

## SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

### 1. NÁZOV LIEKU

Airflusal Forspiro 50 mikrogramov/250 mikrogramov  
Airflusal Forspiro 50 mikrogramov/500 mikrogramov  
dávkovaný inhalačný prášok

### 2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá jednotlivá dávka Airflusalu Forspiro 50 mikrogramov/250 mikrogramov poskytuje: v 50 mikrogramoch/250 mikrogramoch/dávke dávkovaného inhalačného prášku: 50 mikrogramov salmeterolu (vo forme salmeterol xinafoátu) a 250 mikrogramov flutikazónpropionátu.  
Zodpovedajúce podanej dávke:  
45 mikrogramov salmeterolu (vo forme salmeterol xinafoátu) a 233 mikrogramov flutikazónpropionátu.

Pomocná látka so známym účinkom: monohydrát laktózy: 12,20 mg v jednotlivej dávke.

Každá jednotlivá dávka Airflusalu Forspiro 50 mikrogramov/500 mikrogramov poskytuje: v 50 mikrogramoch/500 mikrogramoch/dávke dávkovaného inhalačného prášku: 50 mikrogramov salmeterolu (vo forme salmeterol xinafoátu) a 500 mikrogramov flutikazónpropionátu.  
Zodpovedajúce podanej dávke:  
45 mikrogramov salmeterolu (vo forme salmeterol xinafoátu) a 465 mikrogramov flutikazónpropionátu.

Pomocná látka so známym účinkom: monohydrát laktózy: 11,95 mg v jednotlivej dávke.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

### 3. LIEKOVÁ FORMA

Dávkovaný inhalačný prášok.

Biely, homogénny prášok.

Dávkovaný prášok, nachádzajúci sa v blistri, sa podáva pomocou plastovej purpurovej inhalačnej pomôcky na suchý prášok.

### 4. KLINICKÉ ÚDAJE

#### 4.1 Terapeutické indikácie

##### Astma

Airflusal Forspiro je indikovaný na pravidelnú liečbu astmy v prípadoch, keď je vhodné použiť kombináciu liekov (dlhodobý pôsobiaceho  $\beta_2$  agonistu a inhalačného kortikosteroidu):

- pacientom, ktorých stav nie je dostatočne kontrolovaný inhalačnými kortikosteroidmi a inhalačným krátkodobým pôsobiacim  $\beta_2$  agonistom, používaným podľa potreby

alebo

- pacientom, ktorých stav už je dostatočne kontrolovaný dvojicou preparátov, a to inhalačným kortikosteroidom aj dlhodobou pôsobiacim  $\beta_2$  agonistom.

### **Chronická obštrukčná choroba pľúc (CHOCHP)**

Airflusal Forspiro je indikovaný na symptomatickú liečbu pacientom s CHOCHP, s  $FEV_1 < 60\%$  referenčných hodnôt (pred podaním bronchodilatancia) a s opakovanými exacerbáciami v anamnéze, u ktorých aj napriek pravidelnej liečbe bronchodilatanciami pretrvávajú významné príznaky.

## **4.2 Dávkovanie a spôsob podávania**

### Spôsob podávania

Airflusal Forspiro je určený len na inhaláciu.

Pacienti majú byť upozornení, že na dosiahnutie optimálneho účinku sa Airflusal Forspiro musí používať každý deň, dokonca aj počas asymptomatického obdobia.

Pacienti majú byť pravidelne kontrolovaní lekárom tak, aby sila Airflusalu Forspiro, ktorú používajú, bola vždy optimálna a bola menená len na odporúčanie lekára.

**Dávka má byť titrovaná na najnižšiu možnú dávku, ktorá udrží účinnú kontrolu príznakov. Ak budú príznaky pod kontrolou pri používaní najnižšej sily kombinácie podávanej dvakrát denne, v ďalšom kroku je možné pristúpiť k vyskúšaniu samotného inhalačného kortikosteroidu.**

Alternatívne sa u pacientov, ktorých stav vyžaduje podávanie dlhodobou pôsobiaceho  $\beta_2$  agonistu, môže Airflusal Forspiro titrovať na dávku podávanú jedenkrát denne, ak to bude podľa názoru lekára dostatočné na udržiavanie kontroly ochorenia. V prípade dávky podávanej jedenkrát denne sa u pacienta s nočnými príznakmi v anamnéze má dávka podávať večer a u pacienta s príznakmi vyskytujúcimi sa prevažne počas dňa v anamnéze, sa má dávka podávať ráno.

Pacientom sa má podávať taká sila Airflusalu Forspiro, ktorá obsahuje dávku flutikazónpropionátu, zodpovedajúcu závažnosti ich ochorenia. Ak sú u niektorého pacienta potrebné dávky mimo odporúčanej schémy, majú sa predpísať náležité dávky  $\beta_2$  agonistu a/alebo kortikosteroidu.

### Dávkovanie

Odporúčané dávkovanie:

### **Astma**

Dospelí a dospelievajúci vo veku od 12 rokov a starší:

Jedna inhalácia 250 mikrogramov flutikazónpropionátu a 50 mikrogramov salmeterolu dvakrát denne, alebo

jedna inhalácia 500 mikrogramov flutikazónpropionátu a 50 mikrogramov salmeterolu dvakrát denne.

U dospelých alebo dospelievajúcich so stredne ťažkou perzistentnou astmou (definovaných ako pacienti s každodennými príznakmi, každodenným používaním záchranného lieku a stredne ťažkým až ťažkým stupňom obštrukcie), u ktorých je nevyhnutná rýchla kontrola astmy, je na zváženie podávať krátkodobu Airflusal Forspiro na skúšku ako začiatočnú udržiavaciu liečbu. V takýchto prípadoch je odporúčaná začiatočná dávka jedna inhalácia 100 mikrogramov flutikazónpropionátu a 50 mikrogramov salmeterolu (podaných samostatne alebo ako fixná kombinácia) dvakrát denne.

Po dosiahnutí kontroly astmy je potrebné liečbu zhodnotiť a zvážiť, či pacienti majú prejsť na samotný inhalačný kortikosteroid. Pri postupnom znižovaní dávky je dôležitá pravidelná kontrola pacientov.

Ak nie je splnené jedno alebo dve z kritérií závažnosti astmy, nebol preukázaný jasný prínos v porovnaní so samotným inhalačným flutikazónpropionátom používaným ako začiatočná udržiavacia liečba. Vo všeobecnosti inhalačné kortikosteroidy zvyčajne zostávajú liekom prvej línie u väčšiny pacientov. Airflusal Forspiro nie je určený na začiatočnú liečbu ľahkej astmy.

Sila Airflusalu Forspiro 50 mikrogramov/100 mikrogramov nie je určená pre dospelých a deti s ťažkou astmou; u pacientov s ťažkou astmou sa odporúča nasadiť vhodnú dávku inhalačného kortikosteroidu skôr, ako sa použije akákoľvek fixná kombinácia.

Pre dávky, ktoré sa nedajú dosiahnuť Airflusalom Forspiro, sú dostupné ďalšie sily liekov s obsahom salmeterolu/flutikazónu.

### **CHOCHP**

#### **Dospelí:**

Jedna inhalácia 500 mikrogramov flutikazónpropionátu a 50 mikrogramov salmeterolu dvakrát denne.

#### **Osobitné skupiny pacientov:**

U starších pacientov alebo u pacientov s poruchou funkcie obličiek nie je potrebná úprava dávky. Nie sú k dispozícii údaje o použití Airflusalu Forspiro u pacientov s poruchou funkcie pečene.

#### **Pediatrická populácia:**

Astma:

Airflusal Forspiro sa nemá používať u detí.

CHOCHP:

Airflusal Forspiro sa nemá používať u detí a dospievajúcich.

