

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Aurospira, (50 mikrogramów + 25 mikrogramów)/dawkę odmierzoną, aerozol inhalacyjny, zawiesina
Aurospira, (125 mikrogramów + 25 mikrogramów)/dawkę odmierzoną, aerozol inhalacyjny, zawiesina
Aurospira, (250 mikrogramów + 25 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 ksynafonianu) i 50 mikrogramów flutykazonu propionianu.

Stanowi to odpowiednik dawki dostarczonej (opuszczającej inhalator) 23 mikrogramów salmeterolu i 46 mikrogramów flutykazonu propionianu.

25 mikrogramów salmeterolu (w postaci salmeterolu ksynafonianu) i 125 mikrogramów flutykazonu propionianu.

Stanowi to odpowiednik dawki dostarczonej (opuszczającej inhalator) 23 mikrogramów salmeterolu i 115 mikrogramów flutykazonu propionianu.

25 mikrogramów salmeterolu (w postaci salmeterolu ksynafonianu) i 250 mikrogramów flutykazonu propionianu.

Stanowi to odpowiednik dawki dostarczonej (opuszczającej inhalator) 23 mikrogramów salmeterolu i 230 mikrogramów flutykazonu propionianu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Aerozol inhalacyjny, zawiesina
Pojemnik zawiera jednorodną zawiesinę koloru białego.

Pojemniki są umieszczone w plastikowych dozownikach z dyszą rozpylającą i wyposażone w nasadki ochronne koloru purpurowego.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

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

- u pacjentów, u których objawów astmy nie można opanować mimo stosowania kortykosteroidu wziewnego oraz krótko działającego wziewnego β_2 -mimetyku, stosowanego doraźnie

lub

- u pacjentów, u których objawy astmy można opanować kortykosteroidem wziewnym i długo działającym β_2 -mimetykiem.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Pacjenta należy poinformować, że w celu uzyskania pożądanego skutecznego produktu leczniczego Aurospira należy stosować codziennie, nawet gdy objawy nie występują.

Pacjenta należy poddawać regularnej kontroli lekarskiej, aby dawka produktu leczniczego Aurospira, którą otrzymuje, pozostała optymalna i była zmieniana wyłącznie na podstawie porady lekarskiej. Należy ustalić najmniejszą dawkę zapewniającą skuteczną kontrolę objawów. Po uzyskaniu poprawy stanu pacjenta, u którego stosowano najmniejszą dawkę produktu leczniczego, złożonego z dwóch substancji, podawanego dwa razy na dobę, należy podjąć próbę dalszego leczenia produktem leczniczym zawierającym tylko kortykosteroid wziewny. Jako postępowanie alternatywne, u pacjentów wymagających leczenia długo działającymi β_2 -mimetykami, produkt leczniczy Aurospira 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 Aurospira ustala się indywidualnie dla każdego pacjenta w zależności od stopnia ciężkości choroby, uwzględniając zawartą w produkcie dawkę flutykazonu propionianu. Uwaga: Produkt leczniczy Aurospira (25 mikrogramów + 50 mikrogramów) nie jest odpowiedni do stosowania u dorosłych pacjentów i dzieci z ciężką astmą. Jeżeli u pacjenta konieczne jest stosowanie leku w dawkach, których podanie nie jest możliwe z zastosowaniem produktu leczniczego Aurospira, należy mu przepisać odpowiednie dawki β_2 agonisty i (lub) kortykosteroidu.

Zalecane dawkowanie:

Dorośli i młodzież w wieku od 12 lat:

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

Lub

- Dwie inhalacje zawierające 25 mikrogramów salmeterolu i 125 mikrogramów flutykazonu propionianu dwa razy na dobę.

Lub

- Dwie inhalacje zawierające 25 mikrogramów salmeterolu i 250 mikrogramów flutykazonu propionianu dwa razy na dobę.

Krótkotrwałe stosowanie flutykazonu propionianu z salmeterolem 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 zawierające 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 pacjentów w miarę zmniejszania intensywności leczenia.

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”. Produkt leczniczy Aurospira nie jest przeznaczony do stosowania w początkowym leczeniu łagodnej astmy. Produkt leczniczy Aurospira (25 mikrogramów + 50 mikrogramów) 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 4 lat i starsze:

- Dwie inhalacje produktu leczniczego 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 Aurospira wynosi 100 mikrogramów dwa razy na dobę.

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

Dzieci w wieku poniżej 12 lat mogą mieć trudności z ze skoordynowaniem uwolnienia dawki aerozolu z wykonaniem wdechu zaleca się stosowanie komory inhalacyjnej AeroChamber Plus. Tylko komora inhalacyjna AeroChamber Plus powinna być używana z produktem leczniczym Aurospira. Nie powinno się stosować innych komór inhalacyjnych z produktem leczniczym Aurospira, a pacjenci nie powinni zmieniać jednej komory inhalacyjnej na inną.

W przeprowadzonym badaniu klinicznym wykazano, że u dzieci używających komory inhalacyjnej, ekspozycja na lek jest podobna do ekspozycji u pacjentów dorosłych, którzy nie stosują komory inhalacyjnej lub podobna do ekspozycji u dzieci i młodzieży stosujących flutykazon + salmeterol w postaci proszku do inhalacji (inhalator Dysk). Tym samym dowiedziono, że zastosowanie komory inhalacyjnej może zrekompensować słabą technikę wykonywania inhalacji (patrz punkt 5.2).

Pacjenci powinni zostać poinstruowani w zakresie prawidłowego używania i pielęgnacji inhalatora oraz komory inhalacyjnej, a ich technika używania powinna być sprawdzana w celu zapewnienia optymalnego dostarczania wdychanego leku do płuc. Pacjenci powinni używać zalecanej komory inhalacyjnej AeroChamber Plus, ponieważ zmiana na inną komorę inhalacyjną może spowodować zmiany 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 leku.

Szczególne grupy pacjentów

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

Droga podania: Podanie wziewne

Instrukcja użycia inhalatora:

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

Testowanie inhalatora:

Przed pierwszym użyciem pacjent powinien zdjąć nasadkę z ustnika inhalatora przez delikatne naciśnięcie boków nasadki, trzymając inhalator w pozycji pionowej między palcami i kciukiem, z kciukiem na podstawie inhalatora, pod ustnikiem. Aby upewnić się, że inhalator działa, pacjent powinien dobrze nim wstrząsnąć, skierować ustnik od siebie i mocno nacisnąć pojemnik, aby wypuścić dawkę w powietrze. Czynności te należy powtórzyć po raz drugi, wstrząsając inhalatorem przed wypuszczeniem drugiej dawki w powietrze. Całkowita liczba dawek wypuszczonych w powietrze przed użyciem inhalatora powinna wynosić dwa.

Jeżeli inhalator nie był używany przez tydzień lub dłużej lub inhalator jest bardzo zimny (poniżej 0°C), 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 między palcami i kciukiem, z kciukiem na podstawie inhalatora, poniżej ustnika.
5. Pacjent powinien wydychać powietrze na tyle, na ile jest to komfortowe, a następnie umieścić ustnik w ustach między zębami i objąć go szczelnie wargami. Pacjent powinien zostać poinstruowany, aby nie gryźć ustnika.
6. Tuż po rozpoczęciu wdechu przez usta pacjent powinien mocno nacisnąć górną część inhalatora, aby uwolnić produkt leczniczy Aurospira, jednocześnie wykonując stały i głęboki wdech.
7. Wstrzymując oddech, pacjent powinien wyjąć inhalator z ust i zdjąć palec z nasady inhalatora. Pacjent powinien kontynuować wstrzymywanie oddechu tak długo, jak jest to komfortowe.
8. Aby wykonać kolejną inhalację, pacjent powinien odczekać około pół minuty trzymając inhalator w pozycji pionowej przed powtórzeniem czynności opisanych w punktach od 3 do 7.
9. Pacjent powinien natychmiast założyć osłonę ustnika, mocno naciskając i zatrzasnąwszy nasadkę. Nie wymaga to użycia nadmiernej siły, osłona powinna zatrzasnąć się na swoim miejscu.

