

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Everio 25 mikrogramov/250 mikrogramov/dávka inhalačná suspenzia v tlakovom obale

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá odmeraná dávka (uvoľnená z ventilu) obsahuje:
25 mikrogramov salmeterolu (vo forme salmeterólium-xinafoátu) a 250 mikrogramov flutikazón-propionátu. To zodpovedá podanej dávke (uvoľnenej z náustku inhalátora) 23 mikrogramov salmeterolu a 230 mikrogramov flutikazón-propionátu.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Inhalačná suspenzia v tlakovom obale.
Nádobka obsahuje bielu homogénnu suspenziu.

Nádobky sú vsadené v plastových dávkovačoch, ktorých súčasťou je rozprašovací otvor a sú vybavené fialovým krytom proti prachu.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Everio je indikované na pravidelnú liečbu astmy v prípadoch, keď je vhodné použiť kombináciu liekov (dlhodobo pôsobiaceho β_2 -agonistu a inhalačného kortikosteroidu):

- u pacientov, ktorých stav nie je dostatočne kontrolovaný inhalačnými kortikosteroidmi a inhalačným krátkodobo pôsobiacim β_2 -agonistom používaným podľa potreby, alebo
- u pacientov, ktorých stav už je dostatočne kontrolovaný inhalačným kortikosteroidom a dlhodobo pôsobiacim β_2 -agonistom.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

Spôsob podávania: inhalačné použitie.

Pacientov je potrebné upozorniť, že na dosiahnutie optimálneho účinku sa Everio musí používať každý deň, dokonca aj počas asymptomatického obdobia.

Pacientov má lekár pravidelne kontrolovať tak, aby sila Everia, ktorú používajú, bola vždy optimálna a menila sa len na základe odporúčania lekára. **Dávka sa má titrovat' na najnižšiu možnú dávku, pri ktorej sa udržiava účinná kontrola príznakov. Ak budú príznaky pri používaní najnižšej sily kombinácie podávanej dvakrát denne pod kontrolou, v ďalšom kroku sa môže pristúpiť k vyskúšaniam samotného inhalačného kortikosteroidu.** Alternatívne sa u pacientov, ktorých stav vyžaduje podávanie dlhodobo pôsobiaceho β_2 -agonistu, môže Everio titrovat' na dávku podávanú jedenkrát denne, ak to bude podľa názoru lekára dostatočné na udržiavanie kontroly ochorenia.

V prípade dávkovania jedenkrát denne sa u pacienta s nočnými príznakmi v anamnéze má dávka podávať večer a u pacienta s anamnézou príznakov vyskytujúcich sa prevažne počas dňa, sa má dávka podávať ráno.

Pacientom sa má podávať taká sila Everia, ktorá obsahuje dávku flutikazón-propionátu zodpovedajúcu závažnosti ich ochorenia. Poznámka: sila Everia 25 mikrogramov/50 mikrogramov nie je vhodná pre dospelých a deti s ťažkou astmou. Ak sú u niektorého pacienta potrebné dávky mimo odporúčanej schémy, majú sa predpísať vhodné dávky β_2 -agonistu a/alebo kortikosteroidu.

Odporúčané dávky:

Dospelí a dospievajúci vo veku od 12 rokov a starší:

- dve inhalácie 25 mikrogramov salmeterolu a 250 mikrogramov flutikazón-propionátu dvakrát denne.

U dospelých alebo dospievajúcich so stredne ťažkou perzistentnou astmou (definovaní ako pacienti s každodennými príznakmi, každodenným používaním záchranného lieku a stredne ťažkým až ťažkým stupňom obmedzenia prietoku vzduchu v dýchacích cestách), u ktorých je nevyhnutná rýchla kontrola astmy, sa môže zvážiť krátkodobá skúška podávania salmeterolu/flutikazón-propionátu ako začiatkovej udržiavacej liečby. V takýchto prípadoch sa odporúča začiatková dávka dve inhalácie 25 mikrogramov salmeterolu a 50 mikrogramov flutikazón-propionátu 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.

Jasný prínos v porovnaní so samotným inhalačným flutikazón-propionátom používaným ako začiatková udržiavacia liečba sa nepreukázal v prípade, ak nie je splnené jedno alebo dve kritériá závažnosti astmy. Inhalačné kortikosteroidy zvyčajne zostávajú u väčšiny pacientov liečbou prvej línie. Everio nie je určené na začiatkovú liečbu miernej astmy. Sila Everia 25 mikrogramov/50 mikrogramov nie je určená pre dospelých a deti s ťažkou astmou. Skôr, ako sa u pacientov s ťažkou astmou použije akákoľvek fixná kombinácia, odporúča sa stanoviť primeranú dávku inhalačného kortikosteroidu.

Pediatrická populácia

Deti vo veku od 4 rokov a staršie:

- dve inhalácie 25 mikrogramov salmeterolu a 50 mikrogramov flutikazón-propionátu dvakrát denne.

Maximálna povolená dávka flutikazón-propionátu u detí dodaná pomocou inhalátora Everio je 100 mikrogramov dvakrát denne.

K dispozícii nie sú žiadne údaje o použití inhalátora Everio u detí mladších ako 4 roky.

Použitie inhalačného nastavca AeroChamber Plus® s Everiom sa odporúča u pacientov, ktorí majú alebo pravdepodobne môžu mať ťažkosti s koordináciou aktivácie vdychom (napr. deti vo veku do 12 rokov). S Everiom sa majú používať iba inhalačné nastavce AeroChamber Plus®. Iné inhalačné nastavce sa s Everiom nemajú používať a pacienti nemajú prechádzať z jedného inhalačného nastavca na iný.

Klinická štúdia preukázala, že pediatrickí pacienti, ktorí používali inhalačný nastavec, dosiahli expozíciu podobnú dospelým, ktorí nepoužívali inhalačný nastavec a pediatrickým pacientom, ktorí používali flutikazón/salmeterol vo forme inhalačného prášku v inhalátore Diskus, čo je dôkazom toho, že inhalačné nastavce kompenzujú zlú inhalačnú techniku (pozri časť 5.2).

Pacientov je potrebné poučiť o správnom používaní a správnej starostlivosti o ich inhalátor a inhalačný nastavec. Má sa skontrolovať ich technika používania, aby sa zaistilo optimálne dodanie inhalovaného liečiva do pľúc. **Pacienti majú používať odporúčaný inhalačný nastavec AeroChamber Plus®, pretože prechod na iný inhalačný nastavec môže spôsobiť zmeny dávky podanej do pľúc (pozri časť 4.4).**

Po zavedení alebo zmene inhalačného nastavca musí vždy nasledovať retitracia na najnižšiu účinnú dávku.

Osobitné skupiny pacientov

U starších pacientov alebo u pacientov s poruchou funkcie obličiek nie je potrebná úprava dávky. K dispozícii nie sú žiadne údaje o použití Everia u pacientov s poruchou funkcie pečene.

Pokyny na použitie

Pacientov je potrebné poučiť o správnom používaní inhalátora (pozri písomnú informáciu pre používateľa).

Počas inhalácie má pacient prednostne sedieť alebo stáť. Inhalátor bol navrhnutý na použitie vo zvislej polohe.

Testovanie inhalátora:

Pred prvým použitím inhalátora majú pacienti vyskúšať, či funguje. Pacienti majú odstrániť kryt náustka jemným stlačením okrajov krytu a uchopiť inhalátor medzi prsty a palec, ktorý je umiestnený na spodnej časti pod náustkom. Aby sa pacienti uistili, že inhalátor funguje, majú ho riadne pretrepať, obrátiť náustok smerom od seba a pevne stlačiť nádobku, čím sa dávka vypustí do vzduchu. Tieto kroky je potrebné zopakovať druhýkrát a pretrepať inhalátor pred uvoľnením druhej dávky do vzduchu. Celkovo sa majú do vzduchu pred použitím inhalátora uvoľniť dve dávky.

Ak sa inhalátor nepoužíval týždeň alebo dlhšie, alebo ak sa inhalátor schladí na veľmi nízku teplotu (menej ako 0 °C), kryt náustka sa má odstrániť, pacient má inhalátor riadne pretrepať a uvoľniť dve dávky do vzduchu.

Použitie inhalátora:

1. Pacienti majú odstrániť kryt z náustka jemným stlačením okrajov krytu.
2. Pacienti majú skontrolovať, či sa na vnútornej a vonkajšej strane inhalátora vrátane náustka nenachádzajú uvoľnené častice.
3. Pacienti majú inhalátorom riadne pretrepať, aby zaistili odstránenie akýchkoľvek uvoľnených častíc a rovnomerné premiešanie obsahu inhalátora.
4. Pacienti majú inhalátor držať kolmo medzi prstami a palcom, ktorý je umiestnený na spodnej časti pod náustkom.
5. Pacienti majú vydýchnuť čo najviac, pokiaľ im to nespôsobuje ťažkosti a potom vložiť náustok do úst medzi zuby a pritlačiť okolo neho pery. Pacientov je potrebné poučiť, aby do náustka nehrýzli.
6. Ihneď po tom, ako pacienti začnú vdychovať cez ústa, majú inhalátor zvrchu silno stlačiť, aby uvoľnili Everio a zároveň stále plynule a hlboko vdychovať.
7. Zatiaľ čo pacienti zadržávajú dych, majú vybrať inhalátor z úst a dať preč prst z hornej časti inhalátora. Pacienti majú zadržiavať dych čo najdlhšie, ako je to možné bez námahy.
8. Na použitie druhej inhalácie majú pacienti inhalátor držať kolmo a počkať asi pol minúty, kým zopakujú 3. až 7. krok.
9. Pacienti majú ihneď vrátiť kryt náustka tak, že ho silno zatlačia, až kým nezacvakne do správnej polohy. Nevyžaduje si to použitie nadmernej sily, pri správnom nasadení kryt zacvakne.

DÔLEŽITÉ

V 5., 6. a 7. kroku sa pacienti nemajú ponáhľať. Je dôležité, aby pacienti tesne pred použitím inhalátora začali čo najpomalšie vdychovať. Pri niekoľkých prvých použitíach majú pacienti precvičovať používanie lieku pred zrkadlom. Ak uvidia nad inhalátorom alebo po stranách úst vychádzať "hmlu", majú znovu začať od 3. kroku.

Po každej dávke lieku si pacienti majú vypláchnuť ústa vodou a vodu vyplúť a/alebo si vyčistiť zuby, aby sa minimalizovalo riziko vzniku kandidózy orofaryngu a zachrípnutia.

Čistenie (podrobne popísané aj v písomnej informácii pre používateľa):

Inhalátor sa má čistiť aspoň jedenkrát týždenne.

1. Odstráňte kryt z náustka.
2. Nádobku nevyberajte z plastového obalu.
3. Poutierajte vnútornú aj vonkajšiu stranu náustka a plastový obal suchou handričkou alebo papierovou vreckovkou.
4. Znovu nasadíte kryt náustka v správnom smere. Nevyžaduje si to použitie nadmernej sily, pri správnom nasadení kryt zacvakne.

ŽIADNE ČASTI INHALÁTORA NEUMÝVAJTE ANI NEDÁVAJTE DO VODY.

4.3 Kontraindikácie

Precitlivosť na ktorúkoľvek z liečiv alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Everio sa nemá používať na liečbu akútnych príznakov astmy, ktoré si vyžadujú použitie rýchlo a krátkodobo pôsobiaceho bronchodilatancia. Pacientov je potrebné poučiť, aby mali svoj inhalátor na zmiernenie akútnych príznakov astmy stále pri sebe.

U pacientov počas exacerbácie alebo výrazného zhoršenia stavu alebo akútneho zhoršenia astmy sa nemá začínať s liečbou Everiom.

Počas liečby Everiom 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 v prípade, že príznaky astmy sú po začatí liečby Everiom naďalej nekontrolované alebo sa zhoršia.

Zvýšené požiadavky na použitie lieku na zmiernenie príznakov astmy (krátkodobo pôsobiacich bronchodilatancií) alebo znížená odpoveď na tento liek svedčia o zhoršení kontroly astmy a pacienti majú opätovne podstúpiť lekársku kontrolu.

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

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

Liečba Everiom sa nesmie náhle prerušiť z dôvodu rizika exacerbácie. Znižovanie liečebných dávok sa má vykonať pod dohľadom lekára.

Tak ako všetky inhalačné lieky s obsahom kortikosteroidov, aj salmeterol/flutikazón-propionát sa má podávať opatrne pacientom s aktívnou alebo latentnou formou tuberkulózy pľúc a s plesňovými, vírusovými alebo inými infekciami dýchacích ciest. Ak je to klinicky indikované, má sa bezodkladne začať vhodná liečba.

V zriedkavých prípadoch môžu vysoké terapeutické dávky salmeterolu/flutikazón-propionátu spôsobiť srdcové arytmie, napr. supraventrikulárnu tachykardiu, extrasystoly a fibriláciu predsiení a mierne prechodné zníženie hladín draslíka v sére. Salmeterol/flutikazón-propionát sa má používať opatrne u pacientov s ťažkými kardiovaskulárnymi poruchami alebo odchýlkami srdcového rytmu a u pacientov s diabetom mellitus, tyreotoxikózou, neliečenou hypokaliémiou alebo u pacientov predisponovaných k nízkym hladinám draslíka v sére.

Veľmi zriedkavo sa hlásili prípady nárastu hladín glukózy v krvi (pozri časť 4.8); má sa to vziať do úvahy pri predpisovaní lieku pacientom s diabetom mellitus v anamnéze.

Tak ako pri inej inhalačnej liečbe môže dôjsť k výskytu paradoxného bronchospazmu s okamžitým zhoršením piskotov a dýchavičnosťou po podaní dávky. Paradoxný bronchospazmus odpovedá na podanie rýchlo pôsobiaceho bronchodilatancia a treba ho okamžite liečiť. Používanie Everia sa má ihneď ukončiť, pacient sa má vyšetriť a v prípade potreby sa má začať alternatívna liečba.

Hlásili sa farmakologické nežiaduce účinky liečby β_2 -agonistami, ako napríklad tremor, palpitácie a bolesť hlavy, ale zvyčajne sú prechodné a pri pravidelnej liečbe ustupujú.

Systémové účinky sa môžu objaviť pri použití akýchkoľvek inhalačných kortikosteroidov, najmä pri dlhodobom užívaní vysokých dávok. Výskyt týchto účinkov je oveľa menej pravdepodobný, ako pri použití perorálnych kortikosteroidov. Možné systémové účinky zahŕňajú Cushingov syndróm, cushingoidný vzhľad, 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 (najmä u detí) (informácie o systémových účinkoch inhalačných kortikosteroidov u detí a dospelých pozri ďalej podnadpis *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 flutikazón-propionátu 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 dávkovania. Tento stav sa zvyčajne prejaví nešpecifickými príznakmi a môžu zahŕňať anorexiu, bolesť brucha, zníženie telesnej hmotnosti, únavu, bolesť hlavy, nauzeu, vracanie, hypotenziu, zníženú úroveň vedomia, hypoglykémiu a záchvaty. V období stresu a plánovaného chirurgického zákroku sa má zvážiť prídanie systémových kortikosteroidov.

Systémová absorpcia salmeterolu a flutikazón-propionátu prebieha vo veľkej miere v pľúcach. Je potrebné upozorniť na to, že pri používaní dávkovacieho inhalátora s použitím inhalačného nadstavca sa môže zvýšiť dodanie lieku do pľúc, a to môže potenciálne viesť k zvýšeniu rizika systémových nežiaducich účinkov.

Prínos liečby inhalačným flutikazón-propionátom má minimalizovať potrebu použitia perorálnych steroidov, ale u pacientov prechádzajúcich z perorálnych steroidov môže dlhšie pretrvávajúť riziko poruchy adrenálnej rezervy. Preto je potrebné týchto pacientov liečiť s osobitnou starostlivosťou 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 urgentných stavov a v určitých situáciách, ktoré môžu spôsobiť stres a má sa zväžiť primeraná liečba kortikosteroidmi. Pred plánovanými zákrokmi môže byť potrebné konzultovať rozsah adrenálnej dysfunkcie so špecialistom.

Ritonavir môže výrazne zvýšiť koncentráciu flutikazón-propionátu v plazme. Preto je potrebné sa vyhnúť ich súbežnému použitiu, pokiaľ možný prínos pre pacienta neprevyšuje riziko systémových nežiaducich účinkov kortikosteroidov. Zvýšené riziko systémových nežiaducich účinkov existuje aj pri súbežnom podávaní flutikazón-propionátu s inými silnými inhibítormi CYP3A (pozri časť 4.5).

V trojročnej štúdií bol u pacientov s chronickou obštrukčnou chorobou pľúc (CHOCHP), ktorí dostávali salmeterol a flutikazón-propionát vo fixnej kombinácii podávanej vo forme inhalačného prášku s obsahom salmeterolu a flutikazón-propionátu (inhalátory Diskus/Accuhaler), hlásený zvýšený výskyt infekcií dolných dýchacích ciest (hlavne pneumónie a bronchitídy) v porovnaní s placebom (pozri časť 4.8). V trojročnej štúdií CHOCHP boli starší pacienti, pacienti s nižším indexom telesnej hmotnosti ($< 25 \text{ kg/m}^2$) a pacienti s veľmi ťažkým ochorením (predpoklad $\text{FEV}_1 < 30 \%$) vystavení najväčšiemu riziku vzniku pneumónie a to bez ohľadu na liečbu. U pacientov s CHOCHP musia byť lekári ostražití kvôli možnému vzniku pneumónie a iných infekcií dolných dýchacích ciest, pretože klinické prejavy takýchto infekcií a exacerbácie sa často prekrývajú. Ak sa u pacienta s ťažkou CHOCHP objaví pneumónia, liečba Everiom sa musí prehodnotiť. Bezpečnosť a účinnosť Everia neboli stanovené u pacientov s CHOCHP, a preto Everio nie je indikované na použitie v liečbe pacientov s CHOCHP.

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

Poruchy videnia

Pri používaní systémových a lokálnych kortikosteroidov sa môžu hlásiť poruchy videnia. Ak sú u pacienta prítomné príznaky, ako napríklad rozmazané videnie alebo iné poruchy videnia, má sa uvažovať o odporúčení pacienta na vyšetrenie k oftalmológovi, aby sa zistili možné príčiny, ktoré môžu zahŕňať kataraktu, glaukóm alebo zriedkavé ochorenia, ako napríklad centrálna serózna chorioretinopatia (CSCR), ktoré sa hlásili po používaní systémových a lokálnych kortikosteroidov.

Pediatrická populácia

Deti a dospievajúci vo veku do 16 rokov, ktorí používajú vysoké dávky flutikazón-propionátu (zvyčajne $\geq 1\,000$ mikrogramov/deň), môžu byť vystavení určitému riziku vzniku systémových účinkov. Systémové účinky sa môžu vyskytnúť najmä pri dlhodobom používaní vysokých dávok. Možné systémové účinky zahŕňajú Cushingov syndróm, cushingoidný vzhľad, 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 zväžiť odporúčenie 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 udržuje efektívna kontrola astmy.**

4.5 Liekové a iné interakcie

Blokátory β -adrenergných receptorov môžu oslabiť alebo antagonizovať účinok salmeterolu. U pacientov s astmou je potrebné sa vyhnúť podávaniu neselektívnych aj selektívnych β -blokátorov, pokiaľ pre ich použitie nie sú presvedčivé dôvody. Liečba β_2 -agonistami môže mať za následok vznik potenciálne závažnej hypokaliémie. Osobitná opatrnosť sa odporúča pri akútnej ťažkej astme, keďže tento účinok môže byť zosilnený súbežnou liečbou xantínovými derivátmi, steroidmi a diuretikami.

Súbežné použitie iných β -adrenergných liečiv môže mať potenciálne aditívny účinok.

Flutikazón-propionát

Za normálnych okolností sa po inhalačnom podávaní dosiahnu nízke plazmatické koncentrácie flutikazón-propionátu kvôli 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 flutikazón-propionátom pravdepodobné.

V štúdií zameranej na liekové interakcie u zdravých osôb, ktorí intranazálne užívali flutikazón-propionát a ritonavir (veľmi silný inhibítor cytochrómu P450 3A4) v dávke 100 mg dvakrát denne, došlo k niekoľko stonásobnému zvýšeniu plazmatickej koncentrácie flutikazón-propionátu, čo malo za následok výrazne znížené koncentrácie kortizolu v sére. Informácia o tejto interakcii chýba pre inhalačný flutikazón-propionát, ale očakávajú sa výrazne zvýšené plazmatické hladiny flutikazón-propionátu. Hlásili sa prípady Cushingovho syndrómu a útlmu funkcie nadobličiek. Je potrebné sa vyhnúť tejto kombinácii, pokiaľ prínos neprevyšuje zvýšené riziko systémových nežiaducich účinkov glukokortikoidov.

Očakáva sa, že súbežná liečba inhibítormi CYP3A, vrátane liekov obsahujúcich kobicistát, zvyšuje riziko systémových nežiaducich účinkov. Je potrebné sa vyhnúť podávaniu tejto kombinácie, pokiaľ prínos neprevažuje zvýšené riziko vzniku systémových nežiaducich účinkov kortikosteroidov. V takomto prípade treba pacientov sledovať kvôli systémovým nežiaducim účinkom kortikosteroidov.

Salmeterol

Silné inhibitory CYP3A4

Súbežné podávanie ketokonazolu (400 mg perorálne jedenkrát denne) a salmeterolu (50 mikrogramov inhalačne dvakrát denne) 15 zdravým osobám počas 7 dní malo za následok významné zvýšenie plazmatickej expozície salmeterolu (1,4-násobný nárast C_{max} a 15-násobný nárast AUC). Môže to viesť k zvýšenému výskytu iných 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 polčas eliminácie salmeterolu, ani nezvyšilo kumuláciu salmeterolu pri jeho opakovanom podávaní.

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

Stredne silné inhibitory CYP3A4

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

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Fertilita

Neexistujú žiadne údaje u ľudí. Štúdie na zvieratách však nepreukázali žiadne účinky salmeterolu alebo flutikazón-propionátu na fertilitu.

Gravidita

Veľké množstvo údajov u gravidných žien (viac ako 1 000 ukončených gravidít) nepoukazuje na malformácie ani fetálnu/neonatólnu toxicitu súvisiacu s používaním salmeterolu a flutikazón-propionátu. Štúdie na zvieratách preukázali reprodukčnú toxicitu po podaní agonistov β_2 -adrenoreceptorov a glukokortikosteroidov (pozri časť 5.3).

O podávaní Everia gravidným ženám sa má uvažovať 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 flutikazón-propionátu, ktorá je potrebná na udržiavanie dostatočnej kontroly astmy.

Dojčenie

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

Štúdie preukázali, že salmeterol a flutikazón-propionát a ich metabolity sa vylučujú do mlieka samíc potkanov.

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

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

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

4.8 Nežiaduce účinky

Vzhľadom na to, že Everio obsahuje salmeterol a flutikazón-propionát, je možné očakávať výskyt nežiaducich reakcií podobného charakteru a závažnosti, ako pri podávaní jednotlivých liečiv. Výskyt ďalších nežiaducich účinkov po súbežnom podaní oboch liečiv sa nepozoroval.

Nežiaduce účinky, ktoré sa spájali so salmeterolom/flutikazón-propionátom, sú uvedené nižšie 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 $< 1/1\ 000$) a neznáme (z dostupných údajov). Frekvencie výskytu sa stanovili z údajov z klinických skúšaní. Výskyt pri podávaní placebo sa nebral do úvahy.

Trieda orgánových systémov	Nežiaduci účinok	Frekvencia
Infekcie a nákazy	kandidóza ústnej dutiny a hrdla pneumónia bronchitída kandidóza ezofágu	časté časté ^{1,3} časté ^{1,3} zriedkavé
Poruchy imunitného systému	reakcie z precitlivenosti s nasledujúcimi prejavmi: kožné reakcie z precitlivenosti angioedém (hlavne edém tváre a edém orofaryngu) respiračné symptómy (dyspnoe) respiračné symptómy (bronchospazmus) anafylaktické reakcie zahŕňajúce anafylaktický šok	menej časté zriedkavé menej časté zriedkavé zriedkavé
Poruchy endokrinného systému	Cushingov syndróm, cushingoidný vzhľad, útlm funkcie nadobličiek, spomalenie rastu u detí a dospievajúcich, zníženie denzity kostných minerálov	zriedkavé ⁴
Poruchy metabolizmu a výživy	hypokaliémia hyperglykémia	časté ³ menej časté ⁴
Psychické poruchy	úzkosť poruchy spánku zmeny správania, zahŕňajúce 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 ¹ menej časté
Poruchy oka	katarakta glaukóm rozmazané videnie	menej časté zriedkavé ⁴ neznáme ⁴
Poruchy srdca a srdcovej činnosti	palpitácie tachykardia srdcové arytmie (zahŕňajúce supraventrikulárnu tachykardiu a extrasystoly) fibrilácia predsieni <i>angina pectoris</i>	menej časté menej časté zriedkavé menej časté menej časté
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	nazofaryngitída podráždenie hrdla zachrípnutie/dysfónia sinusitída paradoxný bronchospazmus	veľmi časté ^{2,3} časté časté časté ^{1,3} zriedkavé ⁴
Poruchy kože a podkožného tkaniva	kontúzie	časté ^{1,3}
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	svalové kŕče traumatické zlomeniny artralgia myalgia	časté časté ^{1,3} časté časté

1. Hlásené často pri podávaní placebo
2. Hlásené veľmi často pri podávaní placebo
3. Hlásené počas 3 rokov v štúdií s CHOCHP
4. Pozri časť 4.4

Popis vybraných nežiaducich reakcií

Hlásili sa farmakologické nežiaduce účinky liečby β_2 -agonistami, ako napríklad tremor, palpitácie a bolesť hlavy, ale zvyčajne sú prechodné a ustupujú pri pravidelnej liečbe.

Tak ako pri inej inhalačnej liečbe môže dôjsť k výskytu paradoxného bronchospazmu s okamžitým zhoršením piskotov a dýchavičnosťou po podaní dávky. Paradoxný bronchospazmus odpovedá na podanie rýchlo pôsobiaceho bronchodilatancia a treba ho okamžite liečiť. Podávanie Everia sa má ihneď prerušiť, pacient sa má vyšetriť a v prípade potreby sa má začať alternatívna liečba.

Kvôli obsahu flutikazón-propionátu sa u niektorých pacientov môže objaviť zachrípnutie a kandidóza (soor) ústnej dutiny a hrdla. Zachrípnutie a výskyt kandidózy môžu byť zmiernené vypláchnutím úst vodou a/alebo vyčistením zubov po použití lieku. Symptomatickú kandidózu je možné liečiť lokálnymi antimykotickými liekmi aj pri pokračovaní liečby Everiom.

Pediatrická populácia

Možné systémové účinky zahŕňajú Cushingov syndróm, cushingoidný vzhľad, útlm funkcie nadobličiek a spomalenie rastu u detí a dospievajúcich (pozri časť 4.4). U detí môžeme 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 k dispozícii žiadne údaje týkajúce sa predávkovania Everiom; nižšie sú však uvedené údaje týkajúce sa predávkovania oboma jednotlivými liečivami:

Prejavy a príznaky predávkovania salmeterolom sú závraty, zvýšený systolický krvný tlak, tremor, bolesť hlavy a tachykardia. Ak je potrebné liečbu Everiom prerušiť v dôsledku predávkovania β -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 flutikazón-propionátu 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 flutikazón-propionátom: 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 flutikazón-propionátom sa v liečbe Everiom má pokračovať v dávkach dostatočných na kontrolu príznakov.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: adrenergiká v kombinácii s kortikosteroidmi alebo inými liekmi, bez anticholinergik, ATC kód: R03AK06

Mechanizmus účinku a farmakodynamické účinky

Everio obsahuje salmeterol a flutikazón-propionát, ktoré majú odlišný mechanizmus účinku.

Príslušný mechanizmus účinku oboch liečiv je uvedený nižšie.

Salmeterol:

Salmeterol je selektívny dlhodobopôsobiaci (12 hodín) agonista β_2 -adrenoceptorov s dlhým bočným reťazcom, ktorý sa viaže na vonkajšiu stranu väzbového miesta receptora.

Salmeterol vyvoláva dlhodobejšiu, najmenej 12 hodín trvajúcu bronchodilatáciu v porovnaní s odporúčanými dávkami konvenčných krátkodobopôsobiacich β_2 -agonistov.

Flutikazón-propionát:

Flutikazón-propionát 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 podávaní systémových kortikosteroidov.

Klinická účinnosť a bezpečnosť

Klinické skúšania so salmeterolom a flutikazónom inhalačnou suspenziou v tlakovom obale zamerané na astmu

Dvanásťmesačná štúdia GOAL (Gaining Optimal Asthma Control, Dosiahnutie optimálnej kontroly astmy) u 3 416 dospelých a dospievajúcich pacientov s perzistentnou astmou porovnávala bezpečnosť a účinnosť inhalačnej suspenzie v tlakovom obale s obsahom salmeterolu a flutikazónu oproti samotnému inhalačnému kortikosteroidu (ICS, flutikazón-propionát) s cieľom zistiť, či sú ciele liečby astmy dosiahnuteľné. Liečba bola zintenzívnená každých 12 týždňov až dotedy, kým sa nedosiahla ****úplná kontrola** alebo najvyššia dávka skúšaného lieku. V štúdiu GOAL sa dokázalo, že kontrolu astmy dosiahlo viac pacientov liečených inhalačnou suspenziou v tlakovom obale s obsahom salmeterolu a flutikazónu ako pacientov liečených samotným ICS a táto kontrola sa dosiahla pri nižšej dávke kortikosteroidu.

***Dobrá kontrola** astmy sa dosiahla rýchlejšie pri podávaní inhalačnej suspenzie v tlakovom obale s obsahom salmeterolu a flutikazónu ako pri samotnom ICS. Dĺžka liečby potrebná na dosiahnutie prvého celého týždňa s **dobrou kontrolou** u 50 % pacientov bola 16 dní v skupine s inhalačnou suspenziou v tlakovom obale s obsahom salmeterolu a flutikazónu 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 inhalačnou suspenziou v tlakovom obale s obsahom salmeterolu a flutikazónu oproti 23 dňom pri liečbe ICS.

Celkové výsledky štúdie ukázali:

Percento pacientov, ktorí počas 12 mesiacov dosiahli *dobrú kontrolu (DK) a **úplnú kontrolu (ÚK) astmy				
Liečba pred štúdiou	Salmeterol/propionát		Flutikazón-propionát (FP)	
	DK	ÚK	DK	ÚK
Bez ICS (samotné agonisty beta-adrenergických receptorov s krátkodobým účinkom SABA)	78%	50%	70%	40%

Nízka dávka ICS (≤ 500 mikrogramov beklometazóndipropionátu (BDP) alebo ekvivalent/denne)	75%	44%	60%	28%
Stredne vysoká dávka ICS (> 500 až $1\ 000$ mikrogramov beklometazóndipropionátu (BDP) alebo ekvivalent/denne)	62%	29%	47%	16%
Súhrnné výsledky zo všetkých 3 úrovní liečby	71%	41%	59%	28%

*Dobrá kontrola astmy: ≤ 2 dni so skóre príznakov vyšším ako 1 (skóre príznakov 1 definované ako „príznaky vyskytujúce sa v jednom krátkom období počas dňa“), užívanie SABA najviac 2 dni a najviac 4-krát/týždeň, hodnota ranného maximálneho výdychového prietoku (PEF) vyššia alebo rovnajúca sa 80 % referenčných hodnôt, bez prebúdzania sa v noci, bez exacerbácií a bez nežiaducich účinkov vyžadujúcich zmenu liečby

**Úplná kontrola astmy: bez príznakov, bez užívania SABA, hodnota ranného maximálneho výdychového prietoku (PEF) vyššia alebo rovnajúca sa 80 % referenčných hodnôt, bez prebúdzania sa v noci, bez exacerbácií a bez nežiaducich účinkov vyžadujúcich zmenu liečby.

Výsledky tejto štúdie svedčia o tom, že salmeterol/flutikazón 50/100 mikrogramov 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 zaslepená, randomizovaná štúdia s paralelnými skupinami u 318 pacientov s perzistentnou astmou vo veku nad 18 rokov hodnotila bezpečnosť a znášanlivosť podávania dvoch inhalácií (dvojnásobná dávka) salmeterolu a flutikazónu v inhalačnej suspenzii v tlakovom obale dvakrát denne počas dvoch týždňov. V štúdiu sa dokázalo, že zdvojnásobenie počtu inhalácií v každej sile salmeterolu a flutikazónu v inhalačnej suspenzii v tlakovom obale počas až 14 dní viedlo k malému zvýšeniu výskytu nežiaducich udalostí spojených s β -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 β -agonistom sa musí vziať do úvahy, ak lekár uvažuje o zdvojnásobení dávky salmeterolu a flutikazónu v inhalačnej suspenzii v tlakovom obale u dospelých pacientov, ktorí si vyžadujú krátkodobé (až 14-dňové) zvýšenie liečby inhalačným kortikosteroidom.

Astma

Multicentrické výskumné skúšanie salmeterolu v liečbe astmy (Salmeterol Multi-center Asthma Research Trial, SMART)

Multicentrické výskumné skúšanie salmeterolu v liečbe astmy (SMART) bola 28-týždňová štúdia vykonaná v USA, ktorá hodnotila bezpečnosť salmeterolu v porovnaní s placebom, keď sa pridali k zvyčajnej liečbe u dospelých a dospievajúcich osôb. I keď sa nepozorovali významné rozdiely v primárnom cieľovom ukazovateli, ktorým bol kombinovaný počet respiračných úmrtí a respiračných život ohrozujúcich príhod, štúdia preukázala významné zvýšenie výskytu úmrtí súvisiacich s astmou u pacientov, ktorí dostávali salmeterol (13 úmrtí u 13 176 pacientov liečených salmeterolom v porovnaní s 3 úmrtiami u 13 179 pacientov dostávajúcich placebo). Štúdia nebola navrhnutá tak, aby hodnotila vplyv súbežného použitia inhalačných kortikosteroidov a iba 47 % osôb uviedlo užívanie ICS pri zaradení do štúdie.

Bezpečnosť a účinnosť kombinácie salmeterol-FP v porovnaní so samotným FP u pacientov s astmou

Uskutočnili sa dve multicentrické 26-týždňové klinické skúšania porovnávajúce bezpečnosť a účinnosť kombinácie salmeterol-FP v porovnaní so samotným FP, jedna u dospelých a dospievajúcich osôb (klinické skúšanie AUSTRI) a druhá u detí vo veku 4 - 11 rokov (klinické skúšanie VESTRI). V oboch klinických skúšaniach mali zaradené osoby stredne ťažkú až ťažkú perzistentnú astmu a v predchádzajúcom roku sa u nich vyskytla hospitalizácia súvisiaca s astmou alebo exacerbácia astmy. Primárnym cieľom každej štúdie bolo určiť, či je pridanie LABA k liečbe ICS (salmeterol-FP) non-inferiórne v porovnaní so samotným ICS (FP) v zmysle rizika výskytu

závažných udalostí súvisiacich s astmou (hospitalizácia súvisiaca s astmou, endotracheálna intubácia a úmrtie). Sekundárnym cieľom týchto klinických skúšaní zameraných na účinnosť bolo zhodnotiť, či je kombinácia ICS/LABA (salmeterol-FP) superiorna v porovnaní s liečbou samotným ICS (FP) v zmysle výskytu ťažkých exacerbácií astmy (definovaných ako zhoršenie astmy vyžadujúce užívanie systémových kortikosteroidov počas aspoň 3 dní alebo hospitalizácia v nemocnici alebo návšteva pohotovosti pre zhoršenie astmy, ktoré vyžadovalo užívanie systémových kortikosteroidov).

V klinickom skúšaní AUSTRI bolo randomizovaných a liečených celkovo 11 679 osôb a v klinickom skúšaní VESTRI 6 208 osôb. V prípade primárneho cieľového ukazovateľa bezpečnosti sa noninferiorita dosiahla v oboch klinických skúšaniach (pozri nasledujúcu tabuľku).

Závažné udalosti súvisiace s astmou v 26-týždňových klinických skúšaniach AUSTRI a VESTRI

	AUSTRI		VESTRI	
	Salmeterol-FP (n = 5 834)	Samotný FP (n = 5 845)	Salmeterol-FP (n = 3 107)	Samotný FP (n = 3 101)
Kombinovaný cieľový ukazovateľ (hospitalizácia súvisiaca s astmou, endotracheálna intubácia alebo úmrtie)	34 (0,6%)	33 (0,6%)	27 (0,9%)	21 (0,7%)
Pomer rizík (hazard ratio) pre salmeterol-FP/FP (95 % IS)	1,029 (0,638-1,662) ^a		1,285 (0,726-2,272) ^b	
Úmrtie	0	0	0	0
Hospitalizácia súvisiaca s astmou	34	33	27	21
Endotracheálna intubácia	0	2	0	0

^a Ak bol výsledný odhad hornej hranice 95 % IS pre relatívne riziko nižší ako 2,0; non-inferiorita bola preukázaná.

^b Ak bol výsledný odhad hornej hranice 95 % IS pre relatívne riziko nižší ako 2,675; non-inferiorita bola preukázaná.

Sekundárny cieľový ukazovateľ účinnosti, čas do výskytu prvej exacerbácie astmy pri liečbe kombináciou salmeterol-FP v porovnaní s liečbou FP, bol dosiahnutý v oboch štúdiách, ale iba v AUSTRI dosiahol štatistickú významnosť:

	AUSTRI		VESTRI	
	Salmeterol-FP (n = 5 834)	Samotný FP (n = 5 845)	Salmeterol-FP (n = 3 107)	Samotný FP (n = 3 101)
Počet osôb s exacerbáciou astmy	480 (8%)	597 (10%)	265 (9%)	309 (10%)
Pomer rizík (hazard ratio) pre salmeterol-FP/FP (95 % IS)	0,787 (0,698; 0,888)		0,859 (0,729; 1,012)	

Pediatrická populácia

V štúdií SAM101667 vykonanej so 158 deťmi vo veku od 6 do 16 rokov so symptomatickou astmou bola kombinácia salmeterol/flutikazón-propionát rovnako účinná ako dvojnásobná dávka flutikazón-

propionátu v zmysle kontroly príznakov a pľúcnych funkcií. Táto štúdia nebola zameraná na skúmanie vplyvu na exacerbácie.

V štúdiu, v ktorej boli randomizované deti vo veku od 4 do 11 rokov [n = 428], bol práškový inhalátor (Diskus) so salmeterolom/flutikazón-propionátom (50/100 mikrogramov, jedna inhalácia dvakrát denne) porovnaný s dávkovacím aerosólovým inhalátorom (metered dose inhaler, MDI) so salmeterolom/flutikazón-propionátom (25/50 mikrogramov, dve inhalácie dvakrát denne) počas 12-týždňového obdobia liečby. Upravená priemerná zmena priemernej hodnoty ranného maximálneho výdechového prietoku počas 1. - 12. týždňa v porovnaní s východiskovou hodnotou bola 37,7 l/min v skupine s inhalátorom Diskus a 38,6 l/min v skupine s MDI. V oboch liečebných skupinách sa pozorovali zlepšenia aj v počte dní a nocí bez potreby záchranného lieku a bez príznakov.

Liečba astmy liekmi obsahujúcimi flutikazón-propionát podávanými počas gravidity

Uskutočnila sa observačná retrospektívna epidemiologická kohortová štúdia, využívajúca elektronické zdravotné záznamy zo Spojeného kráľovstva na zhodnotenie rizika MCM (syndróm makrocefálie) po expozícii samotnému inhalačnému FP a kombinácii salmeterol-FP v porovnaní s expozíciou ICS inému ako FP v prvom trimestri gravidity. V tejto štúdiu nebolo zahrnuté placebo ako komparátor.

V rámci skupiny žien s astmou sa preskúmalo 5 362 prípadov gravidity s expozíciou ICS v prvom trimestri a zistilo sa 131 diagnostikovaných MCM; 1 612 (30 %) prípadov sa týkalo expozície FP alebo kombinácii salmeterol-FP a pripadalo na ne 42 diagnostikovaných MCM. Upravený pomer šancí (odds ratio) pre MCM diagnostikované do 1 roka bol 1,1 (95 % IS: 0,5 - 2,3) v prípade žien so stredne ťažkou astmou, ktoré boli liečené FP, v porovnaní s tými, ktoré boli liečené ICS iným ako FP a 1,2 (95 % IS: 0,7 - 2,0) v prípade žien s ťažkou astmou, ktoré boli liečené FP, v porovnaní s tými, ktoré boli liečené ICS iným ako FP. Nezistil sa žiadny rozdiel v riziku MCM po expozícii samotnému FP v porovnaní s expozíciou kombinácii salmeterol-FP v prvom trimestri gravidity. Absolútne riziko MCM naprieč podskupinami vytvorenými na základe stupňa závažnosti astmy sa pohybovalo od 2,0 do 2,9 MCM na 100 gravidít s expozíciou FP, čo je porovnateľné s výsledkami štúdie, ktorá pomocou výskumnej databázy údajov od všeobecných lekárov (General Practice Research Database) preskúmala 15 840 gravidít bez expozície antiastmatikám (2,8 MCM na 100 gravidít).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Po inhalačnom podaní kombinácie salmeterolu a flutikazón-propionátu boli farmakokinetické vlastnosti každého liečiva podobné farmakokinetickým vlastnostiam pozorovaným po ich samostatnom podaní. Pre účely farmakokinetiky je preto možné hodnotiť obe zložky 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.

Flutikazón-propionát

Absolútna biologická dostupnosť po inhalácii jednotlivej dávky flutikazón-propionátu sa u zdravých osôb pohybuje v rozmedzí približne 5 až 11 % nominálnej dávky v závislosti od spôsobu inhalačného podania. U pacientov s astmou sa pozoroval nižší stupeň systémovej expozície inhalačnému flutikazón-propionátu.

Systémová absorpcia prebieha hlavne v pľúcach 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 % perorálna dostupnosť. So zvyšujúcou sa inhalovanou dávkou sa lineárne zvyšuje systémová expozícia.

Vylučovanie flutikazón-propionátu 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 %.

Flutikazón-propionát je zo systémovej cirkulácie odstránený veľmi rýchlo. Hlavnou cestou je metabolizmus na inaktívny metabolit, kyselinu karboxylovú, prostredníctvom izoenzýmu CYP3A4 cytochrómu P450. V stolici sa nachádzajú aj ďalšie neidentifikované metabolity.

Renálny klírens flutikazón-propionátu je zanedbateľný. Menej ako 5 % dávky sa vylúči močom vo forme metabolitov. Hlavná časť dávky sa vylúči stolicou vo forme metabolitov a nezmeneného liečiva.

Pediatrická populácia

Účinnosť 21-dňovej liečby salmeterolom/flutikazónom vo forme MDI inhalátora (metered dose inhalers, tlakové dávkovacie inhalátory) 25/50 mikrogramov (2 inhalácie dvakrát denne s inhalačným nadstavcom alebo bez neho) alebo salmeterolom/flutikazónom vo forme DPI inhalátora (dry powder inhalers, práškové inhalátory) (Diskus) 50/100 mikrogramov (1 inhalácia dvakrát denne) sa hodnotil u 31 detí vo veku 4 až 11 rokov s miernou astmou. Systémová expozícia flutikazón-propionátu bola podobná pri použití salmeterolu/flutikazónu MDI s inhalačným nadstavcom (107 pg h/ml [95 % IS: 45,7; 252,2]) a pri použití salmeterolu/flutikazónu DPI (Diskus) (138 pg h/ml [95 % IS: 69,3; 273,2]), ale nižšia pri použití salmeterolu/flutikazónu MDI (24 pg h/ml [95 % IS: 9,6; 60,2]). Systémová expozícia salmeterolu bola podobná pri použití salmeterolu/flutikazónu MDI (126 pg h/ml [95 % IS: 70, 225], salmeterolu/flutikazónu MDI s inhalačným nadstavcom 103 pg h/ml [95 % IS: 54, 200] a salmeterolu/flutikazón DPI (Diskus) 110 pg h/ml [95 % IS: 55, 219].

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Jediné obavy týkajúce sa používania u ľudí vyplývajúce zo štúdií na zvieratách so salmeterolom a flutikazón-propionátom, ktoré sa podávali jednotlivo, boli účinky spojené so zvýšeným farmakologickým účinkom.

V reprodukčných štúdiách na zvieratách sa dokázalo, že glukokortikosteroidy vyvolávajú malformácie (rázštep podnebia, malformácie skeletu). Predpokladá sa však, že výsledky týchto štúdií na zvieratách nie sú relevantné pre ľudí pri podávaní odporúčaných dávok. V štúdiách na zvieratách sa preukázala embryofetálna toxicita salmeterolu len pri vysokých expozičných hladinách. U potkanov sa po súbežnom podávaní oboch liečiv v dávkach spojených so známymi odchýlkami vyvolanými glukokortikosteroidmi zistil zvýšený výskyt transpozície pupočníkovej artérie a nedokončenej osifikácie záhlavovej kosti.

Salmeterólium-xinafoát ani flutikazón-propionát nepreukázal žiadny genotoxický potenciál.

U rôznych druhov zvierat, ktoré boli denne počas dvoch rokov vystavené pôsobeniu norfluránu (nie je to chlórfluorovaný uhl'ovodík, non-CFC), sa preukázalo, že tento hnací plyn nemá žiaden toxický účinok pri veľmi vysokých koncentráciách aerosólu, ktoré výrazne prevyšujú koncentrácie dosiahnuteľné u pacientov.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Hnací plyn: norflurán (HFA 134a).

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

2 roky

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajúte pri teplote neprevyšujúcej 25 °C.

Nádobka obsahuje tekutinu pod tlakom. Nevystavujte teplotám prevyšujúcim 50 °C, chráňte pred priamym svetlom. Vyprázdnenú nádobku neprepichujte, nerozbíjajte ani nevhadzujte do ohňa.

Tak ako pri väčšine inhalačných liekov v tlakových nádobkách sa terapeutický účinok tohto lieku môže znížiť v prípade, ak je nádobka studená.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Suspenzia sa nachádza v tlakovej nádobke z hliníkovej zliatiny uzavretej dávkovacím ventilom. Nádobka je vsadená v plastových dávkovačoch, ktorých súčasťou je rozprašovací náustok a sú vybavené krytom proti prachu. Jedna tlaková nádobka obsahuje 120 inhalačných dávok.

Každé balenie obsahuje 1 inhalátor x 120 inhalačných dávok alebo 3 inhalátory x 120 inhalačných dávok.

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.

Žiadne zvláštne požiadavky na likvidáciu.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI

Zentiva, k.s.
U kabelovny 130
102 37 Praha 10 - Dolní Měcholupy
Česká republika

8. REGISTRÁČNÉ ČÍSLO

14/0086/19-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 19. marca 2019
Dátum posledného predĺženia registrácie:

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

05/2021