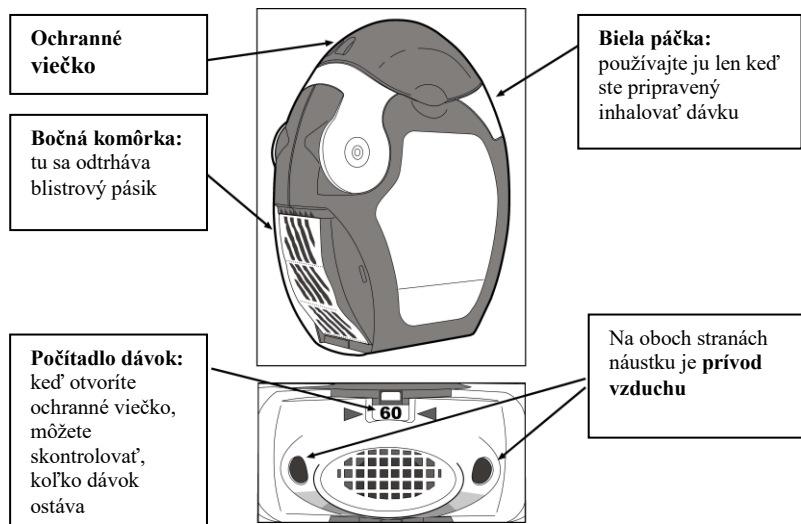
### **Pokyny na použitie:**

Pacientom treba ukázať ako používať Forspiro inhalátor a pravidelne kontrolovať jeho správne používanie.

Inhalátor obsahuje 60 dávok liečiva vo forme prášku v zvinutom fóliovom blistrovom pásiku.

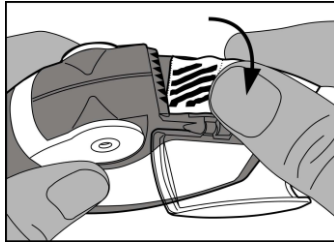
Obsahuje počítadlo dávok, ktoré ukazuje, koľko dávok ostáva nepoužitých, odpočítavajúc od 60 až po 0. Keď ostane posledných 10 dávok, číslice budú zobrazené na červenom pozadí.

Inhalátor nie je opätovne naplniteľný – keď je prázdny, má byť zlikvidovaný a nahradený novým.



### **Pred použitím inhalátora**

- Treba otvoriť priehľadné dverka bočnej komôrky.
- Blistrový pásik sa má odstrániť z bočnej komôrky opatrným odtrhnutím pásika po celej jeho dĺžke pomocou "zúbkov" v bočnej komôrke tak ako je znázornené nižšie. Pásik sa **nesmie ťahať ani šklbať**.



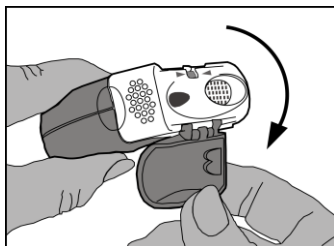
- Dvierka bočnej komôrky sa majú zatvoriť a použitý pásik sa má zlikvidovať.

**Poznámka:** Používaním inhalátora sa bočná komôrka postupne naplní použitým pásikom. Blistrové pásiky **s čiernymi prúžkami neobsahujú liek**. Potom sa v bočnej komôrke objavia očíslované časti pásika. V bočnej komôrke **nikdy nesmú byť viac ako dve časti blisterového pásika**, pretože to môže spôsobiť upchatie inhalátora. Blistrový pásik sa má opatrne odtrhnúť tak ako je znázornené vyššie, a bezpečne zlikvidovať.

### Použitie inhalátora

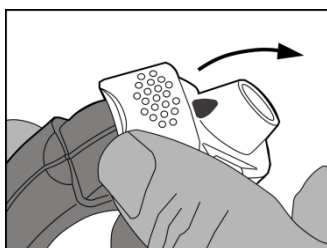
Inhalátor sa má držať v rukách tak ako je znázornené na obrázkoch.

#### 1. Otvorenie



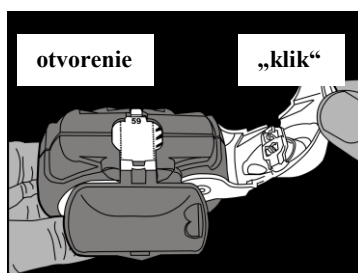
- Ochranné viečko sa má otvoriť smerom nadol, aby sa odkryl náustok.
- Počítadlo dávok sa má skontrolovať, aby sa zistilo, koľko dávok ešte ostáva.

#### 2. Príprava dávky



- Okraj bielej páčky sa má nadvihnúť. Vedľajšia komôrka musí byť zatvorená.

**Poznámka:** S bielou páčkou sa má manipulovať len vtedy, keď je pacient pripravený inhalovať svoju dávku lieku. Ak sa pacient s páčkou iba hrá, plytvá dávkou bez úžitku.



- **Otvorenie:** Biela páčka sa má úplne preklopiť na druhú stranu pokiaľ to ide, až kým nepočuť „kliknutie”. Týmto sa nová dávka posunie do pozície s jej poradovým číslom v hornej časti.



- **Zatvorenie:** Biela páčka sa má potom úplne preklopiť späť, a keď bude počuť „kliknutie”, páčka sa vrátila do svojej pôvodnej polohy. Inhalátor je teraz pripravený na okamžité použitie.

### 3. Inhalácia dávky

- Predtým, ako si pacient vloží inhalačný náustok do úst, má dýchať tak, ako mu je to prirodzené. **Nikdy sa nemá dýchať priamo do inhalátora**, pretože to môže ovplyvniť dávku.
- Inhalátor sa má držať tak, aby **ochranné viečko smerovalo nadol**.
- Náustok sa má pevne zovrieť medzi pery.
- Pacient sa má plynule a zhlboka nadýchnuť cez inhalátor, nie však cez nos.



- Inhalátor sa má vybrať z úst a **dych treba zadržať na 5-10 sekúnd** alebo tak dlho, kým to nie je pacientovi nepríjemné.
- Pacient má potom pomaly vydýchnuť, **ale nie do inhalátora**.
- Ochranné viečko náustku sa má zatvoriť.
- Ústa treba prepláchnuť vodou, ktorá sa má potom vyplúť. Môže to pomôcť zabrániť vzniku plesňovej infekcii v ústach a zachrípnutiu.

### Čistenie

- Ak je to potrebné, vonkajšia časť náustku sa má utrieť čistou, suchou papierovou vreckovkou.
- Inhalátor sa nesmie rozoberať kvôli vyčisteniu alebo z akéhokoľvek iného dôvodu!
- Jednotlivé časti inhalátora sa nesmú čistiť vodou alebo mokkými utierkami, pretože vlhkosť môže mať vplyv na dávku!
- Do náustku ani do ktorejkoľvek inej časti inhalátora sa nikdy nesmú vkladať špendlíky alebo iné ostré predmety, pretože môžu poškodiť inhalátor!

### 4.3 Kontraindikácie

Precitlivenosť na liečivá alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

### 4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Airflusal Forspiro sa nemá používať na liečbu akútnych príznakov astmy, ktoré si vyžadujú rýchlo a krátkodobo pôsobiace bronchodilatancium. Pacienti majú byť poučení, aby mali svoj inhalátor používaný na zmiernenie akútnych príznakov astmy stále pri sebe.

U pacientov sa Airflusal Forspiro nemá použiť počas exacerbácie, ani ak majú významne sa zhoršujúcu alebo akútne sa zhoršujúcu astmu.

Počas liečby Airflusalom Forspiro sa môžu vyskytnúť závažné nežiaduce účinky spojené s astmou a exacerbácie astmy. Pacientom sa má odporučiť, aby pokračovali v liečbe, ale aby vyhľadali lekársku pomoc, ak po nasadení Airflusalu Forspiro príznaky astmy zostanú naďalej nekontrolované, alebo ak sa zhoršia.

Zvýšená potreba užívania záchranného lieku (krátkodobo pôsobiacich bronchodilatancií) alebo znížená odpoveď na záchranný liek svedčia o zhoršení kontroly astmy a pacienti majú podstúpiť lekársku kontrolu.

Náhle a pokračujúce zhoršovanie kontroly astmy je potenciálne život ohrozujúce a pacient má podstúpiť urgentné lekárske vyšetrenie. Má sa zvážiť zvýšenie dávky kortikosteroidov.

Ak sú príznaky astmy pod kontrolou, môže sa uvažovať o postupnom znižovaní dávky Airflusalu Forspiro. Pri postupnom znižovaní dávky je dôležitá pravidelná kontrola pacientov. Má sa použiť najnižšia účinná dávka Airflusalu Forspiro (pozri časť 4.2).

Pacientom s CHOCHP, u ktorých dôjde k zhoršeniu, sa zvyčajne indikuje liečba systémovými kortikosteroidmi. Preto, ak sa pacientom pri Airflusale Forspiro zhoršia príznaky, treba ich poučiť, aby vyhľadali lekársku starostlivosť.

