**SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU**

## 1. NÁZOV LIEKU

Lifsar Pulmojet

50 mikrogramov/500 mikrogramov v inhalovanej dávke

inhalačný prášok

## 2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá jednotlivá inhalácia poskytuje inhalačnú dávku (dávku, ktorá vyjde z náustka) 45 mikrogramov salmeterolu (ako salmeterol xinafoát) a 465 mikrogramov flutikazónpropionátu. To zodpovedá odmeranej dávke 50 mikrogramov salmeterolu (ako salmeterol xinafoát) a 500 mikrogramov flutikazónpropionátu.

Pomocná látka so známym účinkom: odmeraná dávka obsahuje do 7 miligramov monohydrátu laktózy.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

## 3. LIEKOVÁ FORMA

Inhalačný prášok.

Inhalátor obsahuje biely prášok. Telo inhalátora je šedé a biele so šedou základňou a náustkom, bielym krytom a purpurovým alebo šedým spodným vekom.

## 4. KLINICKÉ ÚDAJE

**4.1 Terapeutické indikácie**

Lifsar Pulmojet je indikovaný na symptomatickú liečbu dospelých s chronickou obštrukčnou chorobou pľúc (CHOCHP) s FEV1 < 60 % referenčných hodnôt (pred podaním bronchodilatancia) a s opakovanými exacerbáciami v anamnéze, u ktorých aj napriek pravidelnej liečbe bronchodilatanciami pretrvávajú významné príznaky.

Lifsar Pulmojet je určený na použitie len u dospelých od 18 rokov a u starších.

**4.2 Dávkovanie a spôsob podávania**

Dávkovanie

Cesta podávania: inhalačné použitie.

Pacienti majú byť upozornení, že na dosiahnutie optimálneho účinku sa Lifsar Pulmojet musí používať pravidelne každý deň, dokonca aj počas asymptomatického obdobia.

**Lifsar Pulmojet je dostupný iba v sile 50 mikrogramov salmeterolu a 500 mikrogramov flutikazónpropionátu na inhalovanú dávku.**

**Odporúčané dávky**

*Dospelí*

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

*Osobitné skupiny pacientov*

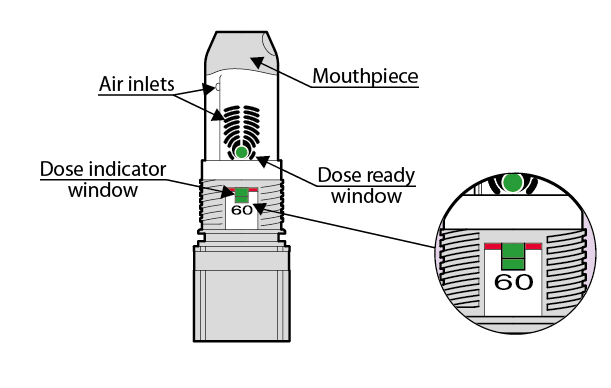
U starších pacientov alebo u pacientov s poruchou funkcie obličiek nie je potrebná úprava dávky. Nie sú k dispozícii údaje o použití Lifsaru Pulmojet u pacientov s poruchou funkcie pečene.

*Pediatrická populácia*

Lifsar Pulmojet **nie** je určený na používanie u detí a u dospievajúcich mladších ako 18 rokov.

**Spôsob podávania**

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



Okienko označujúce, že dávka je pripravená

Náustok

Prívody vzduchu

Okienko indikátora dávky

**Poznámka:** číslo zobrazené v okienku indikátora dávky ukazuje počiatočný počet inhalácií (60) v inhalátore, a to sa nemení, i keď je inhalátor prázdny. Zelená farba v okienku indikátora dávky ukáže, približne koľko inhalácii zostáva (pozri nižšie v texte v časti „Kedy má byť inhalátor nahradený“).

**Základné princípy na použitie Lifsaru Pulmojet sú:**

1. **OTVORENIE:** Odstráňte biely kryt.
2. **INHALÁCIA:** Priložte pery okolo náustka a zhlboka sa nadýchnite.
3. **ZATVORENIE KLIKNUTÍM:** Uzavrite úplne krytom.

**Návod na použitie**

|  |  |
| --- | --- |
| 1. **OTVORENIE**  * Držte inhalátor dvomi rukami: jednu ruku na šedom spodnom veku a druhú na ochrannom bielom kryte. Inhalátor môžete držať v akejkoľvek polohe. * Ochranný biely kryt odstráňte zo šedej časti inhalátora pootočením oboch častí v opačných smeroch (obrázok 01). Budete cítiť malý odpor, keď bude kryt otvorený do polovice. | **obrázok 01** |
| * **Zelená farba** v okienku (ktoré označuje, že dávka je pripravená) potvrdzuje, že **inhalátor je pripravený na použitie** (obrázok 02). | **obrázok 02** |

|  |  |
| --- | --- |
| 1. **INHALÁCIA**   Držte inhalátor pevne za šedé spodné veko, mimo úst. **Pomaly vydýchnite,** až pokiaľ je to možné bez námahy. **Pacient nemá dýchať cez inhalátor.**   * Priložte pery okolo šedého náustka (obrázok 03) tak, aby ste nezakryli niektorý z otvorov na prívod vzduchu. Pacient nemá žuť ani hrýzť náustok. * Pacient sa má **nadýchnuť** **cez ústa (nie cez nos),**  tak hlboko, ako je to možné. | **obrázok 03** |
| * Pacient nemá prestať inhalovať, keď počuje jemný zvuk podobný žblnknutiu. Jemné tzv. žblnknutie počas inhalačného procesu udáva, že dávka bola uvoľnená. * Pacient má **zadržať dych počas ďalších 5 až 10 sekúnd** alebo tak dlho, ako je to možné bez námahy, predtým ako pomaly vydýchne cez nos a začne normálne dýchať. * **Zelená farba** v okienku (ktoré označuje, že dávka je pripravená) má teraz **zmiznúť**, čo ukazuje, že **dávka bola úspešne uvoľnená** (obrázok 04). | **obrázok 04** |

|  |  |
| --- | --- |
| 1. **ZATVORENIE KLIKNUTÍM**  * Otočením vráťte biely ochranný kryt späť pevne do šedej časti inhalátora, **kým budete počuť „kliknutie“** (obrázok 05). * Je dôležité, aby bol kryt otočený naplno, kým nezapadne, pretože to natiahne ďalšiu dávku lieku. Poloha čiar na kryte a inhalátore má byť v jednej línii. * Ak sa požaduje viac ako jedna inhalácia, podľa pokynov lekára, pacient má zopakovať vyššie uvedené kroky. | **obrázok 05** |
| * Pacienti majú byť poučení, aby si **vypláchli ústa** vodou (a **vypľuli ju**) a/alebo si vyčistili zuby po každej dávke, aby sa minimalizovalo riziko orofaryngeálnej kandidózy a zachrípnutia (obrázok 06). | **obrázok 06** |

|  |  |
| --- | --- |
| **Kedy sa má inhalátor vymeniť?**  **obrázok 07**    prázdny  10 zostávajúcich dávok  poloprázdny  plný | * Číslo zobrazené v okienku indikátora dávky ukazuje počiatočný počet inhalácií (60) v inhalátore (obrázok 07). Toto číslo sa nemení, aj keď je inhalátor prázdny. * Zelená farba v okienku indikátora dávky ukáže približne koľko inhalácii lieku zostáva v inhalátore. Držte inhalátor vo vzpriamenej polohe vo výške očí, aby ste mohli skontrolovať, koľko inhalácii zostáva. * Keď zelená farba dosiahne úroveň červenej linky, znamená to, že v inhalátore zostáva približne 10 inhalácii (obrázky 07 – 10 zostávajúcich dávok). Pacient môže naďalej používať inhalátor, ale mal by navštíviť lekára, aby mu predpísal nový inhalátor. * Ak už nie je zelená farba viditeľná, inhalátor je prázdny (obrázok 07 – prázdny). |

**Čistenie inhalátora**

* Náustok je možné čistiť otrením suchou, čistou papierovou vreckovkou. **Nepoužívajte vodu ani inú tekutinu** na čistenie náustka.
* Vždy zavrite biely ochranný kryt inhalátora, keď nie je používaný.
* Chráňte inhalátor pred vlhkosťou.

**Iné informácie o inhalátore**

* Biely ochranný kryt sa bude stále krútiť a „klikať“, i keď je inhalátor prázdny.
* Zvuk, ktorý počuť pri zatrasení inhalátora je spôsobený prítomnosťou vysušovacieho činidla v inhalátore, nie prítomnosťou lieku. Takýto zvuk preto nenaznačuje, koľko lieku je ešte v inhalátore.
* Nie je možné inhalátorom natiahnuť viac ako jednu dávku.
* Ak z inhalátora spadne viečko, má sa vrátiť na pôvodné miesto pred podaním ďalšej dávky.

**4.3 Kontraindikácie**

Precitlivenosť na liečivá alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

**4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní**

Pacientov s CHOCHP, u ktorých dochádza k exacerbácii, je zvyčajne indikovaná liečba systémovými kortikosteroidmi, preto majú byť poučení, aby vyhľadali lekársku pomoc, ak sa symptómy zhoršia pri používaní Lifsaru Pulmojet.

Liečba Lifsarom Pulmojet nemá byť náhle prerušená z dôvodu rizika exacerbácie.

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

Tak ako všetky inhalačné kortikosteroidy, aj Lifsar Pulmojet sa má podávať opatrne pacientom s aktívnou alebo latentnou pľúcnou tuberkulózou a s plesňovými, vírusovými alebo inými infekciami dýchacích ciest. Ak to stav pacienta vyžaduje, má sa bezodkladne začať vhodná liečba.

V zriedkavých prípadoch môže Lifsar Pulmojet vo vysokých terapeutických dávkach spôsobiť srdcové arytmie, napr. supraventrikulárnu tachykardiu, extrasystoly a fibriláciu predsiení a mierne prechodné zníženie hladín draslíka v sére. Preto sa Lifsar Pulmojet má používať opatrne u pacientov s ťažkými kardiovaskulárnymi poruchami alebo abnormalitami srdcového rytmu a u pacientov s diabetom mellitus, tyreotoxikózou, neliečenou hypokaliémiou alebo u pacientov s predispozíciou na  nízke hladiny draslíka v sére.

Veľmi zriedkavo bol hlásený vzostup hladín cukru v krvi (pozri časť 4.8), a je potrebné vziať to do úvahy vtedy, ak sa tento liek predpisuje pacientom s diabetom mellitus v anamnéze.

Tak ako pri inej inhalačnej liečbe, môže dôjsť k paradoxnému bronchospazmu s okamžitým zhoršením sipotu a dýchavičnosti po podaní dávky. Paradoxný bronchospazmus odpovedá na podanie rýchlo účinkujúceho bronchodilatancia, a je potrebné ho okamžite liečiť. Používanie Lifsaru Pulmojet sa má ihneď prerušiť, pacienta vyšetriť a v prípade potreby začať alternatívnu liečbu.

Hlásené boli farmakologické nežiaduce účinky liečby β2‑agonistami, ako napríklad tremor, palpitácie a bolesť hlavy, ale zvyčajne sú prechodné a pri pravidelnej liečbe sa zmierňujú.

Systémové účinky sa môžu objaviť pri akýchkoľvek inhalačných kortikosteroidoch, hlavne pri dlhodobom užívaní vysokých dávok. Výskyt týchto účinkov je oveľa menej pravdepodobný ako pri perorálnych kortikosteroidoch. Možné systémové účinky zahŕňajú Cushingov syndróm, cushingoidný vzhľad, útlm funkcie nadobličiek, zníženie denzity kostných minerálov, kataraktu a glaukóm a zriedkavejšie aj rôzne účinky na psychiku alebo správanie zahŕňajúce psychomotorickú hyperaktivitu, poruchy spánku, úzkosť, depresiu alebo agresivitu (hlavne u detí). **Preto je dôležité, aby bol pacient pravidelne sledovaný a dávka inhalačného kortikosteroidu znížená na najnižšiu dávku, pri ktorej je udržiavaná účinná kontrola ochorenia.**

Dlhodobá liečba pacientov vysokými dávkami inhalačných kortikosteroidov môže viesť k útlmu funkcie nadobličiek a akútnej adrenálnej kríze. Veľmi zriedkavo boli popísané prípady útlmu funkcie nadobličiek a akútnej adrenálnej krízy aj po podávaní dávok flutikazónpropionátu medzi 500 a menej ako 1 000 mikrogramov. Situácie, ktoré môžu potenciálne spustiť akútnu adrenálnu krízu, zahŕňajú úraz, chirurgický zákrok, infekciu alebo akékoľvek rýchle zníženie dávky. Tento stav sa zvyčajne prejaví nešpecifickými príznakmi, ktoré môžu zahŕňať anorexiu, bolesť brucha, zníženie telesnej hmotnosti, únavu, bolesť hlavy, nauzeu, vracanie, hypotenziu, znížené vedomie, hypoglykémiu a záchvaty kŕčov. V období stresu alebo plánovaného chirurgického zákroku sa má zvážiť pridanie systémových kortikosteroidov.

Prínosom liečby inhalačným flutikazónpropionátom má byť minimalizácia potreby perorálnych steroidov, ale u pacientov prechádzajúcich z perorálnych steroidov môže počas značnej doby pretrvávať riziko narušenej adrenálnej rezervy. Je potrebné týchto pacientov liečiť s osobitnou obozretnosťou a pravidelne sledovať adrenokortikálnu funkciu. Riziku môžu byť vystavení aj pacienti, ktorí v minulosti vyžadovali akútnu liečbu vysokými dávkami kortikosteroidov. Vždy sa má myslieť na možnosť tejto reziduálnej dysfunkcie v prípade urgentných stavov a pri plánovaných výkonoch, ktoré môžu spôsobiť stres, a má sa zvážiť primeraná liečba kortikosteroidmi. Pred plánovanými výkonmi môže byť potrebné konzultovať rozsah adrenálnej dysfunkcie so špecialistom.

Ritonavir môže značne zvýšiť koncentráciu flutikazónpropionátu v plazme. Z toho dôvodu je potrebné vyhnúť sa súbežnému použitiu flutikazónpropionátu a ritonaviru, pokiaľ možný prínos pre pacienta neprevyšuje riziko systémových nežiaducich účinkov kortikosteroidov. Zvýšené riziko systémových nežiaducich účinkov existuje aj pri súbežnom podávaní flutikazónpropionátu s inými silnými inhibítormi CYP3A (pozri časť 4.5).

V štúdii TORCH bol u pacientov s CHOCHP, ktorí dostávali salmeterol/flutikazónpropionát (FP) 50/500 mikrogramov dvakrát denne v porovnaní s placebom, ako aj v štúdiách SCO40043 a SCO100250 porovnávajúcich nižšiu neschválenú dávku salmeterol/FP na liečbu CHOCHP, 50/250 mikrogramov dvakrát denne, s podávaním samotného salmeterolu 50 mikrogramov dvakrát denne (pozri časti 4.8 a 5.1), hlásený zvýšený výskyt infekcií dolných dýchacích ciest (hlavne pneumónie a bronchitídy). Podobný výskyt pneumónie v skupine pacientov liečených salmeterolom/FP bol pozorovaný vo všetkých štúdiach. V TORCH boli starší pacienti, pacienti s nižším indexom telesnej hmotnosti (< 25 kg/m2) a pacienti s veľmi ťažkým ochorením (FEV1< 30 % referenčných hodnôt) vystavení najväčšiemu riziku vzniku pneumónie, a to bez ohľadu na liečbu. U pacientov s CHOCHP musia byť lekári ostražití kvôli možnému vzniku pneumónie a iných infekcií dolných dýchacích ciest, pretože klinické prejavy takýchto infekcií a exacerbácie sa často prekrývajú. Ak u pacienta s ťažkou CHOCHP vznikne pneumónia, liečba Lifsarom Pulmojet sa musí prehodnotiť.

Údaje z veľkej klinickej štúdie (Salmeterol Multi-Center Astma Research Trial, SMART- multicentrická výskumná štúdia skúmajúca salmeterol na liečbu astmy) poukázali na to, že afroamerickí pacienti boli vystavení zvýšenému riziku závažných respiračných nežiaducich udalostí alebo úmrtiu pri používaní salmeterolu v porovnaní s placebom (pozri časť 5.1). Nie je známe, či to spôsobili farmakogenetické alebo iné faktory. Pacientom - černochom afrického pôvodu alebo afrokaribského pôvodu sa má preto odporučiť, aby pokračovali v liečbe, ale aby vyhľadali lekársku pomoc, ak počas používania Lifsaru Pulmojet príznaky astmy zostanú naďalej nekontrolované, alebo ak sa zhoršia.

Súbežné systémové podávanie ketokonazolu významne zvyšuje systémovú expozíciu salmeterolu. Môže to viesť k zvýšenému výskytu systémových účinkov (napr. k predĺženiu QTc intervalu a k palpitáciam). Preto je potrebné vyhnúť sa súbežnej liečbe ketokonazolom alebo inými silnými inhibítormi CYP3A4, pokiaľ prínosy neprevažujú nad potenciálne zvýšeným rizikom nežiaducich systémových účinkov liečby salmeterolom (pozri časť 4.5).

Lifsar Pulmojet obsahuje do 7 miligramov monohydrátu laktózy v odmeranej dávke. Toto množstvo zvyčajne nespôsobuje problémy u ľudí s intoleranciou laktózy. Pacienti so zriedkavými dedičnými problémami intolerancie galaktózy, nedostatkom laktázy alebo glukózo-galaktózovej malabsorpcie nemajú užívať tento liek.

**4.5 Liekové a iné interakcie**

Blokátory β‑adrenergných receptorov môžu oslabiť alebo antagonizovať účinok salmeterolu. Je potrebné vyhnúť sa podávaniu neselektívnych aj selektívnych β‑blokátorov, pokiaľ ich použitie nie je absolútne indikované. Dôsledkom liečby β2‑agonistami môže byť potenciálne závažná hypokaliémia. Tento účinok môže byť zosilnený súbežnou liečbou xantínovými derivátmi, steroidmi a diuretikami.

Súbežné použitie iných β‑adrenergných liečiv môže mať potenciálne aditívny účinok.

**Flutikazónpropionát**

Za normálnych okolností sa po inhalačnom podávaní dosiahnu nízke plazmatické koncentrácie flutikazónpropionátu, a to vďaka rozsiahlemu metabolizmu pri prvom prechode pečeňou a vysokému systémovému klírensu sprostredkovaného cytochrómom P450 3A4 v čreve a pečeni. Z toho dôvodu nie sú klinicky významné liekové interakcie sprostredkované flutikazónpropionátom pravdepodobné.

V štúdii zameranej na liekové interakcie u zdravých dobrovoľníkov, ktorí užívali intranazálny flutikazónpropionát a ritonavir (veľmi silný inhibítor cytochrómu P450 3A4) v dávke 100 mg dvakrát denne, došlo k viac ako stonásobnému zvýšeniu plazmatickej koncentrácie flutikazónpropionátu, čo malo za následok výrazne znížené koncentrácie kortizolu v sére. Informácia o tejto interakcii chýba pre inhalačný flutikazónpropionát, ale očakávajú sa výrazne zvýšené plazmatické hladiny flutikazónpropionátu. Hlásené boli prípady Cushingovho syndrómu a útlmu funkcie nadobličiek. Je potrebné vyhnúť sa tejto kombinácii, pokiaľ prínos neprevyšuje zvýšené riziko systémových nežiaducich účinkov glukokortikoidov.

V malej štúdii u zdravých dobrovoľníkov došlo pri podávaní ketokonazolu, o niečo slabšieho inhibítora CYP3A, k zvýšeniu expozície flutikazónpropionátu po jednorazovej inhalácii o 150 %. Toto viedlo k výraznejšiemu zníženiu plazmatickej hladiny kortizolu v porovnaní so samotným flutikazónpropionátom. Zvýšenie systémovej expozície flutikazónpropionátu a rizika systémových nežiaducich účinkov sa očakáva aj pri súbežnej liečbe inými silnými inhibítormi CYP3A, ako je itrakonazol a stredne silnými inhibítormi CYP3A, ako je erytromycín. Odporúča sa opatrnosť a dlhodobej liečbe takýmito liečivami sa má podľa možnosti vyhnúť.

**Salmeterol**

*Silne účinné inhibítory CYP3A4*

Súbežné podávanie ketokonazolu (400 mg perorálne jedenkrát denne) a salmeterolu (50 mikrogramov inhalačne dvakrát denne) 15 zdravým jedincom počas 7 dní malo za následok významné zvýšenie plazmatickej expozície salmeterolu (1,4‑násobný vzostup Cmax a 15‑násobný vzostup AUC). Môže to viesť k zvýšenému výskytu niektorých systémových účinkov liečby salmeterolom (napr. k predĺženiu QTc intervalu a k palpitáciam) v porovnaní s podávaním salmeterolu alebo ketokonazolu v monoterapii (pozri časť 4.4).

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

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

*Stredne účinné inhibítory CYP3A4*

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

**4.6 Fertilita, gravidita a laktácia**

Fertilita

Neexistujú žiadne údaje u ľudí. Štúdie na zvieratách však nepreukázali žiadne účinky salmeterolu alebo flutikazónpropionátu na fertilitu.

Gravidita

Malé množstvo údajov u gravidných žien (300 až 1 000 ukončených gravidít) nepoukazuje na to, že by salmeterol a flutikazónpropionát spôsobovali malformácie alebo fetálnu/neonatálnu toxicitu. Štúdie na zvieratách preukázali reprodukčnú toxicitu po podaní agonistov β2‑adrenoreceptorov a glukokortikoidov (pozri časť 5.3).

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

V liečbe gravidných žien sa má používať najnižšia účinná dávka flutikazónpropionátu, ktorá je potrebná na udržiavanie dostatočnej kontroly ochorenia.

Dojčenie

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

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

Riziko u novorodencov/dojčiat nemôže byť vylúčené. Rozhodnutie, či ukončiť dojčenie, alebo či ukončiť liečbu Lifsarom Pulmojet sa má urobiť po zvážení prínosu dojčenia pre dieťa a prínosu liečby pre ženu.

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

Lifsar Pulmojet nemá žiadny alebo má zanedbateľný vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

**4.8 Nežiaduce účinky**

Vzhľadom na to, že Lifsar Pulmojet obsahuje salmeterol a flutikazónpropionát, možno očakávať nežiaduce reakcie podobného charakteru a závažnosti ako pri ich jednotlivom podávaní. Výskyt ďalších nežiaducich účinkov po súbežnom podaní oboch liečiv nebol pozorovaný.

Nežiaduce účinky, ktoré boli spájané so salmeterolom/flutikazónpropionátom, sú nižšie uvedené podľa triedy orgánových systémov a frekvencie. Frekvencie sú definované ako: veľmi časté (≥ 1/10), časté (≥ 1/100 až < 1/10), menej časté (≥ 1/1 000 až < 1/100), zriedkavé (≥ 1/10 000 až < 1/1 000) a neznáme (nie je stanoviteľné z dostupných údajov). Frekvencie výskytu boli stanovené z údajov z klinických štúdií. Výskyt u placeba sa nebral do úvahy.

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Trieda orgánových systémov** | **Nežiaduci účinok** | **Frekvencia** |
| Infekcie a nákazy | kandidóza ústnej dutiny a hrdla | časté |
| pneumónia | časté 1, 3, 5 |
| bronchitída | časté 1, 3 |
| Poruchy imunitného systému | reakcie z precitlivenosti s nasledujúcim prejavom:   * kožné reakcie z precitlivenosti * respiračné symptómy (dyspnoe) | menej časté |
|  | * angioedém (hlavne edém tváre a orofaryngeálny edém) * anafylaktické reakcie zahŕňajúce anafylaktický šok * respiračné symptómy (bronchospazmus) | zriedkavé |
| Poruchy endokrinného systému | Cushingov syndróm, cushingoidný vzhľad, útlm funkcie nadobličiek, spomalenie rastu u detí a dospievajúcich, zníženie kostnej denzity | zriedkavé 4 |
| Poruchy metabolizmu a výživy | hypokaliémia | časté 3 |
| hyperglykémia | menej časté 4 |
| Psychické poruchy | úzkosť, poruchy spánku | menej časté |
| zmeny správania, zahŕňajúce psychomotorickú hyperaktivitu a podráždenosť (hlavne u detí) | zriedkavé |
| depresia, agresivita (hlavne u detí) | neznáme |
| Poruchy nervového systému | bolesť hlavy | veľmi časté 1 |
| tremor | menej časté |
| Poruchy oka | katarakta | menej časté |
| glaukóm | zriedkavé 4 |
| Poruchy srdca a srdcovej činnosti | palpitácie, tachykardia, atriálna fibrilácia, angína pektoris | menej časté |
| srdcové arytmie (zahŕňajúce supraventrikulárnu tachykardiu a extrasystoly) | zriedkavé |
| Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína | nazofaryngitída | veľmi časté 2, 3 |
| podráždenie hrdla, zachrípnutie/dysfónia | časté |
| sínusitída | časté 1, 3 |
| paradoxný bronchospazmus | zriedkavé 4 |
| Poruchy kože a podkožného tkaniva | kontúzie | časté 1, 3 |
| Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva | svalové kŕče, artralgia, myalgia | časté |
| traumatické zlomeniny | časté 1, 3 |

1 Hlásené často pri placebe.

2 Hlásené veľmi často pri placebe.

3 Hlásené počas 3 rokov v štúdii s CHOCHP.

4 Pozri časť 4.4.

5 Pozri časť 5.1.

Popis vybraných nežiaducich reakcií

Hlásené boli farmakologické nežiaduce účinky liečby β2‑agonistami, ako sú tremor, palpitácie a bolesť hlavy, ale zvyčajne sú prechodné a ustupujú pri pravidelnej liečbe.

Tak ako pri inej inhalačnej liečbe, môže dôjsť k paradoxnému bronchospazmu s okamžitým zhoršením sipotu a dýchavičnosti po podaní dávky. Paradoxný bronchospazmus odpovedá na podanie rýchlo účinkujúceho bronchodilatancia a treba ho okamžite liečiť. Používanie Lifsaru Pulmojet sa musí ihneď prerušiť, pacient vyšetriť a v prípade potreby začať alternatívnu liečbu.

Vzhľadom na obsah flutikazónpropionátu sa u niektorých pacientov môže objaviť zachrípnutie a kandidóza (soor) ústnej dutiny a hrdla a zriedkavo ezofágu. Zachrípnutie aj kandidóza môžu byť zmiernené vypláchnutím úst vodou a/alebo vyčistením zubov po použití lieku. Symptomatickú kandidózu úst a hrdla je možné liečiť lokálnymi antimykotickými liekmi aj pri pokračovaní liečby Lifsarom Pulmojet.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie prostredníctvom národného systému hlásenia uvedeného v [Prílohe V](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Template_or_form/2013/03/WC500139752.doc).

**4.9 Predávkovanie**

Z klinických štúdií nie sú dostupné žiadne údaje o predávkovaní sa Lifsarom Pulmojet, nižšie sú však uvedené údaje o predávkovaní oboma liečivami:

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

**Akútne predávkovanie:** Akútna inhalácia flutikazónpropionátu v dávkach prevyšujúcich odporúčané dávky môže viesť k dočasnému útlmu funkcie nadobličiek. Nie je potrebný urgentný zásah, keďže funkcia nadobličiek sa v priebehu niekoľkých dní obnoví, čo sa potvrdilo stanovením plazmatického kortizolu.

**Chronické predávkovanie inhalačným flutikazónpropionátom:** **Pozri časť 4.4: riziko útlmu funkcie nadobličiek:** Má sa sledovať adrenálna rezerva a môže byť potrebná liečba systémovým kortikosteroidom. Po stabilizácii stavu má liečba pokračovať podávaním inhalačného kortikosteroidu v odporúčanej dávke.

V prípadoch akútneho aj chronického predávkovania flutikazónpropionátom sa v liečbe Lifsarom Pulmojet má pokračovať v dávkach dostatočných na kontrolu príznakov.

## 5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

**5.1 Farmakodynamické vlastnosti**

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

ATC kód: R03AK06.

Mechanizmus účinku a farmakodynamické účinky

Lifsar Pulmojet obsahuje salmeterol a flutikazónpropionát, ktoré majú odlišný mechanizmus účinku. Príslušný mechanizmus účinku oboch liečiv je uvedený nižšie:

Salmeterol

Salmeterol je selektívny dlhodobo pôsobiaci (12 hodín) agonista β2‑adrenoceptorov s dlhým bočným reťazcom, ktorý sa viaže na vonkajšiu stranu receptora.

Salmeterol vyvoláva dlhodobejšiu, najmenej 12 hodín trvajúcu bronchodilatáciu v porovnaní s odporúčanými dávkami konvenčných krátkodobo účinkujúcich β2‑agonistov.

Flutikazónpropionát (FP)

Flutikazónpropionát podávaný inhalačne v odporúčaných dávkach má glukokortikoidový protizápalový účinok v pľúcach, výsledkom ktorého je zmiernenie príznakov a exacerbácií astmy s nižším výskytom nežiaducich účinkov ako pri systémovom podávaní kortikosteroidov.

Klinická účinnosť a bezpečnosť

CHOCHP klinické skúšania

TORCH bola 3‑ročná štúdia hodnotiaca účinok liečby salmeterol/FP 50/500 mikrogramov dvakrát denne, salmeterolom 50 mikrogramov dvakrát denne, flutikazónpropionátom 500 mikrogramov dvakrát denne alebo placebom na celkovú úmrtnosť z akejkoľvek príčiny u pacientov s CHOCHP. Pacientom s CHOCHP, ktorí mali pri zaradení do štúdie (pred podaním bronchodilatancia) FEV1 < 60 % referenčných hodnôt, pridelili náhodným výberom dvojito zaslepenú liečbu. Počas štúdie bola u pacientov povolená obvyklá liečba CHOCHP s výnimkou iných inhalačných kortikosteroidov, dlhodobo pôsobiacich bronchodilatancií a dlhodobo užívaných systémových kortikosteroidov. Prežívanie po 3 rokoch bolo zisťované u všetkých pacientov bez ohľadu na prerušenie užívania skúšaného lieku. Primárnym cieľovým ukazovateľom bolo zníženie úmrtnosti z akejkoľvek príčiny po 3 rokoch pri podávaní salmeterol/FP oproti placebu.

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
|  | **Placebo**  **N = 1524** | **Salmeterol 50**  **N = 1521** | **FP 500**  **N = 1534** | **Salmeterol + FP 50/500**  **N = 1533** |
| Úmrtnosť z akejkoľvek príčiny po 3 rokoch | | | | |
| Počet úmrtí  (%) | 231  (15,2%) | 205  (13,5 %) | 246  (16,0 %) | 193  (12,6 %) |
| Hazard ratio  oproti placebu (IS)  p-hodnota | N/A | 0,879  (0,73; 1,06)  0,180 | 1,060  (0,89; 1,27)  0,525 | 0,825  (0,68; 1,00)  0,0521 |
| Hazard ratio salmeterol + FP 50/500 oproti jeho zložkám (IS)  p-hodnota | N/A | 0,932  (0,77; 1,13)  0,481 | 0,774  (0,64; 0,93)  0,007 | N/A |
| 1 Nevýznamná p‑hodnota po úprave vzhľadom na 2 priebežné analýzy porovnávajúce primárnu účinnosť z log‑rank analýzy stratifikovanej podľa stavu fajčenia. | | | | |

U jedincov liečených salmeterol/FP bol počas 3 rokov trend k zlepšenému prežívaniu v porovnaní s placebom, avšak v tomto parametri sa nedosiahla hladina štatistickej významnosti p ≤ 0,05.

