CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Fullhale Ciphaler, (50 mikrogramów + 250 mikrogramów)/dawkę, proszek do inhalacji, podzielony
Fullhale Ciphaler, (50 mikrogramów + 500 mikrogramów)/dawkę, proszek do inhalacji, podzielony

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda pojedyncza inhalacja zapewnia dostarczenie dawki (dawka opuszczająca ustnik) 47 mikrogramów salmeterolu (w postaci salmeterolu ksynafonianu) i 231 lub 460 mikrogramów flutykazonu propionianu. Stanowi to odpowiednik podzielonej dawki 50 mikrogramów salmeterolu (w postaci salmeterolu ksynafonianu) i 250 lub 500 mikrogramów flutykazonu propionianu.

Substancje pomocnicze o znanym działaniu

Fullhale Ciphaler, (50 mikrogramów+250 mikrogramów)/dawkę, proszek do inhalacji, podzielony

Każda dostarczona dawka zawiera maksymalnie 12 mg laktozy (w postaci jednowodnej).

Fullhale Ciphaler, (50 mikrogramów+500 mikrogramów)/dawkę, proszek do inhalacji, podzielony

Każda dostarczona dawka zawiera maksymalnie 12 mg laktozy (w postaci jednowodnej).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Proszek do inhalacji, podzielony.

Rubinowo-biały plastikowy inhalator jednorazowego użytku zawierający pasek z 60 równomiernie rozmieszczonymi blistrami. Każdy blister wypełniony jest białym lub białawym proszkiem.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Astma oskrzelowa

Fullhale Ciphaler jest wskazany do systematycznego leczenia astmy oskrzelowej, gdy właściwe jest stosowanie produktu złożonego zawierającego długo działający β_2-mimetyk i wziewny kortykosteroid:

- u pacjentów, u których objawy astmy nie są opanowane, mimo stosowania kortykosteroidów wziewnych oraz krótko działającego β_2-mimetyku (SABA, z ang. *short acting beta agonist*) stosowanego doraźnie

lub

- u pacjentów, u których objawy astmy zostały już opanowane kortykosteroidami wziewnymi i długo działającym β_2-mimetykiem

Przewlekła obturacyjna choroba płuc (POChP)

Fullhale Ciphaler jest wskazany w objawowym leczeniu pacjentów z POChP z FEV_1 <60% wartości należnej (przed podaniem leku rozszerzającego oskrzela), z powtarzającymi się zaostrzeniami

w wywiadzie, u których utrzymują się istotne objawy choroby mimo regularnego leczenia lekami rozszerzającymi oskrzela.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Pacjenta należy poinformować, że w celu uzyskania optymalnej skuteczności Fullhale Ciphaler należy stosować codziennie, nawet gdy objawy nie występują.

Pacjenta należy poddawać regularnej kontroli lekarskiej, aby dawka produktu leczniczego Fullhale Ciphaler, którą otrzymuje pacjent, była dawką optymalną i zmienianą tylko na zalecenie lekarza.

Należy ustalić najmniejszą dawkę zapewniającą skuteczną kontrolę objawów. Gdy kontrola objawów jest utrzymana przy zastosowaniu produktu leczniczego o najmniejszej mocy, złożonego z dwóch substancji, podawanego dwa razy na dobę, można podjąć próbę leczenia wyłącznie kortykosteroidem wziewnym.

Jako postępowanie alternatywne u pacjentów wymagających leczenia długo działającymi β_2-mimetykami produkt leczniczy Fullhale Ciphaler może być stosowany jeden raz na dobę, jeżeli w opinii lekarza pozwoli to zachować odpowiednią kontrolę objawów choroby. W przypadku dawkowania raz na dobę u pacjentów, u których w wywiadzie występują objawy nocne, dawkę należy podać wieczorem, a u pacjentów, u których objawy występują głównie w ciągu dnia, dawkę należy podawać rano.

Pacjentom należy podawać produkt leczniczy Fullhale Ciphaler o mocy zawierającej dawkę flutykazonu propionianu odpowiednią dla stopnia ciężkości choroby. Jeżeli pacjent wymaga podawania dawek innych niż zalecane, należy mu przepisać odpowiednie dawki β_2-agonisty i (lub) kortykosteroidu.

Zalecane dawkowanie

Astma oskrzelowa

Dorośli i młodzież w wieku od 12 lat

– Jedna inhalacja zawierająca 50 mikrogramów salmeterolu i 250 mikrogramów flutykazonu propionianu dwa razy na dobę.

lub

– Jedna inhalacja zawierająca 50 mikrogramów salmeterolu i 500 mikrogramów flutykazonu propionianu dwa razy na dobę.

Krótkotrwałe stosowanie salmeterolu + flutykazonu propionianu można rozważyć jako początkowe leczenie podtrzymujące u dorosłych i młodzieży z przewlekłą, umiarkowaną astmą (definiowanych jako pacjenci z objawami występującymi codziennie, stosujący codziennie lek doraźny, z ograniczeniem przepływu w drogach oddechowych w stopniu umiarkowanym do dużego), u których szybka kontrola astmy ma istotne znaczenie. W takich przypadkach zalecaną dawką początkową jest jedna inhalacja 50 mikrogramów salmeterolu i 100 mikrogramów flutykazonu propionianu dwa razy na dobę (w celu uzyskania dawki 50 mikrogramów salmeterolu i 100 mikrogramów flutykazonu propionianu należy zastosować inne produkty złożone zawierające salmeterol i flutykazonu propionian w ustalonych dawkach). Po uzyskaniu kontroli astmy należy zweryfikować leczenie i rozważyć, czy pacjent może stosować tylko wziewny kortykosteroid. Ważne jest, aby regularnie oceniać stan pacjenta po rozpoczęciu stosowania tylko kortykosteroidu w postaci wziewnej.

Nie wykazano wyraźnych korzyści w porównaniu do stosowania samego wziewnego flutykazonu propionianu jako początkowego leczenia podtrzymującego, gdy jeden lub dwa objawy z kryteriów określających stopień ciężkości choroby nie występują. Zazwyczaj u większości pacjentów wziewne

kortykosteroidy są lekami pierwszego rzutu. Fullhale Ciphaler nie jest przeznaczony do stosowania w początkowym leczeniu łagodnej astmy. Salmeterol + flutykazonu propionian o mocy 50 mikrogramów + 100 mikrogramów nie jest odpowiedni do stosowania u dorosłych pacjentów i młodzieży z ciężką astmą; u pacjentów z ciężką astmą zalecane jest ustalenie odpowiedniej dawki wziewnego kortykosteroidu przed zastosowaniem leczenia skojarzonego.

Dzieci i młodzież

Fullhale Ciphaler nie jest zalecany do stosowania u dzieci w wieku poniżej 12 lat, ponieważ w tej grupie wiekowej nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności tego produktu leczniczego.

POChP

Dorośli

– Jedna inhalacja zawierająca 50 mikrogramów salmeterolu i 500 mikrogramów flutykazonu propionianu dwa razy na dobę.

Szczególne grupy pacjentów

Nie ma konieczności dostosowywania dawki u pacjentów w podeszłym wieku oraz u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek. Brak danych dotyczących stosowania produktu leczniczego Fullhale Ciphaler u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby.

Sposób podawania

Podanie wziewne.

Użycie inhalatora

1. Pacjent powinien trzymać inhalator w jednej ręce i umieścić kciuk drugiej ręki w uchwycie kciuka. Następnie pacjent powinien odsunąć uchwyt kciuka jak najdalej, aż usłyszy kliknięcie. Spowoduje to otwarcie małego otworu w ustniku.
2. Pacjent powinien trzymać inhalator, mając ustnik skierowany ku sobie. Pacjent powinien odsunąć dźwignię jak najdalej od ustnika, aż usłyszy kliknięcie. Spowoduje to umieszczenie dawki leku w ustniku.
3. Za każdym pociągnięciem dźwigni w środku otwiera się blister i proszek jest przygotowywany do inhalacji przez pacjenta. Pacjent nie powinien niepotrzebnie używać dźwigni, gdyż powoduje to otwarcie blistrów i marnowanie leku.
4. Zanim pacjent wykona wdech dawki z inhalatora, powinien odsunąć inhalator od ust i wydychać powietrze tak długo, jak nie powoduje to uczucia dyskomfortu. Pacjent nie powinien oddychać do ustnika.
5. Następnie pacjent powinien przyłożyć ustnik do ust. Pacjent powinien miarowo i głęboko oddychać przez inhalator. Pacjent nie powinien wykonywać wdechu przez nos.
6. Pacjent powinien wyjąć inhalator z ust i wstrzymać oddech na około 10 sekund lub tak długo, jak nie powoduje to uczucia dyskomfortu.
7. Pacjent powinien powoli wykonać wydech.
8. Po wdychaniu leku pacjent powinien przepłukać usta wodą i wypluć wodę. Może to zapobiec wystąpieniu pleśniawek i chrypki.
9. Aby zamknąć inhalator, pacjent powinien maksymalnie przesunąć uchwyt kciuka ku sobie. Powinien upewnić się, że inhalator kliknął. Dźwignia powróci do swojej pierwotnej pozycji i zresetuje się.
10. Inhalator jest teraz gotowy do ponownego użycia.

Licznik w górnej części inhalatora pokazuje, ile dawek pozostało. Odlicza on do 0. Cyfry od 5 do 0 pojawiają się w kolorze czerwonym w celu ostrzeżenia pacjenta, że pozostało tylko kilka dawek. Jeżeli licznik wskazuje cyfrę 0, oznacza to, że inhalator jest pusty.

Czyszczenie inhalatora

Ustnik inhalatora Fullhale Ciphaler należy przetrzeć suchą ściereczką lub chusteczką.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancje czynne lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Zaostrzenie się choroby

Produktu leczniczego Fullhale Ciphaler nie należy stosować do leczenia ostrych objawów astmy. W tym celu konieczne jest zastosowanie szybko i krótko działającego leku rozszerzającego oskrzela. Pacjentowi należy poradzić, aby zawsze miał przy sobie produkt leczniczy stosowany w łagodzeniu ostrych napadów astmy.

Nie należy rozpoczynać leczenia produktem leczniczym Fullhale Ciphaler u pacjentów w czasie zaostrzenia astmy lub gdy nastąpiło znaczące lub ostre pogorszenie przebiegu choroby.

W trakcie leczenia produktem leczniczym Fullhale Ciphaler mogą wystąpić zaostrzenia choroby i ciężkie objawy niepożądane związane z astmą. Pacjenta należy poinformować, że jeśli po rozpoczęciu stosowania produktu Fullhale Ciphaler objawy astmy nie będą kontrolowane lub ulegną nasileniu, to powinien kontynuować leczenie oraz zasięgnąć porady lekarskiej.

Zwiększenie zapotrzebowania na stosowanie doraźnego leku (krótko działające leki rozszerzające oskrzela) lub zmniejszenie odpowiedzi na zastosowanie takiego leku świadczy o pogorszeniu kontroli choroby. Leczenie takich pacjentów powinien zweryfikować lekarz.

Nagłe i szybko postępujące pogorszenie kontroli astmy oskrzelowej jest stanem, który może stanowić zagrożenie życia, dlatego taki pacjent wymaga pilnej konsultacji lekarskiej. Należy rozważyć zwiększenie dawki kortykosteroidów.

W przypadku uzyskania prawidłowej kontroli objawów astmy należy rozważyć stopniowe zmniejszanie dawki produktu leczniczego Fullhale Ciphaler. Ważne jest, aby regularnie oceniać stan zdrowia pacjentów, u których zmniejszono dawkę. Należy stosować najmniejszą skuteczną dawkę produktu leczniczego Fullhale Ciphaler (patrz punkt 4.2).

U pacjentów, u których występuje zaostrzenie objawów POChP, zwykle wskazane jest zastosowanie leczenia kortykosteroidami o działaniu ogólnoustrojowym, dlatego należy poinformować pacjentów, aby w razie nasilenia objawów choroby w czasie stosowania produktu leczniczego Fullhale Ciphaler szukali pomocy medycznej.

Leczenia produktem leczniczym Fullhale Ciphaler nie należy przerywać nagle u pacjentów chorych na astmę ze względu na ryzyko zaostrzenia choroby. Dawkę produktu leczniczego należy zmniejszać stopniowo pod kontrolą lekarza. Przerwanie leczenia u pacjentów chorych na POChP może także wiązać się z objawową dekompensacją i powinno odbywać się pod nadzorem lekarza.

Tak jak w przypadku wszystkich stosowanych wziewnie produktów leczniczych zawierających kortykosteroidy, Fullhale Ciphaler należy stosować ostrożnie u pacjentów z aktywną lub nieaktywną gruźlicą płuc oraz grzybiczymi, wirusowymi i innymi zakażeniami dróg oddechowych. Jeśli jest to wskazane, należy niezwłocznie wdrożyć odpowiednie leczenie.

Wpływ na układ krążenia

Fullhale Ciphaler może w rzadkich przypadkach powodować zaburzenia rytmu serca, np. częstoskurcz nadkomorowy, skurcze dodatkowe i migotanie przedsionków, oraz niewielkie i przemijające zmniejszenie stężenia potasu w surowicy krwi, jeśli stosowany jest w wysokich dawkach terapeutycznych. Fullhale Ciphaler należy stosować ostrożnie u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności układu krążenia lub z zaburzeniami rytmu serca i u pacjentów z cukrzycą, z tyreotoksykozą, z nieleczoną hipokaliemią lub u pacjentów ze skłonnością do występowania małych stężeń potasu w surowicy.

Hiperglikemia

Zgłaszano bardzo rzadkie przypadki zwiększenia stężenia glukozy we krwi (patrz punkt 4.8). Należy wziąć to pod uwagę, przepisując produkt leczniczy pacjentom z cukrzycą w wywiadzie.

Paradoksalny skurcz oskrzeli

Tak jak w przypadku innych leków podawanych wziewnie, może wystąpić paradoksalny skurcz oskrzeli objawiający się nasilającymi się nagle świstami i dusznością bezpośrednio po przyjęciu leku. Paradoksalny skurcz oskrzeli reaguje na szybko działające wziewne leki rozszerzające oskrzela i należy go leczyć natychmiast. Należy natychmiast przerwać podawanie produktu leczniczego Fullhale Ciphaler, ocenić stan pacjenta i w razie konieczności zastosować inne leczenie.

Zgłaszano objawy niepożądane występujące podczas leczenia β_2-mimetykami, takie jak drżenia mięśni, kołatanie serca i bóle głowy, ale zwykle były one przemijające i ulegały złagodzeniu w czasie regularnego stosowania.

Działania ogólnoustrojowe kortykosteroidów

Działania ogólnoustrojowe mogą wystąpić podczas stosowania wszystkich kortykosteroidów wziewnych, zwłaszcza gdy przyjmuje się duże dawki przez długi okres. Wystąpienie tych działań jest znacznie mniej prawdopodobne niż podczas doustnego stosowania kortykosteroidów. Możliwe działania ogólnoustrojowe obejmują: zespół Cushinga, cushingoidalne rysy twarzy, zahamowanie czynności kory nadnerczy, zmniejszenie gęstości mineralnej kości, zaćmę, jaskrę i, rzadziej, szereg objawów psychicznych lub zmian zachowania, w tym nadmierną aktywność psychoruchową, zaburzenia snu, lęk, depresję lub agresję (szczególnie u dzieci) (informacje na temat ogólnoustrojowego działania kortykosteroidów wziewnych u dzieci i młodzieży – patrz podpunkt *Dzieci i młodzież* poniżej). **Z tego względu ważne jest regularne ocenianie stanu pacjenta i zmniejszenie dawki kortykosteroidu wziewnego do najmniejszej dawki zapewniającej skuteczną kontrolę objawów astmy.**

Długotrwałe leczenie dużymi dawkami kortykosteroidów wziewnych może powodować zahamowanie czynności kory nadnerczy i ostry przełom nadnerczowy. Bardzo rzadkie przypadki zahamowania czynności kory nadnerczy i ostrego przełomu nadnerczowego były również opisywane w przypadku stosowania dawek od 500 do 1000 mikrogramów flutykazonu propionianu. Sytuacje, w których może wystąpić ostry przełom nadnerczowy, związane są z takimi stanami, jak uraz, zabieg chirurgiczny, zakażenie lub szybkie zmniejszenie dawki leku. Objawy nie są zazwyczaj charakterystyczne i mogą to być: utrata łaknienia, bóle brzucha, zmniejszenie masy ciała, zmęczenie, ból głowy, nudności, wymioty, niedociśnienie tętnicze, splątanie, hipoglikemia i drgawki. W okresie narażenia na stres lub przed planowanym zabiegiem chirurgicznym należy rozważyć dodatkowe ogólnoustrojowe podanie kortykosteroidów.

Korzyści z leczenia wziewnym flutykazonu propionianem obejmują zminimalizowanie zapotrzebowania na steroidy doustne, lecz u pacjentów, u których wcześniej stosowano leczenie steroidami doustnymi, istnieje ryzyko obniżonej rezerwy nadnerczowej przez dłuższy okres. Z tego względu pacjentów tych należy leczyć z zachowaniem szczególnej ostrożności, a czynność kory

nadnerczy należy regularnie monitorować. Ryzyko to może także dotyczyć pacjentów, u których w przeszłości stosowano duże dawki steroidów w stanach nagłych. Możliwość utrzymywania się tych zaburzeń należy zawsze brać pod uwagę w sytuacjach nagłych oraz wywołujących stres, i należy rozważyć odpowiednie leczenie kortykosteroidami. Przed niektórymi zabiegami konieczna może być konsultacja specjalistyczna w celu oceny stopnia niewydolności kory nadnerczy.

