

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Salflumix Easyhaler 50 mikrogramov/250 mikrogramov/dávka
Salflumix Easyhaler 50 mikrogramov/500 mikrogramov/dávka
inhalačný prášok

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Salflumix Easyhaler 50 mikrogramov/250 mikrogramov

Každá podaná dávka (dávka, ktorá opustí náustok) obsahuje salmeteroliumxinafoát, čo zodpovedá 48 mikrogramom salmeterolu a 238 mikrogramov flutikazónpropionátu.

Odmeraná dávka salmeteroliumxinafoátu zodpovedá 50 mikrogramom salmeterolu a 250 mikrogramom flutikazónpropionátu.

Salflumix Easyhaler 50 mikrogramov/500 mikrogramov

Každá podaná dávka (dávka, ktorá opustí náustok) obsahuje salmeteroliumxinafoát, čo zodpovedá 48 mikrogramom salmeterolu a 476 mikrogramov flutikazónpropionátu.

Odmeraná dávka salmeteroliumxinafoátu zodpovedá 50 mikrogramom salmeterolu a 500 mikrogramom flutikazónpropionátu.

Pomocná látka so známym účinkom

17 mg monohydrátu laktózy v podanej dávke.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Inhalačný prášok v dávkovacom inhalátore (Easyhaler)
Biely prášok.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Astma

Salflumix Easyhaler je indikovaný na pravidelnú liečbu astmy u dospelých a dospievajúcich nad 12 rokov, ak je vhodné používať kombinovaný liek (s obsahom dlhodobo pôsobiaceho β_2 -agonistu a inhalačného kortikosteroidu):

- u pacientov, ktorých stav nie je pomocou inhalačných kortikosteroidov a „podľa potreby“ inhalovaného krátkodobo pôsobiaceho β_2 -agonistu primerane kontrolovaný, alebo

- u pacientov, ktorých stav je už primerane kontrolovaný pomocou inhalačného kortikosteroidu a dlhodobo pôsobiaceho β_2 -agonistu.

Chronická obštrukčná choroba pľúc (CHOCHP)

Salflumix Easyhaler je indikovaný na symptomatickú liečbu pacientov s CHOCHP, ktorí majú $FEV_1 < 60 \%$ predpokladanej normálnej hodnoty (pred podaním bronchodilátora) a anamnézu opakovaných exacerbácií a majú napriek pravidelnej liečbe pomocou bronchodilátora výrazné príznaky.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

Pacienti by si mali byť vedomí, že Salflumix Easyhaler sa v záujme dosiahnutia optimálneho prínosu musí používať denne, a to aj vtedy, ak sú asymptomatickí.

Lekár by mal stav pacientov pravidelne prehodnocovať, aby sila inhalátora Salflumix Easyhaler, ktorý používajú, zostala optimálna a zmenila sa len po porade s lekárom. **Dávka by mala byť titrovaná na najnižšiu dávku, pri ktorej sa zachová účinná kontrola príznakov.** Dávkovania, ktoré nie sú realizovateľné použitím lieku Salflumix Easyhaler (t. j. 50 mikrogramov salmeterolu a 100 mikrogramov flutikazónpropionátu), sú k dispozícii iné lieky s fixnou kombináciou dávok obsahujúcich obidve liečivá.

Ak sú príznaky pod kontrolou pomocou najnižšej sily kombinovaného lieku, ktorý sa podáva dvakrát denne, ďalším krokom by mohlo byť testovanie samostatného inhalačného kortikosteroidu. Pacienti, ktorí potrebujú dlhodobo pôsobiaceho β_2 -agonistu, môžu byť titrovaní na Salflumix Easyhaler raz denne, ak by to bolo podľa predpisujúceho lekára primerané na udržanie ochorenia pod kontrolou. Ak pacient inhaluje jednu dávku denne a príznaky sa u neho prejavujú v noci, dávka by sa mala podávať v noci. Ak sa príznaky u pacienta prejavujú prevažne počas dňa, dávka by sa mala podávať ráno.

Pacienti by mali dostať Salflumix Easyhaler v takej kombinácii síl, ktorá obsahuje dávku flutikazónpropionátu primeranú závažnosti ich ochorenia. Ak by individuálny pacient potreboval dávky mimo odporúčaného režimu, mali by sa predpísať primerané dávky β_2 -agonistu a/alebo kortikosteroidu.

Odporúčané dávky:

Astma

Dospelí a dospievajúci od 12 rokov a starší:

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

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

U dospelých alebo dospievajúcich so stredne závažnou perzistentnou astmou (definovaní ako pacienti s každodennými príznakmi, každodenným používaním záchrannej liečby a stredne závažným až závažným obmedzením prúdenia vzduchu), pre ktorých je nevyhnutná rýchla kontrola astmy, možno zvážiť krátkodobú skúšku salmeterolu/flutikazónpropionátu ako úvodnej udržiavacej liečby. V takýchto prípadoch je odporúčaná úvodná dávka jedna inhalácia 50 mikrogramov salmeterolu a 100 mikrogramov flutikazónpropionátu dvakrát denne, čo je sila, ktorá je dostupná pri ostatných

podobných liekoch s fixnou kombináciou dávok, ktoré obsahujú obidve liečivá. Keď sa podarí astmu dostať pod kontrolu, liečbu je potrebné prehodnotiť a zohľadniť, či by pacienti nemali prejsť len na samotný inhalačný kortikosteroid. Pravidelné prehodnocovanie stavu pacientov pri znížení liečby je dôležité.

Nebol preukázaný jasný prínos v porovnaní so samostatne podávaným inhalačným flutikazónpropionátom používaným ako úvodná udržiavacia liečba v prípadoch, ak chýba jedno alebo dve kritériá závažnosti. Inhalačné kortikosteroidy zostávajú vo všeobecnosti pre väčšinu pacientov liečbou prvej línie. Salflumix Easyhaler nie je určený na úvodnú liečbu miernej astmy. Sila salmeterolu/flutikazónpropionátu 50 mikrogramov/100 mikrogramov nie je vhodná pre dospelých a deti s ťažkou astmou. Skôr ako u pacientov s ťažkou astmou možno použiť niektorú fixnú kombináciu, odporúča sa stanoviť primeranú dávku inhalačného kortikosteroidu.

Pediatrická populácia

Salflumix Easyhaler sa nemá používať u detí mladších ako 12 rokov.

CHOCHP

Dospelí:

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

Osobitné skupiny pacientov:

U starších pacientov alebo pacientov s poškodením obličiek nie je potrebné upravovať dávku. Nie sú dostupné žiadne údaje o používaní inhalátora Salflumix Easyhaler u pacientov s poškodením pečene.

Spôsob podávania

Na inhalačné použitie.

Pokyny na správne používanie inhalátora Salflumix Easyhaler:

Inhalátor je inspiračný, prietokový, čo znamená, že ak pacient vdýchne dávku cez náustok, liečivo sa spolu s vdýchnutým vzduchom dostane do dýchacích ciest.

Poznámka: Pacientovi je dôležité poskytnúť nasledujúce pokyny:

- aby si starostlivo prečítal návod na použitie v písomnej informácii, ktorá je súčasťou balenia každého inhalátora Salflumix Easyhaler;
- aby inhalátor držal vo vzpriamenej pozícii a uchopil ho medzi ukazovák a palec;
- aby inhalátorom pred uvedením do činnosti 3- až 5-krát silne zatriasol smerom nahor a nadol;
- aby pred inhaláciou inhalátor uviedol do činnosti (zavaknutím);
- aby cez náustok silno a hlboko vdýchol, aby sa do pľúc dostala optimálna dávka;
- aby po inhalácii aspoň na 5 sekúnd zadržal dych;
- aby nikdy nevydychoval cez náustok, pretože sa tým zníži inhalovaná dávka; ak by k tomu došlo, pacientovi je potrebné povedať, aby náustkom kvôli vyprázdneniu prášku poklepal o stôl alebo dlaň a potom postup inhalovania dávky zopakoval;
- aby pomôcku bez inhalovania prášku nikdy neuvádzal do činnosti viac ako raz; ak by k tomu došlo, pacientovi je potrebné povedať, aby náustkom kvôli vyprázdneniu prášku poklepal o stôl alebo dlaň a potom postup inhalovania dávky zopakoval;
- aby po použití vždy nasadil naspäť uzáver proti prachu (a aby počas používania zatvoril ochranný kryt), aby sa predišlo náhodnému uvedeniu pomôcky do činnosti (čo by pri následnom použití mohlo viesť k predávkovaniu alebo podaniu nedostatočnej dávky);

- aby si po inhalácii udržiavacej dávky vypláchol ústa vodou aby sa minimalizovalo riziko kandidózy orofaryngu;
- na čistenie inhalátora by sa nikdy nemala používať voda, pretože prášok je citlivý na vlhkosť;
- aby inhalátor Salflumix Easyhaler vymenil za nový, keď počítadlo klesne na nulu, a to napriek tomu, že v inhalátore stále možno vidieť prášok;

4.3 Kontraindikácie

Precitlivenosť na liečivá alebo pomocnú látku uvedenú v časti 6.1 (laktóza, ktorá obsahuje malé množstvá mliečnej bielkoviny).

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Zhoršenie ochorenia

Salflumix Easyhaler by sa nemal používať na liečbu akútnych príznakov astmy, v prípade ktorých je potrebné použiť rýchlo a krátkodobo pôsobiaci bronchodilátor. Pacientov je potrebné usmerniť, aby mali vždy pri sebe inhalátor, ktorý použijú na úľavu pri akútnom záchvate astmy.

Pacienti by nemali začínať liečbu inhalátorom Salflumix Easyhaler počas exacerbácie alebo ak majú výrazne sa zhoršujúcu alebo akútne sa stupňujúcu astmu.

Počas liečby inhalátorom Salflumix Easyhaler sa môžu vyskytnúť závažné nežiaduce udalosti súvisiace s astmou a exacerbácie. Pacientov je potrebné požiadať, aby v liečbe pokračovali, ale aby vyhľadali pomoc lekára v prípade, že príznaky astmy sa po začatí používania inhalátora Salflumix Easyhaler nedostanú pod kontrolu alebo sa zhoršia.

Zvýšená potreba používania úľavových liekov (krátkodobo pôsobiacich bronchodilátorov) alebo znížená odpoveď na úľavové lieky je prejavom zhoršenia kontroly a stav pacienta by mal prehodnotiť lekár.

Náhle a progresívne zhoršenie kontroly astmy môže byť život ohrozujúce a pacient by sa mal podrobiť naliehavému lekárskemu vyšetreniu. Je potrebné zvážiť zintenzívnenie liečby kortikosteroidmi.

Keď sa príznaky astmy dostanú pod kontrolu, možno zvážiť postupné znižovanie dávky lieku Salflumix Easyhaler. Pravidelné prehodnocovanie stavu pacientov pri znížení liečby je dôležité. Mala by sa použiť najnižšia účinná dávka lieku Salflumix Easyhaler (pozri časť 4.2).

V prípade pacientov s CHOCHP a exacerbáciami sa obvykle indikuje liečba systémovými kortikosteroidmi. Pacienti by preto mali byť oboznámení s tým, že v prípade zhoršenia príznakov pri používaní lieku Salflumix Easyhaler by mali vyhľadať pomoc lekára.

Liečba liekom Salflumix Easyhaler by sa u pacientov s astmou kvôli riziku exacerbácie nemala prerušiť náhle. Liečba by sa mala titrovať smerom nadol pod dohľadom lekára. U pacientov s CHOCHP sa ukončenie liečby môže spájať so symptomatickou dekompenzáciou a malo by prebiehať pod dohľadom lekára.

Ako pri všetkých inhalačných liekoch s obsahom kortikosteroidov, aj Salflumix Easyhaler by sa mal podávať opatrne u pacientov s aktívnou alebo latentnou tuberkulózou pľúc a hubovými, vírusovými alebo inými infekciami dýchacích ciest. V prípade indikácie by sa mala začať pohotovo podávať vhodná liečba.

Kardiovaskulárne účinky

Salflumix Easyhaler môže zriedkavo spôsobiť srdcové arytmie, napr. supraventrikulárnu tachykardiu, extrasystoly a fibriláciu predsiení a mierne prechodné zníženie hladiny draslíka v sére pri vysokých terapeutických dávkach. Salflumix Easyhaler by sa mal používať opatrne u pacientov s vážnymi kardiovaskulárnymi poruchami alebo poruchami srdcového rytmu a u pacientov s ochorením *diabetes mellitus*, tyreotoxikózou, nekompenzovanou hypokaliémiou alebo u pacientov s predispozíciou na nízke hladiny draslíka v sére.

Hyperglykémia

Veľmi zriedkavo boli hlásené prípady zvýšenia hladiny glukózy v krvi (pozri časť 4.8), na čo by sa malo prihliadať pri predpisovaní pacientom s ochorením *diabetes mellitus* v anamnéze.

Paradoxný bronchospazmus

Rovnako ako pri inej inhalačnej liečbe môže po podaní dávky dôjsť k paradoxnému bronchospazmu s okamžitým zintenzívnením sipotu a dýchavičností. Paradoxný bronchospazmus reaguje na liečbu rýchlo pôsobiacim bronchodilátorom a mal by sa okamžite liečiť. Salflumix Easyhaler by sa mal okamžite prestať používať, pacient by mal byť vyšetrený a v prípade potreby by sa mu mala začať podávať alternatívna liečba.

Boli hlásené nežiaduce účinky súvisiace s farmakologickým účinkom liečby β_2 -agonistom, napríklad tras, palpitácie a bolesť hlavy, no obvykle majú prechodný charakter a počas pravidelnej liečby sa zmiernia.

Systémové účinky kortikosteroidov

Systémové účinky sa môžu prejaviť pri každom inhalačnom kortikosteroide, a to najmä v prípade vysokých dávok predpisovaných dlhodobo. Pravdepodobnosť výskytu týchto účinkov je oveľa nižšia ako pri perorálnych kortikosteroidoch. Medzi možné systémové účinky patria Cushingov syndróm, cushingoidný vzhľad, adrenálna supresia, zníženie minerálnej hustoty kostí, sivý zákal a glaukóm a oveľa zriedkavejšie rôzne psychologické poruchy a vplyvy na správanie vrátane psychomotorickej hyperaktivity, porúch spánku, úzkosti, depresie alebo agresivity (najmä u detí) (pozri podnadpis Pediatrika populácia nižšie, kde sú uvedené informácie o systémových účinkoch inhalačných kortikosteroidov u detí a dospelých). **Je preto dôležité, aby sa pacient pravidelne podroboval kontrolám a dávka inhalačného kortikosteroidu sa znížila na najnižšiu dávku, pri ktorej sa zachová účinná kontrola astmy.**

Dlhodobá liečba pacientov vysokými dávkami inhalačných kortikosteroidov môže viesť k adrenálnej supresii a akútnej adrenálnej kríze. Veľmi zriedkavé prípady adrenálnej supresie a akútnej adrenálnej krízy boli opísané aj pri dávkach flutikazónpropionátu od 500 do menej ako 1 000 mikrogramov. Stav, ktorý by mohli vyvolať akútnu adrenálnu krízu, zahŕňajú úraz, operáciu, infekciu alebo každé rýchle zníženie dávky. Príznaky sú obvykle neurčité a môžu zahŕňať anorexiu, bolesť brucha, úbytok hmotnosti, únavu, bolesť hlavy, nevoľnosť, vracanie, hypotenziu, zníženú úroveň vedomia, hypoglykémiu a záchvaty. Počas období záťaže alebo plánovanej operácie je potrebné zvážiť ďalšie podávanie systémových kortikosteroidov.

Výhody liečby inhalačným flutikazónpropionátom by mali minimalizovať potrebu perorálnych steroidov, ale pacientom prechádzajúcim z perorálnych steroidov môže naďalej dlhšie obdobie hroziť riziko poruchy adrenálnej rezervy. Títo pacienti by preto mali byť liečení obzvlášť opatrne a pravidelne by sa u nich mala sledovať adrenokortikálna funkcia. Ohrození môžu byť pacienti, ktorí v minulosti potrebovali záchrannú liečbu vysokými dávkami kortikosteroidov. Táto možnosť

dodatočného poškodenia by sa mala vždy zohľadniť pri akútnych a plánovaných výkonoch, ktoré pravdepodobne spôsobia záťaž stresom, a je potrebné zvážiť primeranú liečbu kortikosteroidmi. Rozsah adrenálneho poškodenia môže vyžadovať konzultáciu so špecialistom pred plánovanými zákrokmi.

Ritonavir môže výrazne zvyšovať plazmatickú koncentráciu flutikazónpropionátu. Z tohto dôvodu je potrebné vyhnúť sa súbežnému užívaniu, ak potenciálny prínos pre pacienta neprevyšuje riziko nežiaducich účinkov systémových kortikosteroidov. Zvýšené riziko systémových nežiaducich účinkov hrozí aj pri kombinovaní flutikazónpropionátu s inými silnými inhibítormi CYP3A (pozri časť 4.5).

Porucha zraku

Pri používaní systémových a lokálnych kortikosteroidov môže byť hlásená porucha zraku. Ak sa u pacienta vyskytnú príznaky ako zahmlené videnie alebo iné poruchy zraku, je potrebné zvážiť vyšetrenie u oftalmológa, aby sa posúdili možné príčiny, ktoré môžu zahŕňať sivý zákal, glaukóm alebo zriedkavé ochorenia ako centrálna serózna chorioretinopatia (CSCR), ktoré boli hlásené po používaní systémových a lokálnych kortikosteroidov.

Pneumónia u pacientov s CHOCHP

U pacientov s CHOCHP používajúcich inhalačné kortikosteroidy bola pozorovaná zvýšená frekvencia výskytu pneumónie vrátane pneumónie, ktorá si vyžadovala hospitalizáciu. Existujú dôkazy o zvýšenom riziku pneumónie pri zvyšovaní dávky steroidov. Toto riziko sa však jednoznačne nepreukázalo vo všetkých štúdiách.

Neexistuje presvedčivý klinický dôkaz rozdielov vo veľkosti rizika pneumónie v rámci jednotlivých tried inhalačných kortikosteroidných liekov.

Lekári by mali zostať ostražití, pokiaľ ide o možný vznik pneumónie u pacientov s CHOCHP, pretože klinické vlastnosti takýchto infekcií sa prekrývajú s príznakmi exacerbácií CHOCHP.

Medzi rizikové faktory pneumónie u pacientov s CHOCHP patria fajčenie, vyšší vek, nízky index telesnej hmotnosti (BMI) a závažná CHOCHP.

Interakcie so silnými inhibítormi CYP3A4

Súbežné užívanie systémového ketokonazolu výrazne zvyšuje systémovú expozíciu salmeterolu. Môže to viesť k zvýšeniu výskytu systémových udalostí (napr. k predĺženiu QTc intervalu a palpáciám). Súbežnej liečbe ketokonazolom alebo inými silnými inhibítormi CYP3A4 je preto potrebné sa vyhnúť, ak prínos neprevýši potenciálne zvýšené riziko systémových nežiaducich účinkov liečby salmeterolom (pozri časť 4.5).

Pediatrická populácia

Deťom a dospievajúcim mladším ako 16 rokov, ktorí užívajú vysoké dávky flutikazónpropionátu (obvykle $\geq 1\,000$ mikrogramov denne), môže hroziť mimoriadne riziko. Môžu sa prejavovať systémové účinky, a to najmä v prípade vysokých dávok predpisovaných dlhodobo. Medzi systémové účinky patria Cushingov syndróm, cushingoidný vzhľad, adrenálna supresia, akútna adrenálna kríza a spomalenie rastu u detí a dospievajúcich a oveľa zriedkavejšie rôzne psychologické poruchy alebo vplyvy na správanie vrátane psychomotorickej hyperaktivity, porúch spánku, úzkosti, depresie alebo agresie. Je potrebné zvážiť návštevu diéťat'a alebo dospievajúceho u detského pneumológa.

Odporúča sa pravidelné sledovanie výšky detí, ktoré sú dlhodobo liečené inhalačnými kortikosteroidmi. **Dávka inhalačného kortikosteroidu by mala byť znížená na najnižšiu dávku, pri ktorej sa zachová účinná kontrola astmy.**

Pomocné látky

Salflumix Easyhaler obsahuje laktózu

Salflumix Easyhaler obsahuje laktózu ako pomocnú látku v množstve najviac 17,1 mg/dávku. Toto množstvo obvykle nespôsobuje problémy u ľudí s laktózovou intoleranciou. Pomocná laktóza obsahuje malé množstvá mliečnych bielkovín, ktoré môžu vyvolať alergické reakcie.

4.5 Liekové a iné interakcie

β -adrenergné blokátory môžu oslabiť účinok salmeterolu alebo pôsobiť proti nemu. Je potrebné sa vyhnúť neselektívnym aj selektívnym β -blokátorom, ak na ich použitie neexistujú presvedčivé dôvody. Liečba β_2 -agonistami môže viesť k závažnej hypokaliémii. Pri akútnej závažnej astme sa odporúča mimoriadna opatnosť, pretože tento účinok môže byť zosilnený súbežnou liečbou xantínovými derivátmi, steroidmi a diuretikami.

Súbežné užívanie ďalších liekov obsahujúcich β -adrenergiká môže mať potenciálne aditívny účinok.

Flutikazónpropionát

Za normálnych okolností sa po inhalácii dosahujú nízke plazmatické koncentrácie flutikazónpropionátu, a to kvôli rozsiahlemu metabolizmu prvého prechodu pečeňou a výraznému systémovému klírensu, ktorý v čreve a pečeni sprostredkúva cytochróm CYP3A4. Klinicky významné liekové interakcie sprostredkované flutikazónpropionátom sú preto nepravdepodobné.

V interakčnej štúdii na zdravých dobrovoľníkoch, v ktorej sa používal flutikazónpropionát intranazálne, zvyšoval ritonavir (veľmi silný inhibítor cytochrómu CYP3A4) v dávke 100 mg dvakrát denne plazmatické koncentrácie flutikazónpropionátu niekoľkonásobne, čo malo za následok výrazne znížené koncentrácie kortizolu v sére. Informácie o tejto interakcii v prípade inhalačného flutikazónpropionátu nie sú k dispozícii, predpokladá sa však výrazné zvýšenie plazmatických koncentrácií flutikazónpropionátu. Boli hlásené prípady Cushingovho syndrómu a adrenálnej supresie. Tejto kombinácii je potrebné sa vyhnúť, ak prínos neprevýši zvýšené riziko nežiaducich účinkov systémových glukokortikoidov.

V malej štúdii na zdravých dobrovoľníkoch o niečo slabší inhibítor CYP3A, ketokonazol, zvýšil expozíciu flutikazónpropionátu po jednej inhalácii o 150 %. Viedlo to k výraznejšiemu zníženiu množstva kortizolu v plazme v porovnaní so samotným flutikazónpropionátom. Aj pri súbežnej liečbe inými inhibítormi CYP3A vrátane intrakonazolu a liekov obsahujúcich kobicistát a stredne silné inhibítory CYP3A, ako je erytromycín, sa predpokladá zvyšovanie rizika systémovej expozície flutikazónpropionátu a systémových nežiaducich účinkov. Týmto kombináciám je potrebné sa vyhnúť, ak prínos neprevýši zvýšené potenciálne riziko nežiaducich účinkov systémových kortikosteroidov, pričom u pacientov by sa v takom prípade mali sledovať nežiaduce účinky systémových kortikosteroidov.

Salmeterol

Silné inhibítory CYP3A4

Súbežné podávanie ketokonazolu (400 mg perorálne raz denne) a salmeterolu (50 mikrogramov inhalovaných dvakrát denne) u 15 zdravých účastníkov v priebehu 7 dní viedlo k výraznému zvýšeniu

expozície salmeterolu v plazme (1,4-násobok $C_{\max}$ a 15-násobok AUC). Môže to viesť k zvýšeniu výskytu iných systémových účinkov liečby salmeterolom (napr. predĺženiu intervalu QTc a palpitáciám) v porovnaní so samostatnou liečbou salmeterolom alebo ketokonazolom (pozri časť 4.4).

Neboli pozorované klinicky významné účinky na tlak krvi, tep, hladinu glukózy a hladinu draslíka v krvi. Spoločné podávanie s ketokonazolom nezvyšovalo počas vylučovania salmeterolu ani nezvyšovalo akumuláciu salmeterolu pri opakovanom dávkovaní.

Súbežnému podávaniu ketokonazolu je potrebné sa vyhnúť, ak prínos neprevýši potenciálne zvýšené riziko systémových nežiaducich účinkov liečby salmeterolom. S interakciou s ostatnými silnými inhibítormi CYP3A4 (napr. itraconazolom, telitromycínom, ritonavírom) sa pravdepodobne spájajú podobné riziká.

Stredne silné inhibítory CYP3A4

Súbežné podávanie erytromycínu (500 mg perorálne trikrát denne) a salmeterolu (50 mikrogramov inhalovaných dvakrát denne) u 15 zdravých účastníkov v priebehu 6 dní viedlo k malému, ale štatisticky nesignifikantnému zvýšeniu expozície salmeterolu v plazme (1,4-násobok $C_{\max}$ a 1,2-násobok AUC). Súbežné podávanie s erytromycínom sa nespájalo so žiadnymi závažnými nežiaducimi účinkami.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

Veľké množstvo údajov o gravidných ženách (viac ako 1 000 ukončených tehotenstiev) nenaznačuje malformačnú alebo fetálnu/neonatálnu toxicitu v spojení so salmeterolom a flutikazónpropionátom. Štúdie na zvieratách preukázali reprodukčnú toxicitu po podaní β_2 -agonistov adrenoreceptorov a glukokortikosteroidov (pozri časť 5.3).

O podaní lieku Salflumix Easyhaler gravidným ženám by sa malo uvažovať len v prípade, ak je očakávaný prínos pre matku väčší ako možné riziko pre plod.

Na liečbu gravidných žien by sa mala použiť najnižšia účinná dávka flutikazónpropionátu potrebná na udržanie adekvátnej kontroly astmy.

Dojčenie

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

Štúdie preukázali, že salmeterol a flutikazónpropionát a ich metabolity sa vylučujú do mlieka laktujúcich samíc potkanov.

Riziko pre dojčených novorodencov/dojčatá nemožno vylúčiť. Musí sa rozhodnúť, či ukončiť dojčenie alebo liečbu liekom Salflumix Easyhaler, pričom je potrebné zohľadniť prínos dojčenia pre dieťa a prínos liečby pre ženu.

Fertilita

U ľudí nie sú k dispozícii žiadne údaje. Štúdie na zvieratách však nepreukázali žiadne vplyvy salmeterolu ani flutikazónpropionátu na fertilitu.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

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

4.8 Nežiaduce účinky

Keďže Salflumix Easyhaler obsahuje salmeterol a flutikazónpropionát, možno očakávať nežiaduce reakcie takého typu a závažnosti, ktoré sú typické pre každé liečivo. Po súbežnom podaní týchto dvoch liečiv sa nevyskytujú ďalšie iné nežiaduce udalosti.

Nežiaduce udalosti, ktoré sa spájajú so salmeterolom/flutikazónpropionátom, sú uvedené nižšie podľa tried 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 (nemožno odhadnúť z dostupných údajov). Frekvencie sú odvodené z údajov klinických skúšaní. Výskyt v prípade placebo sa nezohľadňoval.

Trieda orgánových systémov	Nežiaduca udalosť	Frekvencia
Infekcie a nákazy	Kandidóza ústnej dutiny a hrdla	Časté
	Pneumónia (u pacientov s CHOCHP)	Časté ^{1, 3, 5}
	Bronchitída	Časté ^{1, 3}
	Kandidóza ezofágu	Zriedkavé
Poruchy imunitného systému	Reakcie z precitlivenosti s nasledujúcimi prejavmi:	
	Kožné hypersenzitívne reakcie	Menej časté
	Angioedém (prevažne edém tváre a orofaryngu)	Zriedkavé
	Respiračné príznaky (dýchavičnosť)	Menej časté
	Respiračné príznaky (bronchospazmus)	Zriedkavé
Poruchy endokrinného systému	Anafylaktické reakcie vrátane anafylaktického šoku	Zriedkavé
	Cushingov syndróm, cushingoidný vzhľad, adrenálna supresia, spomalenie rastu u detí a dospievajúcich, znížená minerálna hustota kostí	Zriedkavé ⁴
Poruchy metabolizmu a výživy	Hypokaliémia	Časté ³
	Hyperglykémia	Menej časté ⁴
Psychické poruchy	Úzkosť	Menej časté
	Poruchy spánku	Menej časté
	Zmeny správania vrátane psychomotorickej hyperaktivity a podráždenosti (prevažne u detí)	Zriedkavé

Trieda orgánových systémov	Nežiaduca udalosť	Frekvencia
	Depresia, agresia (prevažne u detí)	Neznáme
Poruchy nervového systému	Bolesť hlavy	Veľmi časté ¹
	Tras	Menej časté
Poruchy oka	Sivý zákal	Menej časté
	Glaukóm	Zriedkavé ⁴
	Zahmlené videnie (pozri aj časť 4.4)	Neznáme
Poruchy srdca a srdcovej činnosti	Palpitácie	Menej časté
	Tachykardia	Menej časté
	Srdcové arytmie (vrátane supraventrikulárnej tachykardie a extrasystol)	Zriedkavé
	Fibrilácia predsiení	Menej časté
	<i>Angina pectoris</i>	Menej časté
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	Nazofaryngitída	Veľmi časté ^{2,3}
	Podráždenie hrdla	Časté
	Zachrípnutie/dysfónia	Časté
	Sinusitída	Časté ^{1,3}
	Paradoxný bronchospazmus	Zriedkavé ⁴
Poruchy kože a podkožného tkaniva	Kontúzie	Časté ^{1,3}
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	Svalové kŕče	Časté
	Traumatické fraktúry	Časté ^{1,3}
	Artralgia	Časté
	Myalgia	Časté

1. Často hlásené pri placebe
2. Veľmi často hlásené pri placebe
3. Hlásené počas 3 rokov v štúdiu CHOCHP
4. Pozri časť 4.4
5. Pozri časť 5.1.

Opis vybraných nežiaducich reakcií

Boli hlásené farmakologické nežiaduce účinky liečby β_2 -agonistom, napríklad tras, palpitácie a bolesť hlavy, no obvykle majú prechodný charakter a počas pravidelnej liečby sa zmiernia.

Rovnako ako pri inej inhalačnej liečbe môže po podaní dávky dôjsť k paradoxnému bronchospazmu s okamžitým zintenzívnením sipotu a dýchavičnosti. Paradoxný bronchospazmus reaguje na liečbu rýchlo pôsobiacim bronchodilátorom a mal by sa okamžite liečiť. Salflumix Easyhaler by sa mal okamžite prestať používať, pacient by mal byť vyšetrený a v prípade potreby by sa mu mala začať podávať alternatívna liečba.

Kvôli prítomnosti flutikazónpropionátu sa u niektorých pacientov môže vyskytnúť zachrípnutie a kandidóza (opar) ústnej dutiny a hrdla a zriedkavo pažeráka. Úľavu od zachrípnutia a výskytu kandidózy ústnej dutiny a hrdla môže priniesť vyplachovanie ústnej dutiny vodou a/alebo čistenie zubov po užití lieku. Symptomatickú kandidózu ústnej dutiny a hrdla možno liečiť lokálnou antimykotickou liečbou, pričom Salflumix Easyhaler sa bude používať aj naďalej.

Pediatrická populácia

Medzi možné systémové účinky patria Cushingov syndróm, cushingoidný vzhľad, adrenálna supresia a spomalenie rastu u detí a dospievajúcich (pozri časť 4.4). U detí sa môže prejaviť aj úzkosť, poruchy spánku a zmeny správania vrátane hyperaktivity a podráždenosti.

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 liekom Salflumix Easyhaler, ale údaje o predávkovaní obidvomi liekmi sú uvedené nižšie:

Prejavy a symptómy predávkovania salmeterolom sú závraty, zvýšenie systolického tlaku krvi, tras, bolesť hlavy a tachykardia. Ak je liečbu liekom Salflumix Easyhaler potrebné ukončiť kvôli predávkovaniu β -agonistom, je potrebné zvážiť primeranú náhradu liečby steroidmi. Okrem toho sa môže prejaviť aj hypokaliémia, a preto by sa mali sledovať hladiny draslíka v sére. Je potrebné zvážiť doplnenie draslíka.

Akútne: Akútna inhalácia dávok flutikazónpropionátu nad odporúčané dávky môže viesť k prechodnej supresii adrenálnej funkcie. Nevyžaduje to žiadne záchranné postupy, pretože adrenálna funkcia sa do niekoľkých dní obnoví, čo potvrdili merania plazmatických koncentrácií kortizolu.

Chronické predávkovanie inhalačným flutikazónpropionátom: Mala by sa sledovať adrenálna rezerva a môže byť potrebná liečba systémovým kortikosteroidom. Po stabilizácii by sa malo pokračovať v liečbe inhalačným kortikosteroidom v odporúčanej dávke. Pozri časť 4.4: riziko adrenálnej supresie.

V prípade akútneho a chronického predávkovania flutikazónpropionátom by sa malo v liečbe liekom Salflumix Easyhaler pokračovať v dávke vhodnej na kontrolu symptómov.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: antiastmatiká, adrenergiká v kombinácii s kortikosteroidmi alebo inými liekmi, okrem anticholinergík.

ATC kód: R03AK06

Mechanizmus účinku a farmakodynamické účinky

Salflumix Easyhaler obsahuje salmeterol a flutikazónpropionát, ktoré majú rôzne mechanizmy účinku. Mechanizmy účinku oboch liekov sú opísané nižšie.

Salmeterol

Salmeterol je selektívny agonista β_2 -adrenoceptora s dlhodobým účinkom (12 hodín) s dlhým bočným reťazcom, ktorý sa viaže na vonkajšiu časť receptora.

Salmeterol poskytuje v porovnaní s odporúčanými dávkami konvenčných krátkodobých β_2 -agonistov dlhšiu bronchodiláciu, ktorá trvá najmenej 12 hodín.

Flutikazónpropionát

Flutikazónpropionát inhalovaný v odporúčaných dávkach má v pľúcach glukokortikoidový protizápalový účinok, čo vedie k zmierneniu príznakov a exacerbácií astmy pri menšom počte nežiaducich účinkov ako v prípade systémového podávania kortikosteroidov.

Klinická účinnosť a bezpečnosť

Klinické skúšania v indikácii astma

Dvanásť mesiacov trvajúca štúdia (Ako dosiahnuť optimálnu kontrolu astmy – Gaining Optimal Asthma Control, GOAL) za účasti 3 416 dospelých a dospelievajúcich pacientov s perzistentnou astmou porovnávala bezpečnosť a účinnosť salmeterolu/flutikazónpropionátu (FP) a samostatne podávaného inhalačného kortikosteroidu (FP) s cieľom stanoviť, či je možné dosiahnuť ciele v oblasti manažmentu astmy. Liečba sa každých 12 týždňov stupňovala, až kým sa dosiahla ****úplná kontrola** alebo najvyššia dávka skúšaného lieku. V štúdii GOAL dosiahlo kontrolu astmy viac pacientov liečených pomocou salmeterolu/FP než pacientov liečených len ICS (inhalačným kortikosteroidom), pričom táto kontrola bola dosiahnutá s nižšou dávkou kortikosteroidu.

**Dobre kontrolovaná astma bola dosiahnutá rýchlejšie pomocou salmeterolu/FP ako pomocou samostatného ICS. U 50 % účastníkov trvala liečba salmeterolom/FP do dosiahnutia prvého individuálneho dobre kontrolovaného týždňa 16 dní v porovnaní s 37 dňami v skupine užívajúcej ICS. V podskupine astmatikov predtým neliečených steroidmi bol čas do individuálneho dobre kontrolovaného týždňa pri liečbe salmeterolom/FP 16 dní v porovnaní s 23 dňami po liečbe pomocou ICS.*

Celkové výsledky štúdie preukázali:

Percentuálny podiel pacientov, ktorí dosiahli *dobrú kontrolu (DK) a **úplnú kontrolu (ÚK) astmy počas 12 mesiacov				
Liečba pred štúdiou	Salmeterol/FP		FP	
	DK	ÚK	DK	ÚK
Bez ICS (len SABA)	78 %	50 %	70 %	40 %
Nízka dávka ICS (≤ 500 mikrogramov BDP alebo ekvivalent/ deň)	75 %	44 %	60 %	28 %
Priemerná dávka ICS (> 500 až 1 000 mikrogramov BDP alebo ekvivalent/deň)	62 %	29 %	47 %	16 %
Súhrnné výsledky z 3 úrovní liečby	71 %	41 %	59 %	28 %

*Dobre kontrolovaná astma; 2 dni alebo menej s príznakovým skóre vyšším ako 1 (príznakové skóre 1 je definované ako „príznaky trvajúce jeden krátky časový úsek počas dňa“), použitie SABA (krátkodobo pôsobiace β -agonisty) počas 2 dní alebo menej a v 4 prípadoch alebo menej za týždeň, ranná vrcholová výdychová rýchlosť 80 % predpokladanej hodnoty alebo vyššia, bez nočného prebudenia, bez exacerbácií a bez nežiaducich účinkov vyžadujúcich zmenu liečby.

**Úplná kontrola astmy; žiadne príznaky; bez použitia SABA, ranná vrcholová výdychová rýchlosť 80 % predpokladanej hodnoty alebo vyššia, bez nočného prebudenia, bez exacerbácií a bez nežiaducich účinkov vyžadujúcich zmenu liečby.

Z výsledkov tejto štúdie vyplýva, že salmeterol/FP 50/100 mikrogramov dvakrát denne možno považovať za úvodnú udržiavaciu liečbu u pacientov so stredne perzistentnou astmou, u ktorých sa rýchla kontrola astmy považuje za nevyhnutnú.

Dvojito zaslepená, randomizovaná štúdia s paralelnými skupinami na 318 pacientoch vo veku ≥ 18 rokov s perzistentnou astmou hodnotila bezpečnosť a znášanlivosť podávania dvoch inhalácií salmeterolu/FP dvakrát denne (dvojnásobná dávka) počas dvoch týždňov. Štúdia preukázala, že zdvojnásobenie počtu inhalácií v prípade každej sily salmeterolu/FP počas 14 dní viedlo k malému zvýšeniu počtu nežiaducich udalostí spojených s β -agonistom (tras: 1 pacient [1 %] v porovnaní s 0, palpitácie: 6 [3 %] v porovnaní s 1 [< 1 %], svalové kŕče: 6 [3 %] v porovnaní s 1 [< 1 %]) a podobná incidencia nežiaducich udalostí spojených s inhalačnými kortikosteroidmi (napr. kandidóza ústnej dutiny: 6 [6 %] v porovnaní so 16 [8 %], zachrípnutosť: 2 [2 %] v porovnaní so 4 [2 %]) v porovnaní s jednou inhaláciou dvakrát denne. Tento malý nárast počtu nežiaducich udalostí spojených s β -agonistom by sa mal zohľadniť, ak lekár uvažuje o zdvojnásobení dávky lieku Salflumix Easyhaler u dospelých pacientov, ktorí potrebujú ďalšiu krátkodobú (trvajúcu najviac 14 dní) liečbu inhalačnými kortikosteroidmi.

Klinické skúšania v indikácii CHOCHP

Štúdia TORCH trvala 3 roky a jej cieľom bolo zhodnotiť vplyv liečby salmeterolom/FP 50/500 mikrogramov dvakrát denne, salmeterolom 50 mikrogramov dvakrát denne, FP 500 mikrogramov dvakrát denne alebo placebo na mortalitu zo všetkých príčin u pacientov s CHOCHP. Pacienti s CHOCHP s východiskovou hodnotou (pred použitím bronchodilátora) $FEV_1 < 60$ % predpokladanej normálnej hodnoty boli randomizovaní na dvojito zaslepenú liečbu. Pacienti sa počas štúdie mohli podrobovať zvyčajnej liečbe CHOCHP s výnimkou iných inhalačných kortikosteroidov, dlhodobo pôsobiacich bronchodilátorov a dlhodobo pôsobiacich systémových kortikosteroidov. Stav prežívania po 3 rokoch bol stanovený u všetkých pacientov bez ohľadu na to, či skúšaný liek prestali užívať alebo nie. Primárnym koncovým ukazovateľom bolo zníženie mortality zo všetkých príčin po 3 rokoch pri užívaní salmeterolu/FP v porovnaní s placebo.

	Placebo N = 1 524	Salmeterol 50 N = 1 521	FP 500 N = 1 534	Salmeterol/FP 50/500 N = 1 533
Mortalita zo všetkých príčin po 3 rokoch				
Počet úmrtí (%)	231 (15,2 %)	205 (13,5 %)	246 (16,0 %)	193 (12,6 %)
Pomer rizík v porovnaní s placebom (IS) hodnota p	neuvedené	0,879 (0,73; 1,06) 0,180	1,060 (0,89; 1,27) 0,525	0,825 (0,68; 1,00) 0,052 ¹
Pomer rizík pri salmeterole/FP 50/500 v porovnaní so zložkami (IS) p hodnota	neuvedené	0,932 (0,77; 1,13) 0,481	0,774 (0,64; 0,93) 0,007	neuvedené

1. Hodnota p nižšia ako hladina významnosti po úprave pre 2 priebežné analýzy na porovnanie primárnej účinnosti zlog-rank analýzy stratifikovanej podľa stavu fajčenia. U účastníkov liečených salmeterolom/FP sa po 3 rokoch v porovnaní s placebom zaznamenala tendencia zlepšeného prežívania, nedosiahla však úroveň štatistickej významnosti $p \leq 0,05$.

Percentuálny podiel pacientov, ktorí v priebehu 3 rokov zomreli z príčin spojených s CHOCHP, bolo 6,0 % pri placebe, 6,1 % pri salmeterole, 6,9 % pri FP a 4,7 % pri salmeterole/FP.

Priemerný počet stredne závažných až závažných exacerbácií ročne sa pri salmeterole/FP výrazne znížil v porovnaní s liečbou salmeterolom, FP a placebom (priemerný počet v skupine liečenej salmeterolom/FP bol 0,85 v porovnaní s 0,97 v skupine liečenej salmeterolom, 0,93 v skupine liečenej FP a 1,13 v skupine dostávajúcej placebo). Znamená to zníženie počtu stredne závažných až závažných exacerbácií o 25 % (95 % IS: 19 % až 31 %; $p < 0,001$) v porovnaní s placebom, 12 % v porovnaní so salmeterolom (95 % IS: 5 % až 19 %, $p = 0,002$) a 9 % v porovnaní s FP (95 % IS: 1 % až 16 %, $p = 0,024$). Salmeterol a FP v porovnaní s placebom výrazne znížili počet exacerbácií, a to o 15 % (95 % IS: 7 % až 22 %; $p < 0,001$) a 18 % (95 % IS: 11 % až 24 %, $p < 0,001$).

Kvalita života súvisiaca so zdravím meraná podľa dotazníka nemocnice St George's (SGRQ) sa v porovnaní s placebom zlepšila pri každej aktívnej liečbe. Priemerné zlepšenie počas 3 rokov bolo pri salmeterole/FP v porovnaní s placebom -3,1 jednotky (95 % IS: -4,1 až -2,1; $p < 0,001$), v porovnaní so salmeterolom -2,2 jednotky ($p < 0,001$) a v porovnaní s FP -1,2 jednotky ($p = 0,017$). Pokles o -4 jednotky sa považuje za klinicky významný.

Odhadovaná pravdepodobnosť pneumónie hlásenej ako nežiaduca udalosť bola v priebehu 3 rokov pri placebe 12,3 %, pri salmeterole 13,3 %, pri FP 18,3 % a pri salmeterole/FP 19,6 % (pomer rizík pre salmeterol/FP v porovnaní s placebom: 1,64; 95 % IS: 1,33 až 2,01; $p < 0,001$). Nedošlo k nárastu počtu úmrtí spojených s pneumóniou. Počet úmrtí počas liečby, ktoré boli potvrdené ako primárne v dôsledku pneumónie, bol v prípade placeba 7, v prípade salmeterolu 9, pri FP 13 a pri salmeterole/FP 8. V pravdepodobnosti fraktúry kostí nebol žiadny významný rozdiel (5,1 % placebo, 5,1 % salmeterol, 5,4 % FP a 6,3 % salmeterol/FP; pomer rizík pre salmeterol/FP v porovnaní s placebom: 1,22; 95 % IS: 0,87 až 1,72; $p = 0,248$).

Placebom kontrolované klinické skúšania po 6 a 12 mesiacoch preukázali, že pravidelné používanie salmeterolu/FP v dávke 50/500 mikrogramov zlepšuje funkciu pľúc, zmierňuje dýchavičnosť a potrebu používania úľavových liekov.

Štúdie SCO40043 a SCO100250 boli randomizované, dvojito zaslepené, replikačné štúdie s paralelnými skupinami, ktoré porovnávali vplyv salmeterolu/FP 50/250 mikrogramov dvakrát denne (táto dávka nie je schválená na liečbu CHOCHP v Európskej únii) so salmeterolom v dávke 50 mikrogramov dvakrát denne na ročnú mieru stredne závažných/závažných exacerbácií u účastníkov s CHOCHP s FEV₁ menej ako 50 % predpokladanej hodnoty a históriou exacerbácií. Stredne závažné/závažné exacerbácie boli definované ako zhoršujúce sa príznaky, ktoré si vyžadovali liečbu perorálnymi kortikosteroidmi a/alebo antibiotikami alebo ústavnú hospitalizáciu.

Skúšania mali 4 týždne trvajúcu „run-in“ fázu, počas ktorej všetci účastníci dostávali otvoreným spôsobom salmeterol/FP 50/250 s cieľom štandardizovať farmakoterapiu CHOCHP a stabilizovať ochorenie pred randomizáciou na dvojito zaslepenú liečbu v štúdiu, ktorá trvala 52 týždňov. Účastníci boli v pomere 1:1 randomizovaní na liečbu salmeterolom/FP 50/250 (celková ITT n = 776) alebo salmeterolom (celková ITT n = 778). Účastníci pred fázou „run-in“ ukončili užívanie predchádzajúcich liekov na CHOCHP okrem bronchodilátorov s krátkym účinkom. Používanie súbežných inhalačných bronchodilátorov s dlhodobým účinkom (β_2 -agonistov a anticholinergík), kombinácií ipratrópia/salbutamolu, perorálnych β_2 -agonistov a teofylínových prípravkov nebolo počas obdobia liečby povolené. Perorálne kortikosteroidy a antibiotiká boli povolené na akútnu liečbu exacerbácií CHOCHP s osobitnými usmerneniami k ich používaniu. Účastníci počas štúdií používali podľa potreby salbutamol.

Výsledky oboch štúdií preukázali, že liečba salmeterolom/FP 50/250 viedla v porovnaní so salmeterolom k výrazne nižšiemu ročnému počtu stredne závažných/závažných exacerbácií CHOCHP (SCO40043: 1,06 a 1,53 ročne na účastníka, pomer výskytu 0,70, 95 % IS: 0,58 až 0,83, p < 0,001; SCO100250: 1,10 a 1,59 ročne na účastníka, pomer výskytu 0,70, 95 % IS: 0,58 až 0,83; p < 0,001). Zistenia týkajúce sa sekundárnych meraní účinnosti (čas do prvej stredne závažnej/závažnej exacerbácie, ročný počet exacerbácií vyžadujúcich perorálne kortikosteroidy a ranná hodnota (AM) FEV₁) pred podaním dávky hovorili výrazne viac v prospech salmeterolu/FP 50/250 mikrogramov dvakrát denne ako v prospech salmeterolu. Profily nežiaducich udalostí boli podobné s výnimkou vysokého výskytu pneumónií a známych lokálnych nežiaducich účinkov (kandidóza a dysfónia) v skupine užívajúcej salmeterol/FP 50/250 mikrogramov dvakrát denne v porovnaní so salmeterolom. Udalosti spojené s pneumóniou boli hlásené u 55 (7 %) účastníkov v skupine užívajúcej salmeterol/FP 50/250 mikrogramov dvakrát denne a 25 (3 %) účastníkov v skupine užívajúcej salmeterol. Zvýšený počet hlásených prípadov pneumónie pri salmeterole/FP 50/250 mikrogramov dvakrát denne je podľa všetkého podobného rozsahu ako výskyt hlásený po liečbe salmeterolom/FP 50/500 mikrogramov dvakrát denne v skúšaní TORCH.

Astma

Multicentrické výskumné skúšanie salmeterolu pri astme (The Salmeterol Multi-center Asthma Research Trial, SMART)

Multicentrické výskumné skúšanie salmeterolu pri astme (SMART) bola 28 týždňov trvajúca štúdia vykonaná v USA, ktorá hodnotila bezpečnosť salmeterolu v porovnaní s placebom ako doplnková liečba ku konvenčnej liečbe u dospelých a dospelievajúcich účastníkov. Hoci sa nevyskytli žiadne významné rozdiely v primárnom koncovom ukazovateli pozostávajúcom zo súhrnného počtu úmrtí súvisiacich s dýchacím systémom a život ohrozujúcich stavov spojených s dýchacím systémom, štúdia preukázala významný nárast počtu úmrtí súvisiacich s astmou u pacientov užívajúcich salmeterol (13 úmrtí na 13 176 pacientov liečených salmeterolom v porovnaní s 3 úmrtiami na 13 179 pacientov užívajúcich placebo). Štúdia nebola navrhnutá na hodnotenie vplyvu súbežného používania inhalačných kortikosteroidov a používanie ICS uviedlo na začiatku skúšania len 47 % účastníkov.

Bezpečnosť a účinnosť salmeterolu-FP v porovnaní so samostatne podávaným FP pri astme

Boli vykonané dve multicentrické štúdie trvajúce 26 týždňov na porovnanie bezpečnosti a účinnosti salmeterolu-FP a samostatne podávaného FP, jedna na dospelých a dospelievajúcich účastníkoch (skúšanie AUSTRI) a druhá na pediatrických účastníkoch vo veku 4 – 11 rokov (skúšanie VESTRI). V oboch štúdiách mali prijatí účastníci stredne závažnú až závažnú perzistentnú astmu a boli v predchádzajúcom roku v súvislosti s astmou hospitalizovaní alebo u nich došlo k exacerbácii astmy. Primárnym cieľom každej štúdie bolo určiť, či je pridanie LABA (dlhodobो pôsobiace β -agonisty) k liečbe pomocou ICS (salmeterol-FP) noninferiorne voči samostatne podávanému ICS (FP), pokiaľ ide o riziko závažných udalostí spojených s astmou (hospitalizácie spojené s astmou, endotracheálnej intubácie a úmrtia). Sekundárnym cieľom týchto štúdií v oblasti účinnosti bolo posúdiť, či je ICS/LABA (salmeterol-FP) nadradený samostatnej liečbe len pomocou ICS (FP), pokiaľ ide o exacerbáciu astmy (definovaná ako zhoršenie astmy, ktoré si vyžaduje používanie systémových kortikosteroidov najmenej počas 3 dní alebo hospitalizáciu či návštevu ambulancie urgentnej starostlivosti kvôli astme, ktorá si vyžadovala podanie systémových kortikosteroidov).

V skúšaní AUSTRI a VESTRI bolo spolu randomizovaných 11 679 resp. 6 208 účastníkov, ktorí podstupovali liečbu. V prípade primárneho koncového ukazovateľa bezpečnosti bola noninferiorita dosiahnutá v oboch skúšaní (pozri tabuľku nižšie).

Závažné udalosti spojené s astmou v 26 týždňov trvajúcich skúšaní AUSTRI a VESTRI

	AUSTRI		VESTRI	
	Salmeterol-FP (n = 5 834)	Len FP (n = 5 845)	Salmeterol-FP (n = 3 107)	Len FP (n = 3 101)
Zložený koncový ukazovateľ (hospitalizácia spojená s astmou, endotracheálna intubácia alebo úmrtie)	34 (0,6 %)	33 (0,6 %)	27 (0,9 %)	21 (0,7 %)
Pomer rizík pri salmeterole-FP/FP (95 % IS)	1,029 (0,638 – 1,662) ^a		1,285 (0,726 – 2,272) ^b	
Úmrtie	0	0	0	0
Hospitalizácia spojená s astmou	34	33	27	21
Endotracheálna intubácia	0	2	0	0

^a Ak bol výsledný horný odhad 95 % IS pre relatívne riziko menej ako 2,0; išlo o noninferioritu.

^b Ak bol výsledný horný odhad 95 % IS pre relatívne riziko menej ako 2,675; išlo o noninferioritu.

V prípade sekundárneho koncového ukazovateľa účinnosti bolo v oboch štúdiách pozorované skrátenie času do prvej exacerbácie pri salmeterole-FP v porovnaní s FP, ale len skúšanie AUSTRI dosiahlo štatistickú významnosť:

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

Pediatrická populácia

Používanie lieku Salflumix Easyhaler u detí mladších ako 12 rokov sa neodporúča. Bezpečnosť a účinnosť lieku Salflumix Easyhaler v tejto populácii nebola stanovená.

Lieky s obsahom flutikazónpropionátu pri astme počas gravidity

Bola realizovaná observačná retrospektívna epidemiologická skupinová štúdia, v ktorej sa použili elektronické zdravotné záznamy zo Spojeného kráľovstva, s cieľom posúdiť riziko závažných vrodených chýb len po expozícii inhalovanému FP a salmeterolu-FP v porovnaní s ICS bez FP v prvom trimestri. V tejto štúdii nebolo použité placebo ako referenčná liečba.

V skupine s astmou sa spomedzi 5 362 tehotenstiev, počas ktorých došlo v prvom trimestri k expozícii ICS, diagnostikovalo 131 prípadov závažných vrodených chýb; 1 612 (30 %) pacientok bolo vystavených FP alebo salmeterolu-FP a z nich sa v 42 prípadoch zistili závažné vrodené chyby. Pomer rizík prispôsobený pre závažné vrodené chyby diagnostikované do 1. roku života bol 1,1 (95 % IS: 0,5 – 2,3) v prípade žien so stredne ťažkou astmou vystavených ICS s FP v porovnaní s ICS bez FP a 1,2 (95 % IS: 0,7 – 2,0) u žien s preukázanou závažnou formou bronchiálnej astmy. Po expozícii samotnému FP v porovnaní so salmeterolom-FP po prvom trimestri sa nezistil žiadny rozdiel v riziku závažných vrodených chýb. Absolútne riziko závažných vrodených chýb pri všetkých stupňoch závažnosti astmy sa pohybovalo od 2,0 do 2,9 na 100 tehotenstiev s expozíciou FP, čo je porovnateľné s výsledkami štúdie 15 840 tehotenstiev bez expozície liekom na astmu vo výskumnej databáze zo všeobecnej praxe (General Practice Research Database) (2,8 prípadu závažných vrodených vývojových chýb na 100 tehotenstiev).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Na farmakokinetické účely možno každé liečivo popísať samostatne.

Salmeterol

Salmeterol pôsobí lokálne v pľúcach, preto plazmatické koncentrácie nie sú indikátorom účinkov liečby. Okrem toho je k dispozícii len obmedzené množstvo údajov o farmakokinetike salmeterolu, a to kvôli technickej náročnosti testovania liečiva v plazme v dôsledku nízkych plazmatických koncentrácií pri terapeutických dávkach (približne 200 pikogramov/ml alebo menej) po inhalácii dávky.

Flutikazónpropionát

Absolútna biologická dostupnosť jednej dávky inhalačného flutikazónpropionátu sa u zdravých účastníkov pohybuje v rozpätí približne 5 až 11 % nominálnej dávky v závislosti od použitej inhalačnej pomôcky. U pacientov s astmou alebo CHOCHP bol pozorovaný menší stupeň systémovej expozície inhalačnému flutikazónpropionátu.

K systémovej absorpcii dochádza prevažne v pľúcach, pričom expozícia je spočiatku rýchla a následne predĺžená. Zvyšnú časť inhalovanej dávky možno prehltnúť, ale k systémovej expozícii prispieva minimálne kvôli nízkej rozpustnosti vo vode a presystémovému metabolizmu, čo má za následok perorálnu dostupnosť menej ako 1 %. Pri zvyšovaní inhalovanej dávky dochádza k lineárnemu nárastu systémovej expozície.

Dispozícia flutikazónpropionátu sa vyznačuje vysokým plazmatickým klírensom (1 150 ml/min), veľkým distribučným objemom v ustálenom stave (približne 300 l) a terminálnym polčasom približne 8 hodín.

Väzba na plazmatické bielkoviny je 91 %.

Flutikazónpropionát sa veľmi rýchlo odstraňuje zo systémového obehu. Hlavnou dráhou je metabolizmus na metabolit neaktívnej kyseliny karboxylovej pomocou enzýmu cytochrómu P450 CYP3A4. V stolici sa vyskytujú aj ďalšie neidentifikované metabolity.

Renálny klírens flutikazónpropionátu je zanedbateľný. Menej ako 5 % dávky sa vylučuje v moči, hlavne vo forme metabolitov. Hlavná časť dávky sa vylučuje v stolici vo forme metabolitov a ako nezmenené liečivo.

Pediatrická populácia

Používanie lieku Salflumix Easyhaler u detí mladších ako 12 rokov sa neodporúča. Bezpečnosť a účinnosť lieku Salflumix Easyhaler v tejto populácii nebola stanovená.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Jedinými bezpečnostnými rizikami v prípade používania u ľudí, ktoré boli odvodené zo štúdií na zvieratách, ktorým sa podával salmeterol a flutikazónpropionát, boli účinky spojené s nadmerným farmakologickým pôsobením.

V reprodukčných štúdiách na zvieratách sa preukázalo, že glukokortikoidy spôsobujú malformácie (rázštep podnebia, malformácie skeletu). Výsledky týchto experimentov na zvieratách však podľa všetkého nie sú relevantné pre ľudí, ktorí sú liečení odporúčanými dávkami. Štúdie so salmeterolom na zvieratách preukázali embryofetálnu toxicitu len pri vysokých úrovniach expozície. Pri súbežnom podávaní sa u potkanov v dávkach spojených so známymi odchýlkami vyvolanými glukokortikoidmi zistil zvýšený výskyt transpozície umbilikálnej artérie a neúplná osifikácia okcipitálnej kosti. Salmeteroliumxinafoát ani flutikazónpropionát nepreukázali žiadny genotoxický potenciál.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Monohydrát laktózy (ktorý obsahuje mliečne bielkoviny)

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

V balení na predaj: 2 roky.

Po prvom otvorení fóliového vaku: 1 mesiac [pre sily 50/250], 2 mesiace [pre sily 50/500].

Uchovávajú sa pri teplote do 25 °C. Chránite pred vlhkosťou.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Tento liek si nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

Podmienky na uchovávanie po prvom otvorení lieku, pozri časť 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Práškový viacdávkový inhalátor pozostáva zo siedmich plastových častí a pružiny z nehrdzavejúcej ocele. Plastové materiály inhalátora sú: polybutyléntereftalát, polyetylén s nízkou hustotou, polykarbonát, styren-butadién, polypropylén. Inhalátor je zapečatený vo fóliovom vaku s ochranným krytom (polypropylén a termoplastický elastomér) alebo bez neho v kartónovej škatuli.

Balenia:

1, 2, alebo 3 inhalátory s obsahom 60 dávok s ochranným krytom alebo bez ochranného krytu.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Žiadne zvláštne požiadavky.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Orion Corporation

Orionintie 1

FI-02200 Espoo

Fínsko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

Salflumix Easyhaler 50 mikrogramov/250 mikrogramov/dávka: 14/0155/18-S

Salflumix Easyhaler 50 mikrogramov/500 mikrogramov/dávka: 14/0156/18-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 14.mája 2018

Dátum posledného predĺženia registrácie: 19.apríla 2023

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

August 2025