

## CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

### 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Aurodisc, (50 mikrogramów + 100 mikrogramów)/dawkę, proszek do inhalacji, podzielony  
Aurodisc, (50 mikrogramów + 250 mikrogramów)/dawkę, proszek do inhalacji, podzielony

### 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Aurodisc, (50 mikrogramów + 100 mikrogramów)/dawkę

Każda pojedyncza inhalacja zapewnia dostarczenie dawki (dawka opuszczająca ustnik) 47 mikrogramów salmeterolu (w postaci salmeterolu ksynafonianu) i 92 mikrogramów flutykazonu propionianu. Stanowi to odpowiednik dawki podzielonej 50 mikrogramów salmeterolu (w postaci salmeterolu ksynafonianu) i 100 mikrogramów flutykazonu propionianu.

Aurodisc, (50 mikrogramów + 250 mikrogramów)/dawkę

Każda pojedyncza inhalacja zapewnia dostarczenie dawki (dawka opuszczająca ustnik) 45 mikrogramów salmeterolu (w postaci salmeterolu ksynafonianu) i 229 mikrogramów flutykazonu propionianu. Stanowi to odpowiednik dawki podzielonej 50 mikrogramów salmeterolu (w postaci salmeterolu ksynafonianu) i 250 mikrogramów flutykazonu propionianu.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu:

Każda dostarczona dawka zawiera około 13 mg laktozy (w postaci jednowodnej).  
Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

### 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Proszek do inhalacji, podzielony.

Plastikowy pojemnik zawierający pasek foliowy z 60 równomiernie rozmieszczonymi blistrami.  
Każdy blister zawiera dawkę proszku do inhalacji, podzielonego, o barwie od białej do białawej.

### 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

#### 4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Aurodisc jest wskazany do stosowania u dorosłych i młodzieży w wieku od 12 lat.

#### Astma oskrzelowa

Aurodisc 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 krótko działającego  $\beta_2$ -mimetyku stosowanego doraźnie

lub

- u pacjentów, u których objawy astmy można opanować kortykosteroidem wziewnym i długo działającym  $\beta_2$ -mimetykiem.

Uwaga: Aurodisc (50 mikrogramów + 100 mikrogramów)/dawkę nie jest przeznaczony do stosowania w przypadku ciężkiej astmy u dorosłych i u dzieci.

## 4.2 Dawkowanie i sposób podawania

### Dawkowanie

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

Pacjenta należy poddawać regularnej kontroli lekarskiej, aby dawka produktu leczniczego Aurodisc, którą otrzymuje pacjent, była dawką optymalną i zmienianą tylko na zalecenie 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 Aurodisc 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 Aurodisc 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, należy mu przepisać odpowiednie dawki  $\beta_2$ -agonisty i (lub) kortykosteroidu.

*Zalecane dawkowanie:*

### **Astma oskrzelowa**

*Dorośli i młodzież w wieku od 12 lat:*

- jedna inhalacja zawierająca 50 mikrogramów salmeterolu i 100 mikrogramów flutykazonu propionianu dwa razy na dobę

lub

- jedna inhalacja zawierająca 50 mikrogramów salmeterolu i 250 mikrogramów flutykazonu propionianu dwa razy na dobę

Krótkotrwałe stosowanie produktu leczniczego Aurodisc 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 w drogach oddechowych), u których szybka kontrola astmy ma istotne znaczenie. W takich przypadkach zalecaną dawką początkową jest jedna inhalacja 50 mikrogramów salmeterolu i 100 mikrogramów flutykazonu propionianu dwa razy na dobę. Gdy tylko kontrola astmy zostanie osiągnięta, należy zweryfikować leczenie 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 samego wziewnego flutykazonu propionianu jako początkowego leczenia podtrzymującego, gdy jeden lub dwa objawy z kryteriów określających stopień ciężkości choroby nie występują. Zazwyczaj u większości pacjentów wziewne kortykosteroidy są lekami „pierwszego rzutu”.

Aurodisc nie jest przeznaczony do stosowania w początkowym leczeniu łagodnej astmy. Aurodisc

(50 mikrogramów + 100 mikrogramów)/dawkę 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*

Aurodisc nie jest zalecany do stosowania u dzieci w wieku poniżej 12 lat. Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego Aurodisc u dzieci w wieku poniżej 12 lat.

#### 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 Aurodisc u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby.

#### Sposób podawania

Podanie wziewne.

