

## SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

### 1. NÁZOV LIEKU

Everio Airmaster 50 mikrogramov/500 mikrogramov  
dávkový inhalačný prášok

### 2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá jednotlivá inhalácia poskytuje podanú dávku (dávku, ktorá vyjde z náustka) 43 mikrogramov salmeterolu (vo forme salmeterólium-xinafoátu) a 432 mikrogramov flutikazón-propionátu. To zodpovedá vopred určenej dávke 50 mikrogramov salmeterolu (vo forme salmeterólium-xinafoátu) a 500 mikrogramov flutikazón-propionátu.

#### Pomocná látka so známym účinkom

Každá podaná dávka obsahuje približne 13 mg laktózy (vo forme monohydrátu).  
Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

### 3. LIEKOVÁ FORMA

Dávkový inhalačný prášok.

Tvarovaný plastový inhalátor obsahuje fóliový pás so 60 pravidelne umiestnenými blistrami. Každý blister obsahuje predispendovanú dávku bieleho až takmer bieleho inhalačného prášku.

### 4. KLINICKÉ ÚDAJE

#### 4.1 Terapeutické indikácie

Everio Airmaster je indikované dospelým a dospievajúcim vo veku od 12 rokov a starším.

#### Astma

Everio Airmaster je indikované na pravidelnú liečbu astmy v prípadoch, keď je vhodné použiť kombináciu liekov (dlhodobý pôsobiaceho  $\beta_2$ -agonistu a inhalačného kortikosteroidu):

- pacientom, ktorých stav nie je dostatočne kontrolovaný inhalačnými kortikosteroidmi a inhalačným krátkodobo pôsobiacim  $\beta_2$ -agonistom, používaným podľa potreby alebo
- pacientom, ktorých stav už je dostatočne kontrolovaný dvojicou liečiv, a to inhalačným kortikosteroidom aj dlhodobým pôsobiacim  $\beta_2$ -agonistom.

#### Chronická obštrukčná choroba pľúc (CHOCHP)

Everio Airmaster je indikované 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

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

Pacienti majú byť pravidelne kontrolovaní lekárom tak, aby sila Everia Airmaster, 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 vyskúšaniam samotného inhalačného kortikosteroidu.** Alternatívne sa u pacientov, ktorých stav vyžaduje podávanie dlhodobo pôsobiaceho  $\beta_2$ -agonistu, môže Everio Airmaster 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 Everia Airmaster, ktorá obsahuje dávku flutikazón-propionátu zodpovedajúcu závažnosti ich ochorenia. Ak sú u niektorého pacienta potrebné dávky mimo odporúčanej schémy, majú sa predpísať vhodné dávky  $\beta_2$ -agonistu a/alebo kortikosteroidu.

*Odporúčané dávky:*

### Astma

*Dospelí a dospelávajúci vo veku 12 rokov a starší:*

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

U dospelých alebo dospelávajúcich 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 Everio Airmaster 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.

Everio Airmaster nie je určené na začiatočnú liečbu ľahkej astmy.

### *Pediatrická populácia*

Everio Airmaster sa neodporúča používať u detí mladších ako 12 rokov. Bezpečnosť a účinnosť Everia Airmaster u detí vo veku menej ako 12 rokov neboli stanovené.

## **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 údaje o použití Everia Airmaster u pacientov s poruchou funkcie pečene.

### Spôsob podávania

Inhalačné použitie.

#### *Je potrebný nácvik*

Na dosiahnutie účinnej liečby musí byť Everio Airmaster používané správne. Všetci pacienti musia byť poučení, aby si pozorne prečítali písomnú informáciu pre používateľa a postupovali podľa pokynov na použitie, ktoré sú uvedené v písomnej informácii. Predpisujúci zdravotníci pracovníci musia zaučiť všetkých pacientov, ako používať Everio Airmaster, najmä ak je tento inhalátor používaný prvýkrát. To zabezpečí, že rozumejú tomu, ako správne používať inhalátor.

Použitie Everia Airmaster sa riadi tromi jednoduchými krokmi, ktoré sú uvedené nižšie:

1. Inhalátor sa otvorí stlačením červeného bezpečnostného uzáveru a nasunie sa fialovým (pre silu 50/500 mikrogramov) krytom náustka, kým nie je počuť kliknutie.
2. Pacient musí najskôr vydýchnuť. Náustok si potom vloží do úst a perami ho obopne. Dávku potom môže inhalovať cez inhalátor rovnomerným a hlbokým dýchaním. Inhalátor potom vyberie z úst a dych musí zadržiavať asi na 10 sekúnd alebo na pohodlný čas.
3. Pacient musí byť potom poučený, aby jemne vydýchol a zatvoril kryt inhalátora, až kým nebude počuť „kliknutie“.

Pacientom sa musí tiež odporučiť, aby si potom vypláchli ústa vodou a vypluli ju a/alebo si po inhalácii vyčistili zuby.

### **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

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

Počas liečby Everiom Airmaster sa môžu vyskytnúť závažné nežiaduce účinky spojené s astmou a exacerbácie astmy. Ak sú príznaky astmy po nasadení Everia Airmaster 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 zväžiť zvýšenie dávky kortikosteroidov.

Ak sú príznaky astmy pod kontrolou, môže sa uvažovať o postupnom znižovaní dávky Everia Airmaster. Pri postupnom znižovaní dávky je dôležitá pravidelná kontrola pacientov. Má sa použiť najnižšia účinná dávka Everia Airmaster (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 Everiom Airmaster ich príznaky zhoršia.

#### Ukončenie liečby

Liečba Everiom Airmaster sa nesmie náhle ukončiť u pacientov s astmou z dôvodu rizika exacerbácie. Dávka má byť titrovaná nadol pod kontrolou lekára.

U pacientov s CHOCHP sa ukončenie liečby môže spájať aj so symptomatickou dekompenzáciou a má prebiehať pod kontrolou lekára.

#### Opatrnosť pri špecifických ochoreniach

Tak ako všetky inhalačné kortikosteroidy, aj Everio Airmaster 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 Everio Airmaster vo vysokých terapeutických dávkach spôsobiť srdcové arytmie, napr. supraventrikulárnu tachykardiu, extrasystoly a fibriláciu predsiení a mierne prechodné zníženie hladín draslíka v sére. Everio Airmaster sa musí používať opatrne u pacientov s ťažkými kardiovaskulárnymi poruchami alebo poruchami 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 piskotov a dýchavice po podaní dávky. Paradoxný bronchospazmus odpovedá na podanie rýchlo pôsobiaceho bronchodilatancia a treba ho okamžite liečiť. Používanie Everia Airmaster sa musí ihneď prerušiť, pacient vyšetriť a v prípade potreby sa má začať alternatívna liečba.

#### Agonisty beta<sub>2</sub>-adrenoreceptorov

Hlásené boli farmakologické nežiaduce účinky liečby β<sub>2</sub>-agonistami, ako napríklad tremor, palpitácie a bolesť hlavy, ale zvyčajne sú prechodné a pri pravidelnej liečbe ustupujú.

#### Pomocné látky

Everio Airmaster obsahuje približne 13 mg monohydrátu laktózy v jednej dávke. Toto množstvo zvyčajne nespôsobuje problémy ľuďom trpiacim neznášanlivosťou laktózy. Pomocná látka laktóza obsahuje malé množstvo mliečnych bielkovín, ktoré môžu spôsobiť 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) (informácie o systémových účinkoch inhalačných kortikosteroidov u detí a dospelých, pozri ďalej uvedenú podčasť Pediatriká populácia). **Preto je dôležité, aby bol pacient pravidelne sledovaný a dávka inhalačného kortikosteroidu znížená na najnižšiu dávku, pri ktorej je udržiavaná účinná kontrola astmy.**

### Funkcia nadobličiek

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 rýchle zníženie dávok. 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, hypoglykémia a záchvaty. 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 pretrvávať 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 zásrokoch, ktoré môžu spôsobiť stres a má sa zvážiť primeraná liečba kortikosteroidmi. Pred plánovanými zásrokmi môže byť potrebné konzultovať rozsah adrenálnej dysfunkcie s odborníkom.

### 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 v miere 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, vyšší vek, nízky index telesnej hmotnosti (BMI) a ťažkú CHOCHP.

### Interakcie s inými liekmi

Ritonavir môže značne zvýšiť koncentráciu flutikazón-propionátu v plazme. Kombinácii sa treba vyhnúť, ak prínos neprevyšuje zvýšené riziko vzniku systémových nežiaducich účinkov kortikosteroidov. Existuje tiež zvýšené riziko systémových nežiaducich účinkov pri kombinácii flutikazón-propionátu s inými silnými inhibítormi CYP3A (pozri časť 4.5).

Súbežné systémové podávanie ketokonazolu významne zvyšuje systémovú expozíciu salmeterolu. Môže to viesť k zvýšenému výskytu systémových účinkov (napr. k predĺženiu intervalu QTc 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

Everio Airmaster sa neodporúča používať u detí mladších ako 12 rokov (pozri časť 4.2).

Deti a dospievajúci vo veku do 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, cushingoidné prejavy, útlm funkcie nadobličiek, akútnu adrenálnu krízu a rastovú reterdáciu u detí a dospievajúcich a zriedkavejšie aj rôzne účinky na psychiku alebo správanie zahŕňajúce psychomotorickú hyperaktivitu, poruchy spánku, úzkosť, depresiu alebo agresivitu. Má sa zvážiť odoslanie dieťaťa alebo dospievajúceho na vyšetrenie k detskému lekárovi špecializujúcemu sa na respiračné ochorenia.

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

### **4.5 Liekové a iné interakcie**

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

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

#### 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 štúdiu 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 neprevažuje 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 koncentrácie 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

### *Silné 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 intervalu QTc a palpitácie) v porovnaní s podávaním salmeterolu alebo ketokonazolu v monoterapii (pozri časť 4.4).

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

Je potrebné vyhnúť sa súbežnému podávaniu ketokonazolu, pokiaľ prínosy neprevažujú potenciálne zvýšené riziko systémových nežiaducich účinkov liečby salmeterolom. Podobné riziko interakcie pravdepodobne existuje aj pri iných silných inhibítoroch CYP3A4 (napr. pri itrakonazole, telitromycíne, ritonavire).

### *Stredne silné 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 súvisiacich s používaním salmeterolu a flutikazón-propionátu. Štúdie na zvieratách preukázali reprodukčnú toxicitu po podaní agonistov  $\beta_2$ -adrenoreceptorov a glukokortikosteroidov (pozri časť 5.3).

Podávanie Everia Airmaster tehotným ženám sa má zvážiť len vtedy, ak je očakávaný prínos pre matku väčší ako potenciálne riziko pre plod.

V liečbe tehotných 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 nemôže byť vylúčené. Rozhodnutie, či ukončiť dojčenie, alebo či ukončiť liečbu Everiom Airmaster sa má urobiť po zvážení prínosu dojčenia pre dieťa a prínosu liečby pre ženu.

#### 4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

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

#### 4.8 Nežiaduce účinky

##### Súhrn bezpečnostného profilu

Vzhľadom na to, že Everio Airmaster 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 spojené 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 (nedá sa odhadnúť z dostupných údajov). Frekvencie boli stanovené z údajov z klinických štúdií. Výskyt pri placebe sa nebral do úvahy.

<b>Trieda orgánových systémov</b>	<b>Nežiaduci účinok</b>	<b>Frekvencia</b>
Infekcie a nákazy	Kandidóza ústnej dutiny a hrdla	Časté
	Pneumónia (u CHOCHP pacientov)	Časté <sup>1, 3, 5</sup>
	Bronchitída	Časté <sup>1, 3</sup>
	Kandidóza ezofágu	Zriedkavé
Poruchy imunitného systému	Reakcie z precitlivenosti s nasledujúcimi prejavmi:	
	Kožné reakcie z precitlivenosti	Menej časté
	Angioedém (hlavne edém tváre a edém orofaryngu)	Zriedkavé
	Respiračné symptómy (dyspnoe)	Menej časté
	Respiračné symptómy (bronchospazmus)	Zriedkavé
	Anafylaktické reakcie zahŕňajúce anafylaktický šok	Zriedkavé
Poruchy endokrinného systému	Cushingov syndróm, cushingoidné prejavy, útlm funkcie nadobličiek, spomalenie rastu u detí	Zriedkavé <sup>4</sup>



	a dospievajúcich, zníženie denzity kostných minerálov	
Poruchy metabolizmu a výživy	Hypokaliémia	Časté <sup>3</sup>
	Hyperglykémia	Menej časté <sup>4</sup>
Psychické poruchy	Úzkosť	Menej časté
	Poruchy spánku	Menej časté
	Zmeny správania, zahŕňajúce hyperaktivitu a podráždenosť (hlavne u detí)	Zriedkavé
	Depresia, agresivita (hlavne u detí)	Neznáme
Poruchy nervového systému	Bolesť hlavy	Veľmi časté <sup>1</sup>
	Tremor	Menej časté
Poruchy oka	Katarakta	Menej časté
	Glaukóm	Zriedkavé <sup>4</sup>
	Rozmazané videnie (pozri tiež časť 4.4)	Neznáme <sup>4</sup>
Poruchy srdca a srdcovej činnosti	Palpitácie	Menej časté
	Tachykardia	Menej časté
	Srdcové arytmie (zahŕňajúce supraventrikulárnu tachykardiu a extrasystoly)	Zriedkavé
	Fibrilácia predsiení	Menej časté
	Angína pectoris	Menej časté
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	Nazofaryngitída	Veľmi časté <sup>2, 3</sup>
	Podráždenie hrdla	Časté
	Zachrípnutie/dysfónia	Časté
	Sinusitída	Časté <sup>1, 3</sup>
	Paradoxný bronchospazmus	Zriedkavé <sup>4</sup>
Poruchy kože a podkožného tkaniva	Kontúzie	Časté <sup>1, 3</sup>
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	Svalové kŕče	Časté
	Traumatické zlomeniny	Časté <sup>1, 3</sup>
	Artralgia	Časté
	Myalgia	Časté

--	--	--

<sup>1</sup> Hlasené často pri placebe

<sup>2</sup> Hlasené veľmi často pri placebe

<sup>3</sup> Hlasené počas 3 rokov v štúdiu s CHOCHP

<sup>4</sup> Pozri časť 4.4

<sup>5</sup> Pozri časť 5.1

### Opis niektorých nežiaducich reakcií

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

Tak ako pri inej inhalačnej liečbe, môže dôjsť k paradoxnému bronchospazmu s okamžitým zhoršením piskotov a dýchavice po podaní dávky. Paradoxný bronchospazmus odpovedá na podanie rýchlo pôsobiaceho bronchodilatancia a treba ho okamžite liečiť. Používanie Everiom Airmaster 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 pažeráka. Zachrípnutie aj kandidóza môžu byť zmiernené vypláchnutím úst vodou a/alebo vyčistením zubov po použití lieku. Symptomatickú kandidózu úst a hrdla je možné liečiť lokálnymi antimykotickými liekmi aj pri pokračovaní liečby Everiom Airmaster.

### Pediatrická populácia

Možné systémové účinky zahŕňajú Cushingov syndróm, cushingoidné prejavy, útlm funkcie nadobličiek a spomalenie rastu u detí a dospievajúcich (pozri časť 4.4). U detí 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 Everiom Airmaster, nižšie sú však uvedené údaje o predávkovaní oboma liečivami:

### Salmeterol

Prejavy a príznaky predávkovania salmeterolom sú závraty, zvýšený systolický krvný tlak, tremor, bolesť hlavy a tachykardia. Ak je potrebné liečbu Everiom Airmaster prerušiť v dôsledku predávkovania  $\beta$ -agonistickou zložkou lieku, má sa zvážiť zabezpečenie vhodnej náhradnej liečby steroidmi. Okrem toho môže dôjsť k hypokaliémii, a preto sa majú sledovať hladiny draslíka v sére. Má sa zvážiť suplementácia draslíka.

### Flutikazón-propionát

**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 Airmaster má pokračovať v dávkach dostatočných na kontrolu príznakov.

## 5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

### 5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Sympatomimetiká v kombinácii s kortikosteroidmi alebo inými liečivami s výnimkou anticholinergík  
ATC kód: R03AK06

#### Mechanizmus účinku a farmakodynamické účinky

Everio Airmaster 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  $\beta_2$ -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  $\beta_2$ -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 systémovej podávaní kortikosteroidov.

#### Klinická účinnosť a bezpečnosť

Štúdie opísané nižšie (GOAL, TORCH a SMART) sa uskutočňovali s rovnakou fixnou kombináciou (kombináciami) dávok, salmeterólium-xinafoátu a flutikazón-propionátu, študovali sa však s iným už schváleným liekom; opísané štúdie sa nevykonali s Everiom Airmaster.

#### *Klinické skúšania so salmeterolom/flutikazón-propionátom 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/flutikazón-propionátu oproti samotnému inhalačnému kortikosteroidu (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 štúdii GOAL sa dokázalo, že kontrolu astmy dosiahlo viac pacientov liečených salmeterolom/flutikazón-propionátom ako pacientov liečených samotným inhalačným kortikosteroidom (ICS) a táto kontrola sa dosiahla pri nižšej dávke kortikosteroidu.

\* *Dobrá kontrola* astmy bola dosiahnutá rýchlejšie pri salmeterole/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/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/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

<b>Bez ICS (samotné SABA)</b>	78 %	50 %	70 %	40 %
<b>Nízka dávka ICS (<math>\leq</math> 500 mikrogramov BDP alebo ekvivalent/denne)</b>	75 %	44 %	60 %	28 %
<b>Stredná dávka ICS (&gt; 500 až 1 000 mikrogramov BDP alebo ekvivalent/denne)</b>	62 %	29 %	47 %	16 %
<b>Súhrnné výsledky zo všetkých troch úrovní liečby</b>	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/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 znášanosť podávania dvoch inhalácií (dvojnásobná dávka) salmeterolu/flutikazón-propionátu dvakrát denne počas dvoch týždňov. V štúdiu sa dokázalo, že zdvojnásobenie počtu inhalácií v každej sile salmeterolu/flutikazón-propionátu počas až 14 dní viedlo k malému zvýšeniu výskytu nežiaducich udalostí spojených s  $\beta$ -agonistom (tremor; 1 pacient [1 %] oproti 0, palpácie; 6 [3 %] oproti 1 [ $<$  1 %], svalové kŕče; 6 [3 %] oproti 1 [ $<$  1 %]) a k podobnému výskytu nežiaducich udalostí spojených s inhalačným kortikosteroidom (napr. kandidóza ústnej dutiny; 6 [6 %] oproti 16 [8 %], zachrípnutie; 2 [2 %] oproti 4 [2 %]) v porovnaní s jednou inhaláciou dvakrát denne. Malé zvýšenie výskytu nežiaducich udalostí spojených s  $\beta$ -agonistom sa musí vziať do úvahy, ak lekár uvažuje o zdvojnásobení dávky salmeterolu/flutikazón-propionátu u dospelých pacientov, ktorí vyžadujú krátkodobé (až 14-dňové) zvýšenie liečby inhalačným kortikosteroidom.

#### Klinické skúšania so salmeterolom/flutikazón-propionátom zamerané na CHOCHP

TORCH bola 3-ročná štúdia hodnotiaca účinok liečby salmeterolom/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, dlhodobopôsobiacich bronchodilatancií a dlhodoboužívaných 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.

	<b>Placebo n = 1 524</b>	<b>Salmeterol 50 n = 1 521</b>	<b>FP 500 n = 1 534</b>	<b>Salmeterol/ flutikazón- propionát 50/500 n = 1 533</b>
<b>Úmrtnosť z akejkoľvek príčiny po 3 rokoch</b>				
Počet úmrtí (%)	231 (15,2 %)	205 (13,5 %)	246 (16,0 %)	193 (12,6 %)
Pomer rizika oproti placebo (IS)	N/A	0,879 (0,73; 1,06)	1,060 (0,89; 1,27)	0,825 (0,68; 1,00)

p hodnota		0,180	0,525	0,052 <sup>1</sup>
Pomer rizika pri flutikazón-propionáte /salmeterole 500/50 <i>oproti</i> 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
<sup>1</sup> 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/flutikazón-propionátom bol počas 3 rokov trend k zlepšenému prežívaniu v porovnaní s placebom, 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/flutikazón-propionáte.

Priemerný počet stredne ťažkých až ťažkých exacerbácií ročne bol významne znížený pri liečbe salmeterolom/flutikazón-propionátom v porovnaní s liečbou salmeterolom, FP a placebom (v skupine so salmeterolom/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 placebom). Toto zodpovedá zníženiu výskytu stredne ťažkých až ťažkých exacerbácií o 25 % (95 % IS: 19 % až 31 %;  $p < 0,001$ ) v porovnaní s placebom, 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 placebom, 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/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/flutikazón-propionáte (pomer rizika pri salmeterole/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/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/flutikazón-propionáte; pomer rizika pri salmeterole/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/flutikazón-propionátu 50/500 mikrogramov zlepšuje pľúcne funkcie, zmierňuje 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/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 ( $\beta_2$ -agonistov a anticholinergík), liekov obsahujúcich kombináciu ipratrópium/salbutamol, perorálnych  $\beta_2$ -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/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<sub>1</sub> meraná ráno pred podaním dávky) boli významne priaznivejšie pri salmeterole/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/flutikazón-propionátom 50/250 mikrogramov dvakrát denne a u 25 (3 %) pacientov v skupine liečenej salmeterolom. Zvýšený výskyt hlásených prípadov pneumónie pri salmeterole/flutikazón-propionáte 50/250 mikrogramov dvakrát denne je zrejme rozsahom podobný výskytu hlásenému po liečbe salmeterolom/flutikazón-propionátom 50/500 mikrogramov dvakrát denne v štúdiu TORCH.

## **Astma**

### *Multicentrové 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 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 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 multicentrové, 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) noninferiórne 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) superiórna v porovnaní s liečbou samotným ICS (FP) v zmysle výskytu ťažkých exacerbácií astmy (definovaných ako zhoršenie astmy vyžadujúce užívanie

systemových kortikosteroidov počas aspoň 3 dní alebo hospitalizácia v nemocnici alebo návšteva pohotovosti pre zhoršenie astmy, ktoré vyžadovalo užívanie systémových kortikosteroidov).

V klinických skúšaní 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 skúšaní (pozri nasledujúcu tabuľku).

Závažné udalosti súvisiace s astmou v 26-týždňových klinických skúšaní 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 pre salmeterol-FP/FP (95 % IS)	1,029 (0,638-1,662) <sup>a</sup>		1,285 (0,726-2,272) <sup>b</sup>	
Úmrtie	0	0	0	0
Hospitalizácia súvisiaca s astmou	34	33	27	21
Endotracheálna intubácia	0	2	0	0

<sup>a</sup> Ak bol výsledný odhad hornej hranice 95 % IS pre relatívne riziko nižší ako 2,0, noninferiorita bola preukázaná.

<sup>b</sup> 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 AUSTRI dosiahol štatistickú významnosť:

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

Pediatrická populácia

Everio Airmaster nie je indikované u detí mladších ako 12 rokov (pozri časť 4.2). Štúdie opísané nižšie sa uskutočnili s už schváleným liekom; opísané štúdie sa nevykonali s Everiom Airmaster.

V štúdiu 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 maximálneho výdychového prietoku, ako aj k zlepšeniu skóre príznakov a zlepšeniu v zmysle používania záchranného lieku so salbutamolom. Medzi týmito 2 liečenými skupinami sa nezistili žiadne rozdiely. Medzi týmito 2 liečenými 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 liečenými 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 šanci (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 koncentrácie 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.

### Absorpcia



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

### Distribúcia

Vylučovanie 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 %.

### Biotransformácia

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.

### Eliminácia

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

Everio Airmaster nie je indikované u detí mladších ako 12 rokov. Štúdie opísané nižšie sa uskutočnili s už schváleným liekom; opísané štúdie sa nevykonali s Everiom Airmaster.

V populačnej farmakokinetickej analýze spracovávajúcej údaje získané v 9 kontrolovaných klinických skúšaníach s rôznymi pomôckami (práškové inhalátory, tlakové dávkované inhalátory), 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 práškovým inhalátorom obsahujúcim salmeterol/flutikazón 50/100 mikrogramov v porovnaní s liečbou práškovým inhalátorom s flutikazón-propionátom 100 mikrogramov zistila vyššia systémová expozícia flutikazón-propionátu.

Pomer geometrických priemerov [90 % IS] na porovnanie salmeterolu/flutikazón-propionátu oproti práškovému inhalátoru flutikazón-propionátom v populácii detí a v populácii dospelých/dospelých

<b>Liečba (skúšaná oproti referenčnej)</b>	<b>Populácia</b>	<b>AUC</b>	<b>C<sub>max</sub></b>
salmeterol/flutikazón-propionát v práškovom inhalátore 50/100 flutikazón-propionát v práškovom inhalátore 100	Deti (od 4 do 11 rokov)	1,20 [1,06 – 1,37]	1,25 [1,11 – 1,41]
salmeterol/flutikazón-propionát v práškovom inhalátore 50/100 flutikazón-propionát v práškovom inhalátore 100	Dospievajúci/ dospelí (≥ 12 rokov)	1,52 [1,08 – 2,13]	1,52 [1,08 – 2,16]

Účinnosť 21-dňovej liečby inhalátorom so salmeterolom/flutikazónom 25/50 mikrogramov (2 inhalácie dvakrát denne s nadstavcom alebo bez neho) alebo práškovým inhalátorom so salmeterolom/flutikazónom 50/100 mikrogramov (1 inhalácia dvakrát denne) bol hodnotený u 31 detí vo veku 4 až 11 rokov s ľahkou astmou. Systémová expozícia salmeterolu bola podobná pri inhalátore so salmeterolom/flutikazónom, inhalátore so salmeterolom/flutikazónom s nadstavcom

a práškovom inhalátore so salmeterolom/flutikazónom (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 salmeterole/flutikazón s inhalačným nadstavcom (107 pg h/ml [95 % IS: 45,7; 252,2]) a práškovom inhalátore so salmeterolom/flutikazónom (138 pg h/ml [95 % IS: 69,3; 273,2]), ale nižšia pri inhalátore salmeterol/flutikazón (24 pg h/ml [95 % IS: 9,6; 60,2]).

### **5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti**

Jediným rizikom ohľadom bezpečnosti používania u ľudí vyplývajúcim 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 (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 toxické účinky salmeterolu na embryo a plod dokázali len pri vysokých expozičných hladinách. Po súbežnom podávaní oboch liečiv v dávkach spojených so známymi poruchami vyvolanými glukokortikosteroidmi sa u potkanov zistil zvýšený výskyt transpozície pupočníkovej artérie a nedokončenej osifikácie záhlavovej kosti. Salmeterólium-xinafoát ani flutikazón-propionát nevykazuje genetickú toxicitu.

## **6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE**

### **6.1 Zoznam pomocných látok**

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 neprevyšujúcej 30 °C.

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

Inhalačný prášok je uložený v blistroch na tvarovanej hliníkovej/OPA/PVC základnej fólii, s oddeliteľnou PETP-filmovou/papierovou/PVC krycou fóliou.

Blistrový pásik je uložený vo vytvarovanom bielom plastovom inhalátore s fialovým (pre silu 50/500 mikrogramov) posuvným krytom náustka a červeným bezpečnostným uzáverom.

Inhalátor je balený v trojvrstvovom laminovanom fóliovom vaku pozostávajúcom z polyesterového/ADH/hliníkového/ADH/polyetylénového filmu.

Plastové inhalátory sú dostupné v škatuľkách obsahujúcich:

1 × 60 dávok Everia Airmaster  
alebo 2 x 60 dávok Everia Airmaster  
alebo 3 x 60 dávok Everia Airmaster

alebo 10 x 60 dávok Everia Airmaster

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

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

Everio Airmaster uvoľňuje prášok, ktorý sa inhaluje do pľúc. Počítadlo dávok, ktoré je súčasťou Everia Airmaster ukazuje počet zostávajúcich dávok. Pre podrobné pokyny na použitie pozri písomnú informáciu pre používateľa.

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

## **7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

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

## **8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA**

Everio Airmaster 50 mikrogramov/500 mikrogramov: 14/0011/21-S

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

Dátum prvej registrácie: 15 . januára 2021

## **10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU**

05/2023