

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Everio Airmaster 50 mikrogramů/500 mikrogramů dávkovaný prášek k inhalaci

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna inhalace zajistí podanou dávku (tj. dávku uvolněnou z náustku) o obsahu salmeterolum 43 mikrogramů (jako salmeteroli xinafoas) a fluticasoni propionas 432 mikrogramů. To odpovídá odměřené dávce salmeterolum 50 mikrogramů (jako salmeteroli xinafoas) a fluticasoni propionas 500 mikrogramů.

Pomocná látka se známým účinkem:

Jedna podaná dávka obsahuje přibližně 13 miligramů laktózy (jako monohydrát).

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Dávkovaný prášek k inhalaci.

Lisovaný plastový inhalátor obsahující fóliový strip s 60 pravidelně rozmístěnými blistry. Každý blister obsahuje odměřenou dávku bílého až téměř bílého prášku k inhalaci.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Přípravek Everio Airmaster je určen k léčbě dospělých a dospívajících (ve věku od 12 let).

Astma

Přípravek Everio Airmaster je indikován k pravidelné léčbě astmatu u pacientů, u nichž je vhodné podávání kombinovaného přípravku (dlouhodobě působícího agonisty β_2 adrenoreceptorů a inhalačního kortikosteroidu). K nim patří:

- pacienti s nedostatečnou kontrolou astmatu v průběhu léčby inhalačními kortikosteroidy a podle potřeby inhalovaným krátkodobě působícím agonistou β_2 adrenoreceptorů,
- nebo
- pacienti s již adekvátně kontrolovaným astmatem při podávání inhalačního kortikosteroidu a dlouhodobě působícího agonisty β_2 adrenoreceptorů.

Chronická obstrukční plicní nemoc (CHOPN)

Přípravek Everio Airmaster je indikován k symptomatické léčbě pacientů s CHOPN s prebronchodilatační hodnotou $FEV_1 < 60 \%$ náležité hodnoty a s anamnézou opakujících se exacerbací, kteří mají závažné projevy navzdory pravidelné bronchodilatační terapii.

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

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

Pacienti mají být pravidelně kontrolováni lékařem, aby se aplikovaná síla přípravku Everio Airmaster udržovala na optimální úrovni a měnila se jen na doporučení lékaře. **Dávku je třeba titrovat tak, aby byla aplikována nejnižší dávka, která příznaky účinně udrží 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.** Pacientům vyžadujícím dlouhodobě působící agonisty β_2 adrenoreceptorů může být přípravek Everio Airmaster titrován na dávku podávanou jednou denně, pokud by to bylo dle úsudku předepisujícího lékaře postačující ke kontrole nemoci. V případě dávkování jednou denně se u pacientů s nočními potížemi přípravek podává večer, při denních potížích pak ráno.

Pacienti mají dostávat přípravek Everio Airmaster v síle odpovídající obsahem flutikason-propionátu závažnosti onemocnění. Pokud by pacient potřeboval dávky mimo doporučený dávkovací režim, je nutné předepsat náležité dávky agonisty β_2 receptorů nebo kortikosteroidu.

Doporučené dávkování:

Astma

Dospělí a dospívající starší 12 let:

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

Krátkodobé pokusné podávání přípravku Everio Airmaster může být považováno za úvodní udržovací léčbu u dospělých nebo dospívajících se středně těžkou formou perzistujícího astmatu (pacienti s denními příznaky, denní potřebou 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. Jakmile jsou příznaky astmatu pod kontrolou, je nutné přezkoumat léčbu a zvážit, zda nepřejít na samotnou inhalaci kortikosteroidu. Je důležité, aby tyto pacienti byli pravidelně sledováni.

U pacientů, kteří nesplňují jedno nebo dvě kritéria těžké choroby, nebyl ve srovnání s užíváním samotného inhalačního flutikason-propionátu v úvodní léčbě jednoznačný přínos pozorován. Obecně platí, že inhalační kortikosteroidy nadále představují léčbu první linie pro většinu pacientů. Přípravek Everio Airmaster není určen k úvodní léčbě mírné formy astmatu.

Pediatrická populace

Přípravek Everio Airmaster se nedoporučuje podávat dětem do 12 let. Bezpečnost a účinnost přípravku u dětí mladších 12 let nebyla stanovena.

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 poruchou funkce ledvin není třeba upravovat dávkování.

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

Způsob podání

Inhalace.

Požadované zaškolení

K zajištění účinné léčby je nutno přípravek Everio Airmaster správně používat. Všechny pacienty je nutno upozornit, aby si pečlivě přečetli příbalovou informaci a dodržovali podrobné pokyny v ní uvedené. Všichni pacienti musí být v používání přípravku Everio Airmaster zaškoleni předepisujícím lékařem, zejména pokud mají tento inhalátor používat poprvé. Tak lze zajistit, aby pacienti znali správné použití inhalátoru.

Použití přípravku Everio Airmaster se skládá ze tří jednoduchých kroků:

1. Inhalátor se otevře stlačením červené pojistky a připraví k použití posouváním fialového (síla 50/500 mikrogramů) krytu náustku, dokud se neozve klapnutí.
2. Pacient musí nejdříve vydechnout. Náustek se pak vloží do úst a obemkne rty. Poté se hlubokým a konzistentním nádechem vdechne dávka z inhalátoru. Inhalátor se poté vyjme z úst a pacient musí zadržet dech asi na 10 vteřin nebo tak dlouho, jak pohodlně vydrží.
3. Poučte pacienta, aby jemně vydechl a uzavřel inhalátor otáčením krytu, dokud se neozve zaklapnutí.

Pacienta také poučte, aby si po inhalaci vypláchl ústa vodou (a vyplivl ji) nebo si vyčistil zuby.

4.3 Kontraindikace

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

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Zhoršení onemocnění

Přípravek Everio Airmaster 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 Everio Airmaster se nesmí zahajovat během exacerbací, ani při výrazně nebo rychle se zhoršujícím astmatu.

Během léčby přípravkem Everio Airmaster může dojít k výskytu závažných nežádoucích příhod a exacerbací astmatu. Je nutné požádat pacienty, aby pokračovali v léčbě, ale vyhledali radu lékaře, pokud se příznaky astmatu po zahájení léčby tímto přípravkem nedostanou pod kontrolu nebo se

zhorší.

Rostoucí potřeba úlevové léčby (krátkodobě působícími bronchodilatancií) k tlumení okamžitých potíží nebo slabší odpověď na úlevovou léčbu svědčí o zhoršení kontroly onemocnění a stav pacienta musí být posouzen lékařem.

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

Jakmile jsou astmatické příznaky pod kontrolou, je možné dávky přípravku Everio Airmaster postupně snižovat. Po dobu snižování dávek musí být pacienti pravidelně sledováni. Je nutné použít nejnižší účinnou dávku přípravku Everio Airmaster (viz bod 4.2).

U pacientů s CHOPN, u kterých dochází k exacerbaci choroby, je obvykle indikována léčba systémovými kortikosteroidy. Pacienty je tedy nutné poučit, aby vyhledali lékařskou pomoc, pokud při léčbě přípravkem Everio Airmaster dochází ke zhoršení příznaků.

Ukončení léčby

Vzhledem k riziku exacerbace příznaků se léčba přípravkem Everio Airmaster u pacientů s astmatem nemá náhle ukončit. Titrace k nižším dávkám se musí provádět pod dohledem lékaře.

U pacientů s CHOPN může být ukončení léčby též spojeno s dekompenzací příznaků a musí být provedeno pod dohledem lékaře.

Upozornění na specifické choroby

Přípravek Everio Airmaster, 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 Everio Airmaster ve vysokých terapeutických dávkách vyvolat srdeční arytmie, jako např. supraventrikulární tachykardii, extrasystoly, fibrilaci síní a mírné přechodné snížení draslíku v séru. Přípravek Everio Airmaster se má proto pacientům se závažnými kardiovaskulárními poruchami nebo abnormalitami srdečního rytmu a pacientům s diabetem mellitus, tyreotoxikózou, nekorigovanou hypokalémií nebo pacientům s predispozicí k nízké hladině draslíku v séru podávat s opatrností.

Hyperglykemie

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

Paradoxní bronchospasmus

Stejně jako při podávání jiných inhalačních přípravků se může bezprostředně po inhalaci dávky vyskytnout paradoxní bronchospasmus se zhoršením pískotů a dušností. Je proto třeba ihned podat rychle působící inhalační bronchodilatancia. Dále je nutné okamžitě ukončit léčbu přípravkem Everio Airmaster, znovu zhodnotit stav pacienta a v případě potřeby zavést alternativní terapii.

Agonisté beta-2-adrenoreceptorů

Ve spojitosti s léčbou agonisty β_2 byly pozorovány farmakologické nežádoucí účinky, jako jsou třes,

palpitace a bolesti hlavy, avšak s tendencí k odeznívání a slábnutí při pravidelné terapii.

Pomocné látky

Přípravek Everio Airmaster obsahuje přibližně 13 mg/dávku monohydrátu laktózy. Toto množství normálně nezpůsobuje problémy lidem s intolerancí laktózy. Pomocná látka laktóza obsahuje malé množství mléčných bílkovin, které mohou způsobit alergické reakce.

Systémový účinek kortikosteroidů

Při podávání každého inhalačního kortikosteroidu se mohou vyskytnout systémové účinky, zejména při vysokých, dlouhodobě podávaných dávkách. Pravděpodobnost výskytu těchto účinků je mnohem menší než při podávání perorálních kortikosteroidů. K možným systémovým účinkům patří Cushingův syndrom, cushingoidní rysy, potlačení funkce nadledvin, pokles minerální denzity kostí, katarakta a 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, který obsahuje informace o systémovém účinku inhalačních kortikosteroidů u dětí a dospívajících). **Proto je důležité, aby pacienti byli pravidelně sledováni a aby byla dávka inhalačního kortikosteroidu snížena na nejnižší dávku, která účinně udrží příznaky astmatu pod kontrolou.**

Funkce nadledvin

Dlouhodobá léčba pacientů vysokými dávkami inhalačních kortikosteroidů může způsobit potlačení funkce nadledvin a akutní adrenální krizi. Velmi vzácně bylo popsáno i potlačení funkce nadledvin a akutní adrenální krize při podávání flutikason-propionátu v dávkách mezi 500 a 1000 mikrogramů. Situace, které mohou vyvolat akutní adrenální krizi, zahrnují trauma, chirurgický zákrok, infekci nebo jakoukoli náhlou redukci dávky. Tento stav se typicky projevuje nespecifickými příznaky, které mohou zahrnovat nechutenství, bolest břicha, váhový úbytek, únavu, bolest hlavy, nevolnost, zvracení, hypotenzi, poruchy vědomí, hypoglykémii a záchvaty. 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 značně dlouhou dobu riziková z hlediska narušené adrenální rezervy. Proto musí být tito pacienti léčeni se zvláštní opatrností a pravidelně musí 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 vyvolá stres. V těchto případech je třeba zvážit náležitou léčbu kortikosteroidy. Před elektivními výkony možná bude nutné konzultovat rozsah adrenální dysfunkce s odborným lékařem.

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 souvislost 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 musí sledovat možný vývoj pneumonie u pacientů s CHOPN, neboť klinické známky těchto infekcí se mohou překrývat s příznaky, 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 s jinými léčivými přípravky

Ritonavir může značně zvýšit koncentraci flutikason-propionátu v plazmě. Souběžnému podávání je proto třeba se vyhnout, pokud možný přínos pro pacienta nepřevažuje 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).

Souběžné užívání 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 nepřevažuje potenciálně zvýšené riziko jeho systémových nežádoucích účinků, je třeba se souběžné léčby s ketokonazolem nebo dalšími silnými inhibitory CYP3A4 vyvarovat (viz bod 4.5).

Porucha zraku

Při systémovém i lokálním použití kortikosteroidů může být hlášena porucha zraku. Pokud se u pacienta objeví příznaky, jako je rozmazané vidění nebo jiné poruchy zraku, je nutno zvážit doporučení 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

Přípravek Everio Airmaster se nedoporučuje podávat dětem do 12 let (viz bod 4.2).

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, potlačení funkce nadledvin, akutní adrenální krizi a retardaci růstu u dospívajících a vzácněji výskyt psychických poruch nebo poruch chování, které zahrnují psychomotorickou hyperaktivitu, poruchy spánku, úzkost, deprese nebo agresivitu. Je nutno zvážit doporučení dospívajících pacientů k pediatrovi specializujícímu se na léčbu respiračních onemocnění.

Doporučuje se, aby byl růst dospívajících dlouhodobě léčených inhalačními kortikosteroidy pravidelně monitorován. **Dávka inhalačního kortikosteroidu musí být snížena na nejnižší dávku, která účinně udrží příznaky astmatu pod kontrolou.**

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

β -adrenergní blokátory mohou oslabit nebo antagonizovat účinek salmeterolu. Neměly by se proto podávat neselektivní ani selektivní β -blokátory, nejsou-li pro jejich použití závažné důvody. Důsledkem léčby β_2 agonisty může být potenciálně závažná hypokalémie. Zvláštní opatrnost je zapotřebí u akutní závažné formy astmatu, jelikož účinek může být zesílen souběžnou léčbou deriváty xantinů, kortikosteroidy a diuretiky.

Souběžné užívání jiných β -adrenergních léčiv může mít potenciálně aditivní efekt.

Flutikason-propionát

Za normálních okolností je po inhalačním podání dosaženo nízkých plazmatických koncentrací flutikason-propionátu z důvodu velmi silného 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 látkami zprostředkované flutikason-propionátem nepravděpodobné.

Ve studiích interakcí u zdravých jedinců užívajících intranasální flutikason-propionát zvýšil ritonavir (velmi silný inhibitor cytochromu CYP3A4) v dávce 100 mg dvakrát denně plazmatickou koncentraci flutikason-propionátu více než stonásobně, což vedlo ke značné redukci sérové koncentrace kortizolu.

Informace o této interakci u inhalovaného flutikason-propionátu chybí, očekává se však značné zvýšení plazmatických hladin flutikason-propionátu. Byly hlášeny případy Cushingova syndromu a potlačení funkce nadledvin. Současnému podávání je třeba se vyhnout, pokud možný přínos pro pacienta nepřevažuje riziko vzniku systémových nežádoucích účinků léčby glukokortikoidy.

V malé studii na zdravých dobrovolnících došlo při podání o něco slabšího inhibitoru cytochromu CYP3A ketokonazolu ke zvýšení expozice flutikason-propionátu po jednorázové inhalaci o 150 %. Toto vedlo k většímu snížení plazmatické hladiny kortizolu ve srovnání se samotným podáním flutikason-propionátu. Při současném podávání s jinými silnými inhibitory CYP3A (např. itraconazol a přípravky obsahující cobicistat) a středně silnými inhibitory CYP3A (erytromycin) se také očekává zvýšení systémové expozice flutikason-propionátu a riziko systémových nežádoucích účinků. Tato léčiva není vhodné s inhalací kombinovat, pokud ovšem léčebný přínos nepřevažuje riziko systémových účinků kortikoidů; v takovém případě je u pacientů nutno tyto vedlejší účinky monitorovat.

Salmeterol

Silné inhibitory CYP3A4

Současné podávání ketokonazolu (400 mg perorálně 1 × denně) a salmeterolu (50 mikrogramů inhalačně 2 × 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 palpitací) ve srovnání 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 nepřevažuje možné zvýšení rizika jeho systémových nežádoucích účinků, je třeba se souběžného podávání s ketokonazolem vyvarovat. Je pravděpodobné, že riziko interakcí s dalšími silnými inhibitory CYP3A4 (např. itraconazolem, telitromycinem či ritonavirem) bude podobné.

Středně silné inhibitory CYP3A4

Současné podávání erythromycinu (500 mg perorálně 3 × denně) a salmeterolu (50 mikrogramů inhalačně 2 × 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

Údaje pro člověka nejsou dostupné. Studie na zvířatech však ukazují, že salmeterol nebo flutikason-propionát nemají vliv na fertilitu.

Těhotenství

V souvislosti s přípravkem Everio Airmaster nepoukazují velká množství dat získaných u těhotných žen (více než 1 000 výsledků těhotenství) na možné malformační nebo toxické poškození plodu. Studie na zvířatech poukázaly na reprodukční toxicitu po podání agonistů β_2 adrenoreceptorů a glukokortikosteroidů (viz bod 5.3).

Podávání přípravku Everio Airmaster těhotným ženám by se mělo zvažovat pouze tehdy, pokud je očekávaný přínos pro matku 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 nelze vyloučit. Je nutné rozhodnout, zda ukončit kojení nebo podávání přípravku Everio Airmaster kojícím ženám, přičemž je nutné přihlédnout k přínosu kojení pro dítě a léčby pro matku.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Přípravek Everio Airmaster nemá žádný nebo má zanedbatelný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrnné informace o bezpečnostním profilu

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

V následující tabulce jsou uvedeny nežádoucí příhody, které byly spojeny se salmeterolem/flutikason-propionátem, a to podle orgánových tříd a četnosti výskytu. Četnost výskytu 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 ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/10\,000$) a neznámá (není možné odhadnout z dostupných dat). Četnost výskytu byla odvozena z dat získaných v klinických studiích. Incidence u placeba nebyla vzata v úvahu.

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

Třídy orgánových systémů	Nežádoucí účinek	Frekvence výskytu
Poruchy imunitního systému	Hypersenzitivní reakce s následujícími projevy: kožní hypersenzitivní reakce angioedém (především 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, potlačení funkce nadledvin, retardace růstu u dětí a dospívajících, pokles minerální kostní denzity	vzácné ⁴
Poruchy metabolismu a výživy	Hypokalemie Hyperglykemie	časté ³ méně časté ⁴
Psychiatrické poruchy	Úzkost Porucha 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 ⁴
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 Podráždění hrdla Chrapot/dysfonie Zánět vedlejších nosních dutin Paradoxní bronchospasmus	velmi časté ^{2, 3} časté časté časté ^{1, 3} vzácné ⁴
Poruchy kůže a podkožní tkáně	Pohmožděliny	časté ^{1,3}
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně	Svalové křeče Traumatické zlomeniny Bolesti kloubů Svalové bolesti	časté časté ^{1,3} časté časté

¹ Často se vyskytovala s placebem

² Velmi často se vyskytovala s placebem

³ Hlášeno po dobu 3 let ve studii s CHOPN

⁴ Viz bod 4.4

⁵ Viz bod 5.1

Popis vybraných nežádoucích účinků

Byly hlášeny farmakologické nežádoucí účinky agonistů β_2 , 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 pískotů a dušností. Je proto třeba ihned podat rychle působící inhalační bronchodilatancia. Dále je nutné okamžitě ukončit léčbu přípravkem Everio Airmaster, 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 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 Everio Airmaster.

Pediatrická populace

Možné systémové účinky zahrnují Cushingův syndrom, cushingoidní rysy, potlačení funkce nadledvin a retardaci růstu u dětí a dospívajících (viz bod 4.4). U dětí se rovněž může projevit úzkost, poruchy spánku a změny chování, včetně hyperaktivity 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 přípravkem Everio Airmaster nejsou k dispozici. Dále jsou uvedeny údaje o předávkování oběma léčivými látkami:

Salmeterol

Objektivními a subjektivními příznaky předávkování salmeterolem jsou závrat', zvýšení systolického krevního tlaku, třes, bolest hlavy a tachykardie. Jestliže musí být terapie přípravkem Everio Airmaster zastavena z důvodu předávkování jeho β agonistickou složkou, je třeba zvážit poskytnutí vhodné náhradní kortikosteroidní terapie. Může se vyskytnout i hypokalémie, proto je třeba monitorovat hladinu draslíku v krvi. Je nutno zvážit substituci draslíku.

Flutikason-propionát

Akutní: akutní inhalace vyšších než doporučených dávek flutikason-propionátu může vést k přechodnému potlačení funkce nadledvin. Urgentní zásah není nutný, protože funkce nadledvin se během několika dnů obnoví, což bylo prokázáno stanovením plazmatického kortizolu.

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 potlačení funkce nadledvin.

V případech akutního i chronického předávkování flutikason-propionátem má terapie přípravkem Everio Airmaster 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 léčivy, s výjimkou anticholinergik.
ATC kód:	R03AK06

Mechanismus účinku a farmakodynamické účinky

Přípravek Everio Airmaster obsahuje salmeterol a flutikason-propionát, jež mají rozdílné mechanismy účinku. Příslušné mechanismy účinku obou léčivých látek jsou následující:

Salmeterol:

Salmeterol je selektivní dlouhodobě (12 hodin) působící agonista β_2 adrenoreceptorů s dlouhým postranním řetězcem, který se váže na zevní místo receptoru.

Salmeterol navozuje ve srovnání s doporučenými dávkami konvenčních krátkodobě účinných agonistů β_2 receptorů dlouhodobější bronchodilataci trvající nejméně 12 hodin.

Flutikason-propionát:

Flutikason propionát podávaný inhalačně v doporučených dávkách má glukokortikoidní protizánětlivý účinek uvnitř plic, který vede k redukci příznaků a exacerbací astmatu s menším výskytem nežádoucích účinků než u systémového podávání kortikosteroidů.

Klinická účinnost a bezpečnost

V dále uvedených studiích (GOAL, TORCH a SMART) byla podávána stejná fixní kombinace dávek salmeterol-xinafoátu a flutikason-propionátu, hodnocen však byl dříve registrovaný přípravek. Everio Airmaster v nich ověřován nebyl.

Klinická hodnocení se salmeterolem/flutikason-propionátem u pacientů s astmatem

Dvanáctiměsíční studie (Dosažení optimální kontroly astmatu, GOAL) na 3 416 dospělých a dospívajících pacientech s perzistentním astmatem srovnávala účinnost a bezpečnost salmeterolu/flutikason-propionátu oproti samotnému inhalačnímu kortikosteroidu (flutikason-propionát), aby se zjistilo, zda jsou cíle léčby astmatu dosažitelné. Léčba byla stupňována každých 12 týdnů, dokud nebylo dosaženo **, „naprosté kontroly“ nebo nebylo dosaženo nejvyšší dávky hodnoceného přípravku. Ve studii GOAL bylo prokázáno, že kontroly astmatu dosáhlo více pacientů léčených salmeterolem/flutikason-propionátem než pacientů léčených samotným inhalovaným kortikosteroidem (IKS) a této kontroly bylo dosaženo při nižší dávce inhalačního kortikosteroidu.

* Se salmeterolem/flutikason-propionátem bylo „dobré kontroly“ astmatu dosaženo mnohem rychleji než se samotným inhalačním kortikosteroidem. Doba trvání léčby do dosažení prvního individuálního týdne „dobré kontroly“ astmatu u 50 % léčených byla u salmeterolu/flutikason-propionátu 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 do dosažení prvního individuálního

týdne „dobré kontroly“ astmatu 16 dní u pacientů se salmeterolem/flutikason-propionátem a 23 dní u pacientů léčených samotným inhalačním kortikosteroidem.

Celkové závěry studie ukázaly:

Procento pacientů, kteří dosáhli *,„dobré kontroly (DK)“ a **,„naprosté kontroly (NK)“ astmatu během 12 měsíců				
Léčba před zahájením studie	Salmeterol/FP		FP	
	DK	NK	DK	NK
Bez IKS (samostatné SABA)	78 %	50 %	70 %	40 %
Nízká dávka IKS (≤ 500 mikrogramů BDP nebo ekvivalent/den)	75 %	44 %	60 %	28 %
Středně vysoká dávka IKS (> 500 až 1 000 mikrogramů BDP nebo ekvivalent/den)	62 %	29 %	47 %	16 %
Shrnutí výsledků 3 léčebných dávek	71 %	41 %	59 %	28 %

*Dobře kontrolované astma: 2 nebo méně dnů se skóre příznaků větším než 1 (skóre příznaků 1 je definováno jako „příznaky po jednu krátkou dobu v průběhu dne“), SABA byly použity ve 2 nebo méně dnech a ve 4 nebo méně 4 případech na týden, předpovězená ranní maximální výdechová rychlost větší nebo rovnající se 80 %, bez nočního probouzení, bez exacerbací a bez nežádoucích účinků vedoucích ke změně léčby.

**Totální kontrola astmatu: bez příznaků, bez použití SABA, předpovězená ranní maximální výdechová rychlost větší nebo rovnající se 80 %, bez nočního probouzení, bez exacerbací a bez nežádoucích účinků vedoucích ke změně léčby.

Výsledky této studie ukazují, že salmeterol/flutikason-propionát 50/100 mikrogramů podávaný dvakrát denně může být zvážen jako úvodní udržovací léčba 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 studii s paralelními skupinami na 318 pacientech ve věku ≥ 18 let s perzistujícím astmatem byly hodnoceny bezpečnost a snášenlivost salmeterolu/flutikason-propionátu podávaného ve dvou inhalacích dvakrát denně (dvojitá dávka) po dobu dvou týdnů. Studie prokázala, že zdvojování inhalací všech sil salmeterolu/flutikason-propionátu podávaných pod dobu až 14 dní mírně zvyšuje výskyt nežádoucích příhod způsobených agonisty β receptorů (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. kandidóza dutiny ústní; 6 [6 %] versus 16 [8 %], chrapot; 2 [2 %] versus 4 [2 %]) ve srovnání s jednou dávkou dvakrát denně. Mírné zvýšení výskytu nežádoucích příhod způsobených agonisty β receptorů musí lékař brát v úvahu v případě, že zvažuje zdvojení dávky salmeterolu/flutikason-propionátu u pacientů vyžadujících přídatnou krátkodobou léčbu (trvajících až 14 dnů) inhalačními kortikosteroidy.

Klinická hodnocení se salmeterolem/flutikason-propionátem u pacientů s CHOPN

TORCH byla tříletá studie hodnotící účinek léčby inhalačním práškem salmeterolu/flutikason-propionátu v dávce 50/500 mikrogramů dvakrát denně, inhalačního prášku salmeterolu v dávce 50 mikrogramů dvakrát denně, inhalačního prášku flutikason-propionátu v dávce 500 mikrogramů dvakrát denně nebo placebo na úmrtnost z jakékoli příčiny u pacientů s CHOPN. Pacienti s CHOPN s úvodní (prebronchodilatační) FEV₁ < 60 % předpovězené normální hodnoty byli randomizováni k používání dvojité zaslepené medikace. V průběhu studie byla pacientům povolena obvyklá léčba CHOPN s výjimkou jiných inhalačních kortikosteroidů, bronchodilatancí s dlouhodobým účinkem a dlouhodobého podávání systémových kortikosteroidů. Přežití bylo posouzeno po 3 letech u všech pacientů bez ohledu na to, zda ukončili léčbu v rámci studie. Primárním cílovým parametrem bylo snížení úmrtnosti z jakékoli příčiny po 3 letech u salmeterolu/flutikason-propionátu oproti placebo.

	Placebo N = 1 524	Salmeterol 50 N = 1 521	Flutikason- propionát N = 1 534	Salmeterol/fluti- kason-propionát 50/500 N = 1 533
Úmrtnost z jakékoli příčiny po 3 letech				
Počet úmrtí (%)	231 (15,2 %)	205 (13,5 %)	246 (16,0 %)	193 (12,6 %)
Poměrné riziko oproti placebu (kortikosteroidy) hodnota p	–	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
Poměrné riziko salmeterolu/flutika- son-propionátu 50/500 oproti složkám (kortikosteroidy) hodnota p	–	0,932 (0,77; 1,13) 0,481	0,774 (0,64; 0,93) 0,007	–

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

Byl pozorován trend ke zlepšení přežití pacientů léčených salmeterolem/flutikason-propionátem 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 příčin souvisejících s CHOPN, bylo 6,0 % u placeba a 6,1 % u salmeterolu, 6,9 % u flutikason-propionátu a 4,7 % u salmeterolu/flutikason-propionátu.

Průměrný počet středních až těžkých exacerbací za rok byl významně snížen u salmeterolu/flutikason-propionátu (FP) ve srovnání s léčbou se salmeterolem, flutikason-propionátem a placebem (průměrná hodnota ve skupině se salmeterolem/flutikason-propionátem byla 0,85 ve srovnání s 0,97 ve skupině se salmeterolem, 0,93 ve skupině s flutikason-propionátem a 1,13 ve skupině s placebem). To znamená, že salmeterol/flutikason-propionát snížil 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 výrazně 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 salmeterol/flutikason-propionát 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 a 19,6 % u salmeterolu/flutikason-propionátu (poměrné riziko pro salmeterol/flutikason-propionát 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 7 u placeba, 9 u salmeterolu, 13 u flutikason-propionátu a 8 u salmeterolu/flutikason-propionátu. 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 salmeterolu/flutikason-propionátu; poměrné riziko pro salmeterol/flutikason-propionát versus placebo: 1,22; 95 % CI: 0,87 až 1,72, $p = 0,248$).

Placebem kontrolovaná klinická hodnocení trvající 6 až 12 měsíců ukázala, že pravidelné podávání

salmeterolu/flutikason propionátu 50/500 mikrogramů zlepšuje plicní funkce, snižuje dušnost a nutnost podávání záchranné medicíny.

Studie SCO40043 a SCO100250 byly randomizované, dvojité zaslepené, opakované studie paralelních skupin porovnávající účinek salmeterolu/flutikason-propionátu v dávce 50/250 mikrogramů dvakrát denně (dávka, která není schválena pro léčbu CHOPN v EU) spolu se salmeterolem v dávce 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 hodnocení měly 4týdenní zaváděcí období, během něhož všechny subjekty dostávaly salmeterol/FP 50/250 ke standardizaci farmakoterapie CHOPN a stabilizaci onemocnění před randomizací do zaslepeného hodnoceného léčiva na dobu 52 týdnů. Subjekty byly randomizovány v poměru 1:1 do skupiny užívající salmeterol/FP v dávce 50/250 (celková populace ITT $n = 776$) nebo salmeterol (celková populace ITT $n = 778$). Před zaváděcím obdobím subjekty přestaly užívat předchozí medikaci CHOPN s výjimkou krátkodobě působících bronchodilatancií. Souběžné užívání inhalačních dlouhodobě působících agonistů β_2 receptorů a anticholinergik, kombinovaných přípravků obsahujícím salbutamol/ipratropium bromid, perorálních agonistů β_2 a teofylinových přípravků nebylo v období léčby v rámci studií 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 salmeterolem/flutikason-propionátem v dávce 50/250 vedla k významně nižšímu ročnímu výskytu středně těžkých/těžkých exacerbací CHOPN ve srovnání 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 první středně těžké/těžké exacerbace, roční výskyt exacerbací vyžadujících perorální kortikosteroidy a FEV_1 před první ranní dávkou) byly významně příznivější ve prospěch salmeterolu/flutikason-propionátu v dávce 50/250 mikrogramů dvakrát denně ve srovnání se salmeterolem. Profily nežádoucích příhod byly podobné vyjma vyššího výskytu pneumonií a známých lokálních nežádoucích účinků (kandidózy a dysfonie) u skupiny se salmeterolem/flutikason-propionátem v dávce 50/250 mikrogramů dvakrát denně ve srovnání se salmeterolem. Nežádoucí příhody související s pneumonií byly hlášeny u 55 (7 %) subjektů ve skupině se salmeterolem/flutikason-propionátem v dávce 50/250 mikrogramů dvakrát denně a 25 (3 %) subjektů ve skupině se salmeterolem. Zvýšená incidence hlášených pneumonií se salmeterolem/flutikason-propionátem v dávce 50/250 mikrogramů dvakrát denně se zdá být podobného rozsahu jako incidence hlášená při léčbě salmeterolem/flutikason-propionátem 50/500 mikrogramů dvakrát denně ve studii TORCH.

Astma

Studie SMART (Salmeterol Multi-center Asthma Research Trial)

Studie SMART byla 28týdenní studie v USA, která ověřovala bezpečnost salmeterolu (ve srovnání s placebem) přidaného k obvyklé terapii u dospělých a dospívajících pacientů. Ačkoli se neobjevily žádné významné rozdíly v primárním ukazateli (počet úmrtí či ohrožení života z respiračních příčin), studie vykazovala výrazný nárůst úmrtí na astma u pacientů léčených salmeterolem

(13 úmrtí z 13 176 pacientů léčených salmeterolem oproti 3 úmrtím z 13 179 pacientů dostávajících placebo).

Struktura studie neumožňovala posoudit vliv souběžného užívání inhalovaných kortikoidů, navíc pouze 47 % účastníků hlásilo užívání IKS při zahájení léčby.

Bezpečnost a účinnost salmeterolu/flutikason-propionátu u astmatu ve srovnání se samotným flutikason-propionátem

Bezpečnost a účinnost salmeterolu-FP a samotného FP porovnávaly dvě multicentrické 26týdenní studie, jedna u dospělých a dospívajících pacientů (studie AUSTRI), druhá pak u dětí ve věku 4 až 11 let (VESTRI). Účastníci obou studií měli středně těžké až těžké perzistující astma a v uplynulém roce byli kvůli němu hospitalizováni nebo došlo k jeho exacerbaci. Hlavním cílem každé studie bylo zjistit, zda doplnění IKS terapie (salmeterol-FP) o přípravky LABA nebude mít horší výsledky než IKS (FP) samotné (non-inferiorita), pokud jde o riziko závažných komplikací (hospitalizace, endotracheální intubace či úmrtí, vše v souvislosti s astmatem). Sekundárním cílem v oblasti účinnosti bylo posoudit, zda je terapie IKS/LABA (salmeterol-FP) lepší než IKS terapie (FP) samotná z hlediska těžké exacerbace astmatu (tj. zhoršení astmatu vyžadující nasazení systémových kortikoidů alespoň na tři dny, případně hospitalizace nebo návštěva pohotovosti kvůli astmatu s nasazením systémových kortikoidů).

Do studie AUSTRI bylo zařazeno celkem 11 679 pacientů, do studie VESTRI pak 6 208. U primárního bezpečnostního ukazatele byla v obou klinických hodnoceních prokázána non-inferiorita (viz následující tabulka).

Závažné astmatické příhody v 26týdenních hodnoceních AUSTRI a VESTRI

	AUSTRI		VESTRI	
	Salmeterol-FP (n = 5 834)	Samotný FP (n = 5 845)	Salmeterol-FP (n = 3 107)	Samotný FP (n = 3 101)
Kompozitní ukazatel (hospitalizace, endotracheální intubace nebo smrt, vše v souvislosti s astmatem)	34 (0,6 %)	33 (0,6 %)	27 (0,9 %)	21 (0,7 %)
Poměr rizik salmeterol- FP/FP (95 % CI)	1 029 (0,638–1,662) ^a		1 285 (0,726–2,272) ^b	
Smrt	0	0	0	0
Hospitalizace související s astmatem	34	33	27	21
Endotracheální intubace	0	2	0	0

^a Pokud byl odhad horní hranice 95% CI intervalu pro relativní riziko menší než 2,0, byla konstatována non-inferiorita.

^b Pokud byl odhad horní hranice 95% CI intervalu pro relativní riziko menší než 2,675, byla konstatována non-inferiorita.

U sekundárního ukazatele 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)	Samotný FP (n = 5 845)	Salmeterol-FP (n = 3 107)	Samotný 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 Everio Airmaster není indikován pro děti do 12 let (viz bod 4.2). Dále popsané studie byly realizovány s dříve schváleným přípravkem, nikoli s přípravkem Everio Airmaster.

V klinickém hodnocení SAM101667 u 158 dětí ve věku 6 až 16 let se symptomatickým astmatem bylo prokázáno, že kombinace salmeterol/flutikason-propionátu je ke kontrole příznaků a plicních funkcí stejně účinná jako zdvojení dávky flutikason-propionátu. Tato studie nebyla navržena ke sledování účinků na exacerbace.

V 12týdenním klinickém hodnocení u dětí ve věku 4 až 11 let [$n = 257$] léčených buď salmeterol/flutikason-propionátem 50/100 nebo salmeterolem 50 mikrogramů + flutikason-propionátem 100 mikrogramů, obojí podávané dvakrát denně, se v obou terapeutických větvích prokázalo 14% zvýšení maximální výdechové rychlosti a zlepšení skóre příznaků a záchranného použití salbutamolu. V bezpečnostních parametrech nebyl mezi těmito terapeutickými větvemi rozdíl.

Primárním cílem v 12týdenním randomizovaném klinickém hodnocení s paralelními skupinami u dětí ve věku 4 až 11 let [$n = 203$] s perzistujícím astmatem, které byly symptomatické při užívání inhalačních kortikosteroidů, byla bezpečnost. Dětem byl podáván buď salmeterol/flutikason-propionát (50/100 mikrogramů) nebo samotný flutikason-propionát (100 mikrogramů) dvakrát denně. Dvě děti se salmeterol/flutikason-propionátem a 5 dětí s flutikason-propionátem bylo vyřazeno pro zhoršení astmatu. Po 12 týdnech nemělo žádné dítě v obou terapeutických větvích abnormálně nízké hodnoty kortizolu vylučovaného močí za 24 hodin. Mezi oběma terapeutickými větvemi nebyly pozorovány žádné další rozdíly v bezpečnostním profilu.

Medikace obsahující flutikason-propionát podávaná během těhotenství

Observační retrospektivní epidemiologická kohortová studie užívající elektronické zdravotní záznamy z Velké Británie byla provedena za účelem posouzení 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. Do této studie nebylo zahrnuto srovnávací placebo.

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 u MCM diagnostikované do 1 roku byl 1,1 (95 % CI: 0,5-2,3) u žen vystavených FP oproti ženám se středně těžkým astmatem, které nebyly vystaveny IKS FP, a 1,2 (95 % CI: 0,7-2,0) u žen se značným až těžkým astmatem. 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 v rámci General Practice Research Database s 15 840 těhotnými ženami neléčenými kvůli astmatu (2,8 příhod MCM na 100 těhotenství).

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 jedné dávky inhalačního flutikason-propionátu u zdravých osob kolísá v závislosti na typu použitého inhalačního prostředku přibližně mezi 5 až 11 % nominální

dávky. U pacientů s astmatem nebo CHOPN byl při inhalaci flutikason-propionátu sledován nižší stupeň systémové expozice.

Absorpce

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.

Distribuce

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 %.

Biotransformace

Flutikason-propionát je ze systémové cirkulace odstraňován velmi rychle. Hlavní cestou je biotransformace na neúčinný metabolit, derivát kyseliny karboxylové, a to prostřednictvím cytochromu P450 enzymu CYP3A4 (izoenzymu cytochromu P₄₅₀). Ve stolici byly rovněž nalezeny další neidentifikované metabolity.

Eliminace

Renální clearance flutikason-propionátu je zanedbatelná. Méně než 5 % dávky je vylučováno močí, a to hlavně ve formě metabolitů. Hlavní část dávky je vylučována stolicí formou metabolitů a nezměněné léčivé látky.

Pediatrická populace

Přípravek Everio Airmaster není indikován pro děti mladší 12 let. Dále popsané studie byly realizovány s dříve schváleným přípravkem; přípravek Everio Airmaster v nich ověřován nebyl.

V populační farmakokinetické analýze využívající údaje z 9 kontrolovaných klinických hodnocení, kde byly použity různé inhalační systémy (práškový inhalátor, aerosolový dávkovač) a které zahrnovaly 350 pacientů s astmatem ve věku 4 až 77 let (174 pacientů ve věku 4 až 11 let), byly pozorovány vyšší systémové expozice flutikason-propionátu při léčbě práškovým inhalátorem se salmeterolem/flutikasonem 50/100 ve srovnání s práškovým inhalátorem s flutikason-propionátem 100.

Geometrické průměrné hodnoty [90 % CI] pro práškový inhalátor salmeterol/flutikason-propionátu oproti flutikason-propionátu – srovnání u populace dětí a dospívajících/dospělých.

<i>Léčba (testovaná oproti referenční skupině)</i>	<i>Populace</i>	<i>AUC</i>	<i>C_{max}</i>
<i>Salmeterol/flutikason-propionát práškový inhalátor 50/100</i> <i>Flutikason-propionát práškový inhalátor 100</i>	<i>děti (4 – 11 let)</i>	<i>1,20 [1,06 – 1,37]</i>	<i>1,25 [1,11 – 1,41]</i>

<i>Salmeterol/flutikason-propionát práškový inhalátor 50/100</i> <i>Flutikason-propionát práškový inhalátor 100</i>	<i>dospívající/dospělí (≥ 12 let)</i>	<i>1,52 [1,08 – 2,13]</i>	<i>1,52 [1,08 – 2,16]</i>
--	---------------------------------------	---------------------------	---------------------------

Účinek 21denní léčby inhalátorem se salmeterolem/flutikasonem 25/50 (2 inhalace dvakrát denně s nástavcem nebo bez něj), nebo salmeterolem/flutikasonem práškový inhalátor 50/100 mikrogramů (1 inhalace dvakrát denně) byl posouzen u 31 dětí ve věku 4 až 11 let s mírnou formou astmatu. Systémová expozice salmeterolu byla stejná u inhalátoru se salmeterolem/flutikasonem, téhož inhalátoru s inhalačním nástavcem a práškového inhalátoru se salmeterolem/flutikasonem (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]). Systémová expozice flutikason-propionátu byla podobná u inhalátoru se salmeterolem/flutikasonem a inhalačním nástavcem (107 pg×h/ml [95 % CI: 45,7; 252,2]) a práškového inhalátoru se salmeterolem/flutikasonem (138 pg×h/ml [95 % CI: 69,3; 273,2]), ale nižší u inhalátoru se salmeterolem/flutikasonem bez nástavce (24 pg×h/ml [95 % CI: 9,6; 60,2])”.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Obavy pro užití u lidské populace vyplývající z experimentálního odděleného podávání salmeterolu a flutikason-propionátu zvířatům souvisí se zesílenými farmakologickými účinky přípravku.

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 genetické toxicity.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Monohydrát laktózy (obsahuje mléčné bílkoviny).

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

2 roky.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte při teplotě do 30 °C.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Prášek k inhalaci je uložen ve tvarovaných blistrech, které tvoří podkladová Al/OPA/PVC fólie a odlupovací krycí fólie PETP/papír/PVC. Fóliový strip s blistry je vložený do bílého plastového inhalátoru s fialovým (síla 50/500 mikrogramů) posuvným krytem náustku s červenou pojistkou.

Inhalátor je balen do třívrstvého laminovaného sáčku zhotoveného z fólie z polyesteru/ADH/Al/ADH/polyetylenu.

Plastové inhalátory jsou k dispozici v papírových krabičkách, které obsahují:

1 × 60 dávek přípravku Everio Airmaster
nebo 2 × 60 dávek přípravku Everio Airmaster
nebo 3 × 60 dávek přípravku Everio Airmaster
nebo 10 × 60 dávek přípravku Everio Airmaster

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Přípravek Everio Airmaster uvolňuje prášek, který je inhalován do plic. Indikátor dávek na inhalátoru ukazuje, kolik dávek ještě zbývá. Podrobné informace o používání tohoto přípravku viz příbalová informace.

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

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

Everio Airmaster 50 mikrogramů/500 mikrogramů: 14/426/18-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 16. 4. 2020

10. DATUM REVIZE TEXTU

19. 11. 2021