

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Airflusan Sprayhaler 25 mikrogramů/125 mikrogramů/dávka suspenze k inhalaci v tlakovém obalu

Airflusan Sprayhaler 25 mikrogramů/250 mikrogramů/dávka suspenze k inhalaci v tlakovém obalu

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Airflusan Sprayhaler 25 mikrogramů/125 mikrogramů/dávka suspenze k inhalaci v tlakovém obalu

Jedna odměřená dávka (z ventilu) obsahuje 25 mikrogramů salmeterolu (jako salmeterol-xinafoát) a 125 mikrogramů flutikason-propionátu. To odpovídá podané dávce (z aktuátoru) 21 mikrogramů salmeterolu a 110 mikrogramů flutikason-propionátu.

Airflusan Sprayhaler 25 mikrogramů/250 mikrogramů/dávka suspenze k inhalaci v tlakovém obalu

Jedna odměřená dávka (z ventilu) obsahuje 25 mikrogramů salmeterolu (jako salmeterol-xinafoát) a 250 mikrogramů flutikason-propionátu. To odpovídá podané dávce (z aktuátoru) 21 mikrogramů salmeterolu a 220 mikrogramů flutikason-propionátu.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Suspenze k inhalaci v tlakovém obalu.

Nádobka obsahuje bílou homogenní suspenzi.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Přípravek Airflusan Sprayhaler je indikován k pravidelné léčbě bronchiálního astmatu tam, kde je vhodné podávání kombinovaného přípravku (dlouhodobě působícího agonisty β_2 -adrenoreceptorů a inhalačního kortikosteroidu):

- pacienti s nedostatečnou kontrolou astmatu v průběhu léčby inhalačními kortikosteroidy a „dle potřeby“ inhalačně podávaným krátkodobě působícím agonistou β_2 adrenoreceptorů.

nebo

- pacienti s adekvátní kontrolou astmatu při podávání inhalačních kortikosteroidů a dlouhodobě působících agonistů β_2 adrenoreceptorů.

Přípravek Airflusan Sprayhaler se nedoporučuje používat u dětí.

4.2 Dávkování a způsob podání

Způsob podání: inhalační podání.

Pacienti mají být poučeni, že k dosažení optimálního léčebného přínosu je nutné, aby přípravek Airflusan Sprayhaler užívali každodenně, i když jsou asymptomatictí.

Pacienti mají být pravidelně kontrolováni lékařem, aby se aplikovaná síla přípravku Airflusan Sprayhaler udržovala na optimální úrovni a měnila se jen na doporučení lékaře.

Dávku je třeba titrovat tak, aby byla aplikována nejnižší dávka, při které je dosažena účinná kontrola příznaků. Pokud k udržení příznaků pod kontrolou stačí nejnižší síla přípravku Airflusan Sprayhaler (25 mikrogramů/125 mikrogramů) podávaná dvakrát denně, mělo by se v dalším kroku přistoupit k výměně za jiný inhalační přípravek se salmeterolem a flutikasonem, který je dostupný v nižší síle (25/50 mikrogramů).

Pokud k udržení příznaků pod kontrolou stačí nejnižší síla tohoto alternativního kombinovaného přípravku podávaná dvakrát denně, mělo by se v dalším kroku přistoupit k vyzkoušení samotného inhalačního kortikosteroidu.

Alternativně, doporučuje-li to ošetřující lékař, pacientům potřebujícím dlouhodobě působící agonisty β_2 adrenoreceptorů může být přípravek Airflusan Sprayhaler titrován na dávku podávanou jednou denně, která by odpovídajícím způsobem nemoc kontrolovala. V případě dávkování jednou denně u pacientů s anamnézou nočních příznaků má být dávka podána večer a u pacientů s anamnézou příznaků vyskytujících se během dne má dávka být podána ráno.

Pacienti mají dostávat přípravek Airflusan Sprayhaler v síle odpovídající obsahem flutikason-propionátu závažnosti jejich onemocnění. Pokud by pacient potřeboval dávky mimo doporučený dávkovací režim, mají být předepsány náležité dávky β_2 agonisty a/nebo kortikosteroidu.

Dávkování:

Dospělí:

- Dvě inhalace 25 mikrogramů salmeterolu a 125 mikrogramů flutikason-propionátu dvakrát denně
nebo
- Dvě inhalace 25 mikrogramů salmeterolu a 250 mikrogramů flutikason-propionátu dvakrát denně.

Krátkodobé pokusné podání kombinace salmeterol/flutikason může být považováno za úvodní udržovací léčbu u dospělých se středně těžkou formou perzistujícího bronchiálního astmatu (definováno jako pacienti s denními příznaky, denní potřebou podání úlevového přípravku a středně závažným až závažným omezením průchodnosti dýchacích cest), u kterých je rychlá léčba astmatu nutná. V těchto případech jsou doporučenou úvodní dávkou dvě inhalace 25 mikrogramů salmeterolu a 50 mikrogramů flutikason-propionátu dvakrát denně. Jakmile je dosaženo toho, že jsou příznaky astmatu pod kontrolou, léčba má být přezkoumána a je třeba zvážit, zda by léčba neměla být následně omezena na inhalaci samotného kortikosteroidu. Je důležité, aby tyto pacienti byli pravidelně sledováni.

V případech, kdy chybí jedno nebo dvě kritéria závažnosti, nebyl ve srovnání s používáním samotného inhalačního flutikason-propionátu v úvodní léčbě pozorován jednoznačný přínos. Obecně platí, že inhalační kortikoidy nadále představují léky první volby pro většinu pacientů. Airflusan Sprayhaler není určen k úvodní léčbě mírné formy bronchiálního astmatu. Doporučuje se, aby byla u pacientů s těžkou formou bronchiálního astmatu stanovena správná dávka inhalačního kortikoidu před použitím jakékoliv fixní kombinované léčby.

Mohou být použity (v závislosti na národních doporučeních) spacers jako je například Volumatic nebo AeroChamber Plus. Farmakokinetické údaje jednotlivé dávky prokázaly, že systémová expozice salmeterolu a flutikason-propionátu se může při používání různých spacerů měnit (viz bod 4.4).

Pacienti mají být poučeni o správném použití a péči o jejich inhalátor a spacer a jejich technika by měla být kontrolována, aby bylo zajištěno dodání optimální inhalační dávky do plic. **Pacienti mají nadále používat stejnou značku spaceru, protože přecházení mezi různými typy spacerů může vést ke změnám dávky dodané do plic (viz bod 4.4).**

Po zavedení nebo změně spaceru musí následovat opakovaná titrace na nejnižší účinnou dávku (viz bod 5.2).

Pediatrická populace:

Airflusan Sprayhaler se nemá používat u dětí.

Zvláštní skupiny pacientů:

U starších pacientů a u pacientů s poruchou funkce ledvin není třeba dávku upravovat. Údaje o aplikaci přípravku Airflusan Sprayhaler pacientům s poruchou funkce jater nejsou k dispozici.

Návod k použití

Pacienti mají být poučeni o správném používání jejich inhalátoru (viz příbalová informace).

Během inhalace má pacient sedět nebo stát. Inhalátor je určen pro použití ve svislé poloze.

Testování inhalátoru:

Před prvním použitím má pacient odstranit kryt náustku jemným stlačením po jeho stranách, inhalátor dobře protřepat, držet ho mezi prsty a palcem, přičemž palec je na spodní straně pod náustkem, a vystříknout čtyři dávky do vzduchu, aby se ujistil, že inhalátor funguje. Inhalátor je třeba protřepat bezprostředně před každým vdechem. Jestliže nebyl inhalátor používán týden nebo více, sejme se kryt náustku, pacient má inhalátor dobře protřepat a vystříknout dvě dávky do vzduchu.

Použití inhalátoru:

1. Pacienti mají odstranit kryt náustku jemným stlačením po jeho stranách.
2. Pacienti mají zkontrolovat přítomnost volných částic uvnitř a vně inhalátoru, a to včetně náustku.
3. Pacienti mají inhalátor dobře protřepat a znovu se ujistit, že nedošlo k uvolnění žádných částí, a že je obsah inhalátoru rovnoměrně promíchán.
4. Pacienti mají držet inhalátor ve svislé poloze mezi prsty a palcem, s palcem na spodní straně, pod náustkem.
5. Pacienti mají pohodlně vydechnout a poté vložit náustek do úst mezi zuby a sevřít ho okolo svými rty. Pacienti mají být poučeni, že nesmí náustek skousnout.
6. Pacienti se začnou pomalu a plynule nadechovat ústy a těsně poté, co začnou s nádechem, stlačí horní část inhalátoru směrem dolů, aby se uvolnila odměřená dávka přípravku Airflusan Sprayhaler, a přitom ji plynule vdechují co nehlouběji do plic.
7. Zatímco pacienti zadržují dech, vyjmou inhalátor z úst a sejmou prst z horní části inhalátoru. Pacienti mají zadržet dech na tak dlouho, jak je to možné.
8. Pokud chtějí pacienti aplikovat druhou dávku, mají držet inhalátor ve svislé poloze a vyčkat asi půl minuty, než začnou opakovat postup podle bodů 3 až 7.
9. Pacienti mají ihned po podání dávky nasadit kryt náustku zpět do správné polohy, a to silným zatlačením, dokud ve správné pozici kryt zacvakne. Nasazení nevyžaduje užití nadměrné síly.

DŮLEŽITÉ

Pacienti nemají mezi body 5, 6 a 7 spěchat. Je důležité, aby pacienti těsně před použitím jejich inhalátoru začali dýchat co nejpomaleji. Při několika prvních aplikacích mají pacienti provést nácvik před zrcadlem. Pozorují-li pacienti "mlhu" vycházející z horní části jejich inhalátoru nebo kolem jejich úst, mají začít znovu od bodu 3.

K minimalizaci rizika vzniku ezofaryngeální kandidózy a chrapotu si pacienti mají po inhalaci vypláchnout ústa vodou, a pak ji vyplivnout a/nebo si zuby vyčistit kartáčkem.

Pokud indikátor dávek ukazuje číslo "40" a barva na indikátoru dávky se změní ze zelené na červenou, mají pacienti zvažovat výměnu inhalátoru. Pacient má přestat používat inhalátor, pokud indikátor ukazuje "0", protože zbylá dávka vycházející z přístroje nemusí být dostatečná pro aplikaci plné dávky.

Pacienti se nikdy nemají pokoušet změnit čísla na indikátoru nebo odpojovat indikátor od aplikátoru. Indikátor není možné resetovat a je trvale připojen k aplikátoru.

Čištění (popis je rovněž obsažen v příbalové informaci):

Inhalátor se má čistit alespoň jednou týdně.

1. Odstraní se kryt náustku.
2. Nádobka se nevyjímá z plastového pouzdra.
3. Vnitřní i vnější část náustku a plastové pouzdro se otře suchým hadříkem nebo kapesníkem.
4. Kryt náustku se nasadí zpět do původní pozice. Nevyžaduje to použití nadměrné síly, náustek ve správné pozici zaklapne.

KOVOVOU NÁDOBKU NEDÁVEJTE DO VODY.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Airflusan Sprayhaler není určen k léčbě akutních symptomů astmatu; ty vyžadují použití inhalačního bronchodilatancia s rychlým a krátkodobým účinkem. Pacientům je třeba doporučit, aby tento úlevový inhalátor měli stále při sobě.

Podávání přípravku Airflusan Sprayhaler se nemá zahajovat během exacerbací, ani při výrazně nebo rychle se zhoršujícím astmatu.

V průběhu léčby přípravkem Airflusan Sprayhaler může dojít k výskytu závažných nežádoucích příhod nebo exacerbací souvisejících s astmatem. Pacienti mají být požádáni, aby pokračovali v léčbě, ale vyhledali radu lékaře, pokud příznaky astmatu nejsou pod kontrolou nebo se zhorší po zahájení léčby přípravkem Airflusan Sprayhaler.

Rostoucí potřeba aplikace úlevové léčby nutné k úpravě vzniklých příznaků (krátkodobě působících bronchodilatačních léčiv), nebo snížené odpovědi na úlevovou léčbu svědčí o zhoršení kontroly onemocnění a pacienti mají být zkontrolováni lékařem.

Náhlé a progresivní zhoršení kontroly astmatu může ohrožovat život, a pacient má proto neodkladně

absolvovat lékařské vyšetření. Je třeba zvážit zintenzivnění léčby kortikosteroidy.

Postupné snižování dávky Airflusan Sprayhaler může být zváženo, jakmile jsou astmatické příznaky pod kontrolou. Je důležité, aby tito pacienti byli pravidelně sledováni po dobu snižování dávek. Má být použita nejnižší účinná dávka přípravku Airflusan Sprayhaler (viz bod 4.2).

Vzhledem k riziku exacerbace příznaků se léčba přípravkem Airflusan Sprayhaler u pacientů s bronchiálním astmatem nemá náhle přerušit. Titrace k nižším dávkám se má provádět pod dohledem lékaře.

Airflusan Sprayhaler, podobně jako ostatní inhalační přípravky obsahující kortikosteroidy, se má podávat se zvýšenou opatrností pacientům s aktivní nebo klidovou formou plicní tuberkulózy a plísňovou, virovou nebo jinou infekcí dýchacích cest. Je-li indikováno, je nutno ihned zahájit odpovídající léčbu.

Vzácně může Airflusan Sprayhaler ve vysokých terapeutických dávkách vyvolat srdeční arytmie, jako např. supraventrikulární tachykardie, extrasystolie a fibrilace síní a mírné přechodné snížení draslíku v séru. Proto má být Airflusan Sprayhaler podáván s opatrností pacientům se závažnými kardiovaskulárními poruchami nebo abnormalitami srdečního rytmu a pacientům s diabetes mellitus, tyreotoxikózou, nekorigovanou hypokalemií nebo pacientům s predispozicí k nízké hladině plazmatického draslíku.

Velmi vzácně bylo hlášené zvýšení krevní hladiny glukosy (viz bod 4.8) a tuto skutečnost musí vzít v potaz lékař předepisující tento lék pacientům s anamnézou diabetes mellitus.

