

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Veriflo, (25 mikrogramów + 50 mikrogramów)/dawkę odmierzoną, aerozol inhalacyjny, zawiesina
Veriflo, (25 mikrogramów + 125 mikrogramów)/dawkę odmierzoną, aerozol inhalacyjny, zawiesina
Veriflo, (25 mikrogramów + 250 mikrogramów)/dawkę odmierzoną, aerozol inhalacyjny, zawiesina

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda odmierzona dawka (bez zaworu) zawiera:

25 mikrogramów salmeterolu (w postaci salmeterolu ksynafonianu) i 50, 125 lub 250 mikrogramów flutykazonu propionianu. Stanowi to odpowiednik dawki (z inhalatora) dostarczającej 23 mikrogramów salmeterolu i 46, 115 lub 230 mikrogramów flutykazonu propionianu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Aerozol inhalacyjny, zawiesina.

Pojemnik pod ciśnieniem zawiera białą, jednorodną zawiesinę.

Veriflo (25 mikrogramów + 50 mikrogramów)/dawkę: pojemnik jest umieszczony w plastikowej obudowie z ustnikiem i wyposażony w liliową nasadkę przeciwpyłową
lub

Veriflo (25 mikrogramów + 125 mikrogramów)/dawkę: pojemnik jest umieszczony w plastikowej obudowie z ustnikiem i wyposażony w purpurową nasadkę przeciwpyłową
lub

Veriflo (25 mikrogramów + 250 mikrogramów)/dawkę: pojemnik jest umieszczony w plastikowej obudowie z ustnikiem i wyposażony w fioletową nasadkę przeciwpyłową

4. SZCZEGÓLWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Veriflo jest wskazany do systematycznego leczenia astmy oskrzelowej, gdy zalecane jest jednoczesne stosowanie długo działającego β_2 -mimetyku i wziewnego kortykosteroidu:

- u pacjentów, u których objawów astmy nie udaje się odpowiednio kontrolować mimo stosowania kortykosteroidu wziewnego oraz stosowanego doraźnie krótko działającego β_2 -mimetyku

lub

- u pacjentów, u których objawy astmy udaje się skutecznie kontrolować kortykosteroidem wziewnym i długo działającym β_2 -mimetykiem.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

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

Pacjenta należy poddawać regularnej kontroli lekarskiej, aby dawka produktu leczniczego Veriflo, 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 β_2 -mimetykami, dawka produktu leczniczego Veriflo może być zmodyfikowana do dawki jeden raz na dobę, jeżeli w opinii lekarza pozwoli to na zachowanie odpowiedniej kontroli objawów choroby. W przypadku dawkowania raz na dobę, jeżeli dane z wywiadu wskazują na występowanie dolegliwości u pacjenta w nocy, dawkę należy podawać wieczorem, natomiast jeżeli w wywiadzie odnotowano występowanie objawów głównie w dzień, dawkę należy podawać rano.

Pacjentom należy podawać produkt leczniczy Veriflo o takiej mocy, która zawiera dawkę flutykazonu propionianu odpowiednią do stopnia ciężkości choroby. Uwaga: produkt leczniczy Veriflo zawierający 25 mikrogramów salmeterolu i 50 mikrogramów flutykazonu propionianu nie jest przeznaczony do stosowania u osób dorosłych i dzieci z ciężką astmą. Jeżeli dany pacjent wymaga dawkowania nie uwzględnionego w zalecanych schematach dawkowania, pacjentowi należy przepisać odpowiednie dawki beta2-mimetyku i (lub) kortykosteroidu

Zalecane dawkowanie:

Dorośli i młodzież w wieku 12 lat i starsza:

- Dwie inhalacje zawierająca 25 mikrogramów salmeterolu i 50 mikrogramów flutykazonu propionianu dwa razy na dobę
- lub
- Dwie inhalacje zawierająca 25 mikrogramów salmeterolu i 125 mikrogramów flutykazonu propionianu dwa razy na dobę
- lub
- dwie inhalacje zawierająca 25 mikrogramów salmeterolu i 250 mikrogramów flutykazonu propionianu dwa razy na dobę.

Krótkotrwałe stosowanie salmeterolu i flutykazonu propionianu można rozważyć jako początkowe leczenie podtrzymujące u dorosłych i młodzieży z przewlekłą, umiarkowaną astmą (zdefiniowani 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 zalecana dawka początkowa to dwie inhalacje 25 mikrogramów salmeterolu i 50 mikrogramów flutykazonu propionianu dwa razy na dobę. Po osiągnięciu kontroli astmy, należy zweryfikować leczenie i rozważyć, czy pacjent może stosować tylko wziewny kortykosteroid. Ważne jest regularna ocena stanu pacjenta po ograniczeniu leczenia do samego kortykosteroidu w postaci wziewnej.

Nie wykazano wyraźnych korzyści w porównaniu do stosowania wziewnego flutykazonu propionianu jako początkowego leczenia podtrzymującego, gdy jeden lub dwa objawy z kryteriów określających stopień ciężkości choroby nie występują. Zazwyczaj wziewne kortykosteroidy stanowią leczenie pierwszego rzutu u większości pacjentów. Produkt leczniczy Veriflo nie jest przeznaczony do stosowania jako leczenie początkowe łagodnej astmy. Produkt leczniczy Veriflo (25 mikrogramów + 50 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

Dzieci w wieku 4 lat i starsze

- Dwie inhalacje zawierająca 25 mikrogramów salmeterolu i 50 mikrogramów flutykazonu propionianu dwa razy na dobę.

Maksymalna dopuszczona do stosowania u dzieci dawka flutykazonu propionianu podawana

w postaci aerozolu Veriflo wynosi 100 mikrogramów dwa razy na dobę.

Brak danych dotyczących bezpieczeństwa i skuteczności stosowania produktu leczniczego Veriflo w postaci aerozolu u dzieci w wieku poniżej 4 lat (patrz punkt 5.1).

Dzieci w wieku poniżej 12 lat, mają lub mogą mieć trudności ze zsynchronizowaniem uwolnienia dawki aerozolu z wykonaniem wdechu. Zaleca się stosowanie komory inhalacyjnej AeroChamber Plus razem z produktem leczniczym Veriflo w postaci aerozolu u pacjentów, którzy mają lub mogą mieć trudności ze zsynchronizowaniem uwolnienia dawki aerozolu z wykonaniem wdechu.

Z produktem leczniczym Veriflo można stosować tylko komorę inhalacyjną AeroChamber Plus. Inne komory inhalacyjne nie powinny być używane z produktem leczniczym Veriflo.

Badanie kliniczne wykazało, że u dzieci stosujących komorę inhalacyjną uzyskiwano ekspozycję podobną jak u dorosłych, którzy nie stosowali komory, oraz u dzieci i młodzieży stosujących flutykazon + salmeterol w postaci proszku do inhalacji (dysku). Potwierdza to, że komora inhalacyjna może rekompensować słabą technikę wykonania inhalacji (patrz punkt 5.2).

Pacjentów należy poinstruować na temat prawidłowego użycia inhalatora i komory inhalacyjnej, a także należy sprawdzić sposób wykonywania inhalacji, aby zapewnić optymalne dostarczenie inhalowanego leku do płuc. **Pacjent powinien używać zalecanego typu komory inhalacyjnej AeroChamber Plus, ponieważ zmiana komory inhalacyjnej może powodować zmiany w wielkości dawki leku dostarczonej do płuc (patrz punkt 4.4).**

Ponowne określenie najmniejszej skutecznej dawki, powinno zawsze następować po wprowadzeniu lub zmianie komory inhalacyjnej.

Szczególne grupy pacjentów

Nie ma konieczności dostosowania dawki u pacjentów w podeszłym wieku oraz u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek.

Brak danych dotyczących stosowania salmeterolu i flutykazonu propionianu u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby.

Droga podania: podanie wziewne

Instrukcja użycia

Pacjent powinien być poinstruowany na temat prawidłowego użycia inhalatora (patrz ulotka dla pacjenta). Podczas inhalacji pacjent powinien siedzieć lub stać. Inhalator powinien być używany w pozycji pionowej.

Testowanie inhalatora:

Przed pierwszym użyciem pacjent powinien zdjąć nasadkę z ustnika, przez delikatne ściśnięcie boków nasadki, trzymając inhalator między palcami z kciukiem na podstawie inhalatora, poniżej ustnika. Aby upewnić się, że inhalator działa, pacjent powinien dobrze nim wstrząsnąć, skierować ustnik od niego i mocno docisnąć pojemnik, aby uwolnić w powietrze dawkę. Czynności te należy powtórzyć po raz drugi, potrząsając inhalatorem przed wypuszczeniem drugiej dawki w powietrze. Przed każdorazowym użyciem inhalatora należy uwolnić w powietrze dwie dawki.

Jeżeli inhalator nie był używany przez tydzień lub dłużej lub inhalator jest bardzo zimny (poniżej 0°C), należy zdjąć nasadkę ustnika, wstrząsnąć dobrze inhalator i uwolnić dwie dawki w powietrze.

Użycie inhalatora:

1. Pacjent powinien zdjąć nasadkę z ustnika inhalatora przez delikatne naciśnięcie boków nasadki.
2. Pacjent powinien sprawdzić ustnik na zewnątrz i wewnątrz, aby upewnić się, że nie znajdują się w nim żadne ciała obce.
3. Pacjent powinien dobrze wstrząsnąć inhalatorem, aby upewnić się że wszelkie ciała obce są usunięte i że zawartość inhalatora została równomiernie wymieszana.

4. Pacjent powinien trzymać inhalator w pozycji pionowej palcami, z kciukiem na podstawie inhalatora poniżej ustnika.
5. Pacjent powinien wykonać głęboki wydech, a następnie włożyć ustnik do ust między zęby i objąć go szczelnie wargami. Pacjentów należy poinstruować, aby nie gryźć ustnika.
6. Natychmiast po rozpoczęciu wykonywania wdechu przez usta należy nacisnąć inhalator w celu uwolnienia produktu leczniczego Veriflo, jednocześnie kontynuując spokojny, głęboki wdech.
7. Należy wstrzymać oddech i w tym czasie wyjąć inhalator z ust oraz zdjąć palec z podstawy inhalatora. Oddech należy wstrzymać tak długo, dopóki nie powoduje to uczucia dyskomfortu.
8. Aby wykonać ponowną inhalację leku, pacjenci powinni przytrzymać pionowo inhalator i odczekać około pół minuty przed powtórzeniem czynności opisanych w punktach 3-7.
9. Zaraz po wykonaniu inhalacji pacjent powinien nałożyć nasadkę na ustnik w odpowiedniej pozycji, przez jej silne dociśnięcie i zatrzaśnięcie. Nie wymaga to użycia nadmiernej siły nasadka powinna się zatrzasnąć we właściwej pozycji.

WAŻNE

Pacjenci nie powinni przyspieszać czynności wymienionych w punktach 5, 6 i 7. Ważne jest, aby pacjenci rozpoczynali wdech możliwie jak najwolniej, tuż przed naciśnięciem inhalatora. Aby być pewnym, że inhalacja wykonana jest prawidłowo, początkowo pacjenci powinni ćwiczyć sposób przyjmowania leku przed lustrem. Wydobywająca się podczas inhalacji "mgła" z inhalatora, ust czy nosa wskazuje na nieprawidłową technikę inhalacji. Należy ponownie, rozpoczynając od punktu 3, przećwiczyć stosowanie inhalatora.

Pacjenci powinni wypłukać usta wodą i wypłuć wodę i (lub) umyć zęby po każdym podaniu dawki leku, aby zmniejszyć do minimum ryzyko kandydozy jamy ustnej i gardła oraz chrypki.

Czyszczenie (szczegółowe instrukcje znajdują się również w ulotce dla pacjenta):

Inhalator należy czyścić przynajmniej raz w tygodniu.

1. Zdjąć nasadkę z ustnika.
2. Nie wyjmować pojemnika z plastikowej obudowy.
3. Oczyszczyć ustnik wewnątrz i z zewnątrz oraz plastikową obudowę z zewnątrz suchą ściereczką lub chusteczką.
4. Nałożyć nasadkę na ustnik we właściwej pozycji. Bez użycia nadmiernej siły nasadka powinna kliknąć zatrzasnąwszy się we właściwej pozycji.

NIE ZANURZAĆ METALOWEGO POJEMNIKA W WODZIE.

4.3 Przeciwwskazania

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

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Produktu leczniczego Veriflo nie należy stosować do leczenia ostrych objawów astmy, które wymagają zastosowania szybko i krótko działającego leku rozszerzającego oskrzela. Pacjentów należy pouczyć, aby zawsze mieli przy sobie produkt leczniczy stosowany w łagodzeniu ostrych napadów astmy.

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

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

Zwiększenie zapotrzebowania na leki doraźne (krótko działające leki rozszerzające oskrzela) lub zmniejszenie odpowiedzi na zastosowanie leku doraźnego świadczy o pogorszeniu kontroli astmy i leczenie takich pacjentów powinien zweryfikować lekarz.

Nagle i postępujące nasilenie objawów astmy jest stanem potencjalnie zagrożającym życiu, dlatego taki pacjent wymaga pilnej konsultacji lekarskiej. Należy rozważyć zwiększenie dawki kortykosteroidów.

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

Nie należy nagle przerywać leczenia produktem leczniczym Veriflo u pacjentów ze względu na ryzyko zaostrzenia astmy. Dawkę produktu leczniczego należy zmniejszać stopniowo pod kontrolą lekarza.

Podobnie jak w przypadku wszystkich leków stosowanych wziewnie zawierających kortykosteroidy, należy zachować ostrożność stosując salmeterol + flutykazonu propionian u pacjentów z przebytą lub czynną gruźlicą płuc oraz grzybiczymi, wirusowymi i innego rodzaju zakażeniami dróg oddechowych. Jeżeli jest to wskazane, należy niezwłocznie wdrożyć odpowiednie leczenie.

W rzadkich przypadkach, salmeterol + flutykazonu propionian może powodować zaburzenia rytmu serca, np. częstoskurcz nadkomorowy, skurcze dodatkowe i migotanie przedsionków oraz łagodne i przemijające zmniejszenie stężenia potasu w surowicy krwi podczas stosowania dużych dawek. Należy zachować ostrożność stosując salmeterol + flutykazonu propionian u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności układu sercowo-naczyniowego, zaburzeniami rytmu serca oraz u pacjentów z cukrzycą, z nadczynnością tarczycy, z niewyrównaną hipokaliemią lub u pacjentów ze skłonnością do występowania niskiego stężenia jonów potasowych w surowicy.

Odnotowano bardzo rzadkie przypadki podwyższonego stężenia glukozy we krwi (patrz punkt 4.8). Należy to uwzględnić przepisując produkt leczniczy pacjentom z cukrzycą w wywiadzie.

Podobnie jak w przypadku innych wziewnych produktów leczniczych może wystąpić paradoksalny skurcz oskrzeli, objawiający się jako nagle nasilające się świsty i duszność po przyjęciu dawki. Paradoksalny skurcz oskrzeli reaguje na szybko działające leki rozszerzające oskrzela i należy natychmiast podjąć jego leczenie. Należy natychmiast przerwać stosowanie produktu leczniczego Veriflo, przeprowadzić ocenę stanu pacjenta i w razie konieczności wdrożyć alternatywne leczenie.

Odnotowane działania niepożądane występujące podczas leczenia beta2-mimetykami, takie jak: drżenia mięśni, kołatanie serca i bóle głowy, były przemijające i ulegały złagodzeniu w czasie regularnego stosowania.

Działania ogólnoustrojowe mogą wystąpić podczas stosowania kortykosteroidów wziewnych, szczególnie jeśli stosowane są duże dawki przez długi okres. Wystąpienie tych działań jest znacznie mniej prawdopodobne niż podczas doustnego stosowania kortykosteroidów. Możliwe działania ogólnoustrojowe obejmują: zespół Cushinga, cushingoidalne rysy twarzy, zahamowanie czynności kory nadnerczy, zmniejszenie gęstości mineralnej kości, zaćmę, jaskrę i dużo rzadziej, szereg objawów psychicznych lub zmian zachowania, w tym nadmierną aktywność psychoruchową, zaburzenia snu, lęk, depresję lub agresję (szczególnie u dzieci) (patrz informacje na temat ogólnego działania kortykosteroidów wziewnych u dzieci i młodzieży poniżej w podpunkcie *Dzieci i młodzież*). **Dlatego ważne jest, aby regularnie oceniać stan pacjenta i dawkę kortykosteroidu wziewnego zmniejszyć do najmniejszej dawki zapewniającej skuteczną kontrolę objawów astmy.**

Długotrwałe podawanie pacjentom dużych dawek kortykosteroidów wziewnych może powodować zahamowanie czynności kory nadnerczy i ostry przełom nadnerczowy. Opisywano również bardzo rzadkie przypadki zahamowania czynności kory nadnerczy i ostrego przełomu nadnerczowego

w przypadku stosowania flutykazonu propionianu w zakresie dawek od 500 do 1000 mikrogramów. Sytuacje, które potencjalnie mogą doprowadzić do wystąpienia ostrego przełomu nadnerczowego, obejmują: uraz, zabieg chirurgiczny, zakażenie oraz jakiekolwiek gwałtowne zmniejszenie dawki leku. Objawy nie są zazwyczaj charakterystyczne i mogą obejmować: utratę łaknienia, bóle brzucha, zmniejszenie masy ciała, zmęczenie, ból głowy, nudności, wymioty, niedociśnienie tętnicze, splątanie, hipoglikemię i drgawki. W okresie narażenia na stres lub przed planowanym zabiegiem chirurgicznym należy rozważyć dodatkowe podanie kortykosteroidów o działaniu ogólnoustrojowym.

Wehłanianie ogólnoustrojowe salmeterolu i flutykazonu propionianu odbywa się głównie z płuc. Ponieważ używanie aerozolu wziewnego z komorą inhalacyjną może zwiększać ilość leku dostarczaną do płuc, należy wziąć pod uwagę, że może to doprowadzić do zwiększenia ryzyka wystąpienia ogólnoustrojowych działań niepożądanych (patrz punkt 4.2).

Korzyści ze stosowania flutykazonu propionianu w postaci wziewnej powinny zminimalizować zapotrzebowanie na steroidy doustne, ale pacjenci u których wcześniej stosowane steroidy doustne mogą pozostać narażeni na ryzyko niewydolności kory nadnerczy przez dłuższy okres czasu. Dlatego lecząc tych pacjentów należy zachować szczególną ostrożność i regularnie monitorować czynność kory nadnerczy. Ryzyko to może także dotyczyć pacjentów, u których konieczne było doraźne stosowanie dużych dawek kortykosteroidów. Możliwość zaburzenia czynności kory nadnerczy należy zawsze uwzględnić w stanach nagłych i sytuacjach związanych ze stresem oraz rozważyć podanie odpowiedniej dawki uzupełniającej kortykosteroidów. Przed planowanymi zabiegami chirurgicznymi może być konieczna konsultacja specjalistyczna, w celu oceny stopnia niewydolności kory nadnerczy.

Rytonawir może znacznie zwiększać stężenie flutykazonu propionianu w osoczu. Dlatego należy unikać ich jednoczesnego stosowania, chyba że potencjalna korzyść dla pacjenta przewyższa ryzyko ogólnoustrojowych działań niepożądanych kortykosteroidów. Stosowanie flutykazonu propionianu z innymi silnymi inhibitorami CYP3A wiąże się z większym ryzykiem ogólnoustrojowych działań niepożądanych (patrz punkt 4.5).

Zaobserwowano zwiększenie częstości występowania infekcji dolnych dróg oddechowych (szczególnie zapalenia płuc i oskrzeli) w 3-letnim badaniu u pacjentów z POChP otrzymujących salmeterol w skojarzeniu z flutykazonu propionianem podawanych za pomocą inhalatora Dysk w porównaniu do tych, którzy otrzymywali placebo (patrz punkt 4.8). W 3-letnim badaniu POChP, niezależnie od sposobu leczenia, większe ryzyko zapalenia płuc występowało u pacjentów starszych, z niskim wskaźnikiem masy ciała, BMI (<25 kg/m² pc.) i bardzo ciężką postacią choroby (FEV1 <30% wartości należnej). Należy szczególnie wnikliwie obserwować pacjentów z POChP, czy nie występuje u nich zapalenie płuc lub inne infekcje dolnych dróg oddechowych, ponieważ kliniczne objawy tych infekcji oraz zaostrzenia POChP często się nakładają. Jeśli u pacjenta z ciężką postacią POChP stwierdzi się zapalenie płuc, należy ponownie ocenić leczenie produktem leczniczym Veriflo. Nie określono bezpieczeństwa stosowania i skuteczności produktu leczniczego Veriflo aerozol do inhalacji u pacjentów z POChP i dlatego produkt leczniczy Veriflo aerozol do inhalacji nie jest wskazany do stosowania w leczeniu pacjentów z POChP.

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 surowicza chorioretinopatia (CSCR), którą notowano po ogólnoustrojowym i miejscowym stosowaniu

kortykosteroidów.

Dzieci i młodzież

Dzieci i młodzież w wieku poniżej 16 lat, przyjmująca duże dawki flutykazonu propionianu (zwykle ≥ 1000 mikrogramów/dobę) są szczególnie zagrożone ryzykiem wystąpienia działań ogólnoustrojowych. Działania ogólnoustrojowe mogą wystąpić podczas stosowania kortykosteroidów wziewnych, szczególnie jeśli są one stosowane w dużych dawkach przez długi okres. Możliwe działania ogólnoustrojowe obejmują: zespół Cushinga, cechy cushingoidalne, zahamowanie czynności kory nadnerczy, ostry przełom nadnerczowy i spowolnienie wzrostu u dzieci i młodzieży, i rzadziej, szereg objawów psychicznych lub zmian zachowania, w tym nadmierną aktywność psychomotoryczną, zaburzenia snu, lęk, depresję lub agresję. Należy rozważyć skierowanie dziecka lub nastolatka do lekarza pediatry, specjalisty w zakresie chorób dróg oddechowych.

Zaleca się, aby w czasie długotrwałego stosowania wziewnego kortykosteroidu regularnie kontrolować wzrost dzieci. **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 β -adrenergiczne (β -adrenolityki) mogą osłabiać lub antagonizować działanie salmeterolu. Zarówno leki wybiórczo, jak i niewybiórczo blokujące receptory β -adrenergiczne nie powinny być stosowane u pacjentów z astmą, chyba że istnieją inne przyczyny uzasadniające ich zastosowanie. Stosowanie β_2 -agonistów może wywołać potencjalnie ciężką hipokaliemię. Szczególną ostrożność zaleca się w ostrych, ciężkich przypadkach astmy, ponieważ to działanie może być nasilone przez jednoczesne leczenie pochodnymi ksantyny, steroidami i lekami moczopędnymi.

