

## CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

### 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

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

### 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda dawka produktu leczniczego Symflusal gotowa do użytku zawiera odpowiednio:

50 mikrogramów salmeterolu (w postaci salmeterolu ksynafonianu) i 250 mikrogramów flutykazonu propionianu.

50 mikrogramów salmeterolu (w postaci salmeterolu ksynafonianu) i 500 mikrogramów flutykazonu propionianu.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu, odpowiednio:

- 24,677 mg laktozy jednowodnej na dawkę;
- 24,427 mg laktozy jednowodnej na dawkę.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

### 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Proszek do inhalacji, podzielony.

Biały proszek.

Produkt leczniczy Symflusal zawiera dwie substancje czynne umieszczone w pasku z dwukomorowym blistrem. Paski te przechowywane są w urządzeniu do inhalacji Elpenhaler<sup>®</sup>. Każdy pasek z dwukomorowym blistrem stanowi pojedynczą dawkę leczniczą.

### 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

#### 4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Symflusal jest wskazany do stosowania wyłącznie u dorosłych.

#### Astma oskrzelowa

Produkt leczniczy Symflusal jest wskazany do systematycznego leczenia astmy oskrzelowej, gdy zalecane jest jednoczesne stosowanie długo działającego  $\beta_2$ -mimetyku i wziewnego kortykosteroidu:

- u pacjentów, u których objawów astmy nie można opanować mimo stosowania kortykosteroidu wziewnego oraz stosowania doraźnie krótko działającego  $\beta_2$ -mimetyku;

lub

- u pacjentów, u których uzyskano już kontrolę objawów astmy stosując łącznie kortykosteroid wziewny i długo działający  $\beta_2$ -mimetyk.

## Przewlekła obturacyjna choroba płuc (POChP)

Produkt leczniczy Symflusal jest wskazany do stosowania w objawowym leczeniu pacjentów z POChP, z  $FEV_1 < 60\%$  wartości należnej (przed zastosowaniem leku rozszerzającego oskrzela), z powtarzającymi się zaostrzeniami choroby w wywiadzie, u których występują istotne objawy choroby pomimo regularnego leczenia lekami rozszerzającymi oskrzela.

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

#### Dawkowanie

Sposób podawania: do stosowania wziewnego.

Należy poinformować pacjentów, że w celu uzyskania pożądanej skuteczności, produkt leczniczy Symflusal powinien być stosowany codziennie, nawet gdy objawy nie występują.

Pacjentów należy poddawać regularnej kontroli lekarskiej po to, aby dawka produktu leczniczego Symflusal, którą otrzymuje pacjent, była dawką optymalną, przy czym zmiana może być dokonana tylko na zlecenie lekarza. **Należy ustalić najmniejszą dawkę zapewniającą skuteczną kontrolę objawów. 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  $\beta_2$ -mimetykami, produkt leczniczy Symflusal może być stosowany 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 Symflusal ustala się indywidualnie dla każdego pacjenta w zależności od stopnia ciężkości choroby, uwzględniając zawartą w produkcie dawkę flutykazonu propionianu. Jeżeli u pacjenta konieczne jest stosowanie leku w dawkach, których podanie nie jest możliwe z zastosowaniem produktu leczniczego Symflusal, należy mu przepisać odpowiednie dawki  $\beta_2$ -agonisty i (lub) kortykosteroidu.

Zalecane dawkowanie:

#### Astma oskrzelowa

Dorośli:

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

lub

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

Krótkotrwałe stosowanie produktu leczniczego Symflusal może być rozważane jako początkowe leczenie podtrzymujące u dorosłych z przewlekłą, umiarkowaną astmą (pacjenci określani jako pacjenci z objawami występującymi w dzień, stosujący produkt leczniczy w ciągu dnia w razie potrzeby, z umiarkowanym do dużego ograniczeniem przepływu w drogach oddechowych), u których

szybka kontrola astmy jest niezbędna. W takich przypadkach, zalecaną dawką początkową jest jedna inhalacja zawierająca 50 mikrogramów salmeterolu i 100 mikrogramów flutykazonu propionianu dwa razy na dobę. Po uzyskaniu kontroli objawów, leczenie powinno zostać zweryfikowane oraz należy rozważyć, czy u pacjenta można zredukować leczenie do stosowania wyłącznie wziewnego kortykosteroidu. Ważna jest regularna ocena stanu pacjenta po ograniczeniu leczenia do samego wziewnego kortykosteroidu.

Nie wykazano jednoznacznej korzyści w porównaniu do stosowania wyłącznie wziewnego propionianu flutykazonu 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 Symflusal nie jest przeznaczony do stosowania w początkowym leczeniu łagodnej astmy. Salmeterol + propionian flutykazonu o mocy 50 mikrogramów + 100 mikrogramów nie są odpowiednie do stosowania u dorosłych pacjentów z ciężką astmą. U pacjentów z ciężką astmą zalecane jest ustalenie odpowiedniej dawki wziewnego kortykosteroidu przed zastosowaniem leczenia skojarzonego.

W przypadku dawek, które nie mogą być osiągnięte przy zastosowaniu produktu leczniczego Symflusal, dostępne są inne moce produktów leczniczych zawierających salmeterol + propionian flutykazonu.

### POChP

Dorośli:

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

#### *Specjalne grupy pacjentów*

Nie ma konieczności dostosowania dawki leku u pacjentów w podeszłym wieku oraz u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek. Nie ma dostępnych danych dotyczących stosowania salmeterolu + flutykazonu propionianu u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby.

#### *Dzieci i młodzież*

Nie należy stosować produktu leczniczego Symflusal u dzieci i młodzieży.

### **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**

#### Pogorszenie przebiegu choroby

Produktu leczniczego Symflusal nie należy stosować do leczenia ostrych objawów astmy. W tym celu konieczne jest zastosowanie szybko i krótko działającego leku rozszerzającego oskrzela.

Należy poinstruować pacjentów, aby zawsze mieli przy sobie inhalator stosowany do łagodzenia objawów ostrych napadów astmy.

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

W trakcie leczenia produktem leczniczym Symflusal może wystąpić zaostrzenie choroby podstawowej lub mogą wystąpić poważne objawy niepożądane związane z astmą. Pacjentów należy poinformować, że jeśli po rozpoczęciu stosowania produktu leczniczego Symflusal nastąpi pogorszenie objawów astmy lub nie będą one prawidłowo kontrolowane, to należy kontynuować leczenie oraz zasięgnąć porady lekarskiej.

Konieczność zwiększenia częstości stosowania leków łagodzących objawy (krótko działający lek rozszerzający oskrzela) lub zmniejszenie odpowiedzi na zastosowanie takiego leku świadczy o pogorszeniu kontroli choroby; lekarz powinien zweryfikować leczenie takiego pacjenta.

Nagle i postępujące pogorszenie kontroli objawów astmy oskrzelowej jest stanem potencjalnie zagrażającym życiu. Pacjenta należy poddać pilnej konsultacji lekarskiej. Należy rozważyć zwiększenie dawki kortykosteroidu.

Po uzyskaniu kontroli objawów astmy, można rozważyć stopniowe zmniejszanie dawki produktu leczniczego Symflusal. Należy regularnie oceniać stan zdrowia pacjentów, u których zmniejszono dawkę produktu leczniczego Symflusal. Należy stosować najmniejszą skuteczną dawkę produktu leczniczego Symflusal (patrz punkt 4.2).

U pacjentów z POChP, u których wystąpiło zaostrzenie choroby, zaleca się zazwyczaj leczenie ogólnoustrojowymi kortykosteroidami. W związku z tym, jeśli objawy choroby nasili się w trakcie leczenia produktem leczniczym Symflusal, pacjent powinien zasięgnąć porady lekarza.

Nie należy nagle przerywać leczenia produktem leczniczym Symflusal u pacjentów chorujących 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 wżewnie produktów leczniczych zawierających kortykosteroidy, produkt leczniczy Symflusal należy stosować z ostrożnością u pacjentów z przebyłą lub czynną gruźlicą płuc oraz grzybiczymi, wirusowymi lub innego rodzaju infekcjami dróg oddechowych. Jeżeli jest to wskazane, należy niezwłocznie wdrożyć odpowiednie leczenie.

#### Działanie sercowo-naczyniowe

Produkt leczniczy Symflusal 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. Należy zachować ostrożność stosując produkt leczniczy Symflusal u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności układu krążenia lub z zaburzeniami rytmu serca i u pacjentów z cukrzycą, z nadczynnością tarczycy, z nieleczoną hipokaliemią lub u pacjentów ze skłonnością do występowania małych stężeń jonów potasowych 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 wżewnie, po przyjęciu dawki może wystąpić paradoksalny skurcz oskrzeli z nagłym nasileniem świszczącego oddechu i dusznością bezpośrednio po przyjęciu leku. Paradoksalny skurcz oskrzeli reaguje na szybko działający lek rozszerzający oskrzela. Leczenie należy rozpocząć natychmiast. Należy natychmiast przerwać podawanie produktu leczniczego Symflusal, ocenić stan pacjenta i w razie konieczności zastosować inne leczenie.

Do odnotowanych działań farmakologicznych leczenia  $\beta_2$ -mimetykami należą drżenia, kołatanie serca i bóle głowy. Działania te zwykle są przemijające i ulegają złagodzeniu w czasie regularnego stosowania.

#### Substancje pomocnicze

Produkt leczniczy Symflusal zawiera laktozę jednowodną. Ilość ta zwykle nie powoduje problemów u osób z nietolerancją laktozy. Laktoza zawiera niewielkie ilości białek mleka, które mogą powodować reakcje alergiczne.

#### Działania ogólnoustrojowe kortykosteroidów

Działania ogólnoustrojowe mogą wystąpić podczas stosowania jakiegokolwiek z kortykosteroidów wziewnych, szczególnie jeśli zalecono przyjmowanie wysokich dawek przez długi czas. Wystąpienie tych działań jest znacznie mniej prawdopodobne niż podczas doustnego stosowania kortykosteroidów. Do możliwych działań ogólnoustrojowych należą: zespół Cushinga, cechy wyglądu zewnętrznego charakterystyczne dla zespołu Cushinga, zahamowanie czynności kory nadnerczy, zmniejszenie gęstości mineralnej kości, zaćma i jaskra oraz, znacznie rzadziej, szereg objawów psychicznych lub zmian zachowania, w tym pobudzenie psychoruchowe, zaburzenia snu, lęk, depresję lub agresję (szczególnie u dzieci). **W związku z powyższym ważna jest regularna kontrola stanu pacjenta oraz zmniejszenie dawki wziewnego kortykosteroidu do najmniejszej dawki zapewniającej skuteczną kontrolę objawów astmy.**

Długotrwałe leczenie dużymi dawkami kortykosteroidów wziewnych może prowadzić do zahamowania czynności kory nadnerczy i ostrego przełomu nadnerczowego. Bardzo rzadko zgłaszano przypadki zahamowania czynności kory nadnerczy i ostrego przełomu nadnerczowego w przypadku stosowania dawek od 500 mikrogramów do 1000 mikrogramów flutykazonu propionianu. Do sytuacji, które potencjalnie mogą wywołać przełom nadnerczowy należą uraz, zabieg chirurgiczny, infekcja lub szybkie zmniejszanie dawki. Objawy są zazwyczaj niejednoznaczne i mogą obejmować utratę łaknienia, ból brzucha, zmniejszenie masy ciała, zmęczenie, ból głowy, nudności, wymioty, niedociśnienie tętnicze, splątanie, hipoglikemię i drgawki. W okresach narażenia na stres lub przed planowanym zabiegiem chirurgicznym należy rozważyć dodatkowe doustne podanie kortykosteroidów.

Korzyści z wziewnego 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. Należy zachować szczególną ostrożność u tych pacjentów i regularnie kontrolować czynność kory nadnerczy. Ryzyko to może także dotyczyć pacjentów, u których w przeszłości stosowano duże dawki kortykosteroidów. Możliwość zaburzenia czynności kory nadnerczy należy zawsze uwzględnić w stanach nagłych oraz w sytuacjach związanych ze stresem, i rozważyć podanie odpowiedniej dawki uzupełniającej kortykosteroidów. Przed planowanymi zabiegami chirurgicznymi, konieczna może być konsultacja specjalistyczna w celu oceny stopnia niewydolności kory nadnerczy.

Rytonawir może znacznie zwiększyć stężenie flutykazonu propionianu w osoczu. Dlatego należy unikać jednoczesnego stosowania tych produktów, chyba że potencjalna korzyść dla pacjenta przewyższa ryzyko związane z wystąpieniem ogólnoustrojowych działań niepożądanych kortykosteroidów. Zwiększone ryzyko ogólnoustrojowych działań niepożądanych istnieje również podczas jednoczesnego stosowania flutykazonu propionianu z innymi silnymi inhibitorami CYP3A (patrz punkt 4.5).

#### Zapalenie płuc u pacjentów z POChP

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

Nie ma jednoznacznych dowodów klinicznych potwierdzających różnice w obrębie grupy produktów zawierających wziewny kortykosteroid w odniesieniu do stopnia ryzyka występowania zapalenia płuc.

Lekarze powinni szczególnie wnikliwie obserwować pacjentów z POChP, oraz oceniać czy nie rozwija się u nich zapalenie płuc, ponieważ kliniczne objawy tych infekcji 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 znacząco zwiększa narażenie ogólnoustrojowe na salmeterol. Może to prowadzić do zwiększenia częstości występowania objawów ogólnoustrojowych (np. wydłużenie odstępu QTc i kołatania serca). W związku z tym należy unikać jednoczesnego leczenia ketokonazolem lub innymi silnymi inhibitorami CYP3A4, chyba że korzyści przewyższają potencjalnie zwiększone ryzyko wystąpienia ogólnoustrojowych działań niepożądanych salmeterolu (patrz punkt 4.5).

#### Zaburzenia widzenia

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

#### Dzieci i młodzież

Produkt leczniczy Symflusal nie jest wskazany do stosowania u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat.

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

Produkty lecznicze blokujące receptory  $\beta$ -adrenergiczne ( $\beta$ -adrenolityki) mogą osłabiać lub hamować działanie salmeterolu. Zarówno leki wybiórczo, jak i niewybiórczo blokujące receptory  $\beta$ -adrenergiczne nie powinny być stosowane u pacjentów z astmą, chyba że istnieją inne przyczyny uzasadniające ich zastosowanie. Leczenie  $\beta_2$ -agonistą może powodować 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  $\beta$ -adrenergiczne może potencjalnie spowodować działanie addycyjne.

#### Flutykazonu propionian

W normalnych warunkach, po podaniu wziewnym, w osoczu krwi występują niskie stężenia flutykazonu propionianu w wyniku nasilonego metabolizmu pierwszego przejścia oraz dużego klirensu osoczkowego, zależnego od aktywności cytochromu CYP3A4 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 cytochromu CYP3A4) podawany w dawce 100 mg dwa razy na dobę zwiększa kilkaset razy stężenie flutykazonu propionianu w osoczu, w wyniku czego dochodzi do znaczącego zmniejszenia stężenia kortyzolu w surowicy. 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, chyba że korzyść przewyższa ryzyko związane z wystąpieniem ogólnoustrojowych działań niepożądanych wywołanych stosowaniem glikokortykosteroidów.

W małym badaniu przeprowadzonym u zdrowych ochotników, ketokonazol (niewiele słabszy od rytonawiru inhibitor CYP3A) spowodował zwiększenie ekspozycji na flutykazonu propionian o 150% po podaniu wziewnym pojedynczej dawki. To spowodowało większe zmniejszenie stężenia kortyzolu w osoczu, w porównaniu do podania samego flutykazonu propionianu. Jednoczesne stosowanie z innymi silnymi inhibitorami CYP3A, takimi jak itrakonazol lub produktami zawierającymi kobicystat oraz umiarkowanymi inhibitorami CYP3A, takimi jak erytromycyna, może także spowodować zwiększenie ekspozycji ogólnoustrojowej na flutykazonu propionian oraz zwiększenie ryzyka wystąpienia ogólnoustrojowych działań niepożądanych. Należy unikać łączenia leków, chyba że korzyść przewyższa zwiększone ryzyko ogólnoustrojowych działań niepożądanych związanych ze stosowaniem kortykosteroidów; w takim przypadku pacjenta należy obserwować w celu wykrycia ogólnoustrojowych działań kortykosteroidów.

### **Salmeterol**

#### **Silne inhibitory CYP3A4**

Jednoczesne podawanie ketokonazolu (400 mg raz na dobę, doustnie) i salmeterolu (50 mikrogramów dwa razy na dobę, wziewnie) przez 7 dni u 15 zdrowych osób powodowało znaczne zwiększenie stężenia salmeterolu w osoczu (1,4-krotne zwiększenie  $C_{max}$  i 15-krotne zwiększenie AUC). Może to prowadzić do zwiększenia częstości występowania innych 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 w fazie eliminacji ani nie zwiększyło kumulacji salmeterolu po podaniu wielokrotnym.

Należy unikać jednoczesnego stosowania z ketokonazolem, chyba że korzyści przeważają nad potencjalnym zwiększeniem ryzyka wystąpienia ogólnoustrojowych działań niepożądanych salmeterolu. Wydaje się prawdopodobne, że takie ryzyko interakcji dotyczy również innych silnych inhibitorów CYP3A4 (np. itrakonazolu, telitromycyny, rytonawiru).

#### **Umiarkowane inhibitory CYP3A4**

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 wiązało się z wystąpieniem ciężkich działań niepożądanych.

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

### **Płodność**

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

### **Ciąża**

Dane otrzymane z dużej liczby zastosowań produktu w okresie ciąży (więcej niż 1000 kobiet w ciąży) nie wskazują na to, aby salmeterol i flutykazonu propionian powodowały wady rozwojowe lub działały szkodliwie na płód 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 Symflusal u kobiet w ciąży należy ograniczyć do przypadków, gdy w opinii lekarza oczekiwana korzyść dla matki przewyższa potencjalne ryzyko dla płodu.

W leczeniu kobiet w ciąży należy zastosować 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 ludzkiego.

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

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

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

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

#### **4.8 Działania niepożądane**

Ponieważ produkt leczniczy Symflusal zawiera salmeterol oraz flutykazonu propionian, można oczekiwać rodzaju i nasilenia działań niepożądanych typowych dla każdej substancji produktu leczniczego. Nie stwierdzono występowania dodatkowych działań niepożądanych wynikających z jednoczesnego stosowania obu substancji czynnych.

Działania niepożądane związane ze stosowaniem salmeterolu i flutykazonu propionianu zostały wymienione zgodnie z klasyfikacją układów i narządów oraz częstością występowania. Częstość występowania określono jako: bardzo często ( $\geq 1/10$ ), często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ), niezbyt często ( $\geq 1/1\ 000$  do  $< 1/100$ ), rzadko ( $\geq 1/10\ 000$  do  $< 1/1\ 000$ ), częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych). Częstość występowania ustalono na podstawie danych z badania klinicznego. Nie uwzględniono częstości działań po zastosowaniu placebo.

Klasyfikacja układów i narządów	Działanie niepożądane	Częstość występowania
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Kandydoza jamy ustnej i gardła	Często
	Zapalenie płuc (u pacjentów z POChP)	Często <sup>1,3,5</sup>
	Zapalenie oskrzeli	Często <sup>1,3</sup>
	Kandydoza przełyku	Rzadko
Zaburzenia układu immunologicznego	Reakcje nadwrażliwości objawiające się: skórnymi reakcjami nadwrażliwości	Niezbyt często
	Obrzęk naczynioruchowy (głównie obrzęk twarzy i gardła)	Rzadko
	Objawy ze strony układu oddechowego (duszność)	Niezbyt często
	Objawy ze strony układu oddechowego (skurecz oskrzeli)	Rzadko
	Reakcje anafilaktyczne, w tym	Rzadko



	wstrząs anafilaktyczny	
Zaburzenia endokrynologiczne	Zespół Cushinga, cushingoidalne rysy twarzy, zahamowanie czynności kory nadnerczy, spowolnienie wzrostu 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	Niepokój	Niezbyt często
	Zaburzenia snu	Niezbyt często
	Zmiany w zachowaniu, w tym nadpobudliwość psychoruchowa i drażliwość (głównie u dzieci)	Rzadko
	Depresja, agresja (głównie u dzieci)	Nieznana
Zaburzenia układu nerwowego	Ból głowy	Bardzo często <sup>1</sup>
	Drżenie	Niezbyt często
Zaburzenia oka	Zaćma	Niezbyt często
	Jaskra	Rzadko <sup>4</sup>
	Nieostre widzenie	Nieznana <sup>4</sup>
Zaburzenia serca	Kołatanie serca	Niezbyt często
	Tachykardia	Niezbyt często
	Zaburzenia rytmu serca (w tym częstoskurcz nadkomorowy i dodatkowe skurcze)	Rzadko
	Migotanie przedsionków	Niezbyt często
	Dławica piersiowa	Niezbyt często
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Zapalenie nosogardzieli	Bardzo często <sup>2,3</sup>
	Podrażnienie gardła	Często
	Chrypka i (lub) dysfonia	Często
	Zapalenie zatok	Często <sup>1,3</sup>
	Paradoksalny skurcz oskrzeli	Rzadko <sup>4</sup>
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Stłuczenia	Często <sup>1,3</sup>
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Skurcze mięśni	Często
	Pourazowe złamania	Często <sup>1,3</sup>
	Bóle stawów	Często
	Bóle mięśni	Często

<sup>1</sup> Zgłaszane często w grupie przyjmującej placebo

<sup>2</sup> Zgłaszane bardzo często w grupie przyjmującej placebo

<sup>3</sup> Zgłaszane w trakcie 3-letniej obserwacji pacjentów z POChP

<sup>4</sup> Patrz punkt 4.4

<sup>5</sup> Patrz punkt 5.1

#### Opis wybranych działań niepożądanych

Do odnotowanych działań farmakologicznych podczas leczenia  $\beta_2$ -mimetykami należą: drżenia, kołatanie serca i ból głowy. Działania te zwykle były przemijające i ulegały złagodzeniu w czasie regularnego stosowania leku.

Podobnie jak w przypadku innych leków podawanych wziewnie, po przyjęciu dawki może wystąpić paradoksalny skurcz oskrzeli z nagłym nasileniem świszczącego oddechu i dusznością bezpośrednio

po przyjęciu leku. Paradoksalny skurcz oskrzeli reaguje na szybko działający lek rozszerzający oskrzela. Leczenie należy rozpocząć natychmiast. Należy natychmiast przerwać podawania produktu leczniczego Symflusal, ocenić stan pacjenta i, w razie konieczności, zastosować inne leczenie.

Ze względu na zawartość flutykazonu propionianu, u niektórych pacjentów może wystąpić chrypka i kandydoza (drożdżyca) jamy ustnej i gardła oraz, w rzadkich przypadkach, kandydoza przełyku. W celu zmniejszenia możliwości wystąpienia zarówno chrypki, jak i kandydozy jamy ustnej i gardła, po zastosowaniu produktu leczniczego należy wypłukać jamę ustną wodą, następnie wypluć wodę i (lub) umyć zęby. Objawową kandydozę jamy ustnej i gardła należy leczyć stosując miejscowe leczenie przeciwgrzybicze, równocześnie kontynuując terapię produktem leczniczym Symflusal.

#### Dzieci i młodzież

Możliwe objawy ogólnoustrojowe to: zespół Cushinga, cechy wyglądu zewnętrznego charakterystyczne dla zespołu Cushinga, zahamowanie czynności kory nadnerczy i spowolnienie wzrostu u dzieci i młodzieży (patrz punkt 4.4). U dzieci mogą również wystąpić objawy takie jak niepokój, zaburzenia snu i zmiany zachowania, w tym pobudzenie i drażliwość.

#### Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa, tel.: + 48 22 49 21 301, faks: + 48 22 49 21 309, e-mail: [ndl@urpl.gov.pl](mailto:ndl@urpl.gov.pl). Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

### **4.9 Przedawkowanie**

Brak danych z badań klinicznych dotyczących przedawkowania produktu leczniczego Symflusal, jednak dane dotyczące przedawkowania obu substancji czynnych produktu leczniczego podane są poniżej:

#### Salmeterol

Do objawów podmiotowych i przedmiotowych przedawkowania salmeterolu należą: zawroty głowy, wzrost ciśnienia skurczowego krwi, drżenia, ból głowy i tachykardia. W przypadku konieczności przerwania stosowania produktu leczniczego Symflusal ze względu na przedawkowanie  $\beta$ -agonisty zawartego w produkcie leczniczym, należy rozważyć odpowiednie leczenie kortykosteroidem zastępczym. Ponadto może wystąpić hipokaliemia, dlatego należy monitorować stężenie jonów potasowych we krwi. Należy rozważyć podanie potasu.

#### Flutykazonu propionian

**Ostre:** Zastosowanie wziewne większych niż zalecane dawek flutykazonu propionianu może powodować przemijające zahamowanie czynności kory nadnerczy. Sytuacja ta nie wymaga podjęcia działań ratunkowych, 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. Konieczne może być leczenie kortykosteroidami do stosowania ogólnego. Po ustabilizowaniu się stanu pacjenta, należy kontynuować leczenie z zastosowaniem kortykosteroidu wziewnego w zalecanej dawce. Należy odnieść się do punktu 4.4.

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

## 5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

### 5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki adrenergiczne w połączeniu z kortykosteroidami lub innymi lekami, z wyjątkiem leków przeciwcholinergicznym, kod ATC: R03AK06.

#### Mechanizm działania i działanie farmakodynamiczne

Produkt leczniczy Symflusal zawiera salmeterol i flutykazonu propionian, które mają różne mechanizmy działania. Mechanizmy działania obu substancji czynnych są przedstawione poniżej:

#### *Salmeterol:*

Salmeterol jest wybiórczym, długo działającym (12 godzin) agonistą receptora  $\beta_2$ -adrenergicznego, o długim łańcuchu bocznym, który wiąże się z miejscem pozareceptorowym.

Salmeterol powoduje rozszerzenie oskrzeli trwające dłużej, przynajmniej 12 godzin, w porównaniu do zalecanych dawek zwykle stosowanych krótko działających  $\beta_2$ -agonistów.

#### *Flutykazonu propionian:*

Flutykazonu propionian, glikokortykosteroid podawany wziewnie w zalecanych dawkach ma działanie przeciwzapalne w obrębie płuc, którego wynikiem jest zmniejszenie nasilenia objawów i częstości zaostrzeń astmy; wywołuje mniej działań niepożądanych niż kortykosteroidy podawane ogólnoustrojowo.

#### 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 salmeterolu + flutykazonu propionianu z monoterapią wziewnym kortykosteroidem (propionianem flutykazonu) 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 + flutykazonu propionian w porównaniu z monoterapią kortykosteroidem wziewnym i ta kontrola choroby została osiągnięta podczas stosowania mniejszej dawki kortykosteroidu.

W przypadku stosowania salmeterolu + flutykazonu propionianu 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 salmeterolu + flutykazonu propionianu 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 salmeterolem + flutykazonu propionianem, w porównaniu do 23 dni w przypadku leczenia wziewnym kortykosteroidem.

Zebrane wyniki badania przedstawiono w tabeli:

<b>Odsetek pacjentów, którzy uzyskali dobrą kontrolę (*WC - Well Controlled) lub pełną kontrolę (**TC - Totally Controlled) astmy w ciągu 12 miesięcy</b>
---

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/dobę)	75%	44%	60%	28%
Średnia dawka WKS (500 do 1000 mikrogramów BDP równoważna dawka innego WKS/dobę)	62%	29%	47%	16%
<b>Zebrane wyniki ze wszystkich 3 rodzajów leczenia</b>	<b>71%</b>	<b>41%</b>	<b>59%</b>	<b>28%</b>

WKS - wziewny kortykosteroid; SABA - krótkodziałający  $\beta_2$ -mimetyk; BDP – beklometazon

\* dobra kontrola astmy (\*WC - Well Controlled): 2 lub mniej dni w tygodniu z wynikiem objawów większym niż 1 (gdzie 1 definiowany jako "objawy przez jeden krótki okres w ciągu dnia"), stosowanie SABA w ciągu 2 dni lub mniej i nie więcej niż 4 razy w tygodniu, 80% lub więcej wartości należnej porannego szczytowego przepływu wydechowego, bez nocnych przebudzeń, bez zaostrzeń, bez działań niepożądanych zmuszających do zmiany leczenia.

\*\* pełna kontrola astmy (\*\*TC - Totally Controlled): bez objawów, bez stosowania SABA, 80% lub więcej wartości należnej porannego szczytowego przepływu wydechowego, bez nocnych przebudzeń, bez zaostrzeń, bez działań niepożądanych zmuszających do zmiany leczenia.

Wyniki tego badania sugerują, że salmeterol z flutykazonu propionianem 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 zaślepionym, randomizowanym badaniu prowadzonym w dwóch równoległych grupach, z udziałem 318 pacjentów w wieku 18 lat i starszych, z przewlekłą astmą oceniano bezpieczeństwo stosowania i tolerancję dwóch inhalacji salmeterolu z flutykazonu propionianem dwa razy na dobę (podwójna dawka) przez 2 tygodnie. Badanie wykazało, że stosowanie podwójnej dawki inhalacji (każdej z dostępnych mocy) przez 14 dni powodowało nieznaczne zwiększenie częstości występowania działań niepożądanych związanych ze stosowaniem  $\beta$ -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 porównaniu do stosowania jednej inhalacji dwa razy na dobę. Należy wziąć pod uwagę nieznaczne zwiększenie częstości działań niepożądanych związanych ze stosowaniem  $\beta$ -agonisty, jeśli rozważane jest przez lekarza podwojenie dawki salmeterolu z flutykazonu propionianem u dorosłych pacjentów, wymagających dodatkowego, krótkotrwałego (do 14 dni) leczenia kortykosteroidami wziewnymi.

*Salmeterol i flutykazonu propionian w badaniach klinicznych POChP*

Badanie TORCH (z ang. TOwards a Revolution in COPD Health) było 3-letnim badaniem przeprowadzonym w celu oceny wpływu leczenia salmeterolem z flutykazonu propionianem w dawce 50 mikrogramów + 500 mikrogramów przyjmowanych dwa razy na dobę, salmeterolem w dawce 50 mikrogramów dwa razy na dobę, flutykazonu propionianem (FP) w dawce 500 mikrogramów stosowanym dwa razy na dobę lub placebo na całkowitą śmiertelność pacjentów

chorych na POChP. Chorzy na POChP z wyjściowym (przed podaniem leku rozszerzającego oskrzela) FEV<sub>1</sub> <60% wartości należytnej zostali przydzieleni losowo do leczenia metodą podwójnie ślepej próby. Podczas badania u pacjentów dozwolone było przeprowadzenie rutynowej terapii POChP, z wyjątkiem innych wziewnych kortykosteroidów, długo działających leków rozszerzających oskrzela oraz przewlekłe stosowanych kortykosteroidów działających ogólnoustrojowo. Po 3 latach oceniano przeżywalność wszystkich pacjentów, bez względu na to, czy brali oni udział w badaniu aż do jego zakończenia. Pierwszorzędnym punktem końcowym było zmniejszenie całkowitej śmiertelności w ciągu 3 lat stosowania salmeterolu i flutykazonu propionianu w porównaniu do placebo.

	<b>Placebo N=1524</b>	<b>Salmeterol 50 N=1521</b>	<b>FP 500 N=1534</b>	<b>Salmeterol + FP 50 + 500 N=1533</b>
<b>Całkowita śmiertelność w ciągu 3 lat</b>				
Liczba zgonów (%)	231 (15,2%)	205 (13,5%)	246 (16,0%)	193 (12,6%)
Współczynnik ryzyka vs. placebo (przedziały ufności - CIs)	ND	0,879 (0,73, 1,06)	1,060 (0,89, 1,27)	0,825 (0,68, 1,00)
Wartość p		0,180	0,525	0,052 <sup>1</sup>
Współczynnik ryzyka dla salmeterolu z flutykazonu propionianem 50 + 500 vs. salmeterol lub flutykazonu propionian (CIs)	ND	0,932 (0,77, 1,13)	0,774 (0,64, 0,93)	ND
Wartość p		0,481	0,007	
<sup>1</sup> wartość p skorygowana przez dwie przejściowe analizy porównujące pierwotną skuteczność w oparciu o analizę log-rangową po rozdzieleniu na grupy według palenia papierosów.				

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

Odsetek pacjentów, u których zgon z przyczyn związanych z POChP nastąpił w ciągu 3 lat obserwacji, wyniósł 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 + flutykazonu propionian.

Salmeterol + 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 + 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 (PU): 19% do 31%;  $p < 0,001$ ) w porównaniu do placebo, o 12% w porównaniu do salmeterolu (95% PU: 5% do 19%,  $p = 0,002$ ) i o 9% w porównaniu do flutykazonu propionianu (95% PU: 1% do 16%,  $p = 0,024$ ). Podobnie salmeterol zmniejszał istotnie częstość występowania zaostrzeń o 15% (95% PU: 7% do 22%;  $p < 0,001$ ) w porównaniu do placebo, a flutykazonu propionian znamienne zmniejszał częstość zaostrzeń o 18% (95% PU: 11% do 24%;  $p < 0,001$ ) w porównaniu do placebo.

Jakość życia oceniana za pomocą kwestionariusza Szpitala Św. Jerzego (SGRQ z ang. St George's Respiratory Questionnaire) poprawiła się u każdego pacjenta stosującego aktywne leczenie w porównaniu do placebo. Średnia poprawa jakości życia w ciągu trzech lat leczenia salmeterolem i flutykazonu propionianem w porównaniu z placebo wynosiła -3,1 jednostki (95% CI: -4,1 do -2,1,  $p < 0,001$ ), w porównaniu z salmeterolem wynosiła -2,2 jednostki ( $p < 0,001$ ), w porównaniu z flutykazonu propionianem wynosiła -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 w przypadku placebo 12,3%, w przypadku salmeterolu 13,3%, w przypadku flutykazonu propionianu 18,3% oraz w przypadku flutykazonu propionianu i salmeterolu 19,6% (współczynnik ryzyka dla salmeterolu i flutykazonu propionianu vs. placebo wynosił: 1,64, 95% CI: 1,33 do 2,01,  $p < 0,001$ ). Nie stwierdzono zwiększenia liczby zgonów spowodowanych zapaleniem płuc. Liczba zgonów w trakcie leczenia, które zostały zakwalifikowane jako spowodowane przez zapalenie płuc wynosiła 7 dla placebo, 9 dla salmeterolu, 13 dla flutykazonu propionianu i 8 dla salmeterolu i flutykazonu propionianu. Nie stwierdzono istotnych różnic w prawdopodobieństwie złamań 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; współczynnik ryzyka dla salmeterolu i flutykazonu propionianu w porównaniu do placebo wynosił: 1,22, 95% CI: 0,87 do 1,72,  $p = 0,248$ ).

Badania kliniczne kontrolowane placebo trwające 6 i 12 miesięcy wykazały, że regularne stosowanie salmeterolu + flutykazonu propionianu w dawce 50 mikrogramów + 500 mikrogramów poprawia czynność płuc, zmniejsza 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 salmeterolu + flutykazonu propionianu 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 zaślepionej badania, trwającej 52 tygodnie. Badanych przydzielono losowo w stosunku 1:1 do leczenia salmeterolem z flutykazonu propionianem w dawce 50 mikrogramów + 250 mikrogramów (całkowita populacja ITT  $n=776$ ) lub salmeterolem (całkowita populacja ITT  $n=778$ ). Przed fazą run-in pacjenci odstawili inne, dotychczas stosowane leki, z wyjątkiem krótko działających leków rozszerzających oskrzela. Jednoczesne stosowanie w czasie trwania badania wziewnych długo działających leków rozszerzających oskrzela ( $\beta_2$ -agonistów lub leków przeciwcholinergicznym), produktów złożonych zawierających ipratropium i salbutamol, doustnych  $\beta_2$ -agonistów i leków zawierających teofilinę było zabronione. Stosowanie doustnych kortykosteroidów i antybiotyków było dozwolone w celu leczenia zaostrzeń POChP według ściśle określonych zaleceń. Pacjenci stosowali salbutamol jako lek na żądanie podczas całego badania.

Wyniki obu badań wykazały, że leczenie salmeterolem z flutykazonu propionianem w dawce 50 mikrogramów + 250 mikrogramów związane było ze znacznie mniejszą liczbą umiarkowanych lub ciężkich zaostrzeń POChP w ciągu roku, w porównaniu do salmeterolu (SCO40043: odpowiednio

1,06 i 1,53 /pacjenta/rok, stosunek częstości 0,70, 95% CI: 0,58 do 0,83,  $p < 0,001$ ; SCO100250: odpowiednio 1,10 i 1,59 /pacjenta/rok, stosunek częstości 0,70, 95% CI: 0,58 do 0,83,  $p < 0,001$ ). Wyniki dla drugorzędowych punktów końcowych (czas do pierwszego umiarkowanego lub ciężkiego zaostrzenia choroby, liczba zaostrzeń w ciągu roku wymagających użycia doustnych kortykosteroidów, poranne FEV<sub>1</sub> przed podaniem leków) istotnie przemawiały na korzyść leczenia salmeterolem z flutykazonu propionianem w dawce 50 mikrogramów + 250 mikrogramów dwa razy na dobę w porównaniu z salmeterolem. Profil działań niepożądanych był podobny, za wyjątkiem częstości zakażeń dolnych dróg oddechowych oraz miejscowych, znanych objawów niepożądanych (kandydoza i dysfonia) w grupie leczonej salmeterolem + flutykazonu propionianem w dawce 50 mikrogramów + 250 mikrogramów dwa razy na dobę w porównaniu do grupy leczonej salmeterolem. Zdarzenia związane z zakażeniami dolnych dróg oddechowych były stwierdzane w przypadku 55 (7%) pacjentów leczonych salmeterolem + flutykazonu propionianem 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 salmeterolem + flutykazonu propionianem w dawce 50 mikrogramów + 250 mikrogramów dwa razy na dobę wydaje się być porównywalna do częstości zgłaszanej w przypadku leczenia salmeterolem + flutykazonu propionianem w dawce 50 mikrogramów + 500 mikrogramów dwa razy na dobę w badaniu TORCH.

## **Astma**

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

Badanie SMART było 28-tygodniowym badaniem przeprowadzonym w Stanach Zjednoczonych, w którym oceniano bezpieczeństwo stosowania salmeterolu w porównaniu do placebo dodawanych do typowego leczenia u osób dorosłych i młodzieży. Chociaż nie było znaczących różnic w pierwszorzędnym punkcie końcowym łącznej liczby zgonów związanych z układem oddechowym wraz z liczbą stanów zagrożenia życia związanych z układem oddechowym, to badanie wykazało znaczące zwiększenie liczby zgonów z powodu astmy u pacjentów otrzymujących salmeterol (13 zgonów na 13176 pacjentów leczonych salmeterolem w porównaniu do 3 zgonów z 13179 pacjentów otrzymujących placebo). Badanie nie zostało zaprojektowane w celu oceny wpływu jednoczesnego stosowania kortykosteroidów wziewnych, a jedynie 47% pacjentów zgłaszało stosowanie wziewnych kortykosteroidów przed badaniem.

### Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania połączenia salmeterolu z flutykazonu propionianem w porównaniu z flutykazonu propionianem w monoterapii w astmie

W dwóch wieloośrodkowych badaniach trwających 26 tygodni przeprowadzono porównanie skuteczności i bezpieczeństwa stosowania salmeterolu w połączeniu z flutykazonu propionianem oraz z flutykazonu propionianem w monoterapii. W pierwszym z nich u dorosłych i młodzieży (badanie AUSTRI), a w drugim u dzieci w wieku 4 do 11 lat (badanie VESTRI). Do obu badań włączono pacjentów z umiarkowaną lub ciężką przewlekłą astmą, których w przeszłości hospitalizowano z powodu astmy albo u których występowały zaostrzenia astmy w poprzednim roku. Podstawowym celem każdego badania było ustalenie, czy dodanie długo działającego beta-adrenolityku (LABA) do WKS (leczenie salmeterolem z flutykazonu propionianem (salmeterol-FP)) było nie gorsze niż stosowanie samego wziewnego kortykosteroidu (FP) w odniesieniu do ryzyka wystąpienia ciężkich zdarzeń związanych z astmą (hospitalizacja związana z astmą, intubacja i zgon). Drugim celem tych badań była ocena, czy leczenie wziewnym kortykosteroidem z długo działającym beta-adrenolitykiem (salmeterol-FP) było lepsze od leczenia samym wziewnym kortykosteroidem (FP) w odniesieniu do ciężkiego zaostrzenia astmy (definiowanego jako pogorszenie astmy wymagające stosowania ogólnoustrojowych kortykosteroidów przez co najmniej 3 dni, hospitalizacji lub wizyty w ambulatoryjnym oddziale ratunkowym z powodu astmy wymagającej podania kortykosteroidów ogólnoustrojowych).

W sumie 11 679 i 6 208 pacjentów zostało losowo przydzielonych i otrzymało leczenie odpowiednio w badaniach AUSTRI i VESTRI. W obu badaniach osiągnięto pierwszorzędowy punkt końcowy dotyczący bezpieczeństwa – potwierdzono, że stosowanie salmeterol-FP było nie gorsze niż stosowanie FP (*z ang. non-inferiority, równoważność*) (patrz tabela poniżej).

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

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

<sup>a</sup> jeśli uzyskany 95% przedział ufności dla oszacowanego ryzyka względnego wynosił mniej niż 2,0, to równoważność została potwierdzona.

<sup>b</sup> jeśli uzyskany 95% przedział ufności dla oszacowanego ryzyka względnego wynosił mniej niż 2,675, to równoważność została potwierdzona.

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

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

#### *Produkty lecznicze zawierające flutykazonu propionian w leczeniu astmy w czasie ciąży*

Obserwacyjne, epidemiologiczne, retrospektywne badanie kohortowe z wykorzystaniem elektronicznej dokumentacji medycznej z Wielkiej Brytanii zostało przeprowadzone w celu oceny ryzyka wystąpienia dużych wrodzonych wad rozwojowych (*z ang. major congenital malformations (MCMs)*) po wziewnej ekspozycji na flutykazonu propionian (FP) w monoterapii lub salmeterol-FP w pierwszym trymestrze w porównaniu do wziewnych kortykosteroidów niezawierających FP.

W badaniu tym nie stosowano porównania do placebo.

W kohorcie astmy 5 362 cięż narażonych na wziewne kortykosteroidy w pierwszym trymestrze - zdiagnozowano 131 MCMs; 1 612 (30%) było narażone na FP lub salmeterol-FP, z których u 42 zdiagnozowano MCMs. Skorygowany iloraz szans dla zdiagnozowania MCMs przez 1 rok wynosił 1,1 (95% CI: 0,5 - 2,3) dla kobiet z astmą umiarkowaną narażonych na FP, w porównaniu do narażonych na wziewny kortykosteroid bez FP i 1,2 (95% CI: 0,7 - 2,0) dla kobiet z ciężką astmą. Nie stwierdzono różnic w ryzyku MCMs po narażeniu w pierwszym trymestrze na FP w monoterapii w porównaniu do salmeterolu-FP. Bezwzględne ryzyko MCM dla całego przekroju ciężkości astmy wynosiło od 2,0 do 2,9 na 100 cięż narażonych na FP, co jest porównywalne z wynikami badań 15840



ciąż, w czasie których nie stosowano leczenia jak w astmie, w Naukowej Bazie Danych Medycyny Ogólnej (z ang. *General Practice Research Database – GPRD*) (2,8 zdarzeń MCM na 100 ciąż).

## 5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Właściwości farmakokinetyczne mogą być rozpatrywane na podstawie prześledzenia właściwości farmakokinetycznych obu substancji 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 w osoczu (około 200 pg/ml lub mniej) po jego wziewnym zastosowaniu w dawkach terapeutycznych, istnieje niewiele danych dotyczących właściwości farmakokinetycznych salmeterolu.

### Flutykazonu propionian

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

Wchłanianie ogólnoustrojowe odbywa się głównie poprzez płuca, początkowo jest szybkie, a następnie ulega wydłużeniu. Pozostała część wziewnej dawki może zostać połknięta, jednak ma minimalny wpływ na ekspozycję ogólnoustrojową ze względu na słabą rozpuszczalność leku w wodzie i metabolizm pierwszego przejścia, w rezultacie dostępność w jamie ustnej wynosi poniżej 1%. Istnieje liniowa zależność pomiędzy dawką leku a ekspozycją ogólnoustrojową.

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

Substancja wiąże się z białkami osocza w 91%.

Flutykazonu propionian jest szybko usuwany z krążenia ogólnoustrojowego. Głównym szlakiem metabolizmu jest wytworzenie nieaktywnej pochodnej kwasu karboksylowego z udziałem izoenzymu CYP3A4 cytochromu P450. Inne niezidentyfikowane metabolity wykryto również w kale.

Klirens nerkowy flutykazonu propionianu jest znikomy. Mniej niż 5% dawki wydalane jest z moczem, głównie w postaci metabolitów. Większa część dawki jest wydalana z kałem w postaci metabolitów i niezmiennego leku.

## 5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Jedynie dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego u ludzi pochodzą z badań przeprowadzonych na zwierzętach, oparte są na działaniu farmakologicznym salmeterolu i flutykazonu propionianu podawanych oddzielnie i dotyczą skutków nadmiernego działania farmakologicznego.

W badaniach reprodukcji u zwierząt wykazano, że glikokortykosteroidy wywołują wady rozwojowe (rozszczep podniebienia, zniekształcenia szkieletu). Jednak nie wydaje się, aby wyniki badań na zwierzętach odnosiły się do ludzi otrzymujących produkt leczniczy w zalecanych dawkach. Badania na zwierzętach z zastosowaniem salmeterolu wykazały szkodliwy wpływ na zarodek i płód tylko po ekspozycji na duże dawki.

W następstwie jednoczesnego podawania salmeterolu i flutykazonu propionianu u szczurów, stwierdzono zwiększenie częstości występowania przemieszczenia tętnicy pępkowej i niepełnego kostnienia kości potylicznej po zastosowaniu dawek glikokortykosteroidów, które powodują nieprawidłowości. Zarówno salmeterol jak i flutykazonu propionian nie wykazywały toksyczności genetycznej.

## **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**

Produkt leczniczy Symflusal zawiera dwie substancje czynne umieszczone w dwóch komorach blistra typu Aluminium/Aluminium. Blister umieszczony jest na pasku foliowym i zawiera jedną dawkę leczniczą. Paski przechowywane są w urządzeniu do inhalacji Elpenhaler<sup>®</sup>, umieszczonym w tekturowym pudełku.

Folia chroni proszek do inhalacji przed wpływem czynników atmosferycznych.

Każda dawka w postaci paska z dwukomorowym blistrem jest gotowa do użycia.

Wielkości opakowań:

- Każde opakowanie tekturowe zawiera jedno urządzenie do inhalacji Elpenhaler<sup>®</sup> wraz z 60 paskami z dwukomorowymi blistrami. Opakowanie: 60 dawek.
- Każde opakowanie tekturowe zawiera jedno urządzenie do inhalacji Elpenhaler<sup>®</sup> z 30 paskami z dwukomorowymi blistrami typu Aluminium/Aluminium oraz jeden schowek z 30 dodatkowymi paskami z dwukomorowymi blistrami typu Aluminium/Aluminium. Opakowanie: 60 dawek.
- Każde opakowanie tekturowe zawiera jedno urządzenie do inhalacji Elpenhaler<sup>®</sup> z 30 paskami z dwukomorowymi blistrami typu Aluminium/Aluminium. Opakowanie: 30 dawek (opakowanie pojedyncze).
- Każde opakowanie tekturowe zawiera trzy urządzenia do inhalacji Elpenhaler<sup>®</sup> z 60 paskami z dwukomorowymi blistrami typu Aluminium/Aluminium. Opakowanie: 180 dawek.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

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

W celu zapewnienia prawidłowego stosowania leku, lekarz lub inny pracownik służby zdrowia powinien poinstruować pacjenta, w jaki sposób należy używać inhalatora.

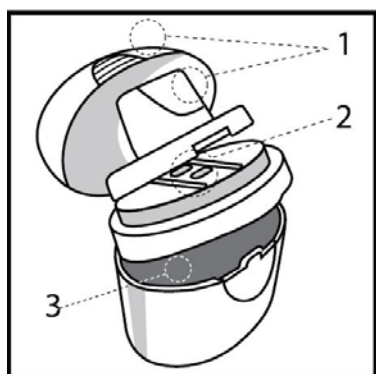
Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

### INSTRUKCJA UŻYCIA I POSTĘPOWANIA Z INHALATOREM ELPENHALER®

Poniżej przedstawiono instrukcję dla pacjenta dotyczącą właściwego użycia pojedynczej dawki wziewnej w postaci dwóch substancji leczniczych pakowanych w dwóch blistrach na pasku (paski z dwukomorowymi blistrami), które są przechowywane w inhalatorze Elpenhaler®.

#### OPIS

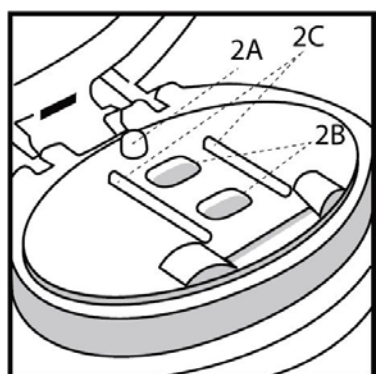
Elpenhaler® to urządzenie do jednoczesnego, wziewnego użycia obu substancji czynnych w postaci proszku. Obie substancje tworzą jedną dawkę leczniczą. Każda z substancji czynnych pakowana jest oddzielnie w jednej z dwóch komór specjalnie zaprojektowanego paska z dwukomorowym blistrem. Pasek z dwukomorowym blistrem zawiera jedną (1) dawkę leczniczą.



Inhalator Elpenhaler® składa się z 3 części:

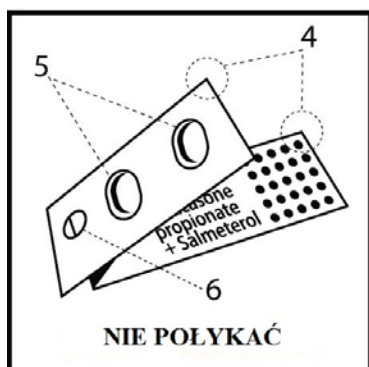
- Ustnika i jego osłony (1).
- Powierzchni (2), na której umieszczany jest pasek z dwukomorowym blistrem (powierzchnia nośna).
- Schowka (3) do przechowywania pasków.

Powyższe trzy części są ze sobą połączone, ale można je otwierać osobno.



Powierzchnia nośna składa się z:

- Punktu zamocowania (2A) do umieszczenia paska z blistrami.
- Dwóch wgłębień (2B) do dopasowania dwóch komór blistra.
- Dwóch pasków prowadzących (2C), które powodują, że pasek z dwukomorowym blistrem zostaje umieszczony we właściwej pozycji na powierzchni nośnej.

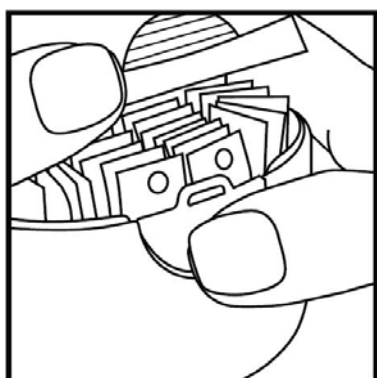


Pasek z dwukomorowym blistrem zawiera:

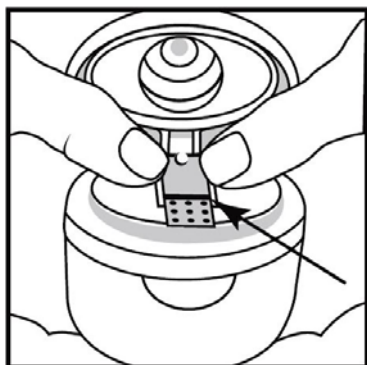
- Dwa aluminiowe arkusze (4).
- Dwie komory blistra (5), jedną zawierającą salmeterol, a drugą flutykazonu propionian.
- Otwór (6).

## Użycie inhalatora Elpenhaler®

### A. Przygotowanie urządzenia

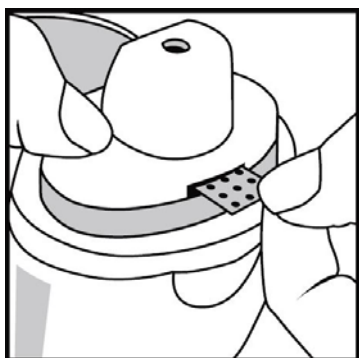


Otwórz schowek poprzez naciśnięcie, zgodnie z rysunkiem, wyjmij pasek i ponownie zamknij schowek.



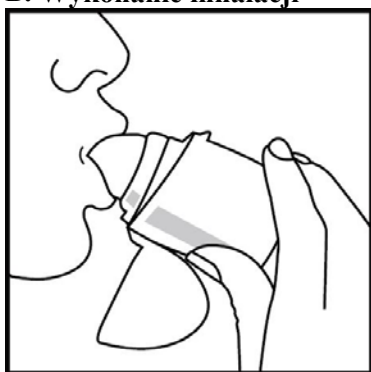
Odsłoń całkowicie powłokę ochronną chroniącą ustnik poprzez łagodny nacisk na powierzchnię w paski. Odblokuj i naciśnij ustnik do tyłu, w celu odsłonięcia powierzchni nośnej.

Pasek z dwukomorowym blistrem utrzymuj błyszczącą powierzchnią do góry, tak, aby widoczna była niebieska linia, jak zaznaczono strzałką na rysunku. Nadrukowana powierzchnia paska powinna być skierowana do dołu. Umieść otwór paska wokół punktu zamocowania na powierzchni nośnej stosując lekki nacisk i upewnij się, że pasek jest dobrze dopasowany do punktu zamocowania. Pasek z dwukomorowym blistrem dopasuje się do zagłębień w powierzchni nośnej, a paski prowadzące zapewnią utrzymanie paska w odpowiedniej pozycji.

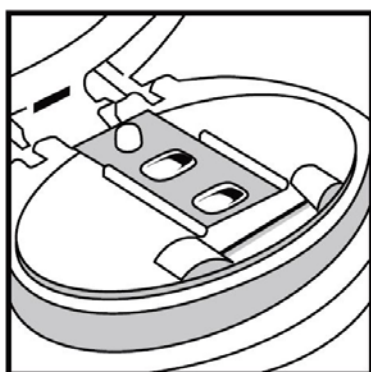


Zamknij ustnik i odciągnij w poziomie, wytłoczony, wystający koniec paska. Dawka leku jest gotowa do użycia.

### **B. Wykonanie inhalacji**



Trzymaj urządzenie z dala od ust.  
Wykonaj pełen wydech. Uważaj, aby nie wydychać powietrza na ustnik urządzenia.  
Włóż inhalator Elpenhaler® do ust i obejmij dokładnie wargami ustnik urządzenia.  
Powoli wykonaj głęboki wdech ustami (a nie nosem), aż płuca będą pełne.  
Wstrzymaj oddech przez około 5 sekund lub tak długo jak będziesz w stanie i jednocześnie wyjmij urządzenie z ust.  
Wykonaj wydech i dalej oddychaj normalnie.



Otwórz ustnik. Zauważysz, że cały proszek został zużyty oraz że komory blistra są puste.  
Wyjmij pusty pasek i przejdź do etapu C.

### **C. Czyszczenie inhalatora**

Po każdym użyciu wytrzyj ustnik urządzenia i powierzchnię nośną suchą ściereczką lub suchą papierową chusteczką. Do czyszczenia urządzenia nie należy używać wody.  
Zamknij ustnik i umieść pokrywę ochronną wokół niego.

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

Symphar Sp. z o.o.  
ul. Koszykowa 65  
00-667 Warszawa

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

Pozwolenie 50 mikrogramów + 250 mikrogramów: 21380  
Pozwolenie 50 mikrogramów + 500 mikrogramów: 21381

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 9.08.2013  
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 19.07.2018

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

29.03.2019