

## SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

### 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Veriflo 25 mikrogramů/125 mikrogramů/dávka suspenze k inhalaci v tlakovém obalu

### 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna odměřená dávka (z ventilu) obsahuje:

salmeterolum 25 mikrogramů (jako salmeteroli xinafoas) a fluticasoni propionas 125 mikrogramů. To odpovídá podané dávce (z dávkovače) salmeterolum 23 mikrogramů (jako salmeteroli xinafoas) a fluticasoni propionas 115 mikrogramů.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

### 3. LÉKOVÁ FORMA

Suspenze k inhalaci v tlakovém obalu.

Nádobka obsahuje bílou homogenní suspenzi.

Nádobky jsou umístěny v plastových dávkovačích, jejichž součástí jsou rozprašovací otvory a fialové protiprachové uzávěry.

### 4. KLINICKÉ ÚDAJE

#### 4.1 Terapeutické indikace

Přípravek Veriflo je indikován k pravidelné léčbě bronchiálního astmatu, hlavně tam, kde je vhodné podávání kombinovaného přípravku (dlouhodobě působícího agonistu  $\beta_2$  adrenoreceptorů a inhalačního kortikosteroidu).

K těmto pacientům patří:

- nemocní s nedostatečnou kontrolou astmatu v průběhu léčby inhalačními kortikosteroidy a krátkodobě působícími agonisty  $\beta_2$  adrenoreceptorů
- nebo
- nemocní s již adekvátně kontrolovaným astmatem při podávání inhalačních kortikosteroidů a dlouhodobě působících agonistů  $\beta_2$  adrenoreceptorů

#### 4.2 Dávkování a způsob podání

##### Dávkování

Způsob podání: inhalační podání.

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

Pacienti mají být pravidelně kontrolováni lékařem, aby se aplikovaná síla přípravku Veriflo 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. Pokud k udržení příznaků pod kontrolou stačí nejnižší síla tohoto kombinovaného přípravku podávaná dvakrát denně, mělo by se v dalším kroku přistoupit k vyzkoušení samotného inhalačního kortikosteroidu.** Alternativně, doporučuje-li to ošetřující lékař, pacientům potřebujícím dlouhodobě působící agonisty  $\beta_2$  adrenoreceptorů, může být přípravek Veriflo titrován na dávku podávanou jednou denně, která by odpovídajícím způsobem nemoc kontrolovala. 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 Veriflo v síle odpovídající obsahem flutikason-propionátu závažnosti jejich onemocnění. Poznámka: přípravek Veriflo 25 mikrogramů /50 mikrogramů není vhodný pro dospělé a děti trpící těžkou formou bronchiálního astmatu. Pokud by pacient potřeboval dávky mimo doporučený dávkovací režim, mají být předepsány náležité dávky  $\beta_2$  agonisty a/nebo kortikosteroidu.

#### Doporučené dávkování:

*Dospělí, dospívající a děti starší než 12 let:*

- Dvě inhalace 25 mikrogramů salmeterolu a 125 mikrogramů flutikason-propionátu dvakrát denně.

Krátkodobé pokusné podání přípravku Veriflo může být považováno za úvodní udržovací léčbu u dospělých nebo dospívajících se středně těžkým persistujícím bronchiálním astmatem (definováno jako pacienti s denními příznaky, denní potřebou aplikace úlevového léku a středně závažným až závažným omezením průchodnosti dýchacích cest), u kterých je rychlá léčba astmatu nutná. V těchto případech je doporučenou úvodní dávkou dvě inhalace 25 mikrogramů salmeterolu a 50 mikrogramů flutikason-propionátu podávané dvakrát denně. 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 tyto pacienti 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. Veriflo není určen k úvodní léčbě mírné formy bronchiálního astmatu. Podávání Veriflo 25 mikrogramů /50 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*

*Děti starší než 4 roky:*

- Dvě inhalace 25 mikrogramů salmeterolu a 50 mikrogramů flutikason-propionátu dvakrát denně.

Maximální povolenou dávkou flutikason-propionátu podávaného jako přípravek Veriflo dětem je dávka 100 mikrogramů dvakrát denně.

Příslušné údaje pro podávání přípravku Veriflo dětem mladším než 4 roky nejsou k dispozici.

Používání inhalačního nástavce AeroChamber Plus s léčivým přípravkem Veriflo se doporučuje u pacientů, kteří mají nebo by pravděpodobně mohli mít potíže při ovládání

spouštění a vdechování (např. u dětí do 12 let). Inhalační nástavec AeroChamber Plus by měl být používán pouze s léčivým přípravkem Veriflo. Jiné inhalační nástavce by s léčivým přípravkem Veriflo neměly být používány a pacienti by neměli přecházet z jednoho inhalačního nástavce na jiný.

Klinická studie prokázala, že pediatričtí pacienti používající inhalační nástavec dosáhnou stejné expozice jako dospělí, kteří nepoužívají inhalační nástavec a pediatričtí pacienti používající Flutikason/Salmeterol prášek k inhalaci (Diskus), což potvrzuje, že zdravotnické prostředky kompenzují špatnou inhalační techniku (viz bod 5.2).

Pacienti mají být poučeni o řádném použití a péči o jejich inhalátor a inhalační nástavec a mají kontrolovat jejich technickou stránku tak, aby bylo zajištěno dodání optimální inhalační dávky do plic.

**Pacienti mají používat doporučený inhalační nástavec AeroChamber Plus, protože přechod na jiný inhalační nástavec může mít za následek změny v dávce léčivého přípravku dodávaného do plic (viz bod 4.4).**

Po vložení nebo změně inhalačního nástavce by měla vždy následovat retitrace na nejnižší účinnou dávku.

#### Zvláštní skupiny pacientů

U pacientů ve vyšším a pokročilém věku a u pacientů s poruchou funkce ledvin není třeba upravovat dávkování.

Údaje o aplikaci přípravku Veriflo pacientům s poruchou funkce jater nejsou k dispozici.

#### Pokyny pro použití

Pacienti mají být řádně poučeni o správném zacházení s inhalátorem (viz příbalová informace pro pacienta).

V průběhu inhalací pacient musí sedět nebo stát. Inhalátor byl vyvinut pro použití ve vertikální pozici.

#### Testování inhaleru:

Před prvním použitím inhalátoru by měli pacienti otestovat, zda funguje. Pacienti by měli odstranit kryt náustku tak, že uchopí inhalátor mezi palec a ukazováček na spodní straně pod náustkem, mírně stlačí kryt náustku po jeho stranách a tahem ho odstraní. Aby se pacienti ujistili, že inhalátor funguje, dobře by ho měli protřepat, obrátit otvor náustku od sebe, stisknout nádobku a vystříknout dávku do vzduchu. Tento postup je třeba znovu zopakovat – inhalátor nejprve protřepat a uvolnit do vzduchu druhou dávku. Před použitím inhalátoru je třeba dvě dávky vystříknout do vzduchu.

Pokud inhalátor nebude používán po dobu delší než jeden týden, nebo pokud dojde k většímu ochlazení inhalátoru (pod 0 °C), je třeba odstranit kryt náustku, řádně inhalátor protřepat a dvě dávky vystříknout do vzduchu.

#### Použití inhalátoru:

1. Pacienti by měli odstranit kryt náustku jemným stlačením jeho stran.
2. Pacienti by si měli ověřit, zda je inhalátor z vnitřní i vnější strany, včetně náustku čistý bez uvolněných částí.
3. Pacienti by měli dobře inhalátor protřepat a znovu se ujistit, že nedošlo k uvolnění žádných částí, a že obsah inhalátoru se rovnoměrně promíchal.
4. Pacienti by měli držet inhalátor ve svislé poloze mezi palcem a ukazovákem, kdy palec je na spodní straně, pod náustkem.

5. Pacienti by měli vydechnout, ale jen tak, aby to pro ně bylo příjemné. Nyní by měli vložit náustek do svých úst mezi zuby a obemknout jej rty. Pacienti by měli být poučeni o tom, že nesmí náustek skousnout.
6. Pacienti se začnou pomalu a plynule nadechovat ústy a těsně poté, co začnou s nádechem, stlačí horní část inhalátoru směrem dolů, aby se uvolnila dávka přípravku Veriflo. Dávku uvolněnou z inhalátoru plynule vdechují co nehlouběji do plic.
7. Pacienti zadrží dech, vyjmou inhalátor z úst a zvednou prst, kterým předtím stlačovali horní část inhalátoru. Pacienti by měli zadržet dech tak dlouho, dokud to nezačne být pro ně nepříjemné.
8. Pokud se má aplikovat druhá inhalace, pacienti drží inhalátor ve svislé poloze a vyčkají asi půl minuty, než začnou opakovat postup podle bodů 3 až 7.
9. Pacienti ihned po podání dávky pevně nasadí kryt náustku zpět. Ve správné pozici klapne. Nasazení nevyžaduje užití nadměrné síly.

## DŮLEŽITÉ

Pacienti by neměli spěchat s kroky 5, 6 a 7. Je důležité, aby pacienti těsně před uvedením inhalátoru do chodu začali co nejpomaleji vdechovat. Na začátku by si pacienti měli tuto činnost párkrát nacvičit před zrcadlem. Pozorují-li pacienti “mlžení” vycházející z horní části inhalátoru nebo kolem úst, měli by začít znovu od bodu 3.

K minimalizaci rizika vzniku orofaryngeální kandidózy a chrapotu by si pacient měl po inhalaci vypláchnout ústa vodou, a pak ji vyplivnout a/nebo si zuby vyčistit kartáčkem.

*Čištění (popis je rovněž obsažen v příbalové informaci):*

Inhalátor by měl být čištěn minimálně jednou týdně.

1. Sejmě se kryt náustku.
2. Kovová tlaková nádoba se nevyjímá z umělohmotného pláště.
3. Náustek se zevnitř i zvenku otře suchým čistým hadříkem nebo kapesníkem. Stejně tak se otře umělohmotný plášť inhalátoru.
4. Kryt náustku se nasadí zpět do původní pozice. Ve správné pozici klapne. Nasazení nevyžaduje užití nadměrné síly.

**ČÁSTI INHALÁTORU NĚMYJTE ANI NEPONOŘUJTE DO VODY.**

### 4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivé látky nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

### 4.4 Zvláštní upozornění a zvláštní opatření pro použití

Veriflo 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 užíli v případě akutního astmatického záchvatu a měli ho stále při sobě.

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

V průběhu léčby přípravkem Veriflo 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 Veriflo.

Rostoucí potřeba aplikace úlevové léčby nutné k úpravě vzniklých příznaků (krátkodobě působícími agonisty  $\beta_2$  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 Veriflo 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 Veriflo (viz bod 4.2). Vzhledem k možné exacerbaci příznaků, léčba přípravkem Veriflo se nemá náhle přerušit. Snižování terapeutických dávek má provádět a kontrolovat lékař.

Veriflo, 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.

Vzácně může přípravek Veriflo ve vysokých terapeutických dávkách vyvolat srdeční arytmiie, jako např. supraventrikulární tachykardie, extrasystoly, fibrilace síní a mírné přechodné snížení draslíku v séru. Veriflo se má proto podávat s opatrností pacientům se závažnými kardiovaskulárními poruchami nebo abnormalitami srdečního rytmu, u pacientů s diabetem mellitem, tyreotoxikózou, nekorigovanou hypokalémií nebo pacientům s predispozicí k nízké hladině plazmatického draslíku.

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.

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

V důsledku léčby  $\beta_2$  agonisty byly pozorovány farmakologické nežádoucí účinky, jako jsou třes, palpitace a bolesti hlavy, avšak s tendencí k odeznívání a slabnutí při pravidelné terapii.

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, glaukom a výjimečně výskyt psychických 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 snižována 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 1 000 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 a 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.

Jelikož systémová absorpce salmeterolu a flutikason-propionátu se velkou měrou uskutečňuje přes plíce, použití zdravotnické pomůcky s inhalátorem může zvýšit dostupnost přípravku v plicích. Toto by mělo být vzato v potaz jako možná příčina zvýšeného rizika vzniku systémových nežádoucích účinků.

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 každém akutním nebo elektivní situaci, která pravděpodobně je nebo bude situací stresovou. V těchto případech je třeba zvážit náležitou léčbu kortikosteroidy. Před elektivním výkonem může být nutné 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).

Ve 3 leté studii u pacientů s chronickou obstrukční plicní nemocí (CHOPN) užívající salmeterol a flutikason-propionát ve fixní kombinaci podávané jako prášek k inhalaci (Diskus/Accuhaler) ve srovnání s placebem byl hlášen zvýšený výskyt infekcí dolních cest dýchacích (zvláště pneumonie a bronchitidy (viz bod 4.8). Ve 3 leté studii CHOPN byli starší pacienti, pacienti s nižším body mass indexem ( $< 25 \text{ kg/m}^2$ ) a pacienti s velmi závažnou formou onemocnění ( $\text{FEV}_1 < 30 \%$  náležité hodnoty) nejvíce ohrožení rizikem vzniku pneumonie bez ohledu na léčbu. U pacientů s CHOPN by lékaři měli zůstat ostražitými pro možnost vývoje pneumonie a dalších infekcí dolních cest dýchacích, jelikož klinické rysy těchto infekcí a exacerbací se často překrývají. Jestliže pacient se závažnou formou CHOPN prodělal pneumonií, léčba salmeterolem a flutikason-propionátem by měla být přehodnocena. U pacientů s CHOPN nebyla bezpečnost a účinnost přípravku Veriflo hodnocena, proto tento přípravek není indikován k léčbě CHOPN.

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

### **Porucha 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 použití kortikosteroidů.**

### Pediatrická populace

Děti a dospívající < 16 let užívající vysoké dávky flutikason-propionátu (obvykle  $\geq 1\,000$  mikrogramů/den) 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, supresi adrenální funkce, akutní adrenální krizi a retardaci růstu u dětí a dospívajících a výjimečně výskyt psychických poruch nebo poruch chování, které zahrnují psychomotorickou hyperaktivitu, poruchy spánku, úzkost, deprese nebo agresivitu (zvláště u dětí). Je třeba doporučit dětské nebo dospívající pacienty pediatru 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.**

#### **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. Důsledkem léčby  $\beta_2$  agonisty může být potenciálně závažná hypokalémie. 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 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 přechodu játry (first pass metabolism) a vysoké systémové clearance zprostředkované cytochromem CYP 3A4 ve střevě a játrech. Z toho důvodu jsou klinicky významné interakce s jinými léčivy zprostředkované flutikason-propionátem nepravděpodobné.

Ve studiích interakcí u zdravých jedinců užívajících intranasální flutikason-propionát s ritonavirem (velmi silný inhibitor cytochromu CYP 3A4) 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.

U souběžné léčby inhibitory cytochromu CYP3A, jako např. přípravky obsahujícími kobicistat, se rovněž očekává zvýšení rizika systémových nežádoucích účinků. Je nutné se vyvarovat používání této kombinace, pokud přínos nepřeváží zvýšené riziko vzniku systémových nežádoucích účinků kortikosteroidů. V takovém případě je třeba pacienty sledovat z hlediska systémových nežádoucích účinků 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 plasmatické expozice salmeterolu (1,4násobku  $C_{\max}$  a 15-násobku

AUC). To může vést ke zvýšení incidence dalších systémových účinků léčby salmeterolem (např. prodloužení QTc intervalu a palpitací) 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 současnému podávání s ketokonazolem vyvarovat. Je pravděpodobné, že riziko interakcí s dalšími silnými inhibitory CYP3A4 (např. intrakonazolem, 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**

#### Fertilita

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

#### Těhotenství

V souvislosti se salmeterolem a flutikason-propionátem velké množství dat získaných u těhotných žen (více než 1 000 těhotných) neukazují na malformační nebo fetoneonatální toxicitu. Studie na zvířatech ukázaly na reprodukční toxicitu po podání  $\beta_2$ -agonisty adrenoreceptorů a glukokortikosteroidů (viz bod 5.3).

Podávání přípravku Veriflo těhotným ženám by se mělo zvažovat pouze tehdy, pokud očekávaný přínos pro matku je větší než možné riziko pro plod.

K terapii těhotných žen se má používat nejnižší léčivá 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 léčby přípravkem Veriflo kojícím ženám s ohledem na očekávaný přínos léčby pro matku a na přínos kojení pro dítě.

### **4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje**

Při užívání tohoto přípravku se neprojevil negativní vliv na činnost vyžadující zvýšenou pozornost, schopnost soustředění a koordinaci pohybů.



## 4.8 Nežádoucí účinky

Jelikož přípravek Veriflo 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 ( $\geq 1/1\,000$  až  $< 1/100$ ), a vzácná ( $\geq 1/10\,000$  to  $< 1/1000$ ) a není známo (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<br>Pneumonie<br>Bronchitidy<br>Ezofageální kandidóza                                                                                                                                                                   | časté<br>časté <sup>1,3</sup><br>časté <sup>1,3</sup><br>vzácné      |
| Poruchy imunitního systému                 | Reakce přecitlivělosti s následujícími projevy:<br>kožní reakce přecitlivělosti<br>angioedém (hlavně faciální a orofaryngeální otok)<br>respirační příznaky (dušnost)<br>respirační příznaky (bronchospasmus)<br>anafylaktická reakce včetně anafylaktického šoku | méně časté<br>vzácné<br><br>méně časté<br>vzácné<br>vzácné           |
| Endokrinní poruchy                         | Cushingův syndrom, Cushingova nemoc, suprese adrenální funkce, retardace růstu u dětí a mladistvých, pokles minerální kostní denzity                                                                                                                              | vzácné <sup>4</sup>                                                  |
| Poruchy metabolismu a výživy               | Hypokalcémie<br>Hyperglykémie                                                                                                                                                                                                                                     | časté <sup>3</sup><br>méně časté <sup>4</sup>                        |
| Psychiatrické poruchy                      | Úzkost<br>Porucha spánku<br>Změny chování, včetně psychomotorické hyperaktivity a podrážděnosti (převážně u dětí)<br>Deprese, agresivita (převážně u dětí)                                                                                                        | méně časté<br>méně časté<br>vzácné<br><br>není známo                 |
| Poruchy nervového systému                  | Bolest hlavy<br>Třes                                                                                                                                                                                                                                              | velmi časté <sup>1</sup><br>méně časté                               |
| Poruchy oka                                | Katarakta<br>Glaukom<br>Rozmazané vidění                                                                                                                                                                                                                          | méně časté<br>vzácné <sup>4</sup><br>není známo <sup>4</sup>         |
| Srdeční poruchy                            | Palpitace<br>Tachykardie<br>Srdeční arytmie (včetně supraventrikulární tachykardie a extrasystol)<br>Fibrilace síní<br>Angina pectoris                                                                                                                            | méně časté<br>méně časté<br>vzácné<br><br>méně časté<br>méně časté   |
| Respirační, hrudní a mediastinální poruchy | Zánět nosohltanu<br>Podráždění hrdla<br>Chrapot/dysfonie<br>Zánět vedlejších nosních dutin                                                                                                                                                                        | velmi časté <sup>2,3</sup><br>časté<br>časté<br>časté <sup>1,3</sup> |

|                                                     |                                                                             |                                                 |
|-----------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------|
|                                                     | Paradoxní bronchospasmus                                                    | vzácné <sup>4</sup>                             |
| Poruchy kůže a podkožní tkáň                        | Pohmožděniny                                                                | časté <sup>1,3</sup>                            |
| Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáň | Svalové křeče<br>Traumatické zlomeniny<br>Bolesti kloubů<br>Svalové bolesti | časté<br>časté <sup>1,3</sup><br>časté<br>časté |

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

#### Popis vybraných nežádoucích účinků

Byly hlášeny farmakologické nežádoucí účinky  $\beta_2$  agonistů, jako je tremor, 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 působícího inhalačního bronchodilatancia, které musí být ihned podáno. Dále je nutné okamžitě ukončit léčbu přípravkem Veriflo, 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, 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 Veriflo.

#### Pediatrická populace

Možné systémové účinky zahrnují Cushingův syndrom, Cushingoidní rysy, supresi adrenální funkce, 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](http://www.sukl.cz/nahlasit-nazadouci-ucinek)

## **4.9 Předávkování**

Údaje z klinických studií o předávkování přípravkem Veriflo nejsou k dispozici. Dále jsou uvedeny údaje o předávkování obou léčivých látek:

Objektivními a subjektivními příznaky předávkování salmeterolem jsou závrať, zvýšení systolického krevního tlaku, tremor, bolest hlavy a tachykardie. Jestliže terapie přípravkem Veriflo 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 obnoví během několika dnů.

**Chronické předávkování inhalačním flutikason-propionátem:** je třeba sledovat adrenální rezervu a může být nutná léčba systémovým kortikosteroidem. Pokud je léčba stabilizována, měla by pokračovat inhalačním kortikosteroidem v doporučené dávce. Viz bod 4.4 riziko adrenální suprese.

V případech akutního i chronického předávkování flutikason-propionátem má terapie přípravkem Veriflo pokračovat v dávkách vhodných k udržení příznaků astmatu pod kontrolou.

## 5 FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

### 5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Adrenergika v kombinaci s kortikosteroidy nebo jinými léky, kromě anticholinergik.

ATC kód: R03AK06

#### Mechanismus účinku a farmakodynamické vlastnosti

Přípravek Veriflo obsahuje dvě léčivé látky, salmeterol a flutikason-propionát, které mají rozdílné mechanismy účinku.

Mechanismy účinku obou léčiv jsou postupně uvedeny v následujícím textu.

#### *Salmeterol:*

Salmeterol je selektivní dlouhodobě (12 hodin) působící agonista  $\beta_2$  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  $\beta_2$  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 se Salmeterolem a Flutikasonem, suspenzí k inhalaci v tlakovém obalu, u pacientů s bronchiálním astmatem

Dvanáctiměsíční studie (Dosažení optimální kontroly astmatu, GOAL) na 3 416 dospělých a dospívajících pacientech s persistentním astmatem srovnávala účinnost a bezpečnost salmeterolu a flutikasonu suspenzí k inhalaci v tlakovém obalu 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 studiích GOAL bylo prokázáno, že více pacientů léčených salmeterolem a flutikasonem suspenzí k inhalaci v tlakovém obalu dosáhlo kontroly astmatu než pacientů léčených samotným kortikosteroidem a této kontroly bylo dosaženo s nízkou dávkou kortikosteroidu (IKS).

Mnohem rychleji bylo dosaženo úrovně \*, „dobré kontroly“ astmatu se salmeterolem a flutikasonem suspenzí k inhalaci v tlakovém obalu, než se samotným inhalačním kortikosteroidem. Doba trvání léčby k dosažení prvního individuálního týdne „dobré kontroly“ astmatu u 50 % léčených byla u Salmeterolu

a Flutikasonu suspenzí k inhalaci v tlakovém obalu 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 se salmeterolem a flutikasonem suspenzí k inhalaci v tlakovém obalu a 23 dní u pacientů léčených samotným inhalačním kortikosteroidem.

Závěry studie ukázaly:

| <b>Procentuální dosažení *,„dobré kontroly (DK)“ a **,„totální kontroly (TK)“ u astmatických pacientů po dobu 12 měsíců</b> |                      |           |           |           |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------|-----------|-----------|-----------|
| <b>Léčba před zahájením studie</b>                                                                                          | <b>Salmeterol/FP</b> |           | <b>FP</b> |           |
|                                                                                                                             | <b>DK</b>            | <b>TK</b> | <b>DK</b> | <b>TK</b> |
| <b>Bez IKS (samostatné SABA)</b>                                                                                            | 78%                  | 50%       | 70%       | 40%       |
| <b>Nízké dávky IKS</b><br>(≤ 500 mikrogramů BDP nebo ekvivalent/den)                                                        | 75%                  | 44%       | 60%       | 28%       |
| <b>Průměrná dávka IKS (&gt; 500 až 1 000 mikrogramů BDP nebo ekvivalent/den)</b>                                            | 62%                  | 29%       | 47%       | 16%       |
| <b>Shrnutí výsledků ze 3 léčebných úrovní</b>                                                                               | 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 beta-2-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 beta-2-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 salmeterol/flutikasone propionát 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 (viz bod 4.2).

Ve dvojitě zaslepené, randomizované, klinické studii s paralelními skupinami na 318 dospělých pacientech ≥ 18 let s perzistujícím astmatem byly hodnoceny bezpečnost a tolerance salmeterolu a flutikasonu suspenzí k inhalaci v tlakovém obalu podávaného ve dvou inhalacích dvakrát denně po dobu dvou týdnů. Studie prokázala, že zdvojování inhalací všech sil salmeterolu a flutikasonu suspenzí k inhalaci v tlakovém obalu podávaných až 14 dní mírně zvyšuje výskyt nežádoucích příhod způsobených β 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 %], chrapt; 2 [2 %] versus 4 [2 %]) ve srovnání s jednou inhalací dvakrát denně. S mírným zvýšením výskytu nežádoucích příhod způsobených β agonisty má lékař počítat v případě, že zvažuje zdvojování dávky salmeterolu a flutikasonu suspenzí k inhalaci v tlakovém obalu u dospělých pacientů vyžadujících přídatnou krátkodobou (až 14 dnů trvající) léčbu inhalačními kortikosteroidy.

## **Asthma**

### **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 podání salmeterol-FP ve srovnání se samotným FP 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 exacerbací 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<br>(n = 5 834)        | Samostatný FP<br>(n = 5 845) | Salmeterol-FP<br>(n = 3 107)        | Samostatný FP<br>(n = 3 101) |
| Kompozitní ukazatel<br>(hospitalizace<br>související s astmatem,<br>endotracheální<br>intubace nebo smrt) | 34 (0.6%)                           | 33 (0.6%)                    | 27 (0.9%)                           | 21 (0.7%)                    |
| Poměr rizik salmeterol-<br>FP/FP (95% CI)                                                                 | 1.029<br>(0.638-1.662) <sup>a</sup> |                              | 1.285<br>(0.726-2.272) <sup>b</sup> |                              |
| Smrt                                                                                                      | 0                                   | 0                            | 0                                   | 0                            |
| Hospitalizace související<br>s astmatem                                                                   | 34                                  | 33                           | 27                                  | 21                           |
| Endotracheální intubace                                                                                   | 0                                   | 2                            | 0                                   | 0                            |

<sup>a</sup> Pokud výsledný horní odhad 95% intervalu spolehlivosti byl pro poměrné riziko méně než 2,0, byla prokázána non-inferiorita.

<sup>b</sup> Pokud výsledný horní odhad 95% intervalu spolehlivosti byl pro poměrné 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<br>(n = 5 834) | Samostatný FP<br>(n = 5 845) | Salmeterol-FP<br>(n = 3 107) | Samostatný FP<br>(n = 3 101) |
|-------------------------------------------|------------------------------|------------------------------|------------------------------|------------------------------|
| Počet jedinců<br>s exacerbací astmatu     | 480 (8%)                     | 597 (10%)                    | 265 (9%)                     | 309 (10%)                    |
| Poměr rizik salmeterol-<br>FP/FP (95% CI) | 0.787<br>(0.698, 0.888)      |                              | 0.859<br>(0.729, 1.012)      |                              |

### Pediatrická populace

V klinické studii SAM101667 u 158 dětí ve věku 6 až 16 let se symptomatickým astmatem je prokázána stejná účinnost kombinace salmeterol/flutikason-propionátu v porovnání s dvojnásobnou dávkou flutikason-propionátu týkající se kontroly příznaků a plicních funkcí. Tato studie nebyla navržena ke sledování účinků na exacerbace.

Ve více než 12týdenní randomizované klinické studii u dětí ve věku 4 až 11 let [n = 428] byl salmeterol/flutikason-propionát prášek k inhalaci (Diskus) (podán v jedné inhalaci 50/100 mikrogramů dvakrát denně) srovnáván se salmeterol/flutikason-propionátem ve formě MDI (Metered Dose Inhaleru) (podán ve dvou inhalacích 25/50 mikrogramů dvakrát denně). Průměrná přizpůsobená změna od původní ranní průměrné maximální výdechové rychlosti v období od 1 do 12 týdnů byla ve skupině s „práškem k inhalaci (Diskus)“ 37,7 l/min a ve skupině s MDI 38,6 l/min. Zlepšení byla rovněž pozorována v obou terapeutických skupinách při záchranném použití a ve dnech a nocích bez příznaků.

### Medikace obsahující flutikason-propionát podávaná během těhotenství

Observační retrospektivní epidemiologická kohortová studie užívající elektronické zdravotní záznamy z Velké Británie byla provedena za účelem zhodnocení rizik MCM (riziko výskytu závažných vrozených malformací) po prvním trimestru u žen vystavených samotnému inhalačnímu FP a salmeterol-FP ve srovnání s IKS neobsahujícím FP. V této studii nebylo zahrnuto placebo pro srovnání.

Ve skupině s astmatem u 5 362 těhotných žen vystavených IKS v prvním trimestru bylo diagnostikováno 131 MCM; 1 612 (30 %) bylo vystaveno FP nebo salmeterol-FP, z nichž bylo u 42 diagnostikováno MCM. Upravený poměr šancí byl pro MCM diagnostikované do 1 roku 1,1 (95% CI: 0,5 – 2,3) u žen vystavených FP oproti ženám s mírným astmatem, které nebyly vystaveny IKS FP a 1,2 (95% CI: 0,7 – 2,0) u žen se středně až závažnou formou astmatu. Nebyl identifikován žádný rozdíl rizika výskytu MCM po prvním trimestru u žen vystavených samotnému FP proti salmeterol-FP. Absolutní rizika MCM napříč stupni závažnosti astmatu se pohybovala v rozmezí od 2,0 do 2,9 na 100 těhotenství vystavených FP, což je srovnatelné s výsledky studie se 15 840 těhotenství, která byla vystavena léčbě astmatu v rámci General Practice Research Database (2,8 MCM příhod na 100 těhotenství).

## **5.2 Farmakokinetické vlastnosti**

U léčivých látek salmeterol a flutikason-propionát podávaných inhalačním způsobem současně, byla farmakokinetika každé složky podobná farmakokinetice pozorované u každé složky odděleně. Pro účely farmakokinetiky lze obě složky hodnotit odděleně.

### Salmeterol:

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

### Flutikason-propionát:

Absolutní biologická dostupnost jedné dávky 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 byl při inhalaci flutikason-propionátem 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 (1 150 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 P<sub>450</sub>). Další neidentifikované metabolity byly rovněž nalezeny ve stolici. Renální clearance flutikason-propionátu je zanedbatelná. Méně než 5 % dávky je vylučována močí, hlavně jako metabolity. Hlavní část dávky je vylučována stolicí formou metabolitů a nezměněného přípravku.

### Pediatrická populace

Účinek 21 denní léčby Salmeterolem/Flutikasonem 25/50 MDI (2 inhalace dvakrát denně s nebo bez zdravotnického prostředku), nebo Salmeterolem/Flutikasonem Diskus 50/100 mikrogramů (1 inhalace dvakrát denně) byl hodnocen u 31 dětí ve věku 4 až 11 let s lehkou formou bronchiálního astmatu. Systémová expozice flutikason-propionátem byla stejná u přípravku Salmeterol/Flutikason MDI se zdravotnickým prostředkem (107pg h/ml [95% CI: 45,7, 252,2]) a Salmeterol/Flutikason Diskus (138 pg h/ml [95% CI: 69,3, 273,2]), ale nižší pro Salmeterol/Flutikason MDI, Salmeterol/Flutikason MDI se zdravotnickým prostředkem a Salmeterol/Flutikason Diskus (126 pg h/ml [95% CI: 70, 225], 103 pg h/ml [95% CI: 54, 200] a 110 pg h/ml [95% CI: 55, 219]).

## **5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti přípravku**

Obavy vyplývající z experimentálních studií pro užití u lidí, které se týkají odděleného podání salmeterolu a flutikason-propionátu zvířatům, se vztahují ke zvýšenému farmakologickému 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, nebo flutikason-propionát nevykázaly žádný potenciál pro genetickou toxicitu.

Norfluran (propelent HFA 134a, neobsahující chlorované fluoralkany) ve studiích provedených u řady druhů zvířat exponovaných každodenně po dobu dvou let nevykázal toxické efekty ani ve velmi vysokých koncentracích svých par, výrazně převyšujících koncentrace, kterým pravděpodobně budou vystaveni pacienti.

## **6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE**

### **6.1 Seznam pomocných látek**

Hnací plyn: norfluran (HFA 134a).

## **6.2 Inkompatibilit**

Neuplatňuje se.

## **6.3 Doba použitelnosti**

2 roky

## **6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání**

Uchovávejte při teplotě do 25 °C.

Nádobka obsahuje kapalinu pod tlakem. Nevystavujte nádobku teplotě vyšší než 50 °C. Chraňte před přímým slunečním světlem. Tlaková nádobka se nesmí propichovat ani spalovat (odhazovat do ohně), a to ani když je zdánlivě prázdná.

Stejně jako u většiny léčivých přípravků v tlakových obalech se terapeutický efekt přípravku může snížit, je-li tlaková nádobka studená.

## **6.5 Druh obalu a obsah balení**

Suspenze je uchovávána v tlakové nádobce z hliníkové slitiny utěsněné dávkovacím ventilem. Nádobka je umístěna v plastovém dávkovači, jehož součástí je rozprašovací náustek opatřený uzávěrem chránícím proti vniknutí prachu. Jedna tlaková nádobka obsahuje 120 dávek.

Každé balení obsahuje 1 inhalátor se 120 dávkami nebo 3 inhalátory, každý se 120 dávkami.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

## **6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním**

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

Žádné zvláštní požadavky na likvidaci.

## **7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Zentiva, k. s., U Kabelovny 130, 102 37 Praha 10, Česká republika

## **8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)**

14/495/17-C

## **9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE**

Datum první registrace: 29. 5. 2019

Datum posledního prodloužení registrace:

## **10. DATUM REVIZE TEXTU**

6. 5. 2021