

## Souhrn údajů o přípravku

### 1. Název přípravku

Airflusan Forspiro 50 mikrogramů/250 mikrogramů dávkovaný prášek k inhalaci  
Airflusan Forspiro 50 mikrogramů/500 mikrogramů dávkovaný prášek k inhalaci

### 2. Kvalitativní a kvantitativní složení

Jedna odměřená dávka přípravku Airflusan Forspiro 50 mikrogramů/250 mikrogramů obsahuje:  
Pro 50 mikrogramů/250 mikrogramů/dávka, dávkovaný prášek k inhalaci:  
salmeterolum 50 mikrogramů (jako salmeteroli xinafoas) a fluticasoni propionas 250 mikrogramů.  
Toto odpovídá dodané dávce:  
salmeterolum 45 mikrogramů (jako salmeteroli xinafoas) a fluticasoni propionas 233 mikrogramů.

Pomocná látka se známým účinkem: monohydrát laktosy: 12,20 mg v jedné odměřené dávce.

Jedna odměřená dávka přípravku Airflusan Forspiro 50 mikrogramů/500 mikrogramů obsahuje:  
Pro 50 mikrogramů/500 mikrogramů/dávka, dávkovaný prášek k inhalaci:  
salmeterolum 50 mikrogramů (jako salmeteroli xinafoas) a fluticasoni propionas 500 mikrogramů.  
Toto odpovídá dodané dávce:  
salmeterolum 45 mikrogramů (jako salmeteroli xinafoas) a fluticasoni propionas 465 mikrogramů.

Pomocná látka se známým účinkem: monohydrát laktosy: 11,95 mg v jedné odměřené dávce.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

### 3. Léková forma

Dávkovaný prášek k inhalaci.

Bílý, homogenní prášek.

Dávkovaný prášek obsažený v blistru se podává pomocí fialového umělohmotného inhalačního přístroje.

### 4. Klinické údaje

#### 4.1 Terapeutické indikace

##### Bronchiální astma

Přípravek Airflusan Forspiro je indikován k pravidelné léčbě bronchiálního astmatu, hlavně tam, kde je vhodné podávání kombinovaného přípravku (dlouhodobě působícího agonisty  $\beta_2$ -adrenoreceptorů a inhalačního kortikosteroidu).

K těmto pacientům patří:

- nemocní s nedostatečnou kontrolou astmatu v průběhu léčby inhalačními kortikosteroidy a krátkodobě působícími agonisty  $\beta_2$ -adrenoreceptorů.
- nebo
- nemocní s již adekvátně kontrolovaným astmatem při podávání inhalačních kortikosteroidů

a dlouhodobě působících agonistů  $\beta_2$ adrenoreceptorů.

### **Chronická obstrukční plicní nemoc (CHOPN)**

Airflusan Forspiro je indikován k symptomatické léčbě pacientů s CHOPN s prebronchodilatační hodnotou  $FEV_1 < 60 \%$  náležité hodnoty a s anamnézou opakujících se exacerbací, kteří mají závažné projevy navzdory pravidelné bronchodilatační terapii.

## **4.2 Dávkování a způsob podání**

### **Způsob podání**

Airflusan Forspiro je určen pouze k inhalačnímu podání.

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

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

**Dávku je třeba titrovat tak, aby byla aplikována nejnižší dávka, která ještě účinně udrží příznaky pod kontrolou. Pokud k udržení příznaků pod kontrolou stačí nejnižší síla tohoto 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  $\beta_2$ adrenoreceptorů může být přípravek Airflusan Forspiro titrován na dávku podávanou jednou denně, která by odpovídajícím způsobem nemoc kontrolovala. V případě dávkování jednou denně u pacientů s anamnézou nočních příznaků by měla být dávka podána večer a u pacientů s anamnézou příznaků vyskytujících se během dne by dávka měla být podána ráno.

Pacienti mají dostávat přípravek Airflusan Forspiro v síle odpovídající obsahem flutikason-propionátu závažnosti jejich onemocnění. Pokud by pacient potřeboval dávky mimo doporučený dávkovací režim, mají být předepsány náležité dávky  $\beta_2$ agonisty a/nebo kortikosteroidu.

### **Dávkování:**

Doporučené dávky:

### **Bronchiální astma**

#### **Dospělí a dospívající starší 12 let**

Jedna inhalace 250 mikrogramů flutikason-propionátu a 50 mikrogramů salmeterolu dvakrát denně, nebo jedna inhalace 500 mikrogramů flutikason-propionátu a 50 mikrogramů salmeterolu dvakrát denně.

Krátkodobé pokusné podání přípravku Airflusan Forspiro může být považováno za úvodní udržovací léčbu u dospělých nebo dospívajících se středně těžkou formou perzistujícího bronchiálního astmatu (definováno jako pacienti s denními příznaky, denní potřebou neodkladného podání přípravku a mírným až závažným omezením průchodnosti dýchacích cest), u kterých je rychlá léčba astmatu nutná. V těchto případech je doporučenou úvodní dávkou jedna inhalace 100 mikrogramů flutikason-propionátu a 50 mikrogramů salmeterolu (podávaných zvlášť nebo jako fixní kombinace) podávané dvakrát denně.

Jakmile je dosaženo toho, že jsou příznaky astmatu pod kontrolou, léčba by měla být přezkoumána a mělo by se zvážit, zda by léčba neměla být následně omezena na inhalaci samotného kortikosteroidu. Je důležité, aby tito pacienti byli pravidelně sledováni.

V případech, kdy chybí jedno nebo dvě kritéria závažnosti, nebyl ve srovnání s užíváním samotného inhalačního flutikason-propionátu v úvodní léčbě jednoznačný přínos pozorován. Obecně platí,

že inhalační kortikoidy nadále představují léky první volby pro většinu pacientů. Airflusan Forspiro není určen k úvodní léčbě mírné formy bronchiálního astmatu.

Síla salmeterol/flutikason-propionát 50/100 mikrogramů není vhodná u dospělých a dětí s těžkou formou bronchiálního astmatu. Doporučuje se, aby byla u pacientů s těžkou formou bronchiálního astmatu stanovena správná dávka inhalačního kortikoidu před použitím jakékoliv fixní kombinované léčby.

Pro dávky, jichž není možné dosáhnout s Airflusan Forspiro, jsou k dispozici jiné síly léčivých přípravků obsahujících salmeterol/flutikason.

### **Chronická obstrukční plicní nemoc (CHOPN)**

#### **Dospělí:**

Jedna inhalace 500 mikrogramů flutikason-propionátu a 50 mikrogramů salmeterolu dvakrát denně.

#### **Zvláštní skupiny pacientů:**

U pacientů ve vyšším a pokročilém věku a u pacientů s poruchou funkce ledvin není třeba upravovat dávkování.

Údaje o aplikaci Airflusan Forspiro pacientům s poruchou funkce jater nejsou k dispozici.

#### **Pediatrická populace:**

Bronchiální astma:

Airflusan Forspiro se nemá používat u dětí.

CHOPN:

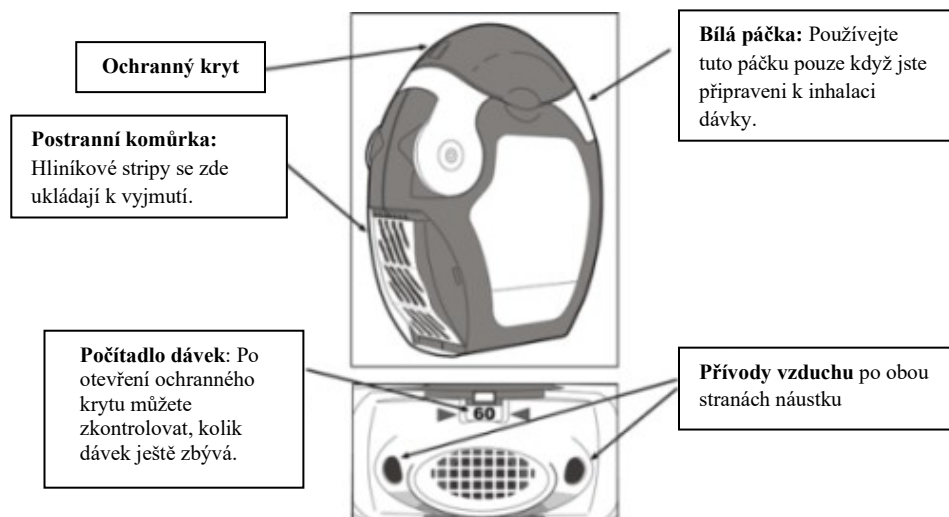
Airflusan Forspiro se nemá používat u dětí a dospívajících.

### **Návod k použití:**

Pacient má být poučen jak používat inhalátor Forspiro a správné používání má být pravidelně kontrolováno.

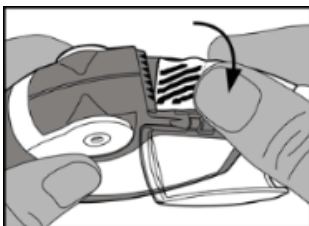
Inhalátor obsahuje 60 dávek práškového léčiva ve stočeném hliníkovém stripu. Má počítadlo dávek, které ukazuje kolik dávek ještě zbývá, počítáno směrem dolů od 60 k 0. Po dosažení posledních 10 dávek se čísla objeví na červeném pozadí.

Inhalátor není doplňitelný – po vyprázdnění má být zlikvidován a nahrazen novým.



### **Před použitím inhalátoru**

- Průhledná dvířka postranní komůrky se mají otevřít.
- Hliníkový strip se má vyjmout z postranní komůrky tak, že se opatrně odtrhne celá délka stripu o “zuby” postranní komůrky, jak je znázorněno níže. Strip se nemá **tahat nebo trhat**.



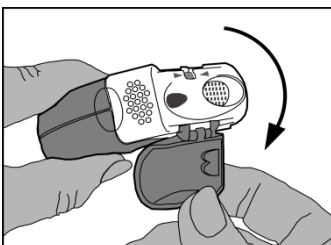
- Dvířka postranní komůrky se zavřou a použitý proužek se zlikviduje.

