

## CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

---

### 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

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

### 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

#### AirFluSal, (25 mikrogramów + 125 mikrogramów)/dawkę odmierzoną

Każda dawka odmierzona zawiera 25 mikrogramów salmeterolu (*Salmeterolum*) w postaci salmeterolu ksynafonianu oraz 125 mikrogramów flutykazonu propionianu (*Fluticasoni propionas*). Odpowiada to dostarczonej przez ustnik dawce 21 mikrogramów salmeterolu i 110 mikrogramów flutykazonu propionianu.

#### AirFluSal, (25 mikrogramów + 250 mikrogramów)/dawkę odmierzoną

Każda dawka odmierzona zawiera 25 mikrogramów salmeterolu (*Salmeterolum*) w postaci salmeterolu ksynafonianu oraz 250 mikrogramów flutykazonu propionianu (*Fluticasoni propionas*). Odpowiada to dostarczonej przez ustnik dawce 21 mikrogramów salmeterolu i 220 mikrogramów flutykazonu propionianu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

### 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Aerozol inhalacyjny, zawiesina

Pojemnik zawiera białą jednorodną zawiesinę.

### 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

#### 4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy AirFluSal wskazany jest do systematycznego leczenia astmy oskrzelowej, gdy zalecane jest leczenie skojarzone długo działającym beta-2-mimetykiem i wziewnym kortykosteroidem u:

- pacjentów, u których nie uzyskano wystarczającej kontroli objawów astmy stosując kortykosteroid wziewny i stosowany doraźnie wziewny krótko działający beta-2-mimetyk lub
- pacjentów, u których uzyskano kontrolę objawów astmy stosując zarówno kortykosteroid wziewny, jak i długo działający beta-2-mimetyk.

Nie zaleca się stosowania produktu leczniczego AirFluSal u dzieci.

#### 4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Sposób podawania: podanie wziewne

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

Stan pacjenta należy kontrolować regularnie, aby stosowana dawka produktu leczniczego AirFluSal była dawką optymalną. Można ją zmienić tylko na zalecenie lekarza.

**Należy stosować najmniejszą dawkę zapewniającą skuteczną kontrolę objawów astmy. Jeśli kontrolę objawów uzyskano po zastosowaniu dwa razy na dobę produktu leczniczego AirFluSal o najmniejszej mocy (25 mikrogramów + 125 mikrogramów), należy podjąć próbę dalszego leczenia innym produktem leczniczym do podawania wziewnego, zawierającym salmeterol z flutykazonem o mniejszej mocy (25 mikrogramów + 50 mikrogramów).**

Jeśli kontrolę objawów uzyskano stosując dwa razy na dobę złożony produkt leczniczy o najmniejszej mocy, następnym etapem powinna być próba zastosowania samego wziewnego kortykosteroidu.

Jako postępowanie alternatywne, u pacjentów wymagających leczenia długo działającym beta-2-mimetykiem można zastosować produkt leczniczy AirFluSal raz na dobę, jeśli w opinii lekarza pozwoli to na utrzymanie odpowiedniej kontroli objawów choroby. Jeśli produkt leczniczy stosowany jest raz na dobę, a u pacjenta występowały w wywiadzie dolegliwości nocne - dawkę produktu leczniczego należy podawać wieczorem, zaś w przypadku dolegliwości występujących głównie w ciągu dnia - dawkę należy podawać rano.

Pacjenci powinni otrzymywać produkt leczniczy AirFluSal o takiej mocy, która zapewnia dawkę flutykazonu propionianu odpowiednią do ciężkości choroby. Jeśli u danego pacjenta konieczne jest stosowanie dawek spoza zaleconego schematu dawkowania, należy mu przepisać odpowiednie dawki beta-2-agonisty i (lub) kortykosteroidu.

### Dawkowanie

#### Dorośli

Dwie dawki inhalacyjne zawierające 25 mikrogramów salmeterolu i 125 mikrogramów flutykazonu propionianu dwa razy na dobę  
lub

dwie dawki inhalacyjne zawierające 25 mikrogramów salmeterolu i 250 mikrogramów flutykazonu propionianu dwa razy na dobę.

U dorosłych z przewlekłą, umiarkowaną astmą (określanych jako pacjenci z objawami występującymi w ciągu dnia, stosujący lek w razie potrzeby, z umiarkowanym do dużego ograniczeniem przepływu w drogach oddechowych), u których szybka kontrola astmy ma duże znaczenie, można rozważyć krótkotrwałe stosowanie złożonego produktu leczniczego zawierającego salmeterol i flutykazonu propionian, jako początkowe leczenie podtrzymujące. W takich przypadkach zalecaną dawką początkową są dwie inhalacje zawierające 25 mikrogramów salmeterolu i 50 mikrogramów flutykazonu propionianu dwa razy na dobę. Po uzyskaniu kontroli objawów astmy leczenie należy zweryfikować i rozważyć, czy pacjent może stosować tylko wziewny kortykosteroid. Po ograniczeniu leczenia do samego wziewnego kortykosteroidu ważna jest systematyczna ocena stanu pacjenta.

W przypadku braku jednego lub dwóch kryteriów określających ciężkość choroby, nie wykazano wyraźnych korzyści w porównaniu ze stosowaniem samego wziewnego flutykazonu propionianu w początkowym leczeniu podtrzymującym. U większości pacjentów wziewne kortykosteroidy pozostają zazwyczaj lekami pierwszej linii. Produkt leczniczy AirFluSal nie jest przeznaczony do początkowego leczenia łagodnej astmy. U pacjentów z ciężką astmą zaleca się ustalenie odpowiedniej dawki wziewnego kortykosteroidu przed zastosowaniem złożonego produktu leczniczego.

Zależnie od krajowych wytycznych, można stosować komorę inhalacyjną, np. Volumatic lub AeroChamber Plus. Dane dotyczące farmakokinetyki po podaniu pojedynczej dawki wykazały, że zastosowanie różnych inhalatorów może zmienić ogólnoustrojową ekspozycję na salmeterol i flutykazonu propionian (patrz punkt 4.4).

Pacjenta należy poinstruować na temat prawidłowego użycia i czyszczenia inhalatora i spejsera oraz sprawdzać technikę podania leku w celu zapewnienia optymalnego dostarczenia leku wziewnego do płuc. **Pacjent powinien stosować to samo urządzenie do inhalacji, gdyż zmiana na inne może spowodować zmianę dawki leku docierającej do płuc (patrz punkt 4.4).**

**Po rozpoczęciu stosowania lub zmianie urządzenia do inhalacji należy zawsze zmniejszyć dawkę do najmniejszej dawki skutecznej (patrz punkt 5.2).**

### Dzieci i młodzież

Produktu leczniczego AirFluSal nie należy stosować u dzieci.

### Szczególne grupy pacjentów

U pacjentów w podeszłym wieku oraz u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek dostosowanie dawki leku nie jest konieczne. Brak dostępnych danych dotyczących stosowania produktu AirFluSal u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby.

### Instrukcja stosowania

Pacjenta należy poinstruować na temat prawidłowego użycia inhalatora (patrz ulotka dla pacjenta).

Podczas inhalacji pacjent powinien siedzieć lub stać. Inhalator jest przeznaczony do stosowania w pozycji pionowej.

#### Testowanie inhalatora:

Przed pierwszym użyciem pacjent powinien zdjąć nasadkę z ustnika inhalatora przez delikatne naciśnięcie boków nasadki, mocno nim wstrząsnąć i trzymając inhalator między palcami a kciukiem (z kciukiem na podstawie inhalatora, poniżej ustnika), uwolnić 4 dawki w powietrze, aby upewnić się, że inhalator działa. Inhalatorem należy wstrząsnąć bezpośrednio przed każdym uwolnieniem dawki. Jeżeli inhalator nie był używany przez tydzień lub dłużej, należy zdjąć nasadkę ustnika, wstrząsnąć dobrze inhalator i uwolnić dwie dawki w powietrze.

#### Użycie inhalatora:

1. Zdjąć nasadkę z ustnika inhalatora przez delikatne naciśnięcie boków nasadki.
2. Sprawdzić, czy wewnątrz lub na zewnątrz inhalatora, w tym w ustniku, nie znajdują się jakiegokolwiek ciała obce.
3. Dokładnie wstrząsnąć inhalatorem w celu upewnienia się, że jakiegokolwiek ciała obce zostaną usunięte i że zawartość pojemnika została równomiernie wymieszana.
4. Ująć pionowo inhalator z kciukiem umieszczonym na podstawie, poniżej ustnika.
5. Wykonać spokojnie głęboki wydech, umieścić ustnik w jamie ustnej między zębami i objąć go szczelnie wargami. Pacjenta należy poinstruować, aby nie nagryzał ustnika.
6. Natychmiast po rozpoczęciu wdechu (przez usta) nacisnąć końcówkę inhalatora w celu uwolnienia dawki leku AirFluSal, a następnie kontynuować spokojny, głęboki wdech.
7. Wstrzymując oddech wyjąć inhalator z ust i zdjąć palce z końcówki urządzenia. Wstrzymać oddech na tak długo, jak to jest możliwe.
8. W celu wykonania drugiej inhalacji odczekać około pół minuty i powtórzyć czynności opisane w punktach 3 do 7.
9. Po użyciu nałożyć nasadkę ochronną na ustnik i mocno docisnąć do właściwej pozycji. Zabieg ten nie wymaga zastosowania siły – nasadka powinna wejść na miejsce z kliknięciem.

### WAŻNE

Nie należy przyspieszać czynności opisanych w punktach 5, 6 i 7. Ważne, aby rozpocząć możliwie powolny wdech bezpośrednio przed naciśnięciem inhalatora. Kilka pierwszych inhalacji można przećwiczyć przed lustrem. Jeśli pacjent zauważy „mgiełkę” wydobywającą się z końcówki inhalatora lub kąćków ust, należy ponownie rozpocząć procedurę od punktu 3.

W celu zminimalizowania ryzyka rozwoju kandydozy jamy ustnej i gardła oraz wystąpienia chrypki, po przyjęciu każdej dawki produktu leczniczego należy jamę ustną wypłukać wodą, wypłuć ją i (lub) umyć zęby.

Należy pomyśleć o wymianie inhalatora, jeżeli na wskaźniku widoczna jest liczba 40 i zmienia on kolor z zielonego na czerwony. Stosowanie danego inhalatora należy zakończyć, gdy na wskaźniku widoczne jest 0, gdyż obecna jeszcze w inhalatorze resztką zawiesiny może nie wystarczyć do podania pełnej dawki.

Nigdy nie wolno podejmować prób zmiany numeru na wskaźniku ani odłączania wskaźnika od metalowego pojemnika. Wskaźnik nie może być zresetowany i jest na stałe przyłączony do pojemnika.

Czyszczenie (opisane również szczegółowo w ulotce dla pacjenta)  
Inhalator należy czyścić przynajmniej raz na tydzień.

1. Zdjąć nasadkę z ustnika.
2. Nie wyjmować pojemnika inhalatora z plastikowej obudowy.
3. Wytrzeć wnętrze i część zewnętrzną ustnika oraz plastikową obudowę suchą szmatką lub chusteczką.
4. Założyć w odpowiednim kierunku nasadkę na ustnik. Nie wymaga to zastosowania siły – nasadka powinna wejść na miejsce z kliknięciem.

**NIE WKŁADAĆ METALOWEGO POJEMNIKA DO WODY.**

### **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 AirFluSal nie należy stosować w leczeniu ostrych objawów astmy, w których konieczne jest zastosowanie szybko i krótko działającego leku rozszerzającego oskrzela. Pacjentom należy poradzić, aby zawsze mieli przy sobie swój lek stosowany w celu złagodzenia ostrych objawów astmy.

Nie należy rozpoczynać stosowania produktu leczniczego AirFluSal u pacjentów w czasie zaostrzenia astmy lub gdy nastąpiło znaczące lub nagłe pogorszenie przebiegu choroby.

W trakcie stosowania produktu leczniczego AirFluSal mogą wystąpić działania niepożądane związane z astmą oraz zaostrzenie przebiegu choroby. Pacjentom należy zalecić, aby w razie nieuzyskania kontroli objawów lub pogorszenia objawów astmy po rozpoczęciu stosowania produktu AirFluSal, kontynuowali leczenie i zasięgnęli porady lekarskiej.

Zwiększenie zapotrzebowania na stosowanie doraźnego krótko działającego leku rozszerzającego oskrzela lub zmniejszenie odpowiedzi na zastosowanie takiego leku wskazuje na pogorszenie kontroli objawów astmy. Należy ocenić stan pacjenta.

Nagłe i postępujące pogorszenie kontroli objawów astmy jest stanem potencjalnie zagrażającym życiu, dlatego pacjenta należy pilnie zbadać. Należy rozważyć zwiększenie dawki kortykosteroidów.

Po uzyskaniu kontroli objawów astmy należy rozważyć stopniowe zmniejszanie dawki produktu leczniczego AirFluSal. Podczas zmniejszania dawki ważne jest regularnie kontrolowanie stanu pacjenta. Należy stosować najmniejszą skuteczną dawkę salmeterolu z flutykazonem (patrz punkt 4.2).

Stosowania produktu leczniczego AirFluSal nie należy przerywać nagle ze względu na ryzyko zaostrzenia choroby. Dawkę produktu leczniczego należy zmniejszać stopniowo pod kontrolą lekarza.

Tak jak inne stosowane wżewnie produkty lecznicze zawierające kortykosteroidy, AirFluSal należy stosować ostrożnie u pacjentów z czynną lub przebytą gruźlicą płuc oraz grzybiczymi, wirusowymi lub innymi zakażeniami dróg oddechowych. Jeśli to wskazane, należy niezwłocznie wdrożyć odpowiednie leczenie.

AirFluSal stosowany w dużych dawkach leczniczych może rzadko powodować zaburzenia rytmu serca, np. częstoskurcz nadkomorowy, skurcze dodatkowe i migotanie przedsionków oraz niewielkie

i przemijające zmniejszenie stężenia potasu w surowicy. AirFluSal należy stosować ostrożnie u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami sercowo-naczyniowymi lub z zaburzeniami rytmu serca i u pacjentów z cukrzycą, z nadczynnością tarczycy, niewyrównaną hipokaliemią lub u pacjentów ze skłonnością do występowania małych stężeń potasu w surowicy.

Istnieją doniesienia o bardzo rzadkich przypadkach zwiększenia stężenia glukozy we krwi (patrz punkt 4.8). Należy wziąć to pod uwagę przepisując produkt leczniczy pacjentom z cukrzycą w wywiadzie.

Tak jak w przypadku innych leków wziewnych, bezpośrednio po podaniu produktu leczniczego może wystąpić paradoksalny skurcz oskrzeli z nagłym nasileniem świszczącego oddechu i dusznością. Paradoksalny skurcz oskrzeli reaguje na szybko działający lek rozszerzający oskrzela i należy go leczyć natychmiast. Należy natychmiast przerwać stosowanie produktu leczniczego AirFluSal, ocenić stan pacjenta i, w razie konieczności, wdrożyć inne leczenie.

Notowano działania niepożądane związane z leczeniem beta-2-mimetykiem, takie jak drżenie, kołatanie serca i ból głowy, ale były one przemijające i zmniejszały się w czasie regularnego stosowania.

Działania ogólnoustrojowe mogą wystąpić podczas stosowania wszystkich kortykosteroidów wziewnych, zwłaszcza jeśli stosowane są w dużych dawkach przez długi czas. Ich wystąpienie jest znacznie mniej prawdopodobne niż w przypadku doustnych kortykosteroidów. Do możliwych działań ogólnoustrojowych należą: zespół Cushinga, cechy cushingoidalne, zahamowanie czynności kory nadnerczy, zmniejszenie gęstości mineralnej kości, zaćma, jaskra i rzadziej szereg objawów psychicznych lub behawioralnych, w tym nadmierna aktywność psychoruchowa, zaburzenia snu, lęk, depresja lub agresja (zwłaszcza u dzieci). **Dlatego ważne, aby regularnie oceniać stan pacjenta i zmniejszyć dawkę wziewnego kortykosteroidu do najmniejszej dawki zapewniającej skuteczną kontrolę objawów astmy.**

Długotrwałe leczenie dużymi dawkami kortykosteroidów wziewnych może spowodować zahamowanie czynności kory nadnerczy i ostry przełom nadnerczowy. Bardzo rzadkie przypadki zahamowania czynności kory nadnerczy i ostrego przełomu nadnerczowego opisywano również po zastosowaniu flutykazonu propionianu w dawkach między 500 do poniżej 1000 mikrogramów. Do sytuacji, które mogłyby wywołać ostry przełom nadnerczowy, należą: uraz, zabieg chirurgiczny, zakażenie lub szybkie zmniejszenie dawki leku. Objawy nie są zazwyczaj charakterystyczne i mogą to być: jadłowstręt, ból brzucha, zmniejszenie masy ciała, zmęczenie, ból głowy, nudności, wymioty, niedociśnienie tętnicze, zaburzenia świadomości, hipoglikemia i napady drgawek. W okresie stresu lub przed planowaną operacją należy rozważyć dodatkowe doustne podanie kortykosteroidów.

#### Zaburzenia widzenia

Zaburzenia widzenia mogą wystąpić w wyniku ogólnoustrojowego i miejscowego stosowania kortykosteroidów. Jeśli u pacjenta wystąpią takie objawy, jak nieostre widzenie lub inne zaburzenia widzenia, należy rozważyć skierowanie go do okulisty w celu ustalenia możliwych przyczyn. Mogą to być: zaćma, jaskra lub rzadkie choroby, takie jak centralna chorioretinopatia surowicza (ang. central serous chorioretinopathy, CSCR), którą notowano po ogólnym i miejscowym zastosowaniu kortykosteroidów.

Ponieważ wchłanianie ogólnoustrojowe propionianu flutykazonu odbywa się głównie z płuc, używanie aerozolu wziewnego z komorą inhalacyjną może zwiększać ilość leku dostarczaną do płuc. Należy wziąć to pod uwagę, gdyż może to doprowadzić do zwiększenia ryzyka ogólnoustrojowych działań niepożądanych. Dane farmakokinetyczne po podaniu pojedynczej dawki (komory inhalacyjne wypłukane w roztworze detergentu i pozostawione do obcieknięcia przed zastosowaniem) wykazały, że ogólnoustrojowa ekspozycja na salmeterol i flutykazonu propionian może zwiększyć się nawet dwukrotnie po zastosowaniu produktu AirFluSal ze spejserem Volumatic w porównaniu z zastosowaniem z urządzeniem AeroChamber Plus (patrz punkt 5.2).

Korzyści z podawania drogą wziewną flutykazonu propionianu obejmują zminimalizowanie zapotrzebowania na steroidy doustne, ale u pacjentów, u których steroidy doustne zamieniono na

leczenie wziewne, należy liczyć się z ryzykiem zmniejszenia rezerwy nadnerczowej przez dłuższy czas. Dlatego pacjentów tych należy leczyć z zachowaniem szczególnej ostrożności i z regularną kontrolą czynności kory nadnerczy. Ryzyko to może także dotyczyć pacjentów, u których w przeszłości konieczne było ratunkowe stosowanie dużych dawek kortykosteroidów. Możliwość zaburzeń czynności kory nadnerczy należy zawsze brać pod uwagę w stanach nagłych oraz w planowych sytuacjach stresogennych i rozważyć podanie odpowiedniej dawki uzupełniającej kortykosteroidów. Przed planowanymi zabiegami 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 możliwa korzyść dla pacjenta przewyższa ryzyko ogólnoustrojowych działań niepożądanych kortykosteroidów. Należy wówczas kontrolować, czy nie występują one u pacjenta. Zwiększone ryzyko działań ogólnoustrojowych istnieje również w przypadku stosowania flutykazonu propionianu z innymi silnymi inhibitorami CYP3A, w tym z produktami leczniczymi zawierającymi kobicystat (patrz punkt 4.5).

W trwającym 3 lata badaniu z udziałem pacjentów z POChP otrzymujących salmeterol i flutykazonu propionian w złożonym produkcie leczniczym o ustalonej dawce zaobserwowano zwiększenie w porównaniu z placebo częstości zakażeń dolnych dróg oddechowych (zwłaszcza zapalenia płuc i zapalenia oskrzeli), patrz punkt 4.8.

W 3-letnim badaniu dotyczącym POChP pacjenci w podeszłym wieku, pacjenci z niskim wskaźnikiem masy ciała (<25 kg/m<sup>2</sup>) oraz pacjenci z zaawansowaną chorobą (FEV<sub>1</sub> <30% wartości należnej) obarczeni byli większym ryzykiem rozwoju zapalenia płuc, niezależnie od leczenia. Lekarze powinni szczególnie wnikliwie obserwować pacjentów z POChP, czy nie rozwija się u nich zapalenie płuc i inne zakażenia dolnych dróg oddechowych, gdyż kliniczne objawy takich zakażeń oraz zaostrzenia POChP często się nakładają. Jeśli u pacjenta z POChP o dużym nasileniu wystąpi zapalenie płuc, należy zweryfikować zasadność dalszego stosowania u niego salmeterolu z flutykazonu propionianem. Nie ustalono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu AirFluSal u pacjentów z POChP, dlatego nie jest on wskazany do stosowania u tych pacjentów.

Dane z dużego, wielośrodkowego badania klinicznego dotyczącego stosowania salmeterolu w astmie (Salmeterol Multi-Center Asthma Research Trial, SMART) sugerują istnienie u Afroamerykanów zwiększonego ryzyka ciężkich zdarzeń związanych z układem oddechowym lub zgonu po zastosowaniu salmeterolu w porównaniu z placebo (patrz punkt 5.1). Nie wiadomo, czy przyczyną są czynniki farmakogenetyczne, czy inne czynniki. Dlatego pacjentom pochodzenia afrykańskiego lub afrokaraibskiego należy zalecić kontynuowanie leczenia i zasięgnięcie porady lekarza, gdyby na początku stosowania salmeterolu nie uzyskali kontroli objawów astmy lub odczuli pogorszenie jej przebiegu.

Jednoczesne stosowanie ketokonazolu o działaniu ogólnym znacząco zwiększa ekspozycję ogólnoustrojową na salmeterol. Może to prowadzić do zwiększenia częstości działań ogólnych (tj. wydłużenie odstępu QTc i kołatanie serca). Należy więc unikać jednoczesnego stosowania ketokonazolu lub innych silnych inhibitorów CYP3A4, chyba że korzyści z leczenia salmeterolem przeważają nad potencjalnym zwiększeniem ryzyka ogólnoustrojowych działań niepożądanych (patrz punkt 4.5).

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

Leki beta-adrenolityczne mogą osłabiać lub antagonizować działanie salmeterolu. U pacjentów z astmą należy unikać podawania zarówno niewybiórczych, jak i wybiórczych beta-adrenolityków, chyba że istnieją uzasadnione podstawy do ich zastosowania. Stosowanie beta-2-agonisty może wywołać potencjalnie ciężką hipokaliemię. Szczególną ostrożność zaleca się u pacjentów z ostrą, ciężką astmą, gdyż to działanie może być nasilone przez jednoczesne leczenie pochodnymi ksantyn, steroidami i lekami moczopędnymi.

Jednoczesne stosowanie innych beta-adrenolityków może powodować działanie addycyjne.

## Flutykazonu propionian

W normalnych warunkach flutykazonu propionian podany wziewnie osiąga w osoczu małe stężenie na skutek nasilonego metabolizmu pierwszego przejścia oraz dużego klirensu osoczowego, w którym uczestniczy izoenzym 3A4 cytochromu P450 w jelicie i wątrobie. Dlatego znaczące klinicznie interakcje flutykazonu propionianu są mało prawdopodobne.

W badaniu interakcji flutykazonu propionianu podawanego donosowo zdrowym ochotnikom wykazano, że rytonawir (bardzo silny inhibitor izoenzymu 3A4 cytochromu P450) w dawce 100 mg dwa razy na dobę zwiększa kilkaset razy stężenie flutykazonu propionianu w osoczu, w wyniku czego następuje znaczące zmniejszenie stężenia kortyzolu w surowicy. Brak informacji o tej interakcji w odniesieniu do flutykazonu propionianu podawanego wziewnie, ale można spodziewać się znacznego zwiększenia jego stężenia w osoczu. Należy unikać stosowania takiego skojarzenia leków, chyba że korzyść przewyższa ryzyko ogólnoustrojowych działań niepożądanych glikokortykosteroidów.

W małym badaniu z udziałem zdrowych ochotników nieco słabszy od rytonawiru inhibitor CYP3A, ketokonazol, zwiększył o 150% ekspozycję na flutykazonu propionian po podaniu wziewnym pojedynczej dawki. Spowodowało to większe zmniejszenie stężenia kortyzolu w osoczu niż podanie samego flutykazonu propionianu. Jednoczesne stosowanie z innymi silnymi inhibitorami CYP3A (takimi jak produkty lecznicze zawierające itrakonazol i kobicystat) i umiarkowanymi inhibitorami CYP3A (takimi jak erytromycyna) może także spowodować zwiększenie ekspozycji ogólnoustrojowej na flutykazonu propionian z ryzykiem wystąpienia ogólnoustrojowych działań niepożądanych. Należy unikać jednoczesnego stosowania, chyba że korzyść przeważa nad zwiększonym ryzykiem ogólnoustrojowych działań niepożądanych kortykosteroidów. Należy wówczas kontrolować, czy nie występują one u pacjenta.

## Salmeterol

### *Silne inhibitory CYP3A4*

Jednoczesne stosowanie ketokonazolu (doustnie 400 mg raz na dobę) i salmeterolu (wziewnie 50 mikrogramów dwa razy na dobę) 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 innych objawów ogólnoustrojowych salmeterolu (np. wydłużenia odstępu QTc i kołatania serca) w porównaniu z monoterapią salmeterolem lub ketokonazolem (patrz punkt 4.4).

Nie obserwowano znaczącego klinicznie wpływu na ciśnienie tętnicze krwi, częstość akcji serca, glikemię i stężenie potasu we krwi. Jednoczesne stosowanie ketokonazolu nie wydłużało okresu półtrwania salmeterolu w fazie eliminacji ani nie zwiększało kumulacji salmeterolu po wielokrotnym dawkowaniu.

Należy unikać jednoczesnego stosowania ketokonazolu, chyba że korzyści przeważają nad potencjalnym zwiększonym ryzykiem ogólnoustrojowych działań niepożądanych salmeterolu. Prawdopodobne jest zbliżone ryzyko interakcji z innymi silnymi inhibitorami CYP3A4 (np. itrakonazolem, telitromycyną, rytonawirem).

### *Umiarkowane inhibitory CYP3A4*

Jednoczesne stosowanie erytromycyny (doustnie 500 mg trzy razy na dobę) i salmeterolu (wziewnie 50 mikrogramów dwa razy na dobę) u 15 zdrowych osób przez 6 dni spowodowało niewielkie, nieistotne statystycznie zwiększenie ekspozycji na salmeterol ( $C_{max}$  1,4-krotne i AUC 1,2-krotne). Jednoczesne stosowanie z erytromycyną nie wiązało się z żadnymi ciężkimi działaniami niepożądanymi.

## 4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

### Ciąża

Umiarkowana liczba danych dotyczących stosowania u kobiet w ciąży (300-1000 przypadków) nie wskazuje, aby salmeterol i flutykazonu propionian wywoływały wady rozwojowe lub miały działanie szkodliwie na płód i (lub) noworodka. Badania na zwierzętach wykazały szkodliwy wpływ na rozrodczość po podaniu agonistów receptorów beta-2-adrenergicznych i glikokortykosteroidów (patrz punkt 5.3).

Stosowanie produktu leczniczego AirFluSal u kobiet w ciąży należy rozważać tylko 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 karmionych piersią noworodków i niemowląt. Decyzję o tym, czy przerwać karmienie piersią, czy przerwać stosowanie produktu leczniczego AirFluSal, należy podjąć na podstawie oceny korzyści z karmienia piersią dla dziecka i korzyści z leczenia dla matki.

### Płodność

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

## 4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

AirFluSal nie wpływa lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

## 4.8 Działania niepożądane

Ponieważ produkt leczniczy AirFluSal zawiera salmeterol i flutykazonu propionian, można oczekiwać, że działania niepożądane będą tego samego rodzaju i nasilenia, co typowe działania niepożądane każdego ze składników produktu leczniczego. Nie stwierdzono występowania dodatkowych działań niepożądanych wynikających z jednoczesnego stosowania obu substancji czynnych.

### Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Przedstawione niżej działania niepożądane związane ze stosowaniem salmeterolu z flutykazonu propionianem wymieniono zgodnie z klasyfikacją układów i narządów oraz częstością. Częstości określono następująco: 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  $< 1/1000$ ); bardzo rzadko ( $< 1/10\ 000$ ); częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Częstości ustalono na podstawie danych z badania klinicznego. Nie uwzględniono częstości działań po zastosowaniu placebo.

Klasyfikacja układów i narządów	Działanie niepożądane	Częstość
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Kandydoza jamy ustnej i gardła	Często



	Zapalenie płuc	Często <sup>1,3</sup>
	Zapalenie oskrzeli	Często <sup>1,3</sup>
	Kandydoza przełyku	Rzadko
Zaburzenia układu immunologicznego	Reakcje nadwrażliwości z następującymi objawami:  reakcje skórne  obrzęk naczynioruchowy (głównie obrzęk twarzy, jamy ustnej i gardła)  objawy oddechowe (duszność)  objawy oddechowe (skurcz oskrzeli)  reakcje anafilaktyczne, w tym wstrząs anafilaktyczny	Niezbyt często  Rzadko  Niezbyt często  Rzadko  Rzadko
Zaburzenia endokrynologiczne	Zespół Cushinga, cechy cushingoidalne, zahamowanie czynności kory nadnerczy, spowolnienie wzrastania u dzieci i młodzieży, zmniejszenie gęstości mineralnej kości	Rzadko <sup>4</sup>
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Hipokaliemia  Hiperglikemia	Często <sup>3</sup>  Niezbyt często <sup>4</sup>
Zaburzenia psychiczne	Lęk  Zaburzenia snu  Zmiany zachowania, w tym nadpobudliwość psychoruchowa i drażliwość (głównie u dzieci)  Depresja, agresja (głównie u dzieci)	Niezbyt często  Niezbyt często  Rzadko  Nieznana
Zaburzenia układu nerwowego	Bóle głowy  Drżenia	Bardzo często <sup>1</sup>  Niezbyt często
Zaburzenia oka	Zaćma  Jaskra  Niewyraźne widzenie (patrz także punkt 4.4)	Niezbyt często  Rzadko <sup>4</sup>  Nieznana
Zaburzenia serca	Kołatanie serca  Tachykardia  Zaburzenia rytmu serca (w tym częstoskurcz nadkomorowy i skurcze dodatkowe)  Migotanie przedsionków  Dławica piersiowa	Niezbyt często  Niezbyt często  Rzadko  Niezbyt często  Niezbyt często
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Zapalenie części nosowej gardła  Podrażnienie gardła  Chrypka, bezgłos	Bardzo często <sup>2,3</sup>  Często  Często

	Zapalenie zatok	Często <sup>1,3</sup>
	Paradoksalny skurcz oskrzeli	Rzadko <sup>4</sup>
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Kontuzje	Często <sup>1,3</sup>
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Kurcze mięśni	Często
	Złamania pourazowe	Często <sup>1,3</sup>
	Bóle stawów	Często
	Bóle mięśni	Często

<sup>1</sup> Notowane często w grupie otrzymującej placebo.

<sup>2</sup> Notowane bardzo często w grupie otrzymującej placebo.

<sup>3</sup> Zgłaszane w ciągu 3 lat w badaniu POChP.

<sup>4</sup> Patrz punkt 4.4.

#### Opis wybranych działań niepożądanych

Notowano działania niepożądane związane z leczeniem beta-2-mimetykiem, takie jak drżenie, kołatanie serca i ból głowy, ale były one przemijające i zmniejszały się w czasie regularnego stosowania.

Tak jak w przypadku innych leków podawanych wziewnie, bezpośrednio po zastosowaniu może wystąpić paradoksalny skurcz oskrzeli z nagłym nasileniem świstów i dusznością. Paradoksalny skurcz oskrzeli reaguje na szybko działający lek rozszerzający oskrzela i należy go leczyć natychmiast. Należy natychmiast przerwać stosowanie produktu leczniczego AirFluSal, ocenić stan pacjenta i, w razie konieczności, wdrożyć inne leczenie.

Ze względu na obecność flutykazonu propionianu, u niektórych pacjentów może wystąpić chrypka i kandydoza (pleśniawki) jamy ustnej i gardła oraz rzadko kandydoza przełyku. Zarówno chrypkę, jak i częstość występowania kandydozy jamy ustnej i gardła można zmniejszyć przez płukanie po zastosowaniu produktu leczniczego jamy ustnej wodą i (lub) mycie zębów. Objawową kandydozę jamy ustnej i gardła można leczyć miejscowymi lekami przeciwgrzybiczymi, kontynuując stosowanie produktu leczniczego AirFluSal.

#### Dzieci i młodzież

Do możliwych działań należą; zespół Cushinga, cechy cushingoidalne, zahamowanie czynności nadnerczy i opóźnienie wzrastania u dzieci i młodzieży (patrz punkt 4.4). U dzieci mogą również wystąpić: lęk, zaburzenia snu oraz zmiany zachowania, w tym nadmierna aktywność 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 dostępnych danych z badań klinicznych dotyczących przedawkowania produktu leczniczego AirFluSal, ale niżej przedstawiono dane dotyczące przedawkowania obu substancji czynnych produktu leczniczego.

Przedmiotowymi i podmiotowymi objawami przedawkowania salmeterolu są zawroty głowy, zwiększenie ciśnienia skurczowego krwi, drżenie, ból głowy i tachykardia. Jeśli stosowanie produktu leczniczego AirFluSal trzeba przerwać z powodu objawów przedawkowania beta-2-mimetyku zawartego w produkcie leczniczym, należy rozważyć zabezpieczenie odpowiednią dawką steroidu. Ze względu na możliwość wystąpienia hipokaliemii należy kontrolować stężenie potasu w surowicy i rozważyć podanie potasu.

**Ostre przedawkowanie:** wziewne zastosowanie flutykazonu propionianu w dawkach znacznie większych niż zalecane może spowodować przemijające zahamowanie czynności kory nadnerczy. Stan ten nie wymaga pilnego leczenia, gdyż czynność kory nadnerczy powraca do normy w ciągu kilku dni, co można zweryfikować przez oznaczenie stężenia kortyzolu w osoczu.

**Przewlekłe przedawkowanie wziewnego flutykazonu propionianu:** należy monitorować rezerwę nadnerczową i może być konieczne leczenie kortykosteroidami do stosowania ogólnego. Po ustabilizowaniu się stanu pacjenta należy kontynuować leczenie kortykosteroidem wziewnym w zalecanej dawce (patrz ryzyko zahamowania czynności kory nadnerczy w punkcie 4.4).

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

## 5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

### 5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki stosowane w chorobach obturacyjnych dróg oddechowych; leki adrenergiczne w połączeniu z kortykosteroidami lub inne, z wyjątkiem leków przeciwocholinergicznym  
Kod ATC: R03AK06

#### Mechanizm działania i działanie farmakodynamiczne

AirFluSal zawiera salmeterol i flutykazonu propionian, substancje działające w różny sposób.

Odpowiednie mechanizmy działania obu substancji omówiono niżej.

#### *Salmeterol*

Salmeterol jest wybiórczym, długo działającym (12 godzin) agonistą receptorów beta-2-adrenergicznych, o długim łańcuchu bocznym, który wiąże się z miejscem pozareceptorowym.

Salmeterol powoduje rozszerzenie oskrzeli, które trwa dłużej (przynajmniej 12 godzin) niż po zastosowaniu zalecanych dawek zwykle stosowanych krótko działających beta-2-agonistów.

#### *Flutykazonu propionian*

Flutykazonu propionian podawany wziewnie w zalecanych dawkach ma przeciwzapalne działanie glikokortykoidów w obrębie płuc, którego wynikiem jest zmniejszenie nasilenia objawów i częstości zaostrzeń astmy oskrzelowej z mniejszą ilością działań niepożądanych niż kortykosteroidy podawane ogólnie.

#### Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

##### *Badania kliniczne w astmie oskrzelowej*

W trwającym 12 miesięcy badaniu GOAL (Gaining Optimal Asthma Control) z udziałem 3416 pacjentów (dorosłych i młodzieży) z przewlekłą astmą oskrzelową porównywano bezpieczeństwo stosowania i skuteczność salmeterolu z flutykazonu propionianem (FP) oraz monoterapii wziewnym kortykosteroidem (flutykazonu propionianem) w celu ustalenia, czy cele

leczenia astmy są osiągalne. Dawki leków zwiększano co 12 tygodni aż do osiągnięcia *pełnej kontroli*\*\* objawów lub osiągnięcia największej dopuszczalnej dawki badanego leku. Badanie GOAL wykazało, że kontrolę objawów astmy uzyskano u większej liczby pacjentów leczonych salmeterolem z flutykazonu propionianem niż u pacjentów otrzymujących sam wziewny kortykosteroid i kontrolę tę uzyskano stosując mniejszą dawkę kortykosteroidu.

\*\* *Dobrą kontrolę* astmy uzyskano szybciej stosując salmeterol z flutykazonu propionianem niż sam wziewny kortykosteroid. U 50% pacjentów czas leczenia do osiągnięcia pierwszego tygodnia *dobrze kontrolowanej* astmy wynosił 16 dni w grupie stosującej salmeterol z flutykazonu propionianem w porównaniu z 37 dniami w grupie stosującej wziewny kortykosteroid. W podgrupie pacjentów z astmą, którzy nie stosowali wcześniej steroidów, czas ten wynosił, odpowiednio, 16 i 23 dni.

Łączne wyniki badania przedstawiono w tabeli:

<b>Odsetek pacjentów, którzy uzyskali dobrą kontrolę* (Well-Controlled, WC) i pełną kontrolę** (Totally Controlled, TC) astmy w ciągu 12 miesięcy</b>				
<b>Rodzaj leczenia przed badaniem</b>	<b>Salmeterol+flutykazonu propionian</b>		<b>Flutykazonu propionian</b>	
	<b>WC</b>	<b>TC</b>	<b>WC</b>	<b>TC</b>
<b>Bez wziewnego kortykosteroidu</b> (tylko krótko działający beta-2-mimetyk)	78%	50%	70%	40%
<b>Mała dawka wziewnego kortykosteroidu</b> ( $\leq 500$ $\mu\text{g}$ beklometazonu lub równoważna dawka innego wziewnego kortykosteroidu na dobę)	75%	44%	60%	28%
<b>Średnia dawka wziewnego kortykosteroidu</b> ( $> 500$ - $1000$ $\mu\text{g}$ beklometazonu lub równoważna dawka innego wziewnego kortykosteroidu na dobę)	62%	29%	47%	16%
<b>Zebrane wyniki ze wszystkich 3 rodzajów leczenia</b>	71%	41%	59%	28%

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

\*\* *Pełna kontrola astmy*: bez objawów, bez stosowania krótko działającego beta-2-mimetyku, co najmniej 80% 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 w dawce 50 mikrogramów + 100 mikrogramów dwa razy na dobę może być rozważany jako początkowe leczenie podtrzymujące u pacjentów z umiarkowaną przewlekłą astmą, u których szybka kontrola astmy uznana jest za niezbędną (patrz punkt 4.2).

W randomizowanym badaniu z podwójnie ślepą próbą w grupach równoległych, z udziałem 318 pacjentów z przewlekłą astmą oskrzelową w wieku  $\geq 18$  lat, oceniano bezpieczeństwo stosowania i tolerancję dwóch inhalacji salmeterolu z flutykazonu propionianem wykonywanych dwa razy na dobę (podwójna dawka) przez dwa tygodnie. Badanie wykazało, że podwojenie inhalacji produktu leczniczego o każdej z mocy przez okres do 14 dni powoduje niewielkie zwiększenie działań niepożądanych związanych ze stosowaniem beta-mimetyku (drżenie: 1 pacjent [1%] vs. 0; kołatanie serca: 6 pacjentów [3%] vs. 1 [ $<1\%$ ]; kurcze mięśni: 6 pacjentów [3%] vs. 1 [ $<1\%$ ]) i podobna częstość działań niepożądanych związanych ze stosowaniem wziewnego kortykosteroidu (tj. kandydoza jamy ustnej: 6 pacjentów [6%] vs. 16 [8%], chrypka: 2 pacjentów [2%] vs. 4 [2%]) w porównaniu z jedną inhalacją wykonywaną dwa razy na dobę. Jeśli lekarz rozważa podwojenie

dawki salmeterolu z flutykazonu propionianem u dorosłych pacjentów wymagających dodatkowego, krótkotrwałego (do 14 dni) leczenia wziewnym kortykosteroidem, powinien wziąć pod uwagę niewielkie nasilenie działań niepożądanych wywołanych przez beta-mimetyk.

*Badanie SMART (The Salmeterol Multi-center Asthma Research Trial)*

Badanie SMART było wieloośrodkowym, randomizowanym, kontrolowanym placebo, trwającym 28 tygodni badaniem z podwójnie ślełą próbą, 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 mikrogramów dwa razy na dobę), a w drugiej grupie, do której przydzielono losowo 13 179 osób, do typowego leczenia astmy dodano placebo. Do badania kwalifikowano pacjentów z astmą, w wieku co najmniej 12 lat, jeśli przed badaniem stosowali leki przeciwastmatyczne (z wyjątkiem długo działających  $\beta_2$ -mimetyków - LABA). Stosowanie wziewnych glikokortykosteroidów było określane na początku, ale nie było konieczne 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: główny punkt końcowy

Grupy pacjentów	Liczba zdarzeń w ramach głównego punktu końcowego /liczba pacjentów		Względne ryzyko (95% przedział ufności)
	salmeterol	placebo	
Wszyscy pacjenci	50/13 176	36/13 179	1,40 (0,91, 2,14)
Pacjenci stosujący wziewne steroidy	23/6127	19/6138	1,21 (0,66, 2,23)
Pacjenci niestosujący wziewnych steroidów	27/7049	17/7041	1,60 (0,87, 2,93)
<b>Afroamerykanie</b>	<b>20/2366</b>	<b>5/2319</b>	<b>4,10 (1,54, 10,90)</b>

(Wartości ryzyka wyróżnione wytłuszczeniem są statystycznie istotne przy 95% przedziale ufności.)

Kluczowe wnioski z badania SMART dotyczące wyjściowego stosowania wziewnego steroidu: drugorzędowe punkty końcowe

	Liczba zdarzeń w ramach drugorzędowego punktu końcowego /liczba pacjentów		Względne ryzyko (95% przedział ufności)
	salmeterol	placebo	
<b>Zgony związane z zaburzeniami układu oddechowego</b>			
Pacjenci stosujący wziewne steroidy	10/6127	5/6138	2,01 (0,69, 5,86)
Pacjenci niestosujący wziewnych steroidów	14/7049	6/7041	2,28 (0,88, 5,94)
<b>Łącznie zgony związane z astmą lub zagrażające życiu zdarzenie</b>			
Pacjenci stosujący wziewne steroidy	16/6127	13/6138	1,24 (0,60, 2,58)
<b>Pacjenci niestosujący wziewnych steroidów</b>	<b>21/7049</b>	<b>9/7041</b>	<b>2,39 (1,10, 5,22)</b>
<b>Suma zgonów związanych z astmą oraz zdarzeń zagrażających życiu</b>			
Pacjenci stosujący wziewne steroidy	4/6127	3/6138	1,35 (0,30, 6,04)
Pacjenci niestosujący wziewnych steroidów	9/7049	0/7041	*

(\* nie ma możliwości obliczenia ze względu na brak zdarzeń w grupie placebo. 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 ze wszystkich przyczyn wraz ze zdarzeniami zagrażającymi życiu, całkowitą liczbę zgonów lub liczbę hospitalizacji z dowolnego powodu, nie osiągnęły istotności statystycznej dla całej populacji.

## Dzieci i młodzież

W badaniu SAM101667 u 158 dzieci w wieku od 6 do 16 lat z objawami astmy, zastosowanie złożonego produktu leczniczego zawierającego salmeterol z flutykazonu propionianem jest równie skuteczne w odniesieniu do kontroli objawów i czynności płuc, jak podwojenie dawki propionianu flutykazonu. Badanie to nie miało na celu zbadania ich wpływu na częstość zaostrzeń.

Przeprowadzono 8-tygodniowe, wielośrodkowe badanie z podwójnie ślepą próbą w celu oceny bezpieczeństwa stosowania i skuteczności podawanego wziewnie salmeterolu z flutykazonu propionianem (50/25 mikrogramów, 1 lub 2 inhalacje dwa razy na dobę) w porównaniu z samym flutykazonu propionianem (50 mikrogramów, 1 lub 2 inhalacje dwa razy na dobę) u japońskich dzieci (w wieku od 6 miesięcy do 4 lat) z astmą oskrzelową. Bezpieczeństwo długotrwałego stosowania salmeterolu z flutykazonu propionianem (50/25 mikrogramów, 1 lub 2 inhalacje dwa razy na dobę) oceniano w trwającej 16 tygodni, otwartej fazie będącej przedłużeniem badania. Badanie ukończyło 91% (136/150) oraz 88% (132/150) pacjentów przypisanych losowo odpowiednio do grupy otrzymującej salmeterol z flutykazonu propionianem lub sam flutykazonu propionian. W badaniu nie osiągnięto pierwszorzędowego punktu końcowego w postaci średniej zmiany sumy objawów astmy (faza z podwójnie ślepą próbą). Nie wykazano istotnej statystycznie przewagi salmeterolu z flutykazonu propionianem nad samym flutykazonu propionianem (95% CI [-2,47; 0,54],  $p=0,206$ ), nie stwierdzono też znaczących klinicznie różnic w profilu bezpieczeństwa obu terapii (8-tygodniowa faza z podwójnie ślepą próbą), ponadto w 16-tygodniowej fazie otwartej nie odnotowano żadnych nowych sygnałów dotyczących bezpieczeństwa stosowania salmeterolu z flutykazonu propionianem. Nie było przypadków zgonu. Trudno dokonać pewnego rozpoznania astmy u dzieci w wieku 4 lat i młodszych, dlatego trudne jest uzyskanie jednoznacznych danych. Salmeterol z flutykazonu propionianem nie jest zatwierdzony do stosowania u dzieci w wieku poniżej 4 lat.

## **5.2 Właściwości farmakokinetyczne**

W czasie jednoczesnego podawania wziewnego flutykazonu propionianu i salmeterolu właściwości farmakokinetyczne każdej substancji czynnej są podobne do właściwości farmakokinetycznych obserwowanych podczas podawania tych substancji oddzielnie. Właściwości farmakokinetyczne można więc rozpatrywać na podstawie właściwości farmakokinetycznych obu substancji oddzielnie.

### Salmeterol

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

### Flutykazonu propionian

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

Wchłanianie ogólnoustrojowe odbywa się głównie z płuc i początkowo jest szybkie, a następnie powolne. Pozostała część wziewnej dawki może być połknięta, ale ma minimalny udział w ekspozycji ogólnoustrojowej (<1%) ze względu na słabą rozpuszczalność leku w wodzie i metabolizm pierwszego przejścia. Istnieje liniowa zależność między 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 końcowy okres półtrwania wynoszący około 8 godzin.

Lek wiąże się z białkami osocza w 91%.

Flutykazonu propionian jest bardzo szybko usuwany z krążenia ogólnego. Główną drogą jest metabolizm do nieaktywnej pochodnej kwasu karboksylowego z udziałem izoenzymu 3A4 cytochromu P450. Inne niezidentyfikowane metabolity znaleziono również w kale.

Klirens nerkowy flutykazonu jest nieznaczny. Mniej niż 5% dawki wydalane jest w moczu, głównie w postaci metabolitów. Zasadnicza część dawki jest wydalana z kałem w postaci metabolitów i niezmienionego leku.

Dostępne są tylko ograniczone dane z badań oceniających zwiększenie ilości leku dostarczanego do płuc podczas stosowania produktu AirFluSal z komorą inhalacyjną Volumatic lub AeroChamber Plus. Jednak wyniki badania farmakokinetyki po podaniu pojedynczej dawki (PRC/CRD/13/11), w którym spejsery przepłukano roztworem detergentu i pozostawiono do wyschnięcia przed zastosowaniem, wykazały możliwość nawet dwukrotnego zwiększenia ogólnoustrojowej ekspozycji na salmeterol i flutykazonu propionian po zastosowaniu produktu AirFluSal z komorą inhalacyjną Volumatic w porównaniu z komorą AeroChamber Plus (patrz punkt 4.4).

Na podstawie danych z badań można wywnioskować, że w porównaniu ze stosowaniem produktu AirFluSal bez spejsera, ogólnoustrojowa ekspozycja może zwiększyć się około 3-krotnie po podaniu z użyciem komory inhalacyjnej AeroChamber Plus lub 4-7-krotnie po podaniu z użyciem komory Volumatic.

### **5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie**

Jedynie dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego u ludzi pochodziły z badań na zwierzętach otrzymujących oddzielnie salmeterol i flutykazonu propionian, i były to skutki nasilonego działania farmakologicznego obu leków.

W badaniach wpływu na rozrodczość przeprowadzonych na zwierzętach wykazano, że glikokortykosteroidy powodują powstawanie wad rozwojowych (rozszerzenie podniebienia, zniekształcenia szkieletu). Jednak 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 salmeterolu i flutykazonu propionianu u szczurów stwierdzono przemieszczenie tętnicy pępkowej i niecałkowite kostnienie kości potylicznej po zastosowaniu takich dawek glikokortykosteroidów, które powodują nieprawidłowości.

Niezawierający freonów gaz nośny (norfluran) nie miał działania toksycznego w bardzo dużych stężeniach, znacznie większych niż stężenia, na które może być narażony pacjent, co wykazano w próbach uwzględniających różne gatunki zwierząt, poddawane codziennej ekspozycji przez dwa lata.

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

Norfluran (HFA 134a)

### **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Nie dotyczy.

### **6.3 Okres ważności**

2 lata

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

Przechowywać w temperaturze poniżej 25°C.

Przechowywać pojemnik w opakowaniu zewnętrznym – tekturowym pudełku w celu ochrony przed światłem.

Pojemnik zawiera zawiesinę pod ciśnieniem.

Nie wystawiać pojemnika na działanie temperatur powyżej 50°C.

Pojemnika nie nakłuwać.

Pojemnika nie należy dziurawić, uszkadzać lub palić, nawet jeśli jest pusty.

Nie przechowywać w lodówce ani nie zamrażać.

Tak jak w przypadku większości stosowanych wzięwnie leków w pojemnikach pod ciśnieniem, skuteczność tego produktu leczniczego może być mniejsza, jeśli inhalator jest zimny.

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

Inhalator składa się z aluminiowego pojemnika (pojemnik na aerozol pokryty plazmą FCP) z odpowiednim zaworem dozującym, dozownikiem z polopropylenu (PP) oraz wieczkiem z PP, z licznikiem dawek, całość w tekturowym pudełku.

Każdy pojemnik zawiera 120 dawek odmierzonych.

##### Wielkość opakowań:

1 inhalator po 120 dawek w tekturowym pudełku

2 inhalatory po 120 dawek - każdy w tekturowym pudełku (owinięte folią)

2 inhalatory po 120 dawek - każdy w tekturowym pudełku (w opakowaniu zbiorczym)

3 inhalatory po 120 dawek - każdy w tekturowym pudełku (owinięte folią)

3 inhalatory po 120 dawek - każdy w tekturowym pudełku (w opakowaniu zbiorczym)

4 inhalatory po 120 dawek w tekturowym pudełku

5 inhalatorów po 120 dawek w tekturowym pudełku

6 inhalatorów po 120 dawek w tekturowym pudełku

10 inhalatorów po 120 dawek - każdy w tekturowym pudełku (owinięte folią)

10 inhalatorów po 120 dawek - każdy w tekturowym pudełku (w opakowaniu zbiorczym)

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

#### **6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania produktu leczniczego**

Brak specjalnych zaleceń dotyczących usuwania.

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

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

Sandoz GmbH  
Biochemiestrasse 10  
6250 Kundl, Austria



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

AirFluSal, (25 µg + 125 µg)      Pozwolenie nr 24115

AirFluSal, (25 µg + 250 µg)      Pozwolenie nr 24116

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 14.07.2017 r.

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

**14.08.2024 r.**