Percento pacientov, ktorí zomreli počas 3 rokov kvôli príčinám spojených s CHOCHP, bolo 6,0 % pri placebe, 6,1 % pri salmeterole, 6,9 % pri FP a 4,7 % pri salmeterol/FP.

Priemerný počet stredne ťažkých až ťažkých exacerbácií ročne bol významne znížený pri liečbe salmeterol/FP v porovnaní s liečbou salmeterolom, FP a placebom (v skupine salmeterol/FP bola priemerná hodnota výskytu 0,85 oproti 0,97 v skupine so salmeterolom, 0,93 v skupine s FP a 1,13 v skupine s placebom). Toto zodpovedá zníženiu výskytu stredne ťažkých až ťažkých exacerbácií o 25 % (95 % IS: 19 % až 31 %; p < 0,001) v porovnaní s placebom, o 12 % v porovnaní so salmeterolom (95 % IS: 5 % až 19 %; p = 0,002) a o 9 % v porovnaní s FP (95 % IS: 1 % až 16 %; p = 0,024). Salmeterol a FP významne znížili výskyt exacerbácií v porovnaní s placebom, salmeterol o 15 % (95 % IS: 7 % až 22 %; p < 0,001) a FP o 18 % (95 % IS: 11 % až 24 %; p < 0,001).

Kvalitu života spojenú so zdravotným stavom, meranú pomocou dotazníka St George's Respiratory Questionnaire (SGRQ) (dotazník hodnotiaci kvalitu života pri respiračných ochoreniach) zlepšili všetky aktívne lieky v porovnaní s placebom. Priemerné zlepšenie počas troch rokov pri salmeterol/FP v porovnaní s placebom bolo ‑3,1 jednotky (95 % IS: ‑4,1 až ‑2,1; p < 0,001), v porovnaní so salmeterolom bolo ‑2,2 jednotky (p < 0,001) a v porovnaní s FP bolo ‑1,2 jednotky (p = 0,017). Zníženie o 4 jednotky sa považuje za klinicky významné.

Odhadovaná pravdepodobnosť vzniku pneumónie, hlásenej ako nežiaduca udalosť, počas 3 rokov bola 12,3 % pri placebe; 13,3 % pri salmeterole; 18,3 % pri FP a 19,6 % pri salmeterol/FP (hazard ratio pri salmeterol/FP oproti placebu: 1,64; 95 % IS: 1,33 až 2,01; p < 0,001). Nedošlo k zvýšeniu výskytu úmrtí spojených s pneumóniou; počet úmrtí počas liečby, ktoré sa posudzovali ako primárne spôsobené pneumóniou, bol 7 pri placebe, 9 pri salmeterole, 13 pri FP a 8 pri salmeterol/FP. Nebol žiadny významný rozdiel v pravdepodobnosti vzniku zlomeniny kosti (5,1 % pri placebe, 5,1 % pri salmeterole, 5,4 % pri FP a 6,3 % pri salmeterol/FP; hazard ratio pri salmeterol/FP oproti placebu: 1,22; 95 % IS: 0,87 až 1,72; p= 0,248).

Placebom kontrolované klinické štúdie trvajúce 6 a 12 mesiacov ukazujú, že pravidelné používanie salmeterol/FP 50/500 mikrogramov zlepšuje pľúcne funkcie, zmierňuje problémy s dýchaním a znižuje používanie záchrannej liečby.

Štúdie SCO40043 a SCO100250 boli randomizované, dvojito zaslepené, opakovane vykonané štúdie s paralelným skupinami, ktoré porovnali účinok salmeterol/FP 50/250 mikrogramov dvakrát denne (dávka nie je registrovaná na liečbu CHOCHP v Európskej únii) s účinkom salmeterolu 50 mikrogramov dvakrát denne na ročný výskyt stredne ťažkých/ťažkých exacerbácií u jedincov s CHOCHP a s FEV1 < 50 % náležitých hodnôt a s exacerbáciami v anamnéze. Stredne ťažké/ťažké exacerbácie boli definované ako zhoršujúce sa príznaky, ktoré vyžadovali liečbu perorálnymi kortikosteroidmi a/alebo antibiotikami alebo hospitalizáciu pacienta v nemocnici.

Štúdie mali 4‑týždňovú úvodnú fázu, v rámci ktorej dostávali všetci pacienti otvorenú liečbu salmeterolom/FP 50/250 s cieľom štandardizovať farmakoterapiu CHOCHP a stabilizovať ochorenie pred náhodným pridelením zaslepenej liečby skúšaným liekom trvajúcej 52 týždňov. Jedincom bola v pomere 1:1 náhodne pridelená buď liečba salmeterol/FP 50/250 (celková populácia všetkých randomizovaných pacientov (ITT) n = 776), alebo liečba salmeterolom (celková ITT n = 778). Pred začiatkom úvodnej fázy jedinci prestali používať predchádzajúce lieky na CHOCHP okrem krátkodobo pôsobiacich bronchodilatancií. Počas fázy liečby nebolo povolené súbežné používanie inhalačných dlhodobo pôsobiacich bronchodilatancií (β2‑agonistov a anticholinergík), liekov obsahujúcich kombináciu ipratropium/salbutamol, perorálnych β2‑agonistov a liekov s obsahom teofylínu. Povolené boli perorálne kortikosteroidy a antibiotiká na akútnu liečbu exacerbácii CHOCHP, ktoré sa užívali podľa špecifických pokynov. Jedinci používali salbutamol podľa potreby počas celého trvania štúdií.

Výsledky oboch štúdií ukázali, že liečba salmeterol/FP 50/250 viedla k významne nižšiemu ročnému výskytu stredne ťažkých/ťažkých exacerbácií CHOCHP v porovnaní so salmeterolom (SCO40043: 1,06 a 1,53 na jedinca ročne, v uvedenom poradí, pomer výskytu 0,70; 95 % IS: 0,58 až 0,83; p < 0,001; SCO100250: 1,10 a 1,59 na jedinca ročne, v uvedenom poradí, pomer výskytu 0,70; 95 % IS: 0,58 až 0,83; p < 0,001). Výsledky týkajúce sa sekundárnych ukazovateľov účinnosti (čas do objavenia sa prvej stredne ťažkej/ťažkej exacerbácie, ročný výskyt exacerbácií vyžadujúcich podanie perorálnych kortikosteroidov a hodnota FEV1 meraná ráno (AM) pred podaním dávky) boli významne priaznivejšie pri salmeterol/FP 50/250 mikrogramov dvakrát denne ako pri salmeterole. Profily nežiaducich udalostí boli podobné, okrem vyššieho výskytu pneumónie a známych lokálnych nežiaducich účinkov (kandidóza a dysfónia) v skupine liečenej salmeterol/FP 50/250 mikrogramov dvakrát denne v porovnaní so skupinou liečenou salmeterolom. Nežiaduce účinky súvisiace s pneumóniou boli hlásené u 55 (7 %) jedincov v skupine liečenej salmeterol/FP 50/250 mikrogramov dvakrát denne a u 25 (3 %) jedincov v skupine liečenej salmeterolom. Zvýšený výskyt hlásených prípadov pneumónie pri  salmeterol/FP 50/250 mikrogramov dvakrát denne je zrejme rozsahom podobný výskytu hlásenému po liečbe salmeterol/FP 50/500 mikrogramov dvakrát denne v štúdii TORCH.

**5.2 Farmakokinetické vlastnosti**

Pre účely farmakokinetiky je možné hodnotiť obe zložky oddelene.

Salmeterol

Salmeterol pôsobí lokálne v pľúcach, preto plazmatické hladiny nevyjadrujú terapeutický účinok. Okrem toho sú údaje o farmakokinetike salmeterolu obmedzené, vzhľadom na technické ťažkosti so stanovením liečiva v plazme z dôvodu nízkych plazmatických koncentrácií (približne 200 pikogramov/ml alebo menej), po inhalačnom podávaní terapeutických dávok.

Flutikazónpropionát

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

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

Vylučovanie flutikazónpropionátu je charakterizované vysokým plazmatickým klírensom (1 150 ml/min), veľkým distribučným objemom v rovnovážnom stave (približne 300 l) a terminálnym polčasom približne 8 hodín.

Väzba na plazmatické bielkoviny je 91 %.

Flutikazónpropionát je zo systémovej cirkulácie odstránený veľmi rýchlo, hlavne metabolizmom na inaktívny metabolit - kyselinu karboxylovú, prostredníctvom izoenzýmu CYP3A4 cytochrómu P450. V stolici sa nachádzajú aj ďalšie neidentifikované metabolity.

Renálny klírens flutikazónpropionátu je zanedbateľný. Vo forme metabolitov sa močom vylúči menej ako 5 % dávky. Hlavná časť dávky sa vylúči stolicou vo forme metabolitov a nezmeneného liečiva.

**5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti**

Jedinými obavami ohľadom bezpečnosti používania u ľudí vyplývajúcimi zo štúdií na zvieratách so salmeterolom xinafoátom a flutikazónpropionátom podávanými jednotlivo boli prejavy spojené so zvýšeným farmakologickým účinkom.

V reprodukčných štúdiách na zvieratách sa dokázalo, že glukokortikoidy vyvolávajú malformácie (rázštep podnebia, malformácie skeletu). Zdá sa však, že výsledky týchto štúdií na zvieratách nie sú relevantné u ľudí pri podávaní odporúčaných dávok. V štúdiách na zvieratách sa toxické účinky salmeterolu xinafoátu na embryo a plod dokázali len pri vysokých expozičných hladinách. Po súbežnom podávaní oboch liečiv v dávkach spojených so známymi abnormalitami vyvolanými glukokortikoidmi sa u potkanov zistil zvýšený výskyt transpozície pupočníkovej artérie a nedokončenej osifikácie záhlavnej kosti.

## 6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

**6.1 Zoznam pomocných látok**

monohydrát laktózy

**6.2 Inkompatibility**

Neaplikovateľné.

**6.3 Čas použiteľnosti**

2 roky

Čas použiteľnosti po prvom otvorení: 30 dní.

**6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie**

Udržiavajte kryt pevne uzatvorený, aby bol liek chránený pred vlhkosťou.

**6.5 Druh obalu a obsah balenia**

Každá papierová škatuľka obsahuje jeden Pulmojet inhalátor so 60 inhaláciami. Telo inhalátora je šedé a biele so šedou základňou a náustkom, bielym krytom a purpurovým alebo šedým spodným vekom a je vyrobený zo šiestych rôznych plastových materiálov: polypropylén/polyetylén/akrylonitril-butadién -styrén/termoplastický elastomér/polybutyléntereftalát a z kremíka.

**6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu**

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

## 7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Zentiva, k.s.

U kabelovny 130

102 37 Praha 10

Česká republika

## 8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

14/0450/15-S

## 9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

## 10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

12/2015