

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Lifsar Pulmojet, (50 µg + 500 µg)/dawkę inhalacyjną, proszek do inhalacji

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda pojedyncza inhalacja zapewnia dostarczenie dawki (dawka opuszczająca ustnik) 45 mikrogramów salmeterolu (w postaci salmeterolu ksynafonianu) i 465 mikrogramów flutykazonu propionianu. Odpowiada to dawce inhalacyjnej 50 mikrogramów salmeterolu (w postaci salmeterolu ksynafonianu) i 500 mikrogramów flutykazonu propionianu.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu: produkt leczniczy zawiera do 7 mg laktozy jednowodnej na dawkę inhalacyjną.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Proszek do inhalacji.

Inhalator zawiera biały proszek.

Obudowa inhalatora ma kolor szary i biały. Korpus inhalatora oraz ustnik są szare, osłonka ma kolor biały, dolna podstawa ma kolor fioletowy lub szary.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Lifsar Pulmojet jest wskazany w objawowym leczeniu pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP) z FEV₁, <60% wartości należnej (przed podaniem leku rozszerzającego oskrzela), z powtarzającymi się zaostrzeniami w wywiadzie, u których utrzymują się istotne objawy choroby pomimo regularnego leczenia lekami rozszerzającymi oskrzela.

Lifsar Pulmojet jest wskazany do stosowania jedynie u dorosłych w wieku 18 lat i starszych.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Droga podawania: *podanie wziewne.*

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

Lifsar Pulmojet jest dostępny tylko w jednej mocy: (50 µg salmeterolu + 500 µg flutykazonu propionianu)/dawkę inhalacyjną.

Zalecane dawkowanie

Dorośli

Jedna inhalacja produktu leczniczego Lifsar Pulmojet zawierająca 50 mikrogramów salmeterolu i 500 mikrogramów flutykazonu propionianu dwa razy na dobę.

Szczególne grupy pacjentów

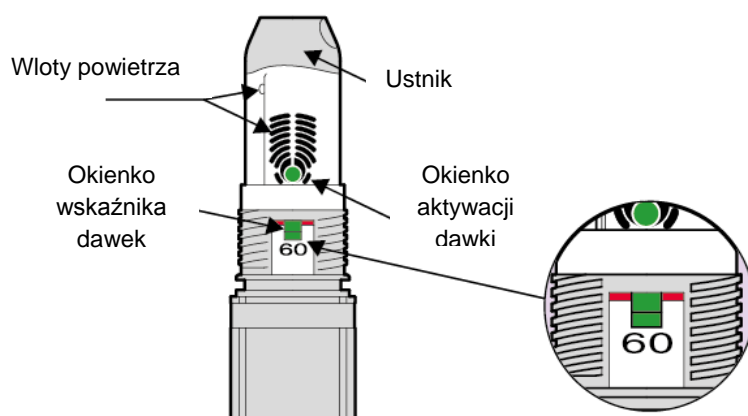
Nie ma konieczności dostosowania dawki u pacjentów w podeszłym wieku oraz u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek. Nie ma danych dotyczących stosowania produktu leczniczego Lifsar Pulmojet u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby.

Dzieci i młodzież

Produkt leczniczy Lifsar Pulmojet **nie** jest przeznaczony do stosowania u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat.

Sposób podawania

Pacjentów należy poinformować, w jaki sposób prawidłowo używać inhalatora (patrz ulotka dla pacjenta).



Uwaga: Liczba wskazana w okienku wskaźnika dawek oznacza początkową liczbę inhalacji (60) w urządzeniu i nie zmienia się nawet wówczas, gdy urządzenie jest puste. Zielony kolor w okienku wskaźnika dawki wskazuje w przybliżeniu, ile dawek inhalacyjnych pozostało (patrz poniżej w punkcie „Kiedy należy wymienić inhalator?”).

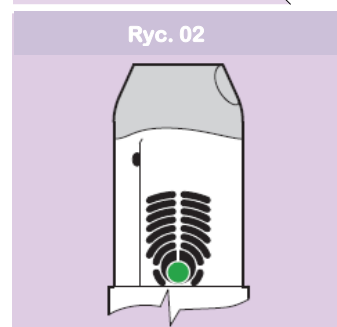
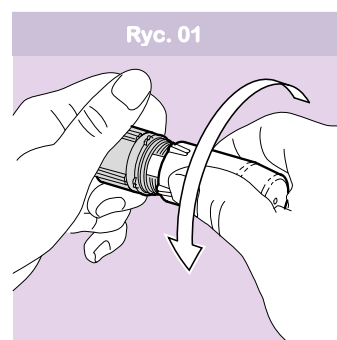
Podstawowe zasady używania produktu leczniczego Lifsar Pulmojet

1. **OTWARCIE:** Zdjąć białą osłonkę.
2. **INHALACJA:** Objąć wargami ustnik i wykonać głęboką inhalację.
3. **ZAMKNIĘCIE DO KLIKNIĘCIA:** Założyć osłonkę do końca.

Instrukcja użycia

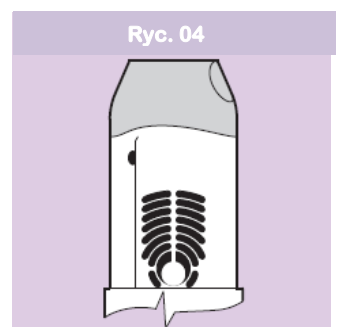
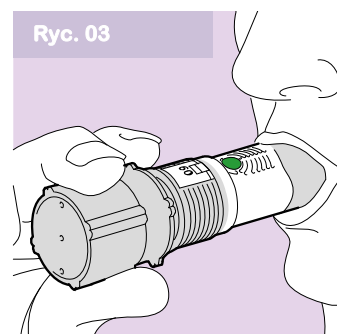
1. OTWARCIE

- Uchwycić urządzenie obiema rękami: jedną rękę należy umieścić na szarym korpusie, a drugą na białej osłonce zabezpieczającej. Urządzenie można trzymać w dowolnym położeniu.
- Zdjąć białą osłonkę zabezpieczającą z szarego korpusu, obracając obie te części w przeciwnych kierunkach (Ryc. 01). W momencie gdy osłonka jest otwarta do połowy, odczuwalny jest niewielki opór.
- **Zielony kolor** w okienku aktywacji dawki potwierdza, że **inhalator jest gotowy do użycia** (Ryc. 02).



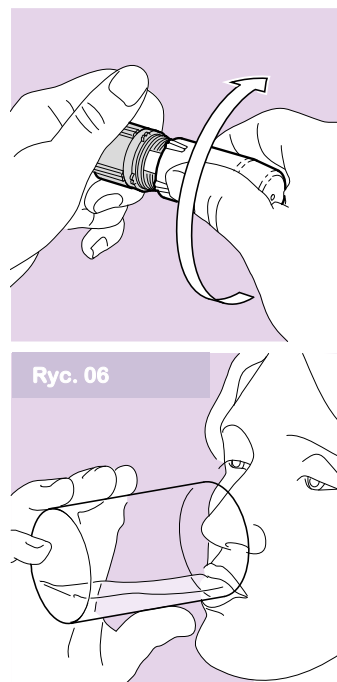
2. INHALACJA

- Mocno uchwycić inhalator za szary korpus, trzymając go z daleka od ust. **Wykonać powolny wydech**, na tyle głęboki, na ile jest to możliwe bez dyskomfortu. **Nie należy wykonywać wydechu przez inhalator.**
- Należy objąć wargami szary ustnik (Ryc. 03) w taki sposób, aby nie zakryć nimi żadnych wlotów powietrza. Nie należy żuć ani gryźć ustnika.
- Wykonać możliwie jak najgłębszy i najsilniejszy **wdech przez usta (nie przez nos)**.
- Nie należy przerywać wdechu po usłyszeniu dźwięku delikatnego „bulgotania”. Dźwięk delikatnego „bulgotania” podczas inhalacji oznacza, że dawka została uwolniona.
- Należy **wstrzymać oddech na dodatkowe 5–10 sekund** lub tak długo, dopóki nie będzie to powodowało dyskomfortu, a następnie powoli wykonać wydech przez nos i powrócić do normalnego oddychania.
- **Zielony kolor** w okienku aktywacji dawki powinien **zniknąć**, co wskazuje, że **dawka została skutecznie dostarczona** (Ryc. 04).

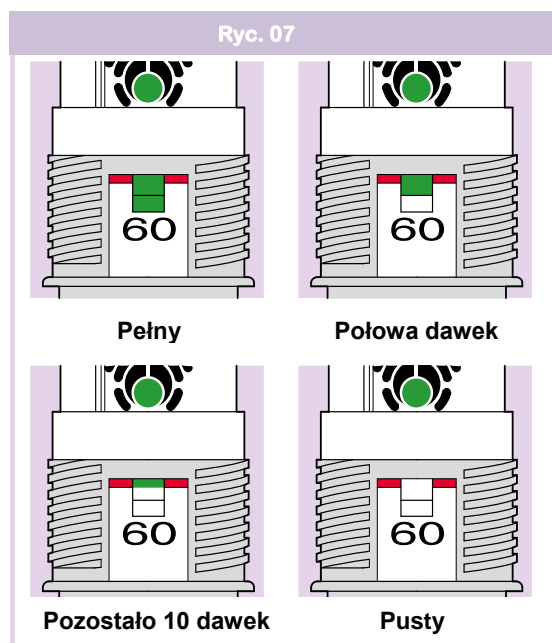


3. ZAMKNIĘCIE DO KLIKNIĘCIA

- Mocno nakręcić białą osłonkę zabezpieczającą na szary korpus **aż do usłyszenia kliknięcia** (Ryc. 05).
- Ważne jest, aby osłonkę obrócić do końca, aż do kliknięcia, gdyż powoduje to załadowanie następnej dawki leku. Kreski na osłonce i korpusie powinny znaleźć się w jednej linii.
- W przypadku, gdy konieczna jest więcej niż jedna inhalacja, zgodnie z zaleceniami lekarza, pacjent powinien powtórzyć powyższe czynności.
- Należy zalecić pacjentom, aby **przeplukali jamę ustną** wodą (którą należy **wypluć**) i (lub) aby umyli zęby po inhalacji każdej dawki w celu zminimalizowania ryzyka kandydozy jamy ustnej lub gardła oraz chrypki (Ryc. 06).



Kiedy należy wymienić inhalator?



- W okienku wskaźnika dawek widoczna jest początkowa liczba dawek inhalacyjnych (60) w urządzeniu (Ryc. 07). Liczba ta nie zmienia się nawet wówczas, gdy urządzenie jest puste.
- Zielony kolor w okienku wskaźnika dawek wskazuje w przybliżeniu, ile dawek inhalacyjnych leku pozostało w urządzeniu. Aby sprawdzić, ile dawek pozostało w pojemniku, należy trzymać inhalator pionowo na poziomie oczu.
- Gdy kolor zielony osiągnie poziom czerwonej linii, oznacza to, że w urządzeniu pozostało w przybliżeniu 10 dawek inhalacyjnych (Ryc. 07 – Pozostało 10 dawek). Pacjent może nadal używać inhalatora, ale powinien zgłosić się do lekarza po nową receptę.
- Gdy zielony wskaźnik nie jest już widoczny, oznacza to, że inhalator jest pusty (Ryc. 07 – Pusty).

Czyszczenie inhalatora

- Aby oczyścić ustnik, należy przetrzeć go suchą, czystą chusteczką. **Nie należy używać wody ani innych płynów** do czyszczenia ustnika.
- Gdy inhalator nie jest używany, należy zawsze umieszczać na nim białą osłonkę zabezpieczającą.
- Chronić inhalator przed wilgocią.

Inne informacje na temat inhalatora

- Biała osłonka zabezpieczająca będzie nadal obracała się i „klikła” nawet wówczas, gdy inhalator jest pusty.

- Dźwięk słyszalny przy potrząśnięciu inhalatora jest powodowany przez środek osuszający, a nie przez produkt leczniczy. Dlatego dźwięk ten nie pozwala określić, jak dużo produktu leczniczego pozostało w inhalatorze.
- Nie jest możliwe załadowanie do inhalatora więcej niż jednej dawki.
- W przypadku upuszczenia inhalatora bez osłonki należy ponownie założyć osłonkę przed przyjęciem następnej dawki.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość (uczulenie) na którąkolwiek z substancji czynnych lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

U pacjentów, u których występuje zaostrzenie objawów POChP zwykle wskazane jest zastosowanie leczenia kortykosteroidami o działaniu ogólnoustrojowym. Pacjentów należy poinformować, aby skonsultowali się z lekarzem jeśli objawy choroby ulegną nasileniu w czasie stosowania produktu leczniczego Lifsar Pulmojet.

Nie należy nagle przerywać stosowania produktu leczniczego Lifsar Pulmojet z uwagi na ryzyko wystąpienia zaostrzeń objawów choroby.

Przerwanie leczenia u pacjentów chorych na POChP może być związane z wystąpieniem objawów dekompensacji i powinno odbywać się pod nadzorem lekarza.

Podobnie jak w przypadku innych stosowanych wzięwnie produktów leczniczych zawierających kortykosteroidy, produkt leczniczy Lifsar Pulmojet należy stosować ostrożnie u pacjentów z gruźlicą płuc oraz grzybiczymi, wirusowymi lub innego typu zakażeniami dróg oddechowych. Należy rozpocząć odpowiednie leczenie, jeśli zachodzi taka potrzeba.

Lifsar Pulmojet 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. Dlatego produkt leczniczy Lifsar Pulmojet należy stosować ostrożnie u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności układu krążenia, pacjentów z zaburzeniami rytmu serca, pacjentów z cukrzycą, pacjentów z nadczynnością tarczycy i u pacjentów z niewyrównaną hipokaliemią lub u pacjentów ze skłonnością do występowania małego stężenia jonów potasowych w surowicy.

Odnotowano bardzo rzadkie przypadki zwiększenia stężenia glukozy we krwi (patrz punkt 4.8). Należy wziąć to pod uwagę przepisując ten produkt leczniczy pacjentom z cukrzycą w wywiadzie.

Podobnie jak w przypadku innych stosowanych wzięwnie produktów leczniczych, może wystąpić paradoksalny skurcz oskrzeli objawiający się świstami i dusznością bezpośrednio po przyjęciu leku. Paradoksalny skurcz oskrzeli występujący po podaniu szybko działającego leku rozszerzającego oskrzela wymaga natychmiastowego podjęcia leczenia. Należy natychmiast przerwać podawanie produktu leczniczego Lifsar Pulmojet, ocenić stan pacjenta i w razie konieczności zastosować inne leczenie.

Odnotowano działania niepożądane występujące podczas leczenia β_2 -mimetykami, takie jak: drżenie mięśni, kołatanie serca i bóle głowy. Objawy te były przemijające i ulegały złagodzeniu w czasie regularnego stosowania.

Działania ogólnoustrojowe mogą wystąpić podczas stosowania kortykosteroidów wzięwnych, 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). **Dlatego ważne jest, aby regularnie oceniać stan pacjenta oraz zmniejszyć dawkę kortykosteroidu wziewnego do najmniejszej dawki zapewniającej skuteczną kontrolę objawów choroby.**

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 do nich należeć: 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.

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 zaburzeń czynności kory nadnerczy przez dłuższy okres. Dlatego leczenie tych pacjentów należy prowadzić szczególnie ostrożnie oraz regularnie monitorować czynność kory nadnerczy. Ryzyko to może dotyczyć także 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, oprócz przypadków gdy 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).

W badaniu TORCH zaobserwowano zwiększenie częstości występowania zakażeń dolnych dróg oddechowych (szczególnie zapalenie płuc i zapalenie oskrzeli) u pacjentów z POChP otrzymujących salmeterol + flutykazonu propionian w dawce 50 + 500 mikrogramów podawanej dwa razy na dobę, w porównaniu do tych, którzy otrzymywali placebo, a także w badaniach SCO40043 i SCO1000250 porównujących mniejsze od zatwierdzonych w POChP dawki salmeterolu + flutykazonu propionianu wynoszącej 50 + 250 mikrogramów podawanej dwa razy na dobę z salmeterolem w dawce 50 mikrogramów podawanej dwa razy na dobę (patrz punkt 4.8 i 5.1). Podobne przypadki zapalenia płuc obserwowano w grupach pacjentów otrzymujących salmeterol + flutykazonu propionian we wszystkich badaniach. W badaniu TORCH, niezależnie od sposobu leczenia, największe ryzyko wystąpienia zapalenia płuc występowało u pacjentów starszych, pacjentów z niskim wskaźnikiem masy ciała BMI (<25 kg/m² pc.) oraz u pacjentów z bardzo ciężką postacią choroby (FEV₁ <30% wartości należnej). Należy szczególnie wnikliwie obserwować pacjentów z POChP pod kątem wystąpienia u nich zapalenia płuc lub innych zakażeń dolnych dróg oddechowych, ponieważ kliniczne objawy tych zakażeń oraz zaostrzenia POChP często się nakładają. Jeśli u pacjenta z ciężką postacią POChP stwierdzi się zapalenie płuc, należy ponownie ocenić leczenie produktem leczniczym Lifsar Pulmojet.

Dane pochodzące z dużego klinicznego badania SMART (*Salmeterol Multi-Center Asthma Research Trial, SMART*) sugerują, że u pacjentów o pochodzeniu afroamerykańskim występuje zwiększone

ryzyko ciężkich 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 afrokaraimskim należy poinformować, że jeśli w trakcie leczenia produktem leczniczym Lifsar Pulmojet nasiliły się objawy astmy lub nie będą one prawidłowo kontrolowane, należy kontynuować leczenie oraz zasięgnąć porady lekarskiej.

Jednoczesne stosowanie ketokonazolu działającego układowo 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).

Lifsar Pulmojet zawiera laktozę jednowodną w ilości do 7 mg na dawkę. Ilość ta zazwyczaj nie powoduje dolegliwości u osób nietolerujących laktozy. Pacjenci z rzadko występującą wrodzoną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy Lappa lub zaburzeniem wchłaniania glukozy- galaktozy nie powinni przyjmować tego produktu.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Leki beta-adrenolityczne mogą osłabiać lub hamować działanie salmeterolu. Należy unikać stosowania zarówno selektywnych, jak i nieselektywnych leków beta-adrenolitycznych, chyba że istnieją przyczyny uzasadniające ich użycie. Leczenie antagonistą receptorów β_2 -adrenergicznych może być przyczyną ciężkiej hipokaliemii. Efekt ten może być nasilony przez jednoczesne stosowanie pochodnych ksantyny, steroidów i leków moczopędnych.

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

Flutykazonu propionian

W normalnych warunkach po podaniu wziewnym, w osoczu krwi występują małe stężenia flutykazonu propionianu w wyniku nasilonego metabolizmu pierwszego przejścia oraz dużego klirensu osoczkowego, zależnego od aktywności izoenzymu 3A4 cytochromu P450 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 P450) podawany w dawce 100 mg dwa razy na dobę zwiększa kilkaset razy stężenie flutykazonu propionianu w osoczu, w wyniku czego dochodzi do znaczącego zmniejszenia stężenia kortyzolu w surowicy. Nie ma informacji o tej interakcji w odniesieniu do podawanego wziewnie flutykazonu propionianu, ale można spodziewać się znacznego zwiększenia stężenia flutykazonu propionianu w osoczu. Odnotowano przypadki zespołu Cushinga i zahamowania czynności kory nadnerczy. Dlatego należy unikać stosowania takiego skojarzenia leków, chyba że korzyści z leczenia przewyższają ryzyko wystąpienia ogólnoustrojowych działań niepożądanych glikokortykosteroidów.

W małym badaniu przeprowadzonym u zdrowych ochotników, ketokonazol (niewiele słabszy inhibitor CYP3A) spowodował zwiększenie ekspozycji na flutykazonu propionian o 150% po podaniu wziewnym pojedynczej dawki. To wywołało znaczne zmniejszenie stężenia kortyzolu w osoczu w porównaniu do podania samego flutykazonu propionianu. Jednoczesne stosowanie z innymi silnymi inhibitorami CYP3A, takimi jak itrakonazol, oraz inhibitorami CYP3A4 o umiarkowanej sile działania, takimi jak erytrymycyna, może także spowodować zwiększenie ekspozycji ogólnoustrojowej na flutykazonu propionian i wzrost ryzyka wystąpienia ogólnoustrojowych działań niepożądanych. Należy zachować ostrożność i unikać, długotrwałego stosowania z tego typu lekami, jeśli to możliwe.

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 z leczenia 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

Nie ma dostępnych danych u ludzi. Jednakże badania przeprowadzone na zwierzętach nie wykazały wpływu salmeterolu lub flutykazonu propionianu na płodność.

Ciąża

Dane otrzymane z ograniczonej liczby zastosowań produktu leczniczego w okresie ciąży (300 – 1000 kobiet w ciąży) nie wskazują, że salmeterol i flutykazonu propionian wywołują wady rozwojowe lub działają szkodliwie na płód i (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 Lifsar Pulmojet u kobiet w ciąży należy ograniczyć do przypadków, gdy oczekiwana korzyść z leczenia dla matki przewyższa potencjalne ryzyko dla płodu.

U kobiet w ciąży należy stosować najmniejszą skuteczną dawkę flutykazonu propionianu zapewniającą odpowiednią kontrolę objawów choroby.

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 leczniczym

Lifsar Pulmojet, biorąc pod uwagę korzyści dla dziecka wynikające z karmienia piersią oraz korzyści dla matki wynikające z leczenia.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

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

4.8 Działania niepożądane

Produkt leczniczy Lifsar Pulmojet zawiera salmeterol i flutykazonu propionian, dlatego mogą wystąpić typowe dla każdego ze składników tego produktu leczniczego rodzaj i stopień nasilenia działań niepożądanych. Nie stwierdzono występowania dodatkowych działań niepożądanych wynikających z jednoczesnego stosowania obu leków.

Działania niepożądane salmeterolu i flutykazonu propionianu są wymienione poniżej zgodnie z klasyfikacją układów i narządów oraz częstością występowania. Częstości występowania są określone jako: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$) 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	Często
	Zapalenie płuc	Często ^{1,3,5}
	Zapalenie oskrzeli	Często ^{1,3}
Zaburzenia układu immunologicznego	Reakcje nadwrażliwości, w tym:	
	<ul style="list-style-type: none"> • skórne reakcje nadwrażliwości, • objawy ze strony układu oddechowego (duszność) • obrzęk naczynioruchowy (głównie obrzęk twarzy, jamy ustnej i gardła), • reakcje anafilaktyczne, w tym wstrząs anafilaktyczny, • objawy ze strony układu oddechowego (skurcz oskrzeli) 	Niezbyt często
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	Często ³
	Hiperglikemia	Niezbyt często ⁴
Zaburzenia psychiczne	Lęk, zaburzenia snu	Niezbyt często
	Zmiany zachowania, w tym nadpobudliwość psychoruchowa i drażliwość (głównie u dzieci)	Rzadko
	Depresja, agresja, (głównie u dzieci)	Częstość nieznana
Zaburzenia układu nerwowego	Bóle głowy	Bardzo często ¹
	Drżenia	Niezbyt często
Zaburzenia oka	Zaćma	Niezbyt często
	Jaskra	Rzadko ⁴
Zaburzenia serca	Kołatanie serca, tachykardia, migotanie przedsionków, choroba niedokrwienna serca	Niezbyt często

Klasyfikacja układów i narządów	Działania niepożądane	Częstość występowania
	Zaburzenia rytmu serca (w tym częstoskurcz nadkomorowy oraz skurcze dodatkowe)	Rzadko
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Zapalenie części nosowej gardła	Bardzo często ^{2,3}
	Podrażnienie gardła, chrypka, bezgłos	Często
	Zapalenie zatok	Często ^{1,3}
	Paradoksalny skurcz oskrzeli	Rzadko ⁴
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Łatwiejsze siniaczenie	Często ^{1,3}
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Kurcze mięśni, bóle stawów, bóle mięśni	Często
	Złamania pourazowe	Często ^{1,3}

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

⁵ Patrz punkt 5.1

Opis wybranych działań niepożądanych

Odnotowane działania niepożądane występujące podczas leczenia β_2 -mimetykami, takie jak: drżenia mięśni, kołatanie serca i ból 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 świstami oraz dusznością po przyjęciu leku. Paradoksalny skurcz oskrzeli występujący po podaniu szybko działającego leku rozszerzającego oskrzela wymaga natychmiastowego podjęcia leczenia. Należy natychmiast przerwać podawanie produktu leczniczego Lifsar Pulmojet, ocenić stan pacjenta i w razie konieczności zastosować inne leczenie.

Ze względu na obecność flutykazonu propionianu, u niektórych pacjentów może wystąpić chrypka i kandydoza (pleśniawka) jamy ustnej i gardła oraz w rzadkich przypadkach przetyku. W celu zmniejszenia możliwości wystąpienia zarówno chrypki, jak i kandydozy jamy ustnej i gardła, należy płukać wodą jamę ustną i (lub) umyć zęby po inhalacji leku. Objawową kandydozę jamy ustnej i gardła należy leczyć miejscowymi lekami przeciwgrzybiczymi, kontynuując leczenie produktem leczniczym Lifsar Pulmojet.

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 181 C

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 lub przedstawicielowi podmiotu odpowiedzialnego w Polsce.

4.9 Przedawkowanie

Nie ma dostępnych danych z badań klinicznych dotyczących przedawkowania produktu leczniczego Lifsar Pulmojet, jednak dane dotyczące przedawkowania obu substancji czynnych produktu leczniczego podane są poniżej.

Objawy przedmiotowe i podmiotowe przedawkowania salmeterolu to: zawroty głowy, wzrost skurczowego ciśnienia krwi, drżenia, ból głowy i tachykardia. Jeśli leczenie produktem leczