

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

FULLHALE 25 mikrogramov/125 mikrogramov/dávka inhalačná suspenzia v tlakovom obale
FULLHALE 25 mikrogramov/250 mikrogramov/dávka inhalačná suspenzia v tlakovom obale

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá odmeraná dávka FULLHALE poskytuje:
25 mikrogramov salmeterolu (vo forme salmeterólium-xinafoátu) a 125 alebo 250 mikrogramov flutikazón-propionátu (uvoľneného z ventilu). To zodpovedá 21 mikrogramom salmeterolu a 110 alebo 220 mikrogramom flutikazón-propionátu uvoľneného z dávkovača (uvoľnená dávka).

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Inhalačná suspenzia v tlakovom obale.

Nádoba obsahuje bielu homogénnu suspenziu.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

FULLHALE je indikovaný na pravidelnú liečbu astmy, keď je vhodné použiť kombinovaný liek (dlhodobý účinný β_2 -agonista a inhalačný kortikosteroid):

- u pacientov, ktorých stav nie je dostatočne kontrolovaný inhalačnými kortikosteroidmi a inhalačným krátkodobým pôsobiacim β_2 -agonistom používaným podľa potreby

alebo

- u pacientov, ktorých stav už je dostatočne kontrolovaný dvojicou preparátov, a to inhalačným kortikosteroidom aj dlhodobým pôsobiacim β_2 -agonistom.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

FULLHALE je určený iba na inhalačné použitie.

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

Pacienti majú byť pravidelne kontrolovaní lekárom, aby sila FULLHALE, ktorú užívajú, bola vždy optimálna a bola menená len na odporúčanie lekára.

Ak budú príznaky pod kontrolou pri užívaní najnižšej sily FULLHALE (25/125 mikrogramov), v ďalšom kroku je možné prejsť na iný dostupný inhalačný liek salmeterol flutikazón nižšej sily (25/50 mikrogramov).

Alternatívne sa u pacientov, ktorých stav vyžaduje podávanie dlhodobého pôsobiaceho β_2 -agonistu, môže FULLHALE titrovať na dávku podávanú jedenkrát denne, ak to bude podľa názoru lekára dostatočné na udržiavanie kontroly ochorenia. V prípade dávky podávanej jedenkrát denne sa u pacienta s nočnými príznakmi v anamnéze má dávka podávať večer a u pacienta s príznakmi vyskytujúcimi sa prevažne počas dňa v anamnéze sa má dávka podávať ráno.

Pacientom sa má podávať taká sila FULLHALE, ktorá obsahuje dávku flutikazón-propionátu výrobok zodpovedajúcu závažnosti ich ochorenia. Predpisujúci lekári si musia byť vedomí toho, že u pacientov s astmou je flutikazón-propionát rovnako účinný ako iné inhalačné steroidy v približne polovičnej mikrogramovej dennej dávke. Ak sú u niektorého pacienta potrebné dávky mimo odporúčanej schémy, je potrebné predpísať príslušné dávky β_2 -agonistu a/alebo kortikosteroidu.

Poznámka: Ak je potrebná dávka flutikazón-propionátu vyššia ako 250 mikrogramov, musí sa použiť alternatívny liek.

Odporúčané dávky:

Dospelí a dospievajúci vo veku 12 rokov a starší

- Dve inhalácie 25 mikrogramov salmeterolu a 125 mikrogramov flutikazón-propionátu dvakrát denne.

alebo

- Dve inhalácie 25 mikrogramov salmeterolu a 250 mikrogramov flutikazón-propionátu dvakrát denne.

Ak nie je splnené jedno alebo dve z kritérií závažnosti astmy, nebol preukázaný jasný prínos v porovnaní so samotným inhalačným flutikazón-propionátom používaným ako počiatočná udržiavacia liečba. Vo všeobecnosti inhalačné kortikosteroidy zvyčajne zostávajú liekom prvej línie u väčšiny pacientov. FULLHALE nie je určený na počiatočnú liečbu ľahkej astmy.

Pacientom, ktorí majú ťažkosti s koordináciou stlačenia dávkovača a vdýchnutia alebo ktorí by mohli mať takéto ťažkosti, odporúča sa použiť s FULLHALE inhalačný nadstavec.

Je možné použiť inhalačné nadstavce ako napríklad Volumatic alebo AeroChamber Plus alebo iné inhalačné nadstavce (podľa národných odporúčaní). Farmakokinetické údaje po jednej dávke preukázali, že systémová expozícia salmeterolu a flutikazón-propionátu sa pri použití rôznych inhalačných nadstavcov môže meniť (pozri časť 4.4).

Pacientov treba poučiť, ako inhalátor a inhalačný nadstavec správne používať a čistiť a aj pravidelne kontrolovať techniku ich aplikácie, aby sa zaistilo dodanie optimálneho množstva

inhalovaného lieku do pľúc. **Keďže zmena používaného inhalačného nadstavca môže viesť k zmene dávky dodanej do pľúc, odporúča sa, aby pacienti používali stále rovnaký inhalačný nadstavec (pozri časť 4.4).** Keď pacient začne používať inhalačný nadstavec alebo ho vymení, je potrebné vždy opätovne vytitrovať najnižšiu účinnú dávku.

Osobitné skupiny pacientov

U starších pacientov alebo u pacientov s poruchou funkcie obličiek nie je potrebná úprava dávky. Nie sú k dispozícii údaje o použití salmeterolu a flutikazón-propionátu u pacientov s poruchou funkcie pečene.

Pokyny na použitie

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

Pri inhalácii je uprednostňovaná poloha v sede alebo v stoj. Inhalátor je určený na použitie vo vertikálnej polohe.

Testovanie inhalátora

Pred prvým použitím musia pacienti odstrániť kryt náustka jemným stlačením okrajov krytu, potom inhalátor riadne pretrepať, uchopiť inhalátor medzi prsty a palec, s palcom umiestneným na spodnej strane pod náustkom, a vypustiť štyri dávky do vzduchu, aby sa uistili, že inhalátor funguje. Inhalátorom sa musí potrepať tesne pred uvoľnením každej dávky. Ak sa inhalátor nepoužíval jeden týždeň alebo dlhšie, kryt náustka sa musí odstrániť, inhalátor dôkladne pretrepať a uvoľniť do vzduchu dve dávky.

Použitie inhalátora

1. Pacient musí odstrániť kryt náustka tým, že ho zboku jemne stlačí.
2. Pacient musí skontrolovať, že inhalátor z vonkajšej ani z vnútornej strany neobsahuje voľné časti.
3. Pacient musí inhalátorom riadne potrepať, čím sa zaistí odstránenie akýchkoľvek voľných častí a rovnomerné premiešanie obsahu inhalátora.
4. Pacienti musia inhalátor držať vzpriamene medzi prstami a palcom, s palcom umiestneným na spodnej strane, pod náustkom.
5. Pacienti musia vydýchnuť čo najviac, pokiaľ im to nespôsobuje ťažkosti, a potom musia náustok umiestniť do úst medzi zuby a zovrieť okolo neho pery. Pacientov je potrebné poučiť, aby do náustka nehrýzli.
6. Ihneď potom, ako pacienti začnú vdychovať cez ústa, inhalátor zvrchu stlačia, aby sa uvoľnila dávka FULLHALE, a zároveň stále plynulo a hlboko vdychujú.
7. Zatiaľ, čo pacienti zadržiavajú dych, vyberú inhalátor z úst a dajú preč prst z hornej časti inhalátora. Pacienti majú zadržiavať dych tak dlho, ako je to možné bez námahy.
8. Ak pacient potrebuje užiť ďalšiu inhaláciu, bude držať inhalátor kolmo a počká asi pol minúty, kým zopakuje kroky 3 až 7.
9. Pacienti musia ihneď vrátiť správne natočený kryt náustka tak, že ho silno zatlačia, až zacvakne do správnej polohy. Kryt nevyžaduje použitie nadmernej sily a do správnej polohy zacvakne.

DÔLEŽITÉ

Pri krokoch 5, 6 a 7 sa pacienti nemajú ponáhľať. Je dôležité, aby pacienti tesne pred použitím inhalátora začali vdychovať tak pomaly, ako sa len dá. Pri niekoľkých prvých použitíach majú pacienti precvičovať inhaláciu lieku pred zrkadlom. Akvidia nad inhalátorom alebo po stranách úst vychádzať „aerosól“, musia znovu začať od kroku 3.

Pacienti si majú vypláchnuť ústa vodou a vyplúť ju a/alebo si vyčistiť zuby po každej dávke lieku, aby sa minimalizovalo riziko kandidózy ústnej dutiny a hrdla a chrapotu.

Pacient má zvážiť použitie ďalšieho balenia, keď indikátor ukáže číslo „40“ a farba na indikátore dávok sa zmení zo zelenej na červenú. Keď indikátor ukáže „0“, prestaňte ho používať, pretože v zariadení nemusela zostať plná dávka inhalácie. Nikdy sa nepokúšajte zmeniť počet na indikátore ani sa nepokúšajte oddeliť indikátor od dávkovača. Indikátor nie je možné znovu nastaviť, je trvalo pripojený k dávkovaču.

Čistenie:

Inhalátor sa má čistiť aspoň jedenkrát týždenne.

1. Odstráňte kryt z náustka.
2. Nádobu nevyberajte z plastového puzdra.
3. Poutierajte náustok a plastové puzdro zvonka a zvnútra suchou handričkou alebo papierovým obrúskom.
4. Znovu nasadte a správne natočte kryt náustka. Toto nevyžaduje použitie nadmernej sily a kryt má zacvaknúť do správnej polohy.

KOVOVÝ KONTAJNER NEVKLADAJTE DO VODY.

4.3 Kontraindikácie

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

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Liečba astmy sa má riadiť metódou postupných krokov a odpoveď pacienta je potrebné monitorovať klinicky a vyšetrením funkcie pľúc.

Salmeterol a flutikazón-propionát sa nemá používať na liečbu akútnych príznakov astmy, ktoré si vyžadujú použitie rýchlo a krátkodobo pôsobiacich bronchodilatancií. Pacienti majú byť poučení, aby mali stále k dispozícii svoj liek na úľavu od príznakov akútneho astmatického záchvatu.

Liečba salmeterolom a flutikazón-propionátom sa nemá začínať u pacientov počas exacerbácie alebo výrazného zhoršenia stavu, alebo akútneho zhoršenia astmy.

Počas liečby liekom salmeterolom a flutikazón-propionátom sa môžu vyskytnúť závažné nežiaduce účinky spojené s astmou a exacerbáciou astmy. Pacientom sa má odporučiť, aby pokračovali v liečbe, ale aby vyhľadali lekársku pomoc, ak po nasadení salmeterolu a flutikazón-propionátu príznaky astmy zostanú naďalej nekontrolované alebo ak sa zhoršia.

Zvýšená potreba užívania záchranného lieku (krátkodobo pôsobiacich bronchodilatancií), alebo znížená odpoveď na záchranný liek svedčia o zhoršení kontroly astmy a pacienti majú podstúpiť lekársku kontrolu.

Náhle a pokračujúce zhoršovanie kontroly astmy je potenciálne život ohrozujúce a pacient má byť urgentne vyšetrený. Má sa zvážiť zvýšenie dávky kortikosteroidov. Pacient má podstúpiť

lekársku kontrolu aj v prípade, ak používaná dávka salmeterolu a flutikazón-propionátu nepostačuje na dostatočnú kontrolu astmy. Má sa zvážiť doplnková kortikosteroidová terapia.

Ak sú príznaky astmy pod kontrolou, môže sa uvažovať o postupnom znižovaní dávky salmeterolu a flutikazón-propionátu. Pri postupnom znižovaní dávky je dôležitá pravidelná kontrola pacientov. Má sa použiť najnižšia účinná dávka salmeterolu a flutikazón-propionátu (pozri časť 4.2).

Liečba liekom salmeterolom a flutikazón-propionátom sa nesmie náhle prerušiť z dôvodu rizika exacerbácie. Dávka má byť titrovaná nadol pod kontrolou lekára.

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

V zriedkavých prípadoch môže salmeterol a flutikazón-propionát vo vysokých terapeutických dávkach spôsobiť srdcové arytmie, napr. supraventrikulárnu tachykardiu, extrasystoly a fibriláciu predsiení a mierne prechodné zníženie hladín draslíka v sére. Z tohto dôvodu sa salmeterol a flutikazón-propionát musí používať opatrne u pacientov s ťažkými kardiovaskulárnymi poruchami, abnormalitami srdcového rytmu, diabetom mellitus, tyreotoxikózou, neliečenou hypokaliémiou alebo u pacientov predisponovaných k nízkym hladinám draslíka v sére.

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

Tak ako pri inej inhalačnej liečbe môže dôjsť k paradoxnému bronchospazmu s okamžitým zhoršením piskotu a dýchavice po podaní dávky. Paradoxný bronchospazmus odpovedá na podanie rýchlo pôsobiaceho bronchodilatancia a treba ho okamžite liečiť. Používanie salmeterolu a flutikazón-propionátu sa musí ihneď prerušiť, pacient musí byť vyšetrený a v prípade potreby musí začať alternatívnu liečbu.

Keď pacient prechádza na liečbu salmeterolom a flutikazón-propionátom, je potrebná opatrnosť, najmä ak je dôvod predpokladať poruchu funkcie obličiek predchádzajúcou systémovou liečbou kortikosteroidmi.

Hlásené boli farmakologické nežiaduce účinky liečby β_2 agonistami, ako napríklad tremor, palpitácie a bolesť hlavy, ale zvyčajne sú prechodné a pri pravidelnej liečbe ustupujú.

Systémové účinky sa môžu objaviť pri akýchkoľvek inhalačných kortikosteroidoch, najmä pri dlhodobom užívaní vysokých dávok. Výskyt týchto účinkov je oveľa menej pravdepodobný ako pri perorálnych kortikosteroidoch. Možné systémové účinky zahŕňajú Cushingov syndróm, cushingoidné prejavy, útlm funkcie nadobličiek, zníženie denzity kostných minerálov, kataraktu a glaukóm a zriedkavejšie aj rôzne účinky na psychiku alebo správanie zahŕňajúce psychomotorickú hyperaktivitu, poruchy spánku, úzkosť, depresiu alebo agresivitu (hlavne u detí) (informácie o systémových účinkoch inhalačných kortikosteroidov u detí a dospelých, pozri ďalej uvedenú podčasť Pediatrická populácia). Preto je dôležité, aby bol pacient pravidelne sledovaný a dávka inhalačného kortikosteroidu znížená na najnižšiu dávku, pri ktorej je udržiavaná účinná kontrola astmy.

Poruchy videnia môžu byť hlásené pri systémových a lokálnych užívaniach kortikosteroidov. Ak sa u pacienta objavia príznaky, ako je rozmazané videnie alebo iné poruchy videnia, pacient má

byť zvážený na posúdenie prípadných príčin, ktoré môžu zahŕňať kataraktu, glaukóm alebo zriedkavé ochorenia, ako je centrálna serózna chorioretinopatia (CSCR) Hlásené po použití systémových a lokálnych kortikosteroidov

Dlhodobá liečba pacientov vysokými dávkami inhalačných kortikosteroidov môže viesť k útlmu funkcie nadobličiek a akútnej adrenálnej kríze. Veľmi zriedkavo boli opísané prípady útlmu funkcie nadobličiek a akútnej adrenálnej krízy aj po podávaní dávok flutikazón-propionátu od 500 do menej ako 1000 mikrogramov. Situácie, ktoré môžu potenciálne spustiť akútnu adrenálnu krízu, zahŕňajú vystavenie úrazu, chirurgickému zákroku, infekcii alebo akémukoľvek rýchlemu zníženiu dávok. Tento stav sa zvyčajne prejaví nešpecifickými príznakmi a môžu zahŕňať anorexiu, bolesť brucha, zníženie telesnej hmotnosti, únavu, bolesť hlavy, nauzeu, vracanie, hypotenziu, zníženú úroveň vedomia, hypoglykémiu a záchvaty kŕčov. V období stresu a elektívneho chirurgického zákroku sa má zvážiť pridanie systémových kortikosteroidov.

Systémová absorpcia salmeterolu a flutikazón-propionátu prebieha predovšetkým cez pľúca. Je potrebné si uvedomiť, že pri podávaní meranej dávky inhalátorom s použitím inhalačného nadstavca sa môže zvýšiť množstvo liečiva dodaného do pľúc a to môže potenciálne viesť k vyššiemu výskytu systémových nežiaducich účinkov. Farmakokinetické údaje po jednej dávke preukázali, že systémová expozícia salmeterolu a flutikazónpropionátu sa môže meniť v závislosti na použitom inhalačnom nadstavci.

Prínosom liečby inhalačným flutikazón-propionátom má byť minimalizácia potreby perorálnych steroidov, ale u pacientov prechádzajúcich z perorálnych steroidov môže dlhšie pretrvávať riziko narušenej adrenálnej rezervy. Je preto potrebné týchto pacientov liečiť s osobitnou obozretnosťou a pravidelne sledovať adrenokortikálnu funkciu. Riziku môžu byť vystavení aj pacienti, ktorí v minulosti vyžadovali akútnu liečbu vysokými dávkami kortikosteroidov. Vždy sa má myslieť na možnosť tejto reziduálnej dysfunkcie v prípade urgentného stavu a v určitých situáciách, ktoré môžu vyvolať stres, a má sa zvážiť vhodná liečba kortikosteroidmi. Pred elektívnymi procedúrami môže byť potrebné konzultovať rozsah poruchy funkcie obličiek so špecialistom.

Ritonavir môže značne zvýšiť koncentráciu flutikazón-propionátu v plazme. Z tohto dôvodu je potrebné sa vyhnúť súbežnému použitiu flutikazón-propionátu a ritonaviru, pokiaľ možný prínos pre pacienta neprevyšuje riziko systémových vedľajších účinkov kortikosteroidov. Zvýšené riziko systémových vedľajších účinkov existuje aj pri súbežnom podávaní flutikazón-propionátu s inými silnými inhibítormi CYP3A , including cobicistat-containing products (pozri časť 4.5).

Pneumónia u pacientov s CHOCHP

V trojročnej štúdii, u pacientov s chronickou obštrukčnou chorobou pľúc (CHOCHP), užívajúcich salmeterol/flutikazón-propionát ako fixnú kombináciu dávky podanú cez Diskus/Accuhaler, bol v porovnaní s placebom (pozri časť 4.8) hlásený zvýšený výskyt infekcií dolných dýchacích ciest (najmä pneumónie a bronchitídy). V trojročnej štúdii CHOCHP bolo u starších pacientov, pacientov s nižším indexom telesnej hmotnosti (<25 kg/m²) a u pacientov s veľmi závažným ochorením (predpokladané FEV₁ <30 %) najväčšie riziko vzniku pneumónie bez ohľadu na liečbu. Lekári majú ostať u pacientov s CHOCHP ostražití pre možný rozvoj pneumónie a iných infekcií dolných dýchacích ciest, pretože klinické príznaky týchto infekcií a exacerbácia sa často prekrývajú. Ak pacient so závažnou CHOCHP mal pneumóniu, liečba salmeterolom/flutikazón propionátom sa má prehodnotiť. Bezpečnosť a účinnosť salmeterolu/flutikazón-propionátu sa u pacientov s CHOCHP nestanovili a preto salmeterol/flutikazón-propionát nie je indikovaný na liečbu pacientov s CHOCHP.

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

Pediatrická populácia

Dospievajúci < 16 rokov užívajúci vysoké dávky flutikazón-propionátu (zvyčajne $\geq$ 1000 mikrogramov/deň) môžu byť vystavení určitému riziku systémových účinkov. Najmä pri vysokých dávkach predpisovaných dlhodobo sa môžu vyskytnúť systémové účinky. Možné systémové účinky zahŕňajú Cushingov syndróm, cushingoidné prejavy, útlm funkcie nadobličiek, akútnu adrenálnu krízu a rastovú retardáciu u dospievajúcich a zriedkavejšie aj rôzne účinky na psychiku alebo správanie zahŕňajúce psychomotorickú hyperaktivitu, poruchy spánku, úzkosť, depresiu alebo agresivitu. Má sa zvážiť odoslanie dieťaťa alebo dospievajúceho na vyšetrenie k detskému lekárovi špecializujúcemu sa na respiračné ochorenia.

Odporúča sa, aby sa pravidelne sledovala výška dospievajúcich, ktorí sa dlhodobo liečia inhalačnými kortikosteroidmi.

Dávka inhalačných kortikosteroidov sa má znížiť na najnižšiu dávku, pri ktorej sa udržuje efektívna kontrola astmy.

4.5 Liekové a iné interakcie

Blokátory β -adrenergných receptorov môžu oslabiť alebo antagonizovať účinok salmeterolu. Je potrebné vyhnúť sa podávaniu neselektívnych aj selektívnych β blokátorov, pokiaľ pre ich použitie nie sú presvedčivé dôvody. Dôsledkom liečby β_2 -agonistami môže byť potenciálne závažná hypokaliémia. Zvláštna opatrnosť sa odporúča pri akútnej ťažkej astme, pretože tento účinok môže byť zosilnený súbežnou liečbou xantínovými derivátmi, steroidmi a diuretikami.

Súbežné použitie iných β -adrenergných liekov môže mať aditívny účinok.

Flutikazón-propionát

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

V štúdií zameranej na liekové interakcie u zdravých účastníkov, ktorí užívali intranazálny flutikazón-propionát a ritonavir (veľmi silný inhibítor cytochrómu P450 3A4) v dávke 100 mg dvakrát denne, došlo k niekoľkonásobnému zvýšeniu plazmatickej koncentrácie flutikazón-propionátu, čo malo za následok výrazne znížené koncentrácie kortizolu v sére. Informácia o tejto interakcii chýba pre inhalačný flutikazón-propionát, ale očakávajú sa výrazne zvýšené plazmatické koncentrácie flutikazónpropionátu. Boli hlásené prípady Cushingovho syndrómu a supresie nadobličiek. Kombinácia sa musí vyhnúť, ak prínos neprevýši zvýšené riziko systémových vedľajších účinkov glukokortikoidov.

V malej štúdii u zdravých účastníkov došlo pri podávaní o niečo slabšieho inhibítora CYP3A, ketokonazolu, k zvýšeniu expozície flutikazón-propionátu po jednorazovej inhalácii o 150 %. Toto viedlo k výraznejšiemu zníženiu plazmatickej koncentrácie kortizolu v porovnaní so samotným flutikazón-propionátom. Zvýšenie systémovej expozície flutikazón-propionátu a rizika systémových vedľajších účinkov sa očakáva aj pri súbežnej liečbe inými silnými inhibítormi CYP3A, ako je itraconazol a výrobkov obsahujúcich kobicistát a stredne silnými inhibítormi CYP3A, ako je erytromycín. Kombinácia sa musí vyhnúť, ak prínos neprevýši zvýšené riziko systémových vedľajších účinkov kortikosteroidov, v takom prípade sa majú pacienti sledovať na vedľajšie účinky na systémové kortikosteroidy

Salmeterol

Silné inhibítory CYP3A4

Súbežné podávanie ketokonazolu (400 mg perorálne jedenkrát denne) a salmeterolu (50 mikrogramov inhalačne dvakrát denne) 15 zdravým jedincom počas 7 dní malo za následok významné zvýšenie plazmatickej expozície salmeterolu (1,4-násobný nárast C_{max} a 15-násobný nárast AUC). Môže to viesť k zvýšenému výskytu ďalších systémových účinkov liečby salmeterolom (napr. predĺženie QTc intervalu a palpitácie) v porovnaní s podávaním salmeterolu alebo ketokonazolu v monoterapii (pozri časť 4.4). Nezaznamenali sa klinicky významné účinky na krvný tlak, srdcovú frekvenciu, glykémiu a hladiny draslíka v krvi. Súbežné podávanie ketokonazolu nepredĺžilo polčas eliminácie salmeterolu ani nezvýšilo kumuláciu salmeterolu pri jeho opakovanom podávaní.

Je potrebné vyhnúť sa súbežnému podávaniu ketokonazolu, pokiaľ prínos neprevyšuje potenciálne zvýšené riziko systémových vedľajších účinkov liečby salmeterolom. Podobné riziko interakcie pravdepodobne existuje aj pri iných silne účinných inhibítoroch CYP3A4 (napr. itraconazol, telitromycín, ritonavir).

Stredne silné inhibítory CYP 3A4

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

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Fertilita

Neexistujú žiadne údaje u ľudí. Avšak štúdie na zvieratách nepreukázali žiadne účinky salmeterolu alebo flutikazón-propionátu na fertilitu.

Gravidita

Veľké množstvo údajov u gravidných žien (viac ako 1000 ukončených gravidít) nepoukazuje na to, že by salmeterol a flutikazón-propionát spôsobovali malformácie alebo fetálnu/neonatálnu toxicitu. Štúdie na zvieratách preukázali reprodukčnú toxicitu súvisiacu s podaním agonistov β_2 -adrenoreceptorov a glukokortikosteroidov (pozri časť 5.3).

Podávanie salmeterolu a flutikazón-propionátu gravidným ženám sa má zvážiť len vtedy, ak je očakávaný prínos pre matku väčší ako akékoľvek možné riziko pre plod.

V liečbe gravidných žien sa má používať najnižšia účinná dávka flutikazón-propionátu, ktorá je potrebná na udržiavanie dostatočnej kontroly astmy.

Dojčenie

Nie je známe, či sa salmeterol a flutikazón-propionát/ich metabolity vylučujú do materského mlieka. Štúdie preukázali, že salmeterol a flutikazón-propionát a ich metabolity sa vylučujú do mlieka u potkanov.

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

4.7 Ovplynenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Salmeterol a flutikazón-propionát nemá žiadny alebo má zanedbateľný vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

4.8 Nežiaduce účinky

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

Nežiaduce účinky, ktoré boli spájané so salmeterolom/flutikazón-propionátom, sú uvedené nižšie podľa triedy orgánových systémov a frekvencie. Frekvencie sú definované ako: veľmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), menej časté ($\geq 1/1000$ až $< 1/100$), zriedkavé ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1000$) a neznáme (z dostupných údajov). Frekvencie výskytu boli stanovené z údajov z klinických skúšaní. Výskyt u placebo sa nebral do úvahy.

Trieda orgánových systémov	Nežiaduci účinok	Frekvencia
Infekcie a nákazy	Kandidóza ústnej dutiny a hrdla Pneumónia Bronchitída Kandidóza ezofágu	Časté Časté ^{1,3} Časté ^{1,3} Zriedkavé
Poruchy imunitného systému	Reakcie z precitlivosti s nasledujúcimi prejavmi: Kožné reakcie z precitlivosti Dyspnoe Angioedém (hlavne edém tváre a orofaryngeálny edém) Bronchospazmus Anafylaktické reakcie zahŕňajúce anafylaktický šok	Menej časté Menej časté Zriedkavé Menej časté Zriedkavé
Poruchy endokrinného systému	Cushingov syndróm, cushingoidné prejavy, útlm funkcie nadobličiek, spomalenie rastu u detí a dospievajúcich, zníženie denzity kostných minerálov	Zriedkavé ⁴
Poruchy metabolizmu a výživy	Hypokaliémia Hyperglykémia	Časté ³ Menej časté ⁴

Psychické poruchy	Úzkosť Poruchy spánku Zmeny správania, zahŕňajúce psychomotorickú hyperaktivitu a podráždenosť (prevažne u detí) Depresia, agresivita (hlavne u detí)	Menej časté Menej časté Zriedkavé Neznáme
Poruchy nervového systému	Bolesť hlavy Tras	Veľmi časté ¹ Menej časté
Poruchy oka	Katarakta Glaukóm Rozmazané videnie, (pozri časť 4.4)	Menej časté Zriedkavé ⁴ Neznáme
Poruchy srdca a srdcovej činnosti	Palpitácie Tachykardia Fibrilácia predsiení Angina pectoris Srdcové arytmie (zahŕňajúce supraventrikulárnu tachykardiu a extrasystoly).	Menej časté Menej časté Menej časté Menej časté Zriedkavé
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	Nazofaryngitída Podráždenie hrdla Zachrípnutie/dysfónia Sinusitída Paradoxný bronchospazmus	Veľmi časté ^{2,3} Časté Časté Časté ^{1,3} Zriedkavé ⁴
Poruchy kože a podkožného tkaniva	Kontúzie	Časté ^{1,3}
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	Svalové kŕče Traumatické zlomeniny Artralgia Myalgia	Časté Časté ^{1,3} Časté Časté

1. Hlásené často pri placebe
2. Hlásené veľmi často pri placebe
3. Hlásené počas 3 rokov v štúdiu s CHOCHP
4. Pozri časť 4.4

Popis niektorých nežiaducich účinkov

Boli hlásené farmakologické vedľajšie účinky liečby β_2 -agonistami, ako sú tras, palpitácie a bolesť hlavy, zvyčajne prechodné a ustupovať pri pravidelnej liečbe.

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

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

Pediatrická populácia

Možné systémové účinky zahŕňajú Cushingov syndróm, cushingoidný vzhľad, útlm funkcie nadobličiek a spomalenie rastu u detí a dospievajúcich (pozri časť 4.4). U detí môžeme tiež spozorovať úzkosť, poruchy spánku a zmeny správania, zahŕňajúce hyperaktivitu a podráždenosť.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na **národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V**.

4.9 Predávkovanie

Z klinických štúdií nie sú dostupné žiadne údaje o predávkovaní sa salmeterolom a flutikazón-propionátom, nižšie sú však uvedené údaje o predávkovaní oboma liekmi:

Prejavy a príznaky predávkovania salmeterolom sú závraty, zvýšený systolický krvný tlak, tras, bolesť hlavy a tachykardia. Preferovaným antidotom sú kardioselektívne β blokátory, ktoré sa majú používať opatrne u pacientov s bronchospazmom v anamnéze. Ak je potrebné liečbu salmeterolom a flutikazón-propionátom prerušiť v dôsledku predávkovania β -agonistickou zložkou lieku, má sa zvážiť zabezpečenie vhodnej náhradnej liečby steroidmi. Okrem toho môže dôjsť k hypokaliémii a má sa zvážiť suplementácia draslíka.

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

Chronické predávkovanie inhalačným flutikazón-propionátom: Pozri časť 4.4: Riziko útlmu funkcie nadobličiek.

Mal byť potrebné sledovanie adrenálnej rezervy. V prípadoch predávkovania flutikazón-propionátom sa v liečbe salmeterolom a flutikazón-propionátom môže pokračovať v dávkach dostatočných na kontrolu príznakov.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Adrenergiká v kombinácii s kortikosteroidami alebo inými liekmi, okrem anticholinergík.

ATC kód: R03AK06

Mechanizmus účinku a farmakodynamické účinky:

FULLHALE obsahuje salmeterol a flutikazón-propionát, ktoré majú odlišný mechanizmus účinku.

Príslušný mechanizmus účinku oboch liečiv je uvedený nižšie.

Salmeterol:

Salmeterol je selektívny dlhodobopôsobiaci (12 hodín) agonista β_2 -adrenoceptorov s dlhým bočným reťazcom, ktorý sa viaže na vonkajšiu stranu receptora.

Salmeterol vyvoláva dlhodobejšiu, najmenej 12 hodín trvajúcu bronchodilatáciu v porovnaní s odporúčanými dávkami konvenčných krátkodobopôsobiacich β_2 -agonistov.

Flutikazón-propionát:

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

Klinická účinnosť a bezpečnosť

Klinické skúšania so salmeterolom a flutikazónom zamerané na astmu

Dvanásťmesačná štúdia (Gaining Optimal Asthma Control, GOAL/Dosiahnutie optimálnej kontroly astmy) u 3 416 dospelých a dospievajúcich pacientov s perzistentnou astmou porovnala bezpečnosť a účinnosť salmeterolu a flutikazónu oproti samotnému inhalačnému kortikosteroidu (flutikazón-propionát) s cieľom zistiť, či sú ciele liečby astmy dosiahnuteľné. Liečba bola zintenzívnená každých 12 týždňov až dovtedy, kým sa nedosiahla **úplná kontrola alebo najvyššia dávka skúšaného lieku. V štúdii GOAL sa dokázalo, že kontrolu astmy dosiahlo viac pacientov liečených salmeterolom a flutikazónom ako pacientov liečených samotným ICS a táto kontrola sa dosiahla pri nižšej dávke kortikosteroidu.

Dobrá kontrola astmy bola dosiahnutá rýchlejšie so salmeterolom a flutikazónom než pri samotnom ICS. Dĺžka liečby potrebná na dosiahnutie prvého celého týždňa s dobrou kontrolou u 50 % jedincov bola 16 dní v skupine so salmeterolom a flutikazónom oproti 37 dňom v skupine s ICS. V podskupine astmatikov bez predošlej liečby steroidmi bola dĺžka liečby potrebná na dosiahnutie celého týždňa s dobrou kontrolou 16 dní pri liečbe salmeterolom a flutikazónom oproti 23 dňom pri liečbe ICS.

Celkové výsledky štúdie ukázali:

Percento pacientov, ktorí počas 12 mesiacov dosiahli *dobrú kontrolu (DK) a **úplnú kontrolu (ÚK) astmy				
	Salmeterol/FP		FP	
Liečba pred štúdiou	DK	ÚK	DK	ÚK
Bez ICS (samotné SABA)	78 %	50 %	70 %	40 %
Nízka dávka ICS ($\leq 500 \mu\text{g}$ BDP alebo ekvivalent/denne)	75 %	44 %	60 %	28 %
Stredná dávka ICS ($> 500 - 1\,000 \mu\text{g}$)	62 %	29 %	47 %	16 %

BDP alebo ekvivalent/denne)				
Súhrnné výsledky zo všetkých 3 úrovní liečby	71 %	41 %	59 %	28 %

*Dobrá kontrola astmy: najviac 2 dni so skóre príznakov vyšším ako 1 (skóre príznakov 1 definované ako „príznaky vyskytujúce sa v jednom krátkom období počas dňa“), užívanie SABA najviac 2 dni a najviac 4-krát/týždeň, hodnota ranného maximálneho výdychového prietoku (PEF) vyššia alebo rovnajúca sa 80 % referenčných hodnôt, bez prebúdzania sa v noci, bez exacerbácií a bez nežiaducich účinkov vyžadujúcich zmenu liečby

**Úplná kontrola astmy; bez príznakov, bez použitia SABA, hodnoty ranného maximálneho výdychového prietoku (PEF) vyššie alebo rovnajúce sa 80 % predpokladaných hodnôt, bez prebúdzania sa v noci, bez exacerbácií a bez vedľajších účinkov vyžadujúcich zmenu liečby

Dvojito zaslepená, randomizovaná štúdia s paralelnými skupinami u 318 pacientov s perzistentnou astmou vo veku ≥ 18 rokov hodnotila bezpečnosť a znášanlivosť podávania dvoch inhalácií (dvojnásobná dávka) salmeterolu a flutikazónu dvakrát denne počas dvoch týždňov. V štúdiu sa dokázalo, že zdvojnásobenie počtu inhalácií v každej sile salmeterolu a flutikazónu počas až 14 dní viedlo k malému zvýšeniu výskytu nežiaducich udalostí spojených s β -agonistom (tras; 1 pacient [1 %] oproti 0, palpitácie; 6 [3 %] oproti 1 [< 1 %], svalové kŕče; 6 [3 %] oproti 1 [< 1 %]) a k podobnému výskytu nežiaducich udalostí spojených s inhalačným kortikosteroidom (napr. kandidóza ústnej dutiny; 6 [6 %] oproti 16 [8 %], zachrípnutie; 2 [2 %] oproti 4 [2 %]) v porovnaní s jednou inhaláciou dvakrát denne. Malé zvýšenie výskytu nežiaducich udalostí spojených s β -agonistom sa musí vziať do úvahy, ak lekár uvažuje o zdvojnásobení dávky salmeterolu a flutikazónu u dospelých pacientov, ktorí si vyžadujú krátkodobé (až 14-dňové) zvýšenie liečby inhalačným kortikosteroidom.

Astma

Multicentrické výskumné skúšanie skúmajúce salmeterol na liečbu astmy (Salmeterol Multi-center Asthma Research Trial, SMART)

Salmeterol Multi-center Asthma Research Trial (SMART) bola 28-týždňová štúdia vykonaná v USA, ktorá hodnotila bezpečnosť salmeterolu v porovnaní s placebom, keď sa pridali k zvyčajnej liečbe u dospelých a dospelievajúcich osôb. I keď sa nepozorovali významné rozdiely v primárnom cieľovom ukazovateli, ktorým bol kombinovaný počet respiračných úmrtí a respiračných život ohrozujúcich príhod, štúdia preukázala významné zvýšenie výskytu úmrtí súvisiacich s astmou u pacientov, ktorí dostávali salmeterol (13 úmrtí z 13 176 pacientov liečených salmeterolom v porovnaní s 3 úmrtiami z 13 179 pacientov dostávajúcich placebo). Štúdia nebola navrhnutá tak, aby hodnotila vplyv súbežného užívania inhalačných kortikosteroidov a iba 47 % osôb uviedlo užívanie ICS pri zaradení do štúdie.

Bezpečnosť a účinnosť kombinácie salmeterol-FP v porovnaní so samotným FP u pacientov s astmou

Uskutočnili sa dve multicentrické 26-týždňové klinické skúšania porovnávajúce bezpečnosť a účinnosť kombinácie salmeterol-FP v porovnaní so samotným FP, jedna u dospelých a dospelievajúcich osôb (klinické skúšanie AUSTRI) a druhá u detí vo veku 4 - 11 rokov (klinické

skúšanie VESTRI). V obidvoch klinických skúšaní mali zaradené osoby stredne ťažkú až ťažkú perzistentnú astmu a v predchádzajúcom roku sa u nich vyskytla hospitalizácia súvisiaca s astmou alebo exacerbácia astmy. Primárnym cieľom každej štúdie bolo určiť, či je pridanie LABA k liečbe ICS (salmeterol-FP) noninferiorne v porovnaní so samotným ICS (FP) v zmysle rizika výskytu závažných udalostí súvisiacich s astmou (hospitalizácia súvisiaca s astmou, endotracheálna intubácia a úmrtie). Sekundárnym cieľom týchto klinických skúšaní, zameraných na účinnosť, bolo zhodnotiť, či je kombinácia ICS/LABA (salmeterol-FP) superiorna v porovnaní s liečbou samotným ICS (FP) v zmysle výskytu ťažkých exacerbácií astmy (definovaných ako zhoršenie astmy vyžadujúce užívanie systémových kortikosteroidov počas aspoň 3 dní alebo hospitalizácia v nemocnici alebo návšteva pohotovosti pre zhoršenie astmy, ktoré vyžadovalo užívanie systémových kortikosteroidov).

V klinických skúšaní AUSTRI a VESTRI bolo randomizovaných a liečených celkovo 11 679 osôb a 6 208 osôb v uvedenom poradí. V prípade primárneho cieľového ukazovateľa bezpečnosti sa noninferiorita dosiahla v obidvoch klinických skúšaní (pozri nasledujúcu tabuľku).

Závažné udalosti súvisiace s astmou v 26-týždňových klinických skúšaní AUSTRI a VESTRI

	AUSTRI		VESTRI	
	Salmeterol-FP (n = 5 834)	Samotný FP (n = 5 845)	Salmeterol-FP (n = 3 107)	Samotný FP (n = 3 101)
Kombinovaný cieľový ukazovateľ (hospitalizácia súvisiaca s astmou, endotracheálna intubácia alebo úmrtie)	34 (0,6 %)	33 (0,6 %)	27 (0,9 %)	21 (0,7 %)
Pomer rizík (hazard ratio) pre salmeterol-FP/FP (95 % IS)	1 029 (0,638 - 1,662) ^a		1 285 (0,726 - 2,272) ^b	
Úmrtie	0	0	0	0
Hospitalizácia súvisiaca s astmou	34	33	27	21
Endotracheálna intubácia	0	2	0	0

^a Ak bol výsledný odhad hornej hranice 95 % IS pre relatívne riziko nižší ako 2,0, noninferiorita bola preukázaná.

^b Ak bol výsledný odhad hornej hranice 95 % IS pre relatívne riziko nižší ako 2,675, noninferiorita bola preukázaná.

Sekundárny cieľový ukazovateľ účinnosti, čas do výskytu prvej exacerbácie astmy pri liečbe kombináciou salmeterol-FP v porovnaní s liečbou FP, bol dosiahnutý v obidvoch štúdiách, ale iba v AUSTRI dosiahol štatistickú významnosť:

	AUSTRI		VESTRI	
	Salmeterol-FP (n = 5 834)	Samotný FP (n = 5 845)	Salmeterol-FP (n = 3 107)	Samotný FP (n = 3 101)
Počet osôb s exacerbáciou astmy	480 (8 %)	597 (10 %)	265 (9 %)	309 (10 %)
Pomer rizík (hazard ratio) pre salmeterol-FP/FP (95 % IS)	0,787 (0,698; 0,888)		0,859 (0,729; 1,012)	

Liečba astmy liekmi obsahujúcimi flutikazón-propionát, podávanými počas gravidity

Uskutočnila sa observačná retrospektívna epidemiologická kohortová štúdia, využívajúca elektronické zdravotné záznamy zo Spojeného kráľovstva na zhodnotenie rizika MCM (syndróm makrocefálie) po expozícii samotnému inhalačnému FP a kombinácii salmeterol FP v porovnaní s expozíciou ICS inému, ako FP v prvom trimestri gravidity. V tejto štúdii nebolo zahrnuté placebo ako komparátor.

V rámci kohorty žien s astmou sa preskúmalo 5 362 prípadov gravidity s expozíciou ICS v prvom trimestri a zistilo sa 131 diagnostikovaných MCM; 1 612 (30 %) prípadov sa týkalo expozície FP alebo kombinácii salmeterol FP a pripadalo na ne 42 diagnostikovaných MCM. Upravený pomer šancí (odds ratio) pre MCM diagnostikované do 1 roka bol 1,1 (95 % IS: 0,5 – 2,3) v prípade žien so stredne ťažkou astmou, ktoré boli liečené FP, v porovnaní s tými, ktoré boli liečené ICS iným ako FP, a 1,2 (95 % IS: 0,7 – 2,0) v prípade žien s ťažkou astmou, ktoré boli liečené FP, v porovnaní s tými, ktoré boli liečené ICS iným ako FP. Nezistil sa žiadny rozdiel v riziku MCM po expozícii samotnému FP v porovnaní s expozíciou kombinácii salmeterol FP v prvom trimestri gravidity. Absolútne riziko MCM naprieč podskupinami vytvorenými na základe stupňa závažnosti astmy sa pohybovalo od 2,0 do 2,9 MCM na 100 gravidít s expozíciou FP, čo je porovnateľné s výsledkami štúdie, ktorá pomocou výskumnej databázy údajov od všeobecných lekárov (General Practice Research Database) preskúmala 15 840 gravidít bez expozície antiastmatikám (2,8 MCM na 100 gravidít).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Po inhalačnom podaní kombinácie salmeterolu a flutikazón-propionátu boli farmakokinetické vlastnosti každej zložky podobné farmakokinetickým vlastnostiam pozorovaným po ich samostatnom podaní. Pre účely farmakokinetiky je preto možné hodnotiť obe zložky oddelene.

Salmeterol:

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

Flutikazón-propionát:

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

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

Vylučovanie flutikazón-propionátu je charakterizované vysokým plazmatickým klírensom (1 150 mL/min), veľkým distribučným objemom v rovnovážnom stave (približne 300 l) a terminálnym polčasom približne 8 hodín

Väzba na plazmatické bielkoviny je 91 %.

Flutikazón-propionát je zo systémovej cirkulácie odstránený veľmi rýchlo, hlavne metabolizmus na inaktívny metabolit, kyselinu karboxylovú, prostredníctvom enzýmu CYP3A4 cytochrómu P450. V stolici sa nachádzajú aj ďalšie neidentifikované metabolity. Renálny klírens flutikazón-propionátu je zanedbateľný. Vo forme metabolitov sa močom vylúči menej ako 5 % dávky. Hlavná časť dávky sa vylúči stolicou vo forme metabolitov a nezmeneného liečiva.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Jedinými obavami ohľadom bezpečnosti používania u ľudí vyplývajúcimi zo štúdií na zvieratách so salmeterolom a flutikazón-propionátom podávanými jednotlivo, boli prejavy spojené so zvýšeným farmakologickým účinkom. V reprodukčných štúdiách na zvieratách sa dokázalo, že glukokortikosteroidy vyvolávajú malformácie (rázštep podnebia, malformácie skeletu). Zdá sa však, že výsledky týchto štúdií na zvieratách nie sú relevantné pre podávanie odporúčaných dávok u človeka. V štúdiách na zvieratách sa toxické účinky salmeterolu na embryo a plod dokázali len pri vysokých expozičných hladinách. Po súbežnom podávaní oboch liečiv v dávkach spojených so známymi abnormalitami vyvolanými glukokortikosteroidmi sa u potkanov zistil zvýšený výskyt transpozície pupočníkovej artérie a nedokončenej osifikácie záhlavnej kosti. Ani salmeterol xinafoát, ani flutikazón-propionát nevykazuje genetickú toxicitu. Ani salmeterol xinafoát, ani flutikazón-propionát nevykazuje genetickú toxicitu. U rôznych druhov zvierat, ktoré boli denne počas dvoch rokov vystavené norfluránu, bolo preukázané, že tento hnací plyn bez obsahu CFC, nemá žiadne toxické účinky pri vysokých koncentráciách výparov, ktoré výrazne prevyšujú koncentrácie pravdepodobná u pacientov.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Norflurán (HFA 134a).

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

2 roky

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Kryt vráťte späť na náustok a silno ho zatlačte až kým nezaklapne.

Kovová nádobka s tekutinou je pod tlakom. Uchovávajte pri teplote neprevyšujúcej 25 °C. Nevystavujte teplotám presahujúcim 50 °C. Nádobku neprepichujte.

Tak ako pri väčšine inhalačných liekov v tlakových nádobách sa môže liečebný účinok tohto lieku znížiť, ak je nádobka studená.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Hliníková nádobka s vhodným dávkovacím ventilom a polypropylénový dávkovač s ochrannou manžetou proti prachu s indikátorom dávky.

Jedna nádobka s obsahuje 120 dávok na podanie.

Veľkosti balenia:

1, 2 (spoločné balenie 2x1) alebo 3 (spoločné balenie 3x1) nádobky obsahujúce 120 dávok.
10 (spoločné balenie 10x1) nádobiek obsahujúcich 120 dávok (iba na nemocničné použitie/použitie v lekárni)

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

Žiadne zvláštne požiadavky na likvidáciu.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Cipla Europe NV
De Keyserlei, 60C,
Bus 1301, 2018, Antwerp,
Belgicko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

FULLHALE 25 mikrogramov/125 mikrogramov/dávka inhalačná suspenzia v tlakovom obale:
14/0135/14-S

FULLHALE 25 mikrogramov/250 mikrogramov/dávka inhalačná suspenzia v tlakovom obale:
14/0136/14-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 08.apríla 2014

Dátum predĺženia registrácie: 19. júla 2019

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Január 2025