Liečba Airflusalom Forspiro sa nesmie náhle prerušiť u pacientov s astmou z dôvodu rizika exacerbácie. Dávka má byť titrovaná nadol pod kontrolou lekára. U pacientov s CHOCHP sa ukončenie liečby môže spájať aj so symptomatickou dekompenzáciou a má prebiehať pod kontrolou lekára.

Tak ako všetky inhalačné kortikosteroidy, aj Airflusal Forspiro sa má podávať opatrne pacientom s aktívnou alebo latentnou pľúcnou tuberkulózou a s plesňovými, vírusovými alebo inými infekciami dýchacích ciest. Ak to stav pacienta vyžaduje, má sa bezodkladne začať vhodná liečba.

V zriedkavých prípadoch môže Airflusal Forspiro vo vysokých terapeutických dávkach spôsobiť srdcové arytmie, napr. supraventrikulárnu tachykardiu, extrasystoly a fibriláciu predsiení a mierne prechodné zníženie hladín draslíka v sére. Airflusal Forspiro sa musí používať opatrne u pacientov s ťažkými kardiovaskulárnymi poruchami alebo abnormalitami srdcového rytmu a u pacientov s diabetom mellitus, tyreotoxikózou, neliečenou hypokaliémiou alebo u pacientov predisponovaných k nízkym hladinám draslíka v sére.

Veľmi zriedkavo bol hlásený vzostup hladín cukru v krvi (pozri časť 4.8) a je potrebné vziať to do úvahy vtedy, ak sa tento liek predpisuje pacientom s diabetes mellitus v anamnéze.

Tak ako pri inej inhalačnej liečbe môže dôjsť k paradoxnému bronchospazmu s okamžitým zhoršením piskotov a dýchavičnosti po podaní dávky. Paradoxný bronchospazmus je odpoveďou na podanie rýchlo pôsobiaceho bronchodilatancia a treba ho okamžite liečiť. Používanie Airflusalu Forspiro sa musí ihneď prerušiť, pacient vyšetriť a v prípade potreby začať alternatívnu liečbu.

Hlásené boli farmakologické vedľajšie účinky liečby  $\beta_2$  agonistami, ako napríklad tremor, palpitácie a bolesť hlavy, ale zvyčajne sú prechodné a pri pravidelnej liečbe ustupujú.

*50 mikrogramov/250 mikrogramov/dávka dávkaný inhalačný prášok:*

Airflusal Forspiro obsahuje 12,2 miligramu laktózy v dávke. Toto množstvo zvyčajne nespôsobuje problémy u ľudí s intoleranciou laktózy.

*50 mikrogramov/500 mikrogramov/dávka dávkaný inhalačný prášok:*

Airflusal Forspiro obsahuje 11,95 miligramu laktózy v dávke. Toto množstvo zvyčajne nespôsobuje problémy u ľudí s intoleranciou laktózy.

Systemové účinky sa môžu objaviť pri akýchkoľvek inhalačných kortikosteroidoch, hlavne pri dlhodobom používaní vysokých dávok. Výskyt týchto účinkov je oveľa menej pravdepodobný ako pri perorálnych kortikosteroidoch. Možné systémové účinky zahŕňajú Cushingov syndróm, cushingoidné prejavy, útlm funkcie nadobličiek, zníženie denzity kostných minerálov, kataraktu a glaukóm a zriedkavejšie aj rôzne účinky na psychiku alebo správanie zahŕňajúce psychomotorickú hyperaktivitu, poruchy spánku, úzkosť, depresiu alebo agresivitu (hlavne u detí) (informácie o systémových účinkoch inhalačných kortikosteroidov u detí a dospievajúcich, pozri ďalej uvedenú podčasť *Pediatrická populácia*). **Preto je dôležité, aby bol pacient pravidelne sledovaný a dávka inhalačného kortikosteroidu znížená na najnižšiu dávku, pri ktorej je udržiavaná účinná kontrola astmy.**

Dlhodobá liečba pacientov vysokými dávkami inhalačných kortikosteroidov môže viesť k útlmu funkcie nadobličiek a akútnej adrenálnej kríze. Veľmi zriedkavo boli popísané prípady útlmu funkcie nadobličiek a akútnej adrenálnej krízy aj po podávaní dávok flutikazónpropionátu medzi 500 a menej ako 1 000 mikrogramov. Situácie, ktoré môžu potenciálne spustiť akútnu adrenálnu krízu zahŕňajú úraz, chirurgický zákrok, infekciu alebo akékoľvek rýchle zníženie dávok. Tento stav sa zvyčajne prejaví nešpecifickými príznakmi a môžu zahŕňať anorexiu, bolesť brucha, pokles telesnej hmotnosti, únavu, bolesť hlavy, nauzeu, vracanie, hypotenziu, znížené vedomie, hypoglykémiu a záchvaty kŕčov. V období stresu a elektívneho chirurgického zákroku sa má zvážiť prídanie systémových kortikosteroidov.

Prínosom liečby inhalačným flutikazónpropionátom má byť minimalizácia potreby perorálnych steroidov, ale u pacientov prechádzajúcich z perorálnych steroidov môže počas značnej doby pretrvávajúť riziko narušenej adrenálnej rezervy. Preto treba týchto pacientov liečiť s osobitnou obozretnosťou a pravidelne sledovať adrenokortikálnu funkciu. Riziku môžu byť vystavení aj pacienti, ktorí v minulosti vyžadovali akútnu liečbu vysokými dávkami kortikosteroidov. Vždy sa má myslieť na možnosť tejto reziduálnej dysfunkcie v prípade stavu núdze a za určitých situácií, ktoré pravdepodobne produkujú stres a má sa zvážiť vhodná liečba kortikosteroidmi. Pred určitými procedúrami môže byť potrebné konzultovať rozsah adrenálnej dysfunkcie so špecialistom.

Ritonavir môže značne zvýšiť koncentráciu flutikazónpropionátu v plazme. Kombinácii sa treba vyhnúť, ak prínos neprevyšuje zvýšené riziko vzniku systémových vedľajších účinkov kortikosteroidov. V takomto prípade treba pacientov sledovať z hľadiska systémových vedľajších účinkov kortikosteroidov. Očakáva sa, že súbežná liečba inhibítormi CYP3A vrátane liekov obsahujúcich kobicistát zvyšuje riziko systémových vedľajších účinkov (pozri časť 4.5).

#### Pneumónia u pacientov s CHOCHP

U pacientov s CHOCHP liečených inhalačnými kortikosteroidmi sa pozorovalo zvýšenie výskytu pneumónií vrátane pneumónií vyžadujúcich hospitalizáciu. Existuje niekoľko dôkazov o zvýšenom riziku pneumónií so zvyšujúcou sa dávkou steroidu, ale nepreukázalo sa to presvedčivo naprieč všetkými skúšaniami.

Neexistuje žiadny presvedčivý klinický dôkaz o rozdieloch vo veľkosti rizika pneumónií v rámci skupiny inhalačných kortikosteroidov.

U pacientov s CHOCHP musia lekári zostať ostražití kvôli možnému vzniku pneumónie, pretože klinické prejavy takýchto infekcií sa prekrývajú s príznakmi exacerbácií CHOCHP.

Rizikové faktory vzniku pneumónie u pacientov s CHOCHP zahŕňajú súčasné fajčenie, starší vek, nízky index telesnej hmotnosti (BMI) a ťažkú CHOCHP.

Údaje z rozsiahleho klinického skúšania (Salmeterol Multi-Center Astma Research Trial, SMART /multicentrické výskumné skúšanie skúmajúce salmeterol na liečbu astmy/) poukázalo na to,

že afroamerickí pacienti boli vystavení zvýšenému riziku závažných respiračných nežiaducich udalostí alebo respiračného úmrtia pri používaní salmeterolu v porovnaní s placebom (pozri časť 5.1). Nie je známe, či to spôsobili farmakogenetické alebo iné faktory. Pacientom, černochoch afrického pôvodu alebo afrokaribského pôvodu sa má preto odporučiť, aby pokračovali v liečbe, ale aby vyhľadali lekársku pomoc, ak počas používania Airflusalu Forspiro príznaky astmy zostanú naďalej nekontrolované, alebo ak sa zhoršia.

Súbežné systémové podávanie ketokonazolu významne zvyšuje systémovú expozíciu salmeterolu. Môže to viesť k zvýšenému výskytu systémových účinkov (napr. predĺženie QTc intervalu a palpitácie). Preto je potrebné vyhnúť sa súbežnej liečbe ketokonazolom alebo inými silnými inhibítormi CYP3A4, pokiaľ prínosy neprevažujú nad potenciálne zvýšeným rizikom vedľajších systémových účinkov liečby salmeterolom (pozri časť 4.5).

#### Poruchy videnia

Poruchy videnia môžu byť hlásené pri systémovom a lokálnom použití kortikosteroidov. Ak sa u pacienta objavia symptómy, ako rozmazané videnie alebo iné poruchy videnia, pacient má byť odporučený k oftalmológovi na posúdenie možných príčin, medzi ktoré môže patriť sivý zákal, glaukóm alebo zriedkavé ochorenia, ako napríklad centrálna serózna chorioretinopatia (CSCR), ktoré boli hlásené po použití systémových a lokálnych kortikosteroidov

#### Pediatrická populácia

Deti a dospievajúci vo veku < 16 rokov, ktorí užívajú vysoké dávky flutikazónpropionátu (obvykle  $\geq 1\,000$  mikrogramov/deň) môžu byť vystavení určitému riziku. Najmä pri vysokých dávkach predpisovaných dlhodobo sa môžu vyskytnúť systémové účinky. Možné systémové účinky zahŕňajú Cushingov syndróm, cushingoidné prejavy, útlm funkcie nadobličiek, akútnu adrenálnu krízu a rastovú retardáciu u detí a dospievajúcich a zriedkavejšie aj rôzne účinky na psychiku alebo správanie zahŕňajúce psychomotorickú hyperaktivitu, poruchy spánku, úzkosť, depresiu alebo agresivitu. Má sa zvážiť odoslanie dieťaťa alebo dospievajúceho na vyšetrenie k detskému lekárovi špecializujúcemu sa na respiračné ochorenia.

Odporúča sa, aby sa pravidelne sledovala výška detí, ktoré sa dlhodobo liečia inhalačnými kortikosteroidmi. **Dávka inhalačných kortikosteroidov sa má znížiť na najnižšiu dávku, pri ktorej sa udržiava efektívna kontrola astmy.**

### **4.5 Liekové a iné interakcie**

Blokátory  $\beta$ -adrenergných receptorov môžu oslabiť alebo antagonizovať účinok salmeterolu. Je potrebné vyhnúť sa podávaniu neselektívnych aj selektívnych  $\beta$ -blokátorov, pokiaľ ich použitie nie je absolútne indikované. Dôsledkom liečby  $\beta_2$ -agonistami môže byť potenciálne závažná hypokaliémia. Zvláštna opatrosť sa odporúča pri akútnej ťažkej astme, pretože tento účinok môže byť zosilnený súbežnou liečbou xantínovými derivátmi, steroidmi a diuretikami.

Súbežné použitie iných  $\beta$ -adrenergných liečiv môže mať aditívny účinok.

#### Flutikazónpropionát

Za normálnych okolností sa po inhalačnom podávaní dosiahnu nízke plazmatické koncentrácie flutikazónpropionátu, a to vďaka rozsiahlemu metabolizmu pri prvom prechode pečeňou a vysokému systémovému klírensu sprostredkovanému cytochrómom P450 3A4 v čreve a pečeni. Z toho dôvodu nie sú klinicky významné liekové interakcie sprostredkované flutikazónpropionátom pravdepodobné.

V skúšaní zameranom na liekové interakcie u zdravých dobrovoľníkov, ktorí používali intranazálny flutikazónpropionát a ritonavir (veľmi silný inhibítor cytochrómu P450 3A4) v dávke 100 mg dvakrát denne, došlo k viac ako stonásobnému zvýšeniu plazmatickej koncentrácie flutikazónpropionátu, čo malo za následok výrazne znížené koncentrácie kortizolu v sére. Informácia o tejto interakcii chýba pre inhalačný flutikazónpropionát, ale očakávajú sa výrazne zvýšené plazmatické hladiny flutikazónpropionátu. Boli hlásené prípady Cushingovho syndrómu a útlmu funkcie nadobličiek. Je



potrebné vyhnúť sa tejto kombinácii, pokiaľ prínos neprevyšuje zvýšené riziko systémových vedľajších účinkov glukokortikosteroidov.

V malom skúšaní u zdravých dobrovoľníkov došlo pri podávaní o niečo slabšieho inhibítora CYP3A, ketokonazolu, k zvýšeniu expozície flutikazónpropionátu po jednorazovej inhalácii o 150 %. Toto viedlo k výraznejšiemu zníženiu plazmatickej hladiny kortizolu v porovnaní so samotným flutikazónpropionátom. Zvýšenie systémovej expozície flutikazónpropionátu a rizika systémových vedľajších účinkov sa očakáva aj pri súbežnej liečbe inými silnými inhibítormi CYP3A, ako je itrakonazol a lieky obsahujúce kobicistát a stredne silnými inhibítormi CYP3A, ako je erytromycín. Odporúča sa opatrnosť a dlhodobej liečbe takýmito liečivami sa má podľa možnosti vyhnúť. Kombinácii sa treba vyhnúť, ak prínos neprevyšuje zvýšené riziko vzniku systémových vedľajších účinkov kortikosteroidov. V takomto prípade treba pacientov sledovať z hľadiska systémových vedľajších účinkov kortikosteroidov.

### Salmeterol

#### Silne účinné inhibítory CYP3A4

Súbežné podávanie ketokonazolu (400 mg perorálne jedenkrát denne) a salmeterolu (50 mikrogramov inhalačne dvakrát denne) 15 zdravým jedincom počas 7 dní malo za následok významné zvýšenie plazmatickej expozície salmeterolu (1,4-násobný vzostup  $C_{max}$  a 15-násobný vzostup AUC). Môže to viesť k zvýšenému výskytu niektorých systémových účinkov liečby salmeterolom (napr. predĺženie QTc intervalu a palpitácie) v porovnaní s podávaním salmeterolu alebo ketokonazolu v monoterapii (pozri časť 4.4).

Nezaznamenali sa klinicky významné účinky na krvný tlak, srdcovú frekvenciu, glykémiu a hladiny draslíka v krvi. Súbežné podávanie ketokonazolu nepredĺžilo počas eliminácie salmeterolu, ani nezvýšilo kumuláciu salmeterolu pri jeho opakovanom podávaní.

Je potrebné vyhnúť sa súbežnému podávaniu ketokonazolu, pokiaľ prínosy neprevažujú potenciálne zvýšené riziko systémových vedľajších účinkov liečby salmeterolom. Podobné riziko interakcie pravdepodobne existuje aj pri iných silne účinných inhibítormi CYP3A4 (napr. itrakonazol, telitromycín, ritonavir).

#### Stredne účinné inhibítory CYP3A4

Súbežné podávanie erytromycínu (500 mg perorálne trikrát denne) a salmeterolu (50 mikrogramov inhalačne dvakrát denne) 15 zdravým jedincom počas 6 dní malo za následok malé, ale štatisticky nevýznamné zvýšenie expozície salmeterolu (1,4-násobný vzostup  $C_{max}$  a 1,2-násobný vzostup AUC). Súbežné podávanie erytromycínu sa nespájalo so žiadnymi závažnými nežiaducimi účinkami.

## **4.6 Fertilita, gravidita a laktácia**

### Gravidita

Malé množstvo údajov u gravidných žien (medzi 300 - 1 000 ukončených gravidít) nepoukazuje na malformácie alebo fetálnu/neonatólnu toxicitu salmeterolu a flutikazónpropionátu. Skúšania na zvieratách preukázali reprodukčnú toxicitu po podaní agonistov  $\beta_2$  adrenoreceptorov a glukokortikosteroidov (pozri časť 5.3).

Podávanie Airflusalu Forspiro gravidným ženám sa má zvážiť len vtedy, ak je očakávaný prínos pre matku väčší ako akékoľvek možné riziko pre plod.

V liečbe gravidných žien sa má používať najnižšia účinná dávka flutikazónpropionátu, ktorá je potrebná na udržiavanie dostatočnej kontroly astmy.

### Dojčenie

Nie je známe, či sa salmeterol a flutikazónpropionát/ich metabolity vylučujú do materského mlieka.

Skúšania preukázali, že salmeterol a flutikazónpropionát a ich metabolity sa vylučujú do mlieka dojčiacich potkanov.

Riziko u novorodencov/dojčiat nemôže byť vylúčené. Rozhodnutie, či ukončiť dojčenie, alebo či ukončiť liečbu Airflusalom Forspiro sa má urobiť po zvážení prínosu dojčenia pre dieťa a prínosu liečby pre ženu.

#### Fertilita

Nie sú k dispozícii žiadne údaje u ľudí. Skúšania na zvieratách však nepreukázali žiadne účinky salmeterolu alebo flutikazónpropionátu na fertilitu.

#### **4.7 Oplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje**

Airflusal Forspiro nemá žiadny alebo má zanedbateľný vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

#### **4.8 Nežiaduce účinky**

Vzhľadom na to, že Airflusal Forspiro obsahuje salmeterol a flutikazónpropionát, možno očakávať nežiaduce reakcie podobného charakteru a závažnosti ako pri ich jednotlivom podávaní. Výskyt ďalších nežiaducich účinkov po súbežnom podaní oboch liečiv nebol pozorovaný.

Nežiaduce účinky, ktoré boli spájané so salmeterolom/flutikazónpropionátom, sú nižšie uvedené podľa triedy orgánových systémov a frekvencie. Frekvencie sú definované ako: veľmi časté ( $\geq 1/10$ ), časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ), menej časté ( $\geq 1/1\,000$  až  $< 1/100$ ), zriedkavé ( $\geq 1/10\,000$  až  $< 1/1\,000$ ), veľmi zriedkavé ( $< 1/10\,000$ ), neznáme (z dostupných údajov).

Frekvencie výskytu boli stanovené z údajov z klinických skúšaní. Výskyt u placebo sa nebral do úvahy.

<b>Trieda orgánových systémov</b>	<b>Nežiaduci účinok</b>	<b>Frekvencia</b>
Infekcie a nákazy	Kandidóza ústnej dutiny a hrdla	Časté
	Pneumónia (u pacientov s CHOCHP)	Časté <sup>1,3,5</sup>
	Bronchitída	Časté <sup>1,3</sup>
	Ezofágová kandidóza	Zriedkavé

<b>Trieda orgánových systémov</b>	<b>Nežiaduci účinok</b>	<b>Frekvencia</b>
Poruchy imunitného systému	Reakcie z precitlivenosti s nasledujúcimi prejavmi:  Kožné reakcie z precitlivenosti  Angioedém (hlavne edém tváre a orofaryngeálny edém)  Respiračné symptómy (dyspnoe)  Respiračné symptómy (bronchospazmus)  Anafylaktické reakcie zahŕňajúce anafylaktický šok	Menej časté  Zriedkavé  Menej časté  Zriedkavé  Zriedkavé
Poruchy endokrinného systému	Cushingov syndróm, cushingoidné prejavy, útlm funkcie nadobličiek, spomalenie rastu u detí a dospievajúcich, zníženie denzity kostných minerálov	Zriedkavé <sup>4</sup>
Poruchy metabolizmu a výživy	Hypokaliémia  Hyperglykémia	Časté <sup>3</sup>  Menej časté <sup>4</sup>
Psychické poruchy	Úzkosť  Poruchy spánku  Zmeny správania, zahŕňajúce psychomotorickú hyperaktivitu a podráždenosť (hlavne u detí)  Depresia, agresivita (hlavne u detí)	Menej časté  Menej časté  Zriedkavé  Neznáme
Poruchy nervového systému	Bolesť hlavy  Tremor	Veľmi časté <sup>1</sup>  Menej časté
Poruchy oka	Katarakta  Glaukóm  Rozmazané videnie (pozri tiež časť 4.4)	Menej časté  Zriedkavé <sup>4</sup>  Neznáme
Poruchy srdca a srdcovej činnosti	Palpitácie  Tachykardia  Srdcové arytmie (zahŕňajúce supraventrikulárnu tachykardiu a extrasystoly).  Fibrilácia predsiení  Angina pectoris	Menej časté  Menej časté  Zriedkavé  Menej časté  Menej časté
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	Nazofaryngitída  Podráždenie hrdla  Zachrípnutie/dysfónia  Sinusitída	Veľmi časté <sup>2,3</sup>  Časté  Časté  Časté <sup>1,3</sup>

<b>Trieda orgánových systémov</b>	<b>Nežiaduci účinok</b>	<b>Frekvencia</b>
	Paradoxný bronchospazmus	Zriedkavé <sup>4</sup>
Poruchy kože a podkožného tkaniva	Kontúzie	Časté <sup>1,3</sup>
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	Svalové kŕče	Časté
	Traumatické zlomeniny	Časté <sup>1,3</sup>
	Artralgia	Časté
	Myalgia	Časté

1. Hlásené často pri placebe
2. Hlásené veľmi často pri placebe
3. Hlásené počas 3 rokov v skúšaníach s CHOCHP
4. Pozri časť 4.4
5. Pozri časť 5.1

#### Popis niektorých nežiaducich reakcií

Boli hlásené farmakologické vedľajšie účinky liečby  $\beta_2$ -agonistami, ako sú tremor, palpitácie a bolesť hlavy, ale zvyčajne sú prechodné a ustupujú pri pravidelnej liečbe.

Tak ako pri inej inhalačnej liečbe, môže dôjsť k paradoxnému bronchospazmu s okamžitým zhoršením piskotov a dýchavičnosti po podaní dávky. Paradoxný bronchospazmus odpovedá na podanie rýchlo pôsobiaceho bronchodilatancia a treba ho okamžite liečiť. Používanie Airflusalu Forspiro sa musí ihneď prerušiť, pacient vyšetriť a v prípade potreby začať alternatívnu liečbu.

Vzhľadom na obsah flutikazónpropionátu sa u niektorých pacientov môže objaviť zachrípnutie a kandidóza (soor) ústnej dutiny, hrdla a zriedkavo aj pažeráka. Zachrípnutie aj kandidóza môžu byť zmiernené vypláchnutím úst vodou a/alebo vyčistením zubov po použití lieku. Symptomatickú kandidózu úst a hrdla je možné liečiť lokálnymi antimykotickými liekmi aj pri pokračovaní liečby Airflusalom Forspiro.

#### Pediatrická populácia

Možné systémové účinky zahŕňajú Cushingov syndróm, cushingoidné prejavy, útlm funkcie nadobličiek a spomalenie rastu u detí a dospievajúcich (pozri časť 4.4). U detí sa môžu tiež spozorovať úzkosť, poruchy spánku a zmeny správania, zahŕňajúce hyperaktivitu a podráždenosť.

#### Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na **národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V**.

### **4.9 Predávkovanie**

Z klinických skúšaní nie sú dostupné žiadne údaje o predávkovaní sa salmeterolom/flutikazónpropionátom, nižšie sú však uvedené údaje o predávkovaní oboma liečivami:

Prejavy a príznaky predávkovania salmeterolom sú závraty, zvýšenie systolického tlaku krvi, tremor, bolesť hlavy a tachykardia. Ak je potrebné liečbu Airflusalom Forspiro prerušiť v dôsledku predávkovania beta-agonistickou zložkou lieku, má sa zvážiť zabezpečenie vhodnej náhradnej liečby steroidmi. Okrem toho môže dôjsť k hypokaliémii, a preto sa majú sledovať hladiny draslíka v sére. Má sa zvážiť suplementácia draslíka.

**Akútne predávkovanie:** Akútna inhalácia flutikazónpropionátu v dávkach prevyšujúcich odporúčané dávky môže viesť k dočasnému útlmu funkcie nadobličiek. Nie je potrebný urgentný zásah, keďže funkcia nadobličiek sa v priebehu niekoľkých dní obnoví, čo sa potvrdilo stanovením plazmatického kortizolu.

**Chronické predávkovanie inhalačným flutikazónpropionátom:** Má sa sledovať adrenálna rezerva a môže byť potrebná liečba systémovým kortikosteroidom. Po stabilizácii stavu má liečba pokračovať podávaním inhalačného kortikosteroidu v odporúčanej dávke. Pozri časť 4.4: riziko útlmu funkcie nadobličiek.

V prípadoch akútneho aj chronického predávkovania flutikazónpropionátom sa v liečbe Airflusalom Forspiro má pokračovať v dávkach dostatočných na kontrolu príznakov.

## 5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

### 5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Lieky na obštrukčné ochorenia dýchacích ciest; adrenergiká v kombinácii s kortikosteroidmi alebo inými liekmi, okrem anticholinergík  
ATC kód: R03AK06

#### Mechanizmus účinku:

Airflusal Forspiro obsahuje salmeterol a flutikazónpropionát, ktoré majú odlišný spôsob účinku. Príslušný mechanizmus účinku oboch liečiv je uvedený nižšie.

#### **Salmeterol:**

Salmeterol je selektívny dlhodobopôsobiaci (12 hodín) agonista  $\beta_2$  adrenoreceptorov s dlhým bočným reťazcom, ktorý sa viaže na vonkajšiu stranu receptora.

Salmeterol vyvoláva dlhodobejšiu, najmenej 12 hodín trvajúcu bronchodilatáciu v porovnaní s odporúčanými dávkami konvenčných krátkodobopôsobiacich  $\beta_2$  agonistov.

#### **Flutikazónpropionát:**

Flutikazónpropionát podávaný inhalačne v odporúčaných dávkach má glukokortikoidový protizápalový účinok v pľúcach, výsledkom ktorého je zmiernenie príznakov a exacerbácií astmy s nižším výskytom nežiaducich účinkov ako pri systémovom podávaní kortikosteroidov.

#### Klinická účinnosť a bezpečnosť:

#### **Klinické skúšania zamerané na astmu**

Dvanásťmesačné skúšanie (Gaining Optimal Asthma Control, GOAL /Dosiahnutie optimálnej kontroly astmy) u 3 416 dospelých a dospievajúcich pacientov s perzistentnou astmou porovnávalo bezpečnosť a účinnosť salmeterolu/flutikazónpropionátu (FP) oproti samotnému inhalačnému kortikosteroidu (FP) s cieľom zistiť, či sú ciele liečby astmy dosiahnuteľné. Liečba bola zintenzívnená každých 12 týždňov až dovtedy, kým sa nedosiahla **\*\*úplná kontrola** alebo najvyššia dávka skúšaného lieku. V skúšaní GOAL sa dokázalo, že kontrolu astmy dosiahlo viac pacientov liečených salmeterolom/FP ako pacientov liečených samotným ICS a táto kontrola sa dosiahla pri nižšej dávke kortikosteroidu.

\**Dobrá kontrola* astmy bola dosiahnutá rýchlejšie pri salmeterole/FP než pri samotnom ICS. Dĺžka liečby potrebná na dosiahnutie prvého celého týždňa s *dobrou kontrolou* u 50 % jedincov bola 16 dní v skupine so salmeterolom/FP oproti 37 dňom v skupine s ICS. V podskupine astmatikov bez

predošlej liečby steroidmi bola dĺžka liečby potrebná na dosiahnutie celého týždňa s *dobrou kontrolou* 16 dní pri liečbe salmeterolom/FP oproti 23 dňom pri liečbe ICS.

Celkové výsledky skúšania ukázali:

<b>Percento pacientov, ktorí počas 12 mesiacov dosiahli *dobrú kontrolu (WC) a **úplnú kontrolu (TC) astmy</b>				
<b>Liečba pred skúšaním</b>	<b>Salmeterol/FP</b>		<b>FP</b>	
	<b>WC</b>	<b>TC</b>	<b>WC</b>	<b>TC</b>
<b>Bez ICS (samotné SABA)</b>	78 %	50 %	70 %	40 %
<b>Nízka dávka ICS (<math>\leq 500 \mu\text{g}</math> BDP alebo ekvivalent/deň)</b>	75 %	44 %	60 %	28 %
<b>Stredná dávka ICS (<math>&gt; 500 - 1\,000 \mu\text{g}</math> BDP alebo ekvivalent/deň)</b>	62 %	29 %	47 %	16 %
<b>Súhrnné výsledky zo všetkých troch úrovní liečby</b>	71 %	41 %	59 %	28 %

\*Dobrá kontrola astmy; menej alebo rovné dvom dňom so skóre príznakov vyšším ako 1 (skóre príznakov je zadefinované ako „príznaky počas jednej krátkej doby v priebehu dňa“), použitie SABA počas menej alebo práve dvoch dní a menej alebo práve štyroch udalostí/týždňov, vyššie alebo rovnajúce sa 80 % predpokladanej hodnoty ranej maximálnej výdychovej rýchlosti, bez prebúdzania sa v noci, bez exacerbácií a bez vedľajších účinkov vyžadujúcich zmenu liečby

\*\*Úplná kontrola astmy; bez príznakov, bez použitia SABA, vyššie alebo rovnajúce sa 80 % predpokladaného ranného maxima výdychovej rýchlosti, bez prebúdzania sa v noci, bez exacerbácií a bez vedľajších účinkov vyžadujúcich zmenu liečby.

Výsledky tohto skúšania svedčia o tom, že salmeterol/flutikazón 50/100  $\mu\text{g}$  dvakrát denne sa môže považovať za začiatočnú udržiavaciu liečbu u pacientov so stredne ťažkou perzistentnou astmou, u ktorých je rýchla kontrola astmy nevyhnutná (pozri časť 4.2).

Dvojito zaslepené, randomizované skúšanie s paralelnými skupinami u 318 pacientov s perzistentnou astmou vo veku  $\geq 18$  rokov hodnotilo bezpečnosť a znášanlivosť podávania dvoch inhalácií (dvojnásobná dávka) salmeterolu/FP dvakrát denne počas dvoch týždňov. V skúšaní sa dokázalo, že zdvojnásobenie počtu inhalácií v každej sile salmeterolu/FP počas až 14 dní viedlo k malému zvýšeniu výskytu nežiaducich udalostí spojených s  $\beta$ -agonistom (tremor; 1 pacient [1 %] oproti 0, palpitácie; 6 [3 %] oproti 1 [ $< 1$  %], svalové kŕče; 6 [3 %] oproti 1 [ $< 1$  %]) a k podobnému výskytu nežiaducich udalostí spojených s inhalačným kortikosteroidom (napr. kandidóza ústnej dutiny; 6 [6 %] oproti 16 [8 %], zachrípnutie; 2 [2 %] oproti 4 [2 %]) v porovnaní s jednou inhaláciou dvakrát denne. Malé zvýšenie výskytu nežiaducich udalostí spojených s beta-agonistom sa musí vziať do úvahy, ak lekár uvažuje o zdvojnásobení dávky Airflusalu Forspiro u dospelých pacientov, ktorí si vyžadujú krátkodobé (až 14-dňové) zvýšenie liečby inhalačným kortikosteroidom.

V skúšaní SAM101667 vykonanom so 158 deťmi vo veku od 6 do 16 rokov so symptomatickou astmou bola kombinácia salmeterol/flutikazónpropionát rovnako účinná ako dvojnásobná dávka flutikazónpropionátu v zmysle kontroly príznakov a pľúcnych funkcií. Táto štúdia nebola zameraná na skúmanie vplyvu na exacerbácie.

### **Klinické skúšania zamerané na CHOCHP**

TORCH bolo 3-ročné skúšanie hodnotiace účinok liečby salmeterolom/FP 50/500  $\mu\text{g}$  dvakrát denne, so salmeterolom 50  $\mu\text{g}$  dvakrát denne, FP 500  $\mu\text{g}$  dvakrát denne alebo placebom na úmrtnosť z akejkoľvek príčiny (celkovú úmrtnosť) u pacientov s CHOCHP. Pacientom s CHOCHP, ktorí mali pri zaradení do skúšania (pred podaním bronchodilatancia)  $\text{FEV}_1 < 60$  % náležitých hodnôt, prideliť náhodným výberom dvojito zaslepenú liečbu. Počas skúšania bola u pacientov povolená obvyklá liečba CHOCHP s výnimkou iných inhalačných kortikosteroidov, dlhodobopôsobiacich bronchodilancií a dlhodobou užívaných systémových kortikosteroidov. Stav prežívania po 3 rokoch

bol zistený u všetkých pacientov bez ohľadu na prerušenie užívania skúšaného lieku. Primárnym cieľovým ukazovateľom bolo zníženie úmrtnosti z akejkoľvek príčiny po 3 rokoch pri salmeterole/FP oproti placebo.

	<b>Placebo n = 1 524</b>	<b>Salmeterol 50 n = 1 521</b>	<b>FP 500 n = 1 534</b>	<b>Salmeterol/FP 50/500 n = 1 533</b>
Úmrtnosť z akejkoľvek príčiny po 3 rokoch				
Počet úmrtí (%)	231 (15,2 %)	205 (13,5 %)	246 (16,0 %)	193 (12,6 %)
Pomer rizika oproti placebo (IS) p-hodnota	N/A	0,879 (0,73; 1,06) 0,180	1,060 (0,89; 1,27) 0,525	0,825 (0,68; 1,00) 0,052 <sup>1</sup>
Pomer rizika pri salmeterole/FP 50/500 oproti jeho zložkám (IS) p-hodnota	N/A	0,932 (0,77; 1,13) 0,481	0,774 (0,64; 0,93) 0,007	N/A
1. Nevýznamná p-hodnota po úprave vzhľadom na 2 priebežné analýzy porovnávajúce primárnu účinnosť z log-rank analýzy stratifikovanej podľa stavu fajčenia resp. nefajčenia				

U jedincov liečených salmeterolom/FP bol počas 3 rokov trend k zlepšenému prežívaniu v porovnaní s placebo, v tomto parametri sa však nedosiahla hladina štatistickej významnosti  $p \leq 0,05$ .

Percento pacientov, ktorí zomreli počas 3 rokov kvôli príčinám spojeným s CHOCHP, bolo 6,0 % pri placebe, 6,1 % pri salmeterole, 6,9 % pri FP a 4,7 % pri salmeterole/FP.

Priemerný počet stredne ťažkých až ťažkých exacerbácií ročne bol významne znížený pri liečbe salmeterolom/FP v porovnaní s liečbou salmeterolom, FP a placebo (v skupine so salmeterolom/FP bola priemerná hodnota výskytu 0,85 oproti 0,97 v skupine so salmeterolom, 0,93 v skupine s FP a 1,13 v skupine s placebo). Toto zodpovedá zníženiu výskytu stredne ťažkých až ťažkých exacerbácií o 25 % (95 % IS: 19 % až 31 %;  $p < 0,001$ ) v porovnaní s placebo, o 12 % v porovnaní so salmeterolom (95 % IS: 5 % až 19 %,  $p = 0,002$ ) a o 9 % v porovnaní s FP (95 % IS: 1 % až 16 %,  $p = 0,024$ ). Salmeterol a FP významne znížili výskyt exacerbácií v porovnaní s placebo, salmeterol o 15 % (95 % IS: 7 % až 22 %;  $p < 0,001$ ) a FP o 18 % (95 % IS: 11 % až 24 %;  $p < 0,001$ ).

Kvalitu života spojenú so zdravotným stavom, meranú pomocou dotazníka SGRQ (St George's Respiratory Questionnaire /dotazník hodnotiaci kvalitu života pri respiračných ochoreniach/), zlepšili všetky aktívne lieky v porovnaní s placebo. Priemerné zlepšenie počas troch rokov pri salmeterole/flutikazóne v porovnaní s placebo bolo -3,1 jednotky (95 % IS: -4,1 až -2,1;  $p < 0,001$ ), v porovnaní so salmeterolom bolo -2,2 jednotky ( $p < 0,001$ ) a v porovnaní s FP bolo -1,2 jednotky ( $p = 0,017$ ). Zníženie o 4 jednotky sa považuje za klinicky významné.

Odhadovaná pravdepodobnosť vzniku pneumónie, hlásenej ako nežiaduca udalosť, počas 3 rokov bola 12,3 % pri placebe, 13,3 % pri salmeterole, 18,3 % pri FP a 19,6 % pri salmeterole/FP (pomer rizika pri salmeterole/FP oproti placebo: 1,64, 95 % IS: 1,33 až 2,01,  $p < 0,001$ ). Nedošlo k zvýšeniu výskytu úmrtí spojených s pneumóniou; počet úmrtí počas liečby, ktoré sa posudzovali ako primárne spôsobené pneumóniou, bol 7 pri placebe, 9 pri salmeterole, 13 pri FP a 8 pri salmeterole/FP. Nebol žiadny významný rozdiel v pravdepodobnosti vzniku zlomeniny kosti (5,1 % pri placebe, 5,1 % pri salmeterole, 5,4 % pri FP a 6,3 % pri salmeterole/FP; pomer rizika pri salmeterole/FP oproti placebo: 1,22, 95 % IS: 0,87 až 1,72,  $p = 0,248$ ).

Placebom kontrolované klinické skúšania, trvajúce 6 a 12 mesiacov, ukazujú, že pravidelné používanie salmeterolu/FP 50/500 mikrogramov zlepšuje pľúcne funkcie, zmierňuje problémy s dýchaním a znižuje používanie záchranej liečby.

Skúšania SCO40043 a SCO100250 boli randomizované, dvojito zaslepené, opakovane vykonané skúšania s paralelným skupinami, ktoré porovnali účinok salmeterolu/FP 50/250 mikrogramov dvakrát denne (dávka nie je registrovaná na liečbu CHOCHP v Európskej únii) s účinkom salmeterolu 50 mikrogramov dvakrát denne na ročný výskyt stredne ťažkých/ťažkých exacerbácií u jedincov s CHOCHP a s  $FEV_1 < 50\%$  náležitých hodnôt a s exacerbáciami v anamnéze. Stredne ťažké/ťažké exacerbácie boli definované ako zhoršujúce sa príznaky, ktoré vyžadovali liečbu perorálnymi kortikosteroidmi a/alebo antibiotikami alebo hospitalizáciu pacienta v nemocnici.

Skúšania mali 4-týždňovú úvodnú fázu, v rámci ktorej dostávali všetci pacienti otvorenú liečbu salmeterolom/FP 50/250 s cieľom štandardizovať farmakoterapiu CHOCHP a stabilizovať ochorenie pred náhodným pridelením zaslepenej liečby skúšaným liekom trvajúcej 52 týždňov. Jedincom bola v pomere 1:1 náhodne pridelená buď liečba salmeterolom/FP 50/250 (celková populácia všetkých randomizovaných pacientov (ITT)  $n = 776$ ), alebo liečba salmeterolom (celková ITT  $n = 778$ ). Pred začiatkom úvodnej fázy jedinci prestali používať predchádzajúce lieky na CHOCHP okrem krátkodobo pôsobiacich bronchodilatancií. Počas fázy liečby nebolo povolené súbežné používanie inhalačných dlhodobopôsobiacich bronchodilatancií ( $\beta_2$  agonistov a anticholinergik), liekov obsahujúcich kombináciu ipratropium/salbutamol, perorálnych  $\beta_2$  agonistov a liekov s obsahom teofylínu. Povolené boli perorálne kortikosteroidy a antibiotiká na akútnu liečbu exacerbácii CHOCHP, ktoré sa užívali podľa špecifických pokynov. Jedinci používali salbutamol podľa potreby počas celého trvania skúšania.

Výsledky oboch skúšaní ukázali, že liečba salmeterolom/FP 50/250 viedla k významne nižšiemu ročnému výskytu stredne ťažkých/ťažkých exacerbácií CHOCHP v porovnaní so salmeterolom (SCO40043: 1,06 a 1,53 na jedinca ročne, v uvedenom poradí, pomer výskytu 0,70, 95 % IS: 0,58 až 0,83,  $p < 0,001$ ; SCO100250: 1,10 a 1,59 na jedinca ročne, v uvedenom poradí, pomer výskytu 0,70, 95 % IS: 0,58 až 0,83,  $p < 0,001$ ). Výsledky týkajúce sa sekundárnych ukazovateľov účinnosti (čas do objavenia sa prvej stredne ťažkej/ťažkej exacerbácie, ročný výskyt exacerbácií vyžadujúcich podanie perorálnych kortikosteroidov a hodnota  $FEV_1$  (meraná ráno pred podaním dávky) boli významne priaznivejšie pri salmeterole/FP 50/250 mikrogramov dvakrát denne ako pri salmeterole. Profily nežiaducich udalostí boli podobné, okrem vyššieho výskytu pneumónie a známych lokálnych vedľajších účinkov (kandidóza a dysfónia) v skupine liečenej salmeterolom/FP 50/250 mikrogramov dvakrát denne v porovnaní so skupinou liečenou salmeterolom. Nežiaduce účinky súvisiace s pneumóniou boli hlásené u 55 (7 %) jedincov v skupine liečenej salmeterolom/FP 50/250 mikrogramov dvakrát denne a u 25 (3 %) jedincov v skupine liečenej salmeterolom. Zvýšený výskyt hlásených prípadov pneumónie pri salmeterole/FP 50/250 mikrogramov dvakrát denne je zrejme rozsahom podobný výskytu hlásenému po liečbe salmeterolom/FP 50/500 mikrogramov dvakrát denne v skúšaní TORCH.

### **Multicentrické výskumné skúšanie skúmajúce salmeterol na liečbu astmy (Salmeterol Multi-center Asthma Research Trial, SMART)**

SMART bolo multicentrické, randomizované, dvojito zaslepené, placebom kontrolované, 28-týždňové skúšanie s paralelnými skupinami v USA, v ktorom bolo 13 176 pacientov randomizovaných do skupiny so salmeterolom (50  $\mu$ g dvakrát denne) a 13 179 pacientov do skupiny s placebom, ktoré sa pridali k obvyklej terapii astmy pacientov. Pacienti boli zaradení, ak boli vo veku  $\geq 12$  rokov, mali astmu a ak v súčasnej dobe používali liek na astmu (ale nie LABA). Zaznamenalo sa, ak pacienti pri zaradení do skúšania používali inhalačné kortikosteroidy, ale nebolo to požiadavkou skúšania. Primárnym cieľovým ukazovateľom v skúšaní SMART bol kombinovaný počet respiračných úmrtí a respiračných život ohrozujúcich príhod.



Hlavné zistenia zo skúšania SMART: primárne cieľové ukazovatele

Skupina pacientov	Počet udalostí predstavujúcich primárne cieľové ukazovatele/počet pacientov		Relatívne riziko (intervaly spoľahlivosti 95 %)
	salmeterol	placebo	
Všetci pacienti	50/13 176	36/13 179	1,40 (0,91; 2,14)
Pacienti používajúci inhalačné steroidy	23/6 127	19/6 138	1,21 (0,66; 2,23)
Pacienti nepoužívajúci inhalačné steroidy	27/7 049	17/7 041	1,60 (0,87; 2,93)
<b>Afroamerickí pacienti</b>	<b>20/2 366</b>	<b>5/2 319</b>	<b>4,10 (1,54; 10,90)</b>

(Riziko uvedené tučným písmom je štatisticky významné s 95 % spoľahlivosťou.)

Hlavné zistenia zo skúšania SMART podľa používania inhalačných steroidov pri zaradení do skúšania:

sekundárne cieľové ukazovatele

	Počet udalostí predstavujúcich sekundárne cieľové ukazovatele/počet pacientov		Relatívne riziko (intervaly spoľahlivosti 95 %)
	salmeterol	placebo	
Respiračné úmrtie			
Pacienti používajúci inhalačné steroidy	10/6 127	5/6 138	2,01 (0,69; 5,86)
Pacienti nepoužívajúci inhalačné steroidy	14/7 049	6/7 041	2,28 (0,88; 5,94)
Kombinované úmrtie spojené s astmou alebo život ohrozujúca príhoda spojená s astmou			
Pacienti používajúci inhalačné steroidy	16/6 127	13/6 138	1,24 (0,60; 2,58)
<b>Pacienti nepoužívajúci inhalačné steroidy</b>	<b>21/7 049</b>	<b>9/7 041</b>	<b>2,39 (1,10; 5,22)</b>
Úmrtie spojené s astmou			
Pacienti používajúci inhalačné steroidy	4/6 127	3/6 138	1,35 (0,30; 6,04)
Pacienti nepoužívajúci inhalačné steroidy	9/7 049	0/7 041	*

(\* = výpočet nebol možný kvôli tomu, že v skupine s placebom nebol žiadny prípad. Údaje uvedené tučným písmom sú štatisticky významné s 95 % spoľahlivosťou. Sekundárne cieľové ukazovatele vo vyššie uvedenej tabuľke dosiahli štatistickú významnosť v celej populácii.) Sekundárne cieľové ukazovatele, ktorými boli kombinované úmrtia alebo život ohrozujúce príhody z akejkoľvek príčiny, úmrtie z akejkoľvek príčiny, alebo hospitalizácia z akejkoľvek príčiny, nedosiahli štatistickú významnosť v celej populácii.

## 5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Pre účely farmakokinetiky je možné každú zložku hodnotiť oddelene.

### Salmeterol:

Salmeterol pôsobí lokálne v pľúcach, preto plazmatické hladiny nevyjadrujú terapeutický účinok. Okrem toho sú údaje o farmakokinetike salmeterolu obmedzené, vzhľadom na technické ťažkosti so stanovením liečiva v plazme z dôvodu nízkych plazmatických koncentrácií (približne 200 pikogramov/ml alebo menej) po inhalačnom podávaní terapeutických dávok.

### Flutikazónpropionát:

#### Absorpcia

Absolútna biologická dostupnosť po inhalácii jednotlivej dávky flutikazónpropionátu sa u zdravých jedincov pohybuje v rozmedzí približne 5 - 11 % nominálnej dávky, v závislosti od spôsobu inhalačného podania. U pacientov s astmou alebo CHOCHP sa pozoroval nižší stupeň systémovej expozície inhalačnému flutikazónpropionátu.

Systémová absorpcia prebieha hlavne prostredníctvom pľúc a na začiatku je rýchla, potom sa predlžuje. Zvyšok inhalovanej dávky môže byť prehltnutý, ale minimálne sa podieľa na systémovej expozícii v dôsledku nízkej rozpustnosti vo vode a presystémového metabolizmu, výsledkom čoho je menej ako 1 %-ná perorálna dostupnosť. So zvyšujúcou sa inhalovanou dávkou sa lineárne zvyšuje systémová expozícia.

#### Distribúcia

Vylučovanie flutikazónpropionátu je charakterizované vysokým plazmatickým klírensom (1 150 ml/min), veľkým distribučným objemom v rovnovážnom stave (približne 300 l) a terminálnym polčasom približne 8 hodín.

Väzba na plazmatické bielkoviny je 91 %.

#### Biotransformácia

Flutikazónpropionát je zo systémovej cirkulácie odstránený veľmi rýchlo, hlavne metabolizmom na inaktívny metabolit, kyselinu karboxylovú, prostredníctvom enzýmu CYP3A4 cytochrómu P450. V stolici sa nachádzajú aj ďalšie neidentifikované metabolity.

#### Eliminácia

Renálny klírens flutikazónpropionátu je zanedbateľný. Vo forme metabolitov sa močom vylúči menej ako 5 % dávky. Hlavná časť dávky sa vylúči stolicou vo forme metabolitov a nezmeneného liečiva.

## **5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti**

Jedinými obavami ohľadom bezpečnosti používania u ľudí vyplývajúcimi zo skúšaní na zvieratách so salmeterolxinafoátom a flutikazónpropionátom podávanými jednotlivo, boli prejavy spojené so zvýšeným farmakologickým účinkom.

V reprodukčných skúšaniach na zvieratách sa dokázalo, že glukokortikosteroidy vyvolávajú malformácie (rázštep podnebia, malformácie skeletu). Zdá sa však, že výsledky týchto skúšaní na zvieratách nie sú relevantné pre podávanie odporúčaných dávok u človeka. V skúšaniach na zvieratách sa toxické účinky salmeterolxinafoátu na embryo a plod dokázali len pri vysokých expozičných hladinách. Po súbežnom podávaní oboch liečiv v dávkach spojených so známymi abnormalitami vyvolanými glukokortikosteroidmi sa u potkanov zistil zvýšený výskyt transpozície pupočníkovej artérie a nedokončenej osifikácie záhlavnej kosti.

## **6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE**

### **6.1 Zoznam pomocných látok**

monohydrát laktózy

### **6.2 Inkompatibility**

Neaplikovateľné.

### **6.3 Čas použiteľnosti**

2 roky.

### **6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie**

Uchovávajúte pre teplotu neprevyšujúcej 25 °C.

### **6.5 Druh obalu a obsah balenia**

Inhalátor obsahuje nasledovné plastové materiály:

Akrylonitril-butadién-styrén, metylmetakrylát-akrylonitril-butadién-styrén, polyoxymetylén a polybutylén-tereftalát.

Plastové inhalačné pomôcky obsahujúce OPA/Al/PVC-Al blister so 60 jednotlivými dávkami vo forme práškovej zmesi.

Veľkosti balenia:

1,2,3,4 alebo 6 pomôcok so 60 dávkami

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

### **6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom**

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

## **7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI**

Sandoz Pharmaceuticals d.d.

Verovškova 57

SI-1000 Ljubljana

Slovinsko

## **8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA**

Airflusal Forspiro 50 mikrogramov/250 mikrogramov: 14/0327/14-S

Airflusal Forspiro 50 mikrogramov/500 mikrogramov: 14/0328/14-S

## **9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE**

Dátum prvej registrácie: 26. septembra 2014

## **10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU**

Apríl 2021