Rytonawir może znacznie zwiększać stężenie flutykazonu propionianu w osoczu. Z tego względu należy unikać jednoczesnego stosowania flutykazonu propionianu z rytonawirem, chyba że potencjalna korzyść dla pacjenta przewyższa ryzyko wystąpienia ogólnoustrojowych działań niepożądanych kortykosteroidów. Podczas jednoczesnego stosowania flutykazonu propionianu z innymi silnymi inhibitorami CYP3A istnieje też zwiększone ryzyko wystąpienia ogólnoustrojowych działań niepożądanych (patrz punkt 4.5).

Zapalenie płuc u pacjentów z POChP

U pacjentów z POChP otrzymujących wziewne kortykosteroidy zaobserwowano zwiększenie częstości występowania zapalenia płuc, w tym zapalenia płuc wymagającego hospitalizacji. Istnieją pewne dowody na zwiększone ryzyko wystąpienia zapalenia płuc wraz ze zwiększeniem dawki steroidów, ale nie zostało to jednoznacznie wykazane we wszystkich badaniach.

Nie ma jednoznacznych dowodów klinicznych na różnice między produktami zawierającymi wziewne kortykosteroidy dotyczące stopnia ryzyka występowania zapalenia płuc.

Lekarze powinni szczególnie wnikliwie obserwować, czy u pacjentów z POChP nie rozwija się zapalenie płuc, ponieważ kliniczne objawy takich zakażeń oraz zaostrzenia POChP często się nakładają.

Do czynników ryzyka zapalenia płuc u pacjentów z POChP należą bieżące palenie tytoniu, starszy wiek, niski wskaźnik masy ciała (BMI) i ciężka postać POChP.

Interakcje z silnymi inhibitorami CYP3A4

Jednoczesne ogólnoustrojowe stosowanie ketokonazolu znacząco zwiększa ekspozycję ogólnoustrojową na salmeterol. Może to prowadzić do zwiększenia częstości występowania objawów ogólnoustrojowego działania leku (np. wydłużenia odstępu QTc i kołatania serca). Z tego względu należy unikać jednoczesnego stosowania salmeterolu z ketokonazolem lub innymi silnymi inhibitorami CYP3A4, chyba że korzyści przeważają nad potencjalnym zwiększeniem ryzyka wystąpienia ogólnoustrojowych działań niepożądanych salmeterolu (patrz punkt 4.5).

Zaburzenia widzenia

Zaburzenia widzenia mogą wystąpić w wyniku ogólnoustrojowego i miejscowego stosowania kortykosteroidów. Jeżeli u pacjenta wystąpią takie objawy jak nieostre widzenie lub inne zaburzenia widzenia, należy rozważyć skierowanie go do okulisty w celu ustalenia możliwych przyczyn, do których może należeć zaćma, jaskra lub rzadkie choroby, takie jak centralna chorioretinopatia surowicza (CSCR), którą zgłaszano po ogólnoustrojowym i miejscowym stosowaniu kortykosteroidów.

Dzieci i młodzież

W przypadku dzieci i młodzieży w wieku poniżej 16 lat przyjmujących duże dawki flutykazonu propionianu (zwykle ≥ 1000 mikrogramów na dobę) istnieje szczególne ryzyko. Działania ogólnoustrojowe mogą wystąpić zwłaszcza w przypadku przyjmowania dużych dawek przez długi okres. Możliwe działania ogólnoustrojowe obejmują: zespół Cushinga, cushingoidalne rysy twarzy, zahamowanie czynności kory nadnerczy, ostry przełom nadnerczowy i spowolnienie wzrostu u dzieci i młodzieży oraz, rzadziej, zespół objawów psychicznych lub zmian zachowania, w tym nadmierną

aktywność psychoruchową, zaburzenia snu, lęk, depresję lub agresję. Należy rozważyć skierowanie dziecka lub nastolatka do pediatry będącego specjalistą w zakresie chorób dróg oddechowych.

Zaleca się, aby w czasie długotrwałego leczenia wziewnym kortykosteroidem regularnie kontrolować wzrost u dzieci. **Dawkę kortykosteroidu wziewnego należy zmniejszyć do najmniejszej dawki zapewniającej skuteczną kontrolę objawów astmy.**

Substancja pomocnicza

Ten produkt leczniczy zawiera laktozę. Taka ilość zwykle nie powoduje problemów u osób z nietolerancją laktozy. Substancja pomocnicza laktoza zawiera niewielką ilość białek mleka, które mogą powodować reakcje alergiczne.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Leki blokujące receptory β-adrenergiczne (β-adrenolityki) mogą osłabiać działanie salmeterolu lub działać przeciwnie do salmeterolu. Nie należy stosować leków zarówno wybiórczo, jak i niewybiórczo blokujących receptory β-adrenergiczne, chyba że istnieją inne przyczyny uzasadniające ich zastosowanie. Stosowanie β_2-agonistów może wywołać potencjalnie ciężką hipokaliemię. Szczególną ostrożność zaleca się w ostrych, ciężkich przypadkach astmy, ponieważ to działanie może nasilać się przy jednoczesnym leczeniu pochodnymi ksantyny, steroidami i lekami moczopędnymi.

Jednoczesne stosowanie innych produktów leczniczych działających na receptory β-adrenergiczne może mieć działanie potencjalnie addytywne.

Flutykazonu propionian

W normalnych warunkach po podaniu wziewnym w osoczu krwi występują małe stężenia flutykazonu propionianu w wyniku nasilonego metabolizmu pierwszego przejścia oraz dużego klirensu ogólnoustrojowego zależnego od cytochromu CYP3A4 w jelicie i wątrobie. Dlatego znaczące klinicznie interakcje flutykazonu propionianu z innymi substancjami czynnymi są mało prawdopodobne.

Badania interakcji flutykazonu propionianu podawanego donosowo zdrowym ochotnikom wykazały, że rytonawir (bardzo silny inhibitor cytochromu CYP3A4) podawany w dawce 100 mg dwa razy na dobę zwiększa kilkaset razy stężenie flutykazonu propionianu w osoczu, w wyniku czego dochodzi do znaczącego zmniejszenia stężenia kortyzolu w surowicy. Brak jest informacji o tej interakcji w odniesieniu do podawanego wziewnie flutykazonu propionianu, ale można spodziewać się znacznego zwiększenia stężenia flutykazonu propionianu w osoczu. Zgłaszano przypadki zespołu Cushinga i zahamowania czynności kory nadnerczy. Dlatego należy unikać stosowania takiego skojarzenia leków, chyba że korzyść przeważa nad zwiększonym ryzykiem wystąpienia ogólnoustrojowych działań niepożądanych glikokortykosteroidów.

W małym badaniu przeprowadzonym z udziałem zdrowych ochotników ketokonazol (nieco słabszy inhibitor CYP3A) spowodował zwiększenie ekspozycji na flutykazonu propionian o 150% po podaniu wziewnym pojedynczej dawki. To spowodowało większe zmniejszenie stężenia kortyzolu w osoczu w porównaniu do podania samego flutykazonu propionianu. Jednoczesne stosowanie z innymi silnymi inhibitorami CYP3A, takimi jak itrakonazol i produktami leczniczymi zawierającymi kobicystat, i inhibitorami CYP3A o umiarkowanej sile działania, takimi jak erytromycyna, może także spowodować zwiększenie ekspozycji ogólnoustrojowej na flutykazonu propionian i ryzyka wystąpienia ogólnoustrojowych działań niepożądanych. Należy unikać skojarzeń, chyba że korzyści przeważają nad potencjalnie zwiększonym ryzykiem ogólnoustrojowych działań niepożądanych kortykosteroidów. W takim przypadku należy monitorować pacjentów pod kątem ogólnoustrojowych działań niepożądanych kortykosteroidów.

Salmeterol

Silne inhibitory CYP3A4

Jednoczesne podawanie ketokonazolu (400 mg raz na dobę, doustnie) i salmeterolu (50 mikrogramów dwa razy na dobę, wziewnie) przez 7 dni u 15 zdrowych osób powodowało znaczne zwiększenie stężenia salmeterolu w osoczu (1,4-krotne zwiększenie C_{max} i 15-krotne zwiększenie pola pod krzywą (AUC)). Może to prowadzić do zwiększenia częstości występowania objawów ogólnoustrojowych podczas leczenia salmeterolem (np. wydłużenia odstępu QTc i kołatania serca) w porównaniu do leczenia salmeterolem lub ketokonazolem w monoterapii (patrz punkt 4.4).

Nie zaobserwowano klinicznie znaczących zmian ciśnienia krwi, częstości bicia serca, stężenia glukozy i stężenia potasu we krwi. Jednoczesne podawanie z ketokonazolem nie powodowało wydłużenia okresu półtrwania w fazie eliminacji salmeterolu ani nie zwiększyło kumulacji po podaniu wielokrotnym.

Należy unikać jednoczesnego stosowania leku z ketokonazolem, chyba że korzyści przeważają nad potencjalnie zwiększonym ryzykiem wystąpienia ogólnoustrojowych działań niepożądanych leczenia salmeterolem. Wydaje się prawdopodobne, że podobne ryzyko interakcji dotyczy również innych silnych inhibitorów CYP3A4 (np. itrakonazolu, telitromycyny, rytonawiru).

Inhibitory CYP3A4 o umiarkowanej sile działania

Jednoczesne podawanie erytromycyny (500 mg trzy razy na dobę, doustnie) i salmeterolu (50 mikrogramów dwa razy na dobę, wziewnie) przez 6 dni u 15 zdrowych osób powodowało małe, nieistotne statystycznie zwiększenie ekspozycji na salmeterol (1,4-krotne zwiększenie C_{max} i 1,2-krotne zwiększenie pola pod krzywą (AUC)). Jednoczesne podawanie z erytromycyną nie było związane z wystąpieniem ciężkich reakcji niepożądanych.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Płodność

Brak danych dotyczących wpływu na płodność u ludzi. Jednak badania przeprowadzone na zwierzętach nie wykazały wpływu salmeterolu lub flutykazonu propionianu na płodność.

Ciąża

Duża ilość danych dotyczących zastosowania produktu u kobiet w ciąży (ponad 1000 wyników ciąży) wskazuje na brak wywoływania wad rozwojowych lub szkodliwego działania na płód i noworodka związanych z produktem leczniczym Fullhale Ciphaler. Badania na zwierzętach wykazały szkodliwy wpływ na rozrodczość po podaniu agonistów receptorów β_2-adrenergicznych i glikokortykosteroidów (patrz punkt 5.3).

Stosowanie produktu leczniczego Fullhale Ciphaler u kobiet w ciąży należy rozważyć wyłącznie wtedy, gdy oczekiwana korzyść dla matki przewyższa potencjalne ryzyko dla płodu.

U kobiet w ciąży należy stosować najmniejszą skuteczną dawkę flutykazonu propionianu zapewniającą odpowiednią kontrolę objawów astmy.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy salmeterol i flutykazonu propionian lub ich metabolity przenikają do mleka kobiecego.

Badania wykazały, że salmeterol i flutykazonu propionian oraz ich metabolity przenikają do mleka samic szczurów w okresie laktacji.

Nie można wykluczyć ryzyka dla noworodków oraz niemowląt karmionych piersią. Należy podjąć decyzję, czy przerwać karmienie piersią, czy przerwać leczenie produktem Fullhale Ciphaler, biorąc pod uwagę korzyści dla dziecka wynikające z karmienia piersią oraz korzyści dla matki wynikające z leczenia.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn

Produkt leczniczy Fullhale Ciphaler nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn, o ile nie wystąpią działania niepożądane, takie jak niewyraźne widzenie.

4.8 Działania niepożądane

Ponieważ produkt leczniczy Fullhale Ciphaler zawiera salmeterol i flutykazonu propionian, można oczekiwać rodzaju i nasilenia działań niepożądanych związanych z każdym ze składników produktu leczniczego. Nie stwierdzono występowania dodatkowych działań niepożądanych wynikających z jednoczesnego stosowania obu leków.

Działania niepożądane związane z salmeterolem i flutykazonu propionianem wymieniono poniżej, według klasyfikacji układów i narządów oraz częstości występowania. Częstości występowania są określone jako: bardzo często (≥ l/10), często (≥1/100 do < 1/10), niezbyt często (≥1/1 000 do < 1/100), rzadko (≥1/10 000 do < 1/1 000) i częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych). Częstości występowania działań niepożądanych pochodziły z badania klinicznego. Częstość występowania podczas stosowania placebo nie była brana pod uwagę.

Klasyfikacja układów i narządów	**Działanie niepożądane**	**Częstość występowania**
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Kandydoza jamy ustnej i gardła	Często
	Zapalenie płuc (u pacjentów z POChP)	Często[1, 3, 5]
	Zapalenie oskrzeli	Często[1, 3]
	Kandydoza przełyku	Rzadko
Zaburzenia układu immunologicznego	Reakcje nadwrażliwości z następującymi objawami:	
	skórne reakcje nadwrażliwości	Niezbyt często
	obrzęk naczynioruchowy (głównie obrzęk twarzy, jamy ustnej i gardła)	Rzadko
	objawy ze strony układu oddechowego (duszność)	Niezbyt często
	objawy ze strony układu oddechowego (skurcz oskrzeli)	Rzadko
	reakcje anafilaktyczne, w tym wstrząs anafilaktyczny	Rzadko
Zaburzenia endokrynologiczne	Zespół Cushinga, cushingoidalne rysy twarzy, zahamowanie czynności kory nadnerczy, spowolnienie wzrostu u dzieci i młodzieży, zmniejszenie gęstości mineralnej kości	Rzadko[4]
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Hipokaliemia	Często[3]
	Hiperglikemia	Niezbyt często[4]
Zaburzenia psychiczne	Lęk	Niezbyt często
	Zaburzenia snu	Niezbyt często
	Zmiany zachowania, w tym nadpobudliwość psychoruchowa i drażliwość (głównie u dzieci)	Rzadko
	Depresja, agresja (głównie u dzieci)	Nieznana
Zaburzenia układu nerwowego	Ból głowy	Bardzo często[1]
	Drżenia	Niezbyt często
Zaburzenia oka	Zaćma	Niezbyt często
	Jaskra	Rzadko[4]
	Nieostre widzenie	Nieznana[4]

Zaburzenia serca	Kołatanie serca Częstoskurcz Zaburzenia rytmu serca (w tym częstoskurcz nadkomorowy i skurcze dodatkowe) Migotanie przedsionków Dławica piersiowa	Niezbyt często Niezbyt często Rzadko Niezbyt często Niezbyt często
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Zapalenie nosa i gardła Podrażnienie gardła Chrypka/bezgłos Zapalenie zatok Paradoksalny skurcz oskrzeli	Bardzo często[2, 3] Często Często Często[1, 3] Rzadko[4]
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Łatwiejsze powstawanie krwiaków	Często[1, 3]
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Skurcze mięśni Złamania pourazowe Ból stawów Ból mięśni	Często Często[1, 3] Często Często

1. Zgłaszane często w grupie placebo
2. Zgłaszane bardzo często w grupie placebo
3. Zgłaszane w trakcie 3-letniego badania pacjentów z POChP
4. Patrz punkt 4.4
5. Patrz punkt 5.1.

Opis wybranych działań niepożądanych

Zgłaszano objawy niepożądane występujące podczas leczenia β_2-mimetykami, takie jak drżenia mięśni, kołatanie serca i bóle głowy, ale zwykle były one przemijające i ulegały złagodzeniu w czasie regularnego stosowania.

Tak jak w przypadku innych leków podawanych wziewnie, może wystąpić paradoksalny skurcz oskrzeli objawiający się nasilającymi się nagle świstami i dusznością bezpośrednio po przyjęciu leku. Paradoksalny skurcz oskrzeli reaguje na szybko działające wziewne leki rozszerzające oskrzela i należy go leczyć natychmiast. Należy natychmiast przerwać podawanie produktu leczniczego Fullhale Ciphaler, ocenić stan pacjenta i w razie konieczności zastosować inne leczenie.

Ze względu na obecność flutykazonu propionianu u niektórych pacjentów może wystąpić chrypka i kandydoza (pleśniawki) jamy ustnej i gardła oraz, rzadko, kandydoza przełyku. Aby zmniejszyć możliwość wystąpienia zarówno chrypki, jak i kandydozy jamy ustnej i gardła, należy płukać wodą jamę ustną (lub) szczotkować zęby po zastosowaniu produktu. Objawową kandydozę jamy ustnej i gardła można leczyć miejscowymi lekami przeciwgrzybiczymi, kontynuując leczenie produktem leczniczym Fullhale Ciphaler.

Dzieci i młodzież

Możliwe objawy ogólnoustrojowe to: zespół Cushinga, cushingoidalne rysy twarzy, zahamowanie czynności kory nadnerczy, spowolnienie wzrostu u dzieci i młodzieży (patrz punkt 4.4). U dzieci może również wystąpić lęk, zaburzenia snu i zmiany zachowania, w tym nadpobudliwość psychoruchowa i drażliwość.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych:

Al. Jerozolimskie 181C
02-222 Warszawa
Tel.: + 48 22 49 21 301
Faks: + 48 22 49 21 309
Strona internetowa: https://smz.ezdrowie.gov.pl
Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu lub przedstawicielowi podmiotu odpowiedzialnego.

4.9 Przedawkowanie

Objawy

Brak danych z badań klinicznych dotyczących przedawkowania produktu leczniczego Fullhale Ciphaler, jednak dane dotyczące przedawkowania obu zawartych w nim substancji czynnych podane są poniżej:

Objawy podmiotowe i przedmiotowe przedawkowania salmeterolu to zawroty głowy, wzrost ciśnienia skurczowego krwi, drżenia, ból głowy i częstoskurcz. Jeśli leczenie produktem leczniczym Fullhale Ciphaler musi być przerwane z powodu objawów przedawkowania β_2-agonisty zawartego w produkcie leczniczym, należy rozważyć odpowiednią zastępczą terapię steroidową. Ponadto może wystąpić hipokaliemia i dlatego należy monitorować stężenie potasu w surowicy krwi. W takim przypadku należy rozważyć zastępcze podanie potasu.

Ostre

Zastosowanie wziewne większych niż zalecane dawek flutykazonu propionianu może powodować przemijające zahamowanie czynności kory nadnerczy. Nie wymaga to natychmiastowych działań, ponieważ czynność kory nadnerczy powraca do normy w ciągu kilku dni. Potwierdzają to oznaczenia stężenia kortyzolu w osoczu.

Długotrwałe przedawkowanie wziewnego flutykazonu propionianu

Należy monitorować rezerwę nadnerczową i może być konieczne leczenie kortykosteroidami do stosowania ogólnoustrojowego. Po ustabilizowaniu się stanu pacjenta należy kontynuować leczenie z zastosowaniem kortykosteroidu wziewnego w zalecanej dawce. Patrz punkt 4.4: Ryzyko zahamowania czynności kory nadnerczy.

Leczenie

W przypadku zarówno ostrego, jak i długotrwałego przedawkowania flutykazonu propionianu należy kontynuować leczenie produktem leczniczym Fullhale Ciphaler w dawce zapewniającej kontrolę objawów.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki adrenergiczne w połączeniu z kortykosteroidami lub innymi lekami, z wyjątkiem leków przeciwcholinergicznych.

Kod ATC: R03AK06

Mechanizm działania i działanie farmakodynamiczne

Fullhale Ciphaler zawiera salmeterol i flutykazonu propionian, substancje o różnych mechanizmach działania. Mechanizmy działania każdej z substancji czynnych podano poniżej.

Salmeterol

Salmeterol jest wybiórczym, długo działającym (12 godzin) agonistą receptorów β_2-adrenergicznych, o długim łańcuchu bocznym, który wiąże się z miejscem pozareceptorowym.

Salmeterol powoduje rozszerzenie oskrzeli trwające dłużej, przynajmniej 12 godzin, w porównaniu do działania zalecanych dawek zwykle stosowanych krótko działających β_2-agonistów.

Flutykazonu propionian

Flutykazonu propionian podawany wziewnie w zalecanych dawkach ma takie jak glikokortykosteroidy działanie przeciwzapalne w obrębie płuc, którego wynikiem jest zmniejszenie nasilenia objawów i częstości zaostrzeń astmy oskrzelowej, z mniejszą liczbą działań niepożądanych niż w przypadku podawania kortykosteroidów ogólnoustrojowo.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Badania kliniczne salmeterolu z flutykazonu propionianem w proszku do inhalacji – astma oskrzelowa

W trwającym 12 miesięcy badaniu GOAL (ang. Gaining Optimal Asthma ControL – Uzyskanie optymalnej kontroli choroby), przeprowadzonym z udziałem 3416 pacjentów dorosłych i młodzieży chorujących na przewlekłą astmę oskrzelową, porównano bezpieczeństwo stosowania i skuteczność salmeterolu i flutykazonu propionianu w proszku do inhalacji z monoterapią wziewnym kortykosteroidem (propionianem flutykazonu), aby ustalić, czy cele leczenia astmy są osiągalne. Leczenie prowadzono według zasady zwiększania dawek leków co 12 tygodni aż do osiągnięcia *pełnej kontroli*** (ang. *total control*) lub osiągnięcia największej dopuszczalnej dawki leku. Badanie GOAL wykazało, że kontrolę astmy uzyskano u większej liczby pacjentów stosujących salmeterol i flutykazonu propionian w proszku do inhalacji w porównaniu z monoterapią kortykosteroidem wziewnym i tę kontrolę choroby osiągnięto, stosując mniejszą dawkę kortykosteroidu.

W przypadku stosowania salmeterolu i flutykazonu propionianu w proszku do inhalacji **dobrą kontrolę* astmy osiągnięto szybciej niż w przypadku stosowania wziewnego kortykosteroidu w monoterapii. Czas leczenia do osiągnięcia pierwszego tygodnia *dobrze kontrolowanej astmy* u 50% pacjentów wynosił 16 dni w przypadku stosowania salmeterolu i flutykazonu propionianu w porównaniu do 37 dni w grupie stosującej wziewny kortykosteroid. W porównaniu do pacjentów chorych na astmę niestosujących wcześniej steroidów czas do uzyskania tygodnia *dobrej kontroli astmy* wynosił 16 dni w przypadku leczenia salmeterolem i flutykazonu propionianem w porównaniu do 23 dni w przypadku leczenia wziewnym kortykosteroidem.

Zebrane wyniki badania przedstawiono w tabeli:

Odsetek pacjentów, którzy uzyskali dobrą kontrolę (*WC – Well Controlled) lub pełną kontrolę (TC – Totally Controlled) astmy w ciągu 12 miesięcy**				
Rodzaj leczenia (przed włączeniem do badania)	**Salmeterol + FP**		**FP**	
	WC	**TC**	**WC**	**TC**
Bez WKS (tylko SABA)	78%	50%	70%	40%
Mała dawka WKS (≤ 500 mikrogramów BDP lub równoważna dawka innego WKS na dobę)	75%	44%	60%	28%
Średnia dawka WKS (> 500 do 1000 mikrogramów BDP lub równoważna dawka innego WKS na dobę)	62%	29%	47%	16%
Zebrane wyniki ze wszystkich 3 rodzajów leczenia	71%	41%	59%	28%

WKS – wziewny kortykosteroid; SABA – krótko działający β_2-mimetyk (z ang. *short acting beta agonists*); BDP – beklometazon (beklometazonu dipropionian); FP – flutykazonu propionian;

* dobra kontrola astmy (*WC – *Well Controlled*): 2 lub mniej dni w tygodniu z objawami o wyniku większym niż 1 wg punktacji objawów (w punktacji objawów wynik 1 określa się jako „objawy występujące przez jeden krótki okres w ciągu dnia"), stosowanie SABA w ciągu 2 dni lub mniej i nie więcej niż 4 razy w tygodniu, 80% lub więcej wartości należnej porannego szczytowego przepływu wydechowego, bez nocnych przebudzeń, bez zaostrzeń i bez objawów niepożądanych zmuszających do zmiany leczenia
** pełna kontrola astmy (**TC – *Totally Controlled*): bez objawów, bez stosowania SABA, 80% lub więcej wartości należnej porannego szczytowego przepływu wydechowego, bez nocnych przebudzeń, bez zaostrzeń i bez objawów niepożądanych zmuszających do zmiany leczenia

Wyniki tego badania sugerują, że salmeterol z flutykazonu propionianem w proszku do inhalacji 50 mikrogramów + 100 mikrogramów stosowany dwa razy na dobę może być rozważany jako początkowe leczenie podtrzymujące u pacjentów z umiarkowaną, przewlekłą astmą, u których szybka kontrola astmy wydaje się istotna (patrz punkt 4.2).

W podwójnie ślepym, randomizowanym badaniu dwóch równoległych grup z udziałem 318 pacjentów w wieku 18 lat i starszych z astmą przewlekłą oceniano bezpieczeństwo stosowania i tolerancję dwóch inhalacji salmeterolu z flutykazonu propionianu w proszku do inhalacji dwa razy na dobę (podwójna dawka) przez 2 tygodnie. Badanie wykazało, że podwojenie inhalacji salmeterolu z flutykazonu propionianem w postaci proszku do inhalacji o każdej z mocy przez 14 dni powodowało nieznaczne zwiększenie częstości występowania działań niepożądanych związanych ze stosowaniem β-agonisty (drżenia mięśniowe: 1 pacjent [l%] vs 0, kołatanie serca: 6 [3%] vs 1 [<1%], skurcze mięśni: 6 [3%] vs 1 [<1%]) oraz podobną częstość występowania działań niepożądanych związanych ze stosowaniem wziewnych kortykosteroidów (np. kandydoza jamy ustnej: 6 [6%] vs 16 [8%], chrypka: 2 [2%] vs 4 [2%]) w porównaniu do stosowania jednej inhalacji dwa razy na dobę. Nieznaczne zwiększenie działań niepożądanych związanych ze stosowaniem β-agonisty powinno być wzięte pod uwagę, jeśli lekarz rozważa podwojenie dawki salmeterolu z flutykazonu propionianem w postaci proszku do inhalacji u dorosłych pacjentów wymagających dodatkowego krótkiego (do 14 dni) leczenia kortykosteroidami wziewnymi.

Badania kliniczne salmeterolu z flutykazonu propionianem – POChP

Badanie TORCH (ang. TOwards a Revolution in COPD Health) było 3-letnim badaniem, które miało na celu ocenę wpływu leczenia z użyciem proszku do inhalacji zawierającego salmeterol z flutykazonu propionianem w dawce 50 mikrogramów + 500 mikrogramów podawanego 2 razy na dobę, proszku do inhalacji zawierającego salmeterol w dawce 50 mikrogramów 2 razy na dobę, proszku do inhalacji zawierającego flutykazonu propionian w dawce 500 mikrogramów 2 razy na dobę lub placebo na całkowitą śmiertelność pacjentów chorych na POChP. Do badania włączono pacjentów z POChP, u których początkowa wartość FEV_1 przed podaniem leku rozszerzającego oskrzela wynosiła poniżej 60% wartości należnej. Badanie miało charakter podwójnie zaślepionej próby. W trakcie badania dozwolone było stosowanie rutynowej terapii POChP, z wyjątkiem innych wziewnych kortykosteroidów, długo działających leków rozszerzających oskrzela oraz przewlekle podawanych kortykosteroidów działających ogólnoustrojowo. Po 3 latach oceniano przeżywalność wszystkich pacjentów z POChP niezależnie od wycofywania z badanego leczenia. Pierwszorzędowym punktem końcowym było zmniejszenie całkowitej śmiertelności w ciągu 3 lat stosowania salmeterolu z flutykazonu propionianem w proszku do inhalacji w porównaniu do placebo.

	Placebo N = 1524	**Salmeterol 50 N = 1521**	**FP 500 N = 1534**	**Salmeterol + flutykazonu propionian 50 + 500 N = 1533**
Całkowita śmiertelność w ciągu 3 lat				
Liczba zgonów (%)	231	205	246	193

	(15,2%)	(13,5%)	(16,0%)	(12,6%)
Hazard względny w porównaniu z placebo (Przedział ufności) wartość p	Nie dotyczy	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]
Hazard względny salmeterolu + flutykazonu propionianu 50 + 500 w porównaniu z salmeterolem i flutykazonu propionianem, proszek do inhalacji (Przedział ufności) wartość p	Nie dotyczy	0,932 (0,77; 1,13) 0,481	0,774 (0,64; 0,93) 0,007	Nie dotyczy
1. Nieistotna wartość p skorygowana przez dwie przejściowe analizy porównujące pierwotną skuteczność w oparciu o analizę log-rangową po rozdzieleniu na grupy według statusu palenia papierosów.				

U pacjentów leczonych salmeterolem z flutykazonu propionianem zaobserwowano zwiększenie przeżywalności w porównaniu do placebo w 3-letniej obserwacji, jednakże nie osiągnęła ona wartości istotnej statystycznie, określonej na poziomie $p \leq 0,05$.

Odsetek pacjentów, u których nastąpił zgon w ciągu 3 lat z przyczyn związanych z POChP, wynosił 6% w grupie otrzymującej placebo, 6,1% w grupie otrzymującej salmeterol, 6,9% w grupie otrzymującej flutykazonu propionian oraz 4,7% w grupie otrzymującej salmeterol z flutykazonu propionianem w postaci proszku do inhalacji.

Salmeterol z flutykazonu propionianem istotnie zmniejszał średnią liczbę umiarkowanych i ciężkich zaostrzeń występujących w ciągu roku w porównaniu do salmeterolu, flutykazonu propionianu i placebo (średni wskaźnik w grupie otrzymującej salmeterol z flutykazonu propionianem w postaci proszku do inhalacji 0,85 w porównaniu do 0,97 w grupie otrzymującej salmeterol, 0,93 w grupie otrzymującej flutykazonu propionian i 1,13 w grupie otrzymującej placebo). Przekłada się to na zmniejszenie częstości występowania umiarkowanych i ciężkich zaostrzeń o 25% (95% przedział ufności (CI): 19% do 31%; $p < 0,001$) w porównaniu do placebo, o 12% w porównaniu do salmeterolu (95% CI: 5% do 19%, $p = 0,002$) i o 9% w porównaniu do flutykazonu propionianu (95% CI: 1% do 16%, $p = 0,024$). Podobnie salmeterol i flutykazonu propionian zmniejszały istotnie częstość występowania zaostrzeń w porównaniu do placebo – salmeterol o 15% (95% CI: 7% do 22%; $p<0,001$), a flutykazonu propionian o 18% (95% CI: 11% do 24%; $p<0,001$).

Jakość życia związana ze zdrowiem, oceniana za pomocą Kwestionariusza Szpitala św. Jerzego (SGRQ – ang. St. George's Respiratory Questionnaire), poprawiła się u każdego pacjenta stosującego aktywne leczenie w porównaniu do placebo. Średnia poprawa jakości życia w ciągu 3 lat terapii salmeterolem z flutykazonu propionianem w postaci proszku do inhalacji wynosiła -3,1 jednostek (95% CI: -4,1 do -2,1; $p<0,001$) w porównaniu do placebo, -2,2 jednostek ($p<0,001$) w porównaniu do salmeterolu oraz -l,2 jednostki ($p = 0,017$) w porównaniu do flutykazonu propionianu. Zmniejszenie wartości o 4 jednostki uważa się za istotne klinicznie.

Oszacowane prawdopodobieństwo wystąpienia w ciągu 3 lat zapalenia płuc, zgłaszanego jako działanie niepożądane, wynosiło 12,3% w przypadku placebo, 13,3% w przypadku salmeterolu, 18,3% w przypadku flutykazonu i 19,6% w przypadku salmeterolu z flutykazonu propionianem, proszku do inhalacji (hazard względny dla salmeterolu z flutykazonu propionianem wynosił 1,64, 95% CI: 1,33 do 2,01, $p<0,001$ w porównaniu do placebo). Nie stwierdzono zwiększenia liczby zgonów związanych z zapaleniem płuc. Liczba zgonów w trakcie terapii, które zostały zakwalifikowane jako spowodowane głównie przez zapalenie płuc, wynosiła 7 w grupie stosującej placebo, 9 w grupie stosującej salmeterol, 13 w grupie stosującej flutykazonu propionian i 8 w grupie stosującej salmeterol z flutykazonu propionianem w postaci proszku do inhalacji. Nie stwierdzono znamiennej różnicy w prawdopodobieństwie złamania kości (5,1% w przypadku placebo, 5,1% w przypadku salmeterolu, 5,4% w przypadku flutykazonu propionianu i 6,3% w przypadku salmeterolu z flutykazonu propionianem w postaci proszku do inhalacji; hazard względny w przypadku salmeterolu z flutykazonu propionianem w postaci proszku do inhalacji w porównaniu do placebo 1,22, 95% CI:

0,87 do 1,72, p = 0,248).

Badania kliniczne kontrolowane placebo, trwające 6 i 12 miesięcy, wykazały, że regularne stosowanie salmeterolu z flutykazonu propionianem, proszku do inhalacji, w dawce 50 mikrogramów + 500 mikrogramów poprawiło czynność płuc oraz zmniejszyło uczucie duszności i zapotrzebowanie na leki stosowane do przerywania napadów duszności.

Badania SCO40043 i SCO100250 były randomizowanymi, podwójnie zaślepionymi, następującymi po sobie badaniami w układzie grup równoległych porównującymi wpływ salmeterolu z flutykazonu propionianem w postaci proszku do inhalacji w dawce 50 mikrogramów + 250 mikrogramów dwa razy na dobę (dawka niezarejestrowana w leczeniu POChP na terenie Unii Europejskiej) i salmeterolu w dawce 50 mikrogramów dwa razy na dobę na liczbę umiarkowanych lub ciężkich zaostrzeń w ciągu roku u pacjentów chorych na POChP z FEV_1 <50% należnego i zaostrzeniami w wywiadzie. Umiarkowane i ciężkie zaostrzenia były definiowane jako pogorszenie objawów choroby wymagające leczenia doustnymi kortykosteroidami i (lub) antybiotykami lub hospitalizacji.

Badania rozpoczynały się od 4-tygodniowej fazy run-in, podczas której wszyscy badani otrzymali niezaślepione leczenie z wykorzystaniem salmeterolu z flutykazonu propionianem w dawce 50 mikrogramów + 250 mikrogramów w celu wystandaryzowania terapii POChP i ustabilizowania choroby przed randomizacją do fazy zaślepionej badania trwającej 52 tygodnie. Badanych przydzielono losowo w stosunku 1:1 do leczenia salmeterolem z flutykazonu propionianem w dawce 50 mikrogramów + 250 mikrogramów (całkowita populacja ITT n = 776) lub salmeterolem (całkowita populacja ITT n = 778). Przed fazą run-in pacjenci odstawili inne, dotychczas stosowane leki na POChP z wyjątkiem krótko działających leków rozszerzających oskrzela. Jednoczesne stosowanie wziewnych długo działających leków rozszerzających oskrzela (β_2-agonistów lub leków przeciwcholinergicznych), produktów złożonych zawierających bromek ipratropium i salbutamol, doustnych β_2-agonistów i preparatów zawierających teofilinę w czasie trwania badania było zabronione. Stosowanie doustnych kortykosteroidów i antybiotyków było dozwolone w celu leczenia zaostrzeń POChP według ściśle określonych zaleceń. Pacjenci stosowali salbutamol jako lek na żądanie podczas całego badania.

Wyniki obu badań wykazały, że efektem leczenia salmeterolem z flutykazonu propionianem w postaci proszku do inhalacji w dawce 50 mikrogramów + 250 mikrogramów była znacząco mniejsza liczba umiarkowanych i ciężkich zaostrzeń POChP w ciągu roku w porównaniu do leczenia salmeterolem (SCO40043: odpowiednio 1,06 i 1,53/pacjenta/rok, stosunek częstości 0,70; 95% CI: 0,58 do 0,83, p<0,001; SCO100250: odpowiednio 1,10 and 1,59/pacjenta/rok, stosunek częstości 0,70; 95% CI: 0,58 do 0,83, p<0,001). Wyniki dla drugorzędowych punktów końcowych oceny skuteczności (czas do pierwszego umiarkowanego lub ciężkiego zaostrzenia, liczba zaostrzeń w ciągu roku wymagających leczenia doustnymi kortykosteroidami, poranne FEV_1 przed podaniem leków) istotnie przemawiały na korzyść leczenia salmeterolem z flutykazonu propionianem w postaci proszku do inhalacji w dawce 50 mikrogramów + 250 mikrogramów dwa razy na dobę w porównaniu do salmeterolu. Profile działań niepożądanych były podobne z wyjątkiem większej częstości występowania zapalenia płuc oraz miejscowych, znanych objawów niepożądanych (kandydoza i dysfonia) w grupie leczonej salmeterolem z flutykazonu propionianem w postaci proszku do inhalacji w dawce 50 mikrogramów + 250 mikrogramów dwa razy na dobę w porównaniu do grupy leczonej salmeterolem. Zdarzenia związane z zapaleniem płuc były stwierdzane w przypadku 55 (7%) pacjentów leczonych salmeterolem z flutykazonu propionianem w postaci proszku do inhalacji w dawce 50 mikrogramów + 250 mikrogramów dwa razy na dobę i w przypadku 25 (3%) pacjentów leczonych salmeterolem. Zwiększona częstość zgłaszania zapalenia płuc w przypadku leczenia salmeterolem z flutykazonu propionianem w postaci proszku do inhalacji w dawce 50 mikrogramów + 250 mikrogramów dwa razy na dobę wydaje się porównywalna do częstości zgłaszanej w przypadku leczenia salmeterolem z flutykazonu propionianem w postaci proszku do inhalacji w dawce 50 mikrogramów + 500 mikrogramów dwa razy na dobę w badaniu TORCH.

Astma oskrzelowa

Wieloośrodkowe badanie kliniczne dotyczące stosowania salmeterolu w astmie (ang. Salmeterol Multi-center Asthma Research Trial, SMART)

Wieloośrodkowe badanie kliniczne dotyczące stosowania salmeterolu w astmie (SMART) było 28-tygodniowym badaniem prowadzonym w USA, w którym oceniano bezpieczeństwo stosowania salmeterolu w porównaniu z placebo dodawanego do zwykłej terapii u dorosłych i młodzieży. Chociaż nie było istotnych różnic w pierwszorzędowym punkcie końcowym łącznej liczby zgonów związanych z układem oddechowym oraz zagrażających życiu zdarzeń związanych z układem oddechowym, badanie wykazało znaczący wzrost liczby zgonów związanych z astmą u pacjentów otrzymujących salmeterol (13 zgonów wśród 13 176 pacjentów leczonych salmeterolem w porównaniu z 3 zgonami wśród 13 179 pacjentów otrzymujących placebo). Badanie nie zostało zaprojektowane w celu oceny wpływu jednoczesnego stosowania wziewnych kortykosteroidów, a tylko 47% pacjentów zgłosiło stosowanie wziewnych kortykosteroidów na początku badania.

Bezpieczeństwo i skuteczność stosowania salmeterolu z flutykazonu propionianem w porównaniu z samym flutykazonu propionianem w astmie

Przeprowadzono dwa wieloośrodkowe 26-tygodniowe badania w celu porównania bezpieczeństwa i skuteczności stosowania salmeterolu z flutykazonu propionianem w porównaniu do stosowania samego flutykazonu propionianu – jedno u dorosłych i młodzieży (badanie AUSTRI), a drugie u dzieci i młodzieży w wieku 4-11 lat (badanie VESTRI). W przypadku obu badań włączeni pacjenci mieli astmę przewlekłą w stopniu umiarkowanym do ciężkiego z hospitalizacją w wywiadzie związaną z astmą lub zaostrzenia astmy w poprzednim roku. Głównym celem każdego badania było ustalenie, czy dodanie długo działających agonistów receptora β_2-adrenergicznego (LABA, z ang. *long acting beta agonists*) do terapii wziewnymi kortykosteroidami (salmeterol + flutykazonu propionian) nie było gorsze od monoterapii wziewnymi kortykosteroidami (flutykazonu propionian) pod względem ryzyka ciężkich zdarzeń związanych z astmą (hospitalizacja związana z astmą, intubacja dotchawicza i zgon). Drugim celem tych badań w zakresie skuteczności była ocena, czy terapia wziewnymi kortykosteroidami i długo działającymi agonistami receptora β_2-adrenergicznego (salmeterol + flutykazonu propionian) przewyższa monoterapię wziewnymi kortykosteroidami (flutykazonu propionian) pod względem ciężkiego zaostrzenia astmy (zdefiniowanego jako pogorszenie astmy wymagające stosowania ogólnoustrojowych kortykosteroidów przez co najmniej 3 dni lub hospitalizacja w szpitalu lub wizyta na oddziale ratunkowym z powodu astmy wymagającej podania ogólnoustrojowych kortykosteroidów).

W badaniach AUSTRI i VESTRI zostało zrandomizowanych i otrzymało leczenie w sumie odpowiednio 11 679 i 6 208 pacjentów. W odniesieniu do pierwszorzędowego punktu końcowego oceny bezpieczeństwa w obu badaniach uzyskano wynik „non-inferiority" (stosowanie salmeterol-FP było nie gorsze niż stosowanie FP) (patrz tabela poniżej).

Ciężkie zdarzenia związane z astmą w 26-tygodniowych badaniach AUSTRI i VESTRI

	AUSTRI		VESTRI	
	Salmeterol-FP (n = 5834)	FP (n = 5845)	Salmeterol-FP (n = 3107)	FP (n = 3101)
Złożony punkt końcowy (związane z astmą hospitalizacja, intubacja dotchawicza lub zgon)	34 (0,6%)	33 (0,6%)	27 (0,9%)	21 (0,7%)
Salmeterol-FP/FP Hazard względny (95% przedział ufności)	1,029 (0,638-1,662)[a]		1,285 (0,726-2,272)[b]	
Zgon	0	0	0	0
Hospitalizacja związana z astmą	34	33	27	21
Intubacja dotchawicza	0	2	0	0

[a] Jeśli uzyskany 95% przedział ufności dla oszacowanego ryzyka względnego wynosił mniej niż 2,0, to „non-inferiority" zostało potwierdzone.

[b] Jeśli uzyskany 95% przedział ufności dla oszacowanego ryzyka względnego wynosił mniej niż 2,675, to „non-inferiority" zostało potwierdzone.

W obu badaniach osiągnięto drugorzędowy punkt końcowy dotyczący skuteczności – skrócenie czasu do pierwszego zaostrzenia astmy w odniesieniu do stosowania salmeterolu w połączeniu z flutykazonu propionianem w porównaniu do stosowania flutykazonu propionianu w monoterapii. Jednak tylko w badaniu AUSTRI był on istotny statystycznie:

	AUSTRI		VESTRI	
	Salmeterol-FP (n = 5834)	FP (n = 5845)	Salmeterol-FP (n = 3107)	FP (n = 3101)
Liczba pacjentów z zaostrzeniem astmy	480 (8%)	597 (10%)	265 (9%)	309 (10%)
Salmeterol-FP/FP Hazard względny (95% przedział ufności)	0,787 (0,698; 0,888)		0,859 (0,729; 1,012)	

Produkty lecznicze zawierające flutykazonu propionian w leczeniu astmy w czasie ciąży

Obserwacyjne, epidemiologiczne, retrospektywne badanie kohortowe z wykorzystaniem elektronicznej dokumentacji medycznej z Wielkiej Brytanii zostało przeprowadzone w celu oceny ryzyka wystąpienia dużych wrodzonych wad rozwojowych (ang. *Major Congenital Malformations*, MCM) po wziewnej ekspozycji na FP w monoterapii lub salmeterol-FP w pierwszym trymestrze ciąży w porównaniu do wziewnych kortykosteroidów niezawierających flutykazonu propionianu. W badaniu tym nie stosowano porównania do placebo.

W kohorcie astmy 5362 ciąż narażonych na wziewne kortykosteroidy w pierwszym trymestrze zdiagnozowano 131 wad MCM; 1612 (30%) były narażone na FP lub salmeterol-FP, z których u 42 zdiagnozowano wady MCM. Skorygowany iloraz szans dla zdiagnozowania wad MCM przez 1 rok wynosił 1,1 (95% CI: 0,5-2,3) dla kobiet z astmą umiarkowaną narażonych na FP w porównaniu do narażonych na wziewny kortykosteroid bez FP i 1,2 (95% CI: 0,7-2,0) dla kobiet z astmą znaczną do ciężkiej narażonych na FP w porównaniu do narażonych na wziewny kortykosteroid bez FP. Nie stwierdzono różnic w ryzyku wad MCM po narażeniu w pierwszym trymestrze na FP w monoterapii w porównaniu do salmeterolu-FP. Bezwzględne ryzyko MCM dla całego przekroju ciężkości astmy wynosiło od 2,0 do 2,9 na 100 ciąż narażonych na FP, co jest porównywalne z wynikami badań 15 840 ciąż, w czasie których nie stosowano leczenia jak w astmie, w General Practice Research Database (2,8 zdarzeń MCM na 100 ciąż).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Dla celów farmakokinetycznych każdy składnik można rozpatrywać oddzielnie.

Salmeterol

Salmeterol działa miejscowo w płucach i dlatego stężenia w osoczu nie są wskaźnikiem jego działania terapeutycznego. Dodatkowo z powodu technicznych trudności w oznaczeniu stężenia substancji czynnej w osoczu, wynikających z bardzo małych stężeń leku (około 200 pikogramów/ml lub mniej) podczas jego stosowania wziewnego w dawkach terapeutycznych, istnieje niewiele danych dotyczących właściwości farmakokinetycznych salmeterolu.

Flutykazonu propionian

Całkowita biodostępność flutykazonu propionianu po jednorazowym podaniu wziewnym u zdrowych osób wynosi około 5 do 11% dawki nominalnej, w zależności od typu użytego inhalatora.

U pacjentów z astmą lub POChP obserwowano mniejszą ekspozycję ogólnoustrojową na stosowany wziewnie flutykazonu propionian.

Wchłanianie ogólnoustrojowe odbywa się głównie z płuc, początkowo jest szybkie, a następnie wydłużone. Pozostała część wziewnej dawki może zostać połknięta, lecz do ekspozycji ogólnoustrojowej przyczynia się ona w stopniu minimalnym wskutek słabej rozpuszczalności leku w wodzie i metabolizmu pierwszego przejścia, co powoduje dostępność po podaniu doustnym < 1%. Ekspozycja ogólnoustrojowa zwiększa się liniowo wraz ze zwiększaniem dawki wziewnej.

Losy flutykazonu propionianu w organizmie charakteryzuje duży klirens osoczowy (1150 ml/min), duża objętość dystrybucji w stanie stacjonarnym (około 300 l) i końcowy okres półtrwania około 8 godzin.

Lek wiąże się z białkami osocza w 91%.

Flutykazonu propionian jest szybko usuwany z krążenia ogólnoustrojowego. Główną drogą jest metabolizm do nieaktywnego metabolitu kwasu karboksylowego; reakcja ta zachodzi przy udziale enzymu CYP3A4 cytochromu P450. Inne niezidentyfikowane metabolity znaleziono również w kale.

Klirens nerkowy flutykazonu jest pomijalny. Mniej niż 5% dawki wydalane jest z moczem, głównie w postaci metabolitów. Większa część dawki jest wydalana z kałem w postaci metabolitów i niezmienionej substancji czynnej.

Dzieci i młodzież

W analizie farmakokinetyki w populacji wykorzystującej dane z 9 kontrolowanych badań klinicznych, w których stosowano różne urządzenia (inhalator z odmierzaną dawką Diskus), obejmujących 350 pacjentów z astmą w wieku od 4 do 77 lat (174 pacjentów w wieku od 4 do 11 lat) obserwowano większą ekspozycję ogólnoustrojową na flutykazonu propionian po leczeniu salmeterolem z flutykazonu propionianem 50 mikrogramów + 100 mikrogramów w inhalatorze proszku Diskus niż po leczeniu flutykazonu propionianem 100 mikrogramów w inhalatorze proszku Diskus.

Stosunek średniej geometrycznej [90% CI] dla salmeterolu w skojarzeniu z flutykazonu propionianem w porównaniu z flutykazonu propionianem w inhalatorze proszku Diskus z uwzględnieniem podziału na populacje dzieci oraz młodzieży i dorosłych

Leczenie (badane w porównaniu z referencyjnym)	***Populacja***	***AUC***	***C_{max}***
Salmeterol z flutykazonu propionianem 50 mikrogramów + 100 mikrogramów, inhalator Diskus w porównaniu z flutykazonu propionianem 100 mikrogramów, inhalator Diskus	*Dzieci (od 4 do 11 lat)*	*1,20 [1,06 – 1,37]*	*1,25 [1,11 – 1,41]*
Salmeterol z flutykazonu propionianem 50 mikrogramów + 100 mikrogramów, inhalator Diskus w porównaniu z flutykazonu propionianem, 100 mikrogramów, inhalator Diskus	*Młodzież i dorośli (≥ 12 lat)*	*1,52 [1,08 – 2,13]*	*1,52 [1,08 – 2,16]*

Wynik trwającego 21 dni leczenia z zastosowaniem salmeterolu i flutykazonu propionianu 25 mikrogramów + 50 mikrogramów w inhalatorze (2 inhalacje dwa razy na dobę, z komorą inhalacyjną lub bez komory inhalacyjnej) lub salmeterolu i flutykazonu propionianu 50 mikrogramów + 100 mikrogramów w inhalatorze Diskus (1 inhalacja dwa razy na dobę) był oceniany u 31 dzieci

w wieku od 4 do 11 lat z łagodną astmą. Ekspozycja ogólnoustrojowa na salmeterol była podobna w przypadku stosowania salmeterolu i flutykazonu propionianu w inhalatorze, salmeterolu i flutykazonu propionianu w inhalatorze z komorą inhalacyjną i salmeterolu i flutykazonu propionianu w inhalatorze Diskus (odpowiednio 126 pg·h/ml [95% CI: 70, 225], 103 pg·h/ml [95% CI: 54, 200] i 110 pg·h/ml [95% CI: 55, 219]).

Ekspozycja ogólnoustrojowa na flutykazonu propionian była podobna w przypadku stosowania salmeterolu i flutykazonu propionianu w inhalatorze z komorą inhalacyjną (107 pg·h/ml [95% CI: 45,7, 252,2]) i salmeterolu i flutykazonu propionianu w inhalatorze Diskus (138 pg·h/ml [95% CI: 69,3, 273,2]), ale była mniejsza w przypadku stosowania salmeterolu i flutykazonu propionianu w inhalatorze (24 pg·h/ml [95% CI: 9,6, 60,2]).

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Jedynymi obawami dotyczącymi bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego u ludzi, wynikającymi z badań na zwierzętach dotyczących salmeterolu i flutykazonu propionianu podawanych oddzielnie, były efekty związane z nasilonym działaniem farmakologicznym.

W badaniach wpływu na rozrodczość przeprowadzonych na zwierzętach glikokortykosteroidy powodowały powstawanie wad rozwojowych (rozszczep podniebienia, zniekształcenia szkieletu). Nie wydaje się jednak, aby te wyniki badań na zwierzętach odnosiły się do ludzi stosujących zalecane dawki produktu leczniczego. Badania na zwierzętach z zastosowaniem salmeterolu wykazywały toksyczny wpływ na zarodek i płód tylko po ekspozycji na duże dawki. W następstwie jednoczesnego podawania u szczurów stwierdzono zwiększenie częstości występowania przemieszczenia tętnicy pępkowej i niecałkowite kostnienie kości potylicznej po zastosowaniu takich dawek glikokortykosteroidów, które powodują nieprawidłowości. Ani salmeterolu ksynafonian, ani flutykazonu propionian nie wykazywały toksyczności genetycznej.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Laktoza jednowodna (która zawiera białka mleka)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

2 lata

Okres ważności po pierwszym otwarciu torebki foliowej: 2 miesiące.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Nie przechowywać w lodówce ani nie zamrażać.

Przechowywać otwarty inhalator w temperaturze poniżej 25°C.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Produkt leczniczy Fullhale Ciphaler dostarczany jest w rubinowo-białym plastikowym inhalatorze jednorazowego użytku zawierającym pasek z 60 blistrami.

Inhalator zapakowany jest w torebkę z laminowanej folii aluminiowej, całość jest zapakowana w tekturowe pudełko.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Inhalator uwalnia proszek, który jest wdychany do płuc. Wskaźnik dawki na inhalatorze wskazuje liczbę pozostałych dawek. Szczegółowe instrukcje dotyczące stosowania znajdują się w ulotce informacyjnej dla pacjenta.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

ELC Group s.r.o.
Karolinska 650/1
Karlin, Prague 8
186 00
Republika Czeska

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Fullhale Ciphaler, (50 mikrogramów + 250 mikrogramów)/dawkę:
Fullhale Ciphaler, (50 mikrogramów + 500 mikrogramów)/dawkę:

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUZENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu:

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO