

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Salflumix Easyhaler, (50 mikrogramów + 250 mikrogramów)/dawkę odmierzoną, proszek do inhalacji
Salflumix Easyhaler, (50 mikrogramów + 500 mikrogramów)/dawkę odmierzoną, proszek do inhalacji

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Salflumix Easyhaler, (50 mikrogramów + 250 mikrogramów): Każda dawka dostarczona (dawka opuszczająca ustnik inhalatora) zawiera salmeterolu ksynafonian, w ilości odpowiadającej 48 mikrogramom salmeterolu i 238 mikrogramów flutykazonu propionianu.

Odpowiada to dawce odmierzonej wynoszącej 50 mikrogramów salmeterolu w postaci salmeterolu ksynafonianu i 250 mikrogramów flutykazonu propionianu.

Salflumix Easyhaler, (50 mikrogramów + 500 mikrogramów): Każda dawka dostarczona (dawka opuszczająca ustnik inhalatora) zawiera salmeterolu ksynafonian, w ilości odpowiadającej 48 mikrogramom salmeterolu i 476 mikrogramów flutykazonu propionianu.

Odpowiada to dawce odmierzonej wynoszącej 50 mikrogramów salmeterolu w postaci salmeterolu ksynafonianu i 500 mikrogramów flutykazonu propionianu.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu: laktoza jednowodna 17 mg w dawce dostarczonej.
Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Proszek do inhalacji,
Proszek barwy białej.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Astma oskrzelowa

Produkt leczniczy Salflumix Easyhaler wskazany jest do systematycznego leczenia astmy oskrzelowej u dorosłych i młodzieży w wieku 12 lat i starszej, gdy zalecane jest stosowanie leczenia skojarzonego (długo działający β_2 -mimetyk i wziewny kortykosteroid):

- u pacjentów, u których wziewne kortykosteroidy wraz ze stosowanymi doraźnie krótko działającymi β_2 -mimetykami nie zapewniają wystarczającej kontroli
- lub
- u pacjentów, u których wystarczającą kontrolę zapewnia wziewny kortykosteroid i długo działający β_2 -mimetyk.

Przewlekła obturacyjna choroba płuc (POChP)

Produkt leczniczy Salflumix Easyhaler 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 pomimo regularnego leczenia lekami rozszerzającymi oskrzela.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Pacjenta należy poinformować, że w celu uzyskania pożądanego skutecznego Salflumix Easyhaler należy stosować codziennie, nawet gdy objawy nie występują.

Pacjenta należy poddawać regularnej kontroli lekarskiej. Dawka produktu leczniczego Salflumix Easyhaler, którą otrzymuje pacjent jest dawką optymalną i może być zmieniona tylko na zalecenie lekarza. **Należy ustalić najmniejszą dawkę, zapewniając skuteczną kontrolę objawów.** W przypadku dawek, których podanie nie jest możliwe z zastosowaniem produktu leczniczego Salflumix Easyhaler (np. 50 mikrogramów salmeterolu i 100 mikrogramów flutykazonu propionianu), dostępne są inne produkty złożone z ustaloną dawką, zawierające te dwie substancje czynne.

Po uzyskaniu poprawy stanu pacjenta, u którego stosowano najmniejszą dawkę produktu leczniczego, złożonego z dwóch substancji, podawanego dwa razy na dobę, należy podjąć próbę dalszego leczenia produktem leczniczym zawierającym tylko kortykosteroid wziewny. Jako postępowanie alternatywne, u pacjentów wymagających leczenia długo działającymi β_2 -mimetykami, produkt leczniczy Salflumix Easyhaler można stosować jeden raz na dobę, jeżeli w opinii lekarza pozwoli to na zachowanie odpowiedniej kontroli objawów choroby. W przypadku danych z wywiadu wskazujących na to, że u pacjenta występują dolegliwości nocne, dawkę produktu leczniczego należy podawać wieczorem, a w przypadku dolegliwości występujących głównie w ciągu dnia, dawkę produktu leczniczego należy podawać rano.

Dawkę produktu leczniczego Salflumix Easyhaler ustala się indywidualnie dla każdego pacjenta, w zależności od stopnia ciężkości choroby, uwzględniając zawartą w produkcie dawkę flutykazonu propionianu. Jeśli u danego pacjenta konieczne jest podanie dawek innych niż zalecone, należy przepisać odpowiednie dawki β_2 -mimetyków i (lub) kortykosteroidów.

Zalecane dawkowanie:

Astma oskrzelowa

Dorośli i młodzież w wieku 12 lat i starsza:

Jedna inhalacja produktu leczniczego Salflumix Easyhaler, zawierająca 50 mikrogramów salmeterolu i 250 mikrogramów flutykazonu propionianu dwa razy na dobę.

lub

Jedna inhalacja produktu leczniczego Salflumix Easyhaler, zawierająca 50 mikrogramów salmeterolu i 500 mikrogramów flutykazonu propionianu dwa razy na dobę.

Krótkotrwałe stosowanie salmeterolu i flutykazonu propionianu można rozważyć jako początkowe leczenie podtrzymujące u dorosłych i młodzieży z przewlekłą, umiarkowaną astmą (pacjenci określani jako pacjenci z objawami występującymi w dzień, stosujący lek w razie potrzeby, z umiarkowanym do dużego ograniczeniem przepływu powietrza w drogach oddechowych), u których szybka kontrola astmy ma duże znaczenie. W takich przypadkach, zalecaną dawką początkową jest jedna inhalacja 50 mikrogramów salmeterolu i 100 mikrogramów flutykazonu propionianu dwa razy na dobę. Dla tych mocy, dostępne są inne produkty złożone z ustaloną dawką, zawierające te dwie substancje czynne.

Jeżeli tylko osiągnięto kontrolę astmy, leczenie należy zweryfikować i rozważyć, czy pacjent może stosować tylko wziewny kortykosteroid. Ważne jest, aby regularnie oceniać stan pacjenta po rozpoczęciu stosowania kortykosteroidu tylko w postaci wziewnej.

Nie wykazano wyraźnych korzyści w porównaniu do stosowania wziewnego flutykazonu propionianu jako początkowego leczenia podtrzymującego, jeśli jeden lub dwa objawy z kryteriów określających

ciężkość nie występują. Zazwyczaj u większości pacjentów wziewne kortykosteroidy są lekami „pierwszego rzutu”. Produkt leczniczy Salflumix Easyhaler nie jest przeznaczony do stosowania w początkowym leczeniu łagodnej astmy. Produkt złożony, zawierający salmeterol i flutykazonu propionian w dawce 50 mikrogramów + 100 mikrogramów, nie jest odpowiedni do stosowania u dorosłych pacjentów i dzieci z ciężką astmą; u pacjentów z ciężką astmą zalecane jest ustalenie odpowiedniej dawki wziewnego kortykosteroidu przed zastosowaniem leczenia skojarzonego.

Dzieci i młodzież

Nie należy stosować produktu leczniczego Salflumix Easyhaler u dzieci w wieku poniżej 12 lat.

POChP

Dorośli:

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

Szczególne grupy pacjentów:

Nie ma konieczności dostosowania dawki u pacjentów w podeszłym wieku oraz u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek. Brak danych dotyczących stosowania produktu leczniczego Salflumix Easyhaler u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby.

Sposób podawania

Podanie wziewne.

Instrukcje dotyczące prawidłowego stosowania produktu leczniczego Salflumix Easyhaler:

Inhalator napędzany jest wdechowym przepływem powietrza, co oznacza, że kiedy pacjent wdycha powietrze przez ustnik, substancja przedostaje się we wdychanym powietrzu do dróg oddechowych.

Uwaga! Należy pouczyć pacjenta, aby:

- Dokładnie przeczytał instrukcję obsługi w ulotce dla pacjenta dołączonej do każdego opakowania produktu leczniczego Salflumix Easyhaler;
- Trzymał inhalator w pozycji pionowej, pomiędzy palcem wskazującym a kciukiem;
- Energicznie wstrząsnął inhalatorem, poruszając nim w górę i w dół 3 do 5 razy;
- Uruchomił inhalator (kliknięcie) przed użyciem;
- Mocno i głęboko oddychał przez ustnik, aby zapewnić dostarczenie optymalnej dawki do płuc;
- Wstrzymał oddech po inhalacji na co najmniej 5 sekund;
- Nigdy nie wydychał powietrza przez ustnik, ponieważ spowoduje to zmniejszenie dawki dostarczonej. W takiej sytuacji należy postukać ustnikiem o stół lub dłoń w celu usunięcia proszku, a następnie powtórzyć procedurę dozowania;
- Nigdy nie uruchamiał inhalatora więcej niż raz bez wdychania proszku. W takiej sytuacji należy postukać ustnikiem o stół lub dłoń w celu usunięcia proszku, a następnie powtórzyć procedurę dozowania;
- Po użyciu zawsze zakładał osłonkę (i zamknął opakowanie ochronne, jeśli je używa), aby zapobiec przypadkowemu uruchomieniu inhalatora (co może doprowadzić do przedawkowania lub podania pacjentowi zbyt małej dawki przy kolejnym użyciu);
- Wypłukał usta wodą i (lub) umył zęby po inhalacji dawki podtrzymującej. Pozwoli to zminimalizować ryzyko wystąpienia pleśniawek jamy ustnej i gardła;
- Do czyszczenia nie wolno używać wody, ponieważ proszek jest wrażliwy na wilgoć;
- Wymieniał inhalator Salflumix Easyhaler, kiedy licznik wskaże zero, nawet jeśli w inhalatorze nadal widoczny jest proszek.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na którąkolwiek substancję czynną lub na substancję pomocniczą wymienioną

w punkcie 6.1 (laktoza, która zawiera małe ilości białka mleka).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Pogorszenie przebiegu choroby

Produktu leczniczego Salflumix Easyhaler nie należy stosować do leczenia ostrych objawów astmy. W tym celu konieczne jest zastosowanie szybko i krótko działającego leku rozszerzającego oskrzela. Pacjent powinien zawsze mieć przy sobie produkt leczniczy stosowany w łagodzeniu ostrych napadów astmy.

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

W trakcie leczenia produktem leczniczym Salflumix Easyhaler mogą wystąpić zaostrzenia choroby podstawowej lub poważne objawy niepożądane związane z astmą. Pacjenta należy poinformować, że jeśli po rozpoczęciu stosowania produktu Salflumix Easyhaler nastąpi pogorszenie objawów astmy lub nie będą one prawidłowo kontrolowane, to należy kontynuować leczenie, ale trzeba zasięgnąć porady lekarskiej.

Zwiększenie częstości stosowania leków w celu złagodzenia objawów (krótko działających leków rozszerzających oskrzela) lub zmniejszenie odpowiedzi na zastosowanie leku doraźnego świadczy o pogorszeniu kontroli choroby; lekarz powinien zweryfikować leczenie takiego pacjenta.

Nagle i szybko postępujące nasilenie objawów astmy oskrzelowej jest stanem mogącym stanowić zagrożenie życia, dlatego taki pacjent wymaga pilnej konsultacji lekarskiej. Należy rozważyć zwiększenie dawki kortykosteroidów. Stan pacjenta należy ocenić również w sytuacji, jeśli dotychczas stosowana dawka produktu leczniczego Salflumix Easyhaler nie zapewnia odpowiedniej kontroli astmy.

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

U pacjentów, u których występuje zaostrzenie objawów POChP, zwykle wskazane jest zastosowanie leczenia kortykosteroidami o działaniu ogólnoustrojowym, dlatego pacjentów należy poinformować, aby poszukali pomocy medycznej, jeśli objawy choroby ulegają nasileniu w czasie stosowania produktu leczniczego Salflumix Easyhaler.

Nie należy nagle przerywać leczenia produktem leczniczym Salflumix Easyhaler u pacjentów chorych na astmę ze względu na ryzyko wystąpienia zaostrzenia choroby. Dawkę produktu leczniczego należy zmniejszać stopniowo pod kontrolą lekarza. Przerwanie leczenia u pacjentów chorych na POChP może także powodować nasilenie objawów choroby i powinno odbywać się pod nadzorem lekarza.

Podobnie jak w przypadku innych stosowanych wzięwnie produktów leczniczych zawierających kortykosteroidy, produkt leczniczy Salflumix Easyhaler należy stosować z ostrożnością u pacjentów z przebytą lub czynną gruźlicą płuc oraz grzybiczymi, wirusowymi i innymi zakażeniami dróg oddechowych. Jeśli jest to wskazane, należy niezwłocznie wdrożyć odpowiednie leczenie.

Działanie na układ krążenia

Produkt leczniczy Salflumix Easyhaler może rzadko 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 dużych dawkach terapeutycznych. Dlatego produkt leczniczy Salflumix Easyhaler należy stosować ostrożnie u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności układu krążenia lub zaburzeniami rytmu serca,

z cukrzycą, z nadczynnością tarczycy i z nieleczoną hipokaliemią lub u pacjentów ze skłonnością do występowania małych stężeń potasu w surowicy.

Hiperglikemia

Odnotowano 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

Podobnie jak w przypadku innych leków podawanych wziewnie, może wystąpić paradoksalny skurcz oskrzeli objawiający się nagle nasilającymi się 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 Salflumix Easyhaler, ocenić stan pacjenta i w razie konieczności zastosować inne leczenie.

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

Działania ogólnoustrojowe kortykosteroidów

Działania ogólnoustrojowe mogą wystąpić podczas stosowania kortykosteroidów wziewnych, szczególnie jeśli stosowane są 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 dużo rzadziej, szereg objawów psychicznych lub zmian zachowania, w tym nadmierną aktywność psychoruchową, zaburzenia snu, lęk, depresję lub agresję (szczególnie u dzieci) (patrz informacje na temat ogólnego działania kortykosteroidów wziewnych u dzieci i młodzieży poniżej, w podpunkcie *Dzieci i młodzież*). **Dlatego ważne jest, aby regularnie oceniać stan pacjenta i dawkę kortykosteroidu wziewnego zmniejszyć 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 doustne podanie kortykosteroidów.

Korzyści z leczenia flutykazonu propionianem obejmują zminimalizowanie zapotrzebowania na steroidy doustne. U pacjentów, u których wcześniej stosowane leczenie steroidami doustnymi zamieniono na leczenie wziewne flutykazonu propionianem należy liczyć się z ryzykiem wystąpienia objawów niewydolności kory nadnerczy przez dłuższy okres. Dlatego pacjentów 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. Możliwość zaburzenia czynności kory nadnerczy należy zawsze uwzględnić w stanach nagłych i sytuacjach związanych ze stresem i rozważyć podanie odpowiedniej dawki uzupełniającej kortykosteroidów. Przed planowanymi zabiegami chirurgicznymi może być konieczna konsultacja specjalistyczna w celu oceny stopnia niewydolności kory nadnerczy.

Rytonawir może znacznie zwiększać stężenie flutykazonu propionianu w osoczu. Dlatego 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 może również zwiększyć się ryzyko wystąpienia ogólnoustrojowych działań niepożądanych (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 notowano po ogólnoustrojowym i miejscowym stosowaniu kortykosteroidów.

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 pacjentów z POChP, czy nie rozwija się u nich zapalenie płuc, ponieważ kliniczne objawy takich zakażeń oraz zaostrzenia POChP często się nakładają.

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

Interakcje z silnymi inhibitorami CYP3A4

Jednoczesne ogólne stosowanie ketokonazolu znamienne zwiększa ekspozycję ogólnoustrojową na salmeterol. Może to prowadzić do zwiększenia częstości występowania objawów ogólnoustrojowego działania leku (np. wydłużenia odstępu QTc i kołatania serca). Dlatego też 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).

Dzieci i młodzież

U dzieci i młodzieży w wieku poniżej 16 lat przyjmujących duże dawki flutykazonu propionianu (zwykle ≥ 1000 mikrogramów na dobę) istnieje szczególne ryzyko wystąpienia działań ogólnoustrojowych. Działania ogólnoustrojowe mogą wystąpić podczas stosowania kortykosteroidów wziewnych, szczególnie jeśli są one stosowane w dużych dawkach 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, i dużo 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, specjalisty 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.**

Substancje pomocnicze

Każda dawka produktu leczniczego Salflumix Easyhaler zawiera około 17,1 mg laktozy jednowodnej jako substancji pomocniczej. U osób z nietolerancją laktozy taka ilość laktozy nie powoduje zwykle żadnych problemów. Substancja pomocnicza laktoza zawiera małe ilości białka 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 lub antagonizować działanie salmeterolu. Nie należy stosować zarówno leków wybiórczo, jak i niewybiórczo blokujących receptory β -adrenergiczne u pacjentów z astmą, 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 być nasilone przez jednoczesne leczenie pochodnymi ksantyny, steroidami i lekami moczopędnymi.

Jednoczesne stosowanie innych leków działających na receptory β -adrenergiczne może potencjalnie spowodować działanie addycyjne.

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 osoczowego, zależnego od aktywności izoenzymu 3A4 cytochromu P 450 w przewodzie pokarmowym i wątrobie. Dlatego znaczące klinicznie interakcje flutykazonu propionianu są mało prawdopodobne.

Badania interakcji flutykazonu propionianu podawanego donosowo zdrowym ochotnikom wykazały, że rytonawir (bardzo silny inhibitor izoenzymu 3A4 cytochromu P 450), 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. Informacja o tej interakcji nie ma znaczenia w odniesieniu do podawanego wziewnie flutykazonu propionianu, ale można spodziewać się znacznego zwiększenia stężenia flutykazonu propionianu w osoczu. Odnotowano przypadki zespołu Cushinga i zahamowania czynności kory nadnerczy. Dlatego należy unikać stosowania takiego skojarzenia leków, chyba że korzyść przewyższa ryzyko wystąpienia ogólnoustrojowych działań niepożądanych glikokortykosteroidów.

W małym badaniu przeprowadzonym u zdrowych ochotników niewiele słabszy inhibitor CYP3A, ketokonazol, 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, produktami leczniczymi, zawierającymi kobicystat oraz 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 jednoczesnego stosowania takiego skojarzenia leków, chyba że korzyści przeważają nad potencjalnym zwiększeniem ryzyka wystąpienia ogólnoustrojowych działań niepożądanych kortykosteroidów. W takim przypadku pacjenta należy obserwować w celu wykrycia 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 spowodowało znaczne zwiększenie stężenia salmeterolu w surowicy (1,4-krotne zwiększenie C_{max} i 15-krotne zwiększenie 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 oddzielnie (patrz punkt 4.4).

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

Należy unikać jednoczesnego stosowania leku z ketokonazolem, chyba że korzyści przeważają nad potencjalnym zwiększeniem ryzyka wystąpienia ogólnoustrojowych działań niepożądanych salmeterolu. 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 AUC). Jednoczesne podawanie z erytromycyną nie było związane z wystąpieniem ciężkich działań niepożądanych.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Dane otrzymane z ograniczonej liczby zastosowań produktu w okresie ciąży (więcej niż 1000 kobiet w ciąży) nie wskazują, że salmeterol i flutykazonu propionian wywołują wady rozwojowe lub działają szkodliwie na płód lub noworodka. Badania na zwierzętach wykazały szkodliwy wpływ na rozrodczość po podaniu agonistów receptorów β_2 -adrenergicznych i glikokortykosteroidów (patrz punkt 5.3).

Stosowanie produktu leczniczego Salflumix Easyhaler u kobiet w ciąży należy ograniczyć do przypadków, gdy w opinii lekarza 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 Salflumix Easyhaler, biorąc pod uwagę korzyści dla dziecka wynikające z karmienia piersią oraz korzyści dla matki wynikające z leczenia produktem Salflumix Easyhaler.

Płodność

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

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Produkt leczniczy Salflumix Easyhaler nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Ponieważ produkt leczniczy Salflumix Easyhaler zawiera salmeterol i flutykazonu propionian, można oczekiwać rodzaju i nasilenia działań niepożądanych typowych dla każdego ze składników produktu leczniczego. Nie stwierdzono występowania dodatkowych działań niepożądanych wynikających z jednoczesnego stosowania obu leków.

Działania niepożądane salmeterolu i flutykazonu propionianu są wymienione poniżej w zależności od układów i narządów oraz częstości występowania. Częstości występowania są określone jako: 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 $< 1/1000$) i częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych). Częstości występowania działań niepożądanych pochodziły z badania klinicznego. Nie brano pod uwagę częstości występowania podczas stosowania placebo.

Klasyfikacja układów i narządów	Działanie niepożądane	Częstość występowania
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Kandydoza jamy ustnej i gardła Zapalenie płuc (u pacjentów z POChP) Zapalenie oskrzeli Kandydoza przełyku	Często Często ^{1,3,5} Często ^{1,3} Rzadko
Zaburzenia układu immunologicznego	Reakcje nadwrażliwości, w tym: skórne reakcje nadwrażliwości obrzęk naczynioruchowy (głównie obrzęk twarzy, jamy ustnej i gardła) objawy ze strony układu oddechowego (duszność) objawy ze strony układu oddechowego (skurcz oskrzeli) reakcje anafilaktyczne, w tym wstrząs anafilaktyczny	Niezbyt często Rzadko Niezbyt często Rzadko 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 Hiperglikemia	Często ³ Niezbyt często ⁴
Zaburzenia psychiczne	Niepokój Zaburzenia snu	Niezbyt często 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 ¹
	Drżenia	Niezbyt często
Zaburzenia oka	Zaćma	Niezbyt często
	Jaskra	Rzadko ⁴
	Nieostre widzenie (patrz także punkt 4.4)	Nieznana
Zaburzenia serca	Kołatanie serca	Niezbyt często
	Tachykardia	Niezbyt często
	Zaburzenia rytmu serca (w tym częstoskurcz nadkomorowy oraz skurcze dodatkowe)	Rzadko
	Migotanie przedsionków	Niezbyt często
	Dusznicza bolesna	Niezbyt często
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Zapalenie części nosowej gardła	Bardzo często ^{2,3}
	Podrażnienie gardła	Często
	Chrypka, bezgłos	Często
	Zapalenie zatok	Często ^{1,3}
	Paradoksalny skurcz oskrzeli	Rzadko ⁴
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Łatwiejsze siniaczenie	Często ^{1,3}
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Kurcze mięśni	Często
	Złamania pourazowe	Często ^{1,3}
	Bóle stawów	Często
	Bóle mięśni	Często

1. Opisywane często w grupie placebo.
2. Opisywane bardzo często w grupie placebo.
3. Opisywane w trakcie 3-letniej obserwacji u pacjentów z POChP.
4. Patrz punkt 4.4.
5. Patrz punkt 5.1.

Opis wybranych działań niepożądanych

Odnotowane objawy niepożądane występujące podczas leczenia β_2 -mimetykami, takie jak: drżenia, kołatanie serca i bóle głowy, były przemijające i ulegały złagodzeniu w czasie regularnego stosowania.

Podobnie jak w przypadku innych leków podawanych wziewnie, może wystąpić paradoksalny skurcz oskrzeli objawiający się nagle nasilającymi się 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 Salflumix Easyhaler, ocenić stan pacjenta i w razie konieczności zastosować inne leczenie.

Ze względu na obecność flutykazonu propionianu, u niektórych pacjentów może wystąpić chrypka i kandydoza jamy ustnej i gardła oraz rzadko kandydoza przełyku. W celu zmniejszenia możliwości 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 należy leczyć miejscowymi lekami przeciwgrzybiczymi, kontynuując leczenie produktem leczniczym Salflumix Easyhaler.

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

Fax: + 48 22 49 21 309

e-mail: ndl@urpl.gov.pl

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Brak danych z badań klinicznych dotyczących przedawkowania produktu leczniczego Salflumix Easyhaler, jednak dane dotyczące przedawkowania obu substancji czynnych produktu leczniczego podane są poniżej.

Objawy przedawkowania salmeterolu to: zawroty głowy, zwiększenie ciśnienia skurczowego krwi, drżenia, ból głowy i tachykardia. Jeśli leczenie produktem leczniczym Salflumix Easyhaler musi być przerwane z powodu objawów przedawkowania β_2 -agonisty zawartego w produkcie, należy kontynuować leczenie odpowiednią dawką steroidu. Ponadto może wystąpić hipokaliemia i dlatego należy monitorować stężenie potasu w surowicy krwi. W takim przypadku należy rozważyć podanie potasu.

Ostre: Zastosowanie wziewne większych niż zalecane dawek flutykazonu propionianu może powodować przemijające zahamowanie czynności kory nadnerczy. Sytuacja ta nie wymaga

intensywnego leczenia, ponieważ czynność kory nadnerczy powraca do normy w ciągu kilku dni. Może to być zweryfikowane przez oznaczenie stężenia kortyzolu w osoczu.

Długotrwałe stosowanie wziewne większych niż zalecane dawek flutykazonu propionianu:

Należy monitorować rezerwę nadnerczową i może być konieczne leczenie kortykosteroidami do stosowania ogólnego. Po ustabilizowaniu się stanu pacjenta, należy kontynuować leczenie z zastosowaniem kortykosteroidu wziewnego 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 Salflumix Easyhaler 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 innymi lekami, z wyjątkiem leków przeciwocholinergicznych, kod ATC: R03AK06

Mechanizm działania i działanie farmakodynamiczne

Produkt leczniczy Salflumix Easyhaler zawiera salmeterol i flutykazonu propionian, substancje o różnych mechanizmach działania. Odpowiednie mechanizmy działania obydwu substancji są podane 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 wywiera działanie przeciwzapalne w obrębie płuc, którego wynikiem jest zmniejszenie nasilenia objawów i częstości zaostrzeń astmy oskrzelowej; wywołuje mniej działań niepożądanych niż kortykosteroidy podawane ogólnie.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Badania kliniczne w astmie oskrzelowej

Trwające 12 miesięcy badanie GOAL (Uzyskanie optymalnej kontroli choroby – ang. Gaining Optimal Asthma Control), przeprowadzono u 3416 pacjentów dorosłych i młodzieży chorujących na przewlekłą astmę oskrzelową. Celem badania było porównanie bezpieczeństwa stosowania i skuteczności produktu leczniczego zawierającego salmeterol i flutykazonu propionian z monoterapią wziewnym kortykosteroidem (flutykazonu propionian) oraz odpowiedź na pytanie, czy cele leczenia astmy są osiągalne. Leczenie prowadzono według zasady zwiększania dawek leków (ang. stepped-up), 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 porównaniu z monoterapią

kortykosteroidem wziewnym i ta kontrola choroby została osiągnięta podczas stosowania mniejszej dawki kortykosteroidu.

W przypadku stosowania produktu leczniczego zawierającego salmeterol i flutykazonu propionian *dobra kontrola** astmy została osiągnięta 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 produktu leczniczego zawierającego salmeterol i flutykazonu propionian w porównaniu do 37 dni w grupie stosującej wziewny kortykosteroid. W porównaniu do pacjentów chorych na astmę nie stosujących steroidów czas do uzyskania tygodnia *dobrej kontroli* astmy wynosił 16 dni w przypadku leczenia produktem leczniczym zawierającym salmeterol i flutykazonu propionian 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 + Flutykazonu propionian		Flutykazonu propionian	
	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 (> 500-1000 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; BDP - beklometazon; 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 należytnej 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 należytnej porannego szczytowego przepływu wydechowego, bez nocnych przebudzeń, bez zaostrzeń i bez objawów niepożądanych zmuszających do zmiany leczenia

Wyniki tego badania sugerują, że produkt leczniczy zawierający salmeterol i flutykazonu propionian w dawce 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 ślepych, 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 produktu leczniczego zawierającego salmeterol i flutykazonu propionian dwa razy na dobę (podwójna dawka) przez 2 tygodnie. Badanie wykazało, że stosowanie podwójnej dawki każdej z dostępnych mocy produktu leczniczego zawierającego salmeterol i flutykazonu propionian przez 14 dni powodowało nieznaczne zwiększenie częstości występowania działań niepożądanych związanych ze stosowaniem β -agonisty (drżenia: 1 pacjent [1%] 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 stosunku do stosowania jednej inhalacji dwa razy na dobę. Należy wziąć pod uwagę nieznaczne zwiększenie działań niepożądanych związanych ze stosowaniem β -agonisty, jeśli rozważane jest podwojenie dawki produktu leczniczego Salflumix Easyhaler u dorosłych pacjentów wymagających dodatkowego, krótkiego (do 14 dni) leczenia kortykosteroidami.

Badania kliniczne w POChP

Badanie TORCH (ang. TOWards a Revolution in COPD Health) było 3-letnim badaniem, które miało na celu ocenę wpływu produktu leczniczego zawierającego salmeterol i flutykazonu propionian w dawce 50 mikrogramów + 500 mikrogramów podawanego 2 razy na dobę, salmeterolu w dawce 50 mikrogramów 2 razy na dobę, flutykazonu propionianu w dawce 500 mikrogramów 2 razy na dobę lub placebo na całkowitą śmiertelność pacjentów chorych na POChP. Do badania włączono pacjentów z umiarkowaną i ciężką postacią POChP (początkowa wartość FEV₁ przed podaniem leku poniżej 60% wartości należnej). Badanie miało charakter podwójnie zaślepionej próby. W trakcie badania dozwolone było stosowanie rutynowej terapii POChP, z wyjątkiem innych wziewnych glikokortykosteroidów, długo działających leków rozszerzających oskrzela oraz przewlekle podawanych glikokortykosteroidów działających ogólnoustrojowo. Po 3 latach oceniano przeżywalność wszystkich pacjentów z POChP bez względu na to, czy brali oni udział w badaniu aż do jego zakończenia. Pierwszorzędowym punktem końcowym było zmniejszenie całkowitej śmiertelności w ciągu 3 lat stosowania produktu leczniczego zawierającego salmeterol i flutykazonu propionian w porównaniu do placebo.

	Placebo N = 1524	Salmeterol 50 N = 1521	Flutykazonu propionian 500 N = 1534	Salmeterol i flutykazonu propionian 50 + 500 N = 1533
Całkowita śmiertelność w ciągu 3 lat				
Liczba zgonów (%)	231 (15,2%)	205 (13,5%)	246 (16,0%)	193 (12,6%)
Ryzyko względne w porównaniu z placebo (Przedział ufności) wartość p	N/A	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
Ryzyko względne produktu zawierającego salmeterol i flutykazonu propionian 50 mikrogramów + 500 mikrogramów w porównaniu z salmeterolem i flutykazonu propionianem (Przedział ufności) wartość p	N/A	0,932 (0,77, 1,13) 0,481	0,774 (0,64, 0,93) 0,007	N/A

1. Wartość p skorygowana przez dwie przejściowe analizy porównujące pierwotną skuteczność w oparciu o analizę log-rangową po rozdeleniu na grupy według palenia papierosów.

U pacjentów leczonych produktem leczniczym zawierającym salmeterol i flutykazonu propionian 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 powodu 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 i flutykazonu propionian.

Produkt leczniczy zawierający salmeterol i flutykazonu propionian istotnie zmniejszał liczbę umiarkowanych i ciężkich zaostrzeń występujących w ciągu roku w porównaniu do salmeterolu, flutykazonu propionianu i placebo (średnia liczba w grupie otrzymującej salmeterol i flutykazonu propionian 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 zmniejszał istotnie częstość występowania zaostrzeń o 15% (95% CI: 7% do 22%; $p < 0,001$) w porównaniu do placebo, a flutykazonu propionian znamienne zmniejszał częstość zaostrzeń o 18% (95% CI: 11% do 24%; $p < 0,001$) w porównaniu do placebo.

Jakość życia oceniana za pomocą kwestionariusza szpitala św. Jerzego (ang. St George's Respiratory Questionnaire, SGRQ) poprawiła się u każdego pacjenta stosującego aktywne leczenie w porównaniu do placebo. Średnia poprawa jakości życia w ciągu 3 lat terapii produktem leczniczym zawierającym salmeterol i flutykazonu propionian 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 -1,2 jednostki ($p = 0,017$) w porównaniu do flutykazonu propionianu. Zmniejszenie wartości o 4 jednostki uważane jest za istotne klinicznie.

Oszacowane prawdopodobieństwo wystąpienia w ciągu 3 lat zapalenia płuc, zgłaszanego jako działanie niepożądane, wynosiło w przypadku placebo 12,3%, w przypadku salmeterolu 13,3%, w przypadku flutykazonu propionianu 18,3% oraz w przypadku salmeterolu i flutykazonu propionianu 19,6% (ryzyko względne dla produktu leczniczego zawierającego salmeterol i flutykazonu propionian wynosiło 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 przez zapalenie płuc wynosiła 7 w grupie placebo, 9 w grupie salmeterolu, 13 w grupie flutykazonu propionianu i 8 w grupie salmeterolu i flutykazonu propionianu. 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 produktu leczniczego zawierającego salmeterol i flutykazonu propionian; ryzyko względne w przypadku produktu leczniczego zawierającego salmeterol i flutykazonu propionian 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 produktu leczniczego zawierającego salmeterol i flutykazonu propionian w dawce: 50 mikrogramów + 500 mikrogramów poprawiło czynność płuc, zmniejszyło uczucie duszności i zapotrzebowanie na leki stosowane do przerywania napadów duszności.

Badania SCO40043 i SCO100250 były randomizowanymi, podwójnie zaślepienymi, następującymi po sobie badaniami w układzie grup równoległych, porównującymi wpływ produktu leczniczego zawierającego salmeterol i flutykazonu propionian 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 niezaślepienie 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 zaślepienia 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, z wyjątkiem krótko działających leków rozszerzających oskrzela. Jednoczesne stosowanie wziewnych długo działających leków rozszerzających oskrzela (β_2 -agonistów lub leków przeciwocholinergicznymi), produktów złożonych zawierających ipratropium i salbutamol, doustnych β_2 -agonistów i leków 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 obydwu badań wykazały, że leczenie produktem zawierającym salmeterol i flutykazonu propionian w dawce 50 mikrogramów + 250 mikrogramów związane było ze znacząco mniejszą liczbą 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 to 0,83, $p<0,001$; SCO100250: odpowiednio 1,10 i 1,59/pacjenta/rok, stosunek częstości 0,70; 95% CI: 0,58 to 0,83, $p<0,001$). Wyniki dla drugorzędowych punktów końcowych (czas do pierwszego umiarkowanego i ciężkiego zaostrzenia, liczba zaostrzeń w ciągu roku, wymagających leczenia doustnymi kortykosteroidami, poranne FEV₁ przed podaniem leków) istotnie przemawiały na korzyść leczenia produktem zawierającym salmeterol i flutykazonu propionian w dawce 50 mikrogramów + 250 mikrogramów dwa razy na dobę w porównaniu do salmeterolu. Profil działań niepożądanych był podobny z wyjątkiem większej częstości występowania zakażeń dolnych dróg oddechowych oraz miejscowych, znanych objawów niepożądanych (kandydoza i dysfonia) w grupie leczonej produktem zawierającym salmeterol i flutykazonu propionian w dawce 50 mikrogramów + 250 mikrogramów dwa razy na dobę w porównaniu do grupy leczonej salmeterolem. Działania związane z zakażeniami dolnych dróg oddechowych były stwierdzane w przypadku 55 (7%) pacjentów leczonych produktem zawierającym salmeterol i flutykazonu propionian w dawce 50 mikrogramów + 250 mikrogramów dwa razy na dobę i w przypadku 25 (3%) pacjentów leczonych salmeterolem. Zwiększona częstość zgłaszania zakażeń dolnych dróg oddechowych w przypadku leczenia produktem zawierającym salmeterol i flutykazonu propionian w dawce 50 mikrogramów + 250 mikrogramów dwa razy na dobę wydaje się być porównywalna do częstości zgłaszanej w przypadku leczenia produktem zawierającym salmeterol i flutykazonu propionian w dawce 50 mikrogramów + 500 mikrogramów dwa razy na dobę w badaniu TORCH.

Astma

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

Badanie SMART było wieloośrodkowym, 28-tygodniowym badaniem w układzie grup równoległych, przeprowadzonym w Stanach Zjednoczonych, oceniającym bezpieczeństwo stosowania salmeterolu, dodawanego do typowego leczenia astmy u osób dorosłych i młodzieży w porównaniu do placebo. Chociaż nie było znaczących różnic w pierwszorzędnym punkcie końcowym, obejmującym łączną liczbę zgonów związanych z układem oddechowym i liczbę stanów zagrożenia życia związanych z układem oddechowym, badanie to wykazało znaczące zwiększenie liczby zgonów z powodu astmy u pacjentów otrzymujących salmeterol (13 zgonów w grupie 13 176 pacjentów, leczonych salmeterolem w porównaniu do 3 zgonów w grupie 13 179 pacjentów, otrzymujących placebo). Badanie nie zostało zaprojektowane w celu oceny wpływu jednoczesnego stosowania kortykosteroidów wziewnych, jedynie 47% pacjentów zgłosiło stosowanie wziewnego kortykosteroidu na początku badania.

Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność produktu zawierającego salmeterol i flutykazonu propionian w porównaniu z monoterapią flutykazonu propionianem w astmie

Przeprowadzono dwa wieloośrodkowe 26-tygodniowe badania w celu porównania bezpieczeństwa stosowania i skuteczności produktu zawierającego salmeterol i flutykazonu propionian w porównaniu z monoterapią flutykazonu propionianem, jedno u dorosłych i młodzieży (badanie AUSTR), a drugie

u dzieci w wieku od 4 do 11 lat (badanie VESTRI). Do obydwu badań włączono pacjentów z umiarkowaną i ciężką postacią przewlekłej astmy, z hospitalizacją związaną z astmą w wywiadzie lub zaostrzeniem astmy w poprzednim roku. Głównym celem obu badań było ustalenie, czy dodanie długo działającego β_2 -mimetyku do leczenia wziewnym kortykosteroidem (salmeterol z flutykazonu propionianem) jest porównywalne ze stosowaniem samego wziewnego kortykosteroidu (flutykazonu propionian) pod względem ryzyka wystąpienia poważnych działań związanych z astmą (hospitalizacja z powodu astmy, intubacja dotchawicza i zgon). Drugorzędowym punktem końcowym tych badań była ocena, czy połączenie wziewnego kortykosteroidu z długo działającym β_2 -mimetykiem (salmeterol z flutykazonu propionianem) przewyższa leczenie samym wziewnym kortykosteroidem (flutykazonu propionian) pod względem zaostrzenia ciężkiej astmy (zdefiniowanego jako pogorszenie astmy, wymagające ogólnoustrojowego stosowania kortykosteroidów przez co najmniej 3 dni lub hospitalizacji, lub wizyty w oddziale pomocy doraźnej z powodu astmy wymagającej podania kortykosteroidów o działaniu ogólnoustrojowym).

W sumie, do badań AUSTRI i VESTRI przydzielono losowo i łącznie leczono odpowiednio 11 679 i 6208 pacjentów. W obu badaniach wykazano równoważność w przypadku pierwszorzędnego punktu końcowego, którym było bezpieczeństwo stosowania (patrz tabela poniżej).

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

	AUSTRI		VESTRI	
	Salmeterol i flutykazonu propionian (n = 5834)	Flutykazonu propionian w monoterapii (n = 5845)	Salmeterol i flutykazonu propionian (n = 3107)	Flutykazonu propionian w monoterapii (n = 3101)
Złożony punkt końcowy (hospitalizacja z powodu astmy, intubacja dotchawicza lub zgon)	34 (0,6%)	33 (0,6%)	27 (0,9%)	21 (0,7%)
Ryzyko względne produktu zawierającego salmeterol i flutykazonu propionian w porównaniu z flutykazonu propionianem (95% CI)	1,029 (0,638-1,662) ^a		1,285 (0,726-2,272) ^b	
Zgon	0	0	0	0
Hospitalizacja z powodu astmy	34	33	27	21
Intubacja dotchawicza	0	2	0	0

^a Jeżeli uzyskana górna szacunkowa wartość wskaźnika 95% CI dla ryzyka względnego była mniejsza niż 2,0, wówczas nie stwierdzano równoważności.

^b Jeżeli uzyskana górna szacunkowa wartość wskaźnika 95% CI dla ryzyka względnego była mniejsza niż 2,675, wówczas nie stwierdzano równoważności.

W przypadku drugorzędowego punktu końcowego, w obu badaniach obserwowano skrócenie czasu do wystąpienia pierwszego zaostrzenia astmy w przypadku produktu zawierającego salmeterol i flutykazonu propionian, w porównaniu z monoterapią flutykazonu propionianem, jednak tylko badanie AUSTRI spełniało kryteria statystyczne:

	AUSTRI		VESTRI	
	Salmeterol i flutykazonu propionian (n = 5,834)	Flutykazonu propionian w monoterapii (n = 5,845)	Salmeterol i flutykazonu propionian (n = 3,107)	Flutykazonu propionian w monoterapii (n = 3,101)
Liczba osób z zaostrzeniem astmy	480 (8%)	597 (10%)	265 (9%)	309 (10%)
Ryzyko względne produktu zawierającego salmeterol i flutykazonu propionian w porównaniu z flutykazonu propionianem (95% CI)	0,787 (0,698, 0,888)		0,859 (0,729, 1,012)	

Dzieci i młodzież

Produkt leczniczy Salflumix Easyhaler nie jest zalecany do stosowania u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 12 lat. Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego Salflumix Easyhaler w tej grupie młodych pacjentów.

Produkty lecznicze zawierające flutykazonu propionian, stosowane w leczeniu astmy w okresie ciąży

Przeprowadzono retrospektywne, obserwacyjne, epidemiologiczne badanie kohortowe z wykorzystaniem elektronicznej dokumentacji medycznej z Wielkiej Brytanii. Celem badania była ocena ryzyka wystąpienia poważnych wad wrodzonych (ang. Major Congenital Malformation, MCM) po ekspozycji na stosowany wziewnie produkt zawierający tylko flutykazonu propionian lub salmeterol i flutykazonu propionian, w porównaniu z wziewnym kortykosteroidem, nie zawierającym flutykazonu propionianu. W badaniu tym nie uwzględniono porównania z placebo.

W kohorcie pacjentek z astmą, obejmującej 5 362 kobiety w ciąży, poddane ekspozycji na wziewny kortykosteroid w pierwszym trymestrze ciąży zidentyfikowano 131 przypadków potwierdzonych poważnych wad wrodzonych; 1 612 (30%) pacjentek było narażonych na działanie produktu zawierającego tylko flutykazonu propionian lub salmeterol i flutykazonu propionian, w grupie tej zidentyfikowano 42 przypadki potwierdzonych poważnych wad wrodzonych. Skorygowany iloraz szans dla zdiagnozowanych w ciągu 1 roku poważnych wad wrodzonych, występujących po ekspozycji na flutykazonu propionian, w porównaniu z wziewnym kortykosteroidem, nie zawierającym flutykazonu propionianu wynosił 1,1 (95% CI: 0,5 - 2,3) w przypadku kobiet z umiarkowaną astmą i 1,2 (95% CI: 0,7 - 2,0) dla kobiet ze znaczną i ciężką astmą. Nie stwierdzono różnic w ryzyku wystąpienia poważnych wad wrodzonych po ekspozycji w pierwszym trymestrze ciąży na produkt zawierający tylko flutykazonu propionian, w porównaniu z produktem zawierającym salmeterol i flutykazonu propionian. Bezwzględne ryzyko wystąpienia poważnych wad wrodzonych we wszystkich stopniach ciężkości astmy wynosiło od 2,0 do 2,9 na 100 kobiet w ciąży narażonych na flutykazonu propionian, co jest porównywalne z wynikami badania przeprowadzonego u 15 406 kobiet w ciąży, u których nie stosowano leczenia astmy, opublikowanego w bazie danych ogólnych badań klinicznych (ang. General Practice Research Database, GPRD) w Wielkiej Brytanii (2,8 przypadków poważnych wad wrodzonych na 100 ciąż).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Dla celów farmakokinetyki można rozpatrywać każdą substancję oddzielnie.

Salmeterol

Salmeterol działa miejscowo w płucach i dlatego stężenia w osoczu nie są wskaźnikiem jego działania terapeutycznego. Z powodu technicznych trudności w oznaczeniu stężenia salmeterolu w osoczu,

wynikających z bardzo małych stężeń leku (około 200 pg/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 5-11% 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 powolne. Pozostała część wziewnej dawki jest połykana i dostaje się do przewodu pokarmowego, ale ekspozycja ogólnoustrojowa jest minimalna (<1%) wskutek słabej rozpuszczalności leku w wodzie i metabolizmu pierwszego przejścia. Istnieje liniowa zależność pomiędzy dawką leku a ekspozycją ogólnoustrojową.

Losy flutykazonu propionianu w organizmie są określone przez duży klirens osoczowy (1150 ml/min), dużą 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 nieaktywnej pochodnej kwasu karboksylowego; reakcja ta jest katalizowana przez izoenzym 3A4 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 niezmienionego leku.

Dzieci i młodzież

Produkt leczniczy Salflumix Easyhaler nie jest zalecany do stosowania u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 12 lat. Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego Salflumix Easyhaler w tej grupie młodych pacjentów.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Jedynie obawy dotyczące bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego u ludzi pochodzą z badań przeprowadzonych na zwierzętach, w których salmeterol i flutykazonu propionian podawano oddzielnie, i dotyczą nadmiernego działania farmakologicznego.

W badaniach wpływu na rozrodczość przeprowadzonych na zwierzętach wykazano, że glikokortykosteroidy powodują powstawanie wad rozwojowych (rozszerzenie podniebienia, wady rozwojowe 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 wykazały toksyczny wpływ na zarodek i płód wyłącznie po ekspozycji na duże dawki. Po jednoczesnym podawaniu salmeterolu i flutykazonu propionianu, u szczurów stwierdzono zwiększenie częstości występowania przemieszczenia tętnicy pępkowej i niepełnego kostnienia kości potylicznej po zastosowaniu dawek glikokortykosteroidu, o których wiadomo, że powodują nieprawidłowości.

Nie wykazano potencjalnego działania genotoksycznego ani salmeterolu ksynafonianu, ani flutykazonu propionianu.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Laktoza jednowodna (która zawiera białka mleka).

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

Okres ważności opakowania przeznaczonego do sprzedaży: 2 lata.

Okres ważności po pierwszym otwarciu worka: 1 miesiąc (dla mocy 50 mikrogramów + 250 mikrogramów), 2 miesiące (dla mocy 50 mikrogramów + 500 mikrogramów).

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C. Chronić przed wilgocią.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

Warunki przechowywania po pierwszym otwarciu, patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Wielodawkowy inhalator proszkowy składający się z siedmiu elementów z tworzywa sztucznego oraz sprężyny ze stali nierdzewnej. Tworzywa sztuczne (plastik) zastosowane do produkcji inhalatora to: politereftalan butylenu, LDPE, poliwęglan, kopolimer styrenu z butadienem, polipropylen.

Inhalator jest szczelnie zamknięty w laminowanym worku i pakowany bez lub z opakowaniem ochronnym (polipropylen i termoplastyczny elastomer) w tekturowym pudełku.

Wielkości opakowań:

1, 2, 3 inhalatory po 60 dawek, z lub bez opakowania ochronnego, w tekturowym pudełku.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Bez specjalnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Orion Corporation
Orionintie 1
02200 Espoo
Finlandia

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Salflumix Easyhaler, 50 mikrogramów + 250 mikrogramów/dawkę odmierzoną: 24928

Salflumix Easyhaler, 50 mikrogramów + 500 mikrogramów/dawkę odmierzoną: 24929

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 24.09.2018

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

15.04.2019