

### 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

AirFluSal Forspiro, (50 mikrogramów + 250 mikrogramów)/dawkę inhalacyjną, proszek do inhalacji, podzielony

AirFluSal Forspiro, (50 mikrogramów + 500 mikrogramów)/dawkę inhalacyjną, proszek do inhalacji, podzielony

### 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

AirFluSal Forspiro, (50 mikrogramów + 250 mikrogramów)/dawkę inhalacyjną

Każda dawka odmierzona zawiera 50 mikrogramów salmeterolu (*Salmeterolum*) w postaci salmeterolu ksynafonianu oraz 250 mikrogramów flutykazonu propionianu (*Fluticasoni propionas*). Odpowiada to dostarczonej przez ustnik dawce 45 mikrogramów salmeterolu (w postaci salmeterolu ksynafonianu) i 233 mikrogramów flutykazonu propionianu.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu:

1 dawka odmierzona zawiera 12,20 mg laktozy jednowodnej.

AirFluSal Forspiro, (50 mikrogramów + 500 mikrogramów)/dawkę inhalacyjną

Każda dawka odmierzona zawiera 50 mikrogramów salmeterolu (*Salmeterolum*) w postaci salmeterolu ksynafonianu oraz 500 mikrogramów flutykazonu propionianu (*Fluticasoni propionas*). Odpowiada to dostarczonej przez ustnik dawce 45 mikrogramów salmeterolu (w postaci salmeterolu ksynafonianu) i 465 mikrogramów flutykazonu propionianu.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu:

1 dawka odmierzona zawiera 11,95 mg laktozy jednowodnej.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

### 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Proszek do inhalacji, podzielony

Biały, jednorodny proszek.

Gotowy do użycia proszek w dawkach rozmieszczonych równomiernie w blistrze podaje się z wykorzystaniem plastikowego fioletowego aparatu do inhalacji.

### 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

#### 4.1 Wskazania do stosowania

##### Astma oskrzelowa

Produkt leczniczy AirFluSal Forspiro wskazany jest do systematycznego leczenia astmy oskrzelowej, gdy zalecane jest leczenie skojarzone długo działającym beta-2-mimetykiem i wziewnym kortykosteroidem u:

- pacjentów, u których nie uzyskano wystarczającej kontroli objawów astmy stosując kortykosteroid wziewny i stosowany doraźnie wziewny krótko działający beta-2-mimetyk lub
- pacjentów, u których uzyskano kontrolę objawów astmy stosując zarówno kortykosteroid wziewny, jak i długo działający beta-2-mimetyk.

## **Przewlekła obturacyjna choroba płuc (POChP)**

Produkt leczniczy AirFluSal Forspiro wskazany jest do objawowego leczenia pacjentów z POChP z FEV<sub>1</sub> <60% wartości należnej (przed podaniem leku rozszerzającego oskrzela) i powtarzającymi się zaostrzeniami w wywiadzie, u których utrzymują się istotne objawy choroby mimo regularnego stosowania leków rozszerzających oskrzela.

### **4.2 Dawkowanie i sposób podawania**

#### Sposób podawania

Produkt leczniczy AirFluSal Forspiro przeznaczony jest tylko do podawania wziewnego.

Pacjenta należy poinformować, że w celu uzyskania optymalnej skuteczności produkt leczniczy AirFluSal Forspiro należy stosować codziennie, nawet gdy objawy nie występują.

Stan pacjenta należy kontrolować regularnie, aby stosowana dawka produktu leczniczego AirFluSal Forspiro była dawką optymalną. Można ją zmienić tylko na zalecenie lekarza.

#### **Należy stosować najmniejszą dawkę zapewniającą skuteczną kontrolę objawów astmy.**

Nie jest dostępny produkt leczniczy AirFluSal Forspiro o mocy 50 mikrogramów +100 mikrogramów.

Jeśli wskazane jest zmniejszenie dawki do wartości mniejszej niż można podać stosując AirFluSal Forspiro, konieczne jest zastosowanie innego złożonego produktu leczniczego z salmeterolem i flutykazonu propionianem, który zawiera mniejszą dawkę wziewnego kortykosteroidu.

Jeśli kontrolę objawów uzyskano po zastosowaniu dwa razy na dobę złożonego produktu leczniczego o najmniejszej mocy, należy podjąć próbę dalszego leczenia samym wziewnym kortykosteroidem.

Jako postępowanie alternatywne, u pacjentów wymagających leczenia długo działającym beta-2-mimetykiem można zastosować raz na dobę złożony produkt leczniczy zawierający salmeterol i flutykazonu propionian, jeśli w opinii lekarza pozwoli to na utrzymanie odpowiedniej kontroli objawów choroby. Jeśli produkt leczniczy stosowany jest raz na dobę, a u pacjenta występowały w wywiadzie dolegliwości nocne - dawkę produktu leczniczego należy podawać wieczorem, zaś w przypadku dolegliwości występujących głównie w ciągu dnia - dawkę należy podawać rano.

Pacjenci powinni otrzymywać produkt leczniczy AirFluSal Forspiro o takiej mocy, która zapewnia dawkę flutykazonu propionianu odpowiednią do ciężkości choroby. Jeśli u danego pacjenta konieczne jest stosowanie dawek spoza zaleconego schematu dawkowania, należy mu przepisać odpowiednie dawki beta-2-agonisty i (lub) kortykosteroidu.

#### Dawkowanie

#### **Astma oskrzelowa**

##### Dorośli

Jedna dawka inhalacyjna zawierająca 50 mikrogramów salmeterolu i 250 mikrogramów flutykazonu propionianu dwa razy na dobę

lub

jedna dawka inhalacyjna zawierająca 50 mikrogramów salmeterolu i 500 mikrogramów flutykazonu propionianu dwa razy na dobę.

U dorosłych z przewlekłą, umiarkowaną astmą (określanych jako pacjenci z objawami występującymi w ciągu dnia, stosujący lek w razie potrzeby, z umiarkowanym do dużego ograniczeniem przepływu w drogach oddechowych), u których szybka kontrola astmy ma duże znaczenie, można rozważyć krótkotrwałe stosowanie złożonego produktu leczniczego zawierającego salmeterol i flutykazonu propionian, jako początkowe leczenie podtrzymujące. W takich przypadkach zalecaną dawką początkową jest jedna inhalacja zawierająca 50 mikrogramów salmeterolu i 100 mikrogramów flutykazonu propionianu (podawanych osobno lub w złożonym produkcie leczniczym) dwa razy na

dobę. Należy pamiętać, że produkt leczniczy AirFluSal Forspiro o mocy 50 mikrogramów + 100 mikrogramów nie jest dostępny.

Po uzyskaniu kontroli objawów astmy leczenie należy zweryfikować i rozważyć, czy pacjent może stosować tylko wziewny kortykosteroid. Ważna jest systematyczna ocena stanu pacjenta po ograniczeniu leczenia do samego wziewnego kortykosteroidu.

W przypadku braku jednego lub dwóch kryteriów określających ciężkość choroby, nie wykazano wyraźnych korzyści w porównaniu ze stosowaniem samego wziewnego flutykazonu propionianu w początkowym leczeniu podtrzymującym. U większości pacjentów wziewne kortykosteroidy pozostają zazwyczaj lekami pierwszej linii. Produkt leczniczy AirFluSal Forspiro nie jest przeznaczony do stosowania w początkowym leczeniu łagodnej astmy.

Salmeterol z flutykazonu propionianem o mocy 50 mikrogramów + 100 mikrogramów nie jest odpowiedni do stosowania u dorosłych i dzieci z ciężką astmą. U pacjentów z ciężką astmą zalecane jest ustalenie odpowiedniej dawki wziewnego kortykosteroidu przed zastosowaniem złożonego produktu leczniczego.

### **POChP**

#### **Dorośli**

Jedna dawka inhalacyjna zawierająca 50 mikrogramów salmeterolu i 500 mikrogramów flutykazonu propionianu dwa razy na dobę.

#### **Szczególne grupy pacjentów**

U osób w podeszłym wieku lub pacjentów z zaburzeniami czynności nerek dostosowanie dawki nie jest konieczne. Nie są dostępne dane dotyczące stosowania produktu AirFluSal Forspiro u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby.

#### **Dzieci i młodzież**

Produktu leczniczego AirFluSal Forspiro nie należy stosować u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat.

Sposób stosowania, patrz punkt 6.6.

### **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**

Produktu leczniczego AirFluSal Forspiro nie należy stosować w leczeniu ostrych objawów astmy, w których konieczne jest zastosowanie szybko i krótko działającego leku rozszerzającego oskrzela. Pacjentom należy poradzić, aby zawsze mieli przy sobie swój lek stosowany w celu złagodzenia ostrych objawów astmy.

Nie należy rozpoczynać stosowania produktu leczniczego AirFluSal Forspiro u pacjentów w czasie zaostrzenia astmy lub gdy nastąpiło znaczące lub nagłe pogorszenie przebiegu choroby.

W trakcie stosowania produktu leczniczego AirFluSal Forspiro mogą wystąpić działania niepożądane związane z astmą oraz zaostrzenie przebiegu choroby. Pacjentom należy zalecić, aby w razie nieuzyskania kontroli objawów lub pogorszenia objawów astmy po rozpoczęciu stosowania produktu AirFluSal Forspiro, kontynuowali leczenie i zasięgnęli porady lekarskiej.

Zwiększenie zapotrzebowania na stosowanie doraźnego krótko działającego leku rozszerzającego oskrzela lub zmniejszenie odpowiedzi na zastosowanie takiego leku wskazuje na pogorszenie kontroli objawów astmy. Należy ocenić stan pacjenta.

Nagle i postępujące pogorszenie kontroli objawów astmy jest stanem potencjalnie zagrażającym życiu, dlatego pacjenta należy pilnie zbadać. Należy rozważyć zwiększenie dawki kortykosteroidów.

Po uzyskaniu kontroli objawów astmy należy rozważyć stopniowe zmniejszanie dawki produktu leczniczego AirFluSal Forspiro. Podczas zmniejszania dawki ważne jest regularnie kontrolowanie stanu pacjenta. Należy stosować najmniejszą skuteczną dawkę salmeterolu z flutykazonem (patrz punkt 4.2).

U pacjentów, u których następuje zaostrzenie objawów POChP, zwykle wskazane jest leczenie kortykosteroidami o działaniu ogólnoustrojowym, dlatego pacjentom należy zalecić zwrócenie się o pomoc medyczną, jeśli w czasie stosowania produktu leczniczego AirFluSal Forspiro nasilą się objawy choroby.

U pacjentów z astmą nie należy nagle przerywać stosowania produktu leczniczego AirFluSal Forspiro ze względu na ryzyko zaostrzenia choroby. Dawkę produktu leczniczego należy zmniejszać stopniowo pod kontrolą lekarza. U pacjentów z POChP przerwanie leczenia może także powodować nasilenie objawów choroby i powinno odbywać się pod nadzorem lekarza.

Tak jak inne stosowane wziewnie produkty lecznicze zawierające kortykosteroidy, AirFluSal Forspiro należy stosować ostrożnie u pacjentów z czynną lub przebytą gruźlicą płuc oraz grzybiczymi, wirusowymi lub innymi zakażeniami dróg oddechowych. Jeśli to wskazane, należy niezwłocznie wdrożyć odpowiednie leczenie.

AirFluSal Forspiro stosowany w dużych dawkach terapeutycznych może rzadko powodować zaburzenia rytmu serca, np. częstoskurcz nadkomorowy, skurcze dodatkowe i migotanie przedsionków oraz niewielkie i przemijające zmniejszenie stężenia potasu w surowicy. AirFluSal Forspiro należy stosować ostrożnie u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami sercowo-naczyniowymi lub z zaburzeniami rytmu serca i u pacjentów z cukrzycą, z nadczynnością tarczycy, niewyrównaną hipokaliemią lub u pacjentów ze skłonnością do występowania małych stężeń potasu w surowicy.

Istnieją doniesienia o bardzo rzadkich przypadkach zwiększenia stężenia glukozy we krwi (patrz punkt 4.8). Należy wziąć to pod uwagę przepisując produkt leczniczy pacjentom z cukrzycą w wywiadzie.

Tak jak w przypadku innych leków wziewnych, bezpośrednio po podaniu produktu leczniczego może wystąpić paradoksalny skurcz oskrzeli z nagłym nasileniem świszczącego oddechu i dusznością. Paradoksalny skurcz oskrzeli reaguje na szybko działający lek rozszerzający oskrzela i należy go leczyć natychmiast. Należy natychmiast przerwać stosowanie produktu leczniczego AirFluSal Forspiro, ocenić stan pacjenta i, w razie konieczności, wdrożyć inne leczenie.

Notowano działania niepożądane związane z leczeniem beta-2-mimetykiem, takie jak drżenie, kołatanie serca i ból głowy, ale były one przemijające i zmniejszały się w czasie regularnego stosowania.

W jednej dawce produktu leczniczego AirFluSal Forspiro (50 mikrogramów + 250 mikrogramów) znajduje się 12,2 miligrama laktozy, a w produkcie AirFluSal Forspiro (50 mikrogramów + 250 mikrogramów) znajduje się 11,95 miligrama laktozy. Taka ilość laktozy nie powoduje zwykle żadnych problemów u osób z nietolerancją laktozy.

Działania ogólnoustrojowe mogą wystąpić podczas stosowania wszystkich kortykosteroidów wziewnych, zwłaszcza jeśli stosowane są w dużych dawkach przez długi czas. Ich wystąpienie jest znacznie mniej prawdopodobne niż w przypadku doustnych kortykosteroidów. Do możliwych działań ogólnoustrojowych należą: zespół Cushinga, cechy cushingoidalne, zahamowanie czynności kory nadnerczy, zmniejszenie gęstości mineralnej kości, zaćma, jaskra i rzadziej szereg objawów psychicznych lub behawioralnych, w tym nadmierna aktywność psychoruchowa, zaburzenia snu, lęk, depresja lub agresja (zwłaszcza u dzieci). **Dlatego ważne, aby regularnie oceniać stan pacjenta i zmniejszyć dawkę wziewnego kortykosteroidu do najmniejszej dawki zapewniającej skuteczną kontrolę objawów astmy.**

Długotrwałe leczenie dużymi dawkami kortykosteroidów wziewnych może spowodować zahamowanie czynności kory nadnerczy i ostry przełom nadnerczowy. Bardzo rzadkie przypadki zahamowania czynności kory nadnerczy i ostrego przełomu nadnerczowego opisywano również po zastosowaniu flutykazonu propionianu w dawkach między 500 do poniżej 1000 mikrogramów. Do sytuacji, które mogłyby wywołać ostry przełom nadnerczowy, należą: uraz, zabieg chirurgiczny, zakażenie lub szybkie zmniejszenie dawki leku. Objawy nie są zazwyczaj charakterystyczne i mogą to być: jadłowstręt, ból brzucha, zmniejszenie masy ciała, zmęczenie, ból głowy, nudności, wymioty, niedociśnienie tętnicze, zaburzenia świadomości, hipoglikemia i napady drgawek. W okresie stresu lub przed planowaną operacją należy rozważyć dodatkowe doustne podanie kortykosteroidów.

Korzyści z leczenia flutykazonu propionianem obejmują zminimalizowanie zapotrzebowania na steroidy doustne, ale u pacjentów, u których steroidy doustne zamieniono na leczenie wziewne, należy liczyć się z ryzykiem zmniejszenia rezerwy nadnerczowej przez dłuższy czas. Dlatego pacjentów tych należy leczyć z zachowaniem szczególnej ostrożności i z regularną kontrolą czynności kory nadnerczy. Ryzyko to może także dotyczyć pacjentów, u których w przeszłości konieczne było ratunkowe stosowanie dużych dawek kortykosteroidów. Możliwość zaburzeń czynności kory nadnerczy należy zawsze brać pod uwagę w stanach nagłych oraz w planowych sytuacjach stresogennych i rozważyć podanie odpowiedniej dawki uzupełniającej kortykosteroidów. Przed planowanymi zabiegami może być konieczna konsultacja specjalistyczna w celu oceny stopnia niewydolności kory nadnerczy.

Rytonawir może znacznie zwiększać stężenie flutykazonu propionianu w osoczu. Dlatego należy unikać ich jednoczesnego stosowania, chyba że możliwa korzyść dla pacjenta przewyższa ryzyko ogólnoustrojowych działań niepożądanych kortykosteroidów. Zwiększone ryzyko działań ogólnoustrojowych istnieje również w przypadku stosowania flutykazonu propionianu z innymi silnymi inhibitorami CYP3A (patrz punkt 4.5).

Zwiększenie częstości zakażeń dolnych dróg oddechowych (zwłaszcza zapalenia płuc i oskrzeli) w porównaniu z grupą placebo zaobserwowano w badaniu TORCH u pacjentów z POChP otrzymujących salmeterol z flutykazonu propionianem w dawce 50 mikrogramów + 500 mikrogramów dwa razy na dobę, a także w badaniach SCO40043 i SCO1000250, które porównywały mniejsze od zatwierdzonych w leczeniu POChP dawki salmeterolu z flutykazonu propionianem (50 mikrogramów + 250 mikrogramów 2 razy na dobę) z monoterapią salmeterolem w dawce 50 mikrogramów 2 razy na dobę (patrz punkty 4.8 i 5.1). We wszystkich badaniach stwierdzono podobną częstość zapalenia płuc u pacjentów otrzymujących salmeterol z flutykazonu propionianem. W badaniu TORCH, niezależnie od sposobu leczenia, największe ryzyko rozwoju zapalenia płuc występowało u pacjentów w podeszłym wieku, pacjentów z małym wskaźnikiem masy ciała BMI (<25 kg/m<sup>2</sup> pc.) i u pacjentów z bardzo ciężką postacią choroby (FEV<sub>1</sub> <30% wartości należnej). Należy zwrócić szczególną uwagę na możliwość wystąpienia u pacjentów z POChP zapalenia płuc i innych zakażeń dolnych dróg oddechowych, gdyż kliniczne objawy tych zakażeń oraz zaostrzenia POChP często nakładają się. Jeśli u pacjenta z ciężką postacią POChP stwierdzi się zapalenie płuc, należy ponownie ocenić leczenie produktem leczniczym AirFluSal Forspiro.

Dane z dużego, wieloośrodkowego badania klinicznego dotyczącego stosowania salmeterolu w astmie (Salmeterol Multi-Center Asthma Research Trial, SMART) sugerują istnienie u Afroamerykanów zwiększonego ryzyka ciężkich zdarzeń związanych z układem oddechowym lub zgonu po zastosowaniu salmeterolu w porównaniu z placebo (patrz punkt 5.1). Nie wiadomo, czy przyczyną są czynniki farmakogenetyczne, czy inne czynniki. Dlatego pacjentom pochodzenia afrykańskiego lub afrokaraibskiego należy zalecić kontynuowanie leczenia i zasięgnięcie porady lekarza, gdyby na początku stosowania salmeterolu nie uzyskali kontroli objawów astmy lub odczuli pogorszenie jej przebiegu.

Jednoczesne stosowanie ketokonazolu o działaniu ogólnym znacząco zwiększa ekspozycję ogólnoustrojową na salmeterol. Może to prowadzić do zwiększenia częstości działań ogólnych (tj. wydłużenie odstępu QTc i kołatanie serca). Należy więc unikać jednoczesnego stosowania ketokonazolu lub innych silnych inhibitorów CYP3A4, chyba że korzyści z leczenia salmeterolem

przeważają nad potencjalnym zwiększeniem ryzyka ogólnoustrojowych działań niepożądanych (patrz punkt 4.5).

#### **4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji**

Leki beta-adrenolityczne mogą osłabiać lub antagonizować działanie salmeterolu. Należy unikać podawania zarówno niewybiórczych, jak i wybiórczych beta-adrenolityków, chyba że istnieją uzasadnione podstawy do ich zastosowania. Stosowanie beta-2-agonisty może wywołać potencjalnie ciężką hipokaliemię. Szczególną ostrożność zaleca się u pacjentów z ostrą, ciężką astmą, gdyż to działanie może być nasilone przez jednoczesne leczenie pochodnymi ksantyny, steroidami i lekami moczopędnymi.

Jednoczesne stosowanie innych beta-adrenolityków może powodować działanie addycyjne.

##### Flutykazonu propionian

W normalnych warunkach flutykazonu propionian podany wziewnie osiąga w osoczu małe stężenie na skutek nasilonego metabolizmu pierwszego przejścia oraz dużego klirensu osoczowego, w którym uczestniczy izoenzym 3A4 cytochromu P450 w jelicie i wątrobie. Dlatego znaczące klinicznie interakcje flutykazonu propionianu są mało prawdopodobne.

W badaniu interakcji flutykazonu propionianu podawanego donosowo zdrowym ochotnikom wykazano, że rytonawir (bardzo silny inhibitor izoenzymu 3A4 cytochromu P450) w dawce 100 mg dwa razy na dobę zwiększa kilkaset razy stężenie flutykazonu propionianu w osoczu, w wyniku czego następuje znaczące zmniejszenie stężenia kortyzolu w surowicy. Brak informacji o tej interakcji w odniesieniu do flutykazonu propionianu podawanego wziewnie, ale można spodziewać się znacznego zwiększenia jego stężenia w osoczu. Odnotowano przypadki zespołu Cushinga i zahamowania czynności kory nadnerczy. Należy unikać stosowania takiego skojarzenia leków, chyba że korzyść przewyższa ryzyko ogólnoustrojowych działań niepożądanych glikokortykosteroidów.

W małym badaniu z udziałem zdrowych ochotników nieco słabszy od rytonawiru inhibitor CYP3A, ketokonazol, zwiększył o 150% ekspozycję na flutykazonu propionian po podaniu wziewnym pojedynczej dawki. Spowodowało to większe zmniejszenie stężenia kortyzolu w osoczu niż podanie samego flutykazonu propionianu. Jednoczesne stosowanie z innymi silnymi inhibitorami CYP3A (takimi jak itraconazol) i umiarkowanymi inhibitorami CYP3A (takimi jak erytromycyna) może także spowodować zwiększenie ekspozycji ogólnoustrojowej na flutykazonu propionian z ryzykiem wystąpienia ogólnoustrojowych działań niepożądanych. Zalecana jest ostrożność i unikanie, jeśli to możliwe, długotrwałego stosowania z takimi lekami.

##### Salmeterol

###### **Silne inhibitory CYP3A4**

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

Nie obserwowano znaczącego klinicznie wpływu na ciśnienie tętnicze krwi, częstość akcji serca, glikemię i stężenie potasu we krwi. Jednoczesne stosowanie ketokonazolu nie wydłużało okresu półtrwania salmeterolu w fazie eliminacji ani nie zwiększało kumulacji salmeterolu po wielokrotnym dawkowaniu.

Należy unikać jednoczesnego stosowania ketokonazolu, chyba że korzyści przeważają nad potencjalnym zwiększonym ryzykiem ogólnoustrojowych działań niepożądanych salmeterolu. Prawdopodobne jest zbliżone ryzyko interakcji z innymi silnymi inhibitorami CYP3A4 (np. itraconazolem, telitromycyną, rytonawirem).

Umiarkowane inhibitory CYP3A4

Jednoczesne stosowanie erytromycyny (doustnie 500 mg trzy razy na dobę) i salmeterolu (wziewnie 50 mikrogramów dwa razy na dobę) u 15 zdrowych osób przez 6 dni spowodowało niewielkie, nieistotne statystycznie zwiększenie ekspozycji na salmeterol ( $C_{max}$  1,4-krotne i AUC 1,2-krotne). Jednoczesne stosowanie z erytromycyną nie wiązało się z żadnymi ciężkimi działaniami niepożądanymi.

#### **4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację**

##### Ciąża

Ograniczona liczba danych dotyczących stosowania u kobiet w ciąży (300-1000 przypadków) nie wskazuje, aby salmeterol i flutykazonu propionian wywoływały wady rozwojowe lub miały działanie szkodliwe na płód i (lub) noworodka. Badania na zwierzętach wykazały szkodliwy wpływ na rozrodczość po podaniu agonistów receptorów beta-2-adrenergicznych i glikokortykosteroidów (patrz punkt 5.3).

Stosowanie produktu leczniczego AirFluSal Forspiro u kobiet w ciąży należy rozważać tylko w przypadku, 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 karmionych piersią noworodków i niemowląt. Decyzję o tym, czy przerwać karmienie piersią, czy przerwać stosowanie produktu leczniczego AirFluSal Forspiro, należy podjąć na podstawie oceny korzyści z karmienia piersią dla dziecka i korzyści z leczenia dla matki.

##### Płodność

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

#### **4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn**

AirFluSal Forspiro nie wpływa lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

#### **4.8 Działania niepożądane**

Ponieważ produkt leczniczy AirFluSal Forspiro zawiera salmeterol i flutykazonu propionian, można oczekiwać, że działania niepożądane będą tego samego rodzaju i nasilenia, co typowe działania niepożądane każdego ze składników produktu leczniczego. Nie stwierdzono występowania dodatkowych działań niepożądanych wynikających z jednoczesnego stosowania obu substancji czynnych.

Przedstawione niżej działania niepożądane związane ze stosowaniem salmeterolu z flutykazonu propionianem wymieniono zgodnie z klasyfikacją układów i narządów oraz częstością. Częstości określono następująco: bardzo często ( $\geq 1/10$ ); często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ); niezbyt często ( $\geq 1/1000$  do  $< 1/100$ ); rzadko ( $\geq 1/10\ 000$  do  $< 1/1000$ ); bardzo rzadko ( $< 1/10\ 000$ ); częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Częstości ustalono na podstawie danych z badania klinicznego. Nie uwzględniono częstości działań po zastosowaniu placebo.

<b>Klasyfikacja układów i narządów</b>	<b>Działanie niepożądane</b>	<b>Częstość</b>
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Kandydoza jamy ustnej i gardła	Często
	Zapalenie płuc	Często <sup>1,3,5</sup>
	Zapalenie oskrzeli	Często <sup>1,3</sup>
	Kandydoza przełyku	Rzadko
Zaburzenia układu immunologicznego	Reakcje nadwrażliwości, w tym:	
	reakcje skórne	Niezbyt często
	obrzęk naczynioruchowy (głównie obrzęk twarzy, jamy ustnej i gardła)	Rzadko
	objawy oddechowe (duszność)	Niezbyt często
	objawy oddechowe (skurcz oskrzeli)	Rzadko
reakcje anafilaktyczne, w tym wstrząs anafilaktyczny	Rzadko	
Zaburzenia endokrynologiczne	Zespół Cushinga, cechy cushingoidalne, zahamowanie czynności kory nadnerczy, spowolnienie wzrastania u dzieci i młodzieży, zmniejszenie gęstości mineralnej kości	Rzadko <sup>4</sup>
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Hipokaliemia	Często <sup>3</sup>
	Hiperglikemia	Niezbyt często <sup>4</sup>
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	Bóle głowy	Bardzo często <sup>1</sup>
	Drżenia	Niezbyt często
Zaburzenia oka	Zaćma	Niezbyt często
	Jaskra	Rzadko <sup>4</sup>
Zaburzenia serca	Kołatanie serca	Niezbyt często
	Tachykardia	Niezbyt często
	Zaburzenia rytmu serca (w tym częstoskurcz nadkomorowy i skurcze dodatkowe)	Rzadko
	Migotanie przedsionków	Niezbyt często
	Dławica piersiowa	Niezbyt często
Zaburzenia układu	Zapalenie części nosowej gardła	Bardzo często <sup>2,3</sup>



oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Podrażnienie gardła	Często
	Chrypka, bezgłos	Często
	Zapalenie zatok	Często <sup>1,3</sup>
	Paradoksalny skurcz oskrzeli	Rzadko <sup>4</sup>
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Kontuzje	Często <sup>1,3</sup>
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Kurcze mięśni	Często
	Złamania pourazowe	Często <sup>1,3</sup>
	Bóle stawów	Często
	Bóle mięśni	Często

<sup>1</sup> Notowane często w grupie otrzymującej placebo.

<sup>2</sup> Notowane bardzo często w grupie otrzymującej placebo.

<sup>3</sup> Zgłaszane w ciągu 3 lat w badaniu POChP.

<sup>4</sup> Patrz punkt 4.4.

<sup>5</sup> Patrz punkt 5.1.

#### Opis wybranych działań niepożądanych

Notowano działania niepożądane związane z leczeniem beta-2-mimetykiem, takie jak drżenie, kołatanie serca i ból głowy, ale były one przemijające i zmniejszały się w czasie regularnego stosowania.

Tak jak w przypadku innych leków podawanych wziewnie, bezpośrednio po zastosowaniu może wystąpić paradoksalny skurcz oskrzeli z nagłym nasileniem świstów i dusznością. Paradoksalny skurcz oskrzeli reaguje na szybko działający lek rozszerzający oskrzela i należy go leczyć natychmiast. Należy natychmiast przerwać stosowanie produktu leczniczego AirFluSal Forspiro, ocenić stan pacjenta i, w razie konieczności, wdrożyć inne leczenie.

Ze względu na obecność flutykazonu propionianu, u niektórych pacjentów może wystąpić chrypka i kandydoza jamy ustnej i gardła oraz rzadko kandydoza przełyku. Zarówno chrypkę, jak i częstość występowania kandydozy jamy ustnej i gardła można zmniejszyć przez płukanie po zastosowaniu produktu leczniczego jamy ustnej wodą i (lub) mycie zębów. Objawową kandydozę jamy ustnej i gardła można leczyć miejscowymi lekami przeciwgrzybiczymi, kontynuując stosowanie salmeterolu z flutykazonem.

#### 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/fax: + 48 22 49 21 309/e-mail: ndl@urpl.gov.pl

Działania niepożądane można również zgłaszać podmiotowi odpowiedzialnemu.

#### **4.9 Przedawkowanie**

Brak danych z badań klinicznych dotyczących przedawkowania produktu leczniczego AirFluSal Forspiro, ale niżej przedstawiono dane dotyczące przedawkowania obu substancji czynnych produktu leczniczego.

Przedmiotowymi i podmiotowymi objawami przedawkowania salmeterolu są zawroty głowy, zwiększenie ciśnienia skurczowego krwi, drżenie, ból głowy i tachykardia. Jeśli stosowanie produktu leczniczego AirFluSal Forspiro trzeba przerwać z powodu objawów przedawkowania beta-2-mimetyku zawartego w produkcie leczniczym, należy rozważyć zabezpieczenie odpowiednią dawką steroidu. Ze względu na możliwość wystąpienia hipokaliemii należy kontrolować stężenie potasu w surowicy i rozważyć podanie potasu.

**Ostre przedawkowanie:** wziewne zastosowanie znacznie większych niż zalecane dawek flutykazonu propionianu może spowodować przemijające zahamowanie czynności kory nadnerczy. Stan ten nie wymaga pilnego leczenia, gdyż czynność kory nadnerczy powraca do normy w ciągu kilku dni, co można zweryfikować przez oznaczenie stężenia kortyzolu w osoczu.

**Przewlekłe przedawkowanie wziewnego flutykazonu propionianu:** należy monitorować rezerwę nadnerczową i może być konieczne leczenie kortykosteroidami do stosowania ogólnego. Po ustabilizowaniu się stanu pacjenta należy kontynuować leczenie kortykosteroidem wziewnym w zalecanej dawce (patrz ryzyko zahamowania czynności kory nadnerczy w punkcie 4.4). W przypadku zarówno ostrego, jak i długotrwałego przedawkowania flutykazonu propionianu należy kontynuować leczenie produktem leczniczym AirFluSal Forspiro w dawce zapewniającej kontrolę objawów.

## 5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

### 5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki stosowane w chorobach obturacyjnych dróg oddechowych; leki adrenergiczne w połączeniu z kortykosteroidami lub inne, z wyjątkiem leków przeciwocholinergicznym  
Kod ATC: R03AK06

#### Mechanizm działania

AirFluSal Forspiro zawiera salmeterol i flutykazonu propionian, substancje o różnym sposobie działania. Odpowiednie mechanizmy działania obu substancji omówiono niżej.

#### **Salmeterol**

Salmeterol jest wybiórczym, długo działającym (12 godzin) agonistą receptorów beta-2-adrenergicznych, o długim łańcuchu bocznym, który wiąże się z miejscem pozareceptorowym.

Salmeterol powoduje rozszerzenie oskrzeli, które trwa dłużej (przynajmniej 12 godzin) niż po zastosowaniu zalecanych dawek zwykle stosowanych krótko działających beta-2-agonistów.

#### **Flutykazonu propionian**

Flutykazonu propionian podawany wziewnie w zalecanych dawkach ma działanie przeciwzapalne w obrębie płuc, którego wynikiem jest zmniejszenie nasilenia objawów i częstości zaostrzeń astmy oskrzelowej z mniejszą ilością działań niepożądanych niż kortykosteroidy podawane ogólnie.

#### Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

#### **Badania kliniczne w astmie oskrzelowej**

W trwającym 12 miesięcy badaniu GOAL (Gaining Optimal Asthma Control) z udziałem 3416 pacjentów (dorosłych i młodzieży) z przewlekłą astmą oskrzelową porównywano bezpieczeństwo stosowania i skuteczność salmeterolu z flutykazonu propionianem oraz monoterapii wziewnym kortykosteroidem (flutykazonu propionianem) w celu ustalenia, czy cele leczenia astmy są osiągalne. Dawki leków zwiększono co 12 tygodni aż do osiągnięcia *pełnej kontroli*\*\* objawów lub osiągnięcia największej dopuszczalnej dawki badanego leku. Badanie GOAL wykazało, że kontrolę objawów astmy uzyskano u większej liczby pacjentów leczonych salmeterolem z flutykazonu

propionianem niż u pacjentów otrzymujących sam wziewny kortykosteroid i kontrolę tę uzyskano stosując mniejszą dawkę kortykosteroidu.

\*\* *Dobrą kontrolę* astmy uzyskano szybciej stosując salmeterol z flutykazonu propionianem niż sam wziewny kortykosteroid. U 50% pacjentów czas leczenia do osiągnięcia pierwszego tygodnia *dobrze kontrolowanej* astmy wynosił 16 dni w grupie stosującej salmeterol z flutykazonu propionianem w porównaniu z 37 dniami w grupie stosującej wziewny kortykosteroid. W podgrupie pacjentów z astmą, którzy nie stosowali wcześniej steroidów, czas ten wynosił, odpowiednio, 16 i 23 dni.

Łączne wyniki badania przedstawiono w tabeli:

<b>Odsetek pacjentów, którzy uzyskali dobrą kontrolę* (Well-Controlled, WC) i pełną kontrolę** (Totally Controlled, TC) astmy w ciągu 12 miesięcy</b>				
<b>Rodzaj leczenia przed badaniem</b>	<b>Salmeterol+flutykazonu propionian</b>		<b>Flutykazonu propionian</b>	
	<b>WC</b>	<b>TC</b>	<b>WC</b>	<b>TC</b>
<b>Bez wziewnego kortykosteroidu</b> (tylko krótko działający beta-2-mimetyk)	78%	50%	70%	40%
<b>Miała dawkę wziewnego kortykosteroidu</b> ( $\leq 500$ $\mu\text{g}$ beklometazonu lub równoważna dawka innego wziewnego kortykosteroidu na dobę)	75%	44%	60%	28%
<b>Średnia dawka wziewnego kortykosteroidu</b> ( $>500$ - $1000$ $\mu\text{g}$ beklometazonu lub równoważna dawka innego wziewnego kortykosteroidu na dobę)	62%	29%	47%	16%
<b>Zebrane wyniki ze wszystkich 3 rodzajów leczenia</b>	71%	41%	59%	28%

\* Dobra kontrola astmy (well controlled asthma, WC): 2 lub mniej dni w tygodniu z objawami o wyniku większym niż 1 wg punktacji objawów (wynik 1 określa się tu jako „objawy występujące przez jeden krótki okres w ciągu dnia”), stosowanie SABA w ciągu 2 dni lub mniej i nie częściej niż 4 razy w tygodniu, co najmniej 80% wartości należytnej porannego szczytowego przepływu wydechowego, bez nocnych przebudzeń, bez zaostrzeń i bez działań niepożądanych zmuszających do zmiany leczenia.

\*\* Pełna kontrola astmy (total control of asthma, TC): bez objawów, bez stosowania krótko działającego beta-2-mimetyku, co najmniej 80% wartości należytnej porannego szczytowego przepływu wydechowego, bez nocnych przebudzeń, bez zaostrzeń i bez działań niepożądanych zmuszających do zmiany leczenia.

Wyniki tego badania sugerują, że salmeterol z flutykazonu propionianem w dawce 50 mikrogramów + 100 mikrogramów dwa razy na dobę może być rozważany jako początkowe leczenie podtrzymujące u pacjentów z umiarkowaną przewlekłą astmą, u których szybka kontrola astmy uznana jest za niezbędną (patrz punkt 4.2).

W randomizowanym badaniu z podwójnie ślełą próbą w grupach równoległych, z udziałem 318 pacjentów z przewlekłą astmą oskrzelową w wieku co najmniej 18 lat, oceniano bezpieczeństwo stosowania i tolerancję dwóch inhalacji salmeterolu z flutykazonu propionianem wykonywanych dwa razy na dobę (podwójna dawka) przez dwa tygodnie. Badanie wykazało, że podwojenie inhalacji produktu leczniczego o każdej z mocy przez okres do 14 dni powoduje niewielkie zwiększenie działań niepożądanych związanych ze stosowaniem beta-mimetyku (drżenie: 1 pacjent [1%] vs. 0; kołatanie serca: 6 pacjentów [3%] vs. 1 [ $<1\%$ ]; kurcze mięśni: 6 pacjentów [3%] vs. 1 [ $<1\%$ ]) i podobna częstość działań niepożądanych związanych ze stosowaniem wziewnego kortykosteroidu (tj. kandydoza jamy ustnej: 6 pacjentów [6%] vs. 16 [8%], chrypka: 2 pacjentów [2%] vs. 4 [2%]) w porównaniu z jedną inhalacją wykonywaną dwa razy na dobę. Jeśli lekarz rozważa podwojenie dawki produktu leczniczego AirFluSal Forspiro u dorosłych pacjentów wymagających dodatkowego,

krótkotrwałego (do 14 dni) leczenia wziewnym kortykosteroidem, powinien wziąć pod uwagę niewielkie nasilenie działań niepożądanych wywołanych przez beta-mimetyk.

W badaniu SAM101667 u 158 dzieci w wieku od 6 do 16 lat z objawami astmy, zastosowanie złożonego produktu leczniczego zawierającego salmeterol z flutykazonu propionianem jest równie skuteczne w odniesieniu do kontroli objawów i czynności płuc, jak podwojenie dawki propionianu flutykazonu. Badanie to nie miało na celu zbadania ich wpływu na częstość zaostrzeń.

### Badania kliniczne w POChP

Trwające 3 lata badanie TORCH miało na celu ocenę wpływu salmeterolu z flutykazonu propionianem o mocy 50 mikrogramów + 500 mikrogramów podawanego dwa razy na dobę, salmeterolu w dawce 50 mikrogramów dwa razy na dobę, flutykazonu propionianu w dawce 500 mikrogramów dwa razy na dobę lub placebo na umieralność z dowolnej przyczyny pacjentów z POChP. Do badania z podwójnie ślełą próbą włączono losowo pacjentów z POChP, u których wyjściowa wartość FEV<sub>1</sub> przed podaniem leku wynosiła poniżej 60% wartości należnej. Podczas badania pacjentom wolno było stosować rutynową terapię POChP, z wyjątkiem innych wziewnych kortykosteroidów, długo działających leków rozszerzających oskrzela oraz przewlekle podawanych kortykosteroidów działających ogólnie. Po 3 latach oceniano okres przeżycia wszystkich pacjentów z POChP bez względu na to, czy brali oni udział w badaniu aż do jego zakończenia. Głównym punktem końcowym było zmniejszenie umieralność ze wszystkich przyczyn w ciągu 3 lat stosowania salmeterolu z flutykazonu propionianem w porównaniu z placebo.

	<b>Placebo</b>  N=1524	<b>Salmeterol 50</b>  N=1521	<b>Flutykazonu propionian 500</b>  N=1534	<b>Salmeterol+ flutykazonu propionian 50/500</b> N= 533
Umieralność ze wszystkich przyczyn w ciągu 3 lat				
Ilość zgonów (%)	231 (15,2%)	205 (13,5%)	246 (16,0%)	193 (12,6%)
Wskaźnik ryzyka vs. placebo (przedział ufności) Wartość p	ND	0,879  (0,73, 1,06) 0,180	1,060  (0,89, 1,27) 0,525	0,825  (0,68, 1,00 ) 0,052 <sup>1</sup>
Wskaźnik ryzyka dla salmeterolu z flutykazonu propionianem 50/500 vs. oba leki (przedział ufności) Wartość p	ND	0,932  (0,77, 1,13) 0,481	0,774  (0,64, 0,93) 0,007	ND
<sup>1</sup> nieistotna statystycznie wartość p skorygowana przez 2 przejściowe analizy porównujące pierwotną skuteczność w oparciu o analizę log-rangową po rozdzieleniu na grupy według palenia tytoniu.				

U pacjentów leczonych salmeterolem z flutykazonu propionianem odnotowano podczas 3-letniej obserwacji zwiększenie przeżywalności w porównaniu z placebo, jednak nie osiągnęła ona istotnej statystycznie wartości p ≤0,05.

Odsetek pacjentów, którzy zmarli w ciągu 3 lat z przyczyn związanych z POChP, wynosił 6,0% 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.

Średnia liczba umiarkowanych do ciężkich zaostrzeń występujących w ciągu roku zmniejszyła się znacząco po zastosowaniu salmeterolu z flutykazonu propionianem w porównaniu z salmeterolem, flutykazonu propionianem i placebo (średnia w grupie otrzymującej salmeterol z flutykazonu propionianem 0,85 w porównaniu z 0,97 w grupie otrzymującej salmeterol, 0,93 w grupie otrzymującej flutykazonu propionian i 1,13 w grupie placebo). Przekłada się to na zmniejszenie częstości umiarkowanych do ciężkich zaostrzeń o 25% (95% CI: 19%-31%;  $p < 0,001$ ) w porównaniu z placebo, o 12% w porównaniu z salmeterolem (95% CI: 5%-19%,  $p = 0,002$ ) i o 9% w porównaniu z flutykazonu propionianem (95% CI: 1%-16%,  $p = 0,024$ ). W porównaniu z placebo, salmeterol i flutykazonu propionian istotnie zmniejszyły częstość zaostrzeń odpowiednio o 15% (95% CI: 7%-22%;  $p < 0,001$ ) i 18% (95% CI: 11%-24%;  $p < 0,001$ ).

Jakość życia uwarunkowana stanem zdrowia, oceniana za pomocą kwestionariusza szpitala św. Jerzego (ang. St George's Respiratory Questionnaire, SGRQ), poprawiła się u każdego pacjenta stosującego aktywne leczenie w porównaniu z placebo. Średnia poprawa jakości życia w ciągu 3 lat leczenia salmeterolem z flutykazonem wynosiła w porównaniu z placebo -3,1 jednostki (95% CI: -4,1 do -2,1;  $p < 0,001$ ), w porównaniu z salmeterolem -2,2 jednostki ( $p < 0,001$ ), a w porównaniu z flutykazonu propionianem -1,2 jednostki ( $p = 0,017$ ). Zmniejszenie wartości o 4 jednostki uważane jest za istotne klinicznie.

Oszacowane prawdopodobieństwo wystąpienia w ciągu 3 lat zapalenia płuc, zgłaszanego jako działanie niepożądane, wynosiło dla placebo 12,3%, dla salmeterolu 13,3%, dla flutykazonu propionianu 18,3% oraz dla salmeterolu z flutykazonu propionianem 19,6% (ryzyko względne dla salmeterolu z flutykazonu propionianem wobec placebo wynosiło 1,64, 95% CI: 1,33 do 2,01,  $p < 0,001$ ). Nie stwierdzono zwiększenia liczby zgonów związanych z zapaleniem płuc. Liczba zgonów w trakcie terapii zakwalifikowanych jako spowodowane przez zapalenie płuc, wynosiła: 7 dla placebo, 9 dla salmeterolu, 13 dla flutykazonu propionianu i 8 dla salmeterolu z flutykazonu propionianem. 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; ryzyko względne dla salmeterolu z flutykazonu propionianem wobec placebo wynosiło 1,22, 95% CI: 0,87 do 1,72,  $p = 0,248$ ).

Kontrolowane placebo badania kliniczne trwające 6 i 12 miesięcy wykazały, że regularne stosowanie salmeterolu z flutykazonu propionianem o mocy 50 mikrogramów + 500 mikrogramów poprawiało czynność płuc, zmniejszało uczucie duszności i zapotrzebowanie na leki stosowane do przerywania napadów duszności.

W przeprowadzonych w grupach równoległych, randomizowanych badaniach replikacyjnych z podwójnie ślepą próbą (SCO40043 i SCO100250) porównywano wpływ salmeterolu z flutykazonu propionianem w dawce 50 mikrogramów + 250 mikrogramów dwa razy na dobę (dawka niezatwierdzona w Unii Europejskiej do leczenia POChP) oraz samego salmeterolu w dawce 50 mikrogramów dwa razy na dobę na liczbę w roku umiarkowanych lub ciężkich zaostrzeń POChP u pacjentów z  $FEV_1$  mniejszą niż 50% wartości należnej i z zaostrzeniami choroby w wywiadzie. Umiarkowane lub ciężkie zaostrzenia zdefiniowano jako pogorszenie objawów, wymagające leczenia doustnymi kortykosteroidami i (lub) antybiotykami lub hospitalizacji pacjenta.

W badaniach zastosowano 4-tygodniowy okres wdrożeniowy, w czasie którego wszyscy uczestnicy otrzymywali jawnie salmeterol z flutykazonu propionianem w dawce 50 mikrogramów + 250 mikrogramów w celu wystandaryzowania farmakoterapii POChP i ustabilizowania choroby przed randomizacją do zaślepionej fazy badania, trwającej 52 tygodnie. Pacjentów przydzielono losowo (w stosunku 1:1) do grupy otrzymującej salmeterol z flutykazonu propionianem w dawce 50 mikrogramów + 250 mikrogramów (łączna populacja ITT  $n = 776$ ) lub sam salmeterol (łączna populacja ITT  $n = 778$ ). Przed rozpoczęciem okresu wdrożeniowego pacjenci odstawili leki stosowane wcześniej w leczeniu POChP, z wyjątkiem krótko działających leków rozszerzających oskrzela. W okresie leczenia niedozwolone było jednoczesne stosowanie wziewnych długo działających leków rozszerzających oskrzela (beta-2-mimetyków i leków przeciwocholinergicznym), produktów złożonych zawierających ipratropium z salbutamolem, doustnych beta-2-mimetyków i produktów leczniczych

zawierających teofilinę. Pacjenci mogli stosować doustne kortykosteroidy i antybiotyki w leczeniu zaostrzeń POChP według specjalnych wytycznych. W czasie trwania badań pacjenci stosowali salbutamol zgodnie z bieżącą potrzebą.

Wyniki obu badań wykazały, że leczenie salmeterolem z flutykazonu propionianem w dawce 50 mikrogramów + 250 mikrogramów znacząco zmniejszało w porównaniu z samym salmeterolem liczbę w roku umiarkowanych lub ciężkich zaostrzeń POChP (SCO40043: odpowiednio 1,06 i 1,53 na pacjenta na rok, odsetek pacjentów 0,70, 95% CI: 0,58 do 0,83,  $p < 0,001$ ; SCO100250: odpowiednio 1,10 i 1,59 na pacjenta na rok, odsetek pacjentów 0,70, 95% CI: 0,58 do 0,83,  $p < 0,001$ ). Drugorzędne wskaźniki skuteczności (czas do pierwszego umiarkowanego lub ciężkiego zaostrzenia objawów, liczba zaostrzeń w roku wymagających zastosowania doustnych kortykosteroidów oraz poranna wartość FEV<sub>1</sub> przed zastosowaniem leku) wskazują na znaczącą przewagę salmeterolu z flutykazonu propionianem w dawce 50 mikrogramów + 250 mikrogramów nad salmeterolem. Profile działań niepożądanych w obu grupach były podobne, a wyjątek stanowiły częstsze przypadki zapalenia płuc i znanych miejscowych działań (kandydoza i dysfonia) w grupie otrzymującej salmeterol z flutykazonu propionianem w dawce 50 mikrogramów + 250 mikrogramów dwa razy na dobę niż w grupie leczonej salmeterolem. Zdarzenia związane z zapaleniem płuc notowano u 55 (7%) pacjentów z grupy otrzymującej salmeterol z flutykazonu propionianem i u 25 (3%) pacjentów otrzymujących salmeterol. Wydaje się, że wzrost częstości zgłaszanych zapaleń płuc u pacjentów otrzymujących salmeterol z flutykazonu propionianem w dawce 50 mikrogramów + 250 mikrogramów dwa razy na dobę odpowiada częstości opisywanej w badaniu TORCH po zastosowaniu salmeterolu z flutykazonu propionianem w dawce 50 mikrogramów + 500 mikrogramów dwa razy na dobę.

### Badanie SMART (The Salmeterol Multi-center Asthma Research Trial)

SMART było wieloośrodkowym, randomizowanym, kontrolowanym placebo, 28-tygodniowym badaniem z podwójnie ślełą próbą w grupach równoległych, przeprowadzonym w Stanach Zjednoczonych. W badaniu tym 13176 pacjentów przydzielono losowo do grupy otrzymującej salmeterol (50 mikrogramów dwa razy na dobę), a 13179 pacjentów do grupy otrzymującej placebo, jako dodatki do swoich zwykle stosowanych leków przeciw astmie. Do badania zakwalifikowano pacjentów z astmą oskrzelową, którzy byli w wieku co najmniej 12 lat i stosowali lek przeciw astmie (ale nie długo działającego beta-2-agonistę – LABA). Wyjściowe stosowanie wziewnego kortykosteroidu (ICS) na początku badania było odnotowywane, choć niekonieczne w tym badaniu. Głównym punktem końcowym w badaniu SMART była złożona ilość zgonów z przyczyn oddechowych i związanych z drogami oddechowymi, zagrażających życiu doświadczeń.

Kluczowe wnioski z badania SMART: główny punkt końcowy

Grupy pacjentów	Liczba zdarzeń w ramach głównego punktu końcowego /liczba pacjentów		Względne ryzyko (95% przedział ufności)
	salmeterol	placebo	
Wszyscy pacjenci	50/13176	36/13179	1,40 (0,91, 2,14)
Pacjenci stosujący wziewne steroidy	23/6127	19/6138	1,21 (0,66, 2,23)
Pacjenci niestosujący wziewnych steroidów	27/7049	17/7041	1,60 (0,87, 2,93)
<b>Afroamerykanie</b>	<b>20/2366</b>	<b>5/2319</b>	<b>4,10 (1,54, 10,90)</b>

(Wartości ryzyka wyróżnione wytłuszczeniem są statystycznie istotne przy 95% przedziale ufności.)

Kluczowe wnioski z badania SMART odnośnie wyjściowego stosowania wziewnego steroidu: drugorzędowe punkty końcowe

	Liczba zdarzeń w ramach drugorzędowego punktu końcowego	Względne ryzyko (95% przedział ufności)

	/liczba pacjentów		ufności)
	salmeterol	placebo	
<b>Zgony z przyczyn oddechowych</b>			
Pacjenci stosujący wziewne steroidy	10/6127	5/6138	2,01 (0,69, 5,86)
Pacjenci niestosujący wziewnych steroidów	14/7049	6/7041	2,28 (0,88, 5,94)
<b>Łącznie zgony związane z astmą lub zagrażające życiu zdarzenie</b>			
Pacjenci stosujący wziewne steroidy	16/6127	13/6138	1,24 (0,60, 2,58)
<b>Pacjenci niestosujący wziewnych steroidów</b>	<b>21/7049</b>	<b>9/7041</b>	<b>2,39 (1,10, 5,22)</b>
<b>Zgony związane z astmą</b>			
Pacjenci stosujący wziewne steroidy	4/6127	3/6138	1,35 (0,30, 6,04)
Pacjenci niestosujący wziewnych steroidów	9/7049	0/7041	*

(\* obliczenie było niemożliwe ze względu na brak zdarzeń w grupie placebo. Wartości ryzyka wyróżnione wytłuszczeniem są statystycznie istotne przy 95% przedziale ufności. Drugorzędowe punkty końcowe w powyższej tabeli osiągnęły istotność statystyczną w całej populacji). Drugorzędowe punkty końcowe, na które składają się łącznie zgony ze wszystkich przyczyn lub zagrażające życiu doświadczenie, zgony ze wszystkich przyczyn lub konieczność hospitalizacji ze wszystkich przyczyn, nie osiągnęły istotności statystycznej w całej populacji).

## 5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Właściwości farmakokinetyczne produktu złożonego można rozpatrywać, biorąc pod uwagę każdą z substancji osobno.

### Salmeterol

Salmeterol działa miejscowo w płucach, dlatego stężenia w osoczu nie są wskaźnikiem jego działania leczniczego. Ponadto dostępne są jedynie ograniczone dane dotyczące farmakokinetyki salmeterolu ze względu na trudności techniczne w oznaczeniu bardzo małych stężeń w osoczu uzyskiwanych po podaniu wziewnym w dawkach terapeutycznych (około 200 pikogramów/ml lub mniejszych).

### Flutykazonu propionian

#### Wchłanianie

Całkowita biodostępność flutykazonu propionianu u zdrowych osób po podaniu wziewnym pojedynczej dawki stanowi około 5 do 11% dawki nominalnej, zależnie od rodzaju użytego inhalatora. U pacjentów z astmą oskrzelową lub POChP obserwowano mniejszą ekspozycję ogólnoustrojową na stosowany wziewnie flutykazonu propionian.

Wchłanianie ogólnoustrojowe odbywa się głównie z płuc i jest początkowo szybkie, a następnie powolne. Pozostała część wziewnej dawki leku może być połknięta, ale ma minimalny udział w ekspozycji ogólnej ze względu na słabą rozpuszczalność leku w wodzie i metabolizm pierwszego przejścia. Dostępność leku po podaniu doustnym wynosi mniej niż 1%. Ekspozycja ogólnoustrojowa zwiększa się liniowo wraz ze zwiększeniem dawki inhalacyjnej.

#### Dystrybucja

Rozmieszczenie flutykazonu propionianu w organizmie określane jest przez duży klirens osoczowy (1150 ml/min), znaczną objętość dystrybucji w stanie stacjonarnym (około 300 l) i końcowy okres półtrwania wynoszący około 8 godzin.

Wiązanie z białkami osocza wynosi 91%.

#### Metabolizm

Flutykazonu propionian jest szybko usuwany z krążenia ogólnego i głównie metabolizowany do nieaktywnej pochodnej kwasu karboksylowego z udziałem izoenzymu CYP3A4 cytochromu P450. W kale wykrywa się również inne, niezidentyfikowane metabolity.

#### Wydalenie

Klirens nerkowy flutykazonu propionianu jest bez znaczenia. Mniej niż 5% dawki wydalone jest w moczu, głównie w postaci metabolitów. Zasadnicza część dawki jest wydalana z kałem w postaci metabolitów i niezmienionego leku.

### 5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Jedynie dane o znaczeniu dla zastosowania klinicznego u ludzi pochodzą z badań na zwierzętach z zastosowaniem salmeterolu i flutykazonu propionianu podawanych oddzielnie i opisują skutki nasilonego działania farmakologicznego obu leków.

W badaniach reprodukcji u zwierząt wykazano, że glikokortykosteroidy wywołują wady rozwojowe (rozszerzenie podniebienia, zniekształcenia szkieletu). Jednak nie wydaje się, aby wyniki tych badań na zwierzętach odnosiły się do ludzi otrzymujących produkt leczniczy w zalecanych dawkach. Badania na zwierzętach wykazały, że tylko duże dawki salmeterolu ksynafofanu mają toksyczny wpływ na zarodek i płód. Skojarzone stosowanie salmeterolu ksynafofanu i flutykazonu propionianu spowodowało u szczurów przemieszczenie tętnicy pępkowej i niecałkowite kostnienie kości potylicznej po zastosowaniu takich dawek glikokortykosteroidów, które wywołują nieprawidłowości.

## 6. DANE FARMACEUTYCZNE

### 6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Laktoza jednowodna

### 6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

### 6.3 Okres ważności

2 lata

### 6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C.

### 6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Plastikowe elementy inhalatora:

kopolimer akrylonitrylo-butadieno-styrenowy, kopolimer akrylonitrylo-butadieno-styrenowo-metylometa-krylowy, polioksymetylen, poli(tereftalan butylenu).

W plastikowym inhalatorze znajduje się blister (pasek) z folii OPA/Aluminium/PVC/Aluminium z 60 odmierzonymi dawkami proszku do inhalacji.

Wielkość opakowań:

1, 2, 3 lub 10 aparatów do inhalacji zawierających po 60 dawek.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

### 6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania produktu leczniczego

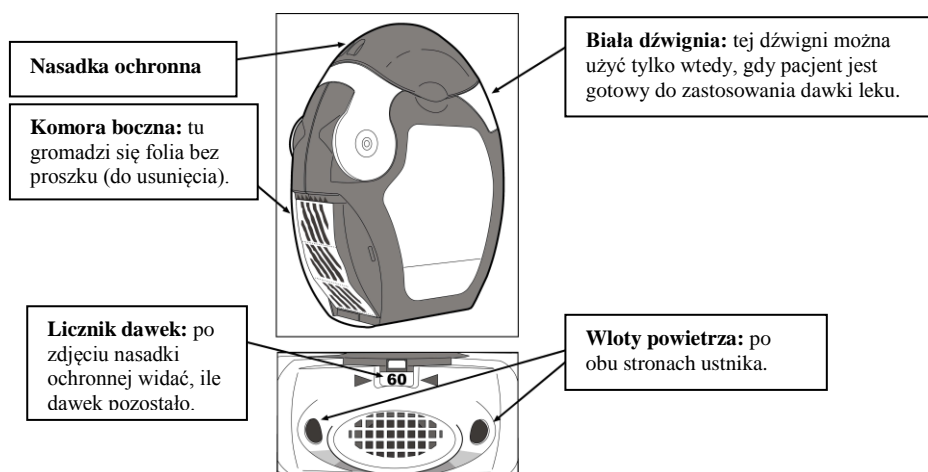


## Instrukcja stosowania

Pacjentowi należy pokazać, jak używać inhalator AirFluSal Forspiro i sprawdzać regularnie poprawność jego stosowania.

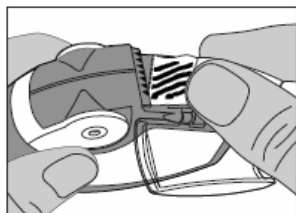
Inhalator zawiera 60 dawek proszku do inhalacji w zwiniętym blistrze (pasku) z folii. Zaopatrzony jest w licznik dawek, który wskazuje ile dawek pozostało (od 60 do 0). Liczby wskazujące ostatnich 10 dawek zaznaczone są na czerwonym tle.

Inhalator nie jest przeznaczony do ponownego wypełnienia – po opróżnieniu należy go zastąpić nowym urządzeniem.



### Przed użyciem inhalatora

- Otworzyć przezroczystą pokrywę komory bocznej.
- Całą długość paska należy ostrożnie oderwać, wykorzystując ząbkowaną krawędź (jak pokazano na rycinie). Paska nie należy **ciągnąć ani szarpać**.



- Zamknąć pokrywę komory i wyrzucić zużyty pasek folii.

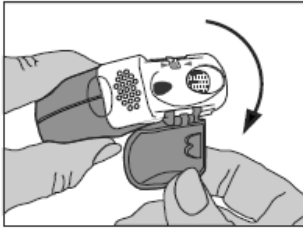
### Uwaga:

W miarę używania inhalatora, komora boczna stopniowo wypełnia się zużytym paskiem folii. Paski folii z **czarnymi kreskami nie zawierają leku**. Na końcu w komorze pojawią się numerowane odcinki paska. **Nie należy dopuszczać, aby w komorze bocznej znajdowało się więcej niż 3 paski**, gdyż może to spowodować zatkanie inhalatora. Oderwać delikatnie pasek folii (jak pokazano wyżej) i w bezpieczny sposób go usunąć.

### Stosowanie inhalatora

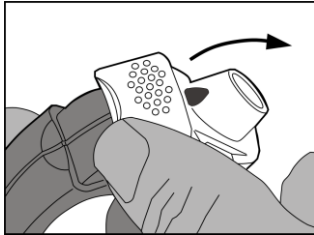
Inhalator należy trzymać w dłoniach w sposób pokazany na rysunkach.

#### 1. Otwarcie



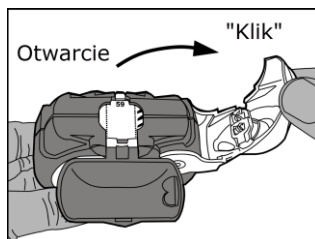
- Odsłonić ustnik, **pociągając w dół nasadkę ochronną**.
- Sprawdzić w okienku licznika, ile dawek leku pozostało.

## 2. Przygotowanie dawki leku

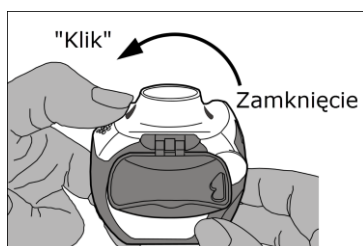


- **Unieść krawędź białej dźwigni**. Upewnić się, że komora boczna jest zamknięta.

**Uwaga:** białej dźwigni należy użyć wtedy, gdy pacjent jest już gotowy do przyjęcia dawki leku. Niepotrzebne jej używanie powoduje utratę dawek leku.



- **Otwarcie:** białą dźwignię **pociągnąć do oporu** (słyszalne **kliknięcie**), co spowoduje załadowanie dawki leku i ukazanie się numeru u w liczniku dawek.



- **Zamknięcie:** białą dźwignię dokładnie **zamknąć** tak, aby słyszalne było **kliknięcie**. Inhalator jest gotowy do natychmiastowego użycia.

## 3. Inhalacja dawki leku

- Z dala od ustnika wykonać możliwie głęboki wydech. **Nigdy nie należy wydychać powietrza bezpośrednio do wnętrza inhalatora**, gdyż może to zmienić wielkość dawki leku.
- Inhalator trzymać **nasadką ochronną skierowaną do dołu**.
- Wargami ściśle objąć ustnik.
- Wykonać spokojny, **głęboki wdech** ustami (nie nosem).



- Wyjąć inhalator z ust i **wstrzymać oddech na 5-10 sekund** lub na tak długo, jak to jest możliwe bez odczucia dyskomfortu.
- Po tym czasie zrobić powolny wydech **nie w kierunku inhalatora**.
- Zamknąć nasadkę chroniącą ustnik.
- Jamę ustną wypłukać wodą (wodę należy wypłuć), co pomoże zapobiec rozwojowi zakażenia grzybiczego w jamie ustnej i wystąpieniu chrypki.

### **Czyszczenie**

- W razie konieczności zewnętrzną część ustnika wytrzeć czystą, suchą chusteczką.
- Inhalatora nie wolno rozkładać ani do czyszczenia, ani w żadnym innym celu!
- Części inhalatora nie wolno czyścić wodą lub wilgotnymi chusteczkami, gdyż wilgoć może zmienić wielkość dawki leku!
- Nigdy nie wkładać igły lub innych ostrych narzędzi do ustnika bądź innej części inhalatora, gdyż może to spowodować jego uszkodzenie!

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnym zaleceniami.

## **7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

Sandoz GmbH  
Biochemiestrasse 10  
6250 Kundl, Austria

## **8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

Pozwolenie nr

## **9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu:

## **10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**