**Poznámka:** V průběhu používání inhalátoru se bude postranní komůrka postupně plnit použitými stripy. Hliníkové stripy s **černými drážkami neobsahují léčivo**. Nakonec se v postranní komůrce objeví očíslované díly stripu. V postranní komůrce by **nikdy neměly být více než 2 díly hliníkového proužku**, jelikož by se inhalátor mohl zaseknout. Strip má být opatrně odtržen tak, jak je znázorněno výše, a bezpečně zlikvidován.

### Použití inhalátoru

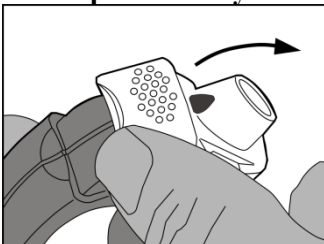
Inhalátor se má držet v rukou tak, jak je znázorněno na obrázcích.

#### 1. Otevření



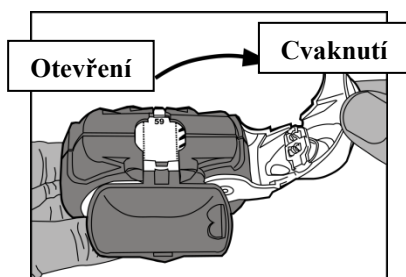
- Ochranný kryt se otevře **směrem dolů**, aby se odkryl náustek.
- Je třeba zkontrolovat počítadlo dávek, aby se zjistilo, kolik dávek ještě zbývá.

#### 2. Příprava dávky

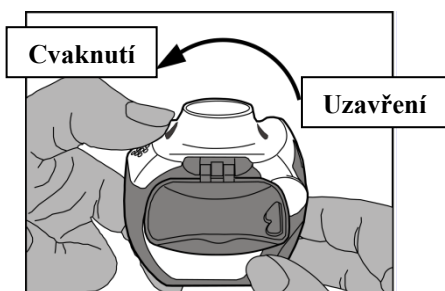


- Konec **bílé páčky se pozvedne**. Postranní komůrka má být uzavřena.

**Poznámka:** s bílou páčkou se má manipulovat pouze v případě, že se pacient chystá k inhalaci dávky léčiva. Pokud bude pacient s bílou páčkou zbytečně manipulovat, vyplývají se dávky bez užitku.



- **Otevření:** Bílá páčka se má zcela uvolnit tak, jak nejvíce to půjde, až je slyšet cvaknutí. Tento pohyb umístí novou dávku do pozice s číslem na vrchu.



- **Uzavření:** Poté se má **bílá páčka úplně uzavřít** tak, že **zaklapne** zpět do původní pozice. Inhalátor je nyní připraven k okamžitému použití.

### 3. Inhalace dávky

- Pacient má vydechnout mimo inhalátor, jak nejvíce je to pro něj přijatelné. **Nikdy se nemá dýchat přímo do** inhalátoru, jelikož to může mít vliv na dávku.
- Inhalátor se má držet v horizontální poloze s **ochranným krytem mířícím dolů**.
- Rty mají být pevně sevřené kolem náustku.
- Pacient se má nadechnout plynule a hluboce přes inhalátor, ne nosem.



- Inhalátor má být vyjmut z úst a **dech zadržen na 5 – 10 vteřin** nebo na tak dlouho, jak je to možné bez způsobení nepohodlí.
- Poté má pacient pomalu vydechnout, **ale ne do inhalátoru**.
- Ochranný kryt se má zavřít přes náustek.
- Ústa se mají vypláchnout vodou, která se pak má vyplivnout. Toto může pomoci předejít vzniku plísňové infekce v ústech a chrapotu.

### Čištění

- Vnější strana náustku se v případě potřeby má otřít čistým, suchým papírovým kapesníkem.
- Inhalátor se nemá rozebírat ani kvůli čištění, ani z jakýchkoli jiných důvodů!
- Součásti inhalátoru nesmí být čištěny vodou nebo vlhkými ubrousky, jelikož vlhkost může mít vliv na dávku!
- Do náustku nebo jakékoli jiné části inhalátoru nesmí nikdy být vkládány špendlíky nebo jiné ostré předměty, jelikož mohou poškodit inhalátor!

### 4.3 Kontraindikace

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

#### 4.4 Zvláštní upozornění a zvláštní opatření pro použití

Airflusan Forspiro 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 Forspiro by se nemělo zahajovat během exacerbací, ani při výrazně nebo rychle se zhoršujícím astmatu.

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

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 by měli 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 Forspiro může být zváženo, jakmile jsou astmatické příznaky pod kontrolou. Je důležité, aby tyto pacienti byli pravidelně sledováni po dobu snižování léčby. Měla by být použita nejnižší účinná dávka salmeterolu/flutikasonu (viz bod 4.2).

Léčba systémovými kortikosteroidy je typicky indikována u pacientů s CHOPN, u kterých dochází k exacerbaci choroby. Pokud při léčbě přípravkem Airflusan Forspiro nedochází ke zlepšení příznaků, pacienti by měli být poučeni o tom, aby vyhledali lékaře.

Vzhledem k riziku exacerbace příznaků se léčba přípravkem Airflusan Forspiro u pacientů s bronchiálním astmatem nemá náhle přerušit. Titrace k nižším dávkám by se měla provádět pod dohledem lékaře. U pacientů s CHOPN přerušení léčby může být též spojené s dekompenzací symptomů a nemocný by měl být pod dohledem lékaře.

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

Vzácně může Airflusan Forspiro ve vysokých terapeutických dávkách vyvolat srdeční arytmie, jako např. supraventrikulární tachykardie, extrasystolie a fibrilace síní a mírné přechodné snížení draslíku v séru. Proto by měl být Airflusan Forspiro podáván s opatrností pacientům se závažnou kardiovaskulární poruchou 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 Forspiro 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 měl by být léčen okamžitě. V takovém případě je nutné aplikaci přípravku Airflusan Forspiro okamžitě ukončit, znovu zhodnotit stav pacienta a podle potřeby zahájit jinou terapii.

V důsledku léčby  $\beta_2$  agonisty byly pozorovány farmakologické nežádoucí účinky, jako jsou třes, subjektivní pocit palpitací a bolesti hlavy, avšak s tendencí k odeznívání a slábnutí při pravidelné terapii.

*Pro 50 mikrogramů/250 mikrogramů/dávka, dávkovaný prášek k inhalaci:*

Airflusan Forspiro obsahuje v jedné dávce až 12,2 mg laktosy. U osob s nesnášenlivostí laktosy toto množství běžně nezpůsobuje problémy.

*Pro 50 mikrogramů/500 mikrogramů/dávka, dávkovaný prášek k inhalaci:*

Airflusan Forspiro obsahuje v jedné dávce až 11,95 mg laktosy. U osob s nesnášenlivostí laktosy toto množství běžně nezpůsobuje problémy.

Při podávání každého inhalačního kortikosteroidu se mohou vyskytnout systémové účinky, zejména při vysokých dávkách podávaných dlouhodobě. Pravděpodobnost výskytu těchto účinků je mnohem menší než při podávání perorálních kortikosteroidů. K možným systémovým účinkům patří Cushingův syndrom, Cushingova nemoc, suprese adrenální funkce, pokles minerální kostní denzity, katarakta a glaukom a výjimečně výskyt psychologických poruch nebo poruch chování, které zahrnují 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 pacienti byli pravidelně sledováni a dávka inhalačního kortikosteroidu byla snížena na nejnižší dávku, která ještě účinně udrží příznaky astmatu pod kontrolou.**

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, hypoglykémii a křeče. V obdobích stresové zátěže nebo elektivních chirurgických výkonů se má zvažovat doplňkové krytí systémovým kortikosteroidem.

Přínosem terapie inhalačním flutikason-propionátem by měla 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. V takovém případě je třeba pacienty sledovat z hlediska systémových nežádoucích účinků kortikosteroidů. Při kombinaci flutikason-propionátu s jinými silnými inhibitory izoenzymu CYP3A, včetně léčivých přípravků obsahujících kobicistat, je také zvýšené riziko vzniku systémových nežádoucích účinků (viz bod 4.5).

#### Pneumonie u pacientů s CHOPN

U pacientů s CHOPN, kterým byly podávány inhalační glukokortikoidy, byl pozorován vyšší výskyt pneumonie, včetně pneumonie vyžadující hospitalizaci. Existují určité důkazy o tom, že zvýšené riziko pneumonie souvisí se zvyšováním dávky steroidu, avšak tuto závislost se nepodařilo definitivně prokázat ve všech studiích.

Neexistují jednoznačné klinické důkazy o rozdílech mezi léčivými přípravky ze skupiny inhalačních glukokortikoidů ohledně výše rizika pneumonie.

Lékaři mají sledovat možný vývoj pneumonie u pacientů s CHOPN, neboť klinické známky těchto infekcí se mohou překrývat se symptomy, které doprovázejí exacerbaci CHOPN. Rizikovými faktory pro pneumonii u pacientů s CHOPN jsou současné kouření, vyšší věk, nízký index tělesné hmotnosti (BMI) a těžká CHOPN.

Údaje z velké klinické studie (the Salmeterol Multi-Centre Astma 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. Černoši afrického nebo afro-karibského původu by proto měli pokračovat v léčbě, ale zároveň by měli vyhledat radu lékaře, pokud nejsou příznaky astmatu pod kontrolou nebo se zhorší v době používání Airflusan Forspiro.

Současné užití systémově podávaného ketokonazolu významně zvyšuje systémovou expozici salmeterolu. To může vést ke zvýšení incidence systémových účinků (např. prodloužení QTc intervalu a palpitacím). 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).

#### 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.

#### Pediatrická populace

Děti a dospívající <16 let užívající vysoké dávky flutikason-propionátu (obvykle  $\geq 1000$  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, Cushingovu nemoc, suprese adrenální funkce, akutní adrenální krize a retardace růstu u dětí a mladistvých a výjimečně výskyt psychologických poruch nebo poruch chování, které zahrnují psychomotorickou hyperaktivitu, poruchy spánku, úzkost, deprese nebo agresivitu. 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**

$\beta$  adrenergní blokátory mohou oslabit nebo antagonizovat účinek salmeterolu. Neměly by se podávat neselektivní ani selektivní  $\beta$  blokátory, nejsou-li pro jejich použití závažné důvody. Potenciálně závažná hypokalemie může být důsledkem léčby  $\beta_2$  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  $\beta$  -adrenergních 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 P450 3A4 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 P450 3A4) 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 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. Je nutné vyvarovat se používání této kombinace, pokud přínos nepřeváží zvýšené riziko vzniku systémových nežádoucích účinků kortikosteroidů. 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. itraconazolem, 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

Střední množství dat získaných u těhotných žen (výsledky z rozmezí 300–1000 těhotných) neukazují na malformační nebo toxické poškození plodu salmeterolem a flutikason-propionátem. Studie na zvířatech ukázaly na reprodukční toxicitu po podání  $\beta_2$ -agonisty adrenoreceptorů a glukokortikosteroidů (viz bod 5.3).

Podávání přípravku Airflusan Forspiro těhotným ženám by se mělo 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 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 ukončení kojení nebo ukončení podávání přípravku Airflusan Forspiro kojícím ženám podle toho, zda očekávaný přínos pro matku je větší než možné riziko 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 Forspiro nemá žádný nebo má zanedbatelný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

## **4.8 Nežádoucí účinky**

Jelikož přípravek Airflusan Forspiro 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.

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 (z dostupných údajů nelze určit).

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

<b>Třídy orgánových systémů</b>	<b>Nežádoucí účinky</b>	<b>Frekvence výskytu</b>
Infekce a infestace	Kandidóza dutiny ústní a hrdla	časté
	Pneumonie (u pacientů s CHOPN)	časté <sup>1,3,5</sup>
	Bronchitida	časté <sup>1,3</sup>
	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
	anafylaktické reakce včetně anafylaktického šoku	vzácné
Endokrinní poruchy	Cushingův syndrom, Cushingova nemoc, suprese adrenální funkce, retardace růstu u dětí a mladistvých, pokles minerální kostní denzity	vzácné <sup>4</sup>
Poruchy metabolismu a výživy	Hypokalemie	časté <sup>3</sup>
	Hyperglykemie	méně časté <sup>4</sup>
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 <sup>1</sup>
	Třes	méně časté
Poruchy oka	Katarakta	méně časté
	Glaukom	vzácné <sup>4</sup>
	Rozmazané vidění (viz také bod 4.4)	není známo
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	Zánět nosohltanu	velmi časté <sup>2,3</sup>

mediastinální poruchy	Podráždění hrdla	časté
	Chrapot/dysfonie	časté
	Zánět vedlejších nosních dutin	časté <sup>1,3</sup>
	Paradoxní bronchospasmus	vzácné <sup>4</sup>
Poruchy kůže a podkožní tkáně	Pohmožděniny	časté <sup>1,3</sup>
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně	Svalové křeče	časté
	Traumatické zlomeniny	časté <sup>1,3</sup>
	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
5. Viz bod 5.1

#### Popis vybraných nežádoucích účinků

Byly hlášeny farmakologické nežádoucí účinky  $\beta_2$ -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 působících inhalačních bronchodilatancií, které musí být ihned podány. Dále je nutné okamžitě ukončit léčbu přípravkem Airflusan Forspiro, znovu zhodnotit stav pacienta a v případě potřeby zavést alternativní terapii.

Vzhledem k obsahu flutikason-propionátu u některých pacientů se 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, Cushingovu nemoc, 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](http://www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek).

## 4.9 Předávkování

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

Objektivními a subjektivními příznaky předávkování salmeterolu jsou závratě, zvýšení systolického krevního tlaku, tremor, bolest hlavy a tachykardie. Jestliže terapie přípravkem Airflusan Forspiro 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:** Pacientům mají být monitorovány adrenální rezervy 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 Forspiro 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, salmeterol a flutikason.

ATC kód: R03AK06

#### Mechanismus účinku:

Airflusan Forspiro 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  $\beta_2$ -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  $\beta_2$ -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 astmatických pacientech 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). Obecně byl efekt léčby pozorován dříve u kombinace salmeterol/FP ve srovnání se samotným IKS a 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
<b>Bez IKS</b> (samostatné SABA)	78 %	50 %	70 %	40 %
<b>Nízké dávky IKS</b> ( $\leq 500$ $\mu$ g BDP nebo ekvivalent/den)	75 %	44 %	60 %	28 %
<b>Průměrná dávka IKS</b> ( $>500$ – $1000$ $\mu$ g BDP nebo ekvivalent/den)	62 %	29 %	47 %	16 %
<b>Shrnutí výsledků ze 3 léčebných úrovní</b>	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  $\geq 18$  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  $\beta$ -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%], chrapt; 2 [2%] versus 4 [2%]) ve srovnání s pravidelným dávkováním dvakrát denně. S mírným zvýšením výskytu nežádoucích příhod způsobených  $\beta$ -agonisty má lékař počítat v případě, že zvažuje zdvojnásobení dávky přípravku Airflusan Forspiro u pacientů vyžadujících

přidatnou krátkodobou (až 14 dnů trvající) léčbu inhalačními kortikosteroidy.

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 exacerpace.

### **Klinické studie u pacientů s CHOPN**

TORCH (Towards a Revolution in COPD Health) byla 3 roky probíhající klinickou studií hodnotící účinek léčby salmeterolem/FP 50/500 mikrogramů podávaného dvakrát denně, salmeterolem 50 mikrogramů dvakrát denně, FP 500 mikrogramů dvakrát denně nebo placebo na úmrtnost z jakékoliv příčiny u pacientů s CHOPN. Pacienti s CHOPN s úvodní (prebronchodilatační)  $FEV_1 < 60$  % náležité hodnoty byli randomizováni k dvojité zaslepené medikaci. V průběhu studie byla pacientům povolena obvyklá léčba CHOPN s výjimkou jiných inhalačních kortikosteroidů, bronchodilatací s dlouhodobým účinkem a dlouhodobé podávání systémových kortikosteroidů. Přežití bylo určeno po 3 letech u všech pacientů bez ohledu na ukončení léčby zahrnuté do studie. Primárním výsledkem byla redukce úmrtnosti z jakékoliv příčiny po 3 letech u salmeterolu/FP vs. placebo.

	<b>Placebo N = 1524</b>	<b>Salmeterol 50 N = 1521</b>	<b>FP N = 1534</b>	<b>Salmeterol/FP 50/500 N = 1533</b>
<b>Úmrtnost z jakékoliv příčiny po 3 letech</b>				
Počet úmrtí (%)	231 (15,2 %)	205 (13,5 %)	246 (16,0 %)	193 (12,6 %)
Poměrné riziko proti placebo (kortikosteroidy) p hodnota	Neuplatňuje se	0,879 (0,73; 1,06) 0,180	1,060 (0,89; 1,27) 0,525	0,825 (0,68; 1,00) 0,052 <sup>1</sup>
Poměrné riziko Salmeterol/FP 50/500 vs. složky (kortikosteroidy) p- hodnota	Neuplatňuje se	0,932 (0,77; 1,13) 0,481	0,774 (0,64; 0,93) 0,007	Neuplatňuje se

1. Nesignifikantní p-hodnota byla přizpůsobená pro dvě průběžné analýzy srovnání primární účinnosti z long-rank analýzy stratifikované podle kuřáctví.

Byl trend ke zlepšení přežití pacientů léčených salmeterolem/FP ve srovnání s placebem po dobu 3 let, avšak nebylo dosaženo hladiny statistické významnosti  $p \leq 0,05$ .

Procento pacientů, kteří zemřeli během 3 let z důvodů vztahujících se k CHOPN, bylo 6 % u placebo a 6,1 % u salmeterolu, 6,9 % flutikason-propionátu a 4,7 % u salmeterolu/FP.

Průměrný počet středních až těžkých exacerbací za rok byl významně snížen u salmeterolu/FP v porovnání s léčbou se salmeterolem, flutikason-propionátem a placebem (průměrná hodnota ve skupině salmeterol/FP byla 0,85 ve srovnání s 0,97 ve skupině salmeterolové, 0,93 ve skupině flutikason-propionátové a 1,13 ve skupině s placebem). Salmeterol/FP tak snížil výskyt středních až těžkých exacerbací o 25 % (95 % CI: 19 % až 31 %;  $p < 0,001$ ) ve srovnání s placebem, o 12 % ve srovnání se salmeterolem (95 % CI: 5 % až 19 %,  $p = 0,002$ ) a o 9 % ve srovnání s flutikason-propionátem (95 % CI: 1 % až 16 %,  $p = 0,024$ ). Salmeterol a flutikason-propionát významně snížily výskyt exacerbací ve srovnání s placebem o 15 % (95 % CI: 7 % až 22 %;  $p < 0,001$ ) a o 18 % (95 % CI: 11 % až 24 %;  $p < 0,001$ ).

Kvalita života vztahující se k zdravotnímu stavu měřená podle standardizovaného specifického

dotazníku SGRQ se zlepšila u všech aktivních léčebných postupů ve srovnání s placebem. Průměrné zlepšení za 3 roky bylo pro salmeterol/FP srovnávaného s placebem -3,1 jednotek (95 % CI: -4,1 až -2,1;  $p<0,001$ ), ve srovnání se salmeterolem -2,2 jednotek ( $p<0,001$ ) a ve srovnání s flutikason-propionátem bylo -1,2 jednotek ( $p=0,017$ ). Pokles o 4 jednotky je považován za klinicky významný.

Odhadovaná tříletá pravděpodobnost výskytu pneumonie hlášená jako nežádoucí příhoda byla 12,3 % u placeba, 13,3 % u salmeterolu, 18,3 % u flutikason-propionátu, 19,6 % u salmeterolu/FP (poměrné riziko pro salmeterol/FP versus placebo: 1,64; 95 % CI: 1,33 až 2,01,  $p<0,001$ ). Nedošlo ke zvýšení úmrtí v souvislosti s pneumonií. Úmrtí během léčby, která byla posuzována jako primární zapříčiněná pneumonií, byla v 7 případech u placeba, 9 u salmeterolu, 13 u flutikason-propionátu a 8 u salmeterolu/FP. Nebyl významný rozdíl v pravděpodobnosti výskytu kostních zlomenin (5,1 % u placeba, 5,1 % u salmeterolu, 5,4 % u flutikason-propionátu a 6,3 % u salmeterolu/FP; poměrné riziko pro salmeterol/FP versus placebo: 1,22; 95 % CI: 0,87 až 1,72,  $p=0,248$ ).

Placebem kontrolované klinické studie trvající 6 až 12 měsíců ukázaly, že pravidelné podávání salmeterolu/FP 50/500 mikrogramů zlepšily plicní funkce a snížily projevy zhoršující se dušnosti a snížily nutnost dalšího podávání záchranné medikace.

Studie SCO40043 a SCO100250 byly randomizované, dvojité zaslepené, opakované studie paralelních skupin porovnávající účinek salmeterolu/FP 50/250 mikrogramů dvakrát denně (dávka, která není schválená pro léčbu CHOPN v EU) spolu se salmeterolem 50 mikrogramů dvakrát denně v ročních hlášeních o středně těžkých/těžkých exacerbacích u subjektů s CHOPN s  $FEV_1$  nižší než 50 % předpovězené hodnoty a exacerbacemi v anamnéze. Středně těžké/těžké exacerbace byly definovány jako zhoršení příznaků, které vyžadovalo léčbu perorálními kortikoidy a/nebo antibiotiky nebo hospitalizaci pacienta.

Klinické studie měly 4-týdenní run-in periodu, v průběhu které všechny subjekty dostávaly otevřeně salmeterol/FP 50/250 ke standardizaci farmakoterapie CHOPN a stabilizaci onemocnění před randomizací do zaslepené studijní medikace na dobu 52 týdnů. Subjekty byly randomizovány v poměru 1:1 do skupiny užívající salmeterol/FP 50/250 (celkem ITT  $n=776$ ) nebo salmeterol (celkem ITT  $n=778$ ). Před run-in periodou ukončily subjekty předchozí medikaci CHOPN s výjimkou krátkodobě-působících bronchodilatancií. Užívání dalších inhalačních dlouhodobě-působících bronchodilatancií ( $\beta_2$ -agonistů a anticholinergik), kombinovaných přípravků s ipratropium/salbutamolem, perorálních  $\beta_2$ -agonistů a theofylinových přípravků nebylo v průběhu období studijní léčby dovoleno. Perorální kortikosteroidy a antibiotika byla povolena k akutní léčbě exacerbací CHOPN, se specifickými pokyny pro jejich použití. Subjekty užívaly v průběhu studií salbutamol podle potřeby.

Výsledky obou studií ukazují, že léčba salmeterolem/FP 50/250 vedla k významně nižšímu počtu ročních hlášení středně těžkých/těžkých exacerbací CHOPN v porovnání se skupinou se salmeterolem (SCO40043: 1,06 resp. 1,53 na subjekt a rok, poměr hlášení 0,70, 95 % CI: 0,58 až 0,83,  $p<0,001$ ; SCO100250: 1,10 resp. 1,59 na subjekt a rok, poměr hlášení 0,70, 95 % CI: 0,58 až 0,83,  $p<0,001$ ). Výsledky sekundárních parametrů účinnosti (doba do objevení se první středně těžké/těžké exacerbace, roční hlášení exacerbací vyžadujících perorální kortikosteroidy a (AM)  $FEV_1$  před první ranní dávkou) byly významně příznivější ve prospěch salmeterolu/FP 50/250 mikrogramů dvakrát v porovnání se salmeterolem. Profily nežádoucích účinků byly podobné vyjma vyššího výskytu pneumonií a známých lokálních nežádoucích účinků (kandidózy a dysfonie) u skupiny se salmeterolem/FP 50/250 mikrogramů dvakrát denně ve srovnání se salmeterolem. Nežádoucí účinky související s pneumonií byly zaznamenány u 55 (7 %) subjektů ve skupině se salmeterolem/FP 50/250 mikrogramů dvakrát denně a 25 (3 %) subjektů ve skupině se salmeterolem. Zvýšení incidence zaznamenaných pneumonií se salmeterolem/FP 50/250 mikrogramů dvakrát denně se zdálo podobného rozsahu jako incidence zaznamenaná při léčbě salmeterolem/FP 50/500 mikrogramů dvakrát denně ve studii TORCH.

#### **Salmeterol v multicentrické studii léčby astmatu (SMART)**

SMART byla multicentrickou, randomizovanou, dvojité zaslepenou, placebem kontrolovanou klinickou studií trvající 28 týdnů v souběžných skupinách v USA. Randomizováno bylo 13 176

pacientů v salmeterolové skupině (50 µg dvakrát denně) a 13 179 pacientů v placebové skupině při jejich obvyklé léčbě astmatu. Pacienti byli zahrnuti do studie, pokud byli starší než 12 let věku, trpěli astmatem nebo užívali medikaci pro léčbu astmatu (ale ne LABA). Užívání IKS při vstupu do studie bylo zaznamenáno, ale nebylo požadováno během studie. Primárním cílem studie SMART byl počet úmrtí spojených s poruchou respiračního systému a život ohrožující stavy spojené s poruchou respiračního systému.

Klíčové výsledky ze studie SMART: primární ukazatel

Skupina pacientů	Počet příhod primárního cíle/počet pacientů		Relativní riziko (CI 95%)
	salmeterol	placebo	
Všichni pacienti	50/13,176	36/12,179	1.40 (0.91, 2.14)
Pacienti užívací inhalační kortikosteroidy	23/6,127	19/6,138	1.21 (0.66, 2.23)
Pacienti neužívací inhalační kortikosteroidy	27/7,049	17/7,041	1.60 (0.87, 2.93)
<b>Afro-američtí pacienti</b>	<b>20/2,366</b>	<b>5/2,319</b>	<b>4.10 (1.54, 10.90)</b>

(Riziko vyznačené tučně je statisticky významné na 95% hladině významnosti).

Klíčové výsledky ze studie SMART podle užití inhalačních kortikosteroidů na počátku:  
sekundární cíle

	Počet příhod sekundárních cílů/počet pacientů		Relativní riziko (CI 95%)
	salmeterol	placebo	
Úmrtí související s respiračním systémem			
Pacienti užívající inhalační kortikosteroidy	10/6127	5/6138	2.01 (0.69, 5.86)
Pacienti neužívající inhalační kortikosteroidy	14/7049	6/7041	2.28 (0.88, 5.94)
Úmrtí související s astmatem nebo život ohrožující stavy			
Pacienti užívající inhalační kortikosteroidy	16/6127	13/6138	1.24 (0.60, 2.58)
Pacienti neužívající inhalační kortikosteroidy	21/7049	9/7041	2.39 (1.10, 5.22)
Úmrtí související s astmatem			
Pacienti užívající inhalační kortikosteroidy	4/6127	3/6138	1.35 (0.30, 6.04)
Pacienti neužívající inhalační kortikosteroidy	9/7049	0/7041	*

(\* = nebylo možné spočítat, jelikož v placebové skupině nedošlo k vývoji žádných nežádoucích příhod. Zvýrazněné hodnoty jsou statisticky významné na 95% hladině. V tabulce výše uvedené

druhotné ukazatele dosahovaly statistické významnosti v celé populaci). Sekundární cíle z jakékoliv příčiny všech kombinovaných příčin úmrtí nebo život ohrožujících stavů, všech příčin úmrtí nebo všech příčin hospitalizací nedosáhly statistické významnosti v celé populaci.

## 5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Pro účely farmakokinetiky 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:

#### Absorpce:

Absolutní biologická dostupnost 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 nebo CHOPN 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.

#### Distribuce:

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 %.

#### Biotransformace:

Flutikason-propionát je ze systémové cirkulace odstraňován velmi rychle. Hlavně cestou biotransformací na neúčinný metabolit kyselinu karboxylovou, a to prostřednictvím CYP3A4 (izoenzymu cytochromu P<sub>450</sub>). Další neidentifikované metabolity byly rovněž nalezeny ve stolici.

#### Eliminace:

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

## 5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Obavy vyplývající z experimentálních studií pro užití u lidí, které se týká odděleného podání salmeterolium-xinafoátu a flutikason-propionátu zvířatům, se týkají zvýšeného farmakologického účinku.

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 salmeterolium-xinafoátu 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.

## **6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE**

### **6.1 Seznam pomocných látek**

monohydrát laktosy

### **6.2 Inkompatibility**

Neuplatňuje se.

### **6.3 Doba použitelnosti**

2 roky

### **6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání**

Uchovávejte při teplotě do 25 °C.

### **6.5 Druh obalu a obsah balení**

Plastové materiály inhaleru:  
akrylonitril-butadien-styren, methylemethakrylát akrylonitril-butadien-styren, polyoxymetylen a polybutylen teraftalát.

Plastový inhalační prostředek obsahující OPA/ Al/PVC-Al blistr s 60 odměřenými dávkami práškové směsi.

Velikosti balení:

1, 2, 3, 4 nebo 6 inhalačních prostředků obsahujících každý 60 dávek.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

### **6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním**

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 Forspiro 50 mikrogramů/250 mikrogramů: 14/ 411/14-C

Airflusan Forspiro 50 mikrogramů/500 mikrogramů: 14/ 412/14-C

## **9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE**

Datum první registrace: 12.11.2014

Datum posledního prodloužení: 31.03.2021

## **10. DATUM REVIZE TEXTU**

2. 9. 2024