

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Fullhale Ciphaler 50 mikrogramů/250 mikrogramů dávkovaný prášek k inhalaci
Fullhale Ciphaler 50 mikrogramů/500 mikrogramů dávkovaný prášek k inhalaci

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna inhalace poskytuje podanou dávku (dávka, která vychází z náustku) 47 mikrogramů salmeterolu (jako salmeterol-xinafoát) a 231 nebo 460 mikrogramů flutikason-propionátu. To odpovídá odměřené dávce 50 mikrogramů salmeterolu (jako salmeterol-xinafoát) a 250 nebo 500 mikrogramů flutikason-propionátu.

Pomocné látky se známým účinkem:

Fullhale Ciphaler 50 mikrogramů / 250 mikrogramů dávkovaný prášek k inhalaci

Jedna podaná dávka obsahuje až 12 mg laktosy (jako monohydrát).

Fullhale Ciphaler 50 mikrogramů / 500 mikrogramů dávkovaný prášek k inhalaci

Jedna podaná dávka obsahuje až 12 mg laktosy (jako monohydrát).

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Dávkovaný prášek k inhalaci.

Jednorázový tmavě červeno-bílý plastový inhalátor obsahující fóliový strip s 60 pravidelně umístěnými blistry. Blistr obsahuje bílý až téměř bílý prášek

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Astma

Přípravek Fullhale Ciphaler je indikován k pravidelné léčbě astmatu u pacientů, u nichž je vhodné podávání kombinovaného přípravku (dlouhodobě působícího agonisty β_2 adrenoreceptorů a inhalačního kortikosteroidu). K nim patří:

- pacienti s nedostatečnou kontrolou astmatu v průběhu léčby inhalačními kortikosteroidy a podle potřeby inhalovaným krátkodobě působícím agonistou β_2 adrenoreceptorů, nebo
- pacienti s již adekvátně kontrolovaným astmatem při podávání inhalačního kortikosteroidu a dlouhodobě působícího agonisty β_2 adrenoreceptorů.

Chronická obstrukční plicní nemoc (CHOPN)

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

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Pacienti musí být poučeni, že k dosažení optimálního léčebného přínosu je nutné, aby přípravek Fullhale Ciphaler užívali každodenně, i když jsou asymptomatictí.

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

Dávku je třeba titrovat tak, aby byla aplikována nejnižší dávka, která příznaky účinně udrží pod kontrolou. Pokud k udržení příznaků pod kontrolou stačí nejnižší síla tohoto kombinovaného přípravku podávaná dvakrát denně, mělo by se v dalším kroku přistoupit k vyzkoušení samotného inhalačního kortikosteroidu.

Alternativně, pacientům potřebujícím dlouhodobě působící agonisty β_2 adrenoreceptorů, může být přípravek Fullhale Ciphaler titrován na dávku podávanou jednou denně, která by, podle názoru ošetřujícího lékaře, odpovídajícím způsobem nemoc kontrolovala. V případě dávkování jednou denně u pacientů s anamnézou nočních příznaků by měla být dávka podána večer a u pacientů s anamnézou příznaků vyskytujících se zejména během dne by dávka měla být podána ráno.

Pacienti mají dostávat sílu přípravku Fullhale Ciphaler obsahující vhodnou dávku flutikason-propionátu podle závažnosti jejich onemocnění. Pokud by pacient potřeboval dávky mimo doporučený dávkovací režim, je nutné předepsat náležité dávky agonisty β_2 receptorů a/nebo kortikosteroidu.

Doporučené dávkování:

Astma

Dospělí a dospívající starší 12 let

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

Krátkodobé pokusné podávání přípravku Fullhale Ciphaler může být považováno za úvodní udržovací léčbu u dospělých nebo dospívajících se středně těžkou formou perzistujícího astmatu (definovanou jako pacienti s denními příznaky, denní potřebou úlevového léku a středně těžkým až těžkým omezením průchodnosti dýchacích cest), u kterých je nutná rychlá kontrola astmatu. V těchto případech je doporučenou úvodní dávkou jedna inhalace 50 mikrogramů salmeterolu a 100 mikrogramů flutikason-propionátu podávaná dvakrát denně (aby se dosáhlo dávkování 50 mikrogramů salmeterolu a 100 mikrogramů flutikason-propionátu, musí být použity jiné přípravky s fixní kombinací dávky léčivých látek salmeterolu a flutikason-propionátu). Jakmile jsou příznaky astmatu pod kontrolou, je nutné přezkoumat léčbu a zvážit, zda nepřejít na samotnou inhalaci kortikosteroidu. Je důležité, aby tyto pacienti, u nichž se léčba snižuje, byli pravidelně sledováni.

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

pozorován. Obecně platí, že inhalační kortikosteroidy nadále představují léky první volby pro většinu pacientů. Fullhale Ciphaler není určen k úvodní léčbě mírné formy bronchiálního astmatu. Podávání salmeterolu/flutikason-propionátu v síle 50 mikrogramů/100 mikrogramů není vhodné u dospělých a dětí s těžkou formou bronchiálního astmatu. Doporučuje se, aby byla u pacientů s těžkou formou bronchiálního astmatu stanovena správná dávka inhalačního kortikosteroidu před použitím jakékoliv fixní kombinované léčby.

Pediatrická populace

Přípravek Fullhale Ciphaler se nedoporučuje podávat dětem do 12 let. Bezpečnost a účinnost přípravku u dětí mladších 12 let nebyla stanovena.

Chronická obstrukční plicní nemoc (CHOPN)

Dospělí

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

Zvláštní skupiny pacientů

U starších pacientů nebo u pacientů s poruchou funkce ledvin není třeba upravovat dávkování. Údaje o aplikaci přípravku Fullhale Ciphaler pacientům s poruchou funkce jater nejsou k dispozici.

Způsob podání

Inhalační podání.

Pokyny k použití uvedeny v bodě 6.6.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivé látky nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Zhoršení onemocnění

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

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

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

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

Náhlé a progresivní zhoršení kontroly astmatu může ohrožovat život, a pacient má proto neodkladně absolvovat lékařské vyšetření. Je třeba zvážit zintenzivnění léčby kortikosteroidy.

Postupné snižování dávky Fullhale Ciphaler může být zváženo, jakmile jsou astmatické příznaky pod kontrolou. Je důležité, aby tito pacienti byli pravidelně sledováni po dobu snižování léčby. Měla by být použita nejnižší účinná dávka přípravku Fullhale Ciphaler (viz bod 4.2).

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

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

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

Kardiovaskulární účinky

Vzácně může přípravek Fullhale Ciphaler ve vysokých terapeutických dávkách vyvolat srdeční arytmie, jako např. supraventrikulární tachykardie, extrasystoly, fibrilace síní a mírné přechodné snížení draslíku v séru. Fullhale Ciphaler se má proto podávat s opatrností pacientům se závažnou kardiovaskulární poruchou nebo abnormalitami srdečního rytmu a u pacientů s diabetem mellitus, tyreotoxikózou, nekorigovanou hypokalémií nebo pacientům s predispozicí k nízké hladině draslíku v séru.

Hyperglykémie

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

Paradoxní bronchospasmus

Stejně jako při podávání jiných inhalačních přípravků může po inhalaci tohoto přípravku dojít k paradoxnímu bronchospasmu s bezprostředním zhoršením pískotů (hvízdavého dýchání) a dušností krátce po inhalaci. Paradoxní bronchospasmus reaguje na bronchodilatancia s rychlým nástupem účinku a měl by být léčen okamžitě. Podávání přípravku Fullhale Ciphaler musí být okamžitě ukončeno, stav pacienta znovu zhodnocen a podle potřeby musí být zahájena jiná terapie.

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

Systémový účinek kortikosteroidů

Při podávání každého inhalačního kortikosteroidu se mohou vyskytnout systémové účinky, zejména při vysokých dávkách podávaných dlouhodobě. Pravděpodobnost výskytu těchto účinků je mnohem menší než při podávání perorálních kortikosteroidů. K možným systémovým účinkům patří Cushingův syndrom, cushingoidní rysy, suprese adrenální funkce, pokles minerální kostní denzity, katarakta a glaukom a výjimečně výskyt psychických poruch nebo poruch chování, které zahrnují psychomotorickou hyperaktivitu, poruchy spánku, úzkost, deprese nebo agresivitu (zvláště u dětí), (viz bod „Pediatrická populace“ níže, informace o systémovém účinku inhalačních kortikosteroidů u dětí a dospívajících). **Proto je důležité, aby pacienti byli**

pravidelně sledování a dávka inhalačního kortikosteroidu byla snížena na nejnižší dávku, která ještě účinně udrží příznaky astmatu pod kontrolou.

Dlouhodobá léčba pacientů vysokými dávkami inhalačních kortikosteroidů může způsobit útlum adrenálních funkcí a akutní adrenální krizi. Velmi vzácně byl popsán výskyt adrenální suprese a akutní adrenální krize při podávání flutikason-propionátu v dávkách mezi 500 a 1 000 mikrogramy. Situace, které mohou vést ke spuštění akutní adrenální krize, zahrnují trauma, chirurgický zákrok, infekci nebo jakoukoliv náhlou redukci dávky. Tento stav se typicky projeví nespecifickými příznaky, které mohou zahrnovat nechutenství, bolest břicha, váhový úbytek, únavu, bolest hlavy, nevolnost, zvracení, hypotenzi, poruchy vědomí, hypoglykémii a křeče. V obdobích stresové zátěže nebo elektivních chirurgických výkonů se má zvažovat doplňkové krytí systémovým kortikosteroidem.

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

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

Pneumonie u pacientů s CHOPN

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

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

Lékaři mají sledovat možný vývoj pneumonie u pacientů s CHOPN, neboť klinické známky těchto infekcí se mohou překrývat se symptomy, které doprovázejí exacerbaci CHOPN.

Mezi rizikové faktory pro vznik pneumonie u pacientů s CHOPN patří současné kouření, vyšší věk, nízký index tělesné hmotnosti (BMI) a těžká CHOPN.

Interakce se silnými inhibitory CYP3A4

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

Porucha zraku

U systémového i lokálního použití kortikosteroidů může být hlášena porucha zraku. Pokud se u pacienta objeví symptomy, jako je rozmazané vidění nebo jiné poruchy zraku, má být zváženo odeslání pacienta k očnímu lékaři za účelem vyšetření možných příčin, mezi které patří katarakta,

glaukom nebo vzácná onemocnění, např. centrální serózní chorioretinopatie (CSCR), která byla hlášena po systémovém i lokálním použití kortikosteroidů.

Pediatrická populace

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

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

Pomocné látky

Tento přípravek obsahuje laktosu. Pacienti se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí galaktosy, úplným nedostatkem laktázy nebo malabsorpcí glukosy a galaktosy nemají tento přípravek užívat. Laktosa obsahuje malé množství mléčné bílkoviny, která může vyvolat alergickou reakci.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

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

Souběžná aplikace jiných β adrenergních léčiv může mít potenciálně aditivní efekt.

Flutikason-propionát

Za normálních okolností je po inhalačním podání dosaženo nízkých plazmatických koncentrací flutikason-propionátu, vzhledem k velmi silnému metabolismu látky během prvního průchodu játry (first pass metabolism) a vysoké systémové clearance zprostředkované cytochromem CYP3A4 ve střevě a játrech. Z toho důvodu jsou klinicky významné interakce s jinými léčivy zprostředkované flutikason-propionátem nepravděpodobné.

Ve studiích interakcí u zdravých jedinců užívajících intranasální flutikason-propionát s ritonavirem (velmi silný inhibitor cytochromu CYP3A4) v dávce 100 mg dvakrát denně došlo ke zvýšení plazmatické koncentrace flutikason-propionátu více než stonásobně, což vedlo ke značné redukci sérové koncentrace kortizolu. Informace o této interakci chybí pro inhalovaný flutikason-propionát, ale očekává se značné zvýšení plazmatických hladin flutikason-propionátu. Byly hlášeny případy vývoje Cushingova syndromu a adrenální suprese. Současnému podávání je třeba se vyhnout, pokud možný přínos pro pacienta nepřeváží riziko vzniku systémových nežádoucích účinků léčby kortikosteroidy.

V malé studii na zdravých dobrovolnících došlo při podání o něco slabšího inhibitoru cytochromu CYP3A ketokonazolu ke zvýšení expozice flutikason-propionátu po jednorázové inhalaci o 150 %. Toto vedlo k většímu snížení plazmatické hladiny kortizolu ve srovnání se samotným podáním flutikason-propionátu. U souběžné léčby jinými silnými inhibitory cytochromu CYP3A, jako např. intrakonazolem a přípravky obsahujícími kobicistat, a středně silnými inhibitory

cytochromu CYP3A, jako např. erythromycinem, se rovněž očekává zvýšení systémové expozice flutikason-propionátu a rizika systémových nežádoucích účinků. Je nutné se vyvarovat používání této kombinace, pokud přínos nepřeváží zvýšené riziko vzniku systémových nežádoucích účinků kortikosteroidů. V takovém případě je třeba pacienty sledovat z hlediska systémových nežádoucích účinků kortikosteroidů.

Salmeterol

Silné inhibitory CYP3A4

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

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

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

Středně silné inhibitory CYP3A4

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

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Fertilita

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

Těhotenství

V souvislosti s přípravkem Fullhale Ciphaler velká množství dat získaných u těhotných žen (více než 1 000 těhotných) neukazují na malformační nebo toxické poškození plodu. Studie na zvířatech ukázaly na reprodukční toxicitu po podání β_2 agonisty adrenoreceptorů a glukokortikosteroidů (viz bod 5.3).

Podávání přípravku Fullhale Ciphaler těhotným ženám by se mělo zvažovat pouze tehdy, pokud očekávaný přínos pro matku je větší než možné riziko pro plod.

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

Kojení

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

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

Riziko pro kojené novorozence/kojence se nedá vyloučit. Je třeba zvážit ukončení kojení nebo ukončení podávání přípravku Fullhale Ciphaler kojícím ženám podle toho, zda očekávaný přínos pro matku je větší než možné riziko pro dítě.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Pokud se neobjeví nežádoucí účinky jako je rozmazané vidění, nemá Fullhale Ciphaler žádný nebo má zanedbatelný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

4.8 Nežádoucí účinky

Jelikož přípravek Fullhale Ciphaler obsahuje salmeterol a flutikason-propionát, lze očekávat typ a závažnost nežádoucích reakcí na každou z těchto dvou léčivých látek. Při jejich současném podání nepřibývají žádné další nežádoucí účinky.

V následujícím textu jsou nežádoucí účinky, které byly spojeny se salmeterolem/flutikason-propionátem, uvedené podle orgánových tříd a frekvence výskytu. Četnosti jsou definovány jako velmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), méně časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$), a velmi vzácné ($< 1/10\,000$) a není známo (není možné odhadnout z dostupných dat). Četnost nežádoucích účinků byla odvozena z dat získaných v klinických studiích. Incidence u placebo nebyla vzata v úvahu.

Třídy orgánových systémů	Nežádoucí účinky	Frekvence výskytu
Infekce a infestace	Kandidóza dutiny ústní a hrdla Pneumonie (u pacientů s CHOPN) Bronchitida Ezofageální kandidóza	časté časté ^{1, 3, 5} časté ^{1, 3} vzácné
Poruchy imunitního systému	Hypersenzitivní reakce s následujícími projevy: kožní hypersenzitivní reakce angioedém (hlavně faciální a orofaryngeální otok) respirační příznaky (dušnost) respirační příznaky (bronchospasmus) anafylaktické reakce včetně anafylaktického šoku	méně časté vzácné méně časté vzácné vzácné
Endokrinní poruchy	Cushingův syndrom, cushingoidní rysy, suprese adrenální funkce, retardace růstu u dětí a dospívajících, pokles minerální kostní denzity	vzácné ⁴
Poruchy metabolismu a výživy	Hypokalémie Hyperglykémie	časté ³ méně časté ⁴
Psychiatrické poruchy	Úzkost Poruchy spánku Změny chování, včetně psychomotorické hyperaktivity a podrážděnosti (převážně u dětí) Deprese, agresivita (převážně u dětí)	méně časté méně časté vzácné není známo
Poruchy nervového systému	Bolest hlavy Třes	velmi časté ¹ méně časté
Poruchy oka	Katarakta Glaukom Rozmazané vidění	méně časté vzácné ⁴ není známo ⁴
Srdeční poruchy	Palpitace Tachykardie Srdeční arytmie (včetně supraventrikulární tachykardie a extrasystol) Fibrilace síní	méně časté méně časté vzácné

	Angina pectoris	méně časté méně časté
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	Zánět nosohltanu Podráždění hrdla Chrapot/dysfonie Zánět vedlejších nosních dutin Paradoxní bronchospasmus	velmi časté ^{2,3} časté časté časté ^{1,3} vzácné ⁴
Poruchy kůže a podkožní tkáně	Pohmožděliny	časté ^{1,3}
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně	Svalové křeče Traumatické zlomeniny Bolesti kloubů Svalové bolesti	časté časté ^{1,3} časté časté

1. Často se vyskytovala s placebem
2. Velmi často se vyskytovala s placebem
3. Hlášeno po 3 roky ve studii s CHOPN
4. Viz bod 4.4
5. Viz bod 5.1

Popis vybraných nežádoucích účinků

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

Stejně jako při podávání jiných inhalačních přípravků se může bezprostředně po inhalaci dávky vyskytnout paradoxní bronchospasmus se zhoršením hvízdavého dýchání a dušností. Paradoxní bronchospasmus reaguje na podání rychle působících inhalačních bronchodilatací, které musí být ihned podány. Dále je nutné okamžitě ukončit léčbu přípravkem Fullhale Ciphaler, znovu zhodnotit stav pacienta a v případě potřeby zavést alternativní terapii.

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

Pediatrická populace

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

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

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

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 48

100 41 Praha 10

webové stránky: www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek

4.9 Předávkování

Příznaky

Údaje z klinických studií o předávkování přípravkem Fullhale Ciphaler nejsou k dispozici. Dále jsou uvedeny údaje o předávkování obou léčivých látek:

Objektivními a subjektivními příznaky předávkování salmeterolem jsou závrať, zvýšení systolického krevního tlaku, třes, bolest hlavy a tachykardie. Jestliže terapie přípravkem Fullhale Ciphaler byla zastavena z důvodu předávkování jeho β agonistické složky, je třeba uvážit poskytnutí vhodné náhradní kortikosteroidní terapie. Může se vyskytnout i hypokalémie, proto se mají monitorovat hladiny draslíku v krvi. Substituce draslíku se má zvážet.

Akutní

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

Chronické předávkování inhalačním flutikason-propionátem

Pacientům mají být monitorovány adrenální rezervy a může být nezbytná léčba systémovými kortikosteroidy. Po stabilizaci stavu má léčba pokračovat inhalačním kortikosteroidem v doporučené dávce, viz bod 4.4: riziko adrenální suprese.

Léčba

V případech akutního a chronického předávkování flutikason-propionátem má terapie přípravkem Fullhale Ciphaler pokračovat v dávkách vhodných k udržení příznaků astmatu pod kontrolou.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Adrenergika v kombinaci s kortikosteroidy nebo jinými léčivy, s výjimkou anticholinergik.

ATC kód: R03AK06

Mechanismus účinku a farmakodynamické vlastnosti

Přípravek Fullhale Ciphaler obsahuje salmeterol a flutikason-propionát, jež mají rozdílné mechanismy účinku. Příslušné mechanismy účinků léčivých látek jsou následující.

Salmeterol

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

Salmeterol navozuje dlouhodobější bronchodilataci, trvající nejméně 12 hodin, než doporučené dávky konvenčních krátkodobě působících β_2 agonistů.

Flutikason-propionát

Flutikason-propionát podávaný inhalačně v doporučených dávkách má glukokortikoidní protizánětlivý účinek uvnitř plic, který vede k redukci příznaků a exacerbací astmatu s menším výskytem nežádoucích účinků než u systémovém podávání kortikosteroidů.

Klinická účinnost a bezpečnost

Klinická hodnocení se salmeterolem/flutikason-propionátem u pacientů s astmatem

Dvanáctiměsíční studie (Dosažení optimální kontroly astmatu, GOAL) na 3 416 dospělých a dospívajících pacientech s perzistentním astmatem srovnávala účinnost a bezpečnost salmeterolu/flutikason-propionátu prášku k inhalaci oproti samotnému inhalačnímu kortikosteroidu (flutikason-propionát), aby se zjistilo, zda jsou cíle léčby astmatu dosažitelné. Léčba byla zvyšována každých 12 týdnů, dokud nebylo dosaženo **, „naprosté kontroly“ nebo nebylo dosaženo nejvyšší dávky hodnoceného přípravku. Ve studii GOAL bylo prokázáno, že kontroly astmatu dosáhlo více pacientů léčených salmeterolem/flutikason-propionátem práškem k inhalaci než pacientů léčených samotným inhalovaným kortikosteroidem (IKS) a této kontroly bylo dosaženo při nižší dávce inhalačního kortikosteroidu.

* Se salmeterolem/flutikason-propionátem práškem k inhalaci bylo „dobré kontroly“ astmatu dosaženo mnohem rychleji než se samotným inhalačním kortikosteroidem. Doba trvání léčby do dosažení prvního individuálního týdne „dobré kontroly“ astmatu u 50 % léčených byla u salmeterolu/flutikason-propionátu prášku k inhalaci 16 dnů ve srovnání s 37 dny u skupiny léčené samotným inhalačním kortikosteroidem. V podskupině jedinců s astmatem, kteří ještě nebyli léčeni steroidy, byla doba trvání léčby do dosažení prvního individuálního týdne „dobré kontroly“ astmatu 16 dní u pacientů se salmeterolem/flutikason-propionátem práškem k inhalaci a 23 dní u pacientů léčených samotným inhalačním kortikosteroidem.

Celkové závěry studie ukázaly:

Procento pacientů, kteří dosáhli *, „dobré kontroly (DK)“ a **, „naprosté kontroly (NK)“ astmatu během 12 měsíců				
Léčba před zahájením studie	Salmeterol/FP		FP	
	DK	NK	DK	NK
Bez IKS (samostatné SABA)	78 %	50 %	70 %	40 %
Nízká dávka IKS (≤ 500 mikrogramů BDP nebo ekvivalent/den)	75 %	44 %	60 %	28 %
Středně vysoká dávka IKS (> 500 až 1 000 mikrogramů BDP nebo ekvivalent/den)	62 %	29 %	47 %	16 %
Shrnutí výsledků 3 léčebných dávek	71 %	41 %	59 %	28 %

*Dobře kontrolované astma: 2 nebo méně dnů se skóre příznaků větším než 1 (skóre příznaků 1 je definováno jako „příznaky po jednu krátkou dobu v průběhu dne“), SABA byly použity ve 2 nebo méně dnech a ve 4 nebo méně než 4 případech na týden, předpovězený ranní maximální výdechový průtok větší nebo rovnající se 80 %, bez nočního probouzení, bez exacerbací a bez nežádoucích účinků vedoucích ke změně léčby

**Totální kontrola astmatu: bez příznaků, bez použití SABA, předpovězená ranní maximální výdechová rychlost větší nebo rovnající se 80 %, bez nočního probouzení, bez exacerbací a bez nežádoucích účinků vedoucích ke změně léčby

Výsledky této studie ukazují, že salmeterol/flutikason-propionát 50/100 mikrogramů prášek k inhalaci podávaný dvakrát denně může být zvážen jako úvodní udržovací léčba u pacientů se středně těžkou perzistující formou astmatu, u kterých je rychlá kontrola astmatu považována za nezbytnou (viz bod 4.2).

Ve dvojitě zaslepené, randomizované studii s paralelními skupinami na 318 pacientech ve věku ≥ 18 let s perzistujícím astmatem byly hodnoceny bezpečnost a snášenlivost salmeterolu/flutikason-

propionátu prášku k inhalaci podávaného ve dvou inhalacích dvakrát denně (dvojitá dávka) po dobu dvou týdnů. Studie prokázala, že zdvojování inhalací všech sil salmeterolu/flutikason-propionátu prášku k inhalaci podávaných pod dobu až 14 dní mírně zvyšuje výskyt nežádoucích příhod způsobených agonisty β receptorů (třes; 1 pacient [1 %] versus 0, palpitace; 6 [3 %] versus 1 [< 1 %], svalové křeče; 6 [3 %] versus 1 [< 1 %]) a vyvolává podobný výskyt nežádoucích příhod spojených s podáváním inhalačních kortikosteroidů (např. kandidóza dutiny ústní; 6 [6 %] versus 16 [8 %], chrapot; 2 [2 %] versus 4 [2 %]) ve srovnání s jednou dávkou dvakrát denně. Mírné zvýšení výskytu nežádoucích příhod způsobených agonisty β receptorů musí lékař brát v úvahu v případě, že zvažuje zdvojení dávky salmeterolu/flutikason-propionátu prášku k inhalaci u pacientů vyžadujících přídatnou krátkodobou léčbu (trvajících až 14 dnů) inhalačními kortikosteroidy.

Klinická hodnocení se salmeterolem/flutikason-propionátem u pacientů s CHOPN

TORCH byla tříletá studie hodnotící účinek léčby salmeterolu/flutikason-propionátu prášku k inhalaci v dávce 50/500 mikrogramů dvakrát denně, salmeterolu prášku k inhalaci v dávce 50 mikrogramů dvakrát denně, flutikason-propionátu prášku k inhalaci v dávce 500 mikrogramů dvakrát denně nebo placebo na úmrtnost z jakékoli příčiny u pacientů s CHOPN. Pacienti s CHOPN s úvodní (prebronchodilatační) $FEV_1 < 60$ % předpovězené normální hodnoty byli randomizováni k používání dvojitě zaslepené medikace. V průběhu studie byla pacientům povolena obvyklá léčba CHOPN s výjimkou jiných inhalačních kortikosteroidů, bronchodilatací s dlouhodobým účinkem a dlouhodobého podávání systémových kortikosteroidů. Přežití bylo posouzeno po 3 letech u všech pacientů bez ohledu na to, zda ukončili léčbu v rámci studie. Primárním cílovým parametrem bylo snížení úmrtnosti z jakékoli příčiny po 3 letech u salmeterolu/flutikason-propionátu oproti placebo.

	Placebo N = 1 524	Salmeterol 50 N = 1 521	Flutikason- propionát 500 N = 1 534	Salmeterol/ flutikason- propionát 50/500 N = 1 533
Úmrtnost z jakékoli příčiny po 3 letech				
Počet úmrtí (%)	231 (15,2 %)	205 (13,5 %)	246 (16,0 %)	193 (12,6 %)
Poměrné riziko oproti placebo (CIs) hodnota p	Neuplatňuje se	0,879 (0,73; 1,06) 0,180	1,060 (0,89; 1,27) 0,525	0,825 (0,68; 1,00) 0,052 ¹
Poměrné riziko salmeterolu/flutikason-propionátu 50/500 oproti složkám (CIs) hodnota p	Neuplatňuje se	0,932 (0,77; 1,13) 0,481	0,774 (0,64; 0,93) 0,007	Neuplatňuje se
1. Nesignifikanční hodnota p byla přizpůsobena pro dvě průběžné analýzy srovnání primární účinnosti z long-rank analýzy stratifikované podle kuřáctví.				

Byl pozorován trend ke zlepšení přežití pacientů léčených salmeterolem/flutikason-propionátem práškem k inhalaci ve srovnání s placebem po dobu 3 let, avšak nebylo dosaženo hladiny statistické významnosti $p \leq 0,05$.

Procento pacientů, kteří zemřeli během 3 let z příčin souvisejících s CHOPN, bylo 6,0 % u placebo a 6,1 % u salmeterolu, 6,9 % u flutikason-propionátu a 4,7 % u salmeterolu/flutikason-propionátu prášku k inhalaci.

Průměrný počet středních až těžkých exacerbací za rok byl významně snížen u salmeterolu/flutikason-propionátu (FP) prášku k inhalaci ve srovnání s léčbou se salmeterolem, flutikason-propionátem a placebem (průměrná hodnota ve skupině se salmeterolem/flutikason-propionátem práškem k inhalaci byla 0,85 ve srovnání s 0,97 ve skupině se salmeterolem, 0,93 ve

skupině s flutikason-propionátem a 1,13 ve skupině s placebem). To znamená, že salmeterol/flutikason-propionát snížil výskyt středních až těžkých exacerbací o 25 % (95 % CI: 19 % až 31 %; $p < 0,001$) ve srovnání s placebem, o 12 % ve srovnání se salmeterolem (95 % CI: 5 % až 19 %, $p = 0,002$) a o 9 % ve srovnání s flutikason-propionátem (95 % CI: 1 % až 16 %, $p = 0,024$). Salmeterol a flutikason-propionát výrazně snížily výskyt exacerbací ve srovnání s placebem o 15 % (95 % CI: 7 % až 22 %; $p < 0,001$) a o 18 % (95 % CI: 11 % až 24 %; $p < 0,001$).

Kvalita života vztahující se k zdravotnímu stavu měřená podle standardizovaného specifického dotazníku SGRQ se zlepšila u všech aktivních léčebných postupů ve srovnání s placebem. Průměrné zlepšení za 3 roky bylo pro salmeterol/flutikason-propionát prášek k inhalaci ve srovnání s placebem -3,1 jednotek (95 % CI: -4,1 až -2,1; $p < 0,001$), ve srovnání se salmeterolem -2,2 jednotek ($p < 0,001$) a ve srovnání s flutikason-propionátem -1,2 jednotek ($p = 0,017$). Pokles o 4 jednotky je považován za klinicky významný.

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

Placebem kontrolovaná klinická hodnocení trvající 6 až 12 měsíců ukázala, že pravidelné podávání salmeterolu/flutikason-propionátu 50/500 mikrogramů prášku k inhalaci zlepšuje plicní funkce, snižuje dušnost a nutnost podávání záchranné medikace.

Studie SCO40043 a SCO100250 byly randomizované, dvojité zaslepené, opakované studie paralelních skupin porovnávající účinek salmeterolu/flutikason-propionátu inhalační prášek v dávce 50/250 mikrogramů dvakrát denně (dávka, která není schválena pro léčbu CHOPN v EU) spolu se salmeterolem v dávce 50 mikrogramů dvakrát denně v ročním výskytu středně těžkých/těžkých exacerbací u subjektů s CHOPN s FEV_1 nižší než 50 % předpovězené hodnoty a exacerbacemi v anamnéze. Středně těžké/těžké exacerpace byly definovány jako zhoršení příznaků, které vyžadovalo léčbu perorálními kortikosteroidy a/nebo antibiotiky nebo hospitalizaci pacienta.

Klinické hodnocení měly 4týdenní zaváděcí období, během něhož všechny subjekty dostávaly nezaslepený salmeterol/FP 50/250 ke standardizaci farmakoterapie CHOPN a stabilizaci onemocnění před randomizací do zaslepené studijní medikace na dobu 52 týdnů. Subjekty byly randomizovány v poměru 1:1 do skupiny užívající salmeterol/FP v dávce 50/250 (celková populace ITT $n = 776$) nebo salmeterol (celková populace ITT $n = 778$). Před zaváděcím obdobím subjekty přestaly užívat předchozí medikaci CHOPN s výjimkou krátkodobě působících bronchodilancií. Souběžné užívání inhalačních dlouhodobě působících bronchodilancií (agonistů β_2 receptorů a anticholinergik), kombinovaných přípravků s ipratropium/salbutamolem, perorálních agonistů β_2 a teofylinových přípravků nebylo v období léčby v rámci studií dovoleno. Perorální kortikosteroidy a antibiotika byla povolena k akutní léčbě exacerbací CHOPN se specifickými pokyny pro jejich použití. Subjekty užívaly v průběhu studií salbutamol podle potřeby.

Výsledky obou studií ukazují, že léčba salmeterolem/flutikason-propionátem v dávce 50/250 vedla k významně nižšímu ročnímu výskytu středně těžkých/těžkých exacerbací CHOPN ve srovnání se skupinou se salmeterolem (SCO40043: 1,06 resp. 1,53 na subjekt a rok, poměr hlášení 0,70; 95 % CI: 0,58 až 0,83, $p < 0,001$; SCO100250: 1,10 resp. 1,59 na subjekt a rok,

poměr hlášení 0,70, 95 % CI: 0,58 až 0,83, $p < 0,001$). Výsledky sekundárních parametrů účinnosti (doba do první středně těžké/těžké exacerbace, roční výskyt exacerbací vyžadujících perorální kortikosteroidy a FEV_1 před první ranní dávkou) byly významně příznivější ve prospěch salmeterolu/flutikason-propionátu v dávce 50/250 mikrogramů dvakrát denně ve srovnání se salmeterolem. Profily nežádoucích příhod byly podobné vyjma vyššího výskytu pneumonií a známých lokálních nežádoucích účinků (kandidózy a dysfonie) u skupiny se salmeterolem/flutikason-propionátem v dávce 50/250 mikrogramů dvakrát denně ve srovnání se salmeterolem. Nežádoucí příhody související s pneumonií byly hlášeny u 55 (7 %) subjektů ve skupině se salmeterolem/flutikason-propionátem v dávce 50/250 mikrogramů dvakrát denně a 25 (3 %) subjektů ve skupině se salmeterolem. Zvýšená incidence hlášených pneumonií se salmeterolem/flutikason-propionátem v dávce 50/250 mikrogramů dvakrát denně se zdá být podobného rozsahu jako incidence hlášená při léčbě salmeterolem/flutikason-propionátem 50/500 mikrogramů dvakrát denně ve studii TORCH.

Astma

Salmeterol v multicentrické výzkumné studii astmatu (SMART)

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

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

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

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

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

	AUSTRI		VESTRI	
	Salmeterol-FP (n = 5 834)	Samostatný FP (n = 5 845)	Salmeterol-FP (n = 3 107)	Samostatný FP (n = 3 101)
Kompozitní ukazatel (hospitalizace související s astmatem,	34 (0,6 %)	33 (0,6 %)	27 (0,9 %)	21 (0,7 %)

endotracheální intubace nebo smrt)				
Poměr rizik salmeterol-FP/FP (95% CI)	1,029 (0,638-1,662) ^a		1,285 (0,726-2,272) ^b	
Smrt	0	0	0	0
Hospitalizace související s astmatem	34	33	27	21
Endotracheální intubace	0	2	0	0

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

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

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

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

Medikace obsahující flutikason-propionát podávaná během těhotenství

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

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

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Pro účely farmakokinetiky lze obě složky hodnotit odděleně.

Salmeterol

Salmeterol působí místně v plicích, a proto jeho léčebné účinky nelze posuzovat podle plazmatických hladin. O farmakokinetice salmeterolu jsou k dispozici jen omezené údaje, neboť jeho stanovení v plazmě je technicky obtížné, jelikož plazmatické koncentrace dosahované po

inhalačním podání terapeutických dávek jsou velmi nízké (přibližně 200 pikogramů/ml nebo méně).

Flutikason-propionát

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

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

Dispozice flutikason-propionátu je charakterizována vysokou plazmatickou clearance (1 150 ml/min), velkým distribučním objemem v ustáleném stavu (přibližně 300 l) a terminálním poločasem přibližně 8 hodin.

Vazba na plazmatické proteiny činí 91 %.

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

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

Pediatrická populace

V populační farmakokinetické analýze využívající data z 9 kontrolovaných klinických studií, kde byly použity různé inhalační systémy (práškový inhalátor, aerosolový dávkovač), které zahrnují 350 pacientů s astmatem ve věku 4 až 77 let (174 pacientů ve věku 4 až 11 let), byly pozorovány vyšší systémové expozice flutikason-propionátu při léčbě práškovým inhalátorem se salmeterolem/flutikason-propionátem 50/100 ve srovnání s práškovým inhalátorem s flutikason-propionátem 100.

Geometrické průměrné hodnoty [90% CI] pro práškový inhalátor salmeterol/flutikason-propionát proti flutikason-propionátu - srovnání u populace dětí a dospívajících/dospělých.

<i>Léčba (testovaná proti referenční skupině)</i>	<i>Populace</i>	<i>AUC</i>	<i>C_{max}</i>
<i>Salmeterol/ flutikason-propionát práškový inhalátor 50/100</i> <i>Flutikason-propionát práškový inhalátor 100</i>	<i>děti</i> <i>(4 – 11 let)</i>	<i>1,20 [1,06 – 1,37]</i>	<i>1,25 [1,11 – 1,41]</i>
<i>Salmeterol/ flutikason-propionát práškový inhalátor 50/100</i> <i>Flutikason-propionát práškový inhalátor 100</i>	<i>dospívající/dospělí</i> <i>(≥ 12 let)</i>	<i>1,52 [1,08 – 2,13]</i>	<i>1,52 [1,08 – 2,16]</i>

Účinek 21denní léčby inhalátorem se salmeterolem/flutikason-propionátem 25/50 (2 inhalace dvakrát denně s nástavcem nebo bez něj), nebo salmeterolem/flutikason-propionátem práškový inhalátor 50/100 mikrogramů (1 inhalace dvakrát denně) byl posouzen u 31 dětí ve věku 4 až 11 let s mírnou formou astmatu. Systémová expozice salmeterolu byla podobná u inhalátoru se salmeterolem/flutikason-propionátem, téhož inhalátoru s inhalačním nástavcem a práškového inhalátoru se salmeterolem/flutikason-propionátem (126 pg×h/ml [95 % CI: 70, 225], 103 pg×h/ml [95 % CI: 54, 200] a 110 pg×h/ml [95 % CI: 55, 219]).

Systémová expozice flutikason-propionátu byla podobná u inhalátoru se salmeterolem/flutikason-propionátem s inhalačním nástavcem (107 pg×h/ml [95 % CI: 45,7; 252,2]) a práškového inhalátoru se salmeterolem/flutikason-propionátem (138 pg×h/ml [95 % CI: 69,3; 273,2]), ale nižší u inhalátoru se salmeterolem/flutikason-propionátem bez nástavce (24 pg×h/ml [95 % CI: 9,6; 60,2])”.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Obavy pro užití u lidské populace vyplývající z experimentálního odděleného podávání salmeterolu a flutikason-propionátu zvířatům souvisí se zesílenými farmakologickými účinky přípravku.

Reprodukční studie na zvířatech ukázaly, že glukokortikosteroidy indukují vznik malformací (rozštěp patra, malformace skeletu). Avšak nezdá se, že by výsledky těchto experimentů na zvířatech byly relevantní pro člověka, který dostává doporučené dávky. U salmeterolu byla ve studiích na zvířatech prokázána embryofetální toxicita pouze při vysokých expozičních hladinách. Při současném podávání obou léčivých látek v dávkách, o nichž je známo, že vyvolávají abnormality indukované glukokortikoidy, byl u potkanů zjištěn zvýšený výskyt transponované umbilikální arterie a inkompletní osifikace okcipitální kosti. Ani salmeterol-xinafoát, ani flutikason-propionát nevykázaly žádný potenciál genetické toxicity.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Monohydrát laktosy (obsahuje mléčné bílkoviny).

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

2 roky.

Po otevření fóliového sáčku spotřebujte do 2 měsíců.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Chraňte před chladem a mrazem.

Po otevření uchovávejte inhalátor při teplotě do 25 °C.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Fullhale Ciphaler se dodává jako jednorázový tmavě červeno-bílý plastový inhalátor obsahující fóliový strip s 60 blistry. Blistr se skládá z formovací folie (OPA/Al/PVC) a krycí folie (papír/PET/Al/HSL).

Inhalátor je zabalen v laminovaném sáčku z hliníkové fólie (PET/PE/Al folie/PE).

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Použití inhalátoru

1. Pacient má uchopit inhalátor do jedné ruky a palec druhé ruky má vložit do jezdec. Poté má zatlačit jezdec co nejdále, dokud neuslyší cvaknutí. Tím se otevře malý otvor v náustku.
2. Pacient má držet inhalátor s náustkem směrem k sobě. Má zatlačit páčku směrem od náustku, co nejdále to jde, až do cvaknutí. Takto se umístí dávka léku do náustku.
3. Při každém zatlačení páčky dojde k otevření blistru uvnitř inhalátoru a prášek je připraven pro pacienta k inhalaci. Pacient nemá s páčkou zbytečně manipulovat, protože se tím otevře blistr a léčivo se vyplývá bez užitku.
4. Před samotným nádechem dávky z inhalátoru má pacient držet inhalátor mimo ústa a vydechnout, co nejvíce může. Nikdy nemá vydechovat do náustku.
5. Poté má přiložit náustek k ústům. Pacient se má plynule a zhluboka nadechnout přes inhalátor. Nemá se nadechovat nosem.
6. Pacient má vyjmout inhalátor z úst a zadržet dech asi na 10 sekund nebo na tak dlouho, jak to bez námahy vydrží.
7. Pacient má pomalu vydechnout.
8. Pacient si má vypláchnout ústa vodou a pak ji vyplivnout. Toto může pacientům pomoci předejít vzniku moučnivky a chrapotu.
9. Inhalátor se zavře tak, že pacient palcem posune jezdec zpět co nejvíce směrem k sobě, kam až je to možné. Pacient se má ujistit, že uslyšel cvaknutí. Páčka se vrátí do původní polohy a resetuje se.
10. Inhalátor je nyní připraven k opětovnému použití.

Počítadlo dávek na horní straně inhalátoru ukazuje, kolik dávek ještě zbývá. Odpočítává směrem dolů k číslici 0. Číslice 5 až 0 jsou červené, aby upozorňovaly pacienta, že zbývá už jen malý počet dávek. Jakmile počítadlo ukáže číslici 0, je inhalátor již prázdný.

Čištění inhalátoru

Při čištění se má náustek inhalátoru Fullhale Ciphaler otřít suchým kapesníkem.

Inhalátor uvolňuje prášek, který je inhalován do plic. Indikátor dávek na inhalátoru ukazuje, kolik dávek ještě zbývá. Podrobné informace o používání tohoto přípravku viz příbalová informace.

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

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Cipla Europe NV
De Keyserlei 60C, Bus-1301
2018 Antverpy
Belgie

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

Fullhale Ciphaler 50 mikrogramů/250 mikrogramů dávkovaný prášek k inhalaci: 14/565/21-C
Fullhale Ciphaler 50 mikrogramů/500 mikrogramů dávkovaný prášek k inhalaci: 14/566/21-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

13. 7. 2023

10. DATUM REVIZE TEXTU

17. 11. 2025