

## CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

### 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Salmex, (100 µg + 50 µg)/dawkę inhalacyjną, proszek do inhalacji

Salmex, (250 µg + 50 µg)/dawkę inhalacyjną, proszek do inhalacji

Salmex, (500 µg + 50 µg)/dawkę inhalacyjną, proszek do inhalacji

### 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda pojedyncza dawka produktu leczniczego Salmex zawiera:

#### **Salmex, (100 µg + 50 µg)/dawkę inhalacyjną, proszek do inhalacji**

100 mikrogramów flutykazonu propionianu (mikronizowanego) i 50 mikrogramów salmeterolu (w postaci salmeterolu ksynafonianu, mikronizowanego).

#### **Salmex, (250 µg + 50 µg)/dawkę inhalacyjną, proszek do inhalacji**

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

#### **Salmex, (500 µg + 50 µg)/dawkę inhalacyjną, proszek do inhalacji**

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

#### Substancja pomocnicza o znanym działaniu:

Każda dawka produktu leczniczego Salmex, (100 µg + 50 µg), zawiera około 13,3 mg laktozy jednowodnej.

Każda dawka produktu leczniczego Salmex, (250 µg + 50 µg), zawiera około 13,2 mg laktozy jednowodnej.

Każda dawka produktu leczniczego Salmex, (500 µg + 50 µg), zawiera około 12,9 mg laktozy jednowodnej.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

### 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Proszek do inhalacji.

### 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

#### 4.1 Wskazania do stosowania

##### Astma oskrzelowa

Salmex 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: Produkt leczniczy Salmex w dawce: 100  $\mu\text{g}$  + 50  $\mu\text{g}$ , nie jest przeznaczony do stosowania w przypadku ciężkiej astmy u dorosłych i u dzieci.

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

Salmex w dawce: 500  $\mu\text{g}$  + 50  $\mu\text{g}$ , jest wskazany w objawowym leczeniu pacjentów z POChP z  $\text{FEV}_1 < 60\%$  wartości należytnej (przed podaniem leku rozszerzającego oskrzela), z powtarzającymi się zaostrzeniami w wywiadzie, u których utrzymują się istotne objawy choroby pomimo regularnego leczenia lekami rozszerzającymi oskrzela.

## **4.2 Dawkowanie i sposób podawania**

Salmex przeznaczony jest wyłącznie do stosowania wziewnego.

Salmex jest dostępny w następujących mocach:

Salmex, (100  $\mu\text{g}$  + 50  $\mu\text{g}$ )/dawkę inhalacyjną, proszek do inhalacji

Salmex, (250  $\mu\text{g}$  + 50  $\mu\text{g}$ )/dawkę inhalacyjną proszek do inhalacji

Salmex, (500  $\mu\text{g}$  + 50  $\mu\text{g}$ )/dawkę inhalacyjną proszek do inhalacji

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

Pacjenta należy poddawać regularnej kontroli lekarskiej. Dawka produktu leczniczego Salmex, którą otrzymuje pacjent jest dawką optymalną i może być zmieniona 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 Salmex 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 Salmex ustala się indywidualnie dla każdego pacjenta w zależności od stopnia ciężkości choroby, uwzględniając zawartą w produkcie dawkę flutykazonu propionianu. Należy pamiętać, że u pacjentów z astmą, dawka flutykazonu propionianu jest w przybliżeniu tak samo skuteczna, jak dwie dawki innego kortykosteroidu stosowanego wziewnie. Na przykład 100  $\mu\text{g}$  flutykazonu propionianu odpowiada w przybliżeniu 200  $\mu\text{g}$  dipropionianu beklometazonu (zawierającego freon) lub budezonidu. Jeżeli u pacjenta konieczne jest stosowanie leku w dawkach, których podanie nie jest możliwe z zastosowaniem produktu leczniczego Salmex, należy mu przepisać odpowiednie dawki  $\beta$ -agonisty i (lub) kortykosteroidu.

### **Zalecane dawkowanie:**

#### Astma oskrzelowa

### **Dorośli i młodzież w wieku od 12 lat:**

Jedna inhalacja produktu leczniczego Salmex, (100 µg + 50 µg)/dawkę inhalacyjną, zawierająca 100 mikrogramów flutykazonu propionianu i 50 mikrogramów salmeterolu dwa razy na dobę.

lub

Jedna inhalacja produktu leczniczego Salmex, (250 µg + 50 µg)/dawkę inhalacyjną, zawierająca 250 mikrogramów flutykazonu propionianu i 50 mikrogramów salmeterolu dwa razy na dobę.

lub

Jedna inhalacja produktu leczniczego Salmex, (500 µg + 50 µg)/dawkę inhalacyjną, zawierająca 500 mikrogramów flutykazonu propionianu i 50 mikrogramów salmeterolu dwa razy na dobę.

Krótkotrwałe stosowanie produktu leczniczego Salmex może być rozważane jako początkowe leczenie podtrzymujące u dorosłych i młodzieży z przewlekłą, umiarkowaną astmą (pacjenci określanymi 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 duże znaczenie. W takich przypadkach, zalecaną dawką początkową jest jedna inhalacja 50 mikrogramów salmeterolu i 100 mikrogramów flutykazonu propionianu dwa razy na dobę. Jeżeli tylko kontrola astmy zostanie osiągnięta, leczenie należy zweryfikować i rozważyć, czy pacjent może stosować tylko wziewny kortykosteroid. Ważne jest, aby regularnie oceniać stan pacjenta po rozpoczęciu stosowania kortykosteroidu tylko w postaci wziewnej.

Nie wykazano wyraźnych korzyści w porównaniu do stosowania wziewnego flutykazonu propionianu jako początkowego leczenia podtrzymującego, jeśli jeden lub dwa objawy z kryteriów określających ciężkość nie występują. Zazwyczaj u większości pacjentów wziewne kortykosteroidy są lekami „pierwszego rzutu”. Salmex nie jest przeznaczony do stosowania w początkowym leczeniu łagodnej astmy. Salmex w dawce 100 µg + 50 µg, 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 w wieku od 4 lat:**

Jedna inhalacja produktu leczniczego Salmex, (100 µg + 50 µg)/dawkę inhalacyjną, zawierająca 100 mikrogramów flutykazonu propionianu i 50 mikrogramów salmeterolu dwa razy na dobę.

Maksymalna dopuszczona do stosowania u dzieci dawka flutykazonu propionianu podawana z produktem leczniczym Salmex wynosi 100 µg dwa razy na dobę.

Brak danych dotyczących stosowania produktu leczniczego Salmex u dzieci w wieku poniżej 4 lat.

### **POChP**

#### **Dorośli:**

Jedna inhalacja produktu leczniczego Salmex, (500 µg + 50 µg), zawierająca 500 mikrogramów flutykazonu propionianu i 50 mikrogramów salmeterolu dwa razy na dobę.

#### **Szczególne grupy pacjentów:**

Nie ma konieczności dostosowania dawki u pacjentów w podeszłym wieku oraz u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek. Brak danych dotyczących stosowania produktu leczniczego zawierającego flutykazonu propionian i salmeterol u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby.

Sposób użycia aparatu do inhalacji:

Otworzyć aparat do inhalacji i ustawić dawkę. Włożyć ustnik do ust, zamknąć usta. Wykonać wdech i zamknąć aparat do inhalacji.

#### **4.3 Przeciwwskazania**

Nadwrażliwość na którąkolwiek substancję czynną lub na substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

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

Podczas leczenia astmy oskrzelowej należy uwzględnić zasady leczenia stopniowanego, a reakcję pacjenta na leczenie należy monitorować poprzez kliniczną ocenę objawów choroby, jak i badania czynności płuc.

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

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

Zwiększenie częstości stosowania krótko działających leków rozszerzających oskrzela w celu złagodzenia objawów świadczy o pogorszeniu kontroli choroby; lekarz powinien zweryfikować leczenie takiego pacjenta.

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

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

U pacjentów leczonych z powodu astmy lub POChP należy rozważyć dodatkowe zastosowanie leków zawierających kortykosteroidy.

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

Podobnie jak w przypadku innych stosowanych wziewnie produktów leczniczych zawierających kortykosteroidy, Salmex należy stosować z ostrożnością u pacjentów z gruźlicą płuc.

Salmex może rzadko powodować zaburzenia rytmu serca, np. częstoskurcz nadkomorowy, skurcze dodatkowe i migotanie przedsionków oraz niewielkie i przemijające zmniejszenie stężenia potasu

w surowicy krwi, jeśli stosowany jest w dużych dawkach terapeutycznych. Dlatego Salmex należy stosować ostrożnie u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności układu krążenia, w tym z zaburzeniami rytmu serca, z cukrzycą, z nadczynnością tarczycy i z nieleczoną hipokaliemią lub u pacjentów ze skłonnością do występowania małych stężeń jonów potasowych w surowicy.

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.

Podobnie jak w przypadku innych leków podawanych wziewnie, może wystąpić paradoksalny skurcz oskrzeli objawiający się świstami bezpośrednio po przyjęciu leku. Należy natychmiast przerwać podawanie produktu leczniczego Salmex, ocenić stan pacjenta i w razie konieczności zastosować inne leczenie.

Każda dawka produktu leczniczego Salmex, (100 µg + 50 µg), zawiera około 13,3 mg laktozy jednowodnej.

Każda dawka produktu leczniczego Salmex, (250 µg + 50 µg), zawiera około 13,2 mg laktozy jednowodnej.

Każda dawka produktu leczniczego Salmex, (500 µg + 50 µg), zawiera około 12,9 mg laktozy jednowodnej.

U osób z nietolerancją laktozy taka ilość laktozy nie powoduje zwykle żadnych problemów.

Należy zachować ostrożność w przypadku zmiany dotychczas stosowanego leczenia steroidem działającym ogólnoustrojowo na leczenie produktem leczniczym Salmex, szczególnie u pacjentów, u których podejrzewa się niewydolność kory nadnerczy na skutek wcześniejszego leczenia steroidem działającym ogólnoustrojowo.

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). **Dlatego ważne jest, aby regularnie oceniać stan pacjenta i dawkę kortykosteroidu wziewnego zmniejszyć do najmniejszej dawki zapewniającej skuteczną kontrolę objawów astmy.**

Długotrwałe leczenie dużymi dawkami kortykosteroidów wziewnych może powodować zahamowanie czynności kory nadnerczy i ostry przełom nadnerczowy. Bardzo rzadkie przypadki zahamowania czynności kory nadnerczy i ostrego przełomu nadnerczowego były również opisywane w przypadku stosowania dawek od 500 do 1000 mikrogramów flutykazonu propionianu. Sytuacje, w których może wystąpić ostry przełom nadnerczowy, związane są z takimi stanami, jak: uraz, zabieg chirurgiczny, zakażenie lub szybkie zmniejszenie dawki leku. Objawy nie są zazwyczaj charakterystyczne i mogą to być: utrata łaknienia, bóle brzucha, zmniejszenie masy ciała, zmęczenie, ból głowy, nudności, wymioty, niedociśnienie tętnicze, splątanie, hipoglikemia i drgawki. W okresie narażenia na stres lub przed planowanym zabiegiem chirurgicznym należy rozważyć dodatkowe doustne podanie kortykosteroidów.

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

stopnia niewydolności kory nadnerczy.

Rytonawir może znacznie zwiększać stężenie flutykazonu propionianu w osoczu. Dlatego należy unikać jednoczesnego stosowania flutykazonu propionianu z rytonawirem, chyba że potencjalna korzyść dla pacjenta przewyższa ryzyko wystąpienia ogólnoustrojowych działań niepożądanych kortykosteroidów. Podczas jednoczesnego stosowania flutykazonu propionianu z innymi silnymi inhibitorami CYP3A może również zwiększyć się ryzyko wystąpienia ogólnoustrojowych działań niepożądanych (patrz punkt 4.5).

W badaniu TORCH zaobserwowano zwiększenie częstości występowania infekcji dolnych dróg oddechowych (szczególnie zapalenia płuc i oskrzeli) u pacjentów z POChP otrzymujących produkt leczniczy zawierający flutykazonu propionian i salmeterol w dawce: 500 mikrogramów + 50 mikrogramów w porównaniu do tych, którzy otrzymywali placebo, a także w badaniach SCO40043 i SCO1000250 porównujących mniejsze od zatwierdzonych w POChP dawki produktu leczniczego zawierającego flutykazonu propionian i salmeterol w dawce: 250 mikrogramów + 50 mikrogramów podawane 2 razy na dobę z salmeterolem w dawce 50 mikrogramów podawanym 2 razy na dobę (patrz punkt 4.8 i 5.1). Podobne przypadki zapalenia płuc obserwowano w grupach pacjentów otrzymujących produkt leczniczy zawierający flutykazonu propionian i salmeterol we wszystkich badaniach. W badaniu TORCH, niezależnie od sposobu leczenia, największe ryzyko wystąpienia zapalenia płuc występowało u pacjentów starszych, u pacjentów z niskim wskaźnikiem masy ciała BMI (<25 kg/m<sup>2</sup> pc.) oraz u pacjentów z bardzo ciężką postacią choroby (FEV<sub>1</sub> <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 Salmex.

#### Zapalenie płuc u pacjentów z POChP

U pacjentów z POChP otrzymujących wziewne kortykosteroidy zaobserwowano zwiększenie częstości występowania zapalenia płuc, w tym zapalenia płuc wymagającego hospitalizacji. Istnieją pewne dowody na zwiększone ryzyko wystąpienia zapalenia płuc wraz ze zwiększeniem dawki steroidów, ale nie zostało to jednoznacznie wykazane we wszystkich badaniach. Nie ma jednoznacznych dowodów klinicznych na różnice między produktami zawierającymi wziewne kortykosteroidy, dotyczące stopnia ryzyka występowania zapalenia płuc. Lekarze powinni szczególnie wnikliwie obserwować pacjentów z POChP, czy nie rozwija się u nich zapalenie płuc, ponieważ kliniczne objawy takich zakażeń oraz zaostrzenia POChP często się nakładają. Do czynników ryzyka zapalenia płuc u pacjentów z POChP należą aktualne palenie tytoniu, starszy wiek, niski wskaźnik masy ciała (BMI) i ciężka postać POChP

Dane pochodzące z dużego klinicznego badania (wieloośrodkowe badanie kliniczne dotyczące stosowania salmeterolu w astmie (*Salmeterol Multi-Center Asthma Research Trial, SMART*) sugerują, że u pacjentów o pochodzeniu afroamerykańskim występuje zwiększone ryzyko poważnych objawów związanych z układem oddechowym lub zgonu w sytuacji, kiedy stosują salmeterol w porównaniu do placebo (patrz punkt 5.1). Nie wiadomo, czy było to spowodowane czynnikami farmakogenetycznymi czy innymi czynnikami. Pacjentów o pochodzeniu afrykańskim lub afrokaraibskim należy poinformować, że jeśli w trakcie leczenia produktem leczniczym Salmex nasilą się objawy astmy lub nie będą one prawidłowo kontrolowane, to należy kontynuować leczenie oraz zasięgnąć porady lekarskiej.

Jednoczesne ogólne stosowanie ketokonazolu znamienne zwiększa ekspozycję ogólnoustrojową na salmeterol. Może to prowadzić do zwiększenia częstości występowania objawów ogólnoustrojowego działania leku (np. wydłużenia odstępu QTc i kołatania serca). Dlatego też należy unikać jednoczesnego stosowania salmeterolu z ketokonazolem lub innymi silnymi inhibitorami CYP3A4, chyba że korzyści przeważają nad potencjalnym zwiększeniem ryzyka wystąpienia ogólnoustrojowych działań niepożądanych salmeterolu (patrz punkt 4.5).

### Dzieci i młodzież

U dzieci i młodzieży w wieku poniżej 16 lat przyjmujących duże dawki flutykazonu propionianu (zwykle  $\geq 1000$  mikrogramów na dobę) istnieje szczególne ryzyko wystąpienia działań ogólnoustrojowych. Działania ogólnoustrojowe mogą wystąpić podczas stosowania kortykosteroidów wziewnych, szczególnie jeśli są one stosowane w dużych dawkach przez długi okres. Możliwe działania ogólnoustrojowe obejmują: zespół Cushinga, cushingoidalne rysy twarzy, zahamowanie czynności kory nadnerczy, ostry przełom nadnerczowy i spowolnienie wzrostu u dzieci i młodzieży, i dużo rzadziej, zespół objawów psychicznych lub zmian zachowania, w tym nadmierną aktywność psychoruchową, zaburzenia snu, lęk, depresję lub agresję.

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

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

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.

Jednoczesne stosowanie innych leków działających na receptory  $\beta$ -adrenergiczne może potencjalnie spowodować działanie addycyjne.

#### **Flutykazonu propionian**

W normalnych warunkach po podaniu wziewnym, w osoczu krwi występują małe stężenia flutykazonu propionianu w wyniku nasilonego metabolizmu pierwszego przejścia oraz dużego klirensu osoczowego, zależnego od aktywności izoenzymu 3A4 cytochromu P 450 w przewodzie pokarmowym i wątrobie. Dlatego znaczące klinicznie interakcje flutykazonu propionianu są mało prawdopodobne.

Badania interakcji flutykazonu propionianu podawanego donosowo zdrowym ochotnikom wykazały, że rytonawir (bardzo silny inhibitor izoenzymu 3A4 cytochromu P 450) podawany w dawce 100 mg dwa razy na dobę, zwiększa kilkaset razy stężenie flutykazonu propionianu w osoczu, w wyniku czego dochodzi do znaczącego zmniejszenia stężenia kortyzolu w surowicy. Informacja o tej interakcji nie ma znaczenia w odniesieniu do podawanego wziewnie flutykazonu propionianu, ale można spodziewać się znacznego zwiększenia stężenia flutykazonu propionianu w osoczu. Odnotowano przypadki zespołu Cushinga i zahamowania czynności kory nadnerczy. Dlatego należy unikać stosowania takiego skojarzenia leków, chyba że korzyść przewyższa ryzyko wystąpienia ogólnoustrojowych działań niepożądanych glikokortykosteroidów.

W małym badaniu przeprowadzonym u zdrowych ochotników 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, może także spowodować zwiększenie ekspozycji ogólnoustrojowej na flutykazonu propionian i ryzyka wystąpienia ogólnoustrojowych działań niepożądanych. Zalecana jest ostrożność i należy unikać, jeśli to możliwe, długotrwałego stosowania z takimi lekami.

#### **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 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

Dane otrzymane z ograniczonej liczby zastosowań produktu w okresie ciąży (300 - 1000 kobiet w ciąży) nie wskazują, że salmeterol i flutykazonu propionian wywołują wady rozwojowe lub działają szkodliwie na płód/novorodka.

Badania na zwierzętach wykazały szkodliwy wpływ na rozrodczość po podaniu agonistów receptorów beta2-adrenergicznych i glikokortykosteroidów (patrz punkt 5.3).

Stosowanie produktu leczniczego Salmex u kobiet w ciąży należy ograniczyć do przypadków, gdy w opinii lekarza oczekiwana korzyść dla matki przewyższa potencjalne ryzyko dla płodu.

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

#### Karmienie piersią

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

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

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

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

Nie przeprowadzono badań dotyczących wpływu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

### **4.8 Działania niepożądane**



Ponieważ produkt leczniczy Salmex zawiera salmeterol i flutykazonu propionian, można oczekiwać rodzaju i nasilenia działań niepożądanych typowych dla każdego ze składników produktu leczniczego.

Nie stwierdzono występowania dodatkowych działań niepożądanych wynikających z jednoczesnego stosowania obu leków.

Działania niepożądane salmeterolu i flutykazonu propionianu są wymienione poniżej w zależności od układów i narządów oraz częstości występowania. Częstości występowania są określone jako: bardzo często ( $\geq 1/10$ ), często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ), niezbyt często ( $\geq 1/1000$  do  $< 1/100$ ), rzadko ( $\geq 1/10\ 000$  do  $< 1/1000$ ) i częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych). Częstości występowania działań niepożądanych pochodziły z badania klinicznego. Częstość występowania podczas stosowania placebo nie była brana pod uwagę.

<b>Klasyfikacja układów i narządów</b>	<b>Objaw niepożądany</b>	<b>Częstość występowania</b>
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Kandydoza jamy ustnej i gardła	Często
	Zapalenie płuc	Często <sup>1,3,5</sup>
	Zapalenie oskrzeli	Często <sup>1,3</sup>
	Zapalenie płuc (u pacjentów z POChP)	Często
Zaburzenia układu immunologicznego	Reakcje nadwrażliwości, w tym: skórne reakcje nadwrażliwości	Rzadko
	obrzęk naczynioruchowy (głównie obrzęk twarzy, jamy ustnej i gardła),	Rzadko
	objawy ze strony układu oddechowego (duszność) objawy ze strony układu oddechowego (skurcz oskrzeli), reakcje anafilaktyczne, w tym wstrząs anafilaktyczny	Niezbyt często Rzadko Rzadko
Zaburzenia endokrynologiczne	Zespół Cushinga, cushingoidalne rysy twarzy, zahamowanie czynności kory nadnerczy, spowolnienie wzrostu u dzieci i młodzieży, zmniejszenie gęstości mineralnej kości	Rzadko <sup>4</sup>
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Hipokaliemia	Często <sup>3</sup>
	Hiperglikemia	Rzadko <sup>4</sup>
Zaburzenia psychiczne	Niepokój	Niezbyt często
	Zaburzenia snu i 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, jaskra	Rzadko
Zaburzenia serca	Kołatanie serca	Niezbyt często
	Tachykardia	Niezbyt często

	Zaburzenia rytmu serca (w tym migotanie przedsionków, częstoskurcz nadkomorowy oraz skurcze dodatkowe)	Rzadko
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Zapalenie części nosowej gardła	Bardzo często <sup>2,3</sup>
	Podrażnienie gardła	Niezbyt często
	Chrypka, bezgłos	Często
	Zapalenie zatok	Często <sup>1,3</sup>
	Paradoksalny skurcz oskrzeli	Rzadko <sup>4</sup>
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Łatwiejsze siniaczenie	Często <sup>1,3</sup>
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Kurcze mięśni	Niezbyt często
	Złamania pourazowe	Często <sup>1,3</sup>
	Bóle stawów	Często
	Bóle mięśni	Często

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

<sup>2</sup>Opisywane bardzo często w grupie placebo.

<sup>3</sup>Opisywane w trakcie 3-letniej obserwacji u pacjentów z POChP.

<sup>4</sup>Patrz punkt 4.4

<sup>5</sup>Patrz punkt 5.1

#### 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.

Ze względu na obecność flutykazonu propionianu, u niektórych pacjentów może wystąpić chrypka i kandydoza jamy ustnej i gardła. W celu zmniejszenia możliwości wystąpienia zarówno chrypki, jak i kandydozy jamy ustnej i gardła, należy płukać wodą jamę ustną po inhalacji leku. Objawową kandydozę należy leczyć miejscowymi lekami przeciwgrzybiczymi, kontynuując leczenie produktem leczniczym Salmex.

#### 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 niepokój, zaburzenia snu i zmiany zachowania, w tym nadpobudliwość psychoruchowa i drażliwość.

#### Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych: Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa, tel: + 48 22 49 21 301, fax: + 48 22 49 21 309, 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 Salmex, jednak dane dotyczące przedawkowania obu substancji czynnych produktu leczniczego podane są poniżej.

Objawy przedawkowania salmeterolu to: drżenia, ból głowy i tachykardia. Jako odtrutkę zaleca się kardioselektywne  $\beta$ -adrenolityki, które należy stosować ostrożnie u pacjentów ze skurczem oskrzeli w wywiadzie. Jeśli leczenie produktem leczniczym Salmex musi być przerwane z powodu objawów przedawkowania  $\beta_2$ -agonisty zawartego w produkcie, należy kontynuować leczenie odpowiednią dawką steroidu. Ponadto może wystąpić hipokaliemia. W takim przypadku należy rozważyć podanie potasu.

Objawy ostrego przedawkowania flutykazonu propionianu: Zastosowanie wziewne większych niż zalecane dawek flutykazonu propionianu może powodować przemijające zahamowanie czynności kory nadnerczy. Sytuacja ta nie wymaga intensywnego leczenia, ponieważ czynność kory nadnerczy powraca do normy w ciągu kilku dni. Może to być zweryfikowane przez oznaczenie stężenia kortyzolu w osoczu.

**Długotrwale stosowanie wziewne większych niż zalecane dawek flutykazonu propionianu:** patrz także punkt 4.4. Ryzyko niewydolności kory nadnerczy. Może być konieczne monitorowanie rezerwy nadnerczowej. W przypadku przedawkowania flutykazonu propionianu, może być nadal kontynuowane leczenie produktem leczniczym Salmex w dawce zapewniającej kontrolę objawów.

## 5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

### 5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki działające na receptory adrenergiczne i inne leki stosowane w chorobach obturacyjnych dróg oddechowych.  
Kod ATC: R 03 AK 06.

#### Flutykazonu propionian i salmeterol - badania kliniczne w astmie oskrzelowej

Trwające 12 miesięcy badanie GOAL (Uzyskanie optymalnej kontroli choroby - ang. Gaining Optimal Asthma Control), przeprowadzono u 3416 pacjentów dorosłych i młodzieży chorujących na przewlekłą astmę oskrzelową. Celem badania było porównanie bezpieczeństwa stosowania i skuteczności produktu leczniczego zawierającego flutykazonu propionian i salmeterol 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 produkt leczniczy zawierający flutykazonu propionian i salmeterol w porównaniu z monoterapią kortykosteroidem wziewnym i ta kontrola choroby została osiągnięta podczas stosowania mniejszej dawki kortykosteroidu.

W przypadku stosowania produktu leczniczego zawierającego flutykazonu propionian i salmeterol dobra kontrola astmy została osiągnięta szybciej, niż w przypadku stosowania wziewnego kortykosteroidu w monoterapii. Czas leczenia do osiągnięcia pierwszego tygodnia dobrze kontrolowanej astmy u 50% pacjentów wynosił 16 dni w przypadku produktu leczniczego zawierającego flutykazonu propionian i salmeterol w porównaniu do 37 dni w grupie stosującej wziewny kortykosteroid. W porównaniu do pacjentów chorych na astmę nie stosujących steroidów czas do uzyskania tygodnia dobrej kontroli astmy wynosił 16 dni, w przypadku leczenia produktem

lecznym zawierającym flutykazonu propionian i salmeterol 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 (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</b> (tylko SABA)	78%	50%	70%	40%
<b>Mała dawka WKS</b> ( $\leq 500 \mu\text{g}$ BDP lub równoważna dawka innego WKS na dobę)	75%	44%	60%	28%
<b>Średnia dawka WKS</b> ( $> 500-1000 \mu\text{g}$ BDP lub równoważna dawka innego WKS na dobę)	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 (\*WC - Well controlled): sporadyczne objawy lub stosowanie SABA lub mniej niż 80% wartości należytnej w badaniach czynności płuc, bez nocnych przebudzeń, bez zaostrzeń, bez objawów niepożądanych zmuszających do zmiany leczenia

\*\* pełna kontrola (\*\*TC - Totally Controlled): bez objawów, bez stosowania SABA, większa niż 80% wartości należytnej w badaniach czynności płuc, bez nocnych przebudzeń, bez zaostrzeń, bez objawów niepożądanych zmuszających do zmiany leczenia

Wyniki tego badania sugerują, że produkt leczniczy zawierający flutykazonu propionian i salmeterol w dawce: 100 mikrogramów + 50 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 produktu leczniczego zawierającego flutykazonu propionian i salmeterol dwa razy na dobę (podwójna dawka) przez 2 tygodnie. Badanie wykazało, że stosowanie podwójnej dawki produktu leczniczego zawierającego flutykazonu propionian i salmeterol (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 produktu zawierającego flutykazonu propionian i salmeterol jest rozważane przez lekarza u dorosłych pacjentów wymagających dodatkowego, krótkiego (do 14 dni) leczenia kortykosteroidami.

Badanie kliniczne produktu leczniczego zawierającego flutykazonu propionian i salmeterol w POChP

Badanie TORCH (TOwards a Revolution in COPD Health) było 3-letnim badaniem, które miało na

celu ocenę wpływu produktu leczniczego zawierającego flutykazonu propionian i salmeterol w dawce 500 µg + 50 µg podawanego 2 razy na dobę, salmeterolu podawanego za pomocą aparatu do inhalacji w dawce 50 µg 2 razy na dobę, flutykazonu propionianu podawanego za pomocą aparatu do inhalacji w dawce 500 µg 2 razy na dobę lub placebo na całkowitą śmiertelność pacjentów chorych na POChP. Do badania byli włączeni pacjenci z umiarkowaną i ciężką postacią POChP (początkowa wartość FEV<sub>1</sub> przed podaniem leku poniżej 60% wartości należnej). Badanie miało charakter podwójnie zaślepionej próby. W trakcie badania dozwolone było stosowanie rutynowej terapii POChP z wyjątkiem innych wziewnych glikokortykosteroidów, długo działających β<sub>2</sub>-mimetyków oraz przewlekłe podawanych glikokortykosteroidów działających ogólnoustrojowo. Po 3 latach oceniano przeżywalność wszystkich pacjentów z POChP bez względu na to, czy brali oni udział w badaniu aż do jego zakończenia. Pierwszorzędowym punktem końcowym było zmniejszenie całkowitej śmiertelności w ciągu 3 lat stosowania produktu leczniczego zawierającego flutykazonu propionian i salmeterol w porównaniu do placebo.

	<b>Placebo N = 1524</b>	<b>Salmeterol 50 N = 1521</b>	<b>FP 500 N = 1534</b>	<b>Salmeterol i flutykazonu propionian 50 + 500 N = 1533</b>
Całkowita śmiertelność w ciągu 3 lat				
Liczba zgonów (%)	231 (15,2%)	205 (13,5%)	246 (16,0%)	193 (12,6%)
Hazard względny w porównaniu z placebo (Przedział ufności) wartość p	N/A	0,879 (0,73; 1,06) 0,180	1,060 (0,89; 1,27) 0,525	0,825 (0,68; 1,00) 0,052 <sup>1</sup>
Hazard względny produktu zawierającego salmeterol i flutykazonu propionian 50 + 500 w porównaniu z salmeterolem i flutykazonu propionianem (Przedział ufności) wartość p	N/A	0,932 (0,77; 1,13) 0,481	0,774 (0,64; 0,93) 0,007	N/A

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

U pacjentów leczonych produktem leczniczym zawierającym flutykazonu propionian i salmeterol zaobserwowano zwiększenie przeżywalności w porównaniu do placebo w 3-letniej obserwacji, jednakże nie osiągnęła ona wartości istotnej statystycznie, określonej na poziomie  $p \leq 0,05$ . Odsetek pacjentów, u których nastąpił zgon w ciągu 3 lat z powodu POChP, wynosił 6% w grupie otrzymującej placebo, 6,1% w grupie otrzymującej salmeterol, 6,9% w grupie otrzymującej flutykazonu propionian oraz 4,7% w grupie otrzymującej flutykazonu propionian i salmeterol.

Produkt leczniczy zawierający flutykazonu propionian i salmeterol istotnie zmniejszył liczbę umiarkowanych i ciężkich zaostrzeń występujących w ciągu roku w porównaniu do salmeterolu,

flutykazonu propionianu i placebo (średnia liczba w grupie otrzymującej flutykazonu propionian i salmeterol 0,85 w porównaniu do 0,97 w grupie otrzymującej salmeterol, 0,93 w grupie otrzymującej flutykazonu propionian i 1,13 w grupie otrzymującej placebo). Przekłada się to na zmniejszenie częstości występowania umiarkowanych i ciężkich zaostrzeń o 25% (95% przedział ufności (PU): 19% do 31%;  $p<0,001$ ) w porównaniu do placebo, o 12% w porównaniu do salmeterolu (95% PU: 5% do 19%,  $p=0,002$ ) i o 9% w porównaniu do flutykazonu propionianu (95% PU: 1% do 16%,  $p=0,024$ ). Podobnie salmeterol zmniejszał istotnie częstość występowania zaostrzeń o 15% (95% PU: 7% do 22%;  $p<0,001$ ) w porównaniu do placebo, a flutykazonu propionian znamiennie zmniejszał częstość zaostrzeń o 18% (95% PU: 11% do 24%;  $p<0,001$ ) w porównaniu do placebo.

Jakość życia oceniana za pomocą kwestionariusza szpitala św. Jerzego (SGRQ - St George's Respiratory Questionnaire) poprawiła się u każdego pacjenta stosującego aktywne leczenie w porównaniu do placebo. Średnia poprawa jakości życia w ciągu 3 lat terapii produktem leczniczym zawierającym flutykazonu propionian i salmeterol wynosiła -3,1 jednostek (95% PU: -4,1 do -2,1;  $p<0,001$ ) w porównaniu do placebo, -2,2 jednostek ( $p<0,001$ ) w porównaniu do salmeterolu oraz -1,2 jednostki ( $p=0,017$ ) w porównaniu do flutykazonu propionianu. Zmniejszenie wartości o 4 jednostki uważane jest za istotne klinicznie.

Oszacowane prawdopodobieństwo wystąpienia w ciągu 3 lat zapalenia płuc, zgłaszanego jako zdarzenie niepożądane, wynosiło w przypadku placebo 12,3%, w przypadku salmeterolu 13,3%, w przypadku flutykazonu 18,3% oraz w przypadku flutykazonu propionianu i salmeterolu 19,6%. Hazard względny dla produktu leczniczego zawierającego flutykazonu propionian i salmeterol wynosił 1,64 (95% PU: 1,33 do 2,01,  $p<0,001$ ) w porównaniu do placebo. Nie stwierdzono zwiększenia liczby zgonów związanych z zapaleniem płuc. Liczba zgonów w trakcie terapii, które zostały zakwalifikowane jako spowodowane przez zapalenie płuc, jest następująca w poszczególnych grupach: placebo - 7, salmeterol - 9, flutykazonu propionian - 13, flutykazonu propionian i salmeterol - 8. Nie stwierdzono znamiennej różnicy w prawdopodobieństwie złamania kości (5,1% w przypadku placebo, 5,1% w przypadku salmeterolu, 5,4% w przypadku flutykazonu propionianu i 6,3% w przypadku produktu leczniczego zawierającego flutykazonu propionian i salmeterol; hazard względny w przypadku produktu leczniczego zawierającego flutykazonu propionian i salmeterol w porównaniu do placebo 1,22, 95% PU: 0,87 do 1,72,  $p=0,248$ ).

Badania kliniczne kontrolowane placebo, trwające 6 i 12 miesięcy, wykazały, że regularne stosowanie produktu leczniczego zawierającego flutykazonu propionian i salmeterol w dawce: 500 µg + 50 µg poprawiło czynność płuc, zmniejszyło uczucie duszności i zapotrzebowanie na leki stosowane do przerywania napadów duszności.

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

Badanie SMART było wieloośrodkowym, randomizowanym, podwójnie zaślepionym, kontrolowanym placebo, 28-tygodniowym badaniem w układzie grup równoległych, przeprowadzonym w Stanach Zjednoczonych. W badaniu w jednej grupie pacjentów z astmą oskrzelową, do której przydzielono losowo 13 176 osób, do typowego leczenia astmy dodano salmeterol (w dawce 50 µg dwa razy na dobę), a w drugiej grupie, do której przydzielono losowo 13 179 osób, do typowego leczenia astmy dodano placebo. Kwalifikowano pacjentów chorujących na astmę w wieku powyżej 12 lat, jeśli przed badaniem stosowali leki przeciwastmatyczne (z wyjątkiem długo działających ( $\beta_2$ -mimetyków)). Stosowanie wziewnych glikokortykosteroidów było określane na początku, ale nie było konieczne ich stosowanie w trakcie całego badania. Pierwszorzędowy punkt końcowy obejmował sumę liczby zgonów związanych z układem oddechowym wraz z liczbą stanów zagrożenia życia związanych z układem oddechowym.

#### ***Kluczowe wnioski z badania SMART (pierwszorzędowe punkty końcowe)***

Grupa pacjentów	Liczba zdarzeń pierwszorzędowego punktu końcowego / liczba pacjentów		Ryzyko względne (95% przedział ufności)
	salmeterol	placebo	
Wszyscy pacjenci	50/13 176	36/13 179	1,40 (0,91; 2,14)
Pacjenci stosujący wziewne glikokortykosteroidy	23/6 127	19/6 138	1,21 (0,66; 2,23)
Pacjenci nie stosujący wziewnych glikokortykosteroidów	27/7 049	17/7 041	1,60 (0,87; 2,93)
<b>Pacjenci pochodzenia afroamerykańskiego</b>	<b>20/2 366</b>	<b>5/2 319</b>	<b>4,10 (1,54; 10,90)</b>

(Ryzyko znamienne statystycznie na poziomie 95% zaznaczone jest pogrubioną czcionką)

**Kluczowe wnioski z badania SMART według stosowania wziewnych glikokortykosteroidów na początku badania (drugorzędowe punkty końcowe)**

	Liczba zdarzeń drugorzędowego punktu końcowego / liczba pacjentów		Hazard względny (95% przedział ufności)
	salmeterol	placebo	
Zgony związane z zaburzeniami układu oddechowego			
Pacjenci stosujący wziewne glikokortykosteroidy	10/6127	5/6138	2,01 (0,69; 5,86)
Pacjenci nie stosujący wziewnych glikokortykosteroidów	14/7049	6/7041	2,28 (0,88; 5,94)
Suma zgonów związanych z astmą oraz zdarzeń zagrażających życiu			
Pacjenci stosujący wziewne glikokortykosteroidy	16/6127	13/6138	1,24 (0,60; 2,58)
<b>Pacjenci nie stosujący wziewnych glikokortykosteroidów</b>	<b>21/7049</b>	<b>9/7041</b>	<b>2,39 (1,10; 5,22)</b>
Zgony związane z astmą			
Pacjenci stosujący wziewne glikokortykosteroidy	4/6127	3/6138	1,35 (0,30; 6,04)
Pacjenci nie stosujący wziewnych glikokortykosteroidów	9/7049	0/7041	*

(\* = brak możliwości analizy statystycznej, gdyż liczba zdarzeń w grupie placebo wynosi 0. Ryzyko znamienne statystycznie na poziomie 95% zaznaczone jest pogrubioną czcionką. Drugorzędowe punkty końcowe wymienione w powyższej tabeli osiągnęły znamienność statystyczną w odniesieniu do całej populacji. Drugorzędowe punkty końcowe obejmujące: sumę zgonów z każdego powodu wraz ze zdarzeniami zagrażającymi życiu, całkowitą liczbę zgonów oraz liczbę hospitalizacji z dowolnego powodu, nie osiągnęły dla całej populacji różnicy znamiennej statystycznie.)

### Mechanizm działania:

Salmex zawiera salmeterol i flutykazonu propionian, substancje o różnych mechanizmach działania. Odpowiednie mechanizmy działania obydwu substancji są podane poniżej.

### Salmeterol:

Salmeterol jest wybiórczym, długo działającym (12 godzin) agonistą receptorów beta2-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 działań niepożądanych niż kortykosteroidy podawane ogólnie.

## **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. Właściwości farmakokinetyczne mogą być zatem rozpatrywane na podstawie prześledzenia właściwości farmakokinetycznych obu substancji oddzielnie.

### Salmeterol:

Salmeterol działa miejscowo w płucach i dlatego stężenia w osoczu nie są wskaźnikiem jego działania terapeutycznego. Z powodu technicznych trudności w oznaczeniu stężenia salmeterolu w osoczu, wynikających z bardzo małych stężeń leku (około 200 pg/ml lub mniej) podczas jego stosowania wziewnego w dawkach terapeutycznych, istnieje niewiele danych dotyczących właściwości farmakokinetycznych salmeterolu.

### Flutykazonu propionian:

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

Wchłanianie ogólnoustrojowe odbywa się głównie z płuc, początkowo jest szybkie, a następnie powolne. Pozostała część wziewnej dawki jest połykana i dostaje się do przewodu pokarmowego, ale ekspozycja ogólnoustrojowa jest minimalna (<1%) wskutek słabej rozpuszczalności leku w wodzie i metabolizmu pierwszego przejścia. Istnieje liniowa zależność pomiędzy dawką leku a ekspozycją ogólnoustrojową.

Losy flutykazonu propionianu w organizmie są określane przez duży klirens osoczowy (1150 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 niezmienionego leku.

### **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 ksynafonianu i flutykazonu propionianu podawanych oddzielnie.

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 ksynafonianu wykazywały toksyczny wpływ na zarodek i płód tylko po ekspozycji na duże dawki. W następstwie jednoczesnego podawania salmeterolu ksynafonianu i flutykazonu propionianu, u szczurów stwierdzono przemieszczenie tętnicy pępkowej i niecałkowite kostnienie kości potylicznej po zastosowaniu takich dawek glikokortykosteroidów, które powodują nieprawidłowości.

## **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**

Przechowywać w temperaturze poniżej 30°C, w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią.

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

Blister OPA/Aluminium/PCV/Aluminium/PET/papier umieszczony w inhalatorze zaopatrzonego w ustnik i licznik dawek. Inhalator w tekturowym pudełku.

1 inhalator zawiera 60 dawek.

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

Aparat do inhalacji uwalnia proszek, który jest wdychany do płuc.

Aparat do inhalacji zaopatrzonego jest w ustnik i licznik dawek.

Szczegółowa instrukcja dotycząca stosowania - patrz Ulotka dla pacjenta.

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

Celon Pharma S.A.  
ul. Ogrodowa 2A, Kielpin  
05-092 Łomianki

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

20806 - Salmex (100 µg + 50 µg)/dawkę inhalacyjną  
20807 - Salmex (250 µg + 50 µg)/dawkę inhalacyjną  
20808 - Salmex (500 µg + 50 µg)/dawkę inhalacyjną

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

20.12.2012 r., 30.05.2018 r.

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