

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА	
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1	
Към Рег. №	20200077/78/79
Разрешение №	BG/HA/Hb-79993-J
Одобрение №	18-03-2020

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Нойеар Еармастър 50 микрограма/100 микрограма/доза прах за инхалация, предварително дозиран

Нойеар Еармастър 50 микрограма/250 микрограма/доза прах за инхалация, предварително дозиран

Нойеар Еармастър 50 микрограма/500 микрограма/доза прах за инхалация, предварително дозиран

Neuair Airmaster 50 micrograms/100 micrograms/dose inhalation powder, pre-dispensed

Neuair Airmaster 50 micrograms/250 micrograms/dose inhalation powder, pre-dispensed

Neuair Airmaster 50 micrograms/500 micrograms/dose inhalation powder, pre-dispensed

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Нойеар Еармастър 50 микрограма/100 микрограма

Всяка единична инхалация доставя една освободена доза (дозата, която се освобождава от мундшука) от 47 микрограма салметерол (*salmeterol*) (като салметерол ксинафоат) (*as salmeterol xinafoate*) и 92 микрограма флутиказон пропионат (*fluticasone propionate*). Това съответства на предварително дозирана доза от 50 микрограма салметерол (като салметерол ксинафоат) и 100 микрограма флутиказон пропионат.

Нойеар Еармастър 50 микрограма/250 микрограма

Всяка единична инхалация доставя една освободена доза (дозата, която се освобождава от мундшука) от 45 микрограма салметерол (*salmeterol*) (като салметерол ксинафоат) (*as salmeterol xinafoate*) и 229 микрограма флутиказон пропионат (*fluticasone propionate*). Това съответства на предварително дозирана доза от 50 микрограма салметерол (като салметерол ксинафоат) и 250 микрограма флутиказон пропионат.

Нойеар Еармастър 50 микрограма/500 микрограма

Всяка единична инхалация доставя една освободена доза (дозата, която се освобождава от мундшука) от 43 микрограма салметерол (*salmeterol*) (като салметерол ксинафоат) (*as salmeterol xinafoate*) и 432 микрограма флутиказон пропионат (*fluticasone propionate*). Това съответства на предварително дозирана доза от 50 микрограма салметерол (като салметерол ксинафоат) и 500 микрограма флутиказон пропионат.

Помощно вещество с известно действие

Всяка освободена доза съдържа приблизително 13 mg лактоза (като монохидрат).

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Прах за инхалация, предварително дозиран.

Устройство, отлято от пластмаса, съдържащо блистерна лента с 60 равномерно разположени блистера. Всеки блистер съдържа предварително дозирана доза бял до белезникав прах за инхалация.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания



Нойеар Еармастър е показан при възрастни и юноши на възраст 12 години и повече.

Астма

Нойеар Еармастър е показан за редовна терапия на астма, когато е подходящо прилагането на комбиниран продукт (дългодействащ β_2 агонист и инхалаторен кортикостероид):

- пациенти с незадоволителен контрол на фона на лечение с инхалаторни кортикостероиди и с инхалаторен кратко-действащ β_2 агонист при нужда
- или
- пациенти с постигнат адекватен контрол при едновременно прилагани инхалаторен кортикостероид и дълго действащ β_2 агонист.

Забележка: Употребата на Нойеар Еармастър 50 микрограма/100 микрограма не е подходяща при възрастни и деца с тежка астма.

Хронична обструктивна белодробна болест (ХОББ)

Нойеар Еармастър е показан за симптоматично лечение на пациенти с ХОББ с $FEV_1 < 60\%$ от предвидения нормален (преди бронходилататор), с анамнеза за повторни екзацербации и със значителни симптоми на фона на редовна бронходилататорна терапия.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

Пациентите трябва да бъдат уведомени, че за постигане на оптимален ефект Нойеар Еармастър трябва да се прилага ежедневно, дори при липсваща симптоматика.

Състоянието на пациентите трябва редовно да се преоценява от лекар с оглед поддържане на оптимална дозировка на Нойеар Еармастър и дозировката да се променя само по лекарско предписание. Дозировката следва да се коригира до достигане на най-ниската доза, при която се поддържа ефективен контрол върху симптомите. В случаите, при които адекватен контрол над симптомите се поддържа с най-ниската концентрация на комбинирания продукт, прилаган два пъти дневно, следващата стъпка в лечението би могла да включва пробно приложение само на инхалаторен кортикостероид.

Алтернативно, ако по преценка на лекуващия лекар това би осигурило адекватен контрол над симптомите на заболяването, при пациенти, при които се налага приложение на дългодействащ β_2 -агонист, може да се премине към Нойеар Еармастър, прилаган веднъж дневно. В случаите, когато Нойеар Еармастър се прилага веднъж дневно, ако пациентът е с анамнеза за нощни пристъпи, лекарството трябва да се инхалира вечер, а при пациенти със симптоми главно през деня, дозата трябва да се инхалира сутрин.

В зависимост от тежестта на заболяването се прилага такава концентрация на Нойеар Еармастър, която да съдържа подходящата доза флутиказон пропионат. Ако се налага дозиране извън препоръчаните за Нойеар Еармастър терапевтични схеми, могат да се използват подходящи дози на β_2 -агонист и/или кортикостероид.

Препоръчителни дози:

Астма

Възрастни и юноши на и над 12 години:

- по една инхалация (50 микрограма салметерол и 100 микрограма флутиказон пропионат) два пъти дневно
- или



- по една инхалация (50 микрограма салметерол и 250 микрограма флутиказон пропионат)
два пъти дневно

или

- по една инхалация (50 микрограма салметерол и 500 микрограма флутиказон пропионат)
два пъти дневно.

Краткосрочна употреба на Нойеар Еармастър може да се обмисли като първоначална поддържаща терапия при възрастни или юноши с умерено тежка персистираща астма (пациенти със симптоми през деня, ежедневно приложение на лекарства за бързо облекчаване на симптомите и умерено до тежко затруднение в дишането), за които е крайно необходимо постигане на бърз контрол на астмата. В тези случаи препоръчителната начална доза е една инхалация от 50 микрограма салметерол и 100 микрограма флутиказон пропионат два пъти дневно. След постигане на контрол над астмата, лечението трябва да се преразгледа и да се обмисли дали пациентите да продължат лечението само с инхалаторен кортикостероид. При продължаване на лечението само с инхалаторен кортикостероид, е важно пациентите да бъдат преглеждани редовно.

Не е доказана полза в сравнение със самостоятелно инхалаторно приложение на флутиказон пропионат като първоначална поддържаща терапия, когато липсват един или два от критериите за тежест. Общо за повечето пациенти инхалаторните кортикостероиди остават избор за лечение от първа линия.

Нойеар Еармастър не е показан за първоначална терапия на лека форма на астма. Нойеар Еармастър с концентрация 50 микрограма/100 микрограма не е подходящ за възрастни и деца с тежка форма на астма. Препоръчва се да се установи подходящата дозировка на инхалаторния кортикостероид, преди да се използва фиксирана комбинация при пациенти с тежка форма на астма.

Педиатрична популация

Нойеар Еармастър не се препоръчва за употреба при деца на възраст под 12 години. Безопасността и ефикасността на Нойеар Еармастър при деца на възраст под 12 години не са установени.

ХОББ

Възрастни:

— по една инхалация (50 микрограма салметерол и 500 микрограма флутиказон пропионат)
два пъти дневно.

Специални групи пациенти

При пациенти в старческа възраст или такива с бъбречно увреждане не е необходима корекция на дозировката.

Няма данни за употребата на Нойеар Еармастър при пациенти с чернодробно увреждане.

Начин на приложение

Употреба чрез инхалация.

Необходимо обучение

Нойеар Еармастър трябва да се използва правилно, за да се постигне ефективно лечение. Всички пациенти трябва да бъдат посъветвани да прочетат внимателно листовката с информация за пациента и да спазват инструкциите за употреба, както са описани подробно в листовката. Всички пациенти трябва да бъдат обучени от предписващия медицински



специалист как да използват Нойеар Еармастър, особено ако за пръв път използват този инхалатор. Това е необходимо, за да се гарантира, че те разбират как правилно да използват инхалатора.

Употребата на Нойеар Еармастър се състои от три прости стъпки, които са описани по-долу:

1. Устройството се отваря чрез натискане на червеното обезопасително устройство за затваряне и се задейства чрез плъзгане на виолетовия капак на мундщука, докато се чуе „щракване“.
2. Пациентът трябва първо да направи издишване. След това мундшукът се поставя в устата и устните се сключват около него. След това дозата може да се инхалира от инхалатора чрез непрекъснато дълбоко вдишване. След това инхалаторът се изважда от устата и пациентът трябва да задържи дишането си за около 10 секунди или толкова дълго, колкото може.
3. Пациентът след това трябва да бъде инструктиран да издиша внимателно и да затвори капака на инхалатора, докато се чуе „щракване“.

Пациентите трябва да бъдат също посъветвани да изплакнат устата си след това с вода и да я изплюят и/или да измият зъбите си след инхалацията.

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активните вещества или към което и да е от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Влошаване на заболяването

Нойеар Еармастър не трябва да бъде използван за лечение на остър астматичен пристъп, който налага използването на бързо- и краткодействащ бронходилататор. Пациентите трябва да бъдат съветвани да имат при себе си по всяко време инхалаторното си лекарство за облекчаване на остър астматичен пристъп.

Не трябва да се започва лечение с Нойеар Еармастър при пациенти с екзацербация или при значително, или остро влошаване на астмата.

По време на лечение с Нойеар Еармастър могат да настъпят сериозни нежелани реакции, свързани с астмата и екзацербации на астмата. Необходимо е пациентите да продължат лечението, но да потърсят лекарски съвет, ако симптомите на астмата останат неконтролирани или се влошат след започване на лечението с Нойеар Еармастър.

Увеличената нужда от употреба на облекчаващи лекарства (краткодействащи бронходилататори) или понижен отговор към облекчаващите лекарства показва влошаване на контрола върху заболяването и налага преглед на пациента от лекар.

Рязкото и прогресивно влошаване на контрола на астмата е потенциално животозастрашаващо и пациентът трябва да бъде консултиран неотложно от лекар. В този случай следва да се обмисли увеличаване на дозировката на кортикостероидите.

След постигане на контрол върху симптомите на астмата, може да се обмисли постепенно намаляване на дозата на Нойеар Еармастър. При намаляване на дозата е необходимо постоянно наблюдение на пациентите. Трябва да се използва най-ниската ефективна доза Нойеар Еармастър (вж. точка 4.2).

При пациенти с ХОББ с екзацербации обичайно е показано лечение със системни кортикостероиди, поради това такива пациенти трябва да бъдат съветвани да потърсят лекарска



консултация, ако по време на лечение с Нойеар Еармастър настъпи влошаване на симптомите.

Преустановяване на терапията

Лечението с Нойеар Еармастър не трябва да се прекъсва внезапно при пациентите с астма, поради риск от екзацербация. Намаляването на дозата трябва да се извършва под лекарски контрол. При пациентите с ХОББ преустановяването на терапията също може да бъде придружено от влошаване на симптоматиката, затова е необходимо да се извършва под лекарски контрол.

Повишено внимание при специални заболявания

Както и всички останали инхалаторни лекарствени продукти, съдържащи кортикостероиди, Нойеар Еармастър трябва да се прилага внимателно при пациенти с активна или латентна белодробна туберкулоза и при гъбични, вирусни или други инфекции на дихателните пътища. В случай че е показано, трябва незабавно да се назначи подходящо лечение.

Сърдечносъдови ефекти

Рядко Нойеар Еармастър може да причини сърдечни аритмии, напр. суправентрикуларна тахикардия, екстрасистоли, предсърдно мъждене и слабо обратимо понижаване на серумния калий при високи терапевтични дози. Нойеар Еармастър трябва да се прилага с внимание при пациенти с тежки сърдечно-съдови заболявания или ритъмни нарушения и при пациенти със захарен диабет, тиреотоксикоза, нелекувана хипокалиемия или при пациенти, предразположени към ниски серумни нива на калия.

Хипергликемия

Много рядко е докладвано повишение на нивата на кръвната захар (вж. точка 4.8) и това трябва да се има предвид при предписването на лекарството на пациенти с анамнеза за захарен диабет.

Парадоксален бронхоспазм

Както и при всяка друга инхалаторна терапия може да се развие парадоксален бронхоспазм с внезапно увеличаване на хриповете и задух след прием на доза. Парадоксалният бронхоспазм се повлиява от бързодействащ бронходилататор и трябва незабавно да се лекува. Терапията с Нойеар Еармастър трябва незабавно да се прекрати, да се направи оценка на състоянието на пациента и в случай на необходимост да се назначи алтернативно лечение.

Агонисти на бета-2 адренорецепторите

Докладвани са фармакологични нежелани реакции, в резултат на лечението с β_2 агонисти, като тремор, палпитации и главоболие, но тези реакции са преходни и намаляват в хода на редовното лечение.

Помощни вещества

Нойеар Еармастър съдържа лактоза. Пациенти с редки наследствени проблеми на непоносимост към галактоза, пълнен лактазен дефицит или глюкозо-галактозна малабсорбция не трябва да приемат този лекарствен продукт.

Системни реакции, свързани с употреба на кортикостероиди

Както при всички инхалаторни кортикостероиди, по-специално при прием на високи дози за продължителни периоди от време, е възможно да се появят системни реакции. Появата на такива реакции е много по-малко вероятна, отколкото при пероралните кортикостероиди. Възможните системни реакции включват синдром на Къшинг и къшингоидни черти, потискане на



надбъбречната функция, понижаване на минералната плътност на костите, катаракта и глаукома, и по-рядко психични или поведенчески промени, включващи психомоторна хиперактивност, разстройства на съня, тревожност, депресия или агресия (предимно при деца) (вж. по-долу подзаглавие „Педиатрична популация“ за информация относно системните реакции на инхалаторните кортикостероиди при деца и юноши). **Поради тази причина е важно пациентът да се консултира редовно с лекуващия лекар и дозировката на инхалаторния кортикостероид да се коригира до достигане на най-ниската доза, при която се постига ефективен контрол върху симптомите на астмата.**

Функция на надбъбречната жлеза

Продължителното лечение с високи дози инхалаторни кортикостероиди може да доведе до потискане на функцията на надбъбречните жлези и остра надбъбречна криза. Също така са описани много редки случаи на потискане на функцията на надбъбречните жлези и остра надбъбречна криза при дози на флутиказон пропионат между 500 и по-малко от 1 000 микрограма. Факторите, които могат да провокират остра надбъбречна криза, са травма, хирургична интервенция, инфекция или бързо намаляване на дозата. Симптомите обикновено са неопределени и могат да включват анорексия, коремна болка, загуба на тегло, уморемост, главоболие, гадене, повръщане, хипотония, намалена яснота на съзнанието, хипогликемия и гърчове. Необходимо е да се има предвид допълнително покритие със системни кортикостероиди при пациенти в периодите на стрес или при планови хирургични интервенции.

Терапията с инхалаторен флутиказон пропионат намалява необходимостта от приложение на перорални кортикостероиди. Трябва да се има предвид обаче, че за значителен период от време при пациентите, преминали от пероралната към инхалаторната кортикостероидна терапия, е налице риск от намален резерв на надбъбречните жлези. Поради тази причина тези пациенти трябва да се лекуват с особено внимание и редовно да се проследява надбъбречната им функция. Подобен риск съществува и при пациентите, при които в миналото се е налагала спешна терапия с кортикостероиди във високи дози. Възможността за остатъчно нарушение трябва винаги да се има предвид при спешни ситуации и хирургични интервенции, при които е вероятно предизвикване на стрес, и да се прецени подходящо кортикостероидно лечение. Степента на надбъбречното увреждане може да наложи консултация от специалист преди планова хирургична интервенция.

Пневмония при пациенти с ХОББ

Наблюдава се повишена честота на пневмония, включително пневмония, налагаща хоспитализация, при пациенти с ХОББ, които приемат инхалаторни кортикостероиди. Има някои данни за повишен риск от пневмония при повишаване на стероидната доза, но това не се демонстрира убедително в рамките на всички проучвания.

Няма убедително клинично доказателство за разлики в рамките на класа между инхалаторните кортикостероидни продукти относно големината на риска от пневмония.

Лекарите трябва да проследяват за възможно развитие на пневмония при пациенти с ХОББ, тъй като клиничната картина на тези инфекции се препокрива със симптомите на екзацербации на ХОББ.

Рисковите фактори за пневмония при пациенти с ХОББ включват настоящо тютюнопушене, по-напреднала възраст, нисък индекс на телесна маса (ИТМ) и тежка ХОББ.

Взаимодействия с други лекарствени продукти

Ритонавир може да повиши значително нивата на флутиказон пропионат в плазмата. ~~Поради~~ тази причина трябва да се избягва едновременното им приложение, освен ако потенциалните ползи за пациентите надхвърлят риска от страничните ефекти на системните кортикостероиди.



Рискът от системни нежелани лекарствени реакции е повишен и при комбинирането на флутиказон пропионат с други мощни СYP3A инхибитори (вж. точка 4.5).

Съпътстващата употреба на системен кетоназол значително увеличава системната експозиция на салметерол. Това може да доведе до увеличение на случаите на системни ефекти (напр. удължаване на QT интервала и палпитации). Съпътстващото лечение с кетоназол или други мощни СYP3A4 инхибитори трябва да се избягва, освен ако ползите от терапията със салметерол надвишават потенциално увеличения риск от системни нежелани реакции (вж. точка 4.5).

Зрителни смущения

При системно и локално приложение на кортикостероиди са възможни съобщения за зрителни смущения. Ако при пациент са налице симптоми като замъглено зрение или други зрителни смущения, пациентът трябва да бъде насочен за консултация с офталмолог за оценка на възможните причини, които могат да включват катаракта, глаукома или редки заболявания като централна серозна хориоретинопатия (ЦСХ), за които се съобщава след системно и локално използване на кортикостероиди.

Педиатрична популация

Нойеар Еармастър не се препоръчва за употреба при деца на възраст под 12 години (вж. точка 4.2).

При юноши на възраст под 16 години, приемащи високи дози флутиказон пропионат (обикновено $\geq 1\,000$ микрограма дневно) рискът от системни нежелани реакции може да е повишен. Системни реакции е възможно да се появят по-специално при прием на високи дози за продължителни периоди от време. Възможните системни реакции включват синдром на Къшинг, къшингоидни черти, потискане на надбъбречната функция, остра надбъбречна криза и забавяне на растежа при юноши и, по-рядко, психични или поведенчески промени, включващи психомоторна хиперактивност, разстройства на съня, тревожност, депресия или агресия. Трябва да се обмисли насочване на юношата към специалист по детски респираторни заболявания.

Препоръчва се редовно измерване на височината на юношите, лекувани дълго време с инхалаторни кортикостероиди. **Дозировката на инхалаторния кортикостероид трябва да се намали до достигане на най-ниската доза, при която се постига ефективен контрол върху симптомите на астмата.**

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

β -адренергичните блокери могат да отслабят или да антагонизират действието на салметерол. Както неселективните, така и селективните β -блокери трябва да се избягват, освен ако има наложителни причини за тяхното приложение. В резултат на лечението с β_2 -агонисти може да настъпи потенциално тежка хипокалиемия. Препоръчва се особено внимание при остро протичаща тежка астма, тъй като този ефект може да се потенцира от едновременно лечение с ксантинови производни, стероиди и диуретици.

Съпътстващата употреба на други β -адренергични лекарствени продукти може да има потенциален адитивен ефект.

Флутиказон пропионат

При нормални условия след инхалиране на доза флутиказон пропионат се постигат ниски плазмени концентрации, поради екстензивен метаболизъм при първо преминаване и значително системно изчистване, медирано от цитохром СYP3A4 в червата и черния дроб. Поради тази причина е малко вероятно осъществяването на клинично значими лекарствени



взаимодействия с други активни вещества, медирани от флутиказон пропионат.

При проучване за определяне на лекарствените взаимодействия при интраназално приложение флутиказон пропионат при здрави хора е установено, че 100 mg ритонавир (много мощен инхибитор на цитохром CYP3A4) два пъти дневно повишава няколкостотин пъти плазмените концентрации на флутиказон пропионат, което води до значително намаление на серумните концентрации на кортизола.

Няма информация за тези ефекти при инхалаторно приложение на флутиказон пропионат, но се очаква значително повишение на плазмените му нива. Съобщени са случаи на синдром на Къшинг и на потискане на функцията надбъбречните жлези. Комбинирането на тези две лекарствени вещества трябва да се избягва, освен ако ползата за пациентите надхвърля повишения риск от системни глюкокортикостероидни нежелани реакции.

При малко изпитване върху здрави доброволци е установено, че малко по-слабият инхибитор на CYP3A кетоконазол повишава експозицията на флутиказон пропионат след еднократно инхалиране със 150 %. Това е довело до по-голямо намаление на нивата на плазмения кортизол в сравнение със самостоятелното приложение на флутиказон пропионат. Едновременното лечение с други мощни инхибитори на CYP3A, като итраконазол и продукти, съдържащи кобицистат, и умерени CYP3A инхибитори, като еритромицин, също се очаква да повиши системната експозиция на флутиказон пропионат и да увеличи риска от системни нежелани лекарствени реакции. Комбинациите трябва да се избягват, освен ако ползата превишава потенциално увеличения риск от системни кортикостероидни нежелани реакции, в който случай пациентите трябва да се проследяват за системни кортикостероидни нежелани реакции.

Салметерол

Мощни CYP3A4 инхибитори

Съпътстващото приложение на кетоконазол (400 mg перорално веднъж дневно) и салметерол (50 микрограма, инхалирани два пъти дневно) при 15 здрави доброволци за 7 дни води до значително увеличение на експозицията на плазмения салметерол (1,4-пъти C_{max} и 15-пъти AUC). Това може да доведе до увеличение на случаите на други системни ефекти при лечение със салметерол (напр. удължаване на QT интервала и палпитации) в сравнение със самостоятелно приложение на салметерол или кетоконазол (вж. точка 4.4).

Не са наблюдавани клинично значими ефекти върху кръвното налягане, сърдечната честота, нивата на кръвната захар и калия в кръвта. Едновременното прилагане на салметерол с кетоконазол не е увеличило полуживота на елиминиране или акумулацията на салметерол при повторно приложение.

Съпътстващото приложение на кетоконазол трябва да се избягва, освен ако ползите от терапията със салметерол надвишават потенциално увеличения риск от системни нежелани реакции. Възможно е да съществува подобен риск при взаимодействие с други мощни CYP3A4 инхибитори (напр. итраконазол, телитромицин, ритонавир).

Умерени CYP3A4 инхибитори

Едновременното приложение на еритромицин (500 mg перорално три пъти дневно) и салметерол (50 микрограма, инхалирани два пъти дневно) при 15 здрави лица за 6 дни е довело до малко, но статистически незначително увеличение на експозицията на салметерол (1,4 пъти C_{max} и 1,2 пъти AUC). Едновременното прилагане с еритромицин не е свързано със сериозни нежелани реакции.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Фертилитет

Липсват данни при хора. Изследванията при животни не показват повлияване на фертилитета.



от салметерол или флутиказон пропионат.

Бременност

Голям обем данни за бременни жени (за изхода на повече от 1000 случая на бременност) не показват малформативна или фетална/неонатална токсичност, свързана със салметерол и флутиказон пропионат. Проучванията при животни показват репродуктивна токсичност след приложение на β_2 -адренорецепторни агонисти и глюкокортикостероиди (вж. точка 5.3).

Приложението на Нойеар Еармастър при бременни жени трябва да се обмисли само ако очакваната полза за майката надвишава възможния риск за плода.

За лечение на бременни жени трябва да се използва най-ниската ефективна доза на флутиказон пропионат, необходима за поддържане на оптимален контрол върху симптомите на астмата.

Кърмене

Не е известно дали салметерол и флутиказон пропионат/метаболитите се екскретират в кърмата.

Проучванията показват, че салметерол и флутиказон пропионат, и техните метаболити, се екскретират в кърмата на плъхове.

Не може да се изключи риск за новородените/кърмачетата. Трябва да се вземе решение дали да се преустанови кърменето или да се преустанови терапията с Нойеар Еармастър, като се вземат предвид ползата от кърменето за детето и ползата от терапията за жената.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Нойеар Еармастър не повлиява или повлиява пренебрежимо способността за шофиране и работа с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Обобщение на профила на безопасност

Тъй като Нойеар Еармастър съдържа салметерол и флутиказон пропионат, типът и тежестта на нежеланите реакции, свързани с всяко от тези съединения, могат да се предвидят. Няма случай на поява на допълнителни нежелани събития вследствие на съпътстващо приложение на двете съединения.

Нежеланите лекарствени реакции, свързани със салметерол/флутиказон пропионат, са изброени по-долу по системо-органен клас и честота. Честотата се дефинира по следния начин: много чести ($\geq 1/10$), чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечести ($\geq 1/1\,000$ до $< 1/100$), редки ($\geq 1/10\,000$ до $< 1/1\,000$) и с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка). Честотите са определени по данни от клинични изпитвания. Случаите на нежелани реакции при плацебо не са отчетени.

Системо-органен клас	Нежелана лекарствена реакция	Честота
Инфекции и инфестации	Кандидоза на устата и гърлото	Чести
	Пневмония (при пациенти с ХОББ)	Чести ^{1, 3, 5}
	Бронхит	Чести ¹
	Езофагеална кандидоза	Редки



Системо-органен клас	Нежелана лекарствена реакция	Честота
Нарушения на имунната система	Реакции на свръхчувствителност със следните прояви: Реакции на кожна свръхчувствителност Ангиедем (главно едем на лицето и орофаринкса) Респираторни симптоми (диспнея) Респираторни симптоми (бронхоспазм) Анафилактични реакции, включително анафилактичен шок	Нечести Редки Нечести Редки Редки
Нарушения на ендокринната система	Синдром на Къшинг, къшингоидни черти, потискане на надбъбречната функция, забавяне на растежа при деца и юноши, намалена костна минерална плътност	Редки ⁴
Нарушения на метаболизма и храненето	Хипокалиемия Хипергликемия	Чести ³ Нечести ⁴
Психични нарушения	Безпокойство Нарушения на съня Промени в поведението, включително психомоторна хиперактивност и раздразнителност (главно при деца) Депресия, агресия (главно при деца)	Нечести Нечести Редки С неизвестна честота
Нарушения на нервната система	Главоболие Тремор	Много чести ¹ Нечести
Нарушения на очите	Катаракта Глаукома Замъглено зрение (вж. също точка 4.4)	Нечести Редки ⁴ С неизвестна честота ⁴
Сърдечни нарушения	Палпитации Тахикардия Сърдечни аритмии (включително надкамерна тахикардия и екстрасистолия) Предсърдно мъждене Ангина пекторис	Нечести Нечести Редки Нечести Нечести
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	Ринофарингит Дразнене на гърлото Пресипналост/дисфония Синузит Парадоксален бронхоспазм	Много чести ^{2, 3} Чести Чести Чести ^{1, 3} Редки ⁴
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Контузии	Чести ^{1, 3}
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	Мускулни спазми Травматични фрактури Артралгия Миалгия	Чести Чести ^{1, 3} Чести Чести

¹ Често съобщавани при плацебо

² Много често съобщавани при плацебо



³ Съобщавани през 3-годишния период на проучване при пациенти с ХОББ

⁴ Вижте точка 4.4

⁵ Вижте точка 5.1

Описание на избрани нежелани реакции

Съобщават се фармакологични нежелани лекарствени реакции при лечение с β_2 -агонисти като тремор, палпитации и главоболие, като те показват тенденция да са преходни и да отзвучават в хода на лечението.

Както и при всяка друга инхалаторна терапия, може да се развие парадоксален бронхоспазм с внезапно увеличаване на хриповете и задуха след прием на доза. Парадоксалният бронхоспазм се повлиява от бързодействащ бронходилататор и трябва незабавно да се лекува. Терапията с Нойеар Еармастър трябва да се прекрати веднага, да се направи оценка на състоянието на пациента и при необходимост да се назначи алтернативно лечение.

Нежелани лекарствени реакции на флутиказон пропионат, които могат да се появят при някои пациенти, са пресипване и кандидоза (млечница) на устата и гърлото, и, рядко, на езофагуса. Пресипването и случаите на кандидоза могат да се облекчат чрез изплакване на устата с вода и/или измиване на зъбите след употреба на продукта. Симптоматичната кандидоза на устата и гърлото може да се лекува с локална противогъбична терапия едновременно с употребата на Нойеар Еармастър.

Педиатрична популация

Възможните системни реакции включват синдром на Къшинг, къшингоидни черти, потискане на надбъбречната функция и забавяне на растежа при деца и юноши (вж. точка 4.4). При деца могат да се наблюдават също безпокойство, нарушения на съня и промени в поведението, включително хиперактивност и раздразнителност.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез Изпълнителна агенция по лекарствата ул. „Дамян Груев” № 8, 1303 София, Тел.: +35 928903417, уебсайт: www.bda.bg.

4.9 Предозиране

Липсват данни от клинични изпитвания относно предозиране с Neuaire Airmaste, но по-долу са изброени ефекти, настъпили след предозиране с двете активни вещества:

Салметерол

Признаците и симптомите на предозиране със салметерол са замаяност, повишаване на систолното кръвно налягане, тремор, главоболие и тахикардия. В случай, че лечението с Нойеар Еармастър трябва да бъде прекратено поради предозиране на β -агониста в лекарствения продукт, трябва да се обмисли прилагането на подходяща заместителна терапия с кортикостероид. Допълнително е възможна хипокалиемия и затова серумните нива на калия трябва да се проследяват. Трябва да се обмисли заместване на калий.

Флутиказон пропионат

Остро предозиране: Инхалирането на дози флутиказон пропионат над препоръчителните може да доведе до временно потискане на надбъбречната функция. Това състояние не се нуждае от спешни действия, тъй като надбъбречната функция се възстановява в течение на няколко дни, което се установява чрез измерване на нивото на плазмения кортизол.



Хронично предозиране на инхалаторен флутиказон пропионат: Надбъбречният резерв трябва да се проследява и може да е необходимо лечение със системен кортикостероид. След стабилизиране лечението с препоръчителната доза инхалаторен кортикостероид трябва да се възобнови. Вижте точка 4.4: риск от потискане на надбъбречната функция.

При случаи на остро и хронично предозиране на флутиказон пропионат лечението с Нойеар Еармастър трябва да продължи с подходяща за контрол на симптоматиката дозировка.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Адренергици в комбинация с кортикостероиди или други лекарства, с изключение на антихолинергици.
АТС код: R03AK06

Механизъм на действие и фармакодинамични ефекти

Нойеар Еармастър съдържа салметерол и флутиказон пропионат, които действат по различен начин. Съответните механизми на действие на двете активни вещества са описани по-долу:

Салметерол:

Салметерол е селективен дългодействащ (12 часа) β_2 -адренорецепторен агонист с дълга странична верига, който се свързва с външната част на рецептора.

Салметерол осигурява по-дълготрайна бронходилатация, продължаваща най-малко 12 часа, в сравнение с краткодействащите конвенционални β_2 -агонисти в препоръчителни дози.

Флутиказон пропионат:

Флутиказон пропионат, приложен чрез инхалация в препоръчителните дози, оказва глюкокортикоидно противовъзпалително действие в белите дробове, което води до редуциране на симптоматиката и екзацербациите на астмата, и е с по-малко нежелани реакции, отколкото при системното приложение на кортикостероиди.

Клинична ефикасност и безопасност

Описаните по-долу проучвания (GOAL, TORCH и SMART) са проведени със същата(ите) комбинация(и) на фиксирана(и) доза(и), салметерол ксинафоат и флутиказон пропионат, но изследват разрешен преди това продукт; описаните проучвания не са провеждани с Нойеар Еармастър.

Салметерол/флутиказон пропионат – клинични изпитвания при астма

Дванадесетмесечно проучване (Gaining Optimal Asthma Control, GOAL) при 3 416 възрастни и юноши с персистираща астма сравнява безопасността и ефикасността на салметерол/флутиказон пропионат спрямо самостоятелен инхалаторен кортикостероид (флутиказон пропионат), за да установи дали лечението на астма е постижима цел. При лечението концентрацията е била увеличавана на всеки 12 седмици до постигане на ****пълен контрол** или достигане на най-високата доза от изпитваното лекарство. Данните от GOAL показват, че повече пациенти, лекувани със салметерол/флутиказон пропионат, са постигнали контрол на астмата в сравнение с тези, лекувани със самостоятелен инхалаторен кортикостероид (ИКС), и този контрол е бил постигнат при по-ниска доза кортикостероид.

***Добре контролирана астма** е била постигната по-бързо със салметерол/флутиказон пропионат отколкото със самостоятелен ИКС. Времето за лечение за 50 % от пациентите до постигане на първа индивидуална добре контролирана седмица е било 16 дни за групата на салметерол/флутиказон пропионат в сравнение с 37 дни за групата на ИКС. В подгруппата на



астматиците, нелекувани със стероиди, времето до постигане на първа индивидуална добре контролирана седмица е било 16 дни при лечение със салметерол/флутиказон пропионат в сравнение с 23 дни при лечение с ИКС.

Пълните резултати от проучването са представени в следната таблица:

Процент на пациентите, постигнали *добре контролирана астма (WC) и **пълнен контрол на астмата (TC) за 12-месечен период				
Лечение преди проучването	Салметерол/FP		FP	
	WC	TC	WC	TC
Без ИКС (самостоятелен SABA)	78 %	50 %	70 %	40 %
Ниска доза ИКС (≤ 500 микрограма BDP или еквивалент/ден)	75 %	44 %	60 %	28 %
Средна доза ИКС (> 500 до 1 000 микрограма BDP или еквивалент/ден)	62 %	29 %	47 %	16 %
Обединени резултати от трите вида лечение	71 %	41 %	59 %	28 %

*Добре контролирана астма: по-малко от или равно на 2 дни с точков сбор на симптомите по-голям от 1 (точков сбор 1 се дефинира като „поява на симптоми за кратък времеви период през деня”); използване на SABA през два или по-малко от два дни, или при 4 или по-малко от 4 случая на седмица; повече от или равно на 80 % от предвидените стойности на сутрешния върхов експираторен дебит; без събуждане през нощта, без екзацербации и без нежелани лекарствени реакции, налагащи промяна на терапията.

**Пълнен контрол на астмата: няма симптоми, няма употреба на SABA, по-високи или равни на 80 % от предвидените стойности на сутрешния върхов експираторен дебит, няма събуждане през нощта, липсват екзацербации и не се наблюдават нежелани лекарствени реакции, налагащи промяна на терапията.

Резултатите от това проучване предполагат, че може да се обмисли първоначална поддържаща терапия със салметерол/флутиказон пропионат 50 микрограма/100 микрограма два пъти дневно при пациенти с умерено тежка персистираща астма, за които е крайно необходимо постигане на бърз контрол на астмата (вж. точка 4.2).

Едно двойно-сляпо, рандомизирано, паралелно-групово проучване при 318 пациенти на възраст ≥ 18 години с персистираща астма оценява безопасността и поносимостта на приложението на 2 инхалации два пъти дневно (двойна доза) на салметерол/флутиказон пропионат за период от две седмици. Проучването показва, че удвояването на дозата на всяка концентрация на салметерол/флутиказон пропионат за период до 14 дни, води до малко покачване на нежеланите реакции, свързани с β агониста (тремор; 1 пациент [1 %] срещу 0, палпитации; 6 [3 %] срещу 1 [< 1 %], мускулни спазми; 6 [3 %] срещу 1 [< 1 %]) и подобно увеличение на нежеланите реакции, свързани с инхалаторния кортикостероид (напр. кандидоза на устата; 6 [6 %] срещу 16 [8 %], пресипналост; 2 [2 %] срещу 4 [2 %]) в сравнение с приложението на една инхалация два пъти дневно. Малкото покачване на нежеланите реакции, свързани с β агониста, трябва да бъде взето под внимание в случай, че лекарят обмисля удвояване на дозата на салметерол/флутиказон пропионат при възрастни пациенти, нуждаещи се от допълнително кратковременно (до 14 дни) лечение с инхалаторен кортикостероид.

Салметерол/флутиказон пропионат – клинични изпитвания при ХОББ

TORCH е 3-годишно проучване за оценка на ефекта от лечението със Серетид Дискус 50 микрограма/500 микрограма два пъти дневно, салметерол Дискус 50 микрограма, два пъти дневно, флутиказон пропионат (FP) Дискус 500 микрограма два пъти дневно или плацебо върху общата смъртност при пациенти с ХОББ. Пациентите с ХОББ и $FEV_1 < 60\%$ от предвидения нормален на изходно ниво (преди бронходилататор) са рандомизирани да получават двойно-заслепено лекарство. По време на проучването на пациентите е била разрешена обикновената



терапия за ХОББ, с изключение на други инхалаторни кортикостероиди, дълго-действащи бронходилататори и продължително лечение със системни кортикостероиди. Преживяемостта в края на третата година е определена за всички пациенти независимо от преустановяването на приема на лекарството по проучването. Първичната крайна точка е намаляване на общата смъртност в края на третата година за пациентите на Серетид спрямо тези на плацебо.

	Плацебо N = 1524	Салметерол 50 N = 1521	FP 500 N = 1534	Салметерол/флутиказон пропионат 50/500 N = 1533
Обща смъртност в края на третата година				
Брой на смъртни случаи (%)	231 (15,2 %)	205 (13,5 %)	246 (16,0 %)	193 (12,6 %)
Коефициент на риска спрямо плацебо (ДИ) р стойност	N/A	0,879 (0,73; 1,06) 0,180	1,060 (0,89; 1,27) 0,525	0,825 (0,68; 1,00) 0,052 ¹
Коефициент на риска на флутиказон пропионат/салметерол 500/50 спрямо компонентите (ДИ) р стойност	N/A	0,932 (0,77; 1,13) 0,481	0,774 (0,64; 0,93) 0,007	N/A

¹ Незначителна р стойност след коригиране за 2 междинни анализа на основното сравнение на ефикасността посредством логаритмичен рангов анализ, стратифициран по пушачески статус.

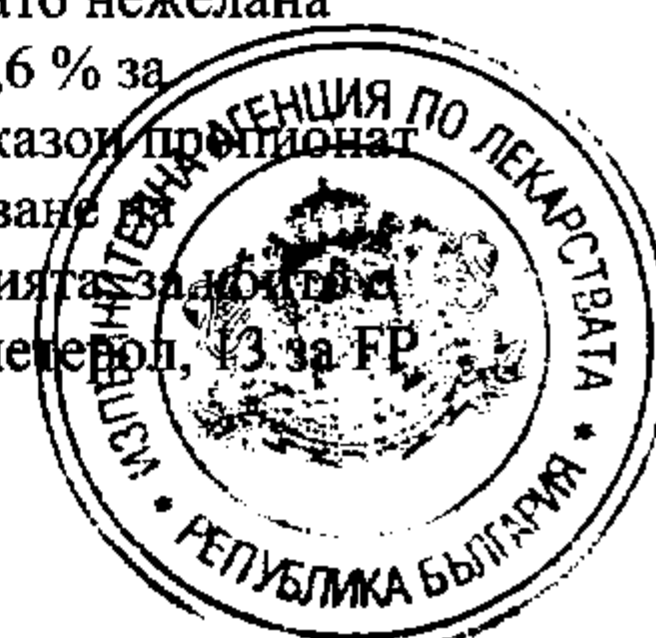
Наблюдава се тенденция за подобряване на преживяемостта при пациенти, лекувани със салметерол/флутиказон пропионат, в сравнение с тези на плацебо в рамките на 3 години, въпреки че не е достигнато нивото на статистическа значимост $p \leq 0,05$.

Процентът на пациентите, починали през тригодишния период по причини, свързани с ХОББ, е 6,0 % при плацебо, 6,1 % при салметерол, 6,9 % при FP и 4,7 % при салметерол/флутиказон пропионат.

Средният брой на умерени до тежки екзацербации годишно е значително намален при салметерол/флутиказон пропионат (FP) в сравнение с лечението със салметерол, FP и плацебо (средна честота в групата на салметерол/флутиказон пропионат 0,85 в сравнение с 0,97 в групата на салметерол, 0,93 в групата на FP и 1,13 в групата на плацебо). Това може да се представи като намаляване на честотата на умерени до тежки екзацербации с 25 % (95 % ДИ: от 19 % до 31 %, $p < 0,001$) в сравнение с плацебо, 12 % в сравнение със салметерол (95 % ДИ: от 5 % до 19 %, $p = 0,002$) и 9 % в сравнение с FP (95 % ДИ: от 1 % до 16, $p = 0,024$). Салметерол и FP значително намаляват честотата на екзацербациите в сравнение с плацебо, съответно с 15 % (95 % ДИ: от 7 % до 22 %, $p < 0,001$) и с 18 % (95 % ДИ: от 11 % до 24 %, $p < 0,001$).

Качеството на живот, свързано със здравето, измерено чрез въпросника St George's Respiratory Questionnaire (SGRQ), е подобро при всяка от активните терапии в сравнение с плацебо. Средното подобрене през три годишния период за салметерол/флутиказон пропионат в сравнение с плацебо е -3,1 единици (95 % ДИ: от -4,1 до -2,1; $p < 0,001$), в сравнение със салметерол е -2,2 единици ($p < 0,001$) и в сравнение с FP е -1,2 единици ($p = 0,017$). Понижение от 4 единици се приема за клинично значимо.

Изчислената вероятност в рамките на 3 години да бъде съобщена пневмония като нежелана лекарствена реакция е 12,3 % за плацебо, 13,3 % за салметерол, 18,3 за FP и 19,6 % за салметерол/флутиказон пропионат (коефициент на риска за салметерол/флутиказон пропионат спрямо плацебо: 1,64, 95 % ДИ: от 1,33 до 2,01; $p < 0,001$). Не е имало увеличаване на смъртните случаи, свързани с пневмония; смъртните случаи по време на терапията за ХОББ са преценено, че основно се дължат на пневмония, са били 7 за плацебо, 9 за салметерол, 13 за FP.



и 8 за салметерол/флутиказон пропионат. Не е имало значима разлика във вероятността за костни фрактури (5,1 % при плацебо, 5,1 % при салметерол, 5,4 % при FP и 6,3 % при салметерол/флутиказон пропионат; коефициент на риска за салметерол/флутиказон пропионат спрямо плацебо: 1,22; 95 % ДИ: от 0,87 до 1,72; $p = 0,248$).

Резултатите от плацебо-контролирани клинични изпитвания, провеждани за период от 6 и 12 месеца, показват, че редовната употреба на салметерол/флутиказон пропионат 50 микрограма/500 микрограма подобрява белодробната функция, намалява задуха и необходимостта от употреба на бързодействащи лекарства за облекчаване на дишането.

SCO40043 и SCO100250 са рандомизирани, двойно-слепи, паралелно-групови, репликативни проучвания, сравняващи ефекта на салметерол/флутиказон пропионат 50/250 микрограма два пъти дневно (дозировка, която не е разрешена за лечение на ХОББ в Европейския съюз) спрямо салметерол 50 микрограма два пъти дневно върху годишната честота на умерени/тежки екзацербации при лица с ХОББ и ФЕО₁ по-малък от 50 % от предвидения, и с анамнеза за екзацербации. Умерени/тежки екзацербации се определят като влошаващи се симптоми, при които се е налагало лечение с перорални кортикостероиди и/или антибиотици или хоспитализация.

Изпитванията са имали 4 седмици въвеждащ период, по време на който всички участници са приемали незаслепено салметерол/FP 50/250, за да се стандартизира фармакотерапията на ХОББ и да се стабилизира заболяването преди рандомизиране за заслепеното лекарство по проучването за 52 седмици. Пациентите са рандомизирани 1:1 на салметерол/FP 50/250 (общо ITT $n = 776$) или салметерол (общо ITT $n = 778$). Преди въвеждащия период пациентите са прекъснали употребата на предишни лекарства за ХОББ, с изключение на краткодействащи бронходилататори. Едновременната употреба на инхалаторни дългодействащи β_2 агонисти и антихолинергични средства, продукти, съдържащи комбинацията салбутамол/ипратропиум бромид, перорални β_2 агонисти и продукти, съдържащи теофилин, не са били позволявани по време на лечението. Перорални кортикостероиди и антибиотици са били позволявани за спешно лечение на екзацербации на ХОББ с точно определени указания за употреба. По време на проучванията пациентите са приемали салбутамол при нужда.

Резултатите от двете проучвания показват, че лечението със салметерол/флутиказон пропионат 50/250 води до значително по-ниска годишна честота на умерените/тежките екзацербации на ХОББ в сравнение със салметерол (SCO40043: съответно 1,06 и 1,53 на човек за година, съотношение на честотата 0,70, 95 % CI: от 0,58 до 0,83, $p < 0,001$; SCO100250: съответно 1,10 и 1,59 на човек за година, съотношение на честотата 0,70, 95 % CI: от 0,58 до 0,83, $p < 0,001$). Находките за вторичните показатели за ефикасност (време до първа умерена/тежка екзацербация, годишната честота на екзацербации, налагащи употребата на перорални кортикостероиди и сутрешен ФЕО₁ преди прием на дозата) показват значително предимство на салметерол/флутиказон пропионат 50/250 микрограма два пъти дневно спрямо салметерол. Профилът на нежеланите реакции е бил сходен, с изключение на по-висока честота на пневмонии и известни локални нежелани реакции (кандидоза и дисфония) в групата на салметерол/флутиказон пропионат 50/250 микрограма два пъти дневно в сравнение със салметерол. Нежелани реакции, свързани с пневмония, са съобщени при 55 (7 %) пациенти в групата на салметерол/флутиказон пропионат 50/250 микрограма два пъти дневно и при 25 (3 %) в групата на салметерол. Повишената честота на съобщена пневмония при салметерол/флутиказон пропионат 50/250 микрограма два пъти дневно показва величина, сходна с тази на честотата, съобщавана след лечение със салметерол/флутиказон пропионат 50/500 микрограма два пъти дневно в изпитването TORCH.

Астма

Многоцентрово изследователско изпитване на салметерол при астма (SMART)

Многоцентровото изследователско изпитване на салметерол при астма (SMART) е рандомизирано, двойно-слепо, контролирано проучване, проведено в САЩ, което оценява безопасността на салметерол в сравнение с плацебо, добавени към обичайната терапия при възрастни и юноши. Въпреки че няма



значителни разлики в първичната крайна точка за комбинирания брой на смъртни случаи, свързани с дихателната система, и животозастрашаващи събития, свързани с дихателната система, проучването показва значително увеличение на смъртните случаи, свързани с астма, при пациенти, приемащи салметерол (13 смъртни случая при 13 176 пациенти, лекувани със салметерол, спрямо 3 смъртни случая при 13 179 пациенти на плацебо). Проучването не е предназначено да оцени въздействието на едновременната употреба на инхалаторен кортикостероид и само 47 % от участниците съобщават за употреба на ИКС на изходно ниво.

Безопасност и ефикасност на салметерол-FP спрямо FP самостоятелно при астма

Проведени са две многоцентрови 26-седмични изпитвания за сравнение на безопасността и ефикасността на салметерол-FP спрямо FP самостоятелно, като едното изпитване (AUSTRI) е при възрастни и юноши, а другото изпитване (VESTRI) е при педиатрични пациенти на възраст 4 – 11 години. И в двете проучвания включените участници имат умерена до тежка персистираща астма с анамнеза за хоспитализация, свързана с астмата, или екзацербация на астмата през предходната година. Първичната цел на всяко проучване е да се определи дали добавянето на LABA към терапия с ИКС (салметерол-FP) показва не по-малка ефикасност от ИКС (FP) самостоятелно по отношение на риска от сериозни събития, свързани с астмата (хоспитализация, свързана с астмата, ендотрахеална интубация и смърт). Вторична цел за ефикасност на тези проучвания е да се оцени дали ИКС/LABA (салметерол-FP) показва превъзходство спрямо терапията с ИКС самостоятелно (FP) по отношение на тежка екзацербация на астмата (която се определя като влошаване на астмата, налагащо употреба на системни кортикостероиди най-малко за 3 дни, или хоспитализация в болница, или посещение на отделение за спешна помощ поради астма, изискваща системни кортикостероиди).

Общо 11 679 и 6 208 участници са съответно рандомизирани и получават лечение в изпитванията AUSTRI и VESTRI. За първичната крайна точка за безопасност е постигната не по-малка ефикасност и в двете изпитвания (вж. таблицата по-долу).

Сериозни събития, свързани с астма, в 26-седмичните изпитвания AUSTRI и VESTRI

	AUSTRI		VESTRI	
	Салметерол-FP (n = 5 834)	FP самостоятелн о (n = 5 845)	Салметерол- FP (n = 3 107)	FP самостоятелн о (n = 3 101)
Съставна крайна точка (хоспитализация, свързана с астмата, ендотрахеална интубация или смърт)	34 (0,6 %)	33 (0,6 %)	27 (0,9 %)	21 (0,7 %)
Коефициент на риск на салметерол-FP/FP (95 % ДИ)	1,029 (0,638-1,662) ^a		1,285 (0,726-2,272) ^б	
Смърт	0	0	0	0
Хоспитализация, свързана с астмата	34	33	27	21
Ендотрахеална интубация	0	2	0	0

^a Ако получената оценка за горна граница на 95 % ДИ за относителния риск е по-малка от 2,0, се прави заключение за не по-малка ефикасност.

^б Ако получената оценка за горна граница на 95 % ДИ за относителния риск е по-малка от 2,675, се прави заключение за не по-малка ефикасност.

За вторичната крайна точка за ефикасност и в двете проучвания се наблюдава намаляване във времето до първа екзацербация на астмата за салметерол-FP в сравнение с FP, но само в изпитването AUSTRI се достига статистическа значимост:



	AUSTRI		VESTRI	
	Салметерол- FP (n = 5 834)	FP самостоятелно (n = 5 845)	Салметерол- FP (n = 3 107)	FP самостоятелно (n = 3 101)
Брой участници с екзацербация на астмата	480 (8 %)	597 (10 %)	265 (9 %)	309 (10 %)
Коефициент на риск на салметерол-FP/FP (95 % ДИ)	0,787 (0,698; 0,888)		0,859 (0,729; 1,012)	

Педиатрична популация

Нойеар Еармастър не е показан при деца на възраст под 12 години (вж. точка 4.2). Описаните по-долу проучвания са проведени с разрешен преди това продукт; описаните проучвания не са извършвани с Нойеар Еармастър.

В проучване SAM101667 при 158 деца на възраст 6 – 16 години със симптоматична астма комбинацията на салметерол/флутиказон пропионат е също толкова ефикасна, като тази при приложението на двойна доза флутиказон пропионат по отношение на контрола над симптомите и белодробната функция. Дизайнът на проучването не е предназначен да изследва ефекта върху екзацербациите.

В едно 12-седмично изпитване при деца на възраст между 4 и 11 години [n = 257], лекувани или със салметерол/флутиказон пропионат 50/100 два пъти дневно, или със салметерол 50 микрограма + флутиказон пропионат 100 микрограма два пъти дневно показва, че и в двете терапевтични рамена върховият експираторен дебит се повишава с 14 % и освен това се наблюдава подобрене в оценката на симптомите и употребата на салбутамол като спасително средство. Не се наблюдават разлики между двете терапевтични рамена. Няма разлики в параметрите на безопасност между двете терапевтични рамена.

В 12-седмично рандомизирано, паралелно групово проучване при деца на възраст между 4 и 11 години [n = 203] с персистираща астма, които са имали симптоми на фона на инхалаторни кортикостероиди, безопасността е първичната крайна точка. Децата са получавали или салметерол/флутиказон пропионат (50/100 микрограма), или флутиказон пропионат (100 микрограма) самостоятелно два пъти дневно. Две от децата на салметерол/флутиказон пропионат и 5 от децата на флутиказон пропионат са оттеглени от проучването поради влошаване на астмата. След 12 седмици никое от децата в двете терапевтични рамена не е имало стойности, по-ниски от нормата за 24-часова екскреция на кортизол в урината. Не е имало други разлики по отношение на профила на безопасност между двете терапевтични рамена.

Лекарствени продукти, съдържащи флутиказон пропионат, при астма по време на бременност

Проведено е обсервационно ретроспективно епидемиологично кохортно проучване, което използва електронни здравни досиета от Великобритания, за да се оцени рискът от сериозни вродени малформации (Major Congenital Malformations, MCM) след експозиция през първия триместър на инхалаторен FP самостоятелно и салметерол-FP в сравнение с ИКС, който не съдържа FP. В това проучване не е включено плацебо като контролно средство.

В кохортата с астма от 5 362 случая на бременност с експозиция на ИКС през първия триместър са установени 131 диагностицирани MCM; 1 612 (30 %) са с експозиция на FP или салметерол-FP, като от тях са установени 42 диагностицирани MCM. Корижираното съотношение на вероятността за MCM, диагностицирани до 1 година, е 1,1 (95 % ДИ: 0,5-2,3) за жени с умерена астма с експозиция на FP *спрямо* такива с експозиция на не съдържащ FP ИКС и 1,2 (95 % ДИ: 0,7-2,0) за жени със значителна до тежка астма. Не е установена разлика в риска от MCM след експозиция през първия триместър на FP самостоятелно в сравнение със салметерол-FP. Абсолютните рискове от MCM при различните степени на тежест на астмата варират от 2,0 до



2,9 на 100 случая на бременност с експозиция на FP, което е сравнимо с резултатите от проучване на 15 840 случая на бременност без експозиция на терапии за астма в базата данни General Practice Research Database (2,8 събития на MCM на 100 случая на бременност).

5.2 Фармакокинетични свойства

За целите на фармакокинетиката всеки един от двата компонента може да се разглежда самостоятелно.

Салметерол

Салметерол действа локално в белия дроб и затова плазмените нива не са показателни за терапевтичния ефект. Също така има само ограничени данни за фармакокинетиката на салметерол поради технически трудности за анализ на активното вещество в плазмата, дължащи се на ниските плазмени концентрации при терапевтични дози (приблизително 200 пикограма/ml или по-малко), достигани след инхалация.

Флутиказон пропионат (FP)

Абсолютната бионаличност на еднократна доза инхалаторен флутиказон пропионат при здрави лица варира между приблизително 5 до 11 % от номиналната доза в зависимост от използваното устройство за инхалация. При пациенти с астма или ХОББ се наблюдава по-ниска степен на системна експозиция на инхалаторен флутиказон пропионат.

Абсорбция

Системната абсорбция се осъществява предимно в белия дроб, като в началото е бърза, а след това – продължителна. Остатъкът от инхалаторната доза може да се преглътне, но това допринася в минимална степен за системната експозиция поради ниската разтворимост във вода и предсистемния метаболизъм, и води до бионаличност, по-малка от 1 %. С повишаването на инхалираната доза се наблюдава линейно повишаване на системната експозиция.

Разпределение

Диспозицията на флутиказон пропионат се характеризира с висок плазмен клирънс (1150 ml/min), голям обем на разпределение в стационарно състояние (приблизително 300 l) и терминален полуживот приблизително 8 часа. Свързането с плазмени протеини е 91 %.

Биотрансформация

Флутиказон пропионат се излъчва много бързо от системната циркулация, предимно като се метаболизира до един неактивен метаболит на карбоксилната киселина от ензима CYP3A4 на цитохром P450. Други неидентифицирани метаболити се откриват и във фекалиите.

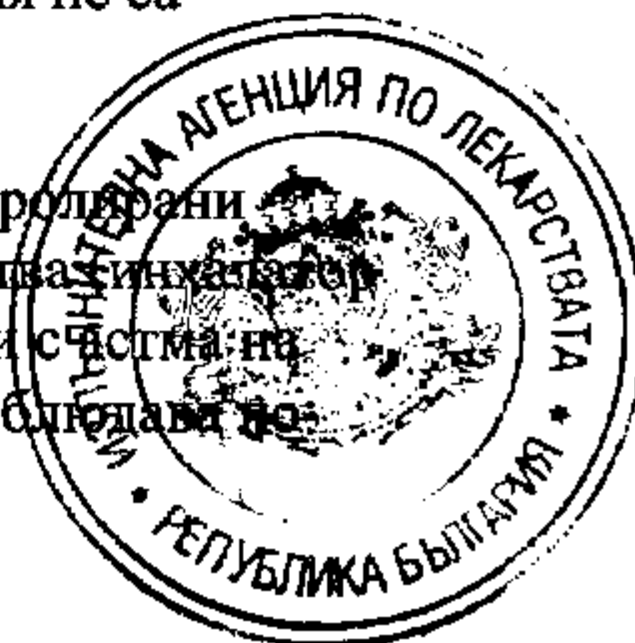
Елиминиране

Бъбречният клирънс на флутиказон пропионат е пренебрежимо нисък. По-малко от 5 % от дозата се екскретира в урината главно като метаболити. Основната част от дозата се екскретира във фекалиите като метаболити и непроменено активно вещество.

Педиатрична популация

Нойеар Еармастър не е показан при деца на възраст под 12 години. Описаните по-долу проучвания са проведени с разрешен преди това продукт; описаните проучвания не са извършвани с Нойеар Еармастър.

При популационен фармакокинетичен анализ, основаващ се на данни от 9 контролирани клинични изпитвания, при които са използвани различни инхалаторни устройства (инхалатор на сух прах, инхалатор за дозирано впръскване) и които включват 350 пациенти с астма на възраст от 4 до 77 години (174 пациенти на възраст между 4 и 11 години), се наблюдава по-



висока системна експозиция на флутиказон пропионат след лечение с инхалатор със сух прах салметерол/флутиказон 50/100 в сравнение с инхалатор със сух прах флутиказон пропионат 100.

Съотношение на геометричните средни [90 % ДИ] при сравнение на салметерол/флутиказон пропионат *спрямо* инхалатор със сух прах флутиказон пропионат при популации на деца и юноши/възрастни:

Терапия (изсл. спрямо реф.)	Популация	AUC	C_{max}
Инхалатор със сух прах салметерол/флутиказон пропионат 50/100 Инхалатор със сух прах флутиказон пропионат 100	Деца (4 – 11 год.)	1,20 [1,06 – 1,37]	1,25 [1,11 – 1,41]
Инхалатор със сух прах салметерол/флутиказон пропионат 50/100 Инхалатор със сух прах флутиказон пропионат 100	Юноши/възрастни (≥ 12 год.)	1,52 [1,08 – 2,13]	1,52 [1,08 – 2,16]

Оценен е ефектът от 21-дневно лечение с инхалатор на салметерол/флутиказон 25/50 микрограма (2 инхалации два пъти дневно със или без обемна камера) или инхалатор със сух прах салметерол/флутиказон 50/100 микрограма (1 инхалация два пъти дневно) при 31 деца на възраст от 4 до 11 години с лека форма на астма. Системната експозиция на салметерол е сходна за инхалатор на салметерол/флутиказон, инхалатор на салметерол/флутиказон с обемна камера и инхалатор със сух прах салметерол/флутиказон (съответно 126 pg×hr/ml [95 % ДИ: 70, 225], 103 pg×hr/ml [95 % ДИ: 54, 200] и 110 pg×hr/ml [95 % ДИ: 55, 219]). Системната експозиция на флутиказон пропионат е сходна за инхалатор на салметерол/флутиказон с обемна камера (107 pg×hr/ml [95 % ДИ: 45.7, 252.2]) и инхалатор със сух прах салметерол/флутиказон (138 pg×hr/ml [95 % ДИ: 69.3, 273.2]), но за инхалатор на салметерол/флутиказон е с по-ниски стойности (24 pg×hr/ml [95 % ДИ: 9.6, 60.2]).

5.3 Предклинични данни за безопасност

В проучвания при животни на салметерол и флутиказон пропионат, прилагани поотделно, единствените опасения за безопасност при употреба при хора са свързани със засилените фармакологични действия.

В проучвания на репродуктивността при животни се наблюдава, че глюкокортикостероидите индуцират малформации (цепнато небце, скелетни малформации). Не се предполага тези резултати да са релевантни за хора при употреба на препоръчителните дози. Проучванията при животни на салметерол показват ембриофетална токсичност само при високи нива на експозиция. При едновременно приложение при плъхове в дози, свързани с известни, индуцирани от глюкокортикостероид малформации, се наблюдава повишена честота на случаи на транспонирана умбиликална артерия и непълна осификация на окципиталната кост. Нито салметерол ксинафоат, нито флутиказон пропионат показват потенциал за генетична токсичност.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Лактоза монохидрат (съдържа млечни протеини).

6.2 Несъвместимости



Неприложимо.

6.3 Срок на годност

2 години

6.4 Специални условия на съхранение

Да не се съхранява над 30 °C.

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от влага.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Прахът за инхалация се съдържа в блистери върху лента с алуминиево/ОРА/PVC покритие, с отлепящо се PETP/хартиено/PVC ламинирано фолио. Блистерът се съдържа във формовано бяло пластмасово устройство със светловиолетов (50/100 микрограма), виолетов (50/250 микрограма) или тъмновиолетов (50/500 микрограма) плъзгащ се капак на мундшук, с червен предпазен фиксатор.

Инхалаторът е опакован в торбичка от трислойно ламинирано фолио, състоящо се от слой на полиестер/ADH/алуминий/ADH/полиетилен.

Пластмасовите инхалаторни устройства се предлагат в картонени кутии, които съдържат:

1 × 60 дози Нойеар Еармастър

или 2 × 60 дози Нойеар Еармастър

или 3 × 60 дози Нойеар Еармастър

или 10 × 60 дози Нойеар Еармастър

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Нойеар Еармастър освобождава прах, който се вдишва в белите дробове. Нойеар Еармастър има брояч на дозите, който показва оставащите дози. В листовката с информация за пациента се съдържат подробни указания за употреба.

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Zentiva k.s.

U kabelovny 130,

Dolní Měcholupy

102 37, Prague 10

Чешка Република

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Рег. №:

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА



Дата на първо разрешаване:

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

12/2019

