

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Asthmex 50 mikrogramov/100 mikrogramov dávkovaný inhalačný prášok
Asthmex 50 mikrogramov/250 mikrogramov dávkovaný inhalačný prášok
Asthmex 50 mikrogramov/500 mikrogramov dávkovaný inhalačný prášok

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá jednotlivá inhalácia poskytuje podanú dávku (dávku, ktorá vyjde z náustka) 47 mikrogramov salmeterolu (vo forme salmeterolium-xinafoátu) a 93, 233 alebo 465 mikrogramov flutikazón-propionátu. To zodpovedá odmeranej dávke 50 mikrogramov salmeterolu (vo forme salmeterolium-xinafoátu) a 100, 250 alebo 500 mikrogramov flutikazón-propionátu.

Pomocná látka so známym účinkom:

Každá dávka Asthmexu 50 mikrogramov/100 mikrogramov obsahuje približne 13,3 mg monohydrátu laktózy.

Každá dávka Asthmexu 50 mikrogramov/250 mikrogramov obsahuje približne 13,2 mg monohydrátu laktózy.

Každá dávka Asthmexu 50 mikrogramov/500 mikrogramov obsahuje približne 12,9 mg monohydrátu laktózy.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Dávkovaný inhalačný prášok

Tvarované plastové zariadenie obsahujúce fóliový prúžok so 60 pravidelne umiestnenými blistrami.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Astma

Asthmex je indikovaný na pravidelnú liečbu astmy vtedy, keď je vhodné použiť kombináciu liečiv (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 dvojicou liečiv a to inhalačným kortikosteroidom, aj dlhodobo pôsobiacim β_2 -agonistom.

Poznámka: Asthmex 50 mikrogramov/100 mikrogramov nie je vhodný pre dospelých a deti s ťažkou astmou.

Chronická obštrukčná choroba pľúc (CHOCHP)

Asthmex je indikovaný na symptomatickú liečbu pacientov 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

Dávkovanie

Cesta podávania: inhalačné použitie.

Pacienti majú byť upozornení, že na dosiahnutie optimálneho účinku sa Asthmex musí používať denne, dokonca aj keď sú asymptomatickí.

Pacienti majú byť pravidelne kontrolovaní lekárom tak, aby sila Asthmexu, ktorú užívajú, bola vždy optimálna a menila sa len na odporúčanie lekára. **Dávka sa má titrovať na najnižšiu dávku, pri ktorej sa udrží účinná kontrola príznakov. Ak sa dosiahne kontrola príznakov s najnižšou silou kombinácie podávanej dvakrát denne, v ďalšom kroku je možné pristúpiť k vyskúšaniu samotného inhalačného kortikosteroidu.** Alternatívne sa u pacientov, ktorých stav vyžaduje podávanie dlhodobého pôsobiaceho β_2 -agonistu, môže Asthmex 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 Asthmexu, ktorá obsahuje dávku flutikazón-propionátu zodpovedajúcu závažnosti ich ochorenia. Ak sú u niektorého pacienta potrebné dávky mimo odporúčanej schémy, majú sa predpísať náležité dávky β_2 -agonistu a/alebo kortikosteroidu.

Odporúčané dávky:

Astma

Dospelí a dospievajúci vo veku 12 rokov a starší:

- Jedna inhalácia 50 mikrogramov salmeterolu a 100 mikrogramov flutikazón-propionátu dvakrát denne,
- alebo
- jedna inhalácia 50 mikrogramov salmeterolu a 250 mikrogramov flutikazón-propionátu dvakrát denne,
- alebo
- jedna inhalácia 50 mikrogramov salmeterolu a 500 mikrogramov flutikazón-propionátu dvakrát denne.

U dospelých alebo dospievajúcich 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 krátkodobo Asthmex ako začiatočnú udržiavaciu liečbu. V takýchto prípadoch je odporúčaná začiatočná dávka jedna inhalácia 50 mikrogramov salmeterolu a 100 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.

Ak nie je splnené jedno alebo dve z kritérií závažnosti astmy, nebol preukázaný jasný prínos v porovnaní so samotným inhalačným flutikazón-propionátom používaným ako začiatočná udržiavacia liečba. Vo všeobecnosti inhalačné kortikosteroidy zvyčajne zostávajú liekom prvej línie u väčšiny pacientov. Asthmex nie je určený na začiatočnú liečbu ľahkej astmy. Asthmex 50 mikrogramov/100 mikrogramov nie je určený pre dospelých a deti s ťažkou astmou; u pacientov s ťažkou astmou sa odporúča nasadiť vhodnú dávku inhalačného kortikosteroidu skôr, ako sa použije akákoľvek kombinácia fixnej liečby.

Pediatrická populácia

Deti vo veku od 4 rokov a staršie:

- Jedna inhalácia 50 mikrogramov salmeterolu a 100 mikrogramov flutikazón-propionátu dvakrát denne.

Maximálna schválená dávka flutikazón-propionátu dodávaná v Asthmexe u detí je 100 mikrogramov dvakrát denne.

Nie sú k dispozícii žiadne údaje o použití Asthmexu u detí mladších ako 4 roky.

CHOCHP

Dospelí:

- Jedna inhalácia 50 mikrogramov salmeterolu a 500 mikrogramov flutikazón-propionátu dvakrát denne.

Osobitné skupiny pacientov

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

Používanie inhalačného zariadenia

Pomôcka sa otvorí a aktivuje posunutím páčky. Potom sa náustok vloží do úst a pery sa pritisnú okolo neho. Potom sa dávka môže inhalovať a pomôcka sa zatvorí. Pre detailné informácie o použití si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

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

Zhoršenie ochorenia

Asthmex 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 Asthmex nemá použiť počas exacerbácie, ani ak majú významne sa zhoršujúcu alebo akútne sa zhoršujúcu astmu.

Počas liečby Asthmexom sa môžu vyskytnúť závažné nežiaduce účinky spojené s astmou a exacerbácie astmy. Ak sú príznaky astmy po nasadení Asthmexu naďalej nekontrolované alebo ak sa zhoršia, pacientom sa má odporučiť, aby pokračovali v liečbe a aby vyhľadali lekársku pomoc.

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 zväziť zvýšenie dávky kortikosteroidov.

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

U pacientov s CHOCHP, u ktorých sa vyskytnú exacerbácie, je typicky indikovaná liečba systémovými kortikosteroidmi, preto majú byť pacienti poučení, aby vyhľadali lekársku pomoc, ak sa počas liečby Asthmexom ich príznaky zhoršia.

U pacientov s astmou sa z dôvodu rizika exacerbácie liečba Asthmexom nesmie náhle prerušiť. Dávka sa má titrovať 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 Asthmex 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.

Kardiovaskulárne účinky

V zriedkavých prípadoch môže Asthmex vo vysokých terapeutických dávkach spôsobiť srdcové arytmie, napr. supraventrikulárnu tachykardiu, extrasystoly a fibriláciu predsieni a mierne prechodné zníženie hladín draslíka v sére. Asthmex 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.

Hyperglykémia

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 diabetom mellitus v anamnéze.

Paradoxný bronchospazmus

Tak ako pri inej inhalačnej liečbe, môže dôjsť k paradoxnému bronchospazmu s okamžitým zhoršením pískotov a dýchavice po podaní dávky. Paradoxný bronchospazmus odpovedá na podanie rýchlo pôsobiaceho bronchodilatancia a treba ho okamžite liečiť. Používanie Asthmexu sa musí ihneď prerušiť, pacient vyšetrit' a v prípade potreby sa má začať alternatívna liečba.

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

Pomocné látky

Asthmex obsahuje monohydrát laktózy až do 13,5 miligramu/dávka. Toto množstvo zvyčajne nespôsobuje problémy u ľudí s intoleranciou laktózy. Pomocná látka laktóza obsahuje malé množstvo mliečnych bielkovín, ktoré môžu vyvolať alergické reakcie.

Systémové účinky kortikosteroidov

Systémové účinky sa môžu objaviť pri akýchkoľvek inhalačných kortikosteroidoch, hlavne pri dlhodobom užívaní 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) (pre informácie o systémových účinkoch inhalačných kortikosteroidov u detí a dospievajúcich, pozri v časti *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 krízy. 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 vystavenie úrazu, chirurgickému zákroku, infekcii alebo akémukoľvek rýchlemu zníženiu dávok. Tento stav sa zvyčajne prejaví nešpecifickými príznakmi a môžu zahŕňať anorexiu, bolesť brucha, zníženie telesnej hmotnosti, únavu, bolesť hlavy, nauzeu, vracanie, hypotenziu, znížená úroveň vedomia, hypoglykémiu a záchvaty kŕčov. V období stresu a plánovaného chirurgického zákroku sa má zvážiť prídanie systémových kortikosteroidov.

Prínosom liečby inhalačným flutikazón-propionátom má byť minimalizácia potreby perorálnych

steroidov, ale u pacientov prechádzajúcich z perorálnych steroidov môže počas značnej doby pretrvávajúť riziko narušenej adrenálnej rezervy. Je potrebné 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 urgentných stavov a pri plánovaných zákrokoch, ktoré môžu spôsobiť stres a má sa zväžiť primeraná liečba kortikosteroidmi. Pred plánovanými zákrokmi môže byť potrebné konzultovať rozsah adrenálnej dysfunkcie s odborníkom.

Ritonavir môže značne zvýšiť koncentráciu flutikazón-propionátu v plazme. Z tohto dôvodu je potrebné sa vyhnúť súbežnému použitiu flutikazón-propionátu a ritonaviru, 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).

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 štúdiami.

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.

Interakcie so silnými inhibítormi CYP3A4

Súbežné systémové podávanie ketokonazolu významne zvyšuje systémovú expozíciu salmeterolu. Môže to viesť k zvýšenému výskytu systémových účinkov (napr. k predĺženiu QTc intervalu a palpitáciám). 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 môžu byť hlásené poruchy videnia. Ak sú u pacienta prítomné príznaky ako rozmazané videnie alebo iné poruchy videnia, má sa uvažovať o odoslaní pacienta na vyšetrenie k oftalmológovi, aby sa zistili možné príčiny, ktoré môžu zahŕňať kataraktu, glaukóm alebo zriedkavé ochorenia ako centrálna serózna chorioretinopatia (CSCR, central serous chorioretinopathy), ktoré boli hlásené po používaní systémových a lokálnych kortikosteroidov.

Pediatrická populácia

Deti a dospievajúci vo veku < 16 rokov, ktorí užívajú vysoké dávky flutikazón-propionátu (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, 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 odoslanie dieťaťa alebo dospievajúceho na vyšetrenie k detskému lekárovi špecializujúcemu sa na respiračné ochorenia.

Odporúča sa, aby sa u detí, ktoré sa dlhodobo liečia inhalačnými kortikosteroidmi pravidelne sledovala ich výška. **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. Je potrebné vyhnúť sa podávaniu neselektívnych aj selektívnych β -blokátorov, pokiaľ ich použitie nie je absolútne indikované. Dôsledkom liečby β_2 -agonistami môže byť potenciálne závažná hypokaliémia. Zvláštna opatrnosť sa odporúča pri akútnej ťažkej astme, pretože tento účinok môže byť zosilnený súbežnou liečbou xantínovými derivátmi, steroidmi a diuretikami.

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

Flutikazón-propionát

Za normálnych okolností sa po inhalačnom podávaní dosiahnu nízke plazmatické koncentrácie flutikazón-propionátu, a to vďaka rozsiahlemu metabolizmu pri prvom prechode pečeňou a vysokému systémovému klírensu sprostredkovanému izoenzýmom CYP3A4 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 dobrovoľníkov, ktorí užívali intranazálny flutikazón-propionát a ritonavir (veľmi silný inhibítor izoenzýmu CYP3A4) v dávke 100 mg dvakrát denne, došlo k viac ako 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. Hlásené boli prípady Cushingovho syndrómu a útlmu funkcie nadobličiek. Je potrebné vyhnúť sa tejto kombinácii, pokiaľ prínos neprevyšuje zvýšené riziko systémových nežiaducich účinkov glukokortikoidov.

V malej štúdií na zdravých dobrovoľníkoch došlo pri podávaní trochu slabšieho inhibítora CYP3A, ketokonazolu, k zvýšeniu expozície flutikazón-propionátu po jednorazovej inhalácii o 150 %. Toto viedlo k výraznejšiemu zníženiu plazmatickej hladiny kortizolu v porovnaní so samotným flutikazón-propionátom. Zvýšenie systémovej expozície flutikazón-propionátu a rizika systémových nežiaducich účinkov sa očakáva aj pri súbežnej liečbe inými silnými inhibítormi CYP3A, ako sú itrakonazol a lieky obsahujúce kobicistát, a stredne silnými inhibítormi CYP3A, ako je erytromycín. Je potrebné vyhnúť sa podávaniu týchto kombinácií, pokiaľ prínos neprevažuje možné zvýšené riziko systémových nežiaducich účinkov kortikosteroidov, pričom v takomto prípade treba pacientov sledovať kvôli systémovým nežiaducim účinkom kortikosteroidov.

Salmeterol

Silne účinné inhibítory 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 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 polčas eliminácie salmeterolu, ani nezvýšilo 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 inhibítormi CYP3A4 (napr. pri itrakonazole, telitromycíne, ritonavire).

Stredne účinné inhibítory 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 vzostup C_{max} a 1,2-násobný vzostup AUC). Súbežné podávanie erytromycínu sa nespájalo so žiadnymi závažnými nežiaducimi účinkami.

4.6 Fertilita, gravidita a dojčenie

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 vznik malformácií alebo fetálnej/neonátálnej toxicity, súvisiaci s užívaním Asthmexu. Štúdie na zvieratách preukázali reprodukčnú toxicitu po podaní agonistov β_2 -adrenoreceptorov a glukokortikosteroidov (pozri časť 5.3).

Podávanie Asthmexu gravidným ženám sa má zväziť 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 laktujúcich potkanov.

Riziko u novorodencov/dojčiat sa nedá vylúčiť. Rozhodnutie, či ukončiť dojčenie, alebo či ukončiť liečbu Asthmexom sa má urobiť po zvážení prínosu dojčenia pre dieťa a prínosu liečby pre ženu.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

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

4.8 Nežiaduce účinky

Vzhľadom na to, že Asthmex obsahuje salmeterol a flutikazón-propionát, 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/flutikazón-propionátom, 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 $< 1/1\,000$) a neznáme (nie je stanoviteľné z dostupných údajov). Frekvencie výskytu boli stanovené z údajov z klinických skúšaní. Výskyt u placebo sa nebral do úvahy.

Trieda orgánových systémov	Nežiaduci účinok	Frekvencia
Infekcie a nákazy	Kandidóza ústnej dutiny a hrdla Pneumónia (u pacientov s CHOCHP) Bronchitída Kandidóza ezofágu	Časté Časté ^{1,3,5} Časté ^{1,3} Zriedkavé
Poruchy imunitného	Reakcie z precitlivenosti s nasledujúcimi prejavmi:	

Trieda orgánových systémov	Nežiaduci účinok	Frekvencia
systému	Kožné reakcie z precitlivosti 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, 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 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 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 predsiení Angina pectoris	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. Často hlásené pri placebe
2. Veľmi často hlásené pri placebe
3. Hlásené počas 3 rokov v štúdiu s CHOCHP
4. Pozri časť 4.4
5. Pozri časť 5.1

Popis vybraných nežiaducich reakcií

Hlásené boli farmakologické nežiaduce účinky liečby β_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 pískotov a dýchavice po podaní dávky. Paradoxný bronchospazmus odpovedá na podanie rýchlo pôsobiaceho bronchodilatancia a treba ho okamžite liečiť. Používanie Asthmexu sa musí ihneď prerušiť, pacient vyšetriť a v prípade potreby začať alternatívnu liečbu.

Vzhľadom na obsah flutikazón-propionátu sa u niektorých pacientov môže objaviť zachrípnutie a

kandidóza (soor) ústnej dutiny a hrdla a zriedkavo aj ezofágu. Zachrípnutie aj kandidóza ústnej dutiny a hrdla môžu byť zmiernené vypláchnutím úst vodou a/alebo vyčistením zubov po použití lieku. Symptomatickú kandidózu ústnej dutiny a hrdla je možné liečiť lokálnymi antimykotickými liekmi aj pri pokračovaní Asthmexom.

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 dostupné žiadne údaje o predávkovaní sa Asthmexom, nižšie sú však uvedené údaje o predávkovaní oboma liečivami:

Prejavy a príznaky predávkovania salmeterolom sú závraty, zvýšený systolický krvný tlak, tremor, bolesť hlavy a tachykardia. Ak je potrebné liečbu Asthmexom 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: Je potrebné sledovať adrenálnu rezervu a môže byť potrebná liečba systémovým kortikosteroidom. Po stabilizácii stavu má liečba pokračovať podávaním inhalačného kortikosteroidu v odporúčanej dávke. Pozri časť 4.4: Systémové účinky kortikosteroidov.

V prípadoch akútneho aj chronického predávkovania flutikazón-propionátom sa v liečbe Asthmexom 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, okrem anticholinergík. ATC kód: R03AK06

Mechanizmus účinku a farmakodynamické účinky:

Asthmex 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 receptora.

Salmeterol vyvoláva dlhodobejšiu, najmenej 12 hodín trvajúcu bronchodilatáciu v porovnaní

s odporúčanými dávkami konvenčných krátkodobo pôsobiacich 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 systémovom podávaní kortikosteroidov.

Klinická účinnosť a bezpečnosť

Klinické skúšania salmeterolu a flutikazón-propionátu zamerané na astmu

Dvanásťmesačná štúdia (Gaining Optimal Asthma Control, GOAL /Dosiahnutie optimálnej kontroly astmy/) u 3 416 dospelých a dospievajúcich pacientov s perzistentnou astmou porovnala bezpečnosť a účinnosť salmeterolu a flutikazón-propionátu oproti samotnému inhalačnému kortikosteroidu (flutikazón-propionát) 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 štúdiu GOAL sa dokázalo, že kontrolu astmy dosiahlo viac pacientov liečených salmeterolom a flutikazón-propionátom ako pacientov liečených samotným ICS a táto kontrola sa dosiahla pri nižšej dávke kortikosteroidu.

*Dobrá kontrola astmy bola dosiahnutá rýchlejšie pri salmeterole a flutikazón-propionáte než pri samotnom ICS. Dĺžka liečby potrebná na dosiahnutie prvého celého týždňa s *dobrou kontrolou* u 50 % pacientov bola 16 dní v skupine so salmeterolom a flutikazón-propionátom 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 a flutikazón-propionátom oproti 23 dňom pri liečbe ICS.

Celkové výsledky štúdie ukázali:

Percento pacientov, ktorí počas 12 mesiacov dosiahli *dobrú kontrolu (WC) a **úplnú kontrolu (TC) astmy				
Liečba pred štúdiou	Salmeterol/FP		FP	
	WC	TC	WC	TC
Bez ICS (samotné SABA)	78 %	50 %	70 %	40 %
Nízka dávka ICS (\leq 500 mikrogramov BDP alebo ekvivalent/denne)	75 %	44 %	60 %	28 %
Stredná dávka ICS (> 500 až 1 000 mikrogramov BDP alebo ekvivalent/denne)	62 %	29 %	47 %	16 %
Súhrnné výsledky zo všetkých 3 úrovní liečby	71 %	41 %	59 %	28 %

*Dobrá kontrola astmy: najviac 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 a flutikazón-propionát 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 \geq 18 rokov hodnotila bezpečnosť a znášanlivosť podávania dvoch inhalácií (dvojnásobná dávka) salmeterolu a flutikazón-propionátu dvakrát denne počas dvoch týždňov. V štúdiu

sa dokázalo, že zdvojnásobenie počtu inhalácií v každej sile salmeterolu a flutikazón-propionátu počas až 14 dní viedlo k malému zvýšeniu výskytu nežiaducich udalostí spojených s β -agonistom (tremor; 1 pacient [1 %] oproti 0, palpítacie; 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 flutikazón-propionátu u dospelých pacientov, ktorí si vyžadujú krátkodobé (až 14-dňové) zvýšenie liečby inhalačným kortikosteroidom.

Klinické skúšania salmeterolu a flutikazón-propionátu zamerané na CHOCHP

TORCH bola 3-ročná štúdia hodnotiaca účinok liečby salmeterolom a flutikazón-propionátom 50/500 mikrogramov dvakrát denne, salmeterolom 50 mikrogramov dvakrát denne, flutikazón-propionátom (FP) 500 mikrogramov dvakrát denne alebo placebo na úmrtnosť z akejkoľvek príčiny (celkovú úmrtnosť) u pacientov s CHOCHP. Pacientom s CHOCHP, ktorí mali pri zaradení do štúdie (pred podaním bronchodilatancia) $FEV_1 < 60$ % referenčných hodnôt, prideliť náhodným výberom dvojito zaslepenú liečbu. Počas štúdie bola u pacientov povolená obvyklá liečba CHOCHP s výnimkou iných inhalačných kortikosteroidov, dlhodobo pôsobiacich bronchodilatancií a dlhodobo užívaných systémových kortikosteroidov. Stav prežívania po 3 rokoch bol zisťovaný u všetkých pacientov bez ohľadu na prerušenie užívania skúšaného lieku. Primárnym cieľovým ukazovateľom bolo zníženie úmrtnosti z akejkoľvek príčiny po 3 rokoch pri salmeterole a flutikazón-propionáte oproti placebo.

	placebo N = 1 524	salmeterol 50 N = 1 521	FP 500 N = 1 534	salmeterol a flutikazón- propionát 50/500 N = 1 533
Úmrtnosť z akejkoľvek príčiny po 3 rokoch				
Počet úmrtí (%)	231 (15,2 %)	205 (13,5 %)	246 (16,0 %)	193 (12,6 %)
Hazard ratio 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 ¹
Hazard ratio pri salmeterole a flutikazón-propionáte 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 pacientov liečených salmeterolom a flutikazón-propionátom 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 a flutikazón-propionáte.

Priemerný počet stredne ťažkých až ťažkých exacerbácií ročne bol významne znížený pri liečbe salmeterolom a flutikazón-propionátom v porovnaní s liečbou salmeterolom, FP a placebo (v skupine s salmeterolom a flutikazón-propionátom 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 liečby v porovnaní s placebom. Priemerné zlepšenie počas troch rokov pri salmeterole a flutikazón-propionáte v porovnaní s placebom 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 a flutikazón-propionáte (hazard ratio pri salmeterole a flutikazón-propionáte 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 a flutikazón-propionáte. 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 a flutikazón-propionáte; hazard ratio pri salmeterole a flutikazón-propionáte 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 a flutikazón-propionátu 50/500 mikrogramov zlepšuje pľúcne funkcie, zmiernuje problémy s dýchaním a znižuje používanie záchranej liečby.

Štúdie SCO40043 a SCO100250 boli randomizované, dvojito zaslepené, opakovane vykonané štúdie s paralelnými skupinami, ktoré porovnali účinok salmeterolu a flutikazón-propionátu 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 pacientov s CHOCHP a s $FEV_1 < 50$ % referenčných 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.

Klinické 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. Pacientom 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 pacienti prestali používať predchádzajúce lieky na CHOCHP okrem krátkodobo pôsobiacich bronchodilatancií. Počas fázy liečby nebolo povolené súbežné používanie inhalačných dlhodobo pôsobiacich bronchodilatancií (β_2 -agonistov a anticholinergík), liekov obsahujúcich kombináciu ipratropium/salbutamol, perorálnych β_2 -agonistov a liekov s obsahom teofylínu. Povolené boli perorálne kortikosteroidy a antibiotiká na akútnu liečbu exacerbácií CHOCHP, ktoré sa užívali podľa špecifických pokynov. Pacienti používali salbutamol podľa potreby počas celého trvania klinických skúšaní.

Výsledky oboch štúdií ukázali, že liečba salmeterolom a flutikazón-propionátom 50/250 viedla k významne nižšiemu ročnému výskytu stredne ťažkých/ťažkých exacerbácií CHOCHP v porovnaní so salmeterolom (SCO40043: 1,06 a 1,53 na pacienta 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 pacienta 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 a flutikazón-propionáte 50/250 mikrogramov dvakrát denne ako pri salmeterole. Profily nežiaducich udalostí boli podobné, okrem vyššieho výskytu pneumónie a známych lokálnych nežiaducich účinkov (kandidóza a dysfónia) v skupine liečenej salmeterolom a flutikazón-propionátom 50/250 mikrogramov dvakrát denne

v porovnaní so skupinou liečenou salmeterolom. Nežiaduce účinky súvisiace s pneumóniou boli hlásené u 55 (7 %) pacientov v skupine liečenej salmeterolom a flutikazón-propionátom 50/250 mikrogramov dvakrát denne a u 25 (3 %) pacientov v skupine liečenej salmeterolom. Zvýšený výskyt hlásených prípadov pneumónie pri salmeterole a flutikazón-propionáte 50/250 mikrogramov dvakrát denne je zrejme rozsahom podobný výskytu hlásenému po liečbe salmeterolom a flutikazón-propionátom 50/500 mikrogramov dvakrát denne v štúdiu TORCH.

Astma

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

Salmeterol Multi-center Asthma Research Trial (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 dospelievajúcich 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 užívania 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 dospelievajúcich 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) noninferiorne 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 klinických skúšaniach AUSTRI a VESTRI bolo randomizovaných a liečených celkovo 11 679 osôb a 6 208 osôb v uvedenom poradí. 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, noninferiorita bola preukázaná.

^b Ak bol výsledný odhad hornej hranice 95 % IS pre relatívne riziko nižší ako 2,675, noninferiorita 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 AUSTRÍ dosiahol štatistickú významnosť:

	AUSTRÍ		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 12-týždňovej štúdií vykonanej s deťmi vo veku od 4 do 11 rokov [n = 257], ktoré boli liečené buď salmeterolom/flutikazón-propionátom 50/100 mikrogramov dvakrát denne, alebo salmeterolom 50 mikrogramov + flutikazón-propionátom 100 mikrogramov dvakrát denne, došlo v oboch liečebných skupinách k 14 % zvýšeniu hodnoty vrcholového výdychového prietoku, ako aj k zlepšeniu skóre príznakov a zlepšeniu v zmysle používania záchranného lieku so salbutamolom. Medzi týmito 2 liečebnými skupinami sa nezistili žiadne rozdiely. Medzi týmito 2 liečebnými skupinami sa nezistili žiadne rozdiely v ukazovateľoch bezpečnosti.

V 12-týždňovej štúdií vykonanej s deťmi vo veku od 4 do 11 rokov [n = 203] s perzistentnou astmou a s príznakmi počas liečby inhalačným kortikosteroidom, ktoré boli randomizované v štúdií s paralelnými skupinami, bola primárnym cieľom bezpečnosť. Deti dostávali buď salmeterol/flutikazón-propionát (50/100 mikrogramov), alebo samotný flutikazón-propionát (100 mikrogramov) dvakrát denne. Dve deti liečené salmeterolom/flutikazón-propionátom a 5 detí liečených flutikazón-propionátom štúdiu predčasne ukončilo kvôli zhoršujúcej sa astme. Po 12 týždňoch sa ani v jednej liečebnej skupine u žiadneho dieťaťa nezistila abnormálne nízka 24-hodinová exkrécia kortizolu do moču. Medzi liečebnými skupinami sa nezistili žiadne ďalšie rozdiely v bezpečnostnom profile.

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 štúdií nebolo zahrnuté placebo ako komparátor.

V rámci kohorty 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

Pre účely farmakokinetiky je 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 alebo CHOCHP sa pozoroval nižší stupeň systémovej expozície inhalačnému flutikazón-propionátu.

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.

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, hlavne metabolizmom na inaktívny metabolit, kyselinu karboxylovú, prostredníctvom izoenzýmu CYP3A4 cytochrómu P450. V stolici sa nachádzajú aj ďalšie neidentifikované metabolity.

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

Pediatrická populácia

V populačnej farmakokinetickej analýze spracovávajúcej údaje získané v 9 kontrolovaných klinických štúdiách s rôznymi pomôckami (Diskus a dávkovací aerosólový inhalátor), ktoré zahŕňali 350 pacientov s astmou vo veku od 4 do 77 rokov (174 pacientov vo veku od 4 do 11 rokov), sa po liečbe salmeterolom a flutikazón-propionátom Diskus 50/100 mikrogramov v porovnaní s liečbou Diskusom s flutikazón-propionátom 100 mikrogramov zistila vyššia systémová expozícia flutikazón-propionátu.

Pomer geometrických priemerov [90 % IS] pre porovnanie salmeterolu/flutikazón-propionátu oproti Diskusu s flutikazón-propionátom v populácii detí a v populácii dospelých

<i>Liečba (skúšaná oproti referenčnej)</i>	<i>Populácia</i>	<i>AUC</i>	<i>C_{max}</i>
--	------------------	------------	------------------------

<i>Diskus so salmeterolom/ Flutikazón-propionátom 50/100 mikrogramov Diskus s flutikazón- propionátom 100 mikrogramov</i>	<i>Deti (od 4 do 11 rokov)</i>	<i>1,20 [1,06 - 1,37]</i>	<i>1,25 [1,11 - 1,41]</i>
<i>Diskus so salmeterolom/ Flutikazón-propionátom 50/100 mikrogramov Diskus s flutikazón- propionátom 100 mikrogramov</i>	<i>Dospievajúci/ dospelí (≥ 12 rokov)</i>	<i>1,52 [1,08 - 2,13]</i>	<i>1,52 [1,08 - 2,16]</i>

Účinok 21-dňovej liečby salmeterolom a flutikazón-propionátom Inhaler 25/50 mikrogramov (2 inhalácie dvakrát denne s inhalačným nastavcom alebo bez neho) alebo salmeterolom a flutikazón-propionátom Diskus 50/100 mikrogramov (1 inhalácia dvakrát denne) bol hodnotený u 31 detí vo veku 4 až 11 rokov s ľahkou astmou. Systémová expozícia salmeterolu Inhaler bola podobná pri salmeterole a flutikazón-propionáte Inhaler, Salmeterol a flutikazón-propionát Inhaler s inhalačným nastavcom a salmeterol a flutikazón-propionát Diskus (126 pg h/ml [95 % IS: 70, 225], 103 pg h/ml [95 % IS: 54, 200] a 110 pg h/ml [95 % IS: 55, 219], v uvedenom poradí). Systémová expozícia flutikazón-propionátu bola podobná pri salmeterol a flutikazón-propionát Inhaler s inhalačným nastavcom (107 pg h/ml [95 % IS: 45,7; 252,2]) a salmeterol a flutikazón-propionát Diskus (138 pg h/ml [95 % IS: 69,3; 273,2]), ale nižšia pri salmeterol a flutikazón-propionát Inhaler (24 pg h/ml [95 % IS: 9,6; 60,2]).

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Jedinými obavami ohľadom bezpečnosti používania u ľudí vyplývajúcimi zo štúdií na zvieratách so salmeterolom a flutikazón-propionátom podávanými jednotlivo, boli prejavy spojené so zvýšeným farmakologickým účinkom.

V reprodukčných štúdiách na zvieratách sa dokázalo, že glukokortikosteroidy vyvolávajú malformácie (rázštepy podnebia, malformácie skeletu). Zdá sa však, že výsledky týchto štúdií na zvieratách nie sú relevantné pre ľudí pri podávaní odporúčaných dávok. V štúdiách na zvieratách sa toxické účinky salmeterolu 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. Ani salmeteroliumhydroxynaftoát, ani flutikazón-propionát nevykazuje genetickú toxicitu.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Pomocná látka: monohydrát laktózy (ktorý obsahuje mliečne bielkoviny).

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

2 roky

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajú sa pri teplote do 30 °C v pôvodnom obale na ochranu pred vlhkosťou.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

OPA/Al/PVC/Al/PET/papier blister umiestnený v inhalátore s náustkom a počítadlom dávok. Inhalátor je umiestnený v kartónovej škatuľke.

1 inhalovaná dávka obsahuje 60 dávok.

Zariadenia sú dodávané v škatuľkách, ktoré obsahujú 1 x 60 dávok, 2 x 60 dávok, 3 x 60 dávok, 10 x 60 dávok Asthmexu.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Asthmex uvoľňuje prášok, ktorý sa inhaluje do pľúc. Počítadlo dávok, ktoré je súčasťou Asthmexu, ukazuje počet zostávajúcich dávok. Pre podrobné pokyny na použitie pozri Písomnú informáciu pre používateľa.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI

Glenmark Pharmaceuticals s.r.o.
Hvězdova 1716/2b
140 78 Praha 4
Česká republika

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

Asthmex 50 mikrogramov/100 mikrogramov: 14/0335/18-S

Asthmex 50 mikrogramov/250 mikrogramov: 14/0336/18-S

Asthmex 50 mikrogramov/500 mikrogramov: 14/0337/18-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĽŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 16. októbra 2018

Dátum posledného predĺženia registrácie:

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

04/2023