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

Flutykazonu propionian

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

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

Brak jest informacji o tej interakcji w odniesieniu do podawanego wziewnie flutykazonu propionianu, ale można spodziewać się znacznego zwiększenia stężenia flutykazonu propionianu w osoczu. 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 wziewnym pojedynczej dawki. To spowodowało większe zmniejszenie stężenia kortyzolu w osoczu w porównaniu do podania samego flutykazonu propionianu. Jednoczesne stosowanie z innymi silnymi inhibitorami CYP3A, takimi jak itrakonazol i produktami leczniczymi zawierającymi kobicystat, i inhibitorami CYP3A o umiarkowanej sile działania, takimi jak erytromycyna, może także spowodować zwiększenie ekspozycji ogólnoustrojowej na flutykazonu propionian i ryzyka wystąpienia ogólnoustrojowych działań niepożądanych. Należy unikać skojarzeń, chyba że korzyści przewyższają 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, wziewnie) 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, wziewnie) przez 6 dni u 15 zdrowych osób powodowało małe, nieistotne statystycznie zwiększenie ekspozycji na salmeterol (1,4-krotne zwiększenie C_{max} i 1,2-krotne zwiększenie AUC). Jednoczesne podawanie z erytromycyną nie było związane z wystąpieniem ciężkich działań niepożądanych.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

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 β_2 -adrenergicznych i glikokortykosteroidów (patrz punkt 5.3).

Stosowanie produktu leczniczego Veriflo 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 leczniczym Veriflo, biorąc pod uwagę korzyści dla dziecka wynikające z karmienia piersią oraz korzyści dla matki wynikające z leczenia produktem leczniczym Veriflo.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

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

4.8 Działania niepożądane

Ponieważ produkt leczniczy Veriflo 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 składników produktu leczniczego.

Działania niepożądane salmeterolu i flutykazonu propionianu są wymienione poniżej według klasyfikacji 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.

Klasyfikacja układów i narządów	Działanie niepożądane	Częstość występowania
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Kandydoza jamy ustnej i gardła	Często
	Zapalenie płuc (u pacjentów z POChP)	Często ^{1,3}
	Zapalenie oskrzeli	Często ^{1,3}
	Kandydoza przełyku	Rzadko
Zaburzenia układu immunologicznego	Reakcje nadwrażliwości, w tym:	
	skórne reakcje nadwrażliwości	Niezbyt często
	obrzęk naczynioruchowy (głównie obrzęk twarzy, jamy ustnej i gardła)	Rzadko
	objawy ze strony układu oddechowego (duszność)	Niezbyt często
	objawy ze strony układu oddechowego (skurcz oskrzeli)	Rzadko
	reakcje anafilaktyczne, w tym wstrząs anafilaktyczny	Rzadko
Zaburzenia endokrynologiczne	Zespół Cushinga, cushingoidalne rysy twarzy, zahamowanie czynności kory nadnerczy, spowolnienie wzrostu u dzieci i młodzieży, zmniejszenie gęstości mineralnej kości	Rzadko ⁴
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Hipokaliemia	Często ³
	Hiperglikemia	Niezbyt często ⁴
Zaburzenia psychiczne	Lęk	Niezbyt często
	Zaburzenia snu	Niezbyt często

Klasyfikacja układów i narządów	Działanie niepożądane	Częstość występowania
	Zmiany zachowania, w tym nadpobudliwość psychoruchowa i drażliwość (głównie u dzieci)	Rzadko
	Depresja, agresja (głównie u dzieci)	Nieznana
Zaburzenia układu nerwowego	Bóle głowy	Bardzo często ¹
	Drżenia	Niezbyt często
Zaburzenia oka	Zaćma	Niezbyt często
	Jaskra	Rzadko ⁴
	Nieostre widzenie	Nieznana ⁴
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	Zapalenie części nosowej gardła	Bardzo często ^{2,3}
	Podrażnienie gardła	Często
	Chrypka, bezgłos	Często
	Zapalenie zatok	Często ^{1,3}
	Paradoksalny skurcz oskrzeli	Rzadko ⁴
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Łatwiejsze siniaczenie	Często ^{1,3}
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Kurcze mięśni	Często
	Złamania pourazowe	Często ^{1,3}
	Bóle stawów	Często
	Bóle mięśni	Często

¹ Opisywane często w grupie placebo.

² Opisywane bardzo często w grupie placebo.

³ Opisywane w trakcie 3-letniej obserwacji u pacjentów z POChP.

⁴ Patrz punkt 4.4.

Opis wybranych działań niepożądanych

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

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 Veriflo, 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 Veriflo.

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 Veriflo, jednak dane dotyczące przedawkowania obu zawartych w nim substancji czynnych podane są poniżej:

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

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

Przewlekłe 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. Ryzyko zahamowania czynności kory nadnerczy, patrz punkt 4.4).

W przypadku zarówno ostrego, jak i przewlekłego przedawkowania flutykazonu propionianu należy kontynuować leczenie produktem leczniczym Veriflo 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: R03AK06

Mechanizm działania i działanie farmakodynamiczne

Produkt leczniczy Veriflo zawiera salmeterol i flutykazonu propionian, substancje o różnych mechanizmach działania.

Mechanizmy działania właściwe dla obu substancji czynnych omówiono poniżej.

Salmeterol:

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

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

Flutykazonu propionian:

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

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Salmeterol + flutykazonu propionian, aerozol inhalacyjny, zawiesina – badania kliniczne w astmie

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:

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

WKS – wziewny kortykosteroid; SABA – krótko działający β_2 -mimetyk; BDP – beklometazon; FP – flutykazonu propionian;

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

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

Wyniki tego badania sugerują, że salmeterol z flutykazonu propionianem 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 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 propionianem dwa razy na dobę (podwójna dawka) przez 2 tygodnie. Badanie wykazało, że stosowanie podwójnej dawki salmeterolu z flutykazonu propionianem (każdej z dostępnych mocy) przez 14 dni powodowało nieznaczne zwiększenie częstości występowania zdarzeń niepożądanych związanych ze stosowaniem β -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 β -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. Choć 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 β_2 -adrenergicznego do terapii wziewnymi kortykosteroidami (salmeterol + flutykazonu propionian) nie różni się od monoterapii wziewnymi kortykosteroidami (flutykazonu propionian) 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 β_2 -adrenergicznego (salmeterol + flutykazonu propionian) przewyższa monoterapię wziewnymi kortykosteroidami (flutykazonu propionian) pod względem ciężkiego zaostrzenia astmy (zdefiniowanego jako pogorszenie astmy wymagające stosowania ogólnoustrojowych kortykosteroidów przez co najmniej 3 dni lub hospitalizacja w szpitalu lub wizyta na oddziale ratunkowym z powodu astmy wymagającej podania ogólnoustrojowych kortykosteroidów).

W badaniach AUSTRI i VESTRI zostało zrandomizowanych i otrzymało leczenie w sumie odpowiednio 11 679 i 6 208 pacjentów. W odniesieniu do 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 (n = 5 834)	FP (n = 5 845)	Salmeterol-FP (n = 3 107)	FP (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 Hazard względny (95 % przedział ufności)	1,029 (0,638-1,662) ^a		1,285 (0,726-2,272) ^b	
Zgon	0	0	0	0
Hospitalizacja związana z astmą	34	33	27	21
Intubacja dotchawicza	0	2	0	0

^a jeśli uzyskany 95 % przedział ufności dla oszacowanego ryzyka względnego wynosił mniej niż 2,0, to „non-inferiority” zostało potwierdzone.

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

W obu badaniach osiągnięto drugorzędowy punkt końcowy dotyczący skuteczności – skrócenie czasu do pierwszego zaostrzenia astmy w odniesieniu do stosowania salmeterolu w połączeniu z flutykazonu

propionianem w porównaniu do stosowania flutykazonu propionianu w monoterapii. Jednak tylko w badaniu AUSTRI był on istotny statystycznie:

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

Dzieci i młodzież

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 flutykazonu propionianu. Badanie to nie miało na celu zbadania ich wpływu na częstość występowania zaostrzeń.

W randomizowanym badaniu z udziałem dzieci w wieku od 4 do 11 lat [n = 428], salmeterol z flutykazonu propionianem w inhalatorze Dysk (DISCUS) (50 mikrogramów + 100 mikrogramów, jedna inhalacja dwa razy na dobę) porównywano z salmeterolem w skojarzeniu z flutykazonu propionianem (25 mikrogramów + 50 mikrogramów w inhalatorze aerozolowym (MDI), dwie inhalacje dwa razy na dobę) w czasie 12-tygodniowego okresu leczenia. Skorygowana średnia zmiana od wartości początkowej w średniej szczytowego przepływu wydechowego mierzonego rano w ciągu 1 do 12 tygodni wyniosła 37,7 l/min w grupie DISCUS i 38,6 l/min w grupie MDI. W obu grupach zaobserwowano również poprawę w zakresie konieczności stosowania leku doraźnego oraz liczby dni i nocy wolnych od objawów.

Przeprowadzono wielośrodkowe 8-tygodniowe badanie z podwójnie ślełą próbą w celu oceny bezpieczeństwa i skuteczności inhalatora salmeterolu-FP z odmierzaną dawką (25/50 mikrogramów, 1 lub 2 inhalacje dwa razy na dobę) w porównaniu z FP (50 mikrogramów, 1 lub 2 inhalacje dwa razy na dobę) w monoterapii u dzieci i młodzieży w Japonii (w wieku od 6 miesięcy do 4 lat) z astmą oskrzelową niemowlęcą. Dziewięćdziesiąt dziewięć procent (148/150) i dziewięćdziesiąt pięć procent (142/150) pacjentów przydzielonych losowo do grupy otrzymującej odpowiednio salmeterol-FP lub sam FP ukończyło podwójnie zaślepiony okres badania. Bezpieczeństwo długotrwałego leczenia salmeterolem-FP inhalatorem z odmierzaną dawką (25/50 mikrogramów, 1 lub 2 inhalacje dwa razy na dobę) oceniano w 16-tygodniowym, otwartym, przedłużonym okresie leczenia. Dziewięćdziesiąt trzy procent (268/288) zakończyło okres przedłużenia. W badaniu nie udało się osiągnąć pierwszorzędnego punktu końcowego skuteczności, jakim była średnia zmiana w stosunku do wartości wyjściowej w całkowitej punktacji objawów astmy (okres podwójnie ślepej próby). Nie wykazano statystycznie istotnej przewagi salmeterolu-FP nad FP (95% CI [-2,47; 0,54], p=0,206). Nie ma oczywistych różnic w profilu bezpieczeństwa pomiędzy salmeterolem-FP i samym FP (8-tygodniowy okres podwójnie ślepej próby); ponadto nie zidentyfikowano nowych sygnałów dotyczących bezpieczeństwa po podaniu salmeterolu-FP w 16-tygodniowym okresie przedłużenia otwartej próby. Jednak dane dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa salmeterolu-FP są niewystarczające do ustalenia stosunku korzyści do ryzyka salmeterolu-FP u dzieci w wieku poniżej 4 lat.

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 tryestrze 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

W czasie jednoczesnego podawania wziewnego flutykazonu propionianu i salmeterolu właściwości farmakokinetyczne każdej substancji czynnej są podobne do właściwości farmakokinetycznych obserwowanych w przypadku podawania tych substancji oddzielnie. Oceniając właściwości farmakokinetyczne można uwzględnić każdy ze składników osobno.

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 lub POChP obserwowano mniejszą ekspozycję ogólnoustrojową na stosowany wziewnie flutykazonu propionian.

Wchłanianie ogólnoustrojowe odbywa się głównie z płuc, początkowo jest szybkie, a następnie powolne. Pozostała część wziewnej dawki 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.

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%.

Flutykazonu propionian jest szybko usuwany z krążenia ogólnoustrojowego. Główną drogą jest metabolizm do nieaktywnej pochodnej kwasu karboksylowego; reakcja ta jest katalizowana przez izoenzym 3A4 cytochromu P450. Inne niezidentyfikowane metabolity znaleziono również w kale.

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

Dzieci i młodzież

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

Jedynie 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 ksynafonian, ani flutykazonu propionian nie wykazywały toksyczności genetycznej.

Gaz nośny norfluran, nie zawierający freonów, nie wykazał działań toksycznych nawet w stężeniach znacznie większych niż stężenia stosowane u pacjentów, w próbach uwzględniających różne gatunki zwierząt, poddawanych codziennej ekspozycji, przez okres dwóch lat.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Gaz nośny: norfluran (HFA-134a)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

Veriflo, (25 mikrogramów + 50 mikrogramów)/dawkę odmierzoną, aerozol inhalacyjny, zawiesina: 2 lata

Veriflo, (25 mikrogramów + 125 mikrogramów)/dawkę odmierzoną, aerozol inhalacyjny, zawiesina: 2 lata

Veriflo, (25 mikrogramów + 250 mikrogramów)/dawkę odmierzoną, aerozol inhalacyjny, zawiesina: 2 lata.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C.

Pojemnik zawiera zawiesinę pod ciśnieniem. Nie wystawiać na działanie temperatury wyższej niż 50°C, chronić przed bezpośrednim działaniem promieni słonecznych. Nie należy dziurawić ani palić pojemnika, nawet gdy jest pusty.

Podobnie jak w przypadku większości wziwnych produktów leczniczych w pojemnikach pod ciśnieniem, skuteczność leku może być mniejsza, gdy pojemnik jest zimny.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Zawiesina jest umieszczona w aluminiowym pojemniku ciśnieniowym, z zaworem dozującym oraz ustnikiem i zamknięciem z PP.

Veriflo (25 mikrogramów + 50 mikrogramów)/dawkę: pojemnik jest umieszczony w plastikowej obudowie z ustnikiem i wyposażony w liliową nasadkę przeciwpylową.
lub

Veriflo (25 mikrogramów + 125 mikrogramów)/dawkę: pojemnik jest umieszczony w plastikowej obudowie z ustnikiem i wyposażony w purpurową nasadkę przeciwpylową.
lub

Veriflo (25 mikrogramów + 250 mikrogramów)/dawkę: pojemnik jest umieszczony w plastikowej obudowie z ustnikiem i wyposażony w fioletową nasadkę przeciwpylową.

Każdy inhalator zawiera 120 dawek.

Wielkość opakowania: 1 inhalator po 120 dawek w tekturowym pudełku.

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

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

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Zentiva, k.s., U kabelovny 130, Dolní Měcholupy, 102 37 Praga 10, Republika Czeska

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Veriflo, (25 mikrogramów + 50 mikrogramów)/dawkę:

Veriflo, (25 mikrogramów + 125 mikrogramów)/dawkę:

Veriflo, (25 mikrogramów + 250 mikrogramów)/dawkę:

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu:

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO