

## CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

### 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Flixodil Combo; (25 mikrogramów + 50 mikrogramów)/dawkę odmierzoną; aerozol inhalacyjny, zawiesina

Flixodil Combo; (25 mikrogramów + 125 mikrogramów)/dawkę odmierzoną; aerozol inhalacyjny, zawiesina

Flixodil Combo; (25 mikrogramów + 250 mikrogramów)/dawkę odmierzoną; aerozol inhalacyjny, zawiesina

### 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda odmierzona dawka (opuszczająca zawór dozujący pojemnika) zawiera:

25 mikrogramów salmeterolu (w postaci salmeterolu ksynafofanu) i odpowiednio 50, 125 lub 250 mikrogramów flutykazonu propionianu.

Stanowi to odpowiednik dawki dostarczonej (opuszczającej inhalator) 21 mikrogramów salmeterolu (w postaci salmeterolu ksynafofanu) i odpowiednio 44, 110 lub 220 mikrogramów flutykazonu propionianu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

### 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Aerozol inhalacyjny, zawiesina

Pojemnik zawiera zawiesinę koloru białego lub prawie białego.

Pojemniki są umieszczone w plastikowych inhalatorach wyposażonych w dyszę rozpylającą i zamykanych nasadką ustnika.

### 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

#### 4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Flixodil Combo 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.

#### 4.2 Dawkowanie i sposób podawania

##### Dawkowanie

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

Pacjenta należy poddawać regularnej kontroli lekarskiej, dawka produktu leczniczego, 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 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 ustala się indywidualnie dla każdego pacjenta w zależności od stopnia ciężkości choroby, uwzględniając zawartą w produkcie dawkę flutykazonu propionianu.

Uwaga: Produkt Flixodil Combo; (25  $\mu$ g + 50  $\mu$ g)/dawkę odmierzoną nie jest odpowiedni do stosowania u dorosłych pacjentów i dzieci z ciężką astmą. Jeżeli u pacjenta konieczne jest stosowanie produktu w dawkach, których podanie nie jest możliwe z zastosowaniem produktu leczniczego Flixodil Combo, należy mu przepisać odpowiednie dawki  $\beta$ -agonisty i (lub) kortykosteroidu.

#### Zalecane dawkowanie:

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

dwie inhalacje produktu leczniczego Flixodil Combo zawierające 25 mikrogramów salmeterolu i 50 mikrogramów flutykazonu propionianu dwa razy na dobę

lub

dwie inhalacje produktu leczniczego Flixodil Combo zawierające 25 mikrogramów salmeterolu i 125 mikrogramów flutykazonu propionianu dwa razy na dobę

lub

dwie inhalacje produktu leczniczego Flixodil Combo zawierające 25 mikrogramów salmeterolu i 250 mikrogramów flutykazonu propionianu dwa razy na dobę.

Krótkotrwałe stosowanie produktu leczniczego może być rozważane jako początkowe leczenie podtrzymujące u dorosłych i młodzieży z przewlekłą, umiarkowaną astmą (pacjenci określani jako pacjenci z objawami występującymi w dzień, stosujący lek w razie potrzeby, z umiarkowanym do dużego ograniczeniem przepływu w drogach oddechowych), u których szybka kontrola astmy ma duże znaczenie. W takich przypadkach, zalecaną dawką początkową są dwie inhalacje 25 mikrogramów salmeterolu i 50 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”. Flixodil Combo nie jest przeznaczony do stosowania w początkowym leczeniu łagodnej astmy. Flixodil Combo; (25  $\mu$ g + 50  $\mu$ g)/dawkę odmierzoną nie jest odpowiedni do stosowania u dorosłych pacjentów i dzieci z ciężką astmą; u pacjentów z ciężką astmą zaleca się

ustalenie odpowiedniej dawki wziewnego kortykosteroidu przed zastosowaniem leczenia skojarzonego.

### *Dzieci i młodzież*

#### *Dzieci w wieku od 4 lat do 12 lat:*

Dwie inhalacje produktu leczniczego Flixodil Combo zawierające 25 mikrogramów salmeterolu i 50 mikrogramów flutykazonu propionianu dwa razy na dobę.

Maksymalna dopuszczona do stosowania u dzieci dawka flutykazonu propionianu podawana w postaci aerozolu Flixodil Combo wynosi 100 mikrogramów dwa razy na dobę.

Nie określono skuteczności i bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego u dzieci w wieku poniżej 4 lat (patrz punkt 5.1).

U pacjentów, którzy mają lub mogą mieć trudności z zsynchronizowaniem uwolnienia dawki aerozolu z wykonaniem wdechu (np. u dzieci w wieku poniżej 12 lat), zaleca się stosowanie komory inhalacyjnej AeroChamber Plus razem z produktem leczniczym Flixodil Combo w postaci aerozolu. Z produktem leczniczym Flixodil Combo można stosować wyłącznie komorę inhalacyjną AeroChamber Plus. Inne komory inhalacyjne nie powinny być używane z produktem Flixodil Combo.

W przeprowadzonym badaniu klinicznym wykazano, że u dzieci używających komory inhalacyjnej, ekspozycja na produkt jest podobna do ekspozycji u pacjentów dorosłych, którzy nie stosują komory inhalacyjnej lub podobna do ekspozycji u dzieci stosujących aparat do inhalacji typu Dysk. Tym samym dowiedziono, że zastosowanie komory inhalacyjnej może zrekompensować słabą technikę wykonywania inhalacji (patrz punkt 5.2).

W przypadku podjęcia decyzji o zastosowaniu komory inhalacyjnej, pacjent lub jego opiekun powinien być poinstruowany, jak prawidłowo używać komory inhalacyjnej. **Pacjent powinien używać stale tego samego typu komory inhalacyjnej, gdyż wszelkie zmiany mogą prowadzić do zmian dawek dostarczanych do płuc (patrz punkt 4.4).**

W przypadku rozpoczęcia stosowania komory inhalacyjnej lub zmiany rodzaju stosowanej dotychczas komory inhalacyjnej, należy ponownie określić najmniejszą skuteczną dawkę produktu.

#### *Szczególne grupy pacjentów:*

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

### Sposób podawania

Podanie wziewne.

#### **Instrukcja użycia inhalatora:**

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

#### **Testowanie inhalatora:**

Przed pierwszym użyciem pacjent powinien zdjąć nasadkę z ustnika inhalatora przez delikatne naciśnięcie boków nasadki, dobrze wstrząsnąć i uwolnić dwie dawki w powietrze, aby upewnić się, że inhalator działa. Należy wstrząsnąć inhalatorem bezpośrednio przed uwolnieniem każdej dawki. Jeżeli

inhalator nie był używany przez tydzień lub dłużej, należy zdjąć nasadkę ustnika, wstrząsnąć dobrze inhalatorem i uwolnić dwie dawki w powietrze.

#### **Użycie inhalatora:**

1. Pacjent powinien zdjąć nasadkę z ustnika inhalatora przez delikatne naciśnięcie boków nasadki.
2. Pacjent powinien sprawdzić ustnik na zewnątrz i wewnątrz, aby upewnić się, że jest czysty i że nie znajdują się w nim żadne ciała obce.
3. Pacjent powinien dobrze wstrząsnąć inhalatorem, aby upewnić się, że wszelkie ciała obce są usunięte i że zawartość inhalatora została równomiernie wymieszana.
4. Pacjent powinien trzymać inhalator pionowo, palcami i kciukiem, z kciukiem na podstawie inhalatora.
5. Pacjent powinien wykonać spokojnie głęboki wydech, włożyć ustnik do ust i objąć go szczelnie wargami. Nie należy gryźć ustnika.
6. Natychmiast po rozpoczęciu wdechu przez usta pacjent powinien nacisnąć inhalator w celu uwolnienia leku Flixodil Combo, a następnie kontynuować spokojny, głęboki wdech.
7. Wstrzymać oddech, wyjąć inhalator z ust i zdjąć palec z nasady inhalatora. Wstrzymanie oddechu powinno trwać kilka sekund lub tak długo, żeby nie powodowało to uczucia dyskomfortu, następnie należy wykonać spokojny wydech.
8. Jeżeli potrzebna jest ponowna inhalacja leku, trzeba odczekać, trzymając inhalator pionowo, około pół minuty przed powtórzeniem czynności opisanych w punktach 3-7.
9. Po inhalacji pacjent powinien założyć nasadkę na ustnik, dociskając ją do właściwej pozycji. Nie należy używać zbyt dużej siły. Przy nałożeniu nasadki do właściwej pozycji słychać kliknięcie.

#### **WAŻNE:**

Nie należy przyspieszać czynności wymienionych w punktach 5, 6 i 7. Ważne jest, aby naciśnięcie inhalatora nastąpiło na początku spokojnego, głębokiego wdechu. W celu upewnienia się, że inhalacja wykonana jest prawidłowo, początkowo należy kontrolować sposób przyjmowania leku przed lustrem. Wydobywająca się podczas inhalacji „mgła” z inhalatora, ust czy nosa wskazuje na nieprawidłową technikę inhalacji. Należy ponownie, rozpoczynając od punktu 3, przeciwiczyć stosowanie inhalatora.

Pacjenci powinni wypłukać usta wodą i następnie ją wypluć i (lub) szczotkować zęby po każdym zastosowaniu produktu leczniczego, w celu zminimalizowania ryzyka kandydozy części ustnej gardła i chrypki.

#### **Czyszczenie (także opisane w ulotce dla pacjenta):**

Inhalator powinien być czyszczony przynajmniej raz na tydzień.

1. Zdjąć nasadkę z ustnika.
2. Nie wyjmować inhalatora z plastikowej obudowy.
3. Oczyszczyć ustnik wewnątrz i z zewnątrz oraz plastikową obudowę z zewnątrz suchą ściereczką lub chusteczką.
4. Założyć nasadkę na ustnik dociskając ją do właściwej pozycji. Nie należy używać zbyt dużej siły. Przy nałożeniu nasadki do właściwej pozycji słychać kliknięcie.

**NIE ZANURZAĆ METALOWEGO POJEMNIKA W WODZIE.**

#### **4.3 Przeciwwskazania**

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

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

Produktu leczniczego Flixodil Combo 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 inhalator stosowany w łagodzeniu ostrych napadów astmy.

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

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

Zwiększone zapotrzebowanie na stosowanie doraźnego krótko działającego leku rozszerzającego oskrzela lub zmniejszenie odpowiedzi na zastosowanie takiego leku 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 Flixodil Combo nie zapewnia odpowiedniej kontroli astmy.

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

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

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

Flixodil Combo 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. Flixodil Combo należy stosować ostrożnie u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności układu krążenia lub z zaburzeniami rytmu serca i u pacjentów z cukrzycą, z nadczynnością tarczycy, z nieleczoną hipokaliemią lub u pacjentów ze skłonnością do występowania małych stężeń jonów potasowych w surowicy.

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 nagle nasilającymi się świstami i dusznością bezpośrednio po przyjęciu produktu. Paradoksalny skurcz oskrzeli reaguje na szybko działające wziewne leki rozszerzające oskrzela i należy go leczyć natychmiast. Należy natychmiast przerwać podawanie produktu leczniczego Flixodil Combo, ocenić stan pacjenta i w razie konieczności zastosować inne leczenie.

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.

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, objawy psychiczne lub zmiany zachowania, w tym nadmierną aktywność psychoruchową, zaburzenia snu, lęk, depresję lub agresję (szczególnie u dzieci) (patrz informacje na temat ogólnego działania kortykosteroidów wziewnych u dzieci i młodzieży poniżej w podpunkcie Dzieci i młodzież). **Dlatego ważne jest, aby regularnie oceniać stan pacjenta i dawkę kortykosteroidu wziewnego zmniejszyć do najmniejszej dawki zapewniającej skuteczną kontrolę objawów astmy.**

Długotrwałe 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 również opisywano 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.

Wchłanianie ogólnoustrojowe salmeterolu i flutykazonu propionianu odbywa się głównie z płuc, dlatego stosowanie aerozolu wziewnego z komorą inhalacyjną może zwiększać ilość leku dostarczaną do płuc. Należy wziąć to pod uwagę, gdyż może to doprowadzić do zwiększenia ryzyka wystąpienia ogólnoustrojowych działań niepożądanych.

Dostępne są ograniczone dane wskazujące na wzrost ekspozycji ogólnoustrojowej w przypadku stosowania komory inhalacyjnej AeroChamber Plus w porównaniu do komory Volumatic.

Korzyści z leczenia flutykazonu propionianem obejmują zminimalizowanie zapotrzebowania na steroidy doustne. U pacjentów, u których wcześniej stosowane leczenie steroidami doustnymi zamieniono na leczenie wziewne flutykazonu propionianem należy liczyć się z ryzykiem wystąpienia objawów niewydolności kory nadnerczy przez dłuższy okres. Dlatego pacjentów należy leczyć z zachowaniem szczególnej ostrożności, a czynność kory nadnerczy należy regularnie monitorować. Ryzyko to może także dotyczyć pacjentów, u których w przeszłości stosowano duże dawki steroidów. 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).

Zaobserwowano zwiększenie częstości występowania infekcji dolnych dróg oddechowych (szczególnie zapalenia płuc i oskrzeli) w 3-letnim badaniu u pacjentów z POChP otrzymujących salmeterol w skojarzeniu z flutykazonu propionianem podawanych za pomocą inhalatora Dysk w porównaniu do tych, którzy otrzymywali placebo (patrz punkt 4.8). W 3-letnim badaniu POChP, niezależnie od sposobu leczenia, większe ryzyko zapalenia płuc występowało u pacjentów starszych, z niskim wskaźnikiem masy ciała, BMI (<25 kg/m<sup>2</sup> pc.) i bardzo ciężką postacią choroby (FEV<sub>1</sub> <30%

wartości należytnej). 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 tym produktem leczniczym. Nie określono bezpieczeństwa stosowania i skuteczności produktu leczniczego Flixodil Combo aerozol do inhalacji u pacjentów z POChP i dlatego ten produkt leczniczy nie jest wskazany do stosowania w leczeniu pacjentów z POChP.

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

#### Zaburzenia widzenia

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

#### 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. Należy rozważyć skierowanie dziecka lub nastolatka do pediatry, specjalisty w zakresie chorób dróg oddechowych.

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**

Leki blokujące receptory  $\beta$ -adrenergiczne ( $\beta$ -adrenolityki) mogą osłabiać lub antagonizować działanie salmeterolu. Zarówno leki wybiórczo, jak i nie wybiórczo blokujące receptory  $\beta$ -adrenergiczne nie powinny być stosowane u pacjentów z astmą, chyba że istnieją inne przyczyny uzasadniające ich zastosowanie. Stosowanie  $\beta_2$ -agonistów może wywołać potencjalnie ciężką hipokaliemię. Szczególną ostrożność zaleca się w ostrych, ciężkich przypadkach astmy, ponieważ to działanie może być nasilone przez jednoczesne leczenie pochodnymi ksantyny, steroidami i lekami moczopędnymi.

Jednoczesne stosowanie innych 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 osoczkowego, zależnego od aktywności izoenzymu 3A4 cytochromu P 450 w jelicie 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. Brak informacji o tej interakcji w odniesieniu do podawanego w ziewnie flutykazonu propionianu, ale można spodziewać się znacznego zwiększenia stężenia flutykazonu propionianu w osoczu. Odnotowano przypadki zespołu Cushinga i zahamowania czynności kory nadnerczy. Dlatego należy unikać stosowania takiego skojarzenia leków, chyba że korzyść przewyższa ryzyko wystąpienia ogólnoustrojowych działań niepożądanych glikokortykosteroidów.

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

## **Salmeterol**

### Silne inhibitory CYP3A4

Jednoczesne podawanie ketokonazolu (400 mg raz na dobę, doustnie) i salmeterolu (50 mikrogramów dwa razy na dobę, w ziewnie) przez 7 dni u 15 zdrowych osób powodowało znaczne zwiększenie stężenia salmeterolu w osoczu (1,4-krotne zwiększenie  $C_{max}$  i 15-krotne zwiększenie AUC). Może to prowadzić do zwiększenia częstości występowania 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 produktu z ketokonazolem, chyba że korzyści przeważają nad potencjalnym zwiększeniem ryzyka wystąpienia ogólnoustrojowych działań niepożądanych salmeterolu. Wydaje się prawdopodobne, że podobne ryzyko interakcji dotyczy również innych silnych inhibitorów CYP3A4 (np. itrakonazolu, telitromycyny, rytonawiru).

### Inhibitory CYP3A4 o umiarkowanej sile działania

Jednoczesne podawanie erytromycyny (500 mg trzy razy na dobę, doustnie) i salmeterolu (50 mikrogramów dwa razy na dobę, w ziewnie) 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**

### Ciąża

Dane otrzymane z dużej liczby (ponad 1000 kobiet w ciąży) zastosowań produktu zawierającego salmeterol i flutykazonu propionianu w okresie ciąży wskazują na brak wywoływania wad rozwojowych lub szkodliwego działania na płód i noworodka przez produkt zawierający salmeterol i flutykazonu propionian.



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

Stosowanie produktu leczniczego Flixodil Combo 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 Flixodil Combo, biorąc pod uwagę korzyści dla dziecka wynikające z karmienia piersią oraz korzyści dla matki wynikające z leczenia.

#### Płodność

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

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

Produkt leczniczy Flixodil Combo aerozol inhalacyjny nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

### **4.8 Działania niepożądane**

Ponieważ produkt leczniczy Flixodil Combo 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 ( $\geq 1/10000$  do  $< 1/1000$ ), bardzo rzadko ( $< 1/10000$ ) 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>Działania niepożądane</b>	<b>Częstość występowania</b>
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Kandydoza jamy ustnej i gardła Zapalenie płuc Zapalenie oskrzeli Kandydoza przełyku	Często <sup>1,3</sup> Często <sup>1,3</sup> Często <sup>1,3</sup> Rzadko
Zaburzenia układu immunologicznego	Reakcje nadwrażliwości, w tym: skórne reakcje nadwrażliwości obrzęk naczynioruchowy (głównie obrzęk twarzy, jamy ustnej i gardła)	Niezbyt często 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 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 Nieostre widzenie	Niezbyt często Rzadko <sup>4</sup> Nieznana <sup>4</sup>
Zaburzenia serca	Kołatanie serca Tachykardia Zaburzenia rytmu serca (w tym częstoskurcz nadkomorowy oraz skurcze dodatkowe) Migotanie przedsionków Choroba niedokrwienna serca	Niezbyt często Niezbyt często Rzadko Niezbyt często Niezbyt często
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Zapalenie części nosowej gardła Podrażnienie gardła Chrypka, bezgłos Zapalenie zatok Paradoksalny skurcz oskrzeli	Bardzo często <sup>2,3</sup> Często Często Często <sup>1,3</sup> Rzadko <sup>4</sup>
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Łatwiejsze siniaczenie	Często <sup>1,3</sup>
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Kurcze mięśni Złamania pourazowe Bóle stawów Bóle mięśni	Często Często <sup>1,3</sup> Często 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.

#### *Opis wybranych działań niepożądanych*

Odnotowane objawy niepożądane występujące podczas leczenia  $\beta_2$ -mimetykami, takie jak: drżenia mięśni, kołatanie serca i bóle głowy, były przemijające i ulegały złagodzeniu w czasie regularnego stosowania.

Podobnie jak w przypadku innych leków podawanych wziewnie, może wystąpić paradoksalny skurcz oskrzeli objawiający się nagle nasilającymi się świstami i dusznością bezpośrednio po przyjęciu leku. Paradoksalny skurcz oskrzeli reaguje na szybko działające wziewne leki rozszerzające oskrzela i należy go leczyć natychmiast. Należy natychmiast przerwać podawanie produktu leczniczego Flixodil Combo, ocenić stan pacjenta i w razie konieczności zastosować inne leczenie.

Ze względu na obecność flutykazonu propionianu, u niektórych pacjentów może wystąpić chrypka i kandydoza jamy ustnej i gardła, i rzadko kandydoza przełyku. W celu zmniejszenia możliwości wystąpienia zarówno chrypki, jak i kandydozy jamy ustnej i gardła, należy płukać wodą jamę ustną i (lub) szczotkować zęby po zastosowaniu produktu. Objawową kandydozę jamy ustnej i gardła należy leczyć miejscowymi lekami przeciwgrzybiczymi, kontynuując leczenie produktem leczniczym Flixodil Combo.

#### Dzieci i młodzież

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

#### Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

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

Al. Jerozolimskie 181C

02-222 Warszawa

Tel.: + 48 22 49 21 301

Faks: + 48 22 49 21 309

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

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

## **4.9 Przedawkowanie**

Brak danych z badań klinicznych dotyczących przedawkowania produktu zawierającego salmeterol i flutykazonu propionian, jednak dane dotyczące przedawkowania obu substancji czynnych produktu leczniczego podane są poniżej:

Objawy przedawkowania salmeterolu to: zawroty głowy, wzrost ciśnienia skurczowego krwi, drżenia, ból głowy i tachykardia. Jeśli leczenie produktem leczniczym Flixodil Combo musi być przerwane z powodu objawów przedawkowania  $\beta_2$ -agonisty zawartego w produkcie, należy kontynuować leczenie odpowiednią dawką steroidu. Ponadto może wystąpić hipokaliemia i dlatego należy monitorować stężenie jonów potasowych w surowicy krwi. W takim przypadku należy rozważyć podanie potasu.

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

#### **Długotrwałe stosowanie wziewne większych niż zalecane dawek flutykazonu propionianu:**

Należy monitorować rezerwę nadnerczową i może być konieczne leczenie kortykosteroidami do stosowania ogólnego. Po ustabilizowaniu się stanu pacjenta, należy kontynuować leczenie

z zastosowaniem kortykosteroidu wziewnego w zalecanej dawce (patrz ryzyko zahamowania czynności kory nadnerczy w punkcie 4.4).

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

## 5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

### 5.1 Właściwości farmakodynamiczne

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

#### Mechanizm działania i działanie farmakodynamiczne

Flixodil Combo 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  $\beta_2$ -adrenergicznych, o długim łańcuchu bocznym, który wiąże się z miejscem pozareceptorowym.

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

#### **Flutykazonu propionian**

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

#### Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

##### *Produkt zawierający salmeterol i flutykazonu propionian - 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 salmeterol i flutykazonu propionian z monoterapią wziewnym kortykosteroidem (flutykazonu propionianem) 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 zawierający salmeterol i flutykazonu propionian w porównaniu z monoterapią kortykosteroidem wziewnym i ta kontrola choroby została osiągnięta podczas stosowania mniejszej dawki kortykosteroidu.

W przypadku stosowania produktu leczniczego zawierającego salmeterol i flutykazonu propionian 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 salmeterol i flutykazonu propionian 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 leczniczym zawierającym salmeterol i flutykazonu propionian 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 (tylko SABA)</b>	78%	50%	70%	40%
<b>Mała dawka WKS (≤500 mikrogramów BDP lub równoważna dawka innego WKS na dobę)</b>	75%	44%	60%	28%
<b>Średnia dawka WKS (&gt;500 do 1000 mikrogramów BDP lub równoważna dawka innego WKS na dobę)</b>	62%	29%	47%	16%
<b>Zebrane wyniki ze wszystkich 3 rodzajów leczenia</b>	71%	41%	59%	28%

WKS - wziewny kortykosteroid; SABA - krótko działający  $\beta_2$ -mimetyk; BDP - beklometazon; FP - flutykazonu propionian;

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

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

Wyniki tego badania sugerują, że produkt zawierający salmeterol i flutykazonu propionian w dawce 50 mikrogramów + 100 mikrogramów stosowany dwa razy na dobę może być rozważany jako początkowe leczenie podtrzymujące u pacjentów z umiarkowaną, przewlekłą astmą, u których szybka kontrola astmy wydaje się istotna (patrz punkt 4.2).

W podwójnie 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 zawierającego salmeterol i flutykazonu propionian dwa razy na dobę (podwójna dawka) przez 2 tygodnie. Badanie wykazało, że stosowanie podwójnej dawki produktu zawierającego salmeterol i flutykazonu propionian (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 salmeterol i flutykazonu propionian jest rozważane przez lekarza u dorosłych pacjentów wymagających dodatkowego, krótkiego (do 14 dni) leczenia kortykosteroidami.

## Astma

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

Wieloośrodkowe badanie kliniczne dotyczące stosowania salmeterolu w astmie (SMART) było 28-tygodniowym badaniem przeprowadzonym w USA, w którym oceniano bezpieczeństwo stosowania salmeterolu w porównaniu do placebo dodawanego do typowego leczenia u osób

dorosłych i młodzieży. Choć nie było znaczących różnic w pierwszorzędowym punkcie końcowym łącznej liczby zgonów związanych z układem oddechowym wraz z liczbą stanów zagrożenia życia związanych z układem oddechowym, to badanie wykazało znaczące zwiększenie liczby zgonów z powodu astmy u pacjentów otrzymujących salmeterol (13 zgonów na 13176 pacjentów leczonych salmeterolem w porównaniu do 3 zgonów z 13179 pacjentów otrzymujących placebo). Badanie nie zostało zaprojektowane w celu oceny wpływu jednoczesnego stosowania kortykosteroidów wziewnych, a jedynie 47% pacjentów zgłaszało stosowanie wziewnych kortykosteroidów przed badaniem.

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

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

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

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

	AUSTRI		VESTRI	
	Salmeterol-FP (n = 5 834)	FP (n = 5 845)	Salmeterol-FP (n = 3 107)	FP (n = 3 101)
Złożony punkt końcowy (związane z astmą hospitalizacja, intubacja dotchawicza lub zgon)	34 (0,6%)	33 (0,6%)	27 (0,9%)	21 (0,7%)
Salmeterol-FP/FP Hazard względny (95% przedział ufności)	1,029 (0,638-1,662) <sup>a</sup>		1,285 (0,726-2,272) <sup>b</sup>	
Zgon	0	0	0	0
Hospitalizacja związana z astmą	34	33	27	21
Intubacja dotchawicza	0	2	0	0

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

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

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

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

### Dzieci i młodzież

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

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

W wielośrodkowym, trwającym 8 tygodni badaniu z podwójnie ślełą próbą, oceniano skuteczność i bezpieczeństwo stosowania salmeterolu w skojarzeniu z flutykazonu propionianem w dawce 25 + 50 mikrogramów (1 lub 2 inhalacje dwa razy na dobę) w inhalatorze aerozolowym (MDI), w porównaniu z samym flutykazonu propionianem w dawce 50 mikrogramów (1 lub 2 inhalacje dwa razy na dobę) u japońskich dzieci (w wieku od 6 miesięcy do 4 lat) z dziecięcą astmą oskrzelową. Podwójnie zaślepiiony okres badania ukończyło odpowiednio dziewięćdziesiąt dziewięć procent (148/150) i dziewięćdziesiąt pięć procent (142/150) pacjentów losowo przydzielonych do leczenia salmeterolem skojarzonym z flutykazonu propionianem i samym flutykazonu propionianem. Bezpieczeństwo długotrwałego leczenia salmeterolem w skojarzeniu z flutykazonu propionianem w dawce 25 +50 mikrogramów (1 lub 2 inhalacje dwa razy na dobę) w inhalatorze aerozolowym oceniano w 16-tygodniowym odsłепionym, wydłużonym okresie leczenia. Przedłużony okres badania ukończyło dziewięćdziesiąt trzy procent (268/288). W badaniu nie udało się osiągnąć pierwszorzędnego punktu końcowego w zakresie średniej zmiany od wartości początkowej w całkowitej punktacji objawów astmy (*ang. total asthma symptom score*) (okres podwójnie ślepej próby). Nie wykazano istotnej statystycznie przewagi stosowania salmeterolu w skojarzeniu z flutykazonu propionianem w porównaniu do samego flutykazonu propionianu (95% CI [-2,47; 0,54], p = 0,206). Nie było oczywistych różnic w profilu bezpieczeństwa pomiędzy salmeterolem w skojarzeniu z flutykazonu propionianem a samym flutykazonu propionianem (8-tygodniowy okres podwójnie ślepej próby); ponadto, nie zidentyfikowano nowych sygnałów dotyczących bezpieczeństwa po podaniu salmeterolu

skojarzonego z flutykazonu propionianem w 16-tygodniowym odślepionym, przedłużonym okresie leczenia. Jednakże dane dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa stosowania salmeterolu w skojarzeniu z flutykazonu propionianem są niewystarczające, aby ustalić stosunek korzyści do ryzyka stosowania salmeterolu w skojarzeniu z flutykazonu propionianem u dzieci w wieku poniżej 4 lat.

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

W kohorcie astmy 5 362 ciąż narażonych na wziewne kortykosteroidy w pierwszym trymestrze - zdiagnozowano 131 MCMs; 1 612 (30%) było narażone na FP lub salmeterol-FP, z których u 42 zdiagnozowano MCMs. Skorygowany iloraz szans dla zdiagnozowania MCMs przez 1 rok wynosił 1,1 (95% CI: 0,5 - 2,3) dla kobiet z astmą umiarkowaną narażonych na FP w porównaniu do narażonych na wziewny kortykosteroid bez FP i 1,2 (95% CI: 0,7 - 2,0) dla kobiet z ciężką astmą narażonych na FP w porównaniu do narażonych na wziewny kortykosteroid bez FP. Nie stwierdzono różnic w ryzyku MCMs po narażeniu w pierwszym trymestrze na FP w monoterapii w porównaniu do salmeterolu-FP. Bezwzględne ryzyko MCM dla całego przekroju ciężkości astmy wynosiło od 2,0 do 2,9 na 100 ciąż narażonych na FP, co jest porównywalne z wynikami badań 15 840 ciąż, w czasie których nie stosowano leczenia jak w astmie, w General Practice Research Database (2,8 zdarzeń MCM na 100 ciąż).

## **5.2 Właściwości farmakokinetyczne**

W czasie jednoczesnego podawania wziewnego flutykazonu propionianu i salmeterolu właściwości farmakokinetyczne każdej substancji czynnej są podobne do właściwości farmakokinetycznych obserwowanych w przypadku podawania tych substancji oddzielnie. 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 pikogramów/ml lub mniej) podczas jego stosowania wziewnego w dawkach terapeutycznych, istnieje niewiele danych dotyczących właściwości farmakokinetycznych salmeterolu.

### Flutykazonu propionian:

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

Wchłanianie 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 (1 150 ml/min), dużą objętość dystrybucji w stanie stacjonarnym (około 300 l) i okres półtrwania około 8 godzin.

Lek wiąże się z białkami osocza w 91%.

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

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

### Dzieci i młodzież

Oceniono wpływ 21-dniowego leczenia produktem zawierającym salmeterol i flutykazonu propionian w postaci aerozolu inhalacyjnego o mocy (50 µg + 25 µg)/dawkę odmierzoną (dwie inhalacje dwa razy na dobę, z zastosowaniem lub bez zastosowania komory inhalacyjnej) lub produktem zawierającym salmeterol i flutykazonu propionian w postaci inhalatora typu dysk o mocy (100 µg + 50 µg)/dawkę odmierzoną (1 inhalacja dwa razy na dobę) u 31 dzieci w wieku od 4 do 11 lat z łagodną astmą. Ekspozycja ogólnoustrojowa na flutykazonu propionian była podobna w przypadku stosowania produktu zawierającego salmeterol i flutykazonu propionian w postaci aerozolu inhalacyjnego z zastosowaniem komory inhalacyjnej (107 pg·h/ml [95% CI: 45,7; 252,2]) oraz produktu zawierającego salmeterol i flutykazonu propionian w postaci inhalatora typu dysk o mocy (138 pg·h/ml [95% CI: 69,3; 273,2]), zaś w przypadku stosowania produktu zawierającego salmeterol i flutykazonu propionian w postaci aerozolu inhalacyjnego ekspozycja ogólnoustrojowa była mniejsza (24 pg·h/ml [95% CI: 9,6; 60,2]). Ekspozycja ogólnoustrojowa na salmeterol była podobna w przypadku stosowania produktu zawierającego salmeterol i flutykazonu propionian, produktu zawierającego salmeterol i flutykazonu propionian z zastosowaniem komory inhalacyjnej oraz zawierającego salmeterol i flutykazonu propionian w postaci inhalatora typu dysk i wynosiła odpowiednio 126 pg·h/ml (95% CI: 70, 225), 103 pg·h/ml (95% CI: 54, 200) oraz 110 pg·h/ml (95% CI: 55, 219).

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

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

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

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

## **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.

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

Tak jak w przypadku większości leków stosowanych wziewnie w pojemnikach pod ciśnieniem, skuteczność leku może być mniejsza, jeśli inhalator jest zimny.

## **6.5 Rodzaj i zawartość opakowania**

Aluminiowy pojemnik z zaworem dozującym, ustnikiem z PP i zamknięciem z PP, całość w tekturowym pudełku.

1 inhalator po 120 dawek w tekturowym pudełku.

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

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

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

Zakłady Farmaceutyczne POLPHARMA S.A.  
ul. Pelplińska 19, 83-200 Starogard Gdański

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

Flixodil Combo; (25 mikrogramów + 50 mikrogramów)/dawkę odmierzoną; aerozol inhalacyjny, zawiesina

Pozwolenie nr 26932

Flixodil Combo; (25 mikrogramów + 125 mikrogramów)/dawkę odmierzoną; aerozol inhalacyjny, zawiesina

Pozwolenie nr 26933

Flixodil Combo; (25 mikrogramów + 250 mikrogramów)/dawkę odmierzoną; aerozol inhalacyjny, zawiesina

Pozwolenie nr 26934

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 22.02.2022 r.

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