Stejně jako při podávání jiných inhalačních přípravků může po inhalaci přípravku Airflusan Sprayhaler dojít k paradoxnímu bronchospazmu s bezprostředním zhoršením pískotů (hvízdavého dýchání) a k dušnosti po inhalaci. Paradoxní bronchospasmus reaguje na bronchodilatancia s rychlým nástupem účinku a má být léčen okamžitě. V takovém případě je nutné aplikaci přípravku Airflusan Sprayhaler okamžitě ukončit, znovu zhodnotit stav pacienta a podle potřeby zahájit jinou terapii.

V důsledku léčby β_2 agonisty byly pozorovány farmakologické nežádoucí účinky, jako jsou třes, palpitace a bolesti hlavy, avšak s tendencí k odeznívání a slábnutí při pravidelné terapii.

Při podávání jakéhokoli inhalačního kortikosteroidu se mohou vyskytnout systémové účinky, zejména při vysokých dávkách podávaných dlouhodobě. Tyto účinky jsou mnohem méně pravděpodobné než u podávání perorálních kortikosteroidů. K možným systémovým účinkům patří Cushingův syndrom, cushingoidní rysy, suprese funkce nadledvin, pokles minerální kostní hustoty, šedý zákal, zelený zákal a velmi vzácně řada psychologických a behaviorálních poruch zahrnujících psychomotorickou hyperaktivitu, poruchy spánku, úzkost, deprese nebo agresivitu zvláště u dětí, (viz bod „Pediatrická populace“ níže, informace o systémovém účinku inhalačních kortikosteroidů u dětí a dospívajících). **Proto je důležité, aby byli pacienti pravidelně sledováni a dávka inhalačního kortikosteroidu byla snížena na nejnižší dávku, při které je zachována účinná kontrola astmatu.**

Dlouhodobá léčba pacientů vysokými dávkami inhalačních kortikosteroidů může způsobit útlum adrenálních funkcí a akutní adrenální krizi. Velmi vzácně byl popsán výskyt adrenální suprese a akutní adrenální krize při podávání flutikason-propionátu v dávkách mezi 500 a 1000 mikrogramů. Situace, které mohou vést ke spuštění akutní adrenální krize zahrnují trauma, chirurgický zákrok, infekci nebo jakoukoliv náhlou redukci dávky. Tento stav se typicky projeví nespecifickými příznaky a mohou zahrnovat nechutenství, bolest břicha, váhový úbytek, únavu, bolest hlavy, nevolnost, zvracení, hypotenzi, poruchy vědomí, hypoglykemii a křeče. V obdobích stresové zátěže nebo elektivních chirurgických výkonů se má zvažovat doplňkové krytí systémovým kortikosteroidem.

Porucha zraku

U systémového i lokálního použití kortikosteroidů může být hlášena porucha zraku. Pokud se u pacienta objeví symptomy, jako je rozmazané vidění nebo jiné poruchy zraku, má být zváženo odeslání pacienta k očnímu lékaři za účelem vyšetření možných příčin, mezi které patří katarakta, glaukom nebo vzácná onemocnění, např. centrální serózní chorioretinopatie (CSCR), která byla hlášena po systémovém i lokálním použití kortikosteroidů.

Jelikož systémová absorpce salmeterolu a flutikason-propionátu se velkou měrou uskutečňuje přes plíce, použití spaceru s odměřovacím dávkovacím inhalátorem může zvýšit dostupnost přípravku v plicích. Je třeba připomenout, že by to mohlo vést ke zvýšení rizika systémových nežádoucích účinků. Farmakokinetické údaje jednotlivých dávek (spacery umyté v roztoku saponátu a ponechané odkapat dosucha před použitím) prokázaly, že systémová expozice salmeterolu a flutikason-propionátu se může až dvakrát zvýšit v případě použití Volumatic spaceru s přípravkem Airflusan Sprayhaler v porovnání se spacerem AeroChamber Plus (viz bod 5.2).

Přínosem terapie inhalačním flutikason-propionátem má být minimalizace potřeby perorálních kortikosteroidů, ovšem pacienti převádění z perorálních kortikosteroidů mohou být z hlediska narušené adrenální rezervy riziková značně dlouhou dobu. Proto tito pacienti mají být léčeni se zvláštní opatrností a pravidelně má být monitorována adrenokortikální funkce. Rizikovými mohou být také pacienti, kteří v minulosti absolvovali akutní terapii vysokými dávkami kortikosteroidů. Možnost této reziduální dysfunkce je nutné mít na paměti v každé akutní nebo elektivní situaci, která pravděpodobně je nebo bude situací stresovou a v těchto případech je třeba zvážit náležitou léčbu kortikosteroidy. Před elektivními výkony je možné konzultovat rozsah adrenální dysfunkce se specialistou.

Ritonavir může značně zvýšit koncentraci flutikason-propionátu v plazmě. Současnému podávání je proto třeba se vyhnout, pokud možný přínos pro pacienta nepřeváží riziko vzniku systémových nežádoucích účinků léčby kortikosteroidy. Při kombinaci flutikason-propionátu s jinými silnými inhibitory izoenzymu CYP3A, je také zvýšené riziko vzniku systémových nežádoucích účinků (viz bod 4.5).

V 3leté studii u pacientů s chronickou obstrukční plicní nemocí (CHOPN) používajících salmeterol a flutikason - propionát ve fixní kombinaci ve srovnání s placebem byl hlášen zvýšený výskyt infekcí dolních cest dýchacích (zvláště pneumonie a bronchitidy (viz bod 4.8)). V 3leté studii CHOPN byli starší pacienti, pacienti s nižším body mass indexem ($< 25 \text{ kg/m}^2$) a pacienti s velmi závažnou formou onemocnění ($\text{FEV}_1 < 30\%$ náležité hodnoty) nejvíce ohrožení rizikem vzniku pneumonie bez ohledu na léčbu. U pacientů s CHOPN mají lékaři zůstat ostražitými pro možnost vývoje pneumonie a dalších infekcí dolních cest dýchacích, jelikož klinické rysy těchto infekcí a exacerbací se často překrývají. Jestliže pacient se závažnou formou CHOPN prodělal pneumonií, léčba salmeterolem a flutikason-propionátem má být přehodnocena. U pacientů s CHOPN nebyla bezpečnost a účinnost přípravku Airflusan Sprayhaler hodnocena, proto tento přípravek není indikován k léčbě CHOPN.

Údaje z velké klinické studie (the Salmeterol Multi-Centre Asthma Research Trial, SMART) naznačily, že afro-američtí pacienti měli zvýšené riziko výskytu závažných respiračních nežádoucích příhod nebo úmrtí během užívání salmeterolu ve srovnání s placebem (viz bod 5.1). Není známo, zda k tomu došlo na základě farmakogenetiky, nebo jiných faktorů. Pacienti černošského afrického nebo afro-karibského původu proto mají pokračovat v léčbě, ale zároveň by měli vyhledat radu lékaře, pokud nejsou příznaky astmatu pod kontrolou nebo se zhorší v době užívání přípravku Airflusan Sprayhaler.

Současné užití systémově podávaného ketokonazolu významně zvyšuje systémovou expozici salmeterolu. To může vést ke zvýšení incidence systémových účinků (např. prodloužení QTc intervalu a palpitací). Pokud prospěch z léčby salmeterolem nepřeváží možné zvýšení rizika jeho systémových nežádoucích účinků, je třeba se společně léčit s ketokonazolem nebo s dalšími silnými inhibitory CYP3A4 vyvarovat (viz bod 4.5).

Pediatrická populace

Děti a dospívající < 16 let užívající vysoké dávky flutikason-propionátu (obvykle $\geq 1\,000$ mikrogramů/den) mohou být zvláště ohroženi systémovými účinky. Systémové účinky se mohou vyskytnout zvláště při užívání dlouhodobě vysokých dávek. Možné systémové účinky zahrnují Cushingův syndrom, Cushingoidní rysy, supresi adrenální funkce, akutní adrenální krizi a retardaci růstu u dětí a dospívajících a výjimečně výskyt psychických poruch nebo poruch chování, které zahrnují psychomotorickou hyperaktivitu, poruchy spánku, úzkost, deprese nebo agresivitu (zvláště u dětí). Je třeba doporučit dětské nebo dospívající pacienty pediatru specializujícímu se na léčbu respiračních onemocnění.

Doporučuje se, aby vzrůst dětí dlouhodobě léčených inhalačními kortikosteroidy byl pravidelně monitorován. **Dávka inhalačního kortikosteroidu by měla být snížena na nejnižší dávku, která ještě účinně udrží příznaky astmatu pod kontrolou.**

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

β adrenergní blokátory mohou oslabit nebo antagonizovat účinek salmeterolu. Nemají se podávat neselektivní ani selektivní β blokátory, nejsou-li pro jejich použití závažné důvody. Potenciálně závažná hypokalemie může být důsledkem léčby β_2 agonisty. Zvláštní opatrnost je zapotřebí u akutní závažné formy astmatu, jelikož účinek může být zesílen současnou léčbou deriváty xantinů, kortikosteroidy a diuretiky.

Souběžná aplikace jiných β -adrenergických léčiv může mít potenciálně aditivní efekt.

Flutikason-propionát

Za normálních okolností je po inhalačním podání dosaženo nízkých plazmatických koncentrací flutikason-propionátu, vzhledem k velmi silnému metabolismu látky během prvního přechodu játry (first pass metabolism) a vysoké systémové clearance zprostředkované cytochromem CYP3A ve střevě a játrech. Z toho důvodu jsou klinicky významné interakce s jinými léčivy zprostředkované flutikason-propionátem nepravděpodobné.

Ve studiích interakcí u zdravých jedinců užívajících intranasální flutikason-propionát s ritonavirem (velmi silný inhibitor cytochromu CYP3A) v dávce 100 mg dvakrát denně, došlo ke zvýšení plazmatické koncentrace flutikason-propionátu více než stonásobně, což vedlo ke značné redukci sérové koncentrace kortizolu. Informace o této interakci chybí pro inhalovaný flutikason-propionát, ale očekává se značné zvýšení plazmatických hladin flutikason-propionátu. Byly hlášeny případy vývoje Cushingova syndromu a adrenální suprese. Současnému podávání je třeba se vyhnout, pokud možný přínos pro pacienta nepřeváží riziko vzniku systémových nežádoucích účinků léčby kortikosteroidy.

V malé studii na zdravých dobrovolnících došlo při podání o něco slabšího inhibitoru cytochromu CYP3A ketokonazolu ke zvýšení expozice flutikason-propionátu po jednorázové inhalaci o 150 %. Toto vedlo k většímu snížení plazmatické hladiny kortizolu ve srovnání se samotným podáním flutikason-propionátu. U souběžné léčby jinými silnými inhibitory cytochromu CYP3A, jako např. itraconazolem a léčivými přípravky obsahujícími kobicistat, a středně silnými inhibitory inhibitorů CYP3A, jako např. erythromycinem, se rovněž očekává zvýšení systémové expozice flutikason-propionátu a rizika systémových nežádoucích účinků. Současnému podávání je proto třeba se vyhnout, pokud možný přínos pro pacienta nepřeváží riziko vzniku systémových nežádoucích účinků léčby kortikosteroidy. V takovém případě je třeba pacienty sledovat z hlediska systémových nežádoucích účinků kortikosteroidů.

Salmeterol

Silné inhibitory CYP3A4

Současné podávání ketokonazolu (400 mg perorálně 1x denně) a salmeterolu (50 mikrogramů inhalačně 2x denně) 15 zdravým subjektům po dobu 7 dnů vedlo k významnému zvýšení plazmatické expozice salmeterolu (1,4-násobku C_{max} a 15-násobku AUC). To může vést ke zvýšení incidence dalších systémových účinků léčby salmeterolem (např. prodloužení QTc intervalu a palpitací) v porovnání s léčbou salmeterolem nebo ketokonazolem samotným (viz bod 4.4).

Nebyly pozorovány žádné klinicky významné účinky na krevní tlak, srdeční frekvenci, hladinu krevní glukózy a draslíku v krvi. Současné podávání s ketokonazolem nevedlo ke zvýšení eliminačního poločasu salmeterolu ani zvýšení akumulace salmeterolu při opakovaném dávkování.

Pokud prospěch z léčby salmeterolem nepřeváží možné zvýšení rizika jeho systémových nežádoucích účinků, je třeba se současnému podávání s ketokonazolem vyvarovat. Je pravděpodobné, že riziko interakcí s dalšími silnými inhibitory CYP3A4 (např. intrakonazolem, telithromycinem, ritonavirem) bude podobné.

Středně silné inhibitory CYP3A4

Současné podávání erythromycinu (500 mg perorálně 3x denně) a salmeterolu (50 mikrogramů inhalačně 2x denně) 15 zdravým subjektům po dobu 6 dnů vedlo k malému, statisticky nevýznamnému zvýšení expozice salmeterolu (1,4-násobku C_{max} a 1,2-násobku AUC). Současné podávání s erythromycinem nebylo spojeno s žádnými závažnými nežádoucími účinky.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Rozsáhlé množství dat získaných u těhotných žen (více než 1000 těhotných) neukazují na malformační nebo fetoneonatální toxické poškození plodu související se salmeterolem a flutikason-propionátem. Studie na zvířatech ukázaly na reprodukční toxicitu po podání β_2 -agonisty adrenoreceptorů a glukokortikosteroidů (viz bod 5.3).

Podávání přípravku Airflusan Sprayhaler těhotným ženám se má zvažovat pouze tehdy, pokud očekávaný přínos pro matku je větší než možné riziko pro plod.

K terapii těhotných žen se má používat nejnižší účinná dávka flutikason-propionátu potřebná k udržení astmatu pod adekvátní kontrolou.

Kojení

Není známo, zda se salmeterol a flutikason-propionát/metabolity vylučují do lidského mateřského mléka.

Studie ukázaly, že salmeterol a flutikason-propionát a jejich metabolity se vylučují do mléka potkaních samic.

Riziko pro kojené novorozence/kojence se nedá vyloučit. Je třeba zvážit, zda ukončit kojení nebo ukončit léčbu přípravkem Airflusan Sprayhaler, s přihlédnutím k očekávanému přínosu léčby pro matku a přínosu kojení pro dítě.

Fertilita

Nejsou dostupná data pro lidi. Avšak, studie na zvířatech ukazují, že salmeterol nebo flutikason-propionát neovlivňují fertilitu.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Airflusan Sprayhaler nemá žádný nebo má zanedbatelný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

4.8 Nežádoucí účinky

Jelikož přípravek Airflusan Sprayhaler obsahuje salmeterol a flutikason-propionát, lze očekávat typ a závažnost nežádoucích reakcí na každou z těchto dvou léčivých látek. Při jejich současném podání

nepřibývají žádné další nežádoucí účinky.

Seznam nežádoucích účinků v tabulce

V následujícím textu jsou nežádoucí účinky, které byly spojeny se salmeterolem/flutikason-propionátem uvedené podle orgánových tříd a frekvence výskytu. Četnost je definována jako: velmi častá ($\geq 1/10$); častá ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); méně častá ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$); velmi vzácná ($< 1/10000$) a není známo (není možné odhadnout z dostupných dat).

Četnost nežádoucích účinků byla odvozena z dat získaných v klinických studiích. Incidence u placeba nebyla vzata v úvahu.

Třídy orgánových systémů	Nežádoucí účinky	Frekvence výskytu
Infekce a infestace	Kandidóza dutiny ústní a hrdla	časté
	Pneumonie	časté ^{1,3}
	Bronchitida	časté ^{1,3}
	Ezofageální kandidóza	vzácné
Poruchy imunitního systému	Reakce přecitlivělosti s následujícími projevy:	
	kožní reakce přecitlivělosti	méně časté
	angioedém (hlavně faciální a orofaryngeální otok)	vzácné
	respirační příznaky (dušnost)	méně časté
	respirační příznaky (bronchospasmus)	vzácné
Endokrinní poruchy	anafylaktické reakce včetně anafylaktického šoku	vzácné
	Cushingův syndrom, cushingoidní rysy, suprese adrenální funkce, retardace růstu u dětí a mladistvých, pokles minerální kostní denzity	vzácné ⁴
Poruchy metabolismu a výživy	Hypokalemie	časté ³
	Hyperglykemie	méně časté ⁴
Psychiatrické poruchy	Úzkost	méně časté
	Porucha spánku	méně časté
	Změny chování, včetně psychomotorické hyperaktivity a podrážděnosti (převážně u dětí)	vzácné
	Deprese, agresivita (převážně u dětí)	není známo

Poruchy nervového systému	Bolest hlavy	velmi časté ¹
	Třes	méně časté
Poruchy oka	Katarakta	méně časté
	Glaukom	vzácné ⁴
	Rozmazané vidění	není známo ⁴
Srdeční poruchy	Palpitace	méně časté
	Tachykardie	méně časté
	Srdeční arytmie (včetně supraventrikulární tachykardie a extrasystol)	vzácné
	Fibrilace síní	méně časté
	Angina pectoris	méně časté
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	Zánět nosohltanu	velmi časté ^{2,3}
	Podráždění hrdla	časté
	Chrapot/dysfonie	časté
	Zánět vedlejších nosních dutin	časté ^{1,3}
	Paradoxní bronchospasmus	vzácné ⁴
Poruchy kůže a podkožní tkáně	Pohmožděnin	časté ^{1,3}
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně	Svalové křeče	časté
	Traumatické zlomeniny	časté ^{1,3}
	Bolesti kloubů	časté
	Svalové bolesti	časté

1. Často se vyskytovala s placebem

2. Velmi často se vyskytovala s placebem

3. Hlášeno po 3 roky ve studii s CHOPN

4. Viz bod 4.4

Popis vybraných nežádoucích účinků

Byly hlášeny farmakologické nežádoucí účinky β_2 -agonistů, jako je tremor, palpitace a bolest hlavy, avšak s tendencí k odeznívání a slábnutí při pravidelné terapii.

Stejně jako při podávání jiných inhalačních přípravků se může bezprostředně po inhalaci dávky vyskytnout paradoxní bronchospasmus se zhoršením hvízdavého dýchání (pískoty) a dušností. Paradoxní bronchospasmus reaguje na podání rychle působícího inhalačního bronchodilatancia, které musí být ihned podáno. Dále je nutné okamžitě ukončit léčbu přípravkem Airflusan Sprayhaler, znovu

zhodnotit stav pacienta a v případě potřeby zavést alternativní terapii.

Vzhledem k obsahu flutikason-propionátu se u některých pacientů může vyskytnout chrapot a kandidóza (moučnivka) dutiny ústní a hrdla a vzácně jícnu. Chrapot a výskyt kandidózy lze zmírnit výplachem dutiny ústní vodou a/nebo vyčištěním zubů po použití přípravku. Symptomatickou kandidózu dutiny ústní a hrdla lze léčit topickou antifungicidní farmakoterapií při pokračující léčbě salmeterolem/flutikasonem.

Pediatrická populace

Možné systémové účinky zahrnují Cushingův syndrom, cushingoidní rysy, supresi adrenální funkce a retardace růstu u dětí a mladistvých (viz bod 4.4). Děti mohou mít rovněž zkušenost s výskytem úzkostí, poruchou spánku a změnou chování, včetně zvýšené aktivity a podrážděnosti.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv, Šrobárova 48, 100 41 Praha 10, webové stránky:

www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek.

4.9 Předávkování

Údaje z klinických studií o předávkování přípravku Airflusan Sprayhaler nejsou k dispozici. Dále jsou uvedeny údaje o předávkování obou léčivých látek:

Objektivními a subjektivními příznaky předávkování salmeterolu jsou závrať, zvýšení systolického krevního tlaku, tremor, bolest hlavy a tachykardie. Jestliže terapie přípravkem Airflusan Sprayhaler byla zastavena z důvodu předávkování jeho beta-agonistické složky, je třeba uvážit poskytnutí vhodné náhradní kortikosteroidní terapie. Může se vyskytnout i hypokalemie, a proto se má monitorovat hladina draslíku v krvi. Substituce draslíku se má zvážit.

Akutní: inhalace vyšších než doporučených dávek flutikason-propionátu může vést k přechodnému útlumu funkce nadledvin. Urgentní zásah není nutný, protože jak bylo prokázáno stanovením plazmatického kortizolu, funkce nadledvin se zotaví během několika dnů.

Chronické předávkování inhalačním flutikason-propionátem: adrenální rezerva má být monitorována a může být nezbytná léčba systémovými kortikosteroidy. Po stabilizaci stavu, má léčba pokračovat inhalačním kortikosteroidem v doporučené dávce, viz bod 4.4: riziko adrenální suprese.

V případech akutního a chronického předávkování flutikason-propionátu má terapie přípravkem Airflusan Sprayhaler pokračovat v dávkách vhodných k udržení příznaků astmatu pod kontrolou.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: sympatomimetika v kombinaci s kortikosteroidy nebo jinými léky, s výjimkou anticholinergik.

ATC kód: R03AK06

Mechanismus účinku a farmakodynamické vlastnosti:

Přípravek Airflusan Sprayhaler obsahuje salmeterol a flutikason-propionát, jež mají rozdílné mechanismy účinku.

Příslušné mechanismy účinku obou přípravku jsou následující:

Salmeterol:

Salmeterol je selektivní dlouhodobě (12 hodin) působící β_2 -agonista adrenoreceptorů s dlouhým postranním řetězcem, který se váže na zevní místo receptoru.

Salmeterol navozuje dlouhodobější bronchodilataci (trvající nejméně 12 hodin) než doporučené dávky konvenčních krátkodobě účinných β_2 -agonistů.

Flutikason-propionát:

Flutikason-propionát podávaný inhalačně v doporučených dávkách má glukokortikoidní protizánětlivý účinek uvnitř plic, který vede k redukci příznaků a exacerbací astmatu, s méně nežádoucími účinky, než které jsou pozorované při systémovém podávání kortikosteroidů.

Klinická účinnost a bezpečnost:

Klinické studie u pacientů s bronchiálním astmatem

Dvanáctiměsíční studie (Gaining Optimal Asthma Control - GOAL) na 3416 dospělých a dospívajících pacientech s persistentním astmatem srovnávala účinnost a bezpečnost kombinace salmeterol/flutikason-propionát (FP) oproti samostatnému inhalačnímu kortikosteroidu (FP), aby se zjistilo, zda jsou cíle léčby astmatu dosažitelné. Léčba byla stupňována každých 12 týdnů, dokud nebyla dosažena ** „*totální kontrola*“ nebo nebyla dosažena nejvyšší dávka zkoumaného přípravku. Ve studiích GOAL bylo prokázáno, že více pacientů léčených kombinací salmeterol/FP dosáhlo kontroly astmatu než pacientů léčených samotným inhalačním kortikosteroidem (IKS), a této kontroly bylo dosaženo při nižší dávce IKS.

Mnohem rychleji bylo dosaženo úrovně „*dobré kontroly*“ astmatu s kombinací salmeterol/FP, než se samotným inhalačním kortikosteroidem. Doba trvání léčby k dosažení prvního individuálního týdne „*dobré kontroly*“ astmatu u 50 % léčených byla u kombinace salmeterol/FP 16 dnů ve srovnání s 37 dny u skupiny léčené samotným IKS. Ve skupině jedinců s astmatem, kteří ještě nebyli léčeni steroidy, byla doba trvání léčby nutná k dosažení prvního individuálního týdne „*dobré kontroly*“ astmatu 16 dní u pacientů s kombinací salmeterol/FP a 23 dní u pacientů léčených samotným IKS.

Závěry studie ukázaly:

Procentuální dosažení * „dobré kontroly (DK)“ a ** „totální kontroly (TK)“ u astmatických pacientů po dobu 12 měsíců				
Léčba před zahájením studie	Salmeterol/FP		FP	
	DK	TK	DK	TK
Bez IKS (samostatné SABA)	78 %	50 %	70 %	40 %
Nízké dávky IKS ($\leq 500 \mu\text{g}$ BDP nebo ekvivalent/den)	75 %	44 %	60 %	28 %
Průměrná dávka IKS (> 500 – $1000 \mu\text{g}$ BDP nebo ekvivalent/den)	62 %	29 %	47 %	16 %
Shrnutí výsledků ze 3 léčebných úrovní	71 %	41 %	59 %	28 %

* Dobře kontrolované astma: méně než nebo rovnající se 2 dnům se skóre příznaku větším než 1 (skóre příznaku 1 je definováno jako „příznaky po jednu krátkou dobu v průběhu dne“), SABA použity u méně než nebo rovno 2 dnům a v méně než nebo rovno 4 případech na týden,

náležité hodnoty ranní maximální výdechové rychlosti větší nebo rovnající se 80%, bez nočního probouzení, bez exacerbací a bez nežádoucích účinků vedoucích ke změně léčby.

**** Totální kontrola astmatu:** bez příznaků, bez krátkodobě působících beta-2-agonistů (SABA), více než nebo odpovídající 80 % náležité hodnoty ranní maximální výdechové rychlosti, bez nočního probouzení, bez exacerbací a bez nežádoucích účinků vedoucích ke změně léčby.

Výsledky této studie ukazují, že kombinace salmeterol/flutikason 50/100 mikrogramů podávaná dvakrát denně může být zvažována v úvodní udržovací léčbě u pacientů se středně těžkou, perzistující formou astmatu, u kterých je rychlá kontrola astmatu považována za nezbytnou (viz bod 4.2).

Ve dvojité zaslepené, randomizované, souběžné skupině klinické studie na 318 dospělých pacientech ≥ 18 let s perzistujícím astmatem byla hodnocena bezpečnost a tolerance kombinace salmeterol/FP podávané ve dvou inhalacích dvakrát denně po dobu dvou týdnů. Studie prokázala, že zdvojnásobení inhalací každé síly salmeterolu/FP až po dobu 14 dní mírně zvyšuje výskyt nežádoucích příhod způsobených β -agonisty (třes; 1 pacient [1%] versus 0, palpitace; 6 [3%] versus 1 [$<1\%$], svalové křeče; 6[3%] versus 1 [$<1\%$]) a vyvolává podobný výskyt nežádoucích příhod spojených s podáváním inhalačních kortikosteroidů (např. moučnivka dutiny ústní; 6 [6%] versus 16 [8%], chrapot; 2 [2%] versus 4 [2%]) ve srovnání s jednou inhalací dvakrát denně. S mírným zvýšením výskytu nežádoucích příhod způsobených β -agonisty má lékař počítat v případě, že zvažuje zdvojnásobení dávky přípravku Airflusan Sprayhaler u dospělých pacientů vyžadujících přídatnou krátkodobou (až 14 dnů trvající) léčbu inhalačními kortikosteroidy.

Astma

Salmeterol v multicentrické studii léčby astmatu (SMART)

Multicentrická studie léčby astmatu salmeterolem (SMART) byla studie prováděná v USA trvající 28 týdnů, která hodnotila bezpečnost salmeterolu, ve srovnání s placebem, přidaného k obvyklé terapii u dospělých a dospívajících jedinců. Ačkoli nebyly zjištěny žádné významné rozdíly v primárním ukazateli kombinovaného počtu úmrtí souvisejícího s respiračním onemocněním a život ohrožujících stavů souvisejících s respiračním onemocněním, studie ukázala významný nárůst úmrtí souvisejících s astmatem u pacientů užívajících salmeterol (13 úmrtí z 13 176 pacientů léčených salmeterolem proti 3 úmrtí z 13 179 pacientů léčených placebem). Studie nebyla navržena k posouzení dopadu souběžného užívání inhalačních kortikosteroidů a pouze 47 % jedinců hlásilo užívání IKS na počátku léčby.

Bezpečnost a účinnost podání salmeterol-FP ve srovnání se samotným FP v léčbě astmatu

Dvě multicentrické 26týdenní studie byly prováděny za účelem porovnání bezpečnosti a účinnosti salmeterol-FP se samotným FP, jedna studie u dospělých a dospívajících jedinců (studie AUSTRI), a druhá u dětských pacientů ve věku 4 – 11 let (studie VESTRI). V obou studiích měli zahrnutí pacienti středně těžké až těžké persistující astma s anamnézou hospitalizací souvisejících s astmatem nebo exacerbací astmatu v předchozím roce. Primárním cílem každé studie bylo zjistit, zda přidání LABA k IKS terapii (salmeterol-FP) bylo non-inferiorní proti samotnému IKS (FP), pokud jde o riziko závažných příhod souvisejících s astmatem (hospitalizace související s astmatem, endotracheální intubace a smrt). Sekundárním cílem s ohledem na účinnost bylo v těchto studiích zhodnotit, zda IKS/LABA (salmeterol-FP) je superiorní než samotná léčba IKS (FP), pokud jde o těžké exacerbace astmatu (definované jako zhoršení astmatu vyžadující použití systémových kortikosteroidů po dobu minimálně 3 dnů nebo hospitalizace nebo návštěva pohotovosti pacienty kvůli astmatu, které vyžaduje systémové kortikosteroidy).

Bylo randomizováno a léčeno celkem 11 679 jedinců ve studii AUSTRI a 6 208 jedinců ve studii VESTRI. Z hlediska primárního bezpečnostního ukazatele bylo dosaženo non-inferiority v obou studiích (viz tabulka níže).

Závažné příhody související s astmatem ve 26týdenních studiích AUSTRI a VESTRI

	AUSTRI		VESTRI	
	Salmeterol-FP (n = 5 834)	Samostatný FP (n = 5 845)	Salmeterol-FP (n = 3 107)	Samostatný FP (n = 3 101)
Kompozitní ukazatel (hospitalizace související s astmatem, endotracheální intubace nebo smrt)	34 (0,6%)	33 (0,6%)	27 (0,9%)	21 (0,7%)
Poměr rizik salmeterol- FP/FP (95% CI)	1 029 (0,638 – 1,662) ^a		1 285 (0,726 – 2,272) ^b	
Smrt	0	0	0	0
Hospitalizace související s astmatem	34	33	27	21
Endotracheální intubace	0	2	0	0

^a Pokud výsledný horní odhad 95% intervalu spolehlivosti byl pro poměrné riziko méně než 2,0, byla prokázána non-inferiorita.

^b Pokud výsledný horní odhad 95% intervalu spolehlivosti byl pro poměrné riziko méně než 2,675, byla prokázána non-inferiorita.

U sekundárního cíle účinnosti bylo zkrácení času do první exacerbyce astmatu u salmeterol-FP oproti FP patrné v obou studiích, avšak pouze studie AUSTRI byla statisticky významnou:

	AUSTRI		VESTRI	
	Salmeterol-FP (n = 5 834)	Samostatný FP (n = 5 845)	Salmeterol-FP (n = 3 107)	Samostatný FP (n = 3 101)
Počet jedinců s exacerbací astmatu	480 (8%)	597 (10%)	265 (9%)	309 (10%)
Poměr rizik salmeterol- FP/FP (95% CI)	0,787 (0,698; 0,888)		0,859 (0,729; 1,012)	

Pediatrická populace

V klinické studii SAM101667 u 158 dětí ve věku 6 až 16 let se symptomatickým astmatem je prokázána stejná účinnost kombinace salmeterol / flutikason-propionátu v porovnání s dvojnásobnou dávkou flutikason-propionátu týkající se kontroly příznaků a plicních funkcí. Tato studie nebyla navržena ke sledování účinků na exacerbace.

Ve více než 12týdenní randomizované klinické studii u dětí ve věku 4 až 11 let [n = 428] byl salmeterol/flutikason-propionát (podán v jedné inhalaci 50/100 mikrogramů dvakrát denně) srovnáván se salmeterol/flutikason-propionátem ve formě MDI ((Metered Dose Inhaler), podán ve dvou inhalacích 25/50 mikrogramů dvakrát denně). Průměrná upravená změna od původní ranní průměrné maximální výdechové rychlosti v období od 1 do 12 týdnů byla ve skupině se salmeterol/flutikason-propionát (podán v jedné inhalaci 50/100 mikrogramů dvakrát denně) 37,7 l/min a ve skupině s MDI 38,6 l/min. Zlepšení byla rovněž pozorována v obou terapeutických skupinách při záchranném použití a ve dnech a nocích bez příznaků.

Byla provedena multicentrická 8týdenní, dvojité zaslepená studie s cílem zhodnotit bezpečnost a účinnost inhalátoru s odměřenou dávkou salmeterol-FP (25/50 mikrogramů, 1 nebo 2 inhalace

dvakrát denně) oproti FP (50 mikrogramů, 1 nebo 2 inhalace dvakrát denně) u japonských pediatrických pacientů (ve věku 6 měsíců až 4 roky) s dětským bronchiálním astmatem. Bezpečnost dlouhodobé léčby u inhalátoru s odměřenou dávkou salmeterol-FP (25/50 mikrogramů, 1 nebo 2 inhalace dvakrát denně) byla hodnocena v 16týdenní, otevřené, následné léčebné fázi studie. Studii dokončilo devadesát jedna procent (136/150) randomizovaných pacientů léčených salmeterolem-FP a osmdesát osm procent (132/150) randomizovaných pacientů léčených samotným FP. Primární cílový ukazatel studie nebyl dosažen, tj. změna průměrných hodnot celkového skóre symptomů astmatu oproti výchozím hodnotám (zaslepená část studie). Nebyla prokázána statisticky významná superiorita salmeterolu-FP oproti samotnému FP (95% CI [-2,47; 0,54], $p = 0,206$). Nebyly zaznamenány žádné klinicky významné rozdíly v bezpečnostním profilu mezi salmeterol-FP a samotným FP (8týdenní dvojité zaslepená část); při podávání salmeterolu-FP během 16týdenní otevřené prodloužené fáze nebyly zjištěny žádné nové bezpečnostní signály. Nebylo zaznamenáno žádné úmrtí pacientů. Je obtížné provést spolehlivou diagnózu astmatu u dětí ve věku 4 roky a mladších, a tudíž obtížné získat přesvědčivé údaje. Salmeterol-FP není schválen u dětí mladších 4 let.

Medikace obsahující flutikason-propionát podávaná během těhotenství

Observační retrospektivní epidemiologická kohortová studie užívající elektronické zdravotní záznamy z Velké Británie byla provedena za účelem zhodnocení rizik MCM (riziko výskytu závažných vrozených malformací) po prvním trimestru u žen vystavených samotnému inhalačnímu FP a salmeterol-FP ve srovnání s IKS neobsahujícím FP. V této studii nebylo zahrnuto placebo pro srovnání.

Ve skupině s astmatem u 5 362 těhotných žen vystavených IKS v prvním trimestru bylo diagnostikováno 131 MCM; 1 612 (30 %) bylo vystaveno FP nebo salmeterol-FP, z nichž bylo u 42 diagnostikováno MCM. Upravený poměr šancí byl pro MCM diagnostikované do 1 roku 1,1 (95% CI: 0,5 – 2,3) u žen vystavených FP oproti ženám s mírným astmatem, které nebyly vystaveny IKS FP a 1,2 (95% CI: 0,7 – 2,0) u žen se středně až závažnou formou astmatu. Nebyl identifikován žádný rozdíl rizika výskytu MCM po prvním trimestru u žen vystavených samotnému FP proti salmeterol-FP. Absolutní rizika MCM napříč stupni závažnosti astmatu se pohybovala v rozmezí od 2,0 do 2,9 na 100 těhotenství vystavených FP, což je srovnatelné s výsledky studie s 15 840 těhotenství, která byla vystavena léčbě astmatu v rámci General Practice Research Database (2,8 MCM příhod na 100 těhotenství).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Po inhalačním podání salmeterolu v kombinaci s flutikason-propionátem byly farmakokinetické vlastnosti každé z těchto léčivých látek podobné farmakokinetickým vlastnostem pozorovaným po jejich samostatném podání. Pro účely farmakokinetiky tedy lze obě složky hodnotit odděleně.

Salmeterol

Salmeterol působí místně v plicích, a proto jeho léčebné účinky nelze posuzovat podle plazmatických hladin. O farmakokinetice salmeterolu jsou k dispozici jen omezené údaje, neboť jeho stanovení v plazmě je technicky obtížné, jelikož plazmatické koncentrace dosahované po inhalačním podání terapeutických dávek jsou velmi nízké (přibližně 200 pg/ml nebo méně).

Flutikason-propionát

Absolutní biologická dostupnost jedné dávky inhalačního flutikason-propionátu u zdravých jedinců kolísá v závislosti na typu použitého inhalačního prostředku zdravotnické techniky přibližně mezi 5 až 11 % nominální dávky. U pacientů s bronchiálním astmatem byl při inhalaci flutikason-propionátem sledován nižší stupeň systémové expozice.

Absorpce flutikason-propionátu do systémové cirkulace probíhá hlavně v plicích, a to zpočátku rychle a potom pomaleji. Zbytek inhalační dávky může být spolknut, avšak jeho příspěvek k systémové expozici je minimální, protože perorální biologická dostupnost je z důvodu nízké rozpustnosti ve vodě a presystémové metabolizace menší než 1 %. Systémová expozice se zvyšuje lineárně se stoupající

inhalační dávkou.

Dispozice flutikason-propionátu je charakterizována vysokou plazmatickou clearance (1150 ml/min), velkým distribučním objemem v ustáleném stavu (přibližně 300 l) a terminálním poločasem přibližně 8 hodin.

Vazba na plazmatické proteiny činí 91 %.

Flutikason-propionát je ze systémové cirkulace odstraňován velmi rychle. Hlavně cestou biotransformací na neúčinný metabolit kyselinu karboxylovou, a to prostřednictvím CYP3A4 (izoenzymu cytochromu P₄₅₀). Další neidentifikované metabolity byly rovněž nalezeny ve stolici.

Renální clearance flutikason-propionátu je zanedbatelná. Méně než 5 % dávky je vylučováno močí, hlavně jako metabolity. Hlavní část dávky je vylučována stolicí formou metabolitů a nezměněného léčiva.

K dispozici jsou pouze omezená data zkoumající navýšení dávky dodané do plic při použití přípravku Airflusan Sprayhaler se spaceru Volumatic nebo AeroChamber Plus. Avšak farmakokinetická studie jediné dávky, Studie PRC/CRD/13/11 (se spaceru umytými v roztoku saponátu a ponechanými odkapat dosucha) prokázala, že systémová expozice salmeterolu a flutikason-propionátu může být zvýšena až dvakrát při použití spaceru Volumatic s přípravkem Airflusan Sprayhaler v porovnání se spacerem AeroChamber Plus (viz bod 4.4).

Na základě dat napříč studiemi lze usuzovat, že systémová expozice může být navýšena asi 3krát se spacerem AeroChamber Plus nebo 4-7krát se spacerem Volumatic v porovnání s použitím bez spaceru.

Pediatrická populace

Účinek 21 denní léčby inhalátorem obsahujícím salmeterol/flutikason-propionát 25/50 mikrogramů (2 inhalace dvakrát denně s nebo bez spaceru), nebo salmeterol/flutikason-propionát 50/100 mikrogramů (1 inhalace dvakrát denně) byl hodnocen u 31 dětí ve věku 4 až 11 let s lehkou formou bronchiálního astmatu. Systémová expozice flutikason-propionátem byla podobná u inhalátoru salmeterol/flutikason-propionát se spacerem (107 pg h/ml [95% CI: 45,7, 252,2]) a u salmeterol/flutikason-propionátu (138 pg h/ml [95% CI: 69,3, 273,2]), ale nižší u inhalátoru salmeterol/flutikason-propionát (24 pg h/ml [95% CI: 9,6, 60,2]). Systémová expozice salmeterolu byla podobná u inhalátoru salmeterol/flutikason-propionát, inhalátoru salmeterol/flutikason-propionát se spacerem a salmeterol/flutikason-propionátu (126 pg/h/ml [95% CI: 70, 225], 103 pg/h/ml [95% CI: 54, 200] a 110 pg/h/ml [95% CI: 55, 219]) v uvedeném pořadí.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Jediné obavy týkající se bezpečnosti pro použití u člověka vyplývající ze studií odděleného podání salmeterolu a flutikason-propionátu u zvířat, byly účinky spojené s nadměrným farmakologickým působením.

V reprodukčních studiích na zvířatech bylo prokázáno, že glukokortikosteroidy vyvolávají malformace (rozštěp patra, malformace skeletu). Nezdá se však, že by tyto výsledky studií na zvířatech byly relevantní pro aplikaci doporučených dávek u člověka.

U salmeterolu byla ve studiích na zvířatech prokázána embryofetální toxicita pouze při vysokých expozičních hladinách. Při současném podávání obou léčivých látek v dávkách, o nichž je známo, že vyvolávají abnormality indukované glukokortikoidy, byl u potkanů zjištěn zvýšený výskyt transponované umbilikální arterie a inkompletní osifikace okcipitální kosti. Ani salmeterol-xinafoát, nebo flutikason-propionát nevykázaly žádný potenciál pro genetickou toxicitu.

Norfluran (propelent HFA 134a, neobsahující chlorované fluoralkany) ve studiích provedených u řady druhů zvířat exponovaných každodenně po dobu dvou let nevykázal toxické efekty ani ve velmi

vysokých koncentracích svých par, výrazně převyšujících koncentrace, kterým pravděpodobně budou vystaveni pacienti.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Hnací plyn: Norfluran (HFA 134a)

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

2 roky

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte při teplotě do 25 °C.

Uchovávejte nádobku v krabici, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Nádobka obsahuje stlačenou kapalinu.

Nevystavujte teplotám vyšším než 50 °C.

Tlakovou nádobku nepropichujte.

Nádobka se nesmí propichovat, rozebírat ani vyhazovat do ohně, a to ani, když je zdánlivě prázdná.

Chraňte před chladem a mrazem.

Stejně jako u většiny inhalačních léčivých přípravků v tlakových nádobkách se může léčebný účinek tohoto léčivého přípravku snížit, je-li nádobka studená.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Inhalátor se skládá z hliníkové nádobky (obal na aerosol potažený FCP plazmou) s vhodným dávkovacím ventilem a polypropylenovým aplikátorem opatřeným indikátorem dávky a polypropylenovým víčkem, zabalen do vnější krabičky.

Jedna nádobka je naplněna pro aplikaci 120 dávek.

Velikosti balení:

1; 2; 2 (spojená balení 2x1); 3; 3 (spojená balení 3x1); 4; 5; 6; 10; 10 (spojená balení 10x1) nádobek obsahujících 120 dávek.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Žádné zvláštní požadavky.

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Sandoz s.r.o., Pikrtova 1737/1a, 140 00 Praha 4 - Nusle, Česká republika

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

Airflusan Sprayhaler (25 mikrogramů/125 mikrogramů): 14/524/16-C

Airflusan Sprayhaler (25 mikrogramů/250 mikrogramů): 14/525/16-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 31. 5. 2017

Datum posledního prodloužení registrace: 23. 11. 2021

10. DATUM REVIZE TEXTU

14. 7. 2026