

## SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

### 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

FULLHALE 25 mikrogramů/125 mikrogramů/dávka suspenze k inhalaci v tlakovém obalu

FULLHALE 25 mikrogramů/250 mikrogramů/dávka suspenze k inhalaci v tlakovém obalu

### 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna odměřená dávka přípravku FULLHALE obsahuje:

Salmeterolum 25 mikrogramů (jako salmeteroli xinafoas) a fluticasoni propionas 125 nebo 250 mikrogramů (aplikované ventilem). To odpovídá salmeterolum 21 mikrogramů a fluticasoni propionas 110 nebo 220 mikrogramů podaným pomocí aplikátoru (podaná dávka).

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

### 3. LÉKOVÁ FORMA

Suspenze k inhalaci v tlakovém obalu.

Nádobka obsahuje bílou homogenní suspenzi.

### 4. KLINICKÉ ÚDAJE

#### 4.1 Terapeutické indikace

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

- u pacientů s nedostatečnou kontrolou astmatu při léčbě inhalačními kortikosteroidy a krátkodobě působícím agonistou  $\beta_2$ -adrenoreceptorů používaným dle potřeby nebo
- u pacientů s již dostatečnou kontrolou při léčbě inhalačními kortikosteroidy a dlouhodobě působícím agonistou  $\beta_2$ -adrenoreceptorů.

#### 4.2 Dávkování a způsob podání

##### Dávkování

Přípravek FULLHALE je určen pouze k inhalačnímu podání.

Pacienti mají být poučeni, že k dosažení optimálního přínosu se musí přípravek FULLHALE používat denně, i když je pacient bez příznaků.

Pacienti mají být pravidelně kontrolováni lékařem, aby se aplikovaná síla přípravku FULLHALE udržovala na optimální úrovni a měnila se jen na doporučení lékaře. Dávka musí být titrována na nejnižší dávku, při které je dosažena účinná kontrola příznaků.

Tam, kde je kontrola příznaků dosažena nejnižší silou přípravku FULLHALE (25/125 mikrogramů), by se mělo v dalším kroku přistoupit k výměně za jiný inhalační přípravek se salmeterolem a flutikasonem, který je dostupný v nižší síle (25/50 mikrogramů).

Alternativně, doporučuje-li to ošetřující lékař, pacientům potřebujícím dlouhodobě působící agonisty  $\beta_2$ -adrenoreceptorů může být salmeterol/flutikason-propionát titrován na dávku podávanou jednou denně, která by odpovídajícím způsobem nemoc kontrolovala. V případě dávkování jednou denně u pacientů s anamnézou nočních příznaků má být dávka podána večer a u pacientů s anamnézou příznaků vyskytujících se během dne má být dávka podána ráno.

Pacientům má být podána taková síla přípravku se salmeterolem/flutikason-propionátem, která obsahuje dávku flutikason-propionátu odpovídající závažnosti jejich onemocnění.

Předepisující lékař si má být vědom toho, že u pacientů s astmatem je flutikason-propionát stejně účinný jako jiné inhalační steroidy přibližně v poloviční mikrogramové denní dávce. Pokud by pacient potřeboval dávky mimo doporučený dávkovací režim, mají být předepsány odpovídající dávky  $\beta_2$ -agonisty a/nebo kortikosteroidu.

*Poznámka: Pokud je doporučená dávka flutikason-propionátu vyšší než 250 mikrogramů, musí být použit alternativní přípravek.*

### **Doporučené dávky:**

#### Dospělí a dospívající starší 12 let:

- Dvě inhalace 25 mikrogramů salmeterolu a 125 mikrogramů flutikason-propionátu dvakrát denně  
nebo
- Dvě inhalace 25 mikrogramů salmeterolu a 250 mikrogramů flutikason-propionátu dvakrát denně.

V případech, kdy chybí jedno nebo dvě kritéria závažnosti, nebyl ve srovnání s používáním samotného inhalačního flutikason-propionátu v úvodní léčbě pozorován jednoznačný přínos. Obecně lze říci, že inhalační kortikosteroidy nadále představují léky první volby pro většinu pacientů. Přípravek FULLHALE není určen k počáteční léčbě mírné formy astmatu.

Použití spaceru při inhalaci přípravku FULLHALLE se doporučuje u pacientů, kteří mají nebo pravděpodobně mohou mít potíže s koordinací podání přípravku s nádechem.

Mohou být použity (v závislosti na národních doporučeních) spacery jako je například Volumatic nebo AeroChamber Plus nebo jiné. Farmakokinetické údaje jednotlivé dávky prokázaly, že systémová expozice salmeterolu a flutikason-propionátu se může při používání různých spacerů měnit (viz bod 4.4).

Pacienti mají být poučeni o správném použití a péči o jejich inhalátor a spacer a jejich technika má být kontrolována, aby bylo zajištěno dodání optimální inhalační dávky do plic.

**Pacienti mají nadále používat stejnou značku spaceru, protože přecházení mezi různými typy spacerů může vést ke změnám dávky dodané do plic (viz bod 4.4).**

Po zavedení nebo změně spaceru musí následovat opakovaná titrace na nejvyšší účinnou dávku.

#### Zvláštní skupiny pacientů:

U starších pacientů nebo u pacientů s poruchou funkce ledvin není třeba dávku upravovat. Údaje o aplikaci salmeterolu/flutikason-propionátu pacientům s poruchou funkce jater nejsou k dispozici.

#### Návod k použití:

Pacienti mají být poučeni o správném používání jejich inhalátoru (viz příbalová informace).

Během inhalace musí pacient sedět nebo stát. Inhalátor je určen pro použití ve svislé poloze.

#### Testování inhalátoru:

Před prvním použitím má pacient odstranit kryt náustku jemným stlačením po jeho stranách, inhalátor dobře protřepat, držet ho mezi prsty a palcem, přičemž palec je na spodní straně pod náustkem, a vystříknout čtyři dávky do vzduchu, aby se ujistil, že inhalátor funguje. Inhalátor je třeba protřepat bezprostředně před každým vdechem. Jestliže nebyl inhalátor používán týden nebo déle, sejme se kryt náustku, pacient má inhalátor dobře protřepat a vystříknout dvě dávky do vzduchu.

#### Použití inhalátoru:

1. Pacienti mají odstranit kryt náustku jemným stlačením po jeho stranách.
2. Pacienti mají zkontrolovat přítomnost uvolněných částí uvnitř a vně inhalátoru a to včetně náustku.
3. Pacienti mají inhalátor dobře protřepat a znovu se ujistit, že nedošlo k uvolnění žádných částí, a že je obsah inhalátoru rovnoměrně promíchán.
4. Pacienti mají držet inhalátor ve svislé poloze mezi prsty a palcem, s palcem na spodní straně, pod náustkem.
5. Pacienti mají pohodlně vydechnout a poté vložit náustek do úst mezi zuby a sevřít ho okolo svých rty. Pacienty je třeba poučit, že náustek nesmí skousnout.
6. Pacienti se začnou pomalu a plynule nadechovat ústy a těsně poté, co začnou s nádechem, stlačí horní část inhalátoru směrem dolů, aby se uvolnila odměřená dávka přípravku FULLHALE a přitom ji plynule vdechují co nehlouběji do plic.
7. Zatímco pacienti zadržují dech, vyjmou inhalátor z úst a sejmou prst z horní části inhalátoru. Pacienti mají zadržet dech na tak dlouho, jak je to možné.
8. Pokud chtějí pacienti provést aplikaci druhé dávky, mají držet inhalátor ve svislé poloze a vyčkat asi půl minuty, než začnou opakovat postup podle bodů 3 až 7.
9. Pacienti mají ihned po podání dávky nasadit kryt náustku zpět do správné polohy, a to silným zatlačením, dokud ve správné pozici kryt nezacvakne. Nasazení nevyžaduje užití nadměrné síly a kryt náustku ve správné pozici zaklapne.

### **DŮLEŽITÉ**

Pacienti nemají mezi body 5, 6 a 7 spěchat. Je důležité, aby pacienti těsně před použitím jejich inhalátoru začali dýchat co nejpomaleji. Při několika prvních aplikacích mají pacienti provést nácvik před zrcadlem. Pozorují-li pacienti „mlhu“ vycházející z horní části jejich inhalátoru nebo kolem jejich úst, je třeba začít znovu od bodu 3.

Pacienti si mají po každé dávce léku vypláchnout ústa vodou a vyplivnout, a/nebo si vyčistit zuby, aby se minimalizovalo riziko orofaryngeální kandidózy a chrapotu.

Pokud indikátor ukazuje číslo „40“ a barva na indikátoru dávky se změní ze zelené na červenou, má pacient dostat náhradní inhalátor. Pacient má přestat používat inhalátor, pokud indikátor ukazuje „0“, protože zbylá dávka vycházející z přístroje nemusí být dostatečná pro aplikaci plné dávky. Pacienti se nikdy nemají pokoušet změnit čísla na indikátoru nebo odpojovat indikátor od otočného aplikátoru. Indikátor není možné resetovat a je trvale připojen k otočnému aplikátoru.

#### Čištění:

Inhalátor se má čistit alespoň jednou týdně.

1. Odstraní se kryt náustku.
2. Nádobka se nevyjímá z plastového pouzdra.
3. Vnitřní i vnější část náustku a plastové pouzdro se otře suchým hadříkem nebo kapesníkem.

4. Kryt náustku se nasadí zpět do původní pozice. Nasazení nevyžaduje užití nadměrné síly, kryt ve správné pozici zaklapne.

KOVOVOU TLAKOVOU NÁDOBU NEDÁVEJTE DO VODY

### 4.3 Kontraindikace

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

### 4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Léčba astmatu má probíhat podle postupného programu a odezva pacienta má být sledována klinickým a funkčním vyšetřením plic.

Salmeterol/flutikason-propionát není určen k léčbě akutních astmatických příznaků, pro které je požadován inhalační bronchodilatátor s rychlým a krátkodobým účinkem. Pacienty je třeba poučit, aby u sebe vždy měli přípravek určený k úlevě při akutním astmatickém záchvatu.

Pacienti nemají zahajovat používání salmeterolu/flutikason-propionátu během exacerbace nebo při významném nebo rychle se zhoršujícím astmatu.

V průběhu léčby salmeterolem/flutikason-propionátem může docházet k závažným nežádoucím účinkům nebo exacerbacím souvisejícím s astmatem. Pacienti mají být požádáni, aby pokračovali v léčbě, ale vyhledali lékařskou pomoc, pokud příznaky astmatu zůstávají nekontrolovány nebo se po zahájení léčby salmeterolem/flutikason-propionátem zhoršují.

Rostoucí potřeba aplikace úlevové léčby nutné k úpravě vzniklých příznaků (krátkodobě působícími agonisty  $\beta_2$ -adrenoreceptorů) nebo snížené odpovědi na úlevovou léčbu svědčí o zhoršení kontroly astmatu a pacienti mají být pravidelně kontrolováni lékařem.

Náhlé a progresivní zhoršení kontroly astmatu potenciálně ohrožuje život a pacient se má podrobit neodkladnému lékařskému vyšetření. Je třeba zvážit zintenzivnění léčby kortikosteroidy. Lékařské vyšetření je zapotřebí také tehdy, pokud se při současné dávce salmeterolu/flutikason-propionátu nepodaří zajistit dostatečnou kontrolu astmatu. Je třeba zvážit přídatnou léčbu kortikosteroidy.

Jakmile jsou příznaky astmatu pod kontrolou, je možné uvažovat o postupném snižování dávky salmeterolu/flutikason-propionátu. Je důležité, aby tyto pacienti byli pravidelně sledováni po dobu snižování léčby. Má být použita nejnižší účinná dávka salmeterolu/flutikason-propionátu (viz bod 4.2).

Léčba salmeterolem/flutikason-propionátem nesmí být náhle přerušena kvůli riziku exacerbace. Snižování terapeutických dávek má provádět a kontrolovat lékař.

Stejně jako všechny ostatní inhalační přípravky obsahující kortikosteroidy má být přípravek se salmeterolem/flutikason-propionátem podáván se zvýšenou opatrností pacientům s aktivní nebo klidovou formou plicní tuberkulózy, plísňemi, viry nebo jinými infekcemi dýchacích cest. Je-li indikováno, je nutno ihned zahájit odpovídající léčbu.

Vzácně může přípravek se salmeterolem/flutikason-propionátem ve vysokých terapeutických dávkách způsobit srdeční arytmie, např. supraventrikulární tachykardii, extrasystoly a fibrilaci síní a mírné přechodné snížení draslíku v séru. Salmeterol/flutikason-propionát má být podáván s opatrností pacientům se závažnými kardiovaskulárními poruchami, poruchami srdečního rytmu, s diabetem mellitem, s tyreotoxikózou, nekorigovanou hypokalemii nebo u pacientů s predispozicí k nízké hladině draslíku v séru.

Velmi vzácně byly hlášeny případy zvýšení hladiny glukosy v krvi (viz bod 4.8) a tuto skutečnost má zohlednit lékař předepisující tento lék pacientům s anamnézou diabetes mellitus.

Stejně jako při podávání jiných inhalačních přípravků může dojít k paradoxnímu bronchospasmu s okamžitým zhoršením sípotu a dušnosti krátce po inhalaci. Paradoxní bronchospasmus reaguje na bronchodilatancia s rychlým nástupem účinku a má být léčen okamžitě. Léčba salmeterolem/flutikason-propionátem má být okamžitě přerušena, pacient má být znovu vyšetřen a podle potřeby má být zahájena jiná léčba.

Je třeba také dbát opatrnosti při přechodu pacienta na léčbu salmeterolem/flutikason-propionátem, zejména pokud existuje důvod předpokládat, že předchozí systémová léčba steroidy narušila funkci nadledvin.

Při léčbě  $\beta_2$ -agonisty byly hlášeny farmakologické nežádoucí účinky, jako jsou třes, palpitace a bolesti hlavy, avšak s tendencí k odeznívání a slábnutí při pravidelné terapii.

Při podávání jakéhokoli inhalačního kortikosteroidu se mohou vyskytnout systémové účinky, zejména při vysokých dávkách podávaných dlouhodobě. Tyto účinky jsou mnohem méně pravděpodobné než u podávání perorálních kortikosteroidů. K možným systémovým účinkům patří Cushingův syndrom, cushingoidní rysy, suprese funkce nadledvin, pokles minerální kostní hustoty, šedý zákal, zelený zákal a velmi vzácně řada psychologických a behaviorálních poruch zahrnujících psychomotorickou hyperaktivitu, poruchy spánku, úzkost, deprese a agresivitu (zvláště u dětí) (viz bod „Pediatriká populace“ níže, informace o systémových účincích inhalačních kortikosteroidů u dětí a dospívajících). Proto je důležité, aby byli pacienti pravidelně sledováni a dávka inhalačního kortikosteroidu byla snížena na nejnižší dávku, při které je zachována účinná kontrola astmatu.

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.

Dlouhodobá léčba pacientů vysokými dávkami inhalačních kortikosteroidů může vést k supresi nadledvin a akutní adrenální krizi. Velmi vzácně byly popsány případy suprese nadledvin a akutní adrenální krize při podávání flutikason-propionátu v dávkách mezi 500 a méně než 1 000 mikrogramy. K situacím, které mohou vést ke spuštění akutní adrenální krize, patří trauma, chirurgický zákrok, infekce nebo jakákoli náhlá redukce dávky. Uváděné stavy se obvykle projevují nespecifickými příznaky a mohou zahrnovat nechutenství, bolest břicha, ztrátu tělesné hmotnosti, únavu, bolest hlavy, nauzeu, zvracení, hypotenzi, poruchy vědomí, hypoglykemii a křeče. V období stresové zátěže nebo při elektivních chirurgických zákrocích je třeba zvážit doplňkové krytí systémovými kortikosteroidy.

Jelikož systémová absorpce salmeterolu a flutikason-propionátu se velkou měrou uskutečňuje přes plíce, použití spaceru s odměřovacím dávkovacím inhalátorem může zvýšit dostupnost přípravku v plicích. Je třeba připomenout, že by to mohlo vést ke zvýšení rizika systémových nežádoucích účinků. Farmakokinetické údaje jednotlivých dávek prokázaly, že systémová expozice salmeterolu a flutikason-propionátu se může měnit v závislosti na použitém spaceru.

Přínosy inhalační terapie flutikason-propionátem by měly minimalizovat potřebu perorálních steroidů, ovšem pacienti přecházející z perorálních steroidů mohou být z hlediska narušené adrenální rezervy riziková značně dlouhou dobu. Tito pacienti proto mají být léčeni se zvláštní opatrností a pravidelně má být monitorována jejich adrenokortikální funkce. Pacienti, kteří v minulosti potřebovali vyšší dávky akutní terapie kortikosteroidy, mohou být též riziková.

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 musí být zvážena náležitá léčba kortikosteroidy. Před elektivním výkonem je možné konzultovat rozsah adrenální dysfunkce se specialistou.

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

Ve 3leté studii u pacientů s chronickou obstrukční plicní nemocí (CHOPN) užívajících salmeterol a flutikason-propionát ve fixní kombinaci podávané cestou Diskusu/Accuhaleru, byl hlášen zvýšený výskyt infekcí dolních cest dýchacích (zejména pneumonie a bronchitidy) v porovnání se skupinou pacientů dostávajících placebo (viz bod 4.8).

Ve 3leté studii CHOPN byli starší pacienti, pacienti s nižším body mass indexem (BMI < 25 kg/m<sup>2</sup>) a pacienti s velmi závažnou formou CHOPN (FEV<sub>1</sub> < 30 % náležité hodnoty) více ohroženi rizikem vzniku pneumonie bez ohledu na způsob léčby.

U pacientů s CHOPN mají lékaři zůstat ostražití pro možnost vývoje pneumonie a jiných infekcí dolních cest dýchacích, neboť klinické rysy těchto infekcí a exacerbací se často překrývají.

Jestliže pacient se závažnou formou CHOPN prodělal pneumonií, léčba salmeterolem/flutikason-propionátem má být přehodnocena.

Bezpečnost a účinnost léčby salmeterolem/flutikason-propionátem nebyla u pacientů s CHOPN hodnocena, proto přípravek se salmeterolem/flutikason-propionátem není indikován k léčbě CHOPN.

Současné používání systémově podávaného ketokonazolu výrazně zvyšuje systémovou expozici salmeterolu. To může vést ke zvýšení výskytu systémových účinků (např. prodloužení intervalu QTc a palpitace). Je proto třeba se vyhnout současné léčbě ketokonazolem nebo jinými silnými inhibitory CYP3A4, pokud přínos nepřeváží potenciálně zvýšené riziko systémových nežádoucích účinků léčby salmeterolem (viz bod 4.5).

#### Pediatrická populace

Obzvláště u dospívajících < 16 let, kteří používají vysoké dávky flutikason-propionátu (obvykle ≥ 1 000 mikrogramů/den), může být zvýšené riziko systémových účinků. Systémové účinky se mohou vyskytnout zejména při vysokých dávkách podávaných dlouhodobě.

K možným systémovým účinkům patří Cushingův syndrom, cushingoidní rysy, suprese funkce nadledvin, akutní adrenální krize a růstová retardace u dospívajících a vzácněji výskyt psychických a behaviorálních poruch zahrnujících psychomotorickou hyperaktivitu, poruchy spánku, úzkost, depresi a agresivitu. Má být zváženo doporučení dospívajících pacientů pediatrovi specializujícímu se na léčbu respiračních onemocnění.

Doporučuje se pravidelně sledovat tělesnou výšku dospívajících, kteří se dlouhodobě léčí inhalačními kortikosteroidy.

Dávka inhalačních kortikosteroidů má být snížena na nejnižší dávku, při které je zachována účinná kontrola astmatu.

#### **4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce**

β-adrenergní blokátory mohou oslabit nebo antagonistovat účinek salmeterolu. Nemají se proto podávat neselektivní ani selektivní β-blokátory, nejsou-li pro jejich použití závažné důvody. Potenciálně závažná hypokalemie může být důsledkem léčby β<sub>2</sub>-agonisty. Zvláštní opatrnosti je zapotřebí u akutní závažné formy astmatu, jelikož účinek může být zesílen současnou léčbou deriváty xanthinů, kortikosteroidy a diuretiky.

Současné užívání jiných  $\beta$ -adrenergických léčivých přípravků může mít potenciálně aditivní účinek.

### **Flutikason-propionát**

Za normálních okolností je po inhalačním podání dosaženo nízkých plazmatických koncentrací flutikason-propionátu v důsledku extenzivního metabolismu při prvním průchodu játry a vysoké systémové clearance zprostředkované cytochromem CYP3A4 ve střevě a v játrech. Z tohoto důvodu jsou klinicky významné interakce s jinými léky zprostředkované flutikason-propionátem nepravděpodobné.

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

V malé studii u zdravých dobrovolníků došlo při podání o něco méně účinnějšího inhibitoru CYP3A – ketokonazolu – ke zvýšení expozice flutikason-propionátu po jednorázové inhalaci o 150 %. To vedlo k většímu snížení plazmatické hladiny kortizolu ve srovnání se samotným podáním flutikason-propionátu. Při současném podávání s jinými silnými inhibitory CYP3A, jako jsou přípravky obsahující itraconazol a kobicistat a středně silnými inhibitory CYP3A, jako např. erythromycinem, se rovněž očekává zvýšení systémové expozice flutikason-propionátu a rizika systémových nežádoucích účinků. Je nutné vyvarovat se používání této kombinace, pokud přínos nepřeváží zvýšené riziko vzniku systémových nežádoucích účinků kortikosteroidů. V takovém případě je třeba pacienty sledovat z hlediska systémových nežádoucích účinků kortikosteroidů.

### **Salmeterol**

#### *Silné inhibitory CYP3A4*

Současné podávání ketokonazolu (400 mg perorálně jednou denně) a salmeterolu (50 mikrogramů inhalačně dvakrát denně) u 15 zdravých jedinců po dobu 7 dnů vedlo k výraznému zvýšení plazmatické expozice salmeterolu (1,4násobně u  $C_{max}$  a 15násobně u AUC). To může vést ke zvýšení výskytu jiných systémových účinků léčby salmeterolem (např. prodloužení intervalu QTc a palpitacím) ve srovnání se samotnou léčbou salmeterolem nebo ketokonazolem (viz bod 4.4).

Nebyly pozorovány žádné klinicky významné účinky na krevní tlak, srdeční frekvenci, hladiny glukózy a draslíku v krvi. Současné podávání s ketokonazolem nezvýšilo eliminační poločas salmeterolu a nezvýšilo akumulaci salmeterolu při opakovaném podání.

Je třeba se vyvarovat současného podávání ketokonazolu, pokud možný přínos nepřeváží potenciálně zvýšené riziko systémových nežádoucích účinků léčby salmeterolem. Je pravděpodobné, že bude existovat podobné riziko interakce s jinými silnými inhibitory CYP3A4 (např. itraconazol, telithromycin, ritonavir).

#### *Středně silné inhibitory CYP3A4*

Současné podávání erythromycinu (500 mg perorálně třikrát denně) a salmeterolu (50 mikrogramů inhalačně dvakrát denně) u 15 zdravých jedinců po dobu 6 dnů vedlo k malému, ale statisticky nevýznamnému zvýšení expozice salmeterolu (1,4násobně u  $C_{max}$  a 1,2násobně u AUC). Současné podávání s erythromycinem nebylo spojeno s žádnými závažnými nežádoucími účinky.

## 4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

### Fertilita

Nejsou k dispozici žádné údaje u člověka. Studie na zvířatech však neprokázaly žádné účinky salmeterolu nebo flutikason-propionátu na fertilitu.

### Těhotenství

Údaje získané z rozsáhlého souboru těhotných žen (více než 1 000 ukončených těhotenství) nenaznačují žádné malformační účinky nebo fetální/neonatální toxicitu salmeterolu a flutikason-propionátu. Studie na zvířatech prokázaly reprodukční toxicitu po podání agonistů  $\beta_2$ -adrenoreceptorů a glukokortikosteroidů (viz bod 5.3).

Podávání salmeterolu/flutikason-propionátu těhotným ženám je třeba zvážit pouze v případě, že očekávaný přínos pro matku je větší než možné riziko pro plod.

Při léčbě těhotných žen má být použita nejnižší účinná dávka flutikason-propionátu potřebná k udržení odpovídající kontroly astmatu.

### Kojení

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

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

Riziko pro kojené novorozence/děti nelze vyloučit. Na základě posouzení prospěšnosti kojení pro dítě a prospěšnosti léčby pro matku je nutno rozhodnout, zda přerušit kojení nebo ukončit podávání salmeterolu/flutikason-propionátu.

## 4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Salmeterol/flutikason-propionát nemá žádný nebo má zanedbatelný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

## 4.8 Nežádoucí účinky

Vzhledem k tomu, že přípravek FULLHALE obsahuje salmeterol a flutikason-propionát, lze očekávat typ a závažnost nežádoucích účinků související s každou z těchto dvou léčivých látek. Při jejich současném podání nedochází k výskytu dalších nežádoucích účinků.

Nežádoucí účinky, které souvisejí se salmeterolem nebo flutikason-propionátem jsou uvedeny níže a jsou tříděny podle tříd orgánových systémů a frekvence výskytu. Četnosti jsou definovány takto: velmi časté ( $\geq 1/10$ ), časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ), méně časté ( $\geq 1/1000$  až  $< 1/100$ ), vzácné ( $\geq 1/10000$  až  $< 1/1000$ ) a není známo (z dostupných údajů nelze určit). Frekvence byly odvozeny z dat z klinických studií. Incidence u placebo nebyla zohledněna.

Třída orgánových systémů	Nežádoucí účinky	Frekvence výskytu
Infekce a infestace	Kandidóza dutiny ústní a hrdla	Časté
	Pneumonie	Časté <sup>1,3</sup>
	Bronchitida	Časté <sup>1,3</sup>
	Ezofageální kandidóza	Vzácné



Poruchy imunitního systému	Hypersenzitivní reakce s následujícími projevy:	
	Kožní hypersenzitivní reakce	Méně časté
	Dyspnoe	Méně časté
	Angioedém (zejména obličeje a orofaryngeální otok)	Vzácné
	Bronchospasmus	Vzácné
	Anafylaktická reakce, včetně anafylaktického šoku	Vzácné
Endokrinní poruchy	Cushingův syndrom, cushingoidní rysy, suprese nadledvin, růstová retardace u dětí a dospívajících, pokles minerální kostní denzity	Vzácné <sup>4</sup>
Poruchy metabolismu a výživy	Hypokalemie	Časté <sup>3</sup>
	Hyperglykemie	Méně časté <sup>4</sup>
Psychiatrické poruchy	Úzkost	Méně časté
	Poruchy spánku	Méně časté
	Behaviorální změny, zahrnující psychomotorickou hyperaktivitu a podrážděnost (zejména u dětí)	Vzácné
	Deprese, agrese (zejména u dětí)	Není známo
Poruchy nervového systému	Bolest hlavy	Velmi časté <sup>1</sup>
	Třes	Méně časté
Poruchy oka	Katarakta	Méně časté
	Glaukom	Vzácné <sup>4</sup>
	Rozmazané vidění (viz bod 4.4.)	Není známo
Srdeční poruchy	Palpitace	Méně časté
	Tachykardie	Méně časté
	Fibrilace síní	Méně časté
	Angina pectoris	Méně časté
	Srdeční arytmie (zahrnující supraventrikulární tachykardii a extrasystoly)	Vzácné
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	Nazofaryngitida	Velmi časté <sup>2,3</sup>
	Podráždění hrdla	Časté

	Chrapot/dysfonie	Časté
	Sinusitis	Časté <sup>1,3</sup>
	Paradoxní bronchospasmus	Vzácné <sup>4</sup>
Poruchy kůže a podkožní tkáně	Kontuze	Časté <sup>1,3</sup>
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně	Svalové křeče	Časté
	Traumatické zlomeniny	Časté <sup>1,3</sup>
	Artralgie	Časté
	Myalgie	Časté

1. Často hlášené u placebo
2. Velmi často hlášené u placebo
3. Hlášené po dobu více než 3 let ve studii s CHOPN
4. Viz bod 4.4.

#### Popis vybraných nežádoucích účinků

Při léčbě agonisty  $\beta_2$ -receptorů byly hlášeny farmakologické nežádoucí účinky jako je třes, palpitace a bolesti hlavy, ale tyto účinky měly tendenci při pravidelné léčbě odeznívat a slábnout.

Stejně jako při podávání jiných inhalačních přípravků se může bezprostředně po inhalaci dávky vyskytnout paradoxní bronchospasmus s okamžitým zhoršením hvízdavého dýchání (pískoty) a dušností. Paradoxní bronchospasmus reaguje na podání rychle působících inhalačních bronchodilatancií a měl by být léčen okamžitě. Léčba salmeterolem/flutikason-propionátem má být okamžitě ukončena, stav pacienta má být znovu zhodnocen a v případě potřeby má být zahájena alternativní terapie.

Vzhledem k obsahu flutikason-propionátu se u některých pacientů může objevit chrapot a kandidóza (moučnivka) dutiny ústní, hrdla a vzácně jícnu. Chrapot a výskyt kandidózy dutiny ústní a hrdla lze zmírnit výplachem dutiny ústní vodou a/nebo vyčištěním zubů po použití přípravku. Symptomatická kandidóza dutiny ústní a hrdla může být léčena lokálně podávanými antimykotiky při pokračující léčbě salmeterolem/flutikason-propionátem.

#### Pediatrická populace

Možné systémové účinky zahrnují Cushingův syndrom, cushingoidní rysy, supresi nadledvin a retardaci růstu dospívajících (viz bod 4.4). Dospívající mohou mít rovněž zkušenost s výskytem úzkosti, poruchou spánku a změnou chování, včetně hyperaktivity a podrážděnosti.

#### Hlášení podezření na nežádoucí účinky

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

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 48

100 41 Praha 10

Webové stránky: [www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek](http://www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek)

## 4.9 Předávkování

Z klinických studií nejsou k dispozici žádné údaje o předávkování salmeterolem/flutikason-propionátem, avšak údaje o předávkování oběma léčivými látkami jsou uvedeny níže:

Známky a příznaky předávkování salmeterolem zahrnují závrať, zvýšení systolického krevního tlaku, třes, bolest hlavy a tachykardii. Preferovanými antidoty jsou kardioselektivní  $\beta$ -blokátory, které se mají u pacientů s anamnézou bronchospasmu používat s opatrností. Pokud musí být léčba salmeterolem/flutikason-propionátem zastavena v důsledku předávkování jeho  $\beta$ -agonistickou složkou, je třeba zvážit poskytnutí vhodné substituční léčby steroidy. Kromě toho se může vyskytnout i hypokalemie, proto má být sledována hladina draslíku v séru. Je třeba zvážit doplnění draslíku.

#### Akutní:

Inhalace vyšších než doporučených dávek flutikason-propionátu může vést k dočasné supresi funkce nadledvin. To však nevyžaduje okamžitý zásah, protože funkce nadledvin je obnovena během několika dnů, což bylo ověřeno měřením plazmatické hladiny kortizolu.

#### 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.

Monitorování adrenální rezervy může být nutné. V případech akutního i chronického předávkování flutikason-propionátem má terapie salmeterolem/flutikason-propionátem pokračovat v dávkách vhodných k udržování příznaků astmatu pod kontrolou.

## **5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodynamické vlastnosti**

Farmakoterapeutická skupina: Sympatomimetika v kombinaci s kortikosteroidy nebo jinými léky, s výjimkou anticholinergik

ATC kód: R03AK06

#### Mechanismus účinku a farmakodynamické účinky

Přípravek FULLHALE obsahuje salmeterol a flutikason-propionát, jež mají rozdílné mechanismy účinku.

Mechanismy účinku obou léčivých látek jsou postupně uvedeny v následujícím textu.

#### Salmeterol:

Salmeterol je selektivní dlouhodobě (12 hodin) působící agonista  $\beta_2$ -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  $\beta_2$ -agonistů.

#### Flutikason-propionát:

Flutikason-propionát podávaný inhalačně v doporučených dávkách má glukokortikoidní protizánětlivý účinek uvnitř plic, který vede k redukcí příznaků a exacerbací astmatu s méně nežádoucími účinky než při systémovém podávání kortikosteroidů.

## Klinická účinnost a bezpečnost

### Klinické studie salmeterolu/flutikason-propionátu u pacientů s astmatem

Dvanáctiměsíční studie GOAL (Gaining Optimal Asthma Control) u 3 416 dospělých a dospívajících pacientů s přetrvávajícím astmatem srovnávala bezpečnost a účinnost salmeterolu/flutikason-propionátu proti samotným inhalačním kortikosteroidům (flutikason-propionát), aby se zjistilo, zda byly dosaženy cíle při kontrole astmatu. Léčba byla stupňována každých 12 týdnů, dokud nebylo dosaženo úplné kontroly\*\* nebo nebylo dosaženo nejvyšší dávky hodnoceného léku. Studie GOAL ukázala, že kontroly astmatu bylo dosaženo u více pacientů léčených salmeterolem/flutikason-propionátem než u pacientů léčených samotnými inhalačními kortikosteroidy (IKS) a této kontroly bylo dosaženo při nižších dávkách kortikosteroidů.

Dobré kontroly\* astmatu bylo dosaženo rychleji u salmeterolu/flutikason-propionátu než u samotného inhalačního kortikosteroidu. Doba léčby u 50 % subjektů pro dosažení prvního individuálního týdne dobré kontroly byla 16 dnů pro skupinu se salmeterolem/flutikason-propionátem ve srovnání s 37 dny pro skupinu s inhalačními kortikosteroidy. V podskupině astmatiků bez předchozí expozice steroidům byla doba do individuálního týdne dobré kontroly 16 dnů pro salmeterol/flutikason-propionát ve srovnání s 23 dny po léčbě inhalačními kortikosteroidy.

Celkové výsledky studie ukázaly:

Procento pacientů, kteří dosáhli *dobré kontroly (Well Controlled - WC) a **úplné kontroly (Totally Controlled – TC) astmatu během 12 měsíců				
Léčba před zahájením studie	Salmeterol/FP		FP	
	WC	TC	WC	TC
Bez inhalačních kortikosteroidů (pouze SABA)	78 %	50 %	70 %	40 %
Nízká dávka inhalačního kortikosteroidu ( $\leq 500$ mikrogramů BDP nebo ekvivalentu/den)	75 %	44 %	60 %	28 %
Průměrná dávka inhalačního kortikosteroidu (500 – 1000 mikrogramů BDP nebo ekvivalentu/den)	62 %	29 %	47 %	16 %
Souhrnné výsledky ze 3 úrovní léčby	71 %	41 %	59 %	28 %

\* Dobře kontrované astma: méně než nebo rovnající se 2 dnům se skóre příznaku větším než 1 (skóre příznaku 1 je definováno jako "příznaky po jednu krátkou dobu v průběhu dne"), SABA (krátkodobě působící  $\beta_2$ -agonisté) použity u méně než nebo rovno 2 dnům a v méně než nebo rovno 4 případech na týden, náležité hodnoty ranní maximální výdechové rychlosti větší nebo rovnající se 80 %, bez nočního probouzení, bez exacerbací a bez nežádoucích účinků vedoucích ke změně léčby.

\*\* Úplná kontrola astmatu: bez příznaků, bez krátkodobě působících  $\beta_2$ -agonistů (SABA), více než nebo odpovídající 80 % náležité hodnoty ranní maximální výdechové rychlosti, bez nočního probouzení, bez exacerbací a bez nežádoucích účinků vedoucích ke změně léčby.

Randomizovaná, dvojitě zaslepená studie s paralelními skupinami u 318 pacientů s přetrvávajícím astmatem ve věku  $\geq 18$  let hodnotila bezpečnost a toleranci podávání salmeterolu/flutikason-propionátu ve dvou inhalacích dvakrát denně (dvojitá dávka) po dobu

dvou týdnů. Studie ukázala, že zdvojnásobení inhalace každé síly salmeterolu/flutikason-propionátu po dobu až 14 dnů mělo za následek mírné zvýšení nežádoucích účinků spojených s  $\beta$ -agonisty (třes, 1 pacient [1 %] proti 0, palpitate, 6 [3 %] proti 1 [ $<1$  %], svalové křeče, 6 [3 %] proti 1 [ $<1$  %]) a podobnou incidenci nežádoucích účinků spojených s inhalačními kortikosteroidy (např. orální kandidóza, 6 [6 %] proti 16 [8 %], chrapot, 2 [2 %] proti 4 [2 %]) ve srovnání s jednou inhalací dvakrát denně. Je třeba vzít v úvahu malé zvýšení nežádoucích účinků spojených s  $\beta$ -agonisty, pokud je lékařem zvažováno zdvojnásobení dávky salmeterolu/flutikason-propionátu u dospělých pacientů vyžadujících přídatnou krátkodobou léčbu (až 14 dnů) inhalačními kortikosteroidy.

## **Astma**

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

Multicentrická studie léčby astmatu salmeterolem (SMART) byla studie prováděná v USA po dobu 28 týdnů, která hodnotila bezpečnost salmeterolu (ve srovnání s placebem) přidaného k obvyklé léčbě astmatu u dospělých a dospívajících jedinců. Ačkoli v této studii 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 významné zvýšení počtu úmrtí souvisejících s astmatem u pacientů, kterým byl podáván salmeterol (13 úmrtí z 13 176 pacientů léčených salmeterolem proti 3 úmrtím z 13 179 pacientů léčených placebem). Studie nebyla navržena k posouzení dopadu souběžného užívání inhalačních kortikosteroidů (IKS) a pouze 47 % jedinců hlásilo užívání IKS na počátku léčby.

### Bezpečnost a účinnost podání salmeterolu/flutikason-propionátu v porovnání se samotným flutikason-propionátem v léčbě astmatu

Za účelem porovnání bezpečnosti a účinnosti léčby salmeterol-FP (salmeterol/flutikason-propionát) s podáváním samotného FP (flutikason-propionát) byly prováděny dvě multicentrické 26týdenní studie, jedna studie u dospělých a dospívajících jedinců (studie AUSTRI) a druhá u dětských pacientů ve věku 4 - 11 let (studie VESTRI). Do obou studií byli zařazeni jedinci se středně těžkým až těžkým přetrvávajícím astmatem a s anamnézou hospitalizací souvisejících s astmatem nebo exacerbací astmatu v předchozím roce.

Primárním cílem každé studie bylo zjistit, zda přidání LABA k léčbě inhalačními kortikosteroidy (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 úmrtí).

Sekundárním cílem s ohledem na účinnost bylo v těchto studiích zjistit, zda léčba IKS/LABA (salmeterol-FP) je superiorní než samotná léčba IKS (FP), pokud jde o závažné exacerbace astmatu (definované jako zhoršení příznaků astmatu vyžadující podávání systémových kortikosteroidů po dobu alespoň 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 v obou studiích dosaženo non-inferiority (viz tabulka níže).

### Závažné příhody související s astmatem ve 26týdenních studiích 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)

Kompozitní ukazatel (hospitalizace související s astmatem, endotracheální intubace nebo smrt)	34 (0,6 %)	33 (0,6 %)	27 (0,9 %)	21 (0,7 %)
Poměr rizika léčby salmeterolem-FP a FP (95% CI)	1,029 (0,638-1,662) <sup>a</sup>		1,285 (0,726-2,272) <sup>b</sup>	
Smrt	0	0	0	0
Hospitalizace související s astmatem	34	33	27	21
Endotracheální intubace	0	2	0	0

<sup>a)</sup> Jestliže výsledný horní odhad 95% intervalu spolehlivosti byl pro poměrné riziko méně než 2,0, byla prokázána non-inferiorita.

<sup>b)</sup> Jestliže výsledný horní odhad 95% intervalu spolehlivosti byl pro poměrné riziko méně než 2,675, byla prokázána non-inferiorita.

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

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

#### Medikace obsahující flutikason-propionát k léčbě astmatu podávaná během těhotenství

Za účelem zhodnocení rizik MCM (riziko výskytu závažných vrozených malformací) po prvním trimestru u žen vystavených samotnému inhalačnímu FP a salmeterolu-FP ve srovnání s IKS neobsahujícím FP byla provedena observační retrospektivní epidemiologická kohortová studie za použití elektronických zdravotních záznamů ze Spojeného království. V této studii nebylo zahrnuto placebo pro srovnání.

Ve skupině s astmatem u 5 362 těhotných žen vystavených v prvním trimestru působení IKS, bylo diagnostikováno 131 MCM; 1 612 (30 %) bylo vystaveno FP nebo salmeterolu-FP, z nichž byly u 42 diagnostikovány 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 závažnou až závažnou formou astmatu.

Nebyl identifikován žádný rozdíl rizika výskytu MCM po prvním trimestru u žen vystavených samotnému FP proti salmeterolu-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 těhotenstvími, která nebyla vystavena léčbě astmatu v rámci "General Practice Research Database" (2,8 MCM příhod na 100 těhotenství).

## 5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Po inhalačním podání salmeterolu v kombinaci s flutikason-propionátem byly farmakokinetické vlastnosti každé z těchto léčivých látek podobné farmakokinetickým vlastnostem pozorovaným po jejich samostatném podání. Pro účely farmakokinetiky tedy lze obě složky hodnotit odděleně.

### Salmeterol:

Salmeterol působí lokálně v plicích a proto jeho léčebné účinky nelze posuzovat podle plazmatických hladin. Kromě toho existují pouze omezené údaje o farmakokinetice salmeterolu z důvodu technické obtížnosti jeho stanovení v plazmě, protože plazmatické koncentrace dosahované po inhalačním podání terapeutických dávek jsou velmi nízké (přibližně 200 pikogramů/ml nebo méně).

### Flutikason-propionát:

Absolutní biologická dostupnost jedné dávky inhalačního flutikason-propionátu u zdravých jedinců je v rozmezí přibližně 5 až 11 % nominální dávky v závislosti na použitém inhalačním prostředku. U pacientů s astmatem byl pozorován nižší stupeň systémové expozice inhalačního flutikason-propionátu.

K systémové absorpci dochází hlavně v plicích a je zpočátku rychlá a potom se prodlužuje. Zbytek inhalované dávky může být spolknut, ale jen minimálně přispívá k systémové expozici z důvodu nízké rozpustnosti ve vodě a pre-systémové metabolisaci, což má za následek perorální biologickou dostupnost nižší než 1 %. Při zvyšující se inhalační dávce dochází k lineárnímu zvýšení systémové expozice.

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

Vazba na plazmatické proteiny je 91 %.

Flutikason-propionát je velmi rychle odstraněn ze systémové cirkulace. Hlavní cestou je metabolismus na neaktivní metabolit karboxylové kyseliny působením enzymu CYP3A4 cytochromu P450. Další neidentifikované metabolity byly rovněž nalezeny ve stolici. Renální clearance flutikason-propionátu je zanedbatelná. Méně než 5 % dávky se vylučuje močí, převážně ve formě metabolitů.

Hlavní část dávky se vylučuje stolicí ve formě metabolitů a nezměněného léčiva.

## 5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Jediné obavy týkající se bezpečnosti pro použití u člověka odvozené ze studií salmeterolu a flutikason-propionátu na zvířatech podávaných odděleně byly účinky spojené s nadměrným farmakologickým působením.

V reprodukčních studiích na zvířatech bylo prokázáno, že glukokortikosteroidy vyvolávají malformace (rozštěp patra, malformace skeletu). Tyto výsledky studií na zvířatech se však nezdají být relevantní pro člověka s danými doporučenými dávkami. Studie na zvířatech se salmeterolem prokázaly embryofetální toxicitu pouze při vysokých úrovních expozice. Po současném podávání byl zjištěn zvýšený výskyt transpozice umbilikální artérie a neúplné osifikace okcipitální kosti u potkanů při dávkách souvisejících se známými abnormalitami vyvolanými glukokortikoidy. Ani salmeterol-xinafoát, ani flutikason-propionát nevykázaly

žádný potenciál pro genetickou toxicitu. U hnačích plynů neobsahujícího freony, norfluranu, bylo u mnoha druhů zvířat vystavených denně po dobu dvou let prokázáno, že nemá toxické účinky při velmi vysokých koncentracích výparů, které výrazně převyšují hodnoty, kterým pravděpodobně budou vystaveni pacienti.

## **6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE**

### **6.1 Seznam pomocných látek**

Norfluran (HFA 134a).

### **6.2 Inkompatibility**

Neuplatňuje se.

### **6.3 Doba použitelnosti**

2 roky

### **6.4 Zvláštní opatření pro uchování**

Po použití nasadte zpět kryt náustku tak, aby zapadl do správné polohy. Nádobka obsahuje stlačenou kapalinu. Uchovávejte při teplotě do 25 °C. Nevystavujte teplotám vyšším než 50 °C. Nádobku nepropichujte.

Stejně jako u většiny inhalačních léčivých přípravků v tlakových nádobkách se může léčebný účinek tohoto léčivého přípravku snížit, je-li nádobka studená.

### **6.5 Druh obalu a obsah balení**

Hliníková nádobka s vhodným dávkovacím ventilem a polypropylenovým aplikátorem s víčkem proti prachu a indikátorem dávky.

Jedna nádobka je naplněna pro aplikaci 120 dávek.

Velikosti balení:

1, 2 (spojené balení 2x1) nebo 3 (spojené balení 3x1) nádobky obsahující 120 dávek.  
10 (spojené balení 10x1) nádobek obsahujících 120 dávek – pouze pro použití v nemocnici/lékárně

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

### **6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku**

Žádné zvláštní požadavky na likvidaci.

## **7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Cipla Europe NV  
De Keyserlei 58-60, Box-19  
2018 Antverpy  
Belgie



## **8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)**

FULLHALE 25 mikrogramů/125 mikrogramů/dávka: 14/219/14-C

FULLHALE 25 mikrogramů/250 mikrogramů/dávka: 14/220/14-C

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

Datum první registrace: 28. 5. 2014

Datum posledního prodloužení registrace: 28. 6. 2019

## **10. DATUM REVIZE TEXTU**

7. 9. 2022