Sprawdzono
pod względem
merytorycznym
2019 -06- 17

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Fluticomb, (25 mikrogramów + 50 mikrogramów)/dawkę odmierzoną, aerozol inhalacyjny, zawiesina
Fluticomb, (25 mikrogramów + 125 mikrogramów)/dawkę odmierzoną, aerozol inhalacyjny, zawiesina
Fluticomb, (25 mikrogramów + 250 mikrogramów)/dawkę odmierzoną, aerozol inhalacyjny, zawiesina

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda odmierzona dawka (opuszczająca zawór dozujący pojemnika) zawiera:
25 mikrogramów salmeterolu (w postaci salmeterolu ksynafonianu) i odpowiednio 50, 125 lub 250 mikrogramów flutykazonu propionianu. Stanowi to odpowiednik dawki dostarczonej (opuszczającej inhalator) 21 mikrogramów salmeterolu (w postaci salmeterolu ksynafonianu) i odpowiednio 44, 110 lub 220 mikrogramów flutykazonu propionianu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Aerozol inhalacyjny, zawiesina.

Pojemnik zawiera jednorodną zawiesinę.
Pojemniki są umieszczone w plastikowych inhalatorach wyposażonych w dyszę rozpylającą i zamykanych fioletową nasadką ustnika.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Fluticomb 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

Dawkowanie

Droga podania: Podanie wziewne.

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

Pacjenta należy poddawać regularnej kontroli lekarskiej, aby dawka produktu leczniczego, którą otrzymuje pacjent była dawką optymalną i mogła być zmieniona tylko na zalecenie lekarza. **Należy ustalić najmniejszą dawkę zapewniającą skuteczną kontrolę objawów. Po uzyskaniu długotrwałej 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 raczej leczenia długodziałającymi β_2-mimetykami niż leczenia samym glikokortykosteroidem wziewnym, produkt leczniczy może być stosowany jeden raz na dobę, jeżeli w opinii lekarza pozwoli to na zachowanie odpowiedniej kontroli objawów choroby. W przypadku danych z wywiadu wskazujących na to, że u pacjenta występują dolegliwości nocne, dawkę produktu leczniczego należy podawać wieczorem, a w przypadku dolegliwości występujących głównie w ciągu dnia, dawkę produktu leczniczego należy podawać rano.

Dawkę produktu leczniczego ustala się indywidualnie dla każdego pacjenta w zależności od stopnia ciężkości choroby, uwzględniając zawartą w produkcie dawkę flutykazonu propionianu. Uwaga: produkt Fluticomb, (25 µg + 50 µg)/dawkę inhalacyjną 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 Fluticomb, należy mu przepisać odpowiednie dawki β-agonisty i (lub) kortykosteroidu.

Zalecane dawkowanie:

Dorośli i młodzież w wieku od 12 lat:
dwie inhalacje produktu leczniczego Fluticomb zawierające 25 mikrogramów salmeterolu i 50 mikrogramów flutykazonu propionianu dwa razy na dobę

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

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

Krótkotrwałe stosowanie połączenia salmeterolu i flutykazonu propionianu może być rozważane jako początkowe leczenie podtrzymujące u dorosłych i młodzieży z przewlekłą, umiarkowaną astmą (pacjenci określani jako pacjenci z objawami występującymi w dzień, stosujący lek w razie potrzeby, z umiarkowanym do dużego ograniczeniem przepływu w drogach oddechowych), u których szybka kontrola astmy ma duże znaczenie. W takich przypadkach, zalecaną dawką początkową są dwie inhalacje 25 mikrogramów salmeterolu i 50 mikrogramów flutykazonu propionianu dwa razy na dobę. Jeżeli tylko kontrola astmy zostanie osiągnięta, leczenie należy zweryfikować i rozważyć, czy pacjent może stosować tylko wziewny kortykosteroid. Ważne jest, aby regularnie oceniać stan pacjenta po rozpoczęciu stosowania kortykosteroidu tylko w postaci wziewnej.

Nie wykazano wyraźnych korzyści w porównaniu do stosowania samego 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". Fluticomb nie jest przeznaczony do stosowania w początkowym leczeniu łagodnej astmy. Fluticomb, (25 µg + 50 µg)/dawkę inhalacyjną 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 powyżej:
Dwie inhalacje produktu leczniczego Fluticomb 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 Fluticomb wynosi 100 mikrogramów dwa razy na dobę.

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

U pacjentów, którzy mają lub mogą mieć trudności ze skoordynowaniem uwolnienia dawki aerozolu z wykonaniem wdechu zaleca się stosowanie komory inhalacyjnej AeroChamber Plus (np. dzieci w wieku poniżej 12 lat). Do inhalacji produktu leczniczego należy stosować tylko komorę inhalacyjną AeroChamber Plus. Inne komory inhalacyjne nie powinny być używane do inhalacji tego produktu leczniczego i pacjenci nie powinni zamieniać rodzaju używanej komory inhalacyjnej na inny.

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 stosujących aparat do inhalacji typu Dysk. Tym samym dowiedziono, że zastosowanie komory inhalacyjnej może zrekompensować słabą technikę wykonywania inhalacji (patrz punkt 5.2).

Pacjent powinien być poinstruowany jak prawidłowo używać i dbać o inhalator i komorę inhalacyjną. Należy skontrolować technikę wykonywania inhalacji, aby zapewnić optymalne dostarczenie produktu do płuc. **Pacjent powinien używać komory inhalacyjnej zalecanego typu, gdyż wszelkie zmiany komory inhalacyjnej na inną 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 połączenia salmeterolu i flutykazonu propionianu u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby.

Sposób podawania
Instrukcja użycia inhalatora:

Pacjent powinien być poinstruowany jak prawidłowo używać inhalatora (patrz ulotka dla pacjenta). Podczas inhalacji pacjent powinien siedzieć lub stać. Inhalator powinien być używany w pozycji pionowej.

Testowanie inhalatora:

Pacjent przed pierwszym użyciem inhalatora powinien sprawdzić jego działanie. Należy zdjąć nasadkę z ustnika inhalatora przez delikatne naciśnięcie boków nasadki, przytrzymując inhalator między palcami a kciukiem znajdującym się na podstawie inhalatora, poniżej ustnika. Aby upewnić się, że inhalator działa, należy energicznie wstrząsnąć inhalatorem, skierować ustnik od siebie i mocno nacisnąć pojemnik, aby uwolnić dawkę w powietrze. Czynności te należy powtórzyć po raz drugi, wstrząsając inhalatorem, zanim zostanie uwolniona w powietrze druga dawka. Przed właściwym użyciem inhalatora należy uwolnić w powietrze dwie dawki produktu leczniczego.

Jeśli inhalator nie był używany przez tydzień lub dłużej lub gdy inhalator jest bardzo zimny (poniżej 0°C), należy zdjąć nasadkę ustnika, dobrze wstrząsnąć 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, pomiędzy palcami a kciukiem; z kciukiem na podstawie inhalatora, pod ustnikiem.
5. Pacjent powinien wykonać spokojnie głęboki wydech, włożyć ustnik do ust pomiędzy górne a dolne zęby 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 produktu Fluticomb, a następnie kontynuować spokojny, głęboki wdech.
7. Wstrzymać oddech, wyjąć inhalator z ust i zdjąć palec z nasady inhalatora. Wstrzymanie oddechu powinno trwać kilka sekund lub tak długo, żeby nie powodowało to uczucia dyskomfortu, następnie należy wykonać spokojny wydech.
8. Jeżeli potrzebna jest ponowna inhalacja, trzeba odczekać, trzymając inhalator pionowo, około pół minuty przed powtórzeniem czynności opisanych w punktach 3 do 7.
9. Po inhalacji pacjent powinien założyć nasadkę na ustnik dociskając ją do właściwej pozycji. Nie należy używać zbyt dużej siły. Przy nałożeniu nasadki do właściwej pozycji słychać kliknięcie.

WAŻNE

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

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 (także opisane w ulotce dla pacjenta):

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

NIE MYĆ ANI NIE ZANURZAĆ ŻADNYCH CZĘŚCI INHALATORA W WODZIE.

4.3 Przeciwwskazania

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

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

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

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

Nagłe 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 Fluticomb. Należy regularnie oceniać stan zdrowia pacjentów, u których zmniejszono dawkę tego produktu leczniczego. Należy stosować najmniejszą skuteczną dawkę produktu leczniczego Fluticomb (patrz punkt 4.2).

Nie należy nagle przerywać leczenia produktem leczniczym Fluticomb 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, połączenie salmeterolu i flutykazonu propionianu 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.

Połączenie salmeterolu i flutykazonu propionianu 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. Połączenie salmeterolu i flutykazonu propionianu 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 Fluticomb, ocenić stan pacjenta i w razie konieczności zastosować inne leczenie.

Odnotowane objawy niepożądane występujące podczas leczenia β_2-mimetykami, takie jak: drżenia, 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. Badanie farmakokinetyki z pojedynczą dawką wykazało, że ekspozycja ogólnoustrojowa na salmeterol i flutykazonu propionian może być zwiększona aż dwukrotnie, przy zastosowaniu komory inhalacyjnej AeroChamber Plus w porównaniu z komorą Volumatic.

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

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

Zaobserwowano zwiększenie częstości występowania infekcji dolnych dróg oddechowych (szczególnie zapalenia płuc i oskrzeli) w 3-letnim badaniu u pacjentów z POChP otrzymujących salmeterol w skojarzeniu z flutykazonu propionianem podawanych za pomocą inhalatora typu Dysk w porównaniu do tych, którzy otrzymywali placebo (patrz punkt 4.8). W 3-letnim badaniu POChP, niezależnie od sposobu leczenia, większe ryzyko zapalenia płuc występowało u pacjentów starszych, z niskim wskaźnikiem masy ciała, BMI (<25 kg/m^2 pc.) i bardzo ciężką postacią choroby (FEV_1 <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 tym produktem leczniczym. Nie określono bezpieczeństwa stosowania i skuteczności produktu leczniczego Fluticomb aerozol do inhalacji u pacjentów z POChP i dlatego ten produkt leczniczy nie jest wskazany do stosowania w leczeniu pacjentów z 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 Fluticomb nasilą się objawy astmy lub nie będą one prawidłowo kontrolowane, to należy kontynuować leczenie oraz zasięgnąć porady lekarskiej.

Jednoczesne ogólne stosowanie ketokonazolu znamiennie 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 szczególnie podczas stosowania dużych dawek 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 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 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 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 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 w fazie eliminacji 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

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

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

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

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn

Produkt leczniczy Fluticomb nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Ponieważ produkt leczniczy Fluticomb 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 (≥1/10), często (≥1/100 do <1/10), niezbyt często (≥1/1000 do <1/100), rzadko (≥1/10 000 do <1/1000), bardzo 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 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[4]

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	Skurcze 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, 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 Fluticomb, ocenić stan pacjenta i w razie konieczności zastosować inne leczenie.

Ze względu na obecność flutykazonu propionianu, u niektórych pacjentów może wystąpić chrypka i kandydoza (pleśniawki) jamy ustnej i gardła. 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 Fluticomb.

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

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych
Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
Al. Jerozolimskie 181C
02-222 Warszawa
Tel.: + 48 22 49 21 301
Faks: + 48 22 49 21 309
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 Fluticomb, 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 Fluticomb 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, jak i długotrwałego przedawkowania flutykazonu propionianu, należy kontynuować leczenie produktem leczniczym Fluticomb 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 przeciwcholinergicznych, kod ATC: R03AK06.

Mechanizm działania i działanie farmakodynamiczne
Fluticomb 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 w obrębie płuc, którego wynikiem jest zmniejszenie nasilenia objawów i częstości zaostrzeń astmy oskrzelowej; wywołuje mniej działań niepożądanych niż kortykosteroidy podawane ogólnie.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Produkt zawierający salmeterol i flutykazonu propionian w postaci zawiesiny pod ciśnieniem do inhalacji - 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 pod ciśnieniem do inhalacji z monoterapią wziewnym kortykosteroidem (flutykazonu propionianem) oraz odpowiedź na pytanie, czy cele leczenia astmy są osiągalne. Leczenie prowadzono według zasady zwiększania dawek leków (ang. stepped-up), co 12 tygodni aż do osiągnięcia pełnej kontroli** (ang. total control) lub osiągnięcia największej dopuszczalnej dawki leku. Badanie GOAL wykazało, że kontrolę astmy uzyskano u większej liczby pacjentów stosujących produkt zawierający salmeterol i flutykazonu propionian w porównaniu z monoterapią kortykosteroidem wziewnym i ta kontrola choroby została osiągnięta podczas stosowania mniejszej dawki kortykosteroidu.

W przypadku stosowania produktu leczniczego zawierającego salmeterol i flutykazonu propionian dobra kontrola* astmy została osiągnięta szybciej niż w przypadku stosowania wziewnego kortykosteroidu w monoterapii. Czas leczenia do osiągnięcia pierwszego tygodnia dobrze kontrolowanej astmy u 50% pacjentów wynosił 16 dni w przypadku produktu leczniczego zawierającego salmeterol i flutykazonu propionian w porównaniu do 37 dni w grupie stosującej wziewny kortykosteroid. W porównaniu do pacjentów chorych na astmę niestosujących steroidów czas do uzyskania tygodnia dobrej kontroli astmy wynosił 16 dni w przypadku leczenia produktem leczniczym zawierającym salmeterol i flutykazonu propionian w porównaniu do 23 dni w przypadku leczenia wziewnym kortykosteroidem.

Zebrane wyniki badania przedstawiono w tabeli:

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 + 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 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 działań 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 działań niepożądanych zmuszających do zmiany leczenia.

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

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

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 wyniki z badania SMART (pierwszorzędowe punkty końcowe)

Grupa pacjentów	Liczba zdarzeń pierwszorzędowego punktu końcowego / liczba pacjentów		Ryzyko względne (95% przedział ufności)
	salmeterol	placebo	
Wszyscy pacjenci	50/13 176	36/13 179	1,40 (0,91; 2,14)
Pacjenci stosujący wziewne glikokortykosteroidy	23/6 127	19/6 138	1,21 (0,66; 2,23)
Pacjenci 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 wyniki 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	10/6127	5/6138	2,01 (0,69; 5,86)

Pacjenci niestosujący wziewnych glikokortykosteroidów	14/7049	6/7041	2,28 (0,88; 5,94)
Suma zgonów związanych z astmą oraz zdarzeń zagrażających życiu			
Pacjenci stosujący wziewne glikokortykosteroidy	16/6127	13/6138	1,24 (0,60; 2,58)
Pacjenci niestosujący wziewnych glikokortykosteroidów	**21/7049**	**9/7041**	**2,39 (1,10; 5,22)**
Zgony związane z astmą			
Pacjenci stosujący wziewne glikokortykosteroidy	4/6127	3/6138	1,35 (0,30; 6,04)
Pacjenci niestosujący wziewnych glikokortykosteroidów	9/7049	0/7041	*

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

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

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

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

W czasie jednoczesnego podawania wziewnego flutykazonu propionianu i salmeterolu właściwości farmakokinetyczne każdej substancji czynnej są podobne do właściwości farmakokinetycznych obserwowanych w przypadku podawania tych substancji oddzielnie. Właściwości farmakokinetyczne mogą być zatem rozpatrywane na podstawie prześledzenia właściwości farmakokinetycznych obu substancji oddzielnie.

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

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

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

Losy flutykazonu propionianu w organizmie są określane przez duży klirens osoczowy (1150 ml/min), dużą objętość dystrybucji w stanie stacjonarnym (około 300 l) i końcowy okres półtrwania około 8 godzin.
Wiązanie z białkami osocza wynosi 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 znikomy. Mniej niż 5% dawki wydalane jest z moczem, głównie w postaci metabolitów. Większa część dawki jest wydalana z kałem w postaci metabolitów i niezmienionego leku.

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

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

W badaniach wpływu na rozrodczość przeprowadzonych na zwierzętach, glikokortykosteroidy powodowały powstawanie wad rozwojowych (rozszczep podniebienia, zniekształcenia szkieletu). Jednakże nie wydaje się, aby te wyniki badań na zwierzętach odnosiły się do ludzi stosujących zalecane dawki produktu leczniczego. Badania na zwierzętach z zastosowaniem salmeterolu wykazywały toksyczny wpływ na zarodek i płód tylko po ekspozycji na duże dawki. W następstwie jednoczesnego podawania salmeterolu 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

Gaz nośny: norfluran (HFA - 134a).

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

Fluticomb, (25 mikrogramów + 50 mikrogramów)/dawkę odmierzoną, aerozol inhalacyjny, zawiesina: 2 lata
Fluticomb, (25 mikrogramów + 125 mikrogramów)/dawkę odmierzoną, aerozol inhalacyjny, zawiesina: 2 lata
Fluticomb, (25 mikrogramów + 250 mikrogramów)/dawkę odmierzoną, aerozol inhalacyjny, zawiesina: 2 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C.

Pojemnik zawiera zawiesinę pod ciśnieniem. Nie wystawiać na działanie temperatury wyższej niż 50°C, chronić przed bezpośrednim działaniem promieni słonecznych. Nie dziurawić, nie łamać 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

Aluminiowy pojemnik z zaworem dozującym, ustnikiem z PP i zamknięciem z PP, całość w tekturowym pudełku. Jeden pojemnik pod ciśnieniem zawiera 120 dawek.

Każde opakowanie zawiera 1 inhalator.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

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

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Zakłady Farmaceutyczne POLPHARMA SA
ul. Pelplińska 19
83-200 Starogard Gdański

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Fluticomb, (25 mikrogramów + 50 mikrogramów)/dawkę odmierzoną, aerozol inhalacyjny, zawiesina – pozwolenie nr 25349
Fluticomb, (25 mikrogramów + 125 mikrogramów)/dawkę odmierzoną, aerozol inhalacyjny, zawiesina – pozwolenie nr 25350
Fluticomb, (25 mikrogramów + 250 mikrogramów)/dawkę odmierzoną, aerozol inhalacyjny, zawiesina – pozwolenie nr 25351

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 16.05.2019 r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

2019 -06- 2 4