

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Asthmex 50 mikrogramů/100 mikrogramů dávkovaný prášek k inhalaci
Asthmex 50 mikrogramů/250 mikrogramů dávkovaný prášek k inhalaci
Asthmex 50 mikrogramů/500 mikrogramů dávkovaný prášek k inhalaci

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna inhalace poskytuje podanou dávku (dávka, která vychází z náustku) salmeterolum 47 mikrogramů (jako salmeteroli xinafoas) a fluticasoni propionas 93, 233 nebo 465 mikrogramů. To odpovídá odměřené dávce salmeterolum 50 mikrogramů (jako salmeteroli xinafoas) a fluticasoni propionas 100, 250 nebo 500 mikrogramů.

Pomocné látky se známým účinkem:

Jedna dávka přípravku Asthmex 50 mikrogramů/100 mikrogramů obsahuje přibližně 13,3 mg monohydrátu laktosy.

Jedna dávka přípravku Asthmex 50 mikrogramů/250 mikrogramů obsahuje přibližně 13,2 mg monohydrátu laktosy.

Jedna dávka přípravku Asthmex 50 mikrogramů/500 mikrogramů obsahuje přibližně 12,9 mg monohydrátu laktosy.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Dávkovaný prášek k inhalaci.

Lisovaný plastový inhalátor obsahující fóliový strip s 60 pravidelně umístěnými blistry.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Bronchiální astma

Asthmex je indikován k pravidelné léčbě bronchiálního astmatu hlavně tam, kde je vhodné podávání kombinovaného přípravku (dlouhodobě působícího agonisty β_2 -adrenoreceptorů a inhalačního kortikosteroidu):

- pacienti s nedostatečnou kontrolou astmatu v průběhu léčby inhalačními kortikosteroidy a „podle potřeby“ inhalovanými krátkodobě působícími agonisty β_2 -adrenoreceptorů, nebo
- pacienti s již adekvátně kontrolovaným astmatem při podávání inhalačních kortikosteroidů a dlouhodobě působících agonistů β_2 -adrenoreceptorů.

Poznámka: přípravek Asthmex 50 mikrogramů/100 mikrogramů není vhodný pro dospělé a děti trpící těžkou formou bronchiálního astmatu.

Chronická obstrukční plicní nemoc (CHOPN)

Asthmex je indikován k symptomatické léčbě pacientů s CHOPN s prebronchodilatační hodnotou FEV1 < 60 % náležité hodnoty a s anamnézou opakujících se exacerbací, kteří mají závažné projevy navzdory pravidelné bronchodilatační terapii.

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 Asthmex používali každodenně, i když jsou asymptomatictí.

Pacienti mají být pravidelně kontrolováni lékařem, aby se aplikovaná síla přípravku Asthmex 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, může se v dalším kroku přistoupit k vyzkoušení samotného inhalačního kortikosteroidu.** Alternativně, pacientům potřebujícím dlouhodobě působící agonisty β_2 -adrenoreceptorů, může být přípravek Asthmex titrován na dávku podávanou jednou denně, pokud by podle předepisujícího lékaře byla tato dávka vhodná, aby odpovídajícím způsobem udržovala nemoc pod kontrolou. V případě dávkování jednou denně u pacientů s anamnézou nočních příznaků má být dávka podána večer a u pacientů s anamnézou příznaků vyskytujících se během dne dávka má být podána ráno.

Pacienti mají dostávat přípravek Asthmex v síle odpovídající obsahem flutikason-propionátu závažnosti jejich onemocnění. Pokud by pacient potřeboval dávky mimo doporučený dávkovací režim, mají být předepsány náležité dávky β_2 -agonisty a/nebo kortikosteroidu.

Doporučené dávkování:

Bronchiální astma

Dospělí a dospívající od 12 let věku:

- Jedna inhalace 50 mikrogramů salmeterolu a 100 mikrogramů flutikason-propionátu dvakrát denně,
nebo
- jedna inhalace 50 mikrogramů salmeterolu a 250 mikrogramů flutikason-propionátu dvakrát denně,
nebo
- jedna inhalace 50 mikrogramů salmeterolu a 500 mikrogramů flutikason-propionátu dvakrát denně.

Lze zvážit krátkodobé pokusné podání přípravku Asthmex jako úvodní udržovací léčbu u dospělých nebo dospívajících se středně těžkou formou perzistujícího bronchiálního astmatu (definováno jako pacienti s denními příznaky, denní potřebou aplikace „záchranného“ 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 je dosaženo toho, že jsou příznaky astmatu pod kontrolou, léčba má být přezkoumána a má se zvážit, zda by léčba neměla být následně omezena na inhalaci samotného kortikosteroidu. Při snižování léčby je důležité pacienty pravidelně sledovat.

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

Pediatrická populace

Děti od 4 let věku:

- Jedna inhalace 50 mikrogramů salmeterolu a 100 mikrogramů flutikason-propionátu dvakrát denně.

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

Údaje o podávání přípravku Asthmex dětem mladším než 4 roky nejsou k dispozici.

CHOPN

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 podávání přípravku Asthmex pacientům s poruchou funkce jater nejsou k dispozici.

Použití inhalátoru:

Zdravotnický prostředek je otevřen a odjištěn posuvnou pákou. Náustek je pak vložen do úst a sevřen rty. Poté může být dávka inhalována a zdravotnický prostředek uzavřen. Podrobný návod k použití viz příbalová informace.

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

Asthmex není určen k léčbě akutních symptomů astmatu; ty vyžadují použití bronchodilatancia s rychlým a krátkodobým účinkem. Pacientům je třeba doporučit, aby svůj inhalátor určený pro použití k úlevě při akutním astmatickém záchvatu, měli stále při sobě.

Podávání přípravku Asthmex se nemá zahajovat během exacerbací, ani při výrazně nebo rychle se zhoršujícím astmatu.

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

Rostoucí potřeba aplikace úlevové léčby (krátkodobě působící bronchodilatancia) nebo snížené odpovědi na úlevovou léčbu svědčí o zhoršení kontroly onemocnění a stav pacienta má 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 přípravku Asthmex může být zváženo, jakmile jsou astmatické příznaky pod kontrolou. Při snižování léčby je důležité pacienty pravidelně sledovat. Má být použita nejnížší účinná dávka přípravku Asthmex (viz bod 4.2).

Léčba systémovými kortikosteroidy je typicky indikována u pacientů s CHOPN, u kterých dochází k exacerbaci onemocnění. Pokud se při léčbě přípravkem Asthmex příznaky zhoršují, pacienti mají být poučeni o tom, aby vyhledali lékaře.

Vzhledem k riziku exacerbace příznaků se léčba přípravkem Asthmex u pacientů s bronchiálním astmatem nemá náhle přerušit. Titrace k nižším dávkám se má provádět pod dohledem lékaře. U pacientů s CHOPN přerušení léčby může být též spojeno s dekompenzací symptomů a pacient má být pod dohledem lékaře.

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

Hyperglykemie

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

Paradoxní bronchospasmus

Stejně jako při podávání jiných inhalačních přípravků se může po inhalaci dávky vyskytnout paradoxní bronchospasmus s bezprostředním zhoršením pískotů a dušností. Paradoxní bronchospasmus reaguje na bronchodilatancia s rychlým nástupem účinku a má být léčen okamžitě. Podávání přípravku Asthmex musí být okamžitě ukončeno, stav pacienta znovu zhodnocen a podle potřeby musí být zahájena jiná terapie.

V důsledku léčby β_2 -agonistou byly hlášeny farmakologické nežádoucí účinky, jako jsou třes, palpitace a bolest hlavy, avšak s tendencí k odeznívání a slábnutí při pravidelné terapii.

Pomocné látky

Přípravek Asthmex obsahuje až 13,5 miligramů monohydrátu laktosy v jedné dávce. U osob s nesnášenlivostí laktosy toto množství běžně nezpůsobuje problémy. Pomocná látka laktosa obsahuje malé množství mléčné bílkoviny, která může způsobit alergické reakce.

Systémové účinky kortikosteroidů

Při podávání každého inhalačního kortikosteroidu se mohou vyskytnout systémové účinky, zejména při vysokých dávkách podávaných dlouhodobě. Pravděpodobnost výskytu těchto účinků je mnohem menší než při podávání perorálních kortikosteroidů. K možným systémovým účinkům patří Cushingův syndrom, Cushingoidní rysy, suprese adrenální funkce, pokles minerální kostní denzity, katarakta a glaukom a vzácněji výskyt řady 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 snížena na nejnižší dávku, která ještě účinně udrží příznaky astmatu pod kontrolou.**

Dlouhodobá léčba pacientů vysokými dávkami inhalačních kortikosteroidů může způsobit útlum adrenálních funkcí a akutní adrenální krizi. Velmi vzácně byl popsán výskyt adrenální suprese a akutní adrenální krize také při podávání flutikason-propionátu v dávkách mezi 500 a 1 000 mikrogramy. 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,

kteře mohou zahrnovat nechutenství, bolest břicha, úbytek tělesné hmotnosti, únavu, bolest hlavy, nauzeu, zvracení, hypotenzi, snížený stupeň vědomí, hypoglykémii a záchvaty. V obdobích stresové zátěže nebo elektivních chirurgických výkonů se má zvažovat doplňkové krytí systémovým kortikosteroidem.

Přínosem terapie inhalačním flutikason-propionátem má být minimalizace potřeby perorálních steroidů, ale u pacientů přecházejících z perorálních steroidů může i nadále přetrvávat riziko poškozené adrenální rezervy po značnou dobu. Tito pacienti proto mají být léčeni se zvláštní opatrností a pravidelně má být monitorována adrenokortikální funkce. Rizikovými mohou být také pacienti, kteří v minulosti absolvovali akutní terapii vysokými dávkami kortikosteroidů. Možnost této reziduální dysfunkce je nutné mít na paměti v každé akutní nebo elektivní situaci, která může být situací stresovou. V těchto případech je třeba zvážit náležitou léčbu kortikosteroidy. Před elektivními výkony může být třeba 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).

Pneumonie u pacientů s CHOPN

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

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

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

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

Interakce se silnými inhibitory CYP3A4

Současné použití 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 používající vysoké dávky flutikason-propionátu (obvykle $\geq 1\,000$ mikrogramů/den) mohou být zvláště ohroženi systémovými účinky. Systémové účinky se mohou vyskytnout zvláště při používání 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 vzácněji výskyt řady psychických poruch nebo poruch chování, které zahrnují psychomotorickou hyperaktivitu, poruchy spánku, úzkost, deprese nebo agresivitu. Je třeba

doporučit dětské nebo dospívající pacienty pediatrovi specializujícímu se na léčbu respiračních onemocnění.

Doporučuje se, aby výška dětí dlouhodobě léčených inhalačními kortikosteroidy byla pravidelně monitorována. **Dávka inhalačního kortikosteroidu má být snížena na nejnižší dávku, která ještě 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. Nemají se proto podávat neselektivní ani selektivní β -blokátory, nejsou-li pro jejich použití závažné důvody. Důsledkem léčby β_2 -agonistou může být potenciálně závažná hypokalemie. Zvláštní opatrnost je zapotřebí u akutní závažné formy astmatu, jelikož účinek může být zesílen současnou léčbou deriváty xanthinů, kortikosteroidy a diuretiky.

Souběžné použití jiných β -adrenergních léků může mít potenciálně aditivní účinek.

Flutikason-propionát

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

Ve studii interakcí u zdravých jedinců používajících intranasální flutikason-propionát s ritonavirem (velmi silný inhibitor cytochromu CYP3A4) v dávce 100 mg dvakrát denně došlo ke zvýšení plazmatické koncentrace flutikason-propionátu několikasetnásobně, 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 Cushingova syndromu a adrenální suprese. Současnému podávání je třeba se vyhnout, pokud přínos nepřeváží zvýšené 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. U souběžné léčby jinými silnými inhibitory cytochromu CYP3A, jako např. intrakonazolem a přípravky obsahujícími kobicistat, a středně silnými inhibitory cytochromu CYP3A, jako např. erythromycinem, se rovněž očekává zvýšení systémové expozice flutikason-propionátu a rizika systémových nežádoucích účinků. Je nutné se vyvarovat používání této kombinace, pokud přínos nepřeváží potenciální 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 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) v porovnání s léčbou salmeterolem nebo ketokonazolem samotným (viz bod 4.4).

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

Současnému podávání s ketokonazolem je třeba se vyhnout, pokud přínos nepřeváží potenciálně zvýšené riziko systémových nežádoucích účinků léčby salmeterolem. Je pravděpodobné, že riziko

interakcí s dalšími silnými inhibitory CYP3A4 (např. itraconazolem, telithromycinem, ritonavirem) bude podobné.

Středně silné inhibitory CYP3A4

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

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Fertilita

Nejsou dostupné žádné údaje u člověka. Avšak studie na zvířatech ukazují, že salmeterol nebo flutikason-propionát neovlivňují fertilitu.

Těhotenství

Údaje získané z rozsáhlého souboru těhotných žen (více než 1000 ukončených těhotenství) nenaznačují žádné malformační účinky nebo fetální/neonatální toxicitu přípravku Asthmex. Studie na zvířatech prokázaly reprodukční toxicitu po podání β_2 -agonisty adrenoreceptorů a glukokortikosteroidů (viz bod 5.3).

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

K léčbě 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 lidského mateřského mléka.

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

Riziko pro kojené novorozence/děti nelze vyloučit. Na základě posouzení prospěšnosti kojení pro dítě a prospěšnosti léčby pro matku je nutno rozhodnout, zda přerušit kojení nebo ukončit podávání přípravku Asthmex.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

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

4.8 Nežádoucí účinky

Jelikož přípravek Asthmex obsahuje salmeterol a flutikason-propionát, lze očekávat typ a závažnost nežádoucích účinků pojících se s každou z těchto 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 tříd orgánových systémů a frekvence výskytu. Četnost je definována následovně: velmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), méně časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$), vzácné ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$) a není známo (z dostupných údajů nelze určit). Četnost nežádoucích účinků byla odvozena z údajů získaných v klinických studiích. Incidence u placeba nebyla vzata v úvahu.

Třídy orgánových systémů	Nežádoucí účinky	Frekvence výskytu
--------------------------	------------------	-------------------

Infekce a infestace	Kandidóza dutiny ústní a hrdla Pneumonie (u pacientů s CHOPN) Bronchitida Ezofageální kandidóza	Časté Časté ^{1, 3, 5} Časté ^{1, 3} Vzácné
Poruchy imunitního systému	Hypersenzitivní reakce s následujícími projevy: kožní hypersenzitivní reakce angioedém (hlavně faciální a orofaryngeální otok) respirační příznaky (dušnost) respirační příznaky (bronchospasmus) anafylaktické reakce včetně anafylaktického šoku	Méně časté Vzácné Méně časté Vzácné Vzácné
Endokrinní poruchy	Cushingův syndrom, Cushingoidní rysy, suprese adrenální funkce, 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 Poruchy spánku Změny chování, včetně psychomotorické hyperaktivity a podrážděnosti (převážně u dětí) Deprese, agresivita (převážně u dětí)	Méně časté Méně časté Vzácné Není známo
Poruchy nervového systému	Bolest hlavy Třes	Velmi časté ¹ Méně časté
Poruchy oka	Katarakta Glaukom Rozmazané vidění (viz také bod 4.4)	Méně časté Vzácné ⁴ Není známo
Srdeční poruchy	Palpitace Tachykardie Srdeční arytmie (včetně supraventrikulární tachykardie a extrasystol) Fibrilace síní Angina pectoris	Méně časté Méně časté Vzácné Méně časté Méně časté
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	Nazofaryngitida Podráždění hrdla Chrapot/dysfonie Sinusitida Paradoxní bronchospasmus	Velmi časté ^{2, 3} Časté Časté Časté ^{1, 3} Vzácné ⁴
Poruchy kůže a podkožní tkáně	Pohmožděniny	Časté ^{1, 3}
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně	Svalové křeče Traumatické zlomeniny Artralgie Myalgie	Časté Časté ^{1, 3} Časté Časté

1. Hlášeno často u placebo

2. Hlášeno velmi často u placebo

3. Hlášeno během 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 β_2 -agonistů, jako je třes, palpitace a bolest hlavy, avšak s tendencí k odeznívání a slábnutí při pravidelné terapii.

Stejně jako při podávání jiných inhalačních přípravků se může po inhalaci dávky vyskytnout paradoxní bronchospasmus s bezprostředním zhoršením pískotů a dušností. Paradoxní bronchospasmus reaguje na podání rychle působících bronchodilatancií, které musí být ihned podány. Dále je nutné okamžitě ukončit léčbu přípravkem Asthmex, 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 a/nebo vyčištěním zubů po použití přípravku. Symptomatickou kandidózu dutiny ústní a hrdla lze léčit topickou antimykotickou farmakoterapií při pokračující léčbě přípravkem Asthmex.

Pediatrická populace

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

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

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

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 48

100 41 Praha 10

webové stránky: www.sukl.cz/nahlasit-nazadouci-ucinek

4.9 Předávkování

Údaje z klinických studií o předávkování přípravkem Asthmex nejsou k dispozici. Dále jsou však uvedeny údaje o předávkování oběma léčivými látkami:

Známkami a příznaky předávkování salmeterolem jsou závrať, zvýšení systolického krevního tlaku, třes, bolest hlavy a tachykardie. Jestliže terapie přípravkem Asthmex byla zastavena z důvodu předávkování jeho β -agonistickou složkou, je třeba uvážit poskytnutí vhodné náhradní steroidní terapie. Může se vyskytnout i hypokalemie, proto se má monitorovat hladina 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 plazmatické hladiny kortizolu - funkce nadledvin se obnoví během několika dnů.

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

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

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Sympatomimetika v kombinaci s kortikosteroidy nebo jinými léky, s výjimkou anticholinergik. ATC kód: R03AK06

Mechanismus účinku a farmakodynamické účinky

Přípravek Asthmex obsahuje salmeterol a flutikason-propionát, jež mají rozdílné mechanismy účinku. Příslušné mechanismy účinku obou léků jsou následující.

Salmeterol:

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

Salmeterol navozuje dlouhodobější bronchodilataci, trvající nejméně 12 hodin, než doporučené dávky konvenčních krátkodobě působících β_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 flutikason-propionátem u pacientů s bronchiálním astmatem

Dvanáctiměsíční studie (Gaining Optimal Asthma Control, GOAL) na 3 416 dospělých a dospívajících pacientech s perzistentním astmatem srovnávala účinnost a bezpečnost salmeterolu a flutikason-propionátu 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 studovaného léku. Ve studii GOAL bylo prokázáno, že více pacientů léčených salmeterolem a flutikason-propionátem dosáhlo kontroly astmatu než pacientů léčených samotným inhalačním kortikosteroidem (IKS) a této kontroly dosáhli při nižší dávce kortikosteroidu.

Mnohem rychleji bylo dosaženo úrovně *, „dobré kontroly“ astmatu se salmeterolem a flutikason-propionátem, než se samotným IKS. Doba trvání léčby k dosažení prvního individuálního týdne „dobré kontroly“ astmatu u 50 % léčených byla u salmeterolu a flutikason-propionátu 16 dnů ve srovnání s 37 dny u skupiny léčené IKS. 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 flutikason-propionátem a 23 dní u pacientů léčených IKS.

Celkové výsledky studie ukázaly:

Procentuální dosažení *, „dobré kontroly (DK)“ a **, „totální kontroly (TK)“ u astmatických pacientů po dobu 12 měsíců				
Léčba před zahájením studie	Salmeterol/FP		FP	
	DK	TK	DK	TK
Bez IKS (samostatné SABA)	78 %	50 %	70 %	40 %
Nízké dávky IKS (≤ 500 mikrogramů BDP nebo ekvivalent/den)	75 %	44 %	60 %	28 %

Střední dávka IKS (> 500 až 1 000 mikrogramů BDP nebo ekvivalent/den)	62 %	29 %	47 %	16 %
Shrnutí výsledků ze 3 léčebných úrovní	71 %	41 %	59 %	28 %

*Dobře kontrolované astma: méně než nebo rovnající se 2 dnům se skóre příznaku větším než 1 (skóre příznaku 1 je definováno jako „příznaky po jednu krátkou dobu v průběhu dne“), SABA (krátkodobě působící β_2 -agonisté) použiti 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 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 a flutikason-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 dvojité zaslepené, randomizované klinické studii s paralelními skupinami na 318 dospělých pacientech ≥ 18 let s perzistujícím astmatem byly hodnoceny bezpečnost a tolerance salmeterolu a flutikason-propionátu podávaných ve dvou inhalačních dvakrát denně po dobu dvou týdnů. Studie prokázala, že zdvojování inhalací všech sil salmeterolu a flutikason-propionátu podávaných až 14 dní mírně zvyšuje výskyt nežádoucích účinků 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 účinků spojených s podáváním inhalačních kortikosteroidů (např. orální kandidóza; 6 [6 %] versus 16 [8 %], chrapot; 2 [2 %] versus 4 [2 %]) ve srovnání s jednou inhalací dvakrát denně. S mírným zvýšením výskytu nežádoucích účinků způsobených β -agonisty má lékař počítat v případě, že zvažuje zdvojnásobení dávky salmeterolu a flutikason-propionátu u dospělých pacientů vyžadujících přídatnou krátkodobou (maximálně 14 dnů trvající) léčbu inhalačním kortikosteroidem.

Klinické studie se salmeterolem a flutikason-propionátem u pacientů s CHOPN

TORCH (Towards a Revolution in COPD Health) byla 3letá klinická studie hodnotící účinek léčby salmeterolem a flutikason-propionátem 50/500 mikrogramů podávaného dvakrát denně, 50 mikrogramů salmeterolu dvakrát denně, 500 mikrogramů flutikason-propionátu dvakrát denně nebo placebo na úmrtnost z jakékoliv příčiny u pacientů s CHOPN. Pacienti s CHOPN s úvodní (prebronchodilatační) FEV1 < 60 % náležité hodnoty byli randomizováni k dvojité zaslepené medikaci. V průběhu studie byla pacientům povolena obvyklá léčba CHOPN s výjimkou jiných inhalačních kortikosteroidů, bronchodilatací s dlouhodobým účinkem a dlouhodobého podávání systémových kortikosteroidů. Přežití bylo určeno po 3 letech u všech pacientů bez ohledu na ukončení léčby zahrnuté do studie. Primárním cílovým parametrem byla redukce úmrtnosti z jakékoli příčiny po 3 letech u salmeterolu a flutikason-propionátu proti placebo.

	Placebo n = 1 524	Salmeterol 50 n = 1 521	Flutikason- propionát 500 n = 1 534	Salmeterol a flutikason- propionát 50/500 n = 1 533
Úmrtnost z jakékoliv příčiny po 3 letech				
Počet úmrtí (%)	231 (15,2 %)	205 (13,5 %)	246 (16,0 %)	193 (12,6 %)
Poměr rizika proti placebo (Confidence Intervals) p hodnota	Neuplatňuje se	0,879 (0,73; 1,06) 0,180	1,060 (0,89; 1,27) 0,525	0,825 (0,68; 1,00) 0,052 ¹
Poměr rizika salmeterolu a flutikason- propionátu 50/500	Neuplatňuje se	0,932 (0,77; 1,13)	0,774 (0,64; 0,93)	Neuplatňuje se

proti složkám (Confidence Intervals) p hodnota		0,481	0,007	
1. Nesignifikantní p hodnota byla přizpůsobena pro dvě předběžné analýzy srovnání primární účinnosti z log-rank analýzy stratifikované podle kuřáctví.				

Byl pozorován trend ke zlepšení přežití pacientů léčených salmeterolem a 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 důvodů vztahujících se k CHOPN, bylo 6,0 % u placeba a 6,1 % u salmeterolu, 6,9 % u flutikason-propionátu a 4,7 % u kombinace salmeterolu a flutikason-propionátu.

Průměrný počet středních až těžkých exacerbací za rok byl významně snížen u salmeterolu a flutikason-propionátu v porovnání s léčbou se salmeterolem, flutikason-propionátem a placebem (průměrná hodnota ve skupině se salmeterolem a 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 snížení výskytu středních až těžkých exacerbací o 25 % (95% CI: 19 % až 31 %; $p < 0,001$) ve srovnání s placebem, o 12 % ve srovnání se salmeterolem (95% CI: 5 % až 19 %, $p = 0,002$) a o 9 % ve srovnání s flutikason-propionátem (95% CI: 1 % až 16 %, $p = 0,024$). Salmeterol a flutikason-propionát významně snížily výskyt exacerbací ve srovnání s placebem o 15 % (95% CI: 7 % až 22 %; $p < 0,001$) a o 18 % (95% CI: 11 % až 24 %; $p < 0,001$).

Kvalita života vztahující se ke 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 a 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 účinek byla 12,3 % u placeba, 13,3 % u salmeterolu, 18,3 % u flutikason-propionátu, 19,6 % u salmeterolu a flutikason-propionátu (poměr rizika pro salmeterol a 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 v 7 případech u placeba, 9 u salmeterolu, 13 u flutikason-propionátu a 8 u salmeterolu a 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 a flutikason-propionátu; poměr rizika pro salmeterol a flutikason-propionát versus placebo: 1,22; 95% CI: 0,87 až 1,72, $p = 0,248$).

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

Studie SCO40043 a SCO100250 byly randomizované, dvojitě zaslepené, opakované studie paralelních skupin porovnávající účinek salmeterolu a flutikason-propionátu 50/250 mikrogramů dvakrát denně (dávka, která není schválena pro léčbu CHOPN v EU) spolu se salmeterolem 50 mikrogramů dvakrát denně v ročním výskytu středně těžkých/těžkých exacerbací u subjektů s CHOPN s FEV1 nižší než 50 % předpovězené hodnoty a exacerbacemi v anamnéze. Středně těžké/těžké exacerpace byly definovány jako zhoršení příznaků, které vyžadovalo léčbu perorálními kortikosteroidy a/nebo antibiotiky nebo hospitalizaci pacienta.

Klinické studie měly 4týdenní run-in periodu, v průběhu které všechny subjekty dostávaly salmeterol/FP 50/250 ke standardizaci farmakoterapie CHOPN a stabilizaci onemocnění před randomizací do zaslepené studijní medikace na dobu 52 týdnů. Subjekty byly randomizovány v poměru 1:1 do skupiny používající salmeterol/FP 50/250 (celkem ITT $n = 776$) nebo salmeterol

(celkem ITT n = 778). Před run-in periodou ukončily subjekty předchozí medikaci CHOPN s výjimkou krátkodobě působících bronchodilatancií. Používání dalších inhalačních dlouhodobě působících bronchodilatancií (β_2 -agonistů a anticholinergik), kombinovaných přípravků s ipratropiem/salbutamolem, perorálních β_2 -agonistů a theofylinových přípravků nebylo v průběhu období studijní léčby dovoleno. Perorální kortikosteroidy a antibiotika byla povolena k akutní léčbě exacerbací CHOPN, se specifickými pokyny pro jejich použití. Subjekty používaly v průběhu studií salbutamol podle potřeby.

Výsledky obou studií ukazují, že léčba salmeterolem a flutikason-propionátem 50/250 vedla k významně nižšímu ročnímu výskytu středně těžkých/těžkých exacerbací CHOPN v porovnání se skupinou se salmeterolem (SCO40043: 1,06 resp. 1,53 na subjekt a rok, poměr hlášení 0,70, 95% CI: 0,58 až 0,83, $p < 0,001$; SCO100250: 1,10 resp. 1,59 na subjekt a rok, poměr hlášení 0,70, 95% CI: 0,58 až 0,83, $p < 0,001$). Výsledky sekundárních parametrů účinnosti [doba do objevení se první středně těžké/těžké exacerbace, roční výskyt exacerbací vyžadujících perorální kortikosteroidy a (AM) FEV1 před první ranní dávkou] byly významně příznivější ve prospěch salmeterolu a flutikason-propionátu 50/250 mikrogramů dvakrát denně v porovnání se salmeterolem. Profily nežádoucích účinků byly podobné vyjma vyššího výskytu pneumonií a známých lokálních nežádoucích účinků (kandidózy a dysfonie) u skupiny se salmeterolem a flutikason-propionátem 50/250 mikrogramů dvakrát denně ve srovnání se salmeterolem. Nežádoucí účinky související s pneumonií byly hlášeny u 55 (7 %) subjektů ve skupině se salmeterolem a flutikason-propionátem 50/250 mikrogramů dvakrát denně a 25 (3 %) subjektů ve skupině se salmeterolem. Zvýšení incidence hlášených pneumonií se salmeterolem a flutikason-propionátem 50/250 mikrogramů dvakrát denně se zdálo podobného rozsahu jako incidence hlášená při léčbě salmeterolem a flutikason-propionátem 50/500 mikrogramů dvakrát denně ve studii TORCH.

Astma

Salmeterol v multicentrické studii léčby astmatu (The Salmeterol Multi-center Asthma Research Trial; 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 cílovém parametru 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 používajících 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 používání inhalačních kortikosteroidů a pouze 47 % jedinců hlásilo používání 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 pediatrických pacientů ve věku 4–11 let (studie VESTRI). V obou studiích měli zahrnutí pacienti středně těžké až těžké perzistující astma s anamnézou hospitalizace související s astmatem nebo exacerbace astmatu v předchozím roce. Primárním cílem každé studie bylo zjistit, zda přidání LABA k IKS terapii (salmeterol-FP) je 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 cílového parametru bylo dosaženo non-inferiority v obou studiích (viz tabulka níže).

Závažné příhody související s astmatem ve 26týdenních studiích AUSTRI a VESTRI	AUSTRI		VESTRI	
	Salmeterol-FP (n = 5 834)	Samostatný FP (n = 5 845)	Salmeterol-FP (n = 3 107)	Samostatný FP (n = 3 101)
Kompozitní cílový parametr (hospitalizace související s astmatem, endotracheální intubace nebo smrt)	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 výsledný horní odhad 95% intervalu spolehlivosti byl pro relativní riziko méně než 2,0, byla prokázána non-inferiorita.

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

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

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

Pediatrická populace

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.

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, ve 12týdenní klinické studii, se v obou léčebných ramenech prokázalo 14% zvýšení maximální výdechové rychlosti a zlepšení skóre příznaků a záchranného použití salbutamolu. Nebyl rozdíl mezi oběma léčebnými rameny. Nebyl rozdíl mezi bezpečnostními parametry obou léčebných ramen.

Primárním cílem ve 12týdenní randomizované, klinické studii se souběžnými skupinami u dětí ve věku 4 až 11 let [n = 203] s perzistujícím astmatem, které byly symptomatické při inhalačních kortikosteroidech, 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 léčebných ramenech abnormálně nízké hodnoty

kortisolu vylučovaného močí za 24 hodin. Mezi oběma léčebnými rameny nebyly pozorovány žádné další rozdíly v bezpečnostním profilu.

Léčivé přípravky obsahující flutikason-propionát k léčbě astmatu během těhotenství

Observační retrospektivní epidemiologická kohortová studie používající 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 s 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

Pro účely farmakokinetiky lze obě složky hodnotit odděleně.

Salmeterol:

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

Flutikason-propionát:

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

Systémová absorpce flutikason-propionátu 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 biotransformace na neúčinný metabolit kyselinu karboxylovou, a to prostřednictvím CYP3A4 (izoenzymu cytochromu P450). Další neidentifikované metabolity byly rovněž nalezeny ve stolici.

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

Pediatrická populace

V populační farmakokinetické analýze využívající data z 9 kontrolovaných klinických studií, kde byly použity různé inhalační systémy (Diskus, inhalátor s odměřenou dávkou), které zahrnují 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 salmeterolem a flutikason-propionátem Diskus 50/100 ve srovnání s flutikason-propionátem Diskus 100.

Poměr geometrických průměrů [90% CI] pro salmeterol/flutikason-propionát proti flutikason-propionátu Diskus srovnání u populace dětí a dospívajících/dospělých.

Léčba (testovaná proti referenční skupině)	Populace	AUC	C_{max}
Salmeterol/flutikason-propionát Diskus 50/100 flutikason-propionát Diskus 100	děti (4–11 let)	1,20 [1,06–1,37]	1,25 [1,11–1,41]
Salmeterol/flutikason-propionát Diskus 50/100 flutikason-propionát Diskus 100	dospívající/dospělí (≥ 12 let)	1,52 [1,08–2,13]	1,52 [1,08–2,16]

Účinek 21denní léčby salmeterolem a flutikason-propionátem Inhaler 25/50 mikrogramů (2 inhalace dvakrát denně s nebo bez inhalačního nástavce), nebo salmeterol a flutikason-propionát Diskus 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 Inhaler byla podobná salmeterolu a flutikason-propionátu Inhaler, salmeterolu a flutikason-propionátu Inhaler s inhalačním nástavcem a salmeterolu a flutikason-propionátu 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] v uvedeném pořadí). Systémová expozice flutikason-propionátu byla podobná salmeterolu a flutikason-propionátu Inhaler s inhalačním nástavcem (107 pg h/ml [95% CI: 45,7; 252,2]) a salmeterolu a flutikason-propionátu Diskus (138 pg h/ml [95% CI: 69,3; 273,2]), ale nižší u salmeterolu a flutikason-propionátu Inhaler (24 pg h/ml [95% CI: 9,6; 60,2]).

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Jediné bezpečnostní obavy pro použití u člověka vyplývající ze studií na zvířatech s odděleným podáním salmeterolu a flutikason-propionátu se týkají zvýšeného farmakologického účinku. V reprodukčních studiích na zvířatech bylo prokázáno, že glukokortikosteroidy vyvolávají malformace (rozštěp patra, malformace skeletu). Nezdá se však, že by tyto výsledky studií na zvířatech byly relevantní pro aplikaci doporučených dávek u člověka. U salmeterolu byla ve studiích na zvířatech prokázána embryofetální toxicita pouze při vysokých expozičních hladinách. Po 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 laktosy (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 v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Blistr OPA/Al/PVC/Al/PET/papír umístěný v inhalátoru vybaveným náustkem a indikátorem dávky.

Inhalátor je v krabičce.

Jeden dávkovací inhalátor obsahuje 60 dávek.

Plastové inhalátory jsou k dispozici v papírových krabičkách, které obsahují 1× 60 dávek, 2× 60 dávek, 3× 60 dávek nebo 10× 60 dávek přípravku Asthmex.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Asthmex uvolňuje prášek, který je inhalován do plic. Indikátor dávek na inhalátoru Asthmex ukazuje, kolik dávek ještě zbývá. Podrobný návod k použití viz příbalová informace.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Glenmark Pharmaceuticals s.r.o.

Hvězdova 1716/2b

140 78 Praha 4

Česká republika

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

Asthmex 50 mikrogramů/100 mikrogramů: 14/278/18-C

Asthmex 50 mikrogramů/250 mikrogramů: 14/279/18-C

Asthmex 50 mikrogramů/500 mikrogramů: 14/280/18-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 7. 11. 2018

Datum posledního prodloužení registrace: 2. 6. 2022

10. DATUM REVIZE TEXTU

7. 3. 2023