WAŻNE

Nie należy przyspieszać czynności wymienionych w punktach 5, 6 i 7. Ważne jest, aby pacjenci zaczęli wdychać powietrze tak wolno, jak to możliwe, tuż przed użyciem inhalatora. Pacjenci powinni przez kilka pierwszych razy ćwiczyć przyjmowanie produktu leczniczego przed lustrem. Jeśli zobaczą „mgłę” wydobywającą się z górnej części inhalatora lub z boków ust, powinni ponownie przećwiczyć używanie inhalatora rozpoczynając od punktu 3.

Pacjenci powinni wypłukać usta wodą i ją wypluć i (lub) szczotkować zęby po każdej dawce leku, w celu zminimalizowania ryzyka kandydozy jamy ustnej i gardła oraz chrypki.

Czyszczenie (szczegółowo opisane również w ulotce dla pacjenta):

Inhalator należy czyścić 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 suchą ściereczką lub chusteczką.
4. Założyć nasadkę na ustnik we 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 którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Produktu leczniczego Aurospira nie należy stosować do leczenia ostrych objawów astmy. W tym celu konieczne jest zastosowanie szybko i krótko działającego leku rozszerzającego oskrzela. Pacjentom należy doradzić, aby przez cały czas mieli przy sobie inhalator stosowany w łagodzeniu ostrych napadów astmy.

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

W trakcie leczenia produktem leczniczym Aurospira mogą wystąpić zaostrzenia choroby podstawowej lub poważne objawy niepożądane związane z astmą. Pacjenta należy poinformować, że jeśli po rozpoczęciu stosowania produktu leczniczego Aurospira 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 i 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.

W przypadku uzyskania prawidłowej kontroli objawów astmy, należy rozważyć stopniowe zmniejszanie dawki produktu leczniczego Aurospira. Należy regularnie oceniać stan zdrowia pacjentów w miarę zmniejszania dawki leku. Należy stosować najmniejszą skuteczną dawkę produktu leczniczego Aurospira (patrz punkt 4.2).

Nie należy nagle przerywać leczenia produktem leczniczym Aurospira 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, salmeterol z flutykazonu propionianem 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.

Salmeterol z flutykazonu propionianem 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. Salmeterol z flutykazonu propionianem 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 leku. Paradoksalny skurcz oskrzeli reaguje na szybko działające wziewne leki rozszerzające oskrzela i należy go natychmiast leczyć. Należy natychmiast przerwać podawanie produktu leczniczego Aurospira, ocenić stan pacjenta i w razie konieczności zastosować inne leczenie.

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

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

Długotrwałe leczenie dużymi dawkami kortykosteroidów wziewnych może powodować zahamowanie czynności kory nadnerczy i ostry przełom nadnerczowy. Bardzo rzadkie przypadki zahamowania czynności kory nadnerczy i ostrego przełomu nadnerczowego były również opisywane w przypadku stosowania dawek od 500 do 1000 mikrogramów flutykazonu propionianu. Sytuacje, w których może wystąpić ostry przełom nadnerczowy, związane są z takimi stanami, jak: uraz, zabieg chirurgiczny, zakażenie lub szybkie zmniejszenie dawki leku. Objawy nie są zazwyczaj charakterystyczne i mogą obejmować anoreksję, bóle brzucha, zmniejszenie masy ciała, zmęczenie, ból głowy, nudności, wymioty, niedociśnienie tętnicze, obniżony poziom świadomości, hipoglikemię 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. Ponieważ stosowanie komory inhalacyjnej z aerozolem wziewnym może zwiększyć ilość leku dostarczaną do płuc, należy zauważyć, że może to potencjalnie prowadzić do zwiększenia ryzyka wystąpienia ogólnoustrojowych działań niepożądanych (patrz punkt 4.2).

Korzyści płynące z leczenia wziewnym propionianem flutykazonu powinny zminimalizować potrzebę stosowania doustnych steroidów, ale u pacjentów przechodzących z doustnych steroidów na leczenie wziewne należy liczyć się z ryzykiem wystąpienia objawów niewydolności kory nadnerczy przez dłuższy okres. Dlatego pacjentów tych należy leczyć z zachowaniem szczególnej ostrożności, a czynność kory nadnerczy należy regularnie monitorować. Ryzyko to może także dotyczyć pacjentów, u których w przeszłości stosowano duże dawki steroidów. Możliwość wystąpienia zaburzenia czynności kory nadnerczy należy zawsze uwzględnić w stanach nagłych i sytuacjach związanych ze stresem, i rozważyć odpowiednie leczenie kortykosteroidami. 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/Accuhaler 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 ($< 25 \text{ kg/m}^2$ pc.) i bardzo ciężką postacią

choroby (FEV1 < 30% wartości należnej). Należy szczególnie wnikliwie obserwować pacjentów z POChP, czy nie występuje u nich zapalenie płuc lub inne infekcje dolnych dróg oddechowych, ponieważ kliniczne objawy tych infekcji oraz zaostrzenia POChP często się nakładają. Jeśli u pacjenta z ciężką postacią POChP stwierdzi się zapalenie płuc, należy ponownie ocenić leczenie produktem leczniczym Aurospira. Nie określono bezpieczeństwa stosowania i skuteczności produktu leczniczego Aurospira u pacjentów z POChP i dlatego produkt leczniczy Aurospira 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 ogólnoustrojowych (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 (ang. *central serous chorioretinopathy*, 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 ≥ 1000 mikrogramów na dobę) istnieje szczególne ryzyko wystąpienia działań ogólnoustrojowych. Działania ogólnoustrojowe mogą wystąpić szczególnie w przypadku stosowania dużych dawek przez długi okres czasu. 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 β -adrenergiczne (β -adrenolityki) mogą osłabiać lub antagonizować działanie salmeterolu. Zarówno leki wybiórczo, jak i niewybiórczo blokujące receptory β -adrenergiczne nie powinny być stosowane u pacjentów z astmą, chyba że istnieją inne przyczyny uzasadniające ich zastosowanie. Stosowanie β_2 -agonistów może wywołać potencjalnie ciężką hipokaliemię. Szczególną ostrożność zaleca się w ostrych, ciężkich przypadkach astmy, ponieważ to działanie może być nasilone przez jednoczesne leczenie pochodnymi ksantyny, steroidami i lekami moczopędnymi.

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

Flutykazonu propionian

W normalnych warunkach po podaniu wziewnym, w osoczu krwi występują małe stężenia flutykazonu propionianu w wyniku nasilonego metabolizmu pierwszego przejścia oraz dużego

klirensu osoczkowego, zależnego od cytochromu CYP3A4 w jelicie i wątrobie. Dlatego znaczące klinicznie interakcje flutykazonu propionianu są mało prawdopodobne.

Badania interakcji flutykazonu propionianu podawanego donosowo zdrowym ochotnikom wykazały, że rytonawir (bardzo silny inhibitor cytochromu CYP3A4) podawany w dawce 100 mg dwa razy na dobę zwiększa kilkaset razy stężenie flutykazonu propionianu w osoczu, w wyniku czego dochodzi do znaczącego zmniejszenia stężenia kortyzolu w surowicy. Nie ma informacji o tej interakcji w odniesieniu do podawanego wziewnie flutykazonu propionianu, ale można spodziewać się znacznego zwiększenia stężenia flutykazonu propionianu w osoczu. Odnotowano przypadki zespołu Cushinga i zahamowania czynności kory nadnerczy. Dlatego należy unikać stosowania takiego skojarzenia leków, chyba że korzyść przewyższa ryzyko wystąpienia ogólnoustrojowych działań niepożądanych glikokortykosteroidów.

W małym badaniu przeprowadzonym u zdrowych ochotników ketokonazol (niewiele słabszy od rytonawiru inhibitor CYP3A), spowodował zwiększenie ekspozycji na flutykazonu propionian o 150% po podaniu wziewnym pojedynczej dawki. To spowodowało większe zmniejszenie stężenia kortyzolu w osoczu, w porównaniu do podania samego flutykazonu propionianu. Jednoczesne stosowanie z innymi silnymi inhibitorami CYP3A, takimi jak itrakonazol i produktami leczniczymi zawierającymi kobicystat, i inhibitorami CYP3A o umiarkowanej sile działania, takimi jak erytromycyna, może także spowodować zwiększenie ekspozycji ogólnoustrojowej na flutykazonu propionian i ryzyka 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, wziewnie) 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 leczniczego z ketokonazolem, chyba że korzyści przeważają nad potencjalnym zwiększeniem ryzyka wystąpienia ogólnoustrojowych działań niepożądanych salmeterolu. Wydaje się prawdopodobne, że podobne ryzyko interakcji dotyczy również innych silnych inhibitorów CYP3A4 (np. itrakonazolu, telitromycyny, rytonawiru).

Inhibitory CYP3A4 o umiarkowanej sile działania

Jednoczesne podawanie erytromycyny (500 mg trzy razy na dobę, doustnie) i salmeterolu (50 mikrogramów dwa razy na dobę, wziewnie) przez 6 dni u 15 zdrowych osób powodowało małe, nieistotne statystycznie zwiększenie ekspozycji na salmeterol (1,4-krotne zwiększenie C_{max} i 1,2-krotne zwiększenie AUC). Jednoczesne podawanie z erytromycyną nie było związane z wystąpieniem ciężkich działań niepożądanych.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Dane otrzymane z dużej liczby (ponad 1000 kobiet w ciąży) zastosowań produktu w okresie ciąży nie wykazały ryzyka powstania wad rozwojowych lub szkodliwego działania na płód i noworodka związanego ze stosowaniem salmeterolu i propionianu flutykazonu. Badania na zwierzętach wykazały toksyczny wpływ na reprodukcję po podaniu agonistów receptora β_2 adrenergicznego i glikokortykosteroidów (patrz punkt 5.3).

Stosowanie produktu leczniczego Aurospira 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 ludzkiego.

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

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

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 Aurospira nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Ponieważ produkt leczniczy Aurospira zawiera salmeterol i flutykazonu propionian, można oczekiwać rodzaju i nasilenia działań niepożądanych typowych dla każdego ze składników produktu leczniczego. Nie stwierdzono występowania dodatkowych działań niepożądanych wynikających z jednoczesnego stosowania obu składników produktu leczniczego. Działania niepożądane salmeterolu i flutykazonu propionianu są wymienione poniżej w zależności od układów i narządów oraz częstości występowania. Częstości występowania są określone jako: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$) i częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych). Częstości występowania działań niepożądanych pochodziły z badania klinicznego. Częstość występowania podczas stosowania placebo nie była brana pod uwagę.

Klasyfikacja układów i narządów	Działanie niepożądane	Częstość występowania
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Kandydoza jamy ustnej i gardła Zapalenie płuc Zapalenie oskrzeli Kandydoza przełyku	Często Często ^{1,3} Często ^{1,3} Rzadko
Zaburzenia układu immunologicznego	Reakcje nadwrażliwości, w tym: Skórne reakcje nadwrażliwości	Niezbyt często

	Obrzęk naczynioruchowy (głównie obrzęk twarzy, jamy ustnej i gardła) Objawy ze strony układu oddechowego (duszność) Objawy ze strony układu oddechowego (skurcz oskrzeli) Reakcje anafilaktyczne, w tym wstrząs anafilaktyczny	Rzadko Niezbyst 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 ⁴
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Hipokaliemia Hiperglikemia	Często ³ Niezbyst często ⁴
Zaburzenia psychiczne	Lęk Zaburzenia snu Zmiany zachowania, w tym nadpobudliwość psychoruchowa i drażliwość (głównie u dzieci) Depresja, agresja (głównie u dzieci)	Niezbyst często Niezbyst często Rzadko Nieznana
Zaburzenia układu nerwowego	Bóle głowy Drżenia	Bardzo często ¹ Niezbyst często
Zaburzenia oka	Zaćma Jaskra Nieostre widzenie	Niezbyst często Rzadko ⁴ Nieznana ⁴
Zaburzenia serca	Kołatanie serca Tachykardia Zaburzenia rytmu serca (w tym częstoskurcz nadkomorowy oraz skurcze dodatkowe) Migotanie przedsionków Choroba niedokrwienna serca	Niezbyst często Niezbyst często Rzadko Niezbyst często Niezbyst często
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Zapalenie części nosowej gardła Podrażnienie gardła Chrypka, bezgłos Zapalenie zatok Paradoksalny skurcz oskrzeli	Bardzo często ^{2,3} Często Często Często ^{1,3} Rzadko ⁴
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Łatwiejsze siniaczenie	Często ^{1,3}
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Kurcze mięśni Złamania pourazowe Bóle stawów Bóle mięśni	Często Często ^{1,3} Często Często

1. Opisywane często w grupie placebo
2. Opisywane bardzo często w grupie placebo
3. Opisywane w trakcie 3-letniej obserwacji u pacjentów z POChP
4. Patrz punkt 4.4

Opis wybranych działań niepożądanych

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

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

Dzieci i młodzież

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

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa, tel.: +48 22 49 21 301, faks: +48 22 49 21 309, strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl> Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

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

Objawy przedmiotowe i podmiotowe przedawkowania salmeterolu to zawroty głowy, wzrost ciśnienia skurczowego krwi, drżenia, ból głowy i tachykardia. Jeśli leczenie produktem leczniczym Aurospira musi być przerwane z powodu objawów przedawkowania β_2 -agonistycznego składnika produktu leczniczego, należy rozważyć zastosowanie odpowiedniej steroidoterapii zastępczej. Ponadto może wystąpić hipokaliemia, dlatego należy monitorować stężenie potasu w surowicy. Należy rozważyć uzupełnienie potasu.

Ostre: Zastosowanie wziewne większych niż zalecane dawek flutykazonu propionianu może powodować przemijające zahamowanie czynności kory nadnerczy. Sytuacja ta nie wymaga działań ratunkowych, ponieważ czynność kory nadnerczy powraca do normy w ciągu kilku dni, co może 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 kortykosteroidem do stosowania ogólnego. Po ustabilizowaniu się stanu pacjenta, należy kontynuować leczenie z zastosowaniem kortykosteroidu wziewnego w zalecanej dawce (patrz punkt 4.4: ryzyko zahamowania czynności kory nadnerczy).

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

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki stosowane w obturacyjnych chorobach dróg oddechowych, leki adrenergiczne w połączeniu z kortykosteroidami lub innymi lekami, z wyjątkiem leków przeciwocholinergicznych.

Kod ATC: R03AK06.

Mechanizm działania i działanie farmakodynamiczne

Produkt leczniczy Aurospira 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 β_2 -adrenergicznych, o długim łańcuchu bocznym, który wiąże się z miejscem pozareceptorowym. Salmeterol powoduje rozszerzenie oskrzeli trwające dłużej, przynajmniej 12 godzin, w porównaniu do działania zalecanych dawek zwykle stosowanych krótko działających β_2 -agonistów.

Flutykazonu propionian:

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

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Salmeterol i flutykazon w ciśnieniowej zawieszynie do inhalacji Badania kliniczne w astmie oskrzelowej

Trwające 12 miesięcy badanie GOAL (Uzyskanie optymalnej kontroli choroby, ang. *Gaining Optimal Asthma Control*), przeprowadzono u 3 416 pacjentów dorosłych i młodzieży chorujących na przewlekłą astmę oskrzelową. Celem badania było porównanie bezpieczeństwa stosowania i skuteczności salmeterolu i flutykazonu w postaci zawieszyny do inhalacji pod ciśnieniem z monoterapią wziewnym kortykosteroidem (propionianem flutykazonu) w celu ustalenia, czy cele leczenia astmy są osiągalne. Leczenie prowadzono według zasady zwiększania dawek leków (ang. *stepped-up*) co 12 tygodni aż do osiągnięcia *pełnej kontroli*** (ang. *total control*) lub osiągnięcia największej dopuszczalnej dawki leku. Badanie GOAL wykazało, że kontrolę astmy uzyskano u większej liczby pacjentów stosujących salmeterol i flutykazon w postaci zawieszyny do inhalacji pod ciśnieniem w porównaniu z monoterapią kortykosteroidem wziewnym i ta kontrola choroby została osiągnięta podczas stosowania mniejszej dawki kortykosteroidu.

W przypadku stosowania salmeterolu i flutykazonu w postaci zawieszyny do inhalacji pod ciśnieniem *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 salmeterolu i flutykazonu w postaci zawieszyny do inhalacji pod ciśnieniem 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 salmeterolem i

flutykazonem w postaci zawiesiny do inhalacji pod ciśnieniem w porównaniu do 23 dni w przypadku leczenia wziewnym kortykosteroidem.

Ogólne wyniki badania wykazały:

Odsetek pacjentów, którzy uzyskali dobrą kontrolę* (WC - Well Controlled) lub pełną kontrolę** (TC - Totally Controlled) astmy w ciągu 12 miesięcy				
Rodzaj leczenia (przed włączeniem do badania)	Salmeterol + Flutykazonu propionian		Flutykazonu propionian	
	WC	TC	WC	TC
Bez WKS (tylko SABA)	78%	50%	70%	40%
Mała dawka WKS (≤ 500 mikrogramów BDP lub równoważna dawka innego WKS na dobę)	75%	44%	60%	28%
Średnia dawka WKS (> 500 do 1000 mikrogramów BDP lub równoważna dawka innego WKS na dobę)	62%	29%	47%	16%
Zebrane wyniki ze wszystkich 3 rodzajów leczenia	71%	41%	59%	28%

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

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

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

W podwójnie ślepych, 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 salmeterolem i flutykazonem w postaci zawiesiny do inhalacji pod ciśnieniem dwa razy na dobę (podwójna dawka) przez 2 tygodnie. Badanie wykazało, że stosowanie podwójnej dawki salmeterolu i flutykazonu w postaci zawiesiny do inhalacji pod ciśnieniem (każdej z dostępnych mocy) przez 14 dni powodowało nieznaczne zwiększenie częstości występowania zdarzeń niepożądanych związanych ze stosowaniem β -agonisty (drżenia mięśniowe: 1 pacjent D vs 0, kołatanie serca: 6 D vs 1 D, skurcze mięśni: 6 vs 1 D) oraz podobną częstość występowania zdarzeń niepożądanych związanych ze stosowaniem wziewnych kortykosteroidów (np. grzybica jamy ustnej: 6 D vs 16 Skorygowany iloraz szans dla zdiagnozowania MCMs, chrypka: 2 D vs 4 D) w stosunku do stosowania jednej inhalacji dwa razy na dobę. Nieznaczne zwiększenie zdarzeń niepożądanych związanych ze stosowaniem β -agonisty powinno być wzięte pod uwagę, jeśli podwojenie dawki salmeterolu i flutykazonu w postaci zawiesiny do inhalacji pod ciśnieniem 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 pierwszorzędnym 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 13 179 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 (FP) 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 (związana z astmą hospitalizacja, intubacja dotchawicza lub zgon)	34 (0,6%)	33 (0,6%)	27 (0,9%)	21 (0,7%)
Salmeterol-FP/FP Hazard względny (95% przedział ufności)	1,029 (0,638-1,662) ^a		1,285 (0,726-2,272) ^b	
Zgon	0	0	0	0
Hospitalizacja związana z astmą	34	33	27	21
Intubacja dotchawicza	0	2	0	0