#### *Konieczne przeszkolenie*

Produkt leczniczy Aurodisc należy stosować prawidłowo, aby leczenie było skuteczne. Wszyscy pacjenci muszą zostać poinformowani o konieczności uważnego przeczytania ulotki dla pacjenta i przestrzegania instrukcji stosowania zamieszczonych w ulotce. Wszyscy pacjenci muszą zostać przeszkoleni przez lekarza w zakresie stosowania Aurodisc, zwłaszcza gdy korzystają z inhalatora po raz pierwszy. Ma to na celu upewnienie się, że pacjent rozumie, jak prawidłowo używać inhalatora.

Stosowanie Aurodisc odbywa się w trzech prostych krokach przedstawionych poniżej:

1. Otworzyć aparat do inhalacji poprzez wciśnięcie czerwonej blokady bezpieczeństwa. Aparat napełnia się przez przesuwanie nasadki ustnika w kolorze jasnoróżowym (dla mocy 50/100 mikrogramów) lub różowym (dla mocy 50/250 mikrogramów) aż do usłyszenia „kliknięcia”.
2. Wykonać wydech. Włożyć ustnik do ust, zamknąć usta wokół ustnika. Wykonać wdech przez inhalator, zachowując równy i głęboki oddech. Wyjąć inhalator z ust i wstrzymać oddech na około 10 sekund lub tak długo, jak jest to wygodne.
3. Delikatnie wydychać powietrze i zamknąć osłonę inhalatora, aż do usłyszenia „kliknięcia”.

Pacjentom należy również zalecić, aby po inhalacji wypłukali usta wodą i wypłuli ją i (lub) umyli zęby.

#### **4.3 Przeciwwskazania**

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

#### **4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania**

##### Zaostrzenie się choroby

Produktu leczniczego Aurodisc 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 Aurodisc u pacjentów w czasie zaostrzenia astmy lub gdy nastąpiło znaczące lub ostre pogorszenie przebiegu choroby.

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

Zwiększenie zapotrzebowania na stosowanie doraźnego krótko działającego leku rozszerzającego oskrzela lub zmniejszenie odpowiedzi na zastosowanie takiego leku świadczy o pogorszeniu kontroli choroby. Leczenie takich pacjentów powinien zweryfikować lekarz.

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.

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

#### Przerwanie leczenia

Nie należy nagle przerywać leczenia produktem leczniczym Aurodisc u pacjentów chorych na astmę ze względu na ryzyko zaostrzenia choroby. Dawkę produktu leczniczego należy zmniejszać stopniowo pod kontrolą lekarza.

#### Ostrożność w przypadku określonych chorób

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

#### Wpływ na układ krążenia

Aurodisc 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. Aurodisc należy stosować ostrożnie 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 wzięwnie, może wystąpić paradoksalny skurcz oskrzeli objawiający się nagle nasilającymi się świstami i dusznością bezpośrednio po przyjęciu leku. Paradoksalny skurcz oskrzeli reaguje na szybko działające wzięwne leki rozszerzające oskrzela i należy go leczyć natychmiast. Należy natychmiast przerwać podawanie produktu leczniczego Aurodisc, ocenić stan pacjenta i w razie konieczności zastosować inne leczenie.

#### Agoniści receptora $\beta_2$ -adrenergicznego

Odnotowane objawy niepożądane występujące podczas leczenia  $\beta_2$ -mimetykami, takie jak: drżenia

mięśni, kołatanie serca i bóle głowy, były przemijające i ulegały złagodzeniu w czasie regularnego stosowania.

### Substancje pomocnicze

Produkt Aurodisc zawiera około 13 miligramów / dawkę laktozy jednowodnej. Taka ilość zwykle nie powoduje problemów u osób z nietolerancją laktozy. Substancja pomocnicza laktoza zawiera niewielkie ilości białek mleka, które mogą powodować reakcje alergiczne. .

### Działania ogólnoustrojowe kortykosteroidów

Działania ogólnoustrojowe mogą wystąpić podczas stosowania kortykosteroidów wziewnych, zwłaszcza gdy przyjmowane 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.**

### Czynność kory nadnerczy

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 1 000 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 tych należy leczyć z zachowaniem szczególnej ostrożności, a czynność kory nadnerczy należy regularnie monitorować. Ryzyko to może także dotyczyć pacjentów, u których w przeszłości stosowano duże dawki steroidów w stanach nagłych. Możliwość zaburzenia czynności kory nadnerczy należy zawsze uwzględnić w stanach nagłych i sytuacjach związanych ze stresem, i rozważyć zastosowanie odpowiedniego leczenia kortykosteroidami. Przed niektórymi zabiegami konieczna może być konsultacja specjalistyczna w celu oceny stopnia niewydolności kory nadnerczy.

### Interakcje z innymi produktami leczniczymi

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).

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).

#### 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.

#### Dzieci i młodzież

Produkt leczniczy Aurodisc nie jest zalecany do stosowania u dzieci w wieku poniżej 12 lat (patrz punkt 4.2).

U młodzieży w wieku poniżej 16 lat przyjmujących duże dawki flutykazonu propionianu (zwykle  $\geq 1\ 000$  mikrogramów na dobę) istnieje szczególne ryzyko wystąpienia działań ogólnoustrojowych. Działania ogólnoustrojowe mogą wystąpić zwłaszcza w przypadku przyjmowania dużych dawek przez długi okres. Możliwe działania ogólnoustrojowe obejmują: zespół Cushinga, cushingoidalne rysy twarzy, zahamowanie czynności kory nadnerczy, ostry przełom nadnerczowy i spowolnienie wzrostu u młodzieży, oraz, rzadziej, zespół objawów psychicznych lub zmian zachowania, w tym nadmierną aktywność psychoruchową, zaburzenia snu, lęk, depresję lub agresję. Należy rozważyć skierowanie nastolatka do pediatry będącego specjalistą w zakresie chorób dróg oddechowych.

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

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

Leki blokujące receptory  $\beta$ -adrenergiczne ( $\beta$ -adrenolityki) mogą osłabiać lub antagonizować 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. Stosowanie  $\beta_2$ -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 produktów leczniczych działających na receptory  $\beta$ -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 cytochromu CYP3A4 w jelicie i wątrobie. Dlatego znaczące klinicznie interakcje flutykazonu propionianu z innymi substancjami czynnymi są mało prawdopodobne.

Badania interakcji flutykazonu propionianu podawanego donosowo zdrowym ochotnikom wykazały, że rytonawir (bardzo silny inhibitor cytochromu CYP3A4) podawany w dawce 100 mg dwa razy na dobę zwiększa kilkaset razy stężenie flutykazonu propionianu w osoczu, w wyniku czego dochodzi do znaczącego zmniejszenia stężenia kortyzolu w surowicy.

Brak jest informacji o tej interakcji w odniesieniu do podawanego w ziewnie 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 ketokonazol (niewiele słabszy od rytonawiru inhibitor CYP3A) spowodował zwiększenie ekspozycji na flutykazonu propionian o 150 % po podaniu w ziewnym pojedynczej dawki. To spowodowało większe zmniejszenie stężenia kortyzolu w osoczu w porównaniu do podania samego flutykazonu propionianu. Jednoczesne stosowanie z innymi silnymi inhibitorami CYP3A, takimi jak itrakonazol i produktami leczniczymi zawierającymi kobicystat, i inhibitorami CYP3A o umiarkowanej sile działania, takimi jak erytromycyna, może także spowodować zwiększenie ekspozycji ogólnoustrojowej na flutykazonu propionian i ryzyka wystąpienia ogólnoustrojowych działań niepożądanych. Należy unikać skojarzeń, chyba że korzyści przewyższą potencjalnie zwiększone ryzyko ogólnoustrojowych działań niepożądanych kortykosteroidów. W takim przypadku należy monitorować pacjentów pod kątem ogólnoustrojowych działań niepożądanych kortykosteroidów.

## Salmeterol

### *Silne inhibitory CYP3A4*

Jednoczesne podawanie ketokonazolu (400 mg raz na dobę, doustnie) i salmeterolu (50 mikrogramów dwa razy na dobę, w ziewnym) przez 7 dni u 15 zdrowych osób powodowało znaczne zwiększenie stężenia salmeterolu w surowicy (1,4-krotne zwiększenie  $C_{max}$  i 15-krotne zwiększenie AUC). Może to prowadzić do zwiększenia częstości 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 w fazie eliminacji 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, w ziewnym) 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**

### Płodność

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

### Ciąża

Duża ilość danych otrzymanych na podstawie zastosowań produktu w okresie ciąży (ponad 1 000 kobiet w ciąży) wskazuje na brak wywoływania wad rozwojowych lub szkodliwego działania na płód

i noworodka związanych z salmeterolem i flutykazonu propionianem. Badania na zwierzętach wykazały szkodliwy wpływ na rozrodczość po podaniu agonistów receptorów  $\beta_2$ -adrenergicznych i glikokortykosteroidów (patrz punkt 5.3).

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

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

#### Karmienie piersią

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

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

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

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

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

#### **4.8 Działania niepożądane**

##### Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Ponieważ produkt leczniczy Aurodisc 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 ( $\geq 1/1\ 000$  do  $< 1/100$ ), rzadko ( $\geq 1/10\ 000$  do  $< 1/1\ 000$ ) i częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych). Częstości występowania działań niepożądanych pochodziły z badania klinicznego. Częstość występowania podczas stosowania placebo nie była brana pod uwagę.

| <b>Klasyfikacja układów i narządów</b> | <b>Działanie niepożądane</b>   | <b>Częstość występowania</b> |
|--|--------------------------------|------------------------------|
| Zakażenia i zarażenia pasożytnicze     | Kandydoza jamy ustnej i gardła | Często                       |
|  |                                |                              |
|  | Kandydoza przełyku             | Rzadko                       |
| Zaburzenia układu immunologicznego     | Reakcje nadwrażliwości, w tym: |                              |
|  | skórne reakcje nadwrażliwości  | Niezbyt często               |



| <b>Klasyfikacja układów i narządów</b>                         | <b>Działanie niepożądane</b>   | <b>Częstość występowania</b> |
|--|--|------------------------------|
|  | obrzęk naczynioruchowy (głównie obrzęk twarzy, jamy ustnej i gardła)   | Rzadko                       |
|  | objawy ze strony układu oddechowego (duszność)   | Niezbyt często               |
|  | objawy ze strony układu oddechowego (skurcz oskrzeli)  | Rzadko                       |
|  | reakcje anafilaktyczne, w tym wstrząs anafilaktyczny   | Rzadko                       |
| Zaburzenia endokrynologiczne                                   | Zespół Cushinga, cushingoidalne rysy twarzy, zahamowanie czynności kory nadnerczy, spowolnienie wzrostu u dzieci i młodzieży, zmniejszenie gęstości mineralnej kości | Rzadko <sup>2</sup>          |
| Zaburzenia metabolizmu i odżywiania                            | Hiperglikemia  | Niezbyt często <sup>2</sup>  |
| Zaburzenia psychiczne  | Lęk  | Niezbyt często               |
|  | Zaburzenia snu   | Niezbyt często               |
|  | Zmiany zachowania, w tym nadpobudliwość psychoruchowa i drażliwość (głównie u dzieci)  | Rzadko                       |
|  | Depresja, agresja (głównie u dzieci)   | Nieznana                     |
| Zaburzenia układu nerwowego                                    | Bóle głowy   | Bardzo często <sup>1</sup>   |
|  | Drżenia  | Niezbyt często               |
| Zaburzenia oka   | Zaćma  | Niezbyt często               |
|  | Jaskra   | Rzadko <sup>2</sup>          |
|  | Nieostre widzenie (patrz także punkt 4.4)  | Nieznana <sup>2</sup>        |
| Zaburzenia serca   | Kołatanie serca  | Niezbyt często               |
|  | Tachykardia  | Niezbyt często               |
|  | Zaburzenia rytmu serca (w tym częstoskurcz nadkomorowy oraz skurcze dodatkowe)   | Rzadko                       |
|  | Migotanie przedsionków   | Niezbyt często               |
|  | Choroba niedokrwienności serca   | Niezbyt często               |
| Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia |  |                              |
|  | Podrażnienie gardła  | Często                       |
|  | Chrypka, bezgłos   | Często                       |
|  |  |                              |
|  | Paradoksalny skurcz oskrzeli   | Rzadko <sup>2</sup>          |
| Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej              | Kurcze mięśni  | Często                       |
|  |  |                              |
|  | Bóle stawów  | Często                       |

| Klasyfikacja układów i narządów | Działanie niepożądane | Częstość występowania |
|---------------------------------|-----------------------|-----------------------|
|                                 | Bóle mięśni           | Często                |

<sup>1</sup> Opisywane często w grupie placebo.

<sup>2</sup>

Patrz punkt 4.4.

#### Opis wybranych działań niepożądanych

Odnotowane objawy niepożądane występujące podczas leczenia  $\beta_2$ -mimetykami, takie jak: drżenia mięśni, 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 Aurodisc, 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 można leczyć miejscowymi lekami przeciwgrzybiczymi, kontynuując leczenie produktem leczniczym Aurodisc.

#### Dzieci i młodzież

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

#### Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

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

Al. Jerozolimskie 181C

02-222 Warszawa

Tel.: + 48 22 49 21 301

Faks: + 48 22 49 21 309

Strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

#### **4.9 Przedawkowanie**

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

##### Salmeterol

Objawy przedawkowania salmeterolu to: zawroty głowy, wzrost ciśnienia skurczowego krwi, drżenia,

ból głowy i tachykardia. Jeśli leczenie produktem leczniczym Aurodisc musi być przerwane z powodu objawów przedawkowania  $\beta_2$ -agonisty zawartego w produkcie leczniczym, należy rozważyć odpowiednią zastępczą terapię steroidową. Ponadto może wystąpić hipokaliemia i dlatego należy monitorować stężenie jonów potasowych w surowicy krwi. W takim przypadku należy rozważyć zastępcze podanie potasu.

### Flutykazonu propionian

**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. Można to zweryfikować przez oznaczenie stężenia kortyzolu w osoczu.

**Długotrwale 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 Aurodisc 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 przeciwcholinergicznymi.

Kod ATC: R03 AK06

#### Mechanizm działania i działanie farmakodynamiczne

Aurodisc zawiera salmeterol i flutykazonu propionian, substancje o różnych mechanizmach działania. Odpowiednie mechanizmy działania obu substancji czynnych podano poniżej.

#### *Salmeterol:*

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

Salmeterol powoduje rozszerzenie oskrzeli trwające dłużej, przynajmniej 12 godzin, w porównaniu do działania zalecanych dawek zwykle stosowanych krótko działających  $\beta_2$ -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 skutków niepożądanych niż kortykosteroidy podawane ogólnie.

#### Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Badania opisane poniżej (GOAL i SMART) przeprowadzono z użyciem tego samego połączenia stałej dawki (dawek), salmeterolu ksynafonianu i flutykazonu propionianu, ale badano wcześniej dopuszczony produkt; opisanych badań nie przeprowadzono z zastosowaniem produktu Aurodisc.

### *Salmeterol + flutykazonu propionian – badania kliniczne w astmie oskrzelowej*

Trwające 12 miesięcy badanie GOAL (Uzyskanie optymalnej kontroli choroby – ang. *Gaining Optimal Asthma Control*) przeprowadzono u 3 416 pacjentów dorosłych i młodzieży chorujących na przewlekłą astmę oskrzelową. Celem badania było porównanie bezpieczeństwa stosowania i skuteczności salmeterolu i 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 i flutykazonu propionian w porównaniu z monoterapią kortykosteroidem wziewnym i tę kontrolę choroby osiągnięto podczas stosowania mniejszej dawki kortykosteroidu.

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

Zebrane wyniki badania przedstawiono w tabeli:

| <b>Odsetek pacjentów, którzy uzyskali dobrą kontrolę (*WC – Well Controlled) lub pełną kontrolę** (TC – Totally Controlled) astmy w ciągu 12 miesięcy</b> |                        |           |           |           |
|---|------------------------|-----------|-----------|-----------|
| <b>Rodzaj leczenia<br/>(przed włączeniem do badania)</b>  | <b>Salmeterol + FP</b> |           | <b>FP</b> |           |
|   | <b>WC</b>              | <b>TC</b> | <b>WC</b> | <b>TC</b> |
| <b>Bez WKS (tylko SABA)</b>   | 78 %                   | 50 %      | 70 %      | 40 %      |
| <b>Mała dawka WKS (≤ 500 mikrogramów BDP lub równoważna dawka innego WKS na dobę)</b>   | 75 %                   | 44 %      | 60 %      | 28 %      |
| <b>Średnia dawka WKS (&gt; 500-1 000 mikrogramów BDP lub równoważna dawka innego WKS na dobę)</b>   | 62 %                   | 29 %      | 47 %      | 16 %      |
| <b>Zebrane wyniki ze wszystkich 3 rodzajów leczenia</b>   | 71 %                   | 41 %      | 59 %      | 28 %      |

WKS – wziewny kortykosteroid; SABA – krótko działający  $\beta_2$ -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 należnej porannego szczytowego przepływu wydechowego, bez nocnych przebudzeń, bez zaostżeń i bez objawów niepożądanych zmuszających do zmiany leczenia

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

Wyniki tego badania sugerują, że salmeterol z flutykazonu propionian 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 ślepy, randomizowanym badaniu dwóch równoległych grup z udziałem 318 pacjentów w wieku 18 lat i starszych z astmą przewlekłą oceniano bezpieczeństwo stosowania i tolerancję dwóch inhalacji salmeterolu z flutykazonu propionianu dwa razy na dobę (podwójna dawka) przez 2 tygodnie. Badanie wykazało, że stosowanie podwójnej dawki salmeterolu z flutykazonu propionianu (każdej z dostępnych mocy) przez 14 dni powodowało nieznaczne zwiększenie częstości występowania zdarzeń niepożądanych związanych ze stosowaniem  $\beta$ -agonisty (drżenia mięśniowe:

1 pacjent [1%] vs 0, kołatanie serca: 6 [3 %] vs 1 [<1 %], skurcze mięśni: 6 [3 %] vs 1 [<1 %]) oraz podobną częstość występowania zdarzeń niepożądanych związanych ze stosowaniem wziewnych kortykosteroidów (np. grzybica jamy ustnej: 6 [6 %] vs 16 [8 %], chrypka: 2 [2 %] vs 4 [2 %]) w stosunku do stosowania jednej inhalacji dwa razy na dobę. Nieznaczne zwiększenie zdarzeń niepożądanych związanych ze stosowaniem  $\beta$ -agonisty powinno być wzięte pod uwagę, jeśli podwojenie dawki salmeterolu z flutykazonu propionianu jest rozważane przez lekarza u dorosłych pacjentów wymagających dodatkowego, krótkiego (do 14 dni) leczenia kortykosteroidami wziewnymi.

## **Astma**

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

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

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

Przeprowadzono dwa wieloośrodkowe 26-tygodniowe badania w celu porównania bezpieczeństwa i skuteczności stosowania salmeterolu z flutykazonu propionianem w porównaniu do stosowania samego flutykazonu propionianu – jedno u dorosłych i młodzieży (badanie AUSTRI), a drugie u dzieci i młodzieży w wieku 4-11 lat (badanie VESTRI). W przypadku obu badań włączeni pacjenci mieli astmę przewlekłą w stopniu umiarkowanym do ciężkiego z hospitalizacją w wywiadzie związaną z astmą lub zaostrzenia astmy w poprzednim roku. Głównym celem każdego badania było ustalenie, czy dodanie długo działających agonistów receptora  $\beta_2$ -adrenergicznego do terapii wziewnymi kortykosteroidami (salmeterol + flutykazonu propionian) nie różni się od monoterapii wziewnymi kortykosteroidami (flutykazon propionianu) pod względem ryzyka ciężkich zdarzeń związanych z astmą (hospitalizacja związana z astmą, intubacja dotchawicza i zgon). Drugim celem oceny skuteczności tych badań była ocena, czy terapia wziewnymi kortykosteroidami i długo działającymi agonistami receptora  $\beta_2$ -adrenergicznego (salmeterol + flutykazon propionianu) przewyższa monoterapię wziewnymi kortykosteroidami (flutykazon propionianu) pod względem ciężkiego zaostrzenia astmy (zdefiniowanego jako pogorszenie astmy wymagające stosowania ogólnoustrojowych kortykosteroidów przez co najmniej 3 dni lub hospitalizacja w szpitalu lub wizyta na oddziale ratunkowym z powodu astmy wymagającej podania ogólnoustrojowych kortykosteroidów).

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

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

|  | AUSTRI                       |                   | VESTRI                       |                   |
|--|------------------------------|-------------------|------------------------------|-------------------|
|  | Salmeterol-FP<br>(n = 5 834) | FP<br>(n = 5 845) | Salmeterol-FP<br>(n = 3 107) | FP<br>(n = 3 101) |
|  |                              |                   |                              |                   |

|   |                                     |            |                                     |            |
|---|-------------------------------------|------------|-------------------------------------|------------|
| 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<br>Hazard względny (95 % przedział ufności)                            | 1,029<br>(0,638-1,662) <sup>a</sup> |            | 1,285<br>(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 „non-inferiority” zostało potwierdzone.

<sup>b</sup> jeśli uzyskany 95 % przedział ufności dla oszacowanego ryzyka względnego wynosił mniej niż 2,675, to „non-inferiority” zostało potwierdzone.

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

|  | AUSTRI                       |                   | VESTRI                       |                   |
|--|------------------------------|-------------------|------------------------------|-------------------|
|  | Salmeterol-FP<br>(n = 5 834) | FP<br>(n = 5 845) | Salmeterol-FP<br>(n = 3 107) | FP<br>(n = 3 101) |
| Liczba pacjentów z zaostrzeniem astmy                        | 480 (8 %)                    | 597 (10 %)        | 265 (9 %)                    | 309 (10%)         |
| Salmeterol-FP/FP<br>Hazard względny (95 % przedział ufności) | 0,787<br>(0,698; 0,888)      |                   | 0,859<br>(0,729; 1,012)      |                   |

### Dzieci i młodzież

Produkt leczniczy Aurodisc nie jest wskazany do stosowania u dzieci w wieku poniżej 12 lat (patrz punkt 4.2). Opisane poniżej badania kliniczne zostały przeprowadzone z użyciem wcześniej zatwierdzonego produktu. Opisane badania nie zostały przeprowadzone z użyciem produktu Aurodisc.

W badaniu SAM101667 u 158 dzieci w wieku od 6 do 16 lat z objawami astmy zastosowanie salmeterolu w skojarzeniu z flutykazonu propionianem jest tak skuteczne w zakresie kontroli objawów i czynności płuc jak podwojenie dawki propionianu flutykazonu. Badanie to nie miało na celu zbadania ich wpływu na częstość występowania zaostrzeń.

W 12-tygodniowym badaniu z udziałem dzieci w wieku od 4 do 11 lat [n= 257] leczonych salmeterolem i flutykazonu propionianem 50 + 100 lub salmeterolem 50 mikrogramów w skojarzeniu z flutykazonu propionianem 100 mikrogramów oba dwa razy na dobę, w obu grupach leczenia wystąpiło 14 % zwiększenie wartości szczytowego przepływu wydechowego, a także poprawa wyniku oceny objawów i doraźnego stosowania salbutamolu. Nie było różnic pomiędzy dwiema grupami. Nie było różnic dotyczących parametrów bezpieczeństwa pomiędzy dwiema grupami leczenia.

W 12-tygodniowym badaniu z udziałem dzieci w wieku od 4 do 11 lat [n= 203] zrandomizowanych do badania w grupach równoległych z przewlekłą astmą i występowaniem objawów mimo stosowania kortykosteroidów wziewnych głównym celem było bezpieczeństwo. Dzieci otrzymywały salmeterol z flutykazonu propionianem (50 + 100 mikrogramów) lub flutykazonu propionian (100 mikrogramów) w monoterapii dwa razy na dobę. Dwoje dzieci otrzymujących salmeterol z flutykazonu propionianem i 5 dzieci otrzymujących flutykazonu propionian wyczołgało się z badania z powodu zaostrzenia astmy. Po 12 tygodniach żadne dziecko z żadnej grupy leczenia nie miało nieprawidłowo niskiego wyniku z 24-godzinnej wydalania kortyzolu z moczem. Nie było żadnych innych różnic dotyczących profilu bezpieczeństwa pomiędzy dwiema grupami leczenia.

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

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

W kohorcie astmy 5 362 ciąż 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 narażonych na FP w porównaniu do narażonych na wziewny kortykosteroid bez FP. 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 ciąż narażonych na FP, co jest porównywalne z wynikami badań 15 840 ciąż, w czasie których nie stosowano leczenia jak w astmie, w General Practice Research Database (2,8 zdarzeń MCM na 100 ciąż).

## **5.2 Właściwości farmakokinetyczne**

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 substancji czynnej w osoczu, wynikających z bardzo małych stężeń leku (około 200 pikogramów/ml lub mniej) podczas jego stosowania wziewnego w dawkach terapeutycznych, istnieje niewiele danych dotyczących właściwości farmakokinetycznych salmeterolu.

### *Flutykazonu propionian*

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

### Wchłanianie

Wchłanianie ogólnoustrojowe odbywa się głównie z płuc, początkowo jest szybkie, a następnie powolne. Pozostała część wziewnej dawki może zostać połknięta, lecz do krążenia ogólnego wchłaniana jest w stopniu minimalnym (<1%) wskutek słabej rozpuszczalności leku w wodzie i metabolizmu pierwszego przejścia. Istnieje liniowa zależność między dawką leku a ekspozycją ogólnoustrojową.

### Dystrybucja

Losy flutykazonu propionianu w organizmie są określane przez duży klirens osoczowy (1 150 ml/min), dużą objętość dystrybucji w stanie stacjonarnym (około 300 l) i okres półtrwania około 8 godzin. Lek wiąże się z białkami osocza w 91%.

### Metabolizm

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.

## Eliminacja

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

## Dzieci i młodzież

Produkt leczniczy Aurodisc nie jest wskazany do stosowania u dzieci w wieku poniżej 12 lat. Opisanie poniżej badania kliniczne zostały przeprowadzone z użyciem wcześniej zatwierdzonego produktu. Opisanie badania nie zostały przeprowadzone z użyciem produktu Aurodisc.

W analizie farmakokinetyki w populacji wykorzystującej dane z 9 kontrolowanych badań klinicznych, w których stosowano różne urządzenia (inhalator suchego proszku, inhalator ciśnieniowy z dozownikiem), obejmujących 350 pacjentów z astmą w wieku od 4 do 77 lat (174 pacjentów w wieku od 4 do 11 lat) obserwowano większe narażenie ogólnoustrojowe na flutykazonu propionian po leczeniu inhalatorem suchego proszku zawierającym salmeterol i flutykazon 50 + 100 niż po leczeniu inhalatorem suchego proszku zawierającym flutykazonu propionian 100.

Stosunek średniej geometrycznej [90 % CI] dla salmeterolu w skojarzeniu z flutykazonu propionianem w porównaniu z inhalatorem suchego proszku zawierającym flutykazonu propionian; z uwzględnieniem podziału na populacje (populacja dzieci oraz populacja młodzieży i dorosłych).

| <b>Leczenie (badane w porównaniu z referencyjnym)</b>  | <b>Populacja</b>              | <b>AUC</b>         | <b>C<sub>max</sub></b> |
|--|-------------------------------|--------------------|------------------------|
| Salmeterol z flutykazonu propionianem inhalator suchego proszku 50 + 100 w porównaniu z flutykazonu propionianem inhalator suchego proszku 100 | Dzieci (od 4 do 11 lat)       | 1,20 [1,06 – 1,37] | 1,25 [1,11 – 1,41]     |
| Salmeterol z flutykazonu propionianem inhalator suchego proszku 50 + 100 w porównaniu z flutykazonu propionianem inhalator suchego proszku 100 | Młodzież i dorośli (≥ 12 lat) | 1,52 [1,08 – 2,13] | 1,52 [1,08 – 2,16]     |

Wynik trwającego 21 dni leczenia z zastosowaniem salmeterolu i flutykazonu inhalator 25 + 50 mikrogramów (2 inhalacje dwa razy na dobę, z komorą inhalacyjną lub bez komory inhalacyjnej) lub salmeterolu i flutykazonu inhalator suchego proszku 50 + 100 mikrogramów (1 inhalacja dwa razy na dobę) był oceniany u 31 dzieci w wieku od 4 do 11 lat z łagodną astmą. Ekspozycja ogólnoustrojowa na salmeterol była podobna w przypadku stosowania salmeterolu i flutykazonu inhalator, salmeterolu i flutykazonu inhalator z komorą inhalacyjną i salmeterolu i flutykazonu inhalator suchego proszku (odpowiednio 126 pg×h/ml [95 % CI: 70, 225], 103 pg×h/ml [95 % CI: 54, 200] i 110 pg×h/ml [95 % CI: 55, 219]). Ekspozycja ogólnoustrojowa na flutykazonu propionian była podobna w przypadku stosowania salmeterolu i flutykazonu inhalator z komorą inhalacyjną (107 pg×h/ml [95 % CI: 45,7, 252,2]) i salmeterolu i flutykazonu inhalator suchego proszku (138 pg×h/ml [95 % CI: 69,3, 273,2]), ale była mniejsza w przypadku stosowania salmeterolu i flutykazonu inhalator (24 pg×h/ml [95 % CI: 9,6, 60,2]).

## **5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie**

Jedyne dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego u ludzi pochodzą z badań przeprowadzonych na zwierzętach i oparte są na działaniu farmakologicznym salmeterolu i flutykazonu propionianu podawanych oddzielnie. Obawy w zakresie bezpieczeństwa dotyczą



nasilonego działania farmakologicznego.

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

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

Laktoza jednowodna (która zawiera białka mleka)

### **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Nie dotyczy.

### **6.3 Okres ważności**

2 lata.

### **6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania**

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C.

### **6.5 Rodzaj i zawartość opakowania**

Proszek do inhalacji znajduje się w blistrze umieszczonym na podstawie z folii Aluminium/OPA/PVC pokrytej zrywalną folią PETP-film/papier/PVC. Blister umieszczony jest w inhalatorze z tworzywa sztucznego o białym kolorze, z jasnoróżową (dla mocy 50 µg + 100 µg) lub różową (dla mocy 50 µg + 250 µg) lub przesuwaną osłoną ustnika z czerwoną blokadą bezpieczeństwa.

Inhalator jest zapakowany w torebce z potrójnej laminowanej folii składającej się z folii poliester/ADH/Aluminium/ADH/PE.

Plastikowy wyrób jest dostępny w kartonowych opakowaniach, które mieszczą:

1 × 60 dawek Aurodisc  
lub 2 × 60 dawek Aurodisc  
lub 3 × 60 dawek Aurodisc  
lub 10 × 60 dawek Aurodisc

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

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

Aurodisc uwalnia proszek, który jest wdychany do płuc. Aurodisc zaopatrzony jest w licznik dawek wskazujący ich pozostałą liczbę. Szczegółowa instrukcja dotycząca stosowania – patrz Ulotka dla pacjenta.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie

z lokalnymi przepisami.

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

Aurovitas Pharma Polska Sp. z o.o.  
ul. Sokratesa 13D lokal 27  
01-909 Warszawa

**8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

Aurodisc, (50 mikrogramów + 100 mikrogramów)/dawkę: 26250  
Aurodisc, (50 mikrogramów + 250 mikrogramów)/dawkę: 26251

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 2021-02-05

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

2021-11-19