případě potřeby zavést alternativní terapii.

Vzhledem k obsahu flutikason-propionátu se u některých pacientů může vyskytnout chrapot a kandidóza (moučnivka) dutiny ústní a hrdla a vzácně jícnu. Chrapot a výskyt kandidózy dutiny ústní a hrdla lze zmírnit výplachem dutiny ústní vodou nebo vyčištěním zubů po použití přípravku. Symptomatickou kandidózu dutiny ústní a hrdla lze léčit topickou antifungicidní farmakoterapií při pokračující léčbě přípravkem Salflumix Easyhaler.

Pediatrická populace

Možné systémové účinky zahrnují Cushingův syndrom, Cushingoidní rysy, supresi adrenální funkce a retardace růstu u dětí a dospívajících (viz bod 4.4). Děti mohou mít rovněž zkušenost s výskytem úzkostí, poruchou spánku a změnou chování, včetně zvýšené aktivity a podrážděnosti.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby

hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv
Šrobárova 48, 100 41 Praha 10
Webové stránky: www.sukl.cz/nahlasit-nazadouci-ucinek

4.9. Předávkování

Údaje z klinických studií o předávkování přípravku Salflumix Easyhaler nejsou k dispozici. Dále jsou uvedeny údaje o předávkování obou léčivých látek:

Objektivními a subjektivními příznaky předávkování salmeterolu jsou závrať, zvýšení systolického krevního tlaku, třes, bolest hlavy a tachykardie. Jestliže terapie přípravkem Salflumix Easyhaler byla zastavena z důvodu předávkování jeho beta agonistické složky, je třeba uvážit poskytnutí vhodné náhradní kortikosteroidní terapie. Může se vyskytnout i hypokalémie, proto se má monitorovat hladinu draslíku v krvi. Substituce draslíku se má zvážit.

Akutní: Inhalace vyšších než doporučených dávek flutikason-propionátu může vést k přechodnému útlumu funkce nadledvin. Urgentní zásah není nutný, protože - jak bylo prokázáno stanovením plazmatického kortizolu - funkce nadledvin se zotaví během několika dnů.

Chronické předávkování inhalačním flutikason-propionátem: Pacientům mají být monitorovány adrenální rezervy a může být nezbytná léčba systémovými kortikosteroidy. Po stabilizaci stavu má léčba pokračovat inhalačním kortikosteroidem v doporučené dávce, viz bod 4.4: riziko adrenální suprese.

V případech akutního a chronického předávkování flutikason-propionátu má terapie přípravkem Salflumix Easyhaler pokračovat v dávkách vhodných k udržení příznaků astmatu pod kontrolou.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1. Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Léčivé přípravky k terapii onemocnění spojených s obstrukcí dýchacích cest, adrenergika v kombinaci s kortikosteroidy nebo jinými léčivými přípravky vyjma anticholinergik,

ATC kód: R03AK06.

Mechanismus účinku a farmakodynamické vlastnosti

Přípravek Salflumix Easyhaler obsahuje salmeterol a flutikason-propionát, jež mají rozdílné mechanismy účinku. Příslušné mechanismy účinku obou přípravků jsou následující.

Salmeterol

Salmeterol je selektivní dlouhodobě (12 hodin) působící beta₂ agonista adrenoreceptorů s dlouhým postranním řetězcem, který se váže na zevní místo receptoru.

Salmeterol navozuje dlouhodobější bronchodilataci, trvající nejméně 12 hodin, než doporučené dávky konvenčních krátkodobě účinných beta₂ agonistů.

Flutikason-propionát

Flutikason-propionát podávaný inhalačně v doporučených dávkách má glukokortikoidní protizánětlivý účinek uvnitř plic, který vede k redukci příznaků a exacerbací astmatu bez nežádoucích účinků pozorovaných při systémovém podávání kortikosteroidů.

Klinická účinnost a bezpečnost

Klinické studie s astmatem

Dvanáctiměsíční studie (Dosažení optimální kontroly astmatu, GOAL) na 3416 dospělých a dospívajících astmatických pacientech srovnávala účinnost a bezpečnost kombinace salmeterol/flutikason-propionát (FP) oproti samostatnému inhalačnímu kortikosteroidu (flutikason-propionát), aby se zjistilo, zda jsou cíle léčby astmatu dosažitelné. Léčba byla stupňována každých 12 týdnů, dokud nebyla dosažena ****totální kontrola** nebo nebyla dosažena nejvyšší dávka zkoumaného přípravku. Ve studii GOAL bylo prokázáno, že více pacientů léčených přípravkem kombinací salmeterol/FP dosáhlo kontroly astmatu než pacientů léčených samotným kortikosteroidem. Obecně byl efekt léčby pozorován dříve u kombinace salmeterol/FP ve srovnání se samostatným inhalačním kortikosteroidem a při nižší dávce inhalačního kortikosteroidu (IKS).

Mnohem rychleji bylo dosaženo úrovně *dobré kontroly* astmatu s kombinací salmeterol/FP, než se samotným inhalačním kortikosteroidem. Doba trvání léčby k dosažení prvního individuálního týdne "dobré kontroly" astmatu u 50% léčených byla u kombinace salmeterol/FP 16 dnů ve srovnání s 37 dny u skupiny léčené samotným inhalačním kortikosteroidem. Ve skupině jedinců s astmatem, kteří ještě nebyli léčeni steroidy, byla doba trvání léčby nutná k dosažení prvního individuálního týdne "dobré kontroly" astmatu 16 dní u pacientů s kombinací salmeterol/FP a 23 dní u pacientů léčených samotným inhalačním kortikosteroidem.

Závěry studie ukázaly:

Procentuální dosažení *dobré kontroly (DK) a **totální kontroly (TK) u astmatických pacientů po dobu 12 měsíců				
Léčba před zahájením studie	Salmeterol/FP		FP	
	DK	TK	DK	TK
Bez IKS (samostatné SABA)	78 %	50 %	70 %	40 %
Nízké dávky IKS (\leq 500 mikrogramů BDP nebo ekvivalent/den)	75 %	44 %	60 %	28 %
Průměrná dávka IKS (> 500 až 1 000 mikrogramů BDP nebo ekvivalent/den)	62 %	29 %	47 %	16 %
Shrnutí výsledků ze 3 léčebných úrovní	71 %	41 %	59 %	28 %

* Dobře kontrolované astma: méně než nebo rovnající se 2 dnům se skóre příznaku větším než 1 (skóre příznaku 1 je definováno jako "příznaky po jednu krátkou dobu v průběhu dne"), SABA (krátkodobě působící beta₂ agonisté) použity u méně než nebo rovno 2 dnům a v méně než nebo rovno 4 případech na týden, náležité hodnoty ranní maximální výdechové rychlosti větší nebo rovnající se 80%, bez nočního probouzení, bez exacerbací a bez nežádoucích účinků vedoucích ke změně léčby.

** Totální kontrola astmatu: bez příznaků, bez krátkodobě působících beta₂ agonistů (SABA), více než nebo odpovídající 80% náležité hodnoty ranní maximální výdechové rychlosti, bez nočního probouzení, bez exacerbací a bez nežádoucích účinků vedoucích ke změně léčby.

Výsledky této studie ukazují, že kombinace salmeterol/FP 50/100 mikrogramů podávaný dvakrát denně může být zvažován v úvodní udržovací léčbě u pacientů se středně těžkou, perzistující formou astmatu, u kterých je rychlá kontrola astmatu považována za nezbytnou.

Ve dvojitě zaslepené, randomizované, klinické studii se souběžným uspořádáním skupin na 318 dospělých pacientech ≥ 18 let s perzistujícím astmatem byly hodnoceny bezpečnost a tolerance kombinace salmeterol/FP podávaného ve dvou inhalacích dvakrát denně po dobu dvou týdnů. Studie prokázala, že zdvojení inhalací všech sil kombinace salmeterol/FP podávaných až 14 dní mírně zvyšuje výskyt nežádoucích příhod způsobených beta agonisty (třes; 1 pacient [1%] versus 0, palpitace; 6 [3%] versus 1 [$< 1\%$], svalové křeče; 6 [3%] versus 1 [$< 1\%$]) a vyvolává podobný výskyt nežádoucích příhod spojených s podáváním inhalačních kortikosteroidů (např. moučnivka dutiny ústní; 6 [6%] versus 16 [8%], chraptot; 2 [2%] versus 4 [2%]) ve srovnání s pravidelným dávkováním dvakrát denně. S mírným zvýšením výskytu nežádoucích příhod způsobených beta agonisty má lékař počítat v případě, že zvažuje zdvojení dávky přípravku Salflumix Easyhaler u pacientů vyžadujících přídatnou krátkodobou (až 14 dnů trvající) léčbu inhalačními kortikosteroidy.

Klinické studie s CHOPN

TORCH (Towards a Revolution in COPD Health) byla 3 roky probíhající klinickou studií hodnotící účinek léčby kombinací salmeterol/FP 50/500 mikrogramů podávané dvakrát denně, 50 mikrogramů salmeterolu dvakrát denně, 500 mikrogramů flutikason-propionátu dvakrát denně nebo placebo na úmrtnost z jakékoliv příčiny u pacientů s CHOPN. Pacienti s CHOPN s úvodní (prebronchodilatační) $FEV_1 < 60\%$ náležitě hodnoty byli randomizováni k dvojitě zaslepené medikaci. V průběhu studie byla pacientům povolena obvyklá léčba CHOPN s výjimkou jiných inhalačních kortikosteroidů, bronchodilatancií s dlouhodobým účinkem a dlouhodobé podávání systémových kortikosteroidů. Přežití bylo určeno po 3 letech u všech pacientů bez ohledu na ukončení léčby zahrnuté do studie. Primárním výsledkem byla redukce úmrtnosti z jakékoliv příčiny po 3 letech u kombinace salmeterol/FP proti placebo.

	Placebo N = 1 524	Salmeterol 50 N = 1 521	Flutikason- propionát N = 1 534	Salmeterol/FP 50/500 N = 1 533
Úmrtnost z jakékoliv příčiny po 3 letech				
Počet úmrtí (%)	231 (15,2 %)	205 (13,5 %)	246 (16,0 %)	193 (12,6 %)
Poměr rizik proti placebo (CIs- confidence intervals) p-hodnota	Neuplatňuje se	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
Poměr rizik kombinace salmeterol/FP 50/500 proti složkám (CIs) p-hodnota	Neuplatňuje se	0,932 (0,77; 1,13) 0,481	0,774 (0,64; 0,93) 0,007	Neuplatňuje se

1. Nesignifikantní hodnota p-hodnota byla přizpůsobená pro dvě průběžné analýzy srovnání primární účinnosti z log-rank analýzy stratifikované podle kuřáctví.

Byl pozorován trend ke zlepšení přežití pacientů léčených kombinací salmeterol/FP ve srovnání s placebem po dobu 3 let, avšak nebylo dosaženo hladiny statistické významnosti $p \leq 0,05$.

Procento pacientů, kteří zemřeli během 3 let z důvodů vztahujících se k CHOPN, bylo 6,0% u placebo a

6,1% u salmeterolu, 6,9% flutikason-propionátu a 4,7% u kombinace salmeterol/FP.

Průměrný počet středních až těžkých exacerbací za rok byl významně snížen u kombinace salmeterol/FP v porovnání s léčbou se salmeterolem, flutikason-propionátem a placebem (průměrná hodnota ve skupině s kombinací salmeterol/FP byla 0,85 ve srovnání s 0,97 ve skupině salmeterolové, 0,93 ve skupině flutikason-propionátové a 1,13 ve skupině s placebem). Kombinace salmeterol/FP tak snížila výskyt středních až těžkých exacerbací o 25% (95% CI: 19% až 31%; $p < 0,001$) ve srovnání s placebem, o 12% ve srovnání se salmeterolem (95% CI: 5% až 19%, $p = 0,002$) a o 9% ve srovnání s flutikason-propionátem (95% CI: 1% až 16%, $p = 0,024$). Salmeterol a flutikason-propionát významně snížily výskyt exacerbací ve srovnání s placebem o 15% (95% CI: 7% až 22%; $p < 0,001$) a o 18% (95% CI: 11% až 24%; $p < 0,001$).

Kvalita života vztahující se k zdravotnímu stavu měřená podle standardizovaného specifického dotazníku SGRQ se zlepšila u všech aktivních léčebných postupů ve srovnání s placebem. Průměrné zlepšení za 3 roky bylo pro kombinaci salmeterol/FP ve srovnání s placebem -3,1 jednotek (95% CI: -4,1 až -2,1; $p < 0,001$), ve srovnání se salmeterolem -2,2 jednotek ($p < 0,001$) a ve srovnání s flutikason-propionátem -1,2 jednotek ($p = 0,017$). Pokles o 4 jednotky je považován za klinicky významný.

Odhadovaná tříletá pravděpodobnost výskytu pneumonie hlášené jako nežádoucí příhoda byla 12,3% u placeba, 13,3% u salmeterolu, 18,3% u flutikason-propionátu, 19,6% u kombinace salmeterol/FP (poměr rizik pro kombinaci salmeterol/FP versus placebo: 1,64; 95% CI: 1,33 až 2,01, $p < 0,001$). Nedošlo ke zvýšení úmrtí v souvislosti s pneumonií. Úmrtí během léčby, která byla posuzována jako primárně zapříčiněná pneumonií, byla v 7 případech u placeba, 9 u salmeterolu, 13 u flutikason-propionátu a 8 u kombinace salmeterol/FP. Nebyl významný rozdíl v pravděpodobnosti výskytu kostních zlomenin (5,1% u placeba, 5,1% u salmeterolu, 5,4% u flutikason-propionátu a 6,3% u kombinace salmeterol/FP; poměr rizik pro kombinaci salmeterol/FP versus placebo: 1,22; 95% CI: 0,87 až 1,72, $p = 0,248$).

Placebem kontrolované klinické studie trvající 6 až 12 měsíců ukázaly, že pravidelné podávání kombinace salmeterol/FP 50/500 mikrogramů zlepšilo plicní funkce a snížilo projevy zhoršující se dušnosti a snížilo nutnost dalšího podávání záchranné medikace.

Studie SCO40043 a SCO100250 byly randomizované, dvojitě zaslepené, opakované studie paralelních skupin porovnávající účinek kombinace salmeterol/FP 50/250 mikrogramů dvakrát denně (dávka, která není schválena pro léčbu CHOPN v EU) spolu se salmeterolem 50 mikrogramů dvakrát denně v ročním výskytu středně těžkých/těžkých exacerbací u subjektů s CHOPN s FEV_1 nižší než 50% předpovězené hodnoty a exacerbacemi v anamnéze. Středně těžké/těžké exacerbace byly definovány jako zhoršení příznaků, které vyžadovalo léčbu perorálními kortikosteroidy a/nebo antibiotiky nebo hospitalizaci pacienta.

Klinické studie měly 4týdenní run-in periodu, v průběhu které všechny subjekty dostávaly salmeterol/FP 50/250 ke standardizaci farmakoterapie CHOPN a stabilizaci onemocnění před randomizací do zaslepené studijní medikace na dobu 52 týdnů. Subjekty byly randomizovány v poměru 1:1 do skupiny užívající salmeterol/FP 50/250 (celkem ITT $n=776$) nebo salmeterol (celkem ITT $n=778$). Před run-in periodou ukončily subjekty předchozí medikaci CHOPN s výjimkou krátkodobě působících bronchodilatancií. Užívání dalších inhalačních dlouhodobě působících bronchodilatancií (β_2 agonistů a anticholinergik), kombinovaných přípravků s ipratropium / salbutamolem, perorálních β_2 agonistů a teofylinových přípravků nebylo v průběhu období studijní léčby dovoleno. Perorální kortikosteroidy a antibiotika byla povolena k akutní léčbě exacerbací CHOPN, se specifickými pokyny pro jejich použití. Subjekty užívaly v průběhu studií salbutamol podle potřeby.

Výsledky obou studií ukazují, že léčba kombinací salmeterol/FP 50/250 vedla k významně nižšímu ročnímu výskytu středně těžkých / těžkých exacerbací CHOPN v porovnání se skupinou se salmeterolem (SCO40043: 1,06 resp. 1,53 na subjekt a rok, poměr hlášení 0,70, 95% CI: 0,58 až 0,83, $p < 0,001$; SCO100250: 1,10 resp. 1,59 na subjekt a rok, poměr hlášení 0,70, 95% CI: 0,58 až 0,83, $p < 0,001$).

Výsledky sekundárních parametrů účinnosti [doba do objevení se první středně těžké / těžké exacerbace, roční výskyt exacerbací vyžadujících perorální kortikosteroidy a (AM) FEV₁ před první ranní dávkou] byly významně příznivější ve prospěch kombinace salmeterol/FP 50/250 mikrogramů dvakrát v porovnání se salmeterolem. Profily nežádoucích účinků byly podobné vyjma vyššího výskytu pneumonií a známých lokálních nežádoucích účinků (kandidózy a dysfonie) u skupiny s kombinací salmeterol/FP 50/250 mikrogramů dvakrát denně ve srovnání se salmeterolem. Nežádoucí účinky související s pneumonií byly zaznamenány u 55 (7%) subjektů ve skupině s kombinací salmeterol/FP 50/250 mikrogramů dvakrát denně a 25 (3%) subjektů ve skupině se salmeterolem. Zvýšení incidence zaznamenaných pneumonií s kombinací salmeterol/FP 50/250 mikrogramů dvakrát denně se zdálo podobného rozsahu jako incidence zaznamenaná při léčbě kombinací salmeterol/FP 50/500 mikrogramů dvakrát denně ve studii TORCH.

Astma

Salmeterol v multicentrické studii léčby astmatu (SMART)

Multicentrická studie léčby astmatu salmeterolem (SMART) byla studie prováděná v USA trvající 28 týdnů, která hodnotila bezpečnost salmeterolu, ve srovnání s placebem, přidaného k obvyklé terapii u dospělých a dospívajících jedinců. Ačkoli nebyly zjištěny žádné významné rozdíly v primárním ukazateli kombinovaného počtu úmrtí souvisejícího s respiračním onemocněním a život ohrožujících stavů souvisejících s respiračním onemocněním, studie ukázala významný nárůst úmrtí souvisejících s astmatem u pacientů užívajících salmeterol (13 úmrtí z 13 176 pacientů léčených salmeterolem proti 3 úmrtí z 13 179 pacientů léčených placebem). Studie nebyla navržena k posouzení dopadu souběžného užívání inhalačních kortikosteroidů a pouze 47 % jedinců hlásilo užívání IKS na počátku léčby.

Bezpečnost a účinnost kombinace salmeterol/FP ve srovnání s FP samotným v léčbě astmatu

Dvě multicentrické 26týdenní studie byly prováděny za účelem porovnání bezpečnosti a účinnosti salmeterol-FP se samotným FP, jedna studie u dospělých a dospívajících jedinců (studie AUSTRI), a druhá u dětských pacientů ve věku 4 – 11 let (studie VESTRI). V obou studiích měli zahrnutí pacienti středně těžké až těžké persistující astma s anamnézou hospitalizací souvisejících s astmatem nebo exacerbace astmatu v předchozím roce. Primárním cílem každé studie bylo zjistit, zda přidání LABA k IKS terapii (salmeterol-FP) bylo non-inferiorní proti samotnému IKS (FP), pokud jde o riziko závažných příhod souvisejících s astmatem (hospitalizace související s astmatem, endotracheální intubace a smrt). Sekundárním cílem s ohledem na účinnost bylo v těchto studiích zhodnotit, zda IKS/LABA (salmeterol-FP) je superiorní než samotná léčba IKS (FP), pokud jde o těžké exacerbace astmatu (definované jako zhoršení astmatu vyžadující použití systémových kortikosteroidů po dobu minimálně 3 dnů nebo hospitalizace nebo návštěva pohotovosti pacienty kvůli astmatu, které vyžaduje systémové kortikosteroidy).

Bylo randomizováno a léčeno celkem 11 679 jedinců ve studii AUSTRI a 6 208 jedinců ve studii VESTRI. Z hlediska primárního bezpečnostního ukazatele bylo dosaženo non-inferiority v obou studiích (viz tabulka níže).

Závažné příhody související s astmatem ve 26týdenních studiích AUSTRI a VESTRI

	AUSTRI		VESTRI	
	Salmeterol-FP (n = 5 834)	Samostatný FP (n = 5 845)	Salmeterol-FP (n = 3 107)	Samostatný FP (n = 3 101)
Kompozitní ukazatel hospitalizace související astmatem, endotracheální intubace nebo smrt)	34 (0,6 %)	33 (0,6 %)	27 (0,9 %)	21 (0,7 %)

Poměr rizik salmeterol-FP (95% CI)	1 029 (0,638 – 1,662) ^a		1 285 (0,726 – 2,272) ^b	
Smrt	0	0	0	0
Hospitalizace související astmatem	34	33	27	21
Endotracheální intubace	0	2	0	0

^a Pokud výsledný horní odhad 95% intervalu spolehlivosti byl pro relativní riziko méně než 2,0, byla prokázána non-inferiorita.

^b Pokud výsledný horní odhad 95% intervalu spolehlivosti byl pro relativní riziko méně než 2,675, byla prokázána non-inferiorita.

U sekundárního cíle účinnosti bylo zkrácení času do první exacerbace astmatu u salmeterol-FP oproti FP patrné v obou studiích, avšak pouze studie AUSTRI byla statisticky významnou:

	AUSTRI		VESTRI	
	Salmeterol-FP (n = 5 834)	Samostatný FP (n = 5 845)	Salmeterol-FP (n = 3 107)	Samostatný FP (n = 3 101)
Počet jedinců s exacerbací astmatu	480 (8 %)	597 (10 %)	265 (9 %)	309 (10 %)
Poměr rizik salmeterol-FP/FP (95% CI)	0,787 (0,698; 0,888)		0,859 (0,729; 1,012)	

Pediatrická populace

Přípravek Salflumix Easyhaler není doporučen pro děti do 12 let. Bezpečnost a účinnost přípravku Salflumix Easyhaler v této mladé populaci nebyly prokázány.

Léčivé přípravky obsahující flutikason-propionát užívané k léčbě astmatu v období těhotenství

Pozorovací retrospektivní epidemiologická kohortová studie využívající elektronické zdravotní záznamy z Velké Británie byla provedena za účelem zhodnocení rizika výskytu vrozených malformací (MCM) po expozici samotným inhalačním flutikason-propionátem (FP) a kombinací salmeterol-FP ve srovnání s inhalačními kortikosteroidy neobsahujícími flutikason-propionát v prvním trimestru těhotenství. Do této studie nebylo pro srovnání zahrnuto placebo.

Ve skupině 5 362 těhotných s bronchiálním astmatem vystavených inhalačním kortikosteroidům v prvním trimestru těhotenství byl u 131 těhotných diagnostikován výskyt vrozených malformací; z 1612 (30 %) těhotných vystavených FP nebo kombinaci salmeterol-FP byly diagnostikovány vrozené malformace u 42. Přizpůsobené odds ratio pro diagnostikované vrozené malformace po 1 roce bylo 1,1 (95% CI: 0,5-2,3) při expozici FP ve srovnání s expozicí non-FP inhalačním kortikosteroidům u žen se středně těžkou formou bronchiálního astmatu a 1,2 (95% CI: 0,7-2,0) u žen s prokázanou závažnou formou bronchiálního astmatu. U žen vystavených v prvním trimestru těhotenství samotnému FP nebyl prokázán žádný rozdíl rizika výskytu vrozených malformací ve srovnání s kombinací salmeterol-FP. Absolutní rizika vzniku vrozených malformací napříč stupni závažnosti bronchiálního astmatu byla v rozmezí 2,0 až 2,9 při expozici 100 těhotných žen FP, což je srovnatelné s výsledkem studie u 15 840 těhotných žen, které nebyly vystaveny léčbě používané u bronchiálního astmatu získané z General Practice Research Database (2,8 případů vrozených malformací na 100 těhotných).

5.2. Farmakokinetické vlastnosti

Pro účely farmakokinetiky lze obě složky hodnotit odděleně.

Salmeterol

Salmeterol působí místně v plicích, a proto jeho léčebné účinky nelze posuzovat podle plazmatických hladin. O farmakokinetice salmeterolu jsou k dispozici jen omezené údaje, neboť jeho stanovení v plazmě je technicky obtížné, jelikož plazmatické koncentrace dosahované po inhalačním podání terapeutických dávek jsou velmi nízké (přibližně 200 pikogramů/ml nebo méně).

Flutikason-propionát

Absolutní biologická dostupnost inhalačního flutikason-propionátu u zdravých jedinců kolísá v závislosti na typu použitého inhalačního prostředku zdravotnické techniky přibližně mezi 5 až 11% nominální dávky. U pacientů s bronchiálním astmatem nebo CHOPN byl při inhalaci flutikason-propionátu sledován nižší stupeň systémové expozice.

Absorpce flutikason-propionátu do systémové cirkulace probíhá hlavně v plicích, a to zpočátku rychle a potom pomaleji. Zbytek inhalační dávky může být spolknut, avšak jeho příspěvek k systémové expozici je minimální, protože perorální biologická dostupnost je z důvodu nízké rozpustnosti ve vodě a presystémové metabolizace menší než 1 %. Systémová expozice se zvyšuje lineárně se stoupající inhalační dávkou.

Dispozice flutikason-propionátu je charakterizována vysokou plazmatickou clearance (1150 ml/min), velkým distribučním objemem v ustáleném stavu (přibližně 300 l) a terminálním poločasem přibližně 8 hodin.

Vazba na plazmatické proteiny činí 91 %.

Flutikason-propionát je ze systémové cirkulace odstraňován velmi rychle. Hlavně cestou biotransformací na neúčinný metabolit kyselinu karboxylovou, a to prostřednictvím CYP3A4 (izoenzymu cytochromu P450). Další neidentifikované metabolity byly rovněž nalezeny ve stolici.

Renální clearance flutikason-propionátu je zanedbatelná. Méně než 5 % dávky je vylučováno močí, hlavně jako metabolity. Hlavní část dávky je vylučována stolicí formou metabolitů a nezměněného přípravku.

Pediatrická populace

Přípravek Salflumix Easyhaler není doporučen pro děti do 12 let. Bezpečnost a účinnost přípravku Salflumix Easyhaler v této mladé populaci nebyly prokázány.

5.3. Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Obavy vyplývající z experimentálních studií pro užití u lidí, které se týká odděleného podání salmeterolu a flutikason-propionátu zvířatům, se týkají zvýšeného farmakologického účinku.

V reprodukčních studiích na zvířatech bylo prokázáno, že glukokortikosteroidy vyvolávají malformace (rozštěp patra, malformace skeletu). Nezdá se však, že by tyto výsledky studií na zvířatech byly relevantní pro aplikaci doporučených dávek u člověka. U salmeterolu byla ve studiích na zvířatech prokázána embryofetální toxicita pouze při vysokých expozičních hladinách. Při současném podávání obou léčivých látek v dávkách, o nichž je známo, že vyvolávají abnormality indukované glukokortikoidy, byl u potkanů zjištěn zvýšený výskyt transponované umbilikální arterie a inkompletní osifikace okcipitální kosti. Ani salmeterol-xinafoát, ani flutikason-propionát nevykázaly žádný potenciál pro genetickou toxicitu.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1. Seznam pomocných látek

Monohydrát laktosy (obsahuje mléčné bílkoviny).

6.2. Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3. Doba použitelnosti

Originální balení: 2 roky.

Po prvním otevření plastového sáčku: 1 měsíc (síla 50/250), 2 měsíce (síla 50/500). Uchovávat při teplotě do 25 °C. Chránit před vlhkostí.

6.4. Zvláštní opatření pro uchovávání

Tento přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

Podmínky uchovávání tohoto přípravku po jeho prvním otevření jsou uvedeny v bodě 6.3.

6.5. Druh obalu a obsah balení

Vícedávkový práškový inhalátor se skládá ze 7 plastových dílů a pružiny z nerezové oceli. Materiál plastových částí inhalátoru: polybutylen-tereftalát, polyethylen s nízkou hustotou, polykarbonát, styren-butadien, polypropylen. Inhalátor je zabalen v plastovém sáčku s nebo bez ochranného obalu (polypropylen a termoplastický elastomer) a v papírové krabičce.

Obsah balení:

1, 2 nebo 3 inhalátory obsahující 60 dávek, s nebo bez ochranného obalu.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6. Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Žádné zvláštní požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Orion Corporation
Orionintie 1
FI-02200 Espoo
Finsko

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

Salflumix Easyhaler 50 mikrogramů/250 mikrogramů/dávka prášek k inhalaci: 14/150/17-C

Salflumix Easyhaler 50 mikrogramů/500 mikrogramů/dávka prášek k inhalaci: 14/151/17-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 11. 7. 2018

10. DATUM REVIZE TEXTU

15. 4. 2019