

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Comboterol, (25 µg + 125 µg)/dawkę inhalacyjną, aerozol inhalacyjny, zawiesina

Comboterol, (25 µg + 250 µg)/dawkę inhalacyjną, aerozol inhalacyjny, zawiesina

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Comboterol, (25 µg + 125 µg)/dawkę inhalacyjną

Każda dawka odmierzona produktu Comboterol dostarcza 25 mikrogramów salmeterolu (*Salmeterolum*) (w postaci salmeterolu ksynafofanianu) i 125 mikrogramów flutykazonu propionianu (*Fluticasoni propionas*) (dostarczane przez zawór), co odpowiada 21 mikrogramom salmeterolu i 110 mikrogramom flutykazonu propionianu dostarczonym przez dozownik (dawka dostarczana).

Comboterol, (25 µg + 250 µg)/dawkę inhalacyjną

Każda dawka odmierzona produktu Comboterol dostarcza 25 mikrogramów salmeterolu (*Salmeterolum*) (w postaci salmeterolu ksynafofanianu) i 250 mikrogramów flutykazonu propionianu (*Fluticasoni propionas*) (dostarczane przez zawór), co odpowiada 21 mikrogramom salmeterolu i 220 mikrogramom flutykazonu propionianu dostarczonym przez dozownik (dawka dostarczana).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Aerozol inhalacyjny, zawiesina.

Pojemnik zawiera jednorodną zawiesinę koloru białego.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Comboterol 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 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

Comboterol przeznaczony jest wyłącznie do stosowania wziewnego.

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

Pacjenta należy poddawać regularnej kontroli lekarskiej, dawka produktu leczniczego Comboterol, 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 innym produktem leczniczym zawierającym tylko kortykosteroid wziewny.** Jako postępowanie alternatywne, u pacjentów wymagających leczenia długo działającymi β_2 -mimetykami, produkt leczniczy Comboterol można zastosować raz na dobę, jeśli w opinii lekarza pozwoli to na utrzymanie 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 należy podawać rano.

Dawkę produktu leczniczego Comboterol ustala się indywidualnie dla każdego pacjenta w zależności od stopnia ciężkości choroby, uwzględniając zawartą w produkcie dawkę flutykazonu propionianu.

Należy pamiętać, że u pacjentów z astmą, dawka flutykazonu propionianu jest w przybliżeniu tak samo skuteczna, jak dwie dawki innego kortykosteroidu stosowanego wziewnie. Jeżeli u pacjenta konieczne jest stosowanie leku w dawkach, których podanie nie jest możliwe z zastosowaniem produktu leczniczego Comboterol, należy mu przepisać odpowiednie dawki β -agonisty i (lub) kortykosteroidu.

Zalecane dawkowanie

Dorośli i młodzież w wieku od 12 lat

Dwie inhalacje produktu leczniczego Comboterol zawierające 25 mikrogramów salmeterolu i 125 mikrogramów flutykazonu propionianu dwa razy na dobę

lub

Dwie inhalacje produktu leczniczego Comboterol zawierające 25 mikrogramów salmeterolu i 250 mikrogramów flutykazonu propionianu dwa razy na dobę.

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”. Comboterol nie jest przeznaczony do stosowania w początkowym leczeniu łagodnej astmy. U pacjentów z ciężką astmą zaleca się ustalenie odpowiedniej dawki wziewnego kortykosteroidu przed zastosowaniem leczenia skojarzonego.

U pacjentów, którzy mają lub mogą mieć trudności ze skoordynowaniem uwolnienia dawki aerozolu z wykonaniem wdechu zaleca się stosowanie komory inhalacyjnej.

W przypadku podjęcia decyzji o zastosowaniu komory inhalacyjnej, pacjent 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 leku.

Szczególne grupy pacjentów

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

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, dobrze wstrząsnąć, trzymając inhalator palcami i kciukiem, z kciukiem na podstawie inhalatora, pod ustnikiem i uwolnić 4 dawki w powietrze, aby upewnić się, że inhalator działa. Należy wstrząsnąć inhalatorem przed uwolnieniem 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, pod ustnikiem.
5. Pacjent powinien wykonać spokojnie głęboki wydech, włożyć ustnik do ust i objąć go szczelnie wargami. Pacjent powinien być poinstruowany, aby nie gryźć ustnika.
6. Natychmiast po rozpoczęciu wdechu przez usta pacjent powinien nacisnąć inhalator w celu uwolnienia leku Comboterol, 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, jak to możliwe, 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 bezzwłocznie założyć nasadkę na ustnik i docisnąć mocno, zatrzasnąć we właściwym położeniu. Nie należy używać nadmiernej siły.

WAŻNE

Nie należy przyspieszać czynności wymienionych w punktach 5, 6 i 7. Ważne jest, aby naciśnięcie inhalatora nastąpiło na początku spokojnego, głębokiego wdechu. Aby być pewnym, 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, poczynając od punktu 3, przećwiczyć stosowanie inhalatora.

Pacjenci powinni wypłukać jamę ustną wodą i wypluć wodę i (lub) szczotkować zęby po każdej dawce leku, w celu zminimalizowania ryzyka kandydozy części ustnej gardła i chrypki.

Pacjent powinien pamiętać o zbliżającej się wymianie leku, jeśli licznik wskazuje „40”, a kolor licznika zmieni się z zielonego na czerwony. Należy przestać używać inhalator, jeśli licznik wskaże „0”, ponieważ uwolniona dawka, może nie zawierać pełnej dawki leku.

Pacjent nigdy nie powinien próbować zmieniać wskazania licznika ani go odłączać od pojemnika. Licznik jest na stałe połączony z pojemnikiem, wskazanie licznika nie może być przestawione.

Czyszczenie

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. Nałożenie nasadki nie wymaga użycia nadmiernej siły i przy prawidłowym nałożeniu nasadki będzie słychać kliknięcie.

NIE ZANURZAĆ METALOWEGO POJEMNIKA W WODZIE.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na którąkolwiek substancję czynną lub na substancję pomocniczą (patrz punkt 6.1).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

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

W trakcie leczenia produktem leczniczym Comboterol mogą wystąpić zaostrzenia choroby podstawowej lub poważne objawy niepożądane związane z astmą. Pacjenta należy poinformować, że jeśli po rozpoczęciu stosowania produktu Comboterol 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 Comboterol nie zapewnia odpowiedniej kontroli astmy.

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

Nie należy nagle przerywać leczenia produktem leczniczym Comboterol 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 wzięwnie produktów leczniczych zawierających kortykosteroidy, Comboterol 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.

Comboterol 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. Comboterol 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 leczyć natychmiast. Należy natychmiast przerwać podawanie produktu leczniczego Comboterol, 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 i dawkę kortykosteroidu wziewnego zmniejszyć do najmniejszej dawki zapewniającej skuteczną kontrolę objawów astmy.**

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

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.

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).

Zapalenie płuc u pacjentów z POChP

U pacjentów z POChP otrzymujących wziewne kortykosteroidy zaobserwowano zwiększenie częstości występowania zapalenia płuc, w tym zapalenia płuc wymagającego hospitalizacji. Istnieją pewne dowody na zwiększone ryzyko wystąpienia zapalenia płuc wraz ze zwiększeniem dawki steroidów, ale nie zostało to jednoznacznie wykazane we wszystkich badaniach.

Nie ma jednoznacznych dowodów klinicznych na różnice między produktami zawierającymi wziewne kortykosteroidy, dotyczące stopnia ryzyka występowania zapalenia płuc.

Lekarze powinni szczególnie wnikliwie obserwować pacjentów z POChP, czy nie rozwija się u nich zapalenie płuc, ponieważ kliniczne objawy takich zakażeń oraz zaostrzenia POChP często się nakładają.

Do czynników ryzyka zapalenia płuc u pacjentów z POChP należą aktualne palenie tytoniu, starszy wiek, niski wskaźnik masy ciała (BMI) i ciężka postać POChP.

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

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

Dzieci i młodzież

U dzieci i młodzieży w wieku poniżej 16 lat przyjmujących duże dawki flutykazonu propionianu (zwykle ≥ 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 płuc.

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 osoczowego, 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 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 inhibitorami CYP3A o umiarkowanej sile działania, takimi jak erytromycyna, może także spowodować zwiększenie ekspozycji ogólnoustrojowej na flutykazonu propionian i ryzyka wystąpienia ogólnoustrojowych działań niepożądanych. Zalecana jest ostrożność i należy unikać, jeśli to możliwe, długotrwałego stosowania z takimi lekami.

Salmeterol

Silne inhibitory CYP3A4

Jednoczesne podawanie ketokonazolu (400 mg raz na dobę, doustnie) i salmeterolu (50 mikrogramów dwa razy na dobę, wziewnie) przez 7 dni u 15 zdrowych osób powodowało znaczne zwiększenie stężenia salmeterolu w surowicy (1,4-krotne zwiększenie C_{max} i 15-krotne zwiększenie AUC). Może to prowadzić do zwiększenia częstości występowania objawów ogólnoustrojowych podczas leczenia salmeterolem (np. wydłużenia odstępu QTc i kołatania serca) w porównaniu do leczenia salmeterolem lub ketokonazolem oddzielnie (patrz punkt 4.4).

Nie zaobserwowano klinicznie znaczących zmian ciśnienia tętniczego krwi, częstości bicia serca, stężenia glukozy i stężenia potasu we krwi. Jednoczesne podawanie z ketokonazolem nie powodowało wydłużenia okresu półtrwania salmeterolu ani nie zwiększyło kumulacji po podaniu wielokrotnym.

Należy unikać jednoczesnego stosowania leku z ketokonazolem, chyba że korzyści przeważają nad potencjalnym zwiększeniem ryzyka wystąpienia ogólnoustrojowych działań niepożądanych salmeterolu. Wydaje się prawdopodobne, że podobne ryzyko interakcji dotyczy również innych silnych inhibitorów CYP3A4 (np. itrakonazolu, telitromycyny, rytonawiru).

Inhibitory CYP3A4 o umiarkowanej sile działania

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

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Płodność

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

Ciąża

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

Badania na zwierzętach wykazały szkodliwy wpływ na rozrodczość po podaniu agonistów receptorów β_2 -adrenergicznych i glikokortykosteroidów (patrz punkt 5.3).

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

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

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

4.8 Działania niepożądane

Ponieważ produkt leczniczy Combaterol 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 ($< 1/10\ 000$) 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	Działania niepożądane	Częstość występowania
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Kandydoza jamy ustnej i gardła Zapalenie płuc (u pacjentów z POChP) Zapalenie oskrzeli Kandydoza przełyku	Często Często ^{1,3} Często ^{1,3} Rzadko
Zaburzenia układu immunologicznego	Reakcje nadwrażliwości, w tym:	

	skórne reakcje nadwrażliwości 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	Niezbyt często Rzadko 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 ⁴
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Hipokaliemia Hiperglikemia	Często ³ Niezbyt często ⁴
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 ¹ Niezbyt często
Zaburzenia oka	Zaćma Jaskra	Niezbyt często Rzadko
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 ^{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

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.

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 Combaterol, 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 Combaterol.

Dzieci i młodzież

Możliwe objawy ogólnoustrojowe to: zespół Cushinga, cushingoidalne rysy twarzy, zahamowanie czynności kory nadnerczy, spowolnienie wzrostu dzieci i młodzieży (patrz punkt 4.4). U dzieci może również wystąpić lek, 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 Departament 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

e-mail: ndl@urpl.gov.pl

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Brak danych z badań klinicznych dotyczących przedawkowania produktu leczniczego Combaterol, 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 Combaterol musi być przerwane z powodu objawów przedawkowania β_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, jaki i długotrwałego przedawkowania flutykazonu propionianu, należy kontynuować leczenie produktem leczniczym Combaterol 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: R 03 AK 06.

Mechanizm działania i działanie farmakodynamiczne

Combaterol zawiera salmeterol i flutykazonu propionian, substancje o różnych mechanizmach działania.

Salmeterol

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

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

Flutykazonu propionian

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

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Salmeterol 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 w postaci zawiesiny podawanej drogą wziewną 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 salmeterol i flutykazonu propionian w postaci zawiesiny podawanej drogą wziewną 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 w postaci zawiesiny podawanej drogą wziewną, *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 postaci zawiesiny podawanej drogą wziewną 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 postaci zawiesiny podawanej drogą wziewną, w porównaniu do 23 dni w przypadku leczenia wziewnym kortykosteroidem.

Zebrane wyniki badania przedstawiono w tabeli:

Odsetek pacjentów, którzy uzyskali dobrą kontrolę* (WC - Well controlled) lub pełną kontrolę** (TC - Totally Controlled) astmy w ciągu 12 miesięcy				
Rodzaj leczenia (przedłączeniem do badania)	Salmeterol+FP		FP	
	WC	TC	WC	TC

Bez WKS (tylko SABA)	78%	50%	70%	40%
Mała dawka WKS (≤ 500 mikrogramów BDP lub równoważna dawka innego WKS na dobę)	75%	44%	60%	28%
Średnia dawka WKS ($> 500-1000$ 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): dwa 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 dwóch dni lub mniej i nie więcej niż cztery 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 szczytowego przepływu wydechowego, bez nocnych przebudzeń, bez zaostrzeń i bez objawów niepożądanych zmuszających do zmiany leczenia.

W podwójnie ślepy, randomizowanym badaniu dwóch równoległych grup z udziałem 318 pacjentów w wieku 18 lat i starszych z astmą przewlekłą, oceniano bezpieczeństwo stosowania i tolerancję dwóch inhalacji produktu leczniczego zawierającego salmeterol i flutykazonu propionian w postaci zawiesiny podawanej drogą wziewną, dwa razy na dobę (podwójna dawka) przez 2 tygodnie. Badanie wykazało, że stosowanie podwójnej dawki produktu zawierającego salmeterol i flutykazonu propionian w postaci zawiesiny podawanej drogą wziewną (każdej z dostępnych mocy) przez 14 dni powodowało nieznaczne zwiększenie częstości występowania zdarzeń niepożądanych związanych ze stosowaniem β -agonisty (drżenia mięśniowe: 1 pacjent [1%] vs 0, kołatanie serca: 6 [3%] vs 1 [$<1\%$], skurcze mięśni: 6 [3%] vs 1 [$<1\%$]) oraz podobną częstość występowania zdarzeń niepożądanych związanych ze stosowaniem wziewnych kortykosteroidów (np. grzybica jamy ustnej: 6 [6%] vs 16 [8%], chrypka: 2 [2%] vs 4 [2%]) w stosunku do stosowania jednej inhalacji dwa razy na dobę. Nieznaczne zwiększenie częstości występowania zdarzeń niepożądanych związanych ze stosowaniem β -agonisty powinno być wzięte pod uwagę, jeśli podwojenie dawki produktu zawierającego salmeterol i flutykazonu propionian w postaci zawiesiny podawanej drogą wziewną jest rozważane przez lekarza u dorosłych pacjentów, wymagających dodatkowego, krótkiego (do 14 dni) leczenia kortykosteroidami.

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

Badanie SMART było wieloośrodkowym, randomizowanym, podwójnie zaślepionym, kontrolowanym placebo, 28-tygodniowym badaniem w układzie grup równoległych, przeprowadzonym w Stanach Zjednoczonych. W badaniu w jednej grupie pacjentów z astmą oskrzelową, do której przydzielono losowo 13 176 osób, do typowego leczenia astmy dodano salmeterol (w dawce 50 mikrogramów dwa razy na dobę), a w drugiej grupie, do której przydzielono losowo 13 179 osób, do typowego leczenia astmy dodano placebo. Kwalifikowano pacjentów chorujących na astmę w wieku powyżej 12 lat, jeśli przed badaniem stosowali leki przeciwastmatyczne (z wyjątkiem długo działających β_2 -mimetyków). Stosowanie wziewnych glikokortykosteroidów było określane na początku, ale nie było konieczne ich stosowanie w trakcie całego badania. Pierwszorzędowy punkt końcowy obejmował sumę liczby zgonów związanych z układem oddechowym wraz z liczbą stanów zagrożenia życia związanych z układem oddechowym.

Kluczowe wnioski z badania SMART (pierwszorzędowe punkty końcowe)

Grupa pacjentów	Liczba zdarzeń pierwszorzędowego punktu	Ryzyko względne
-----------------	---	-----------------

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

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

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

Grupa pacjentów	Liczba zdarzeń drugorzędowego punktu końcowego / liczba pacjentów		Ryzyko względne (95% przedział ufności)
	salmeterol	placebo	
Zgony związane z zaburzeniami układu oddechowego			
Pacjenci stosujący wziewne glikokortykosteroidy	10/6 127	5/6 138	2,01 (0,69; 5,86)
Pacjenci niestosujący wziewnych glikokortykosteroidów	14/7 049	6/7 041	2,28 (0,88; 5,94)
Suma zgonów związanych z astmą oraz zdarzeń zagrażających życiu			
Pacjenci stosujący wziewne glikokortykosteroidy	16/6 127	13/6 138	1,24 (0,60; 2,58)
Pacjenci niestosujący wziewnych glikokortykosteroidów	21/7 049	9/7 041	2,39 (1,10; 5,22)
Zgony związane z astmą			
Pacjenci stosujący wziewne glikokortykosteroidy	4/6 127	3/6 138	1,35 (0,30; 6,04)
Pacjenci niestosujący wziewnych glikokortykosteroidów	9/7 049	0/7 041	*

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

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

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 5-11% 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 (1150 ml/min), dużą objętość dystrybucji w stanie stacjonarnym (około 300 l) i okres półtrwania około 8 godzin. Lek wiąże się z białkami osocza w 91%.

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

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

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

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

W badaniach wpływu na rozrodczość przeprowadzonych na zwierzętach, glikokortykosteroidy powodowały powstawanie wad rozwojowych (rozszerzenie podniebienia, zniekształcenia szkieletu). Jednakże nie wydaje się, aby te wyniki badań na zwierzętach odnosiły się do ludzi stosujących zalecane dawki produktu leczniczego. Badania na zwierzętach z zastosowaniem salmeterolu 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.

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

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C.

Pojemnik zawiera zawiesinę pod ciśnieniem. Nie wystawiać na działanie temperatury powyżej 50°C.

Nie przechowywać w zimnym miejscu, ponieważ może to wpłynąć na prawidłowe działanie inhalatora.

Nie dziurawić ani 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

Pojemnik aluminiowy zamknięty zaworem dozującym, zaopatrzony w plastikowy dozownik z licznikiem dawek, w zamkniętej torebce foliowej zawierającej środek pochłaniający wilgoć, w tekturowym pudełku.

Wielkość opakowania: 1 pojemnik zawierający 120 dawek.

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

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

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Przedsiębiorstwo Farmaceutyczne LEK-AM Sp. z o.o.
ul. Ostrzykowitzna 14A
05-170 Zakroczym
Polska

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Combaterol (25 µg + 125 µg)/ dawkę inhalacyjną: 23600

Combaterol (25 µg + 250 µg)/ dawkę inhalacyjną: 23601

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 08.12.2016 r.

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia:

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

08.12.2016 r.