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

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

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

	AUSTRI		VESTRI	
	Salmeterol-FP (n = 5834)	FP (n = 5845)	Salmeterol-FP (n = 3107)	FP (n = 3101)
Liczba pacjentów z zaostrzeniem astmy	480 (8%)	597 (10%)	265 (9%)	309 (10%)
Salmeterol-FP/FP	0,787		0,859	
Hazard względny (95% przedział ufności)	(0,698; 0,888)		(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 Dysk (DISKUS) (50/100 mikrogramów, jedna inhalacja dwa razy na dobę) porównywano z salmeterolem w skojarzeniu z flutykazonu propionianem w inhalatorze aerozolowym (ang. *metered dose inhaler*, MDI) (25/50 mikrogramów, 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 DISKUS 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 wieloośrodkowym, trwającym 8 tygodni badaniu z podwójnie ślełą próbą, oceniano skuteczność i bezpieczeństwo stosowania salmeterolu w skojarzeniu z flutykazonu propionianem w inhalatorze aerozolowym z odmierzaną dawką (dawka 25/50 mikrogramów, 1 lub 2 inhalacje dwa razy na dobę) w porównaniu z samym flutykazonu propionianem (dawka 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 inhalatorze aerozolowym (dawka 25/50 mikrogramów, 1 lub 2 inhalacje dwa razy na dobę) oceniano w 16-tygodniowym odślepionym, wydłużonym okresie leczenia. Przedłużony okres badania ukończyło dziewięćdziesiąt trzy procent (268/288). W badaniu nie udało się osiągnąć pierwszorzędowego 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 D 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 nie zawierających 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 salmeterolu i flutykazonu propionianu 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 przedłużone. Pozostała część wziewnej dawki jest połykana i dostaje się do przewodu pokarmowego, ale ekspozycja ogólnoustrojowa jest minimalna (mniej niż 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 określone przez duży klirens osoczowy (1150 mL/min), dużą objętość dystrybucji w stanie stacjonarnym (około 300 L) i okres półtrwania około 8 godzin.

Lek wiąże się z białkami osocza w 91%.

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

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

Dzieci i młodzież

Oceniono wpływ 21-dniowego leczenia salmeterolem z flutykazonem w inhalatorze aerozolowym (MDI) o mocy 25 + 50 mikrogramów (dwie inhalacje dwa razy na dobę, z zastosowaniem lub bez zastosowania komory inhalacyjnej) lub salmeterolem z flutykazonem w inhalatorze proszkowym (ang. *dry powder inhaler*, DPI (Discus)) o mocy 50 + 100 mikrogramów (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 salmeterolu z flutykazonem w postaci aerozolu inhalacyjnego z zastosowaniem komory inhalacyjnej (107 pg·h/mL D CI: 45,7; 252,2]) oraz salmeterolu z flutykazonem DPI (Discus (138 pg·h/mL D CI: 69,3; 273,2]), zaś w przypadku stosowania salmeterolu z flutykazonem w postaci aerozolu inhalacyjnego ekspozycja ogólnoustrojowa była mniejsza (24 pg·h/mL D CI: 9,6; 60,2]). Ekspozycja ogólnoustrojowa na salmeterol była podobna w przypadku stosowania salmeterolu z flutykazonem MDI, salmeterolu z flutykazonem MDI z zastosowaniem komory inhalacyjnej oraz salmeterolu z flutykazonem DPI (Discus) 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

Jedynie obawy dotyczące bezpieczeństwa stosowania u ludzi wynikające z badań na zwierzętach salmeterolu i propionianu flutykazonu podawanych oddzielnie dotyczyły skutków związanych z nadmiernym działaniem farmakologicznym.

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

Zarówno salmeterolu ksynafrican jak i flutykazonu propionian nie wykazywały toksyczności genetycznej.

Gaz nośny norfluran, nie zawierający freonów, nie wykazał działań toksycznych nawet przy bardzo wysokich stężeniach, znacznie przekraczających te, na które mogą być narażeni pacjenci, u różnych gatunków zwierząt poddawanych codziennej ekspozycji przez okres dwóch lat.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Gaz nośny: norfluran (HFA-134a).

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy

6.3 Okres ważności

2 lata.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Urządzenie inhalacyjne do podawania pod ciśnieniem zawiesiny zawierającej salmeterol i flutykazonu propionian składa się z aluminiowego pojemnika z zaworem dozującym wyposażonym w biały polipropylenowy siłownik z fioletową (dla dawki 25 + 250 µg), purpurową (dla dawki 25 + 125 µg) i liliową (dla dawki 25 + 50 µg) polipropylenową nasadką ochronną.

Jeden pojemnik ciśnieniowy zawiera 120 dawek.

Każde opakowanie produktu zawiera 1 inhalator po 120 dawek.

6.6 Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania

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

Brak specjalnych wymagań dotyczących utylizacji.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

50 µg + 25 µg, pozwolenie nr:
125 µg + 25 µg, pozwolenie nr:
250 µg + 25 µg, pozwolenie nr:

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu:

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO