

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Asthmex 25 mikrogramov+50 mikrogramov/dávka
Asthmex 25 mikrogramov+125 mikrogramov/dávka
Asthmex 25 mikrogramov+250 mikrogramov/dávka
inhalačná suspenzia v tlakovom obale

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá odmeraná dávka (z dávkovacieho ventilu) obsahuje:
25 mikrogramov salmeterolu (vo forme salmeterólium-xinafoátu) a 50, 125 alebo 250 mikrogramov flutikazón-propionátu. To zodpovedá podanej dávke (z aktivátora) 23 mikrogramov salmeterolu a 46, 115 alebo 230 mikrogramov flutikazón-propionátu.
Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Inhalačná suspenzia v tlakovom obale.
Nádobka obsahuje bielu homogénnu suspenziu.
25 µg+50 µg: Nádobky sú vložené do plastových aktivátorov obsahujúcich rozprašovací otvor a sú vybavené svetlofialovým ochranným krytom proti prachu.
alebo
25 µg+125 µg: Nádobky sú vložené do plastových aktivátorov obsahujúcich rozprašovací otvor a sú vybavené purpurovým ochranným krytom proti prachu.
alebo
25 µg+250 µg: Nádobky sú vložené do plastových aktivátorov obsahujúcich rozprašovací otvor a sú vybavené fialovým ochranným krytom proti prachu.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Asthmex je indikovaný na pravidelnú liečbu astmy vtedy, keď je vhodné použitie kombinovaného lieku (s dlhodobou pôsobiacim β_2 -agonistom a inhalačným kortikosteroidom):

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

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

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, ktorý 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 budú príznaky pod kontrolou pri užívaní najnižšej**

sily kombinácie podávanej dvakrát denne, v ďalšom kroku je možné pristúpiť k vyskúšaniam 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. Poznámka: sila Asthmexu 25 mikrogramov+50 mikrogramov/dávka nie je vhodná pre dospelých a deti s ťažkou astmou. Ak sú u niektorého pacienta potrebné dávky mimo odporúčanej schémy, majú sa predpísať náležité dávky β_2 -agonistu a/alebo kortikosteroidu.

Odporúčané dávky:

Dospelí a dospelievajúci vo veku 12 rokov a starší:

- Dve inhalácie 25 mikrogramov salmeterolu a 50 mikrogramov flutikazón-propionátu dvakrát denne.
alebo
- Dve inhalácie 25 mikrogramov salmeterolu a 125 mikrogramov flutikazón-propionátu dvakrát denne.
alebo
- Dve inhalácie 25 mikrogramov salmeterolu a 250 mikrogramov flutikazón-propionátu dvakrát denne.

Krátkodobá skúšobná liečba so salmeterolom/flutikazón-propionátom môže byť považovaná za začiatočnú udržiavaciu liečbu u dospelých alebo dospelievajúcich so stredne ťažkou perzistujúcou astmou (definovaných ako pacienti s každodennými príznakmi, každodenným používaním záchranného lieku a stredne ťažkým až ťažkým stupňom obštrukcie), pre ktorých je nevyhnutná rýchla kontrola astmy. V týchto prípadoch je odporúčaná začiatočná dávka dve inhalácie 25 mikrogramov salmeterolu a 50 mikrogramov flutikazón-propionátu dvakrát denne. Po dosiahnutí kontroly astmy je potrebné liečbu zhodnotiť a zvážiť, či pacienti majú prejsť na samotný inhalačný kortikosteroid. Pri postupnom znižovaní dávky je dôležitá pravidelná kontrola pacientov.

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 so silou 25 mikrogramov+50 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:

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

Maximálna schválená dávka flutikazón-propionátu podávaná v Asthmexi u detí je 100 mikrogramov dvakrát denne.

Bezpečnosť a účinnosť Asthmexu u detí mladších ako 4 roky neboli stanovené (pozri časť 5.1).

Deti vo veku < 12 rokov môžu mať problémy so synchronizáciou uvoľnenia aerosólu a vdýchnutia.

Použitie inhalačného nadstavca AeroChamber Plus® s Asthmexom sa odporúča u pacientov, ktorí majú alebo pravdepodobne budú mať ťažkosti s koordináciou uvoľnenia dávky a vdýchnutia. S Asthmexom sa má používať iba inhalačný nadstavec AeroChamber Plus®. Iné inhalačné nadstavce sa s Asthmexom nemajú používať a pacienti si nemajú inhalačné nadstavce vymieňať.

Klinická štúdia preukázala, že pediatrickí pacienti používajúci nadstavec dosiahli podobnú expozíciu ako dospelí, ktorí nepoužívali inhalačný nadstavec a pediatrickí pacienti používajúci inhalačný prášok flutikazón/salmeterol (Diskus), čo potvrdilo, že inhalačné nadstavce kompenzujú zlú techniku pri používaní inhalátora (pozri časť 5.2).

Pacientov treba poučiť o správnom používaní a starostlivosti o ich inhalátor a inhalačný nadstavec, a aj pravidelne kontrolovať spôsob ich používania, aby sa zaistilo dodanie optimálneho množstva inhalovaného lieku do pľúc. **Pacienti majú používať odporúčaný inhalačný nadstavec AeroChamber Plus®, keďže prechod na iný inhalačný nadstavec môže viesť k zmene dávky dodanej do pľúc (pozri časť 4.4).**

Opätovná titrácia na najnižšiu účinnú dávku by mala vždy nasledovať po zavedení alebo zmene inhalačného nadstavca.

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 salmeterolu/flutikazón-propionátu u pacientov s poruchou funkcie pečene.

Spôsob podávania

Inhalačné použitie.

Pokyny na použitie

Pacienti majú byť poučení o správnom používaní inhalátora (pozri písomnú informáciu pre používateľa).

Počas inhalácie by mal pacient prednostne sedieť alebo stáť. Inhalátor je určený na použitie vo vertikálnej polohe.

Testovanie inhalátora:

Pred prvým použitím majú pacienti odstrániť kryt náustka jemným stlačením okrajov krytu, uchopiť inhalátor medzi prsty a palec, s palcom umiestneným na spodnej strane pod náustkom. Aby sa pacient uistil, že inhalátor funguje, mal by ho dôkladne pretrepať, nasmerovať náustok od seba a pevne stlačiť nádobku, čím sa vypustí dávka do vzduchu. Tieto kroky je potrebné zopakovať druhýkrát, pričom inhalátor treba pred uvoľnením druhej dávky do vzduchu opäť pretrepať. Celkovo sa majú do vzduchu pred použitím inhalátora uvoľniť dve dávky.

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

Použitie inhalátora:

1. Pacienti majú odstrániť kryt z náustka jemným stlačením okrajov krytu.
2. Pacienti majú skontrolovať, či sa na vnútornej a vonkajšej strane inhalátora vrátane náustka nenachádzajú uvoľnené častice.
3. Pacienti majú inhalátorom dobre pretrepať, aby sa ubezpečili, že všetky uvoľnené častice sú odstránené a obsah inhalátora je rovnomerne premiešaný.
4. Pacienti majú inhalátor držať kolmo medzi prstami a palcom, tak, že palec je umiestnený na

- spodnej časti pod náustkom.
5. Pacienti majú vydýchnuť čo najviac, pokiaľ im to nespôsobuje ťažkosti, potom vložiť náustok do úst medzi zuby a pevne okolo neho pritlačiť pery. Pacientov je potrebné poučiť, aby do náustka nehrýzli.
 6. Ihneď po tom, ako pacienti začnú vdychovať cez ústa, majú inhalátor zvrchu silno stlačiť, aby uvoľnili Asthmex a zároveň stále plynule a hlboko vdychovať.
 7. Zatiaľ čo pacienti zadržiavajú dych, majú vybrať inhalátor z úst a dať preč prst z hornej časti inhalátora. Pacienti majú zadržiavať dych čo najdlhšie, ako je to možné bez námahy.
 8. Na použitie druhej inhalácie majú pacienti inhalátor držať kolmo a počkať asi pol minúty, kým zopakujú 3. až 7. krok.
 9. Pacienti majú ihneď vrátiť kryt náustka tak, že ho silno zatlačia, až kým nezacvakne do správnej polohy. Nevyžaduje si to použitie nadmernej sily, pri správnom nasadení kryt zacvakne.

DÔLEŽITÉ

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

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

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

Inhalátor sa má čistiť aspoň jedenkrát týždenne.

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

KOVOVÁ NÁDOBKSA NESMIE DÁVAŤ DO VODY.

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

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.

Pacienti by nemali začínať s liečbou Asthmexom počas exacerbácie alebo v prípade výrazného zhoršenia stavu, alebo akútneho zhoršenia astmy.

Počas liečby Asthmexom sa môžu vyskytnúť závažné nežiaduce účinky spojené s astmou a exacerbácie astmy. Pacientom sa má odporučiť, aby pokračovali v liečbe, ale aby vyhľadali lekársku pomoc v prípade, že príznaky astmy sú po začatí liečby Asthmexom naďalej nekontrolované alebo sa zhoršia.

Zvýšené požiadavky užívania záchranného lieku (krátkodobu pôsobiacich bronchodilatancií) alebo znížená odpoveď na tento liek svedčia o zhoršení kontroly astmy a pacienti majú opätovne podstúpiť lekársku kontrolu.

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

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).

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

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

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

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

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

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, Cushingoidný vzhľad, útlm funkcie nadobličiek, zníženie denzity kostných minerálov, kataraktu a glaukóm a zriedkavejšie aj rôzne účinky na psychiku alebo správanie zahŕňajúce psychomotorickú hyperaktivitu, poruchy spánku, úzkosť, depresiu alebo agresivitu (hlavne u detí) (pre informácie o systémových účinkoch inhalačných kortikosteroidov u detí a dospievajúcich, pozri nižšie časť *Pediatrická populácia*). **Preto je dôležité, aby bol pacient pravidelne sledovaný a dávka inhalačného kortikosteroidu znížená na najnižšiu dávku, pri ktorej je udržiavaná účinná kontrola astmy.**

Dlhodobá liečba pacientov vysokými dávkami inhalačných kortikosteroidov môže viesť k útlmu funkcie nadobličiek a akútnej adrenálnej kríze. Veľmi zriedkavo boli popísané prípady útlmu funkcie nadobličiek a akútnej adrenálnej krízy aj po podávaní dávok flutikazón-propionátu medzi 500 a menej ako 1 000 mikrogramov. Situácie, ktoré môžu potenciálne spustiť akútnu adrenálnu krízu zahŕňajú 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, zníženú úroveň vedomia, hypoglykémiu a záchvaty kŕčov. V období stresu alebo plánovaného chirurgického zákroku sa má zvážiť prídanie systémových kortikosteroidov.

Systémová absorpcia salmeterolu a flutikazón-propionátu prebieha vo veľkej miere v pľúcach. Je potrebné vziať do úvahy, že použitie dávkovacieho inhalátora s inhalačným nadstavcom môže zvýšiť dodanie lieku do pľúc, a to môže potenciálne viesť k zvýšeniu rizika systémových nežiaducich účinkov (pozri časť 4.2).

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 zákrokoch, ktoré môžu spôsobiť stres a má sa zväžiť primeraná liečba kortikosteroidmi. Pred plánovanými krokmi 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 ich súbežnému použitiu, pokiaľ možný prínos pre pacienta neprevyšuje riziko systémových nežiaducich účinkov kortikosteroidov. Zvýšené riziko systémových nežiaducich účinkov existuje aj pri súbežnom podávaní flutikazón-propionátu s inými silnými inhibítormi CYP3A (pozri časť 4.5).

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

Súbežné systémové podávanie ketokonazolu významne zvyšuje systémovú expozíciu salmeterolu. Môže to viesť k zvýšenému výskytu systémových účinkov (napr. k predĺženiu QTc intervalu a 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 udržiava efektívna kontrola astmy.**

4.5 Liekové a iné interakcie

Blokátory β -adrenergných receptorov môžu oslabiť alebo antagonizovať účinok salmeterolu. U pacientov s astmou je potrebné vyhnúť sa podávaniu neselektívnych aj selektívnych β -blokátorov, pokiaľ pre ich použitie nie sú presvedčivé dôvody. 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 potenciálne 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 cytochrómom CYP3A4 v čreve a pečeni. Z toho dôvodu sú klinicky významné liekové interakcie sprostredkované flutikazón-propionátom nepravdepodobné.

V štúdiu zameranej na liekové interakcie u zdravých dobrovoľníkov, ktorí užívali intranazálny flutikazón-propionát a ritonavir (veľmi silný inhibítor cytochrómu CYP3A4) v dávke 100 mg dvakrát denne, došlo k niekoľko stonásobnému zvýšeniu plazmatickej koncentrácie flutikazón-propionátu, čo malo za následok výrazne znížené koncentrácie kortizolu v sére. Informácia o tejto interakcii chýba pre inhalačný flutikazón-propionát, ale očakávajú sa výrazne zvýšené plazmatické hladiny flutikazón-propionátu. 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 štúdiu na zdravých dobrovoľníkoch došlo pri podávaní trochu slabšieho inhibítora CYP3A, ketokonazolu, k zvýšeniu expozície flutikazón-propionátu po jednorázovej 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 itraconazol a lieky obsahujúce kobicistát, a stredne silnými inhibítormi CYP3A, ako je erytromycín. Je potrebné vyhnúť sa podávaniu týchto kombinácií, pokiaľ prínos neprevyšuje 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 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 akumuláciu salmeterolu pri jeho opakovanom podávaní.

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

Stredne účinné inhibitory CYP3A4

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

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Fertilita

Nie sú k dispozícii údaje o použití 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) nepoukazujú na malformácie ani fetálnu/neonatálnu toxicitu, súvisiace s užívaním salmeterolu a flutikazón-propionátu. Štúdie na zvieratách preukázali reprodukčnú toxicitu po podaní agonistov β_2 -adrenoreceptorov a glukokortikosteroidov (pozri časť 5.3).

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

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

Dojčenie

Nie je známe, či sa salmeterol a flutikazón-propionát/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 Asthmex 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, je možné očakávať výskyt nežiaducich reakcií podobného charakteru a závažnosti, ako pri podávaní jednotlivých liečiv. Výskyt ďalších nežiaducich účinkov po súbežnom podaní oboch liečiv sa nepozoroval. Nežiaduce účinky, ktoré 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 (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 Bronchitída Kandidóza ezofágu	Časté Časté ^{1,3} Časté ^{1,3} Zriedkavé
Poruchy imunitného systému	Reakcie z precitlivenosti s nasledujúcimi prejavmi: Kožné reakcie z precitlivenosti Angioedém (hlavne edém tváre a 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

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 piskotov a dýchavičnosti 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. Zachrípnutie aj výskyt kandidózy môžu byť zmiernené vypláchnutím úst vodou a/alebo vyčistením zubov po použití lieku. Symptomatickú kandidózu je možné liečiť lokálnymi antimykotickými liekmi aj pri pokračovaní liečby Asthmexom.

Pediatrická populácia

Možné systémové účinky zahŕňajú Cushingov syndróm, Cushingoidné črty, útlm funkcie nadobličiek a spomalenie rastu u detí a dospelujúcich (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 zahŕňajú závraty, zvýšený systolický krvný tlak, tremor, bolesť hlavy a tachykardiu. 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: riziko útlmu funkcie nadobličiek.

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: Antiastmatiká; sympatomimetiká, inhalačné; sympatomimetiká v kombinácii s kortikosteroidmi alebo inými liečivami s výnimkou 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 dlhodobý pôsobiaci (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 inhalačnej suspenzie v tlakovom obale s obsahom salmeterolu a flutikazónu 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 inhalačnej suspenzie v tlakovom obale s obsahom 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 štúdii GOAL sa dokázalo, že kontrolu astmy dosiahlo viac pacientov liečených inhalačnou suspenziou v tlakovom obale s obsahom salmeterolu a flutikazónu ako pacientov liečených samotným inhalačným kortikosteroidom (inhaled corticosteroid, ICS) a táto kontrola sa dosiahla pri nižšej dávke kortikosteroidu.

**Dobrá kontrola* astmy sa dosiahla rýchlejšie pri podávaní inhalačnej suspenzie v tlakovom obale s obsahom salmeterolu a flutikazónu ako pri samotnom ICS. Dĺžka liečby potrebná na dosiahnutie prvého celého týždňa s *dobrou kontrolou* u 50 % pacientov bola 16 dní v skupine s inhalačnou suspenziou v tlakovom obale s obsahom salmeterolu a flutikazónu oproti 37 dňom v skupine s ICS. V podskupine astmatikov bez predošlej liečby steroidmi bola dĺžka liečby potrebná na dosiahnutie celého týždňa s *dobrou kontrolou* 16 dní pri liečbe inhalačnou suspenziou v tlakovom obale s obsahom salmeterolu a flutikazónu oproti 23 dňom pri liečbe ICS.

Celkové výsledky štúdie ukázali:

Percento pacientov, ktorí počas 12 mesiacov dosiahli *dobrú kontrolu (DK) a **úplnú kontrolu (ÚK) astmy				
Liečba pred štúdiou	Salmeterol/FP		FP	
	DK	ÚK	DK	ÚK
Bez ICS (samotné SABA)	78 %	50 %	70 %	40 %
Nízka dávka ICS (≤ 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: ≤ 2 dni so skóre príznakov vyšším ako 1 (skóre príznakov 1 definované ako „príznaky vyskytujúce sa v jednom krátkom období počas dňa“), užívanie krátkodobo pôsobiacich

β_2 -agonistov (short- acting β_2 agonist, SABA) ≤ 2 dni a ≤ 4 -krát/týždeň, hodnota ranného maximálneho výdychového prietoku 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 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 ≥ 18 rokov hodnotila bezpečnosť a znášanlivosť podávania dvoch inhalácií dvakrát denne (dvojnásobná dávka) inhalačnej suspenzie v tlakovom obale s obsahom salmeterolu a flutikazónu počas dvoch týždňov. V štúdiu sa dokázalo, že zdvojnásobenie počtu inhalácií v každej sile inhalačnej suspenzie v tlakovom obale s obsahom salmeterolu a flutikazónu počas až 14 dní viedlo k malému zvýšeniu výskytu nežiaducich udalostí spojených s β -agonistom (tremor; 1 pacient [1 %] oproti 0, palpitácie; 6 [3 %] oproti 1 [< 1 %], svalové kŕče; 6 [3 %] oproti 1 [< 1 %]) a k podobnému výskytu nežiaducich udalostí spojených s inhalačným kortikosteroidom (napr. kandidóza ústnej dutiny; 6 [6 %] oproti 16 [8 %], zachrípnutie; 2 [2 %] oproti 4 [2 %]) v porovnaní s jednou inhaláciou dvakrát denne. Malé zvýšenie výskytu nežiaducich udalostí spojených s β -agonistom sa musí vziať do úvahy, ak lekár uvažuje o zdvojnásobení dávky inhalačnej suspenzie v tlakovom obale s obsahom salmeterolu a flutikazónu u dospelých pacientov, ktorí si vyžadujú dodatočnú krátkodobú (do 14 dní) liečbu inhalačným kortikosteroidom.

Astma

Multicentrické výskumné skúšanie salmeterolu 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 multicentrické 26-týždňové klinické skúšania porovnávajúce bezpečnosť a účinnosť kombinácie salmeterol-FP v porovnaní so samotným FP, jedna u dospelých a dospievajúcich osôb (klinické skúšanie AUSTRI) a druhá u pediatrických pacientov 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 dlhodobopôsobiacich β_2 -agonistov (long- acting β_2 agonist, 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 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 (hazard ratio) pre salmeterol-FP/FP (95 % interval spoľahlivosti, 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 AUSTRI dosiahol štatistickú významnosť:

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

Pediatrická populácia:

V štúdií SAM101667 vykonanej so 158 deťmi vo veku od 6 do 16 rokov so symptomatickou astmou bola kombinácia salmeterol/flutikazón-propionát rovnako účinná ako dvojnásobná dávka flutikazón-propionátu v zmysle kontroly príznakov a pľúcnych funkcií. Táto štúdia nebola zameraná na skúmanie vplyvu na exacerbácie.

V skúšaní, v ktorom boli randomizované deti vo veku od 4 do 11 rokov [n = 428], bol porovnávaný práškový inhalátor Diskus so salmeterolom/flutikazón-propionátom (50/100 mikrogramov, jedna inhalácia dvakrát denne) s dávkovacím aerosólovým inhalátorom (metered dose inhaler, MDI) so

salmeterolom/flutikazón-propionátom (25/50 mikrogramov, dve inhalácie dvakrát denne) počas 12-týždňového obdobia liečby. Upravená priemerná zmena priemernej hodnoty ranného vrcholového výdychového prietoku počas 1. - 12. týždňa v porovnaní s východiskovou hodnotou bola 37,7 l/min v skupine s inhalátorom Diskus a 38,6 l/min v skupine s MDI. V oboch liečebných skupinách sa pozorovali zlepšenia aj v počte dní a nocí bez potreby záchranného lieku a bez príznakov.

Uskutočnila sa multicentrická, 8-týždňová, dvojito zaslepená štúdia hodnotiaca bezpečnosť a účinnosť dávkovacieho aerosólového inhalátora (metered dose inhaler) s kombináciou salmeterol-FP (25/50 mikrogramov, 1 alebo 2 inhalácie dvakrát denne) v porovnaní so samotným FP (50 mikrogramov, 1 alebo 2 inhalácie dvakrát denne) u japonských pediatrických pacientov (vo veku 6 mesiacov až 4 roky) s detskou bronchiálnou astmou. Deväťdesiatdeväť percent (148/150) pacientov a deväťdesiatpäť percent (142/150) pacientov randomizovaných na podávanie kombinácie salmeterol-FP alebo samotného FP, v uvedenom poradí, dokončilo obdobie dvojito zaslepenej liečby v štúdiu. Bezpečnosť dlhodobej liečby dávkovacím aerosólovým inhalátorom s kombináciou salmeterol-FP (25/50 mikrogramov, 1 alebo 2 inhalácie dvakrát denne) sa hodnotila v 16-týždňovom období otvorenej predĺženej liečby. Deväťdesiattri percent (268/288) pacientov dokončilo obdobie predĺženej liečby. Štúdia nespĺnila svoj primárny cieľový ukazovateľ účinnosti, ktorým bola priemerná zmena celkového skóre príznakov astmy v porovnaní s východiskovým skóre (obdobie dvojito zaslepenej liečby). Nepreukázala sa štatisticky významná superiorita v prospech kombinácie salmeterol-FP oproti FP (95 % IS [-2,47; 0,54], $p = 0,206$). Medzi kombináciou salmeterol-FP a samotným FP nie sú žiadne zjavné rozdiely v bezpečnostnom profile (8-týždňové obdobie dvojito zaslepenej liečby); navyše sa nezistili žiadne nové bezpečnostné signály počas podávania kombinácie salmeterol-FP v 16-týždňovom období otvorenej predĺženej liečby. Údaje o účinnosti a bezpečnosti kombinácie salmeterol-FP nie sú však dostatočné na stanovenie pomeru prínosu a rizika kombinácie salmeterol-FP u detí mladších ako 4 roky.

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 syndrómu makrocefálie a kapilárnej malformácie (macrocephaly-capillary malformation, MCM) po expozícii samotnému inhalačnému FP a kombinácii salmeterol-FP v porovnaní s expozíciou ICS inému ako FP v prvom trimestri gravidity. V tejto štúdiu nebolo zahrnuté placebo ako komparátor.

V rámci 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 výraznou až ťažkou astmou. Nezistil sa žiadny rozdiel v riziku MCM po expozícii samotnému FP v porovnaní s expozíciou kombinácii salmeterol-FP v prvom trimestri gravidity. Absolútne riziko MCM naprieč podskupinami vytvorenými na základe stupňa závažnosti astmy sa pohybovalo od 2,0 do 2,9 MCM na 100 gravidít s expozíciou FP, čo je porovnateľné s výsledkami štúdie, ktorá pomocou výskumnej databázy údajov od všeobecných lekárov (General Practice Research Database) preskúmala 15 840 gravidít bez expozície antiastmatikám (2,8 MCM na 100 gravidít).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

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

Salmeterol:

Salmeterol pôsobí lokálne v pľúcach, preto plazmatické hladiny nevyjadrujú terapeutický účinok. Okrem toho sú údaje o farmakokinetike salmeterolu obmedzené, vzhľadom na technické ťažkosti

so stanovením liečiva v plazme z dôvodu nízkych plazmatických koncentrácií (približne 200 pikogramov/ml alebo menej) dosiahnutých po inhalačnom podávaní terapeutických dávok.

Flutikazón-propionát:

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

Systémová absorpcia prebieha hlavne 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. Hlavnou cestou je metabolizmus na inaktívny metabolit, kyselinu karboxylovú, prostredníctvom enzýmu CYP3A4 cytochrómu P450. V stolici sa nachádzajú aj ďalšie neidentifikované metabolity.

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

Pediatrická populácia

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

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 (rázštep 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 pupočnikovej artérie a nedokončenej osifikácie záhlavnej kosti.

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

Preukázalo sa, že hnací plyn bez chlórfluorovaných uhlíkov (non-chlorofluorocarbon, non-CFC) norflurán, nemal u rôznych druhov zvierat, ktoré mu boli denne počas dvoch rokov vystavené, žiaden toxický účinok pri veľmi vysokých koncentráciách aerosólu, ktoré výrazne prevyšovali koncentrácie dosiahnuteľné u pacientov.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Hnací plyn: norflurán (HFA 134a).

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

Asthmex 25 mikrogramov+50 mikrogramov/dávka: 2 roky
Asthmex 25 mikrogramov+125 mikrogramov/dávka: 2 roky
Asthmex 25 mikrogramov+250 mikrogramov/dávka: 2 roky

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávať pri teplote neprevyšujúcej 25 °C.

Nádobka obsahuje kvapalinu pod tlakom. Nevystavujte ju teplotám presahujúcim 50 °C, chráňte ju pred priamym svetlom. Nádobku neprepichujte a nevhadzujte do ohňa, ani keď je vyprázdnená.

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

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Suspenzia je obsiahnutá v tlakovej nádobke z hliníkovej zliatiny uzavretej dávkovacím ventilom.

25 µg/50 µg: Nádobky sú vložené do plastových aktivátorov obsahujúcich rozprašovací otvor a sú vybavené svetlofialovým ochranným krytom proti prachu.

alebo

25 µg/125 µg: Nádobky sú vložené do plastových aktivátorov obsahujúcich rozprašovací otvor a sú vybavené purpurovým ochranným krytom proti prachu.

alebo

25 µg/250 µg: Nádobky sú vložené do plastových aktivátorov obsahujúcich rozprašovací otvor a sú vybavené fialovým ochranným krytom proti prachu.

Jedna tlaková nádobka obsahuje 120 inhalačných dávok.

Každé balenie produktu obsahuje 1 inhalátor x 120 dávok na inhalátor.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

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

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Glenmark Pharmaceuticals s.r.o.

Hvězdova 1716/2b
140 78 Praha 4
Česká republika

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

Asthmex 25 mikrogramov+50 mikrogramov/dávka: 14/0101/25-S
Asthmex 25 mikrogramov+125 mikrogramov/dávka: 14/0102/25-S
Asthmex 25 mikrogramov+250 mikrogramov/dávka: 14/0103/25-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDLŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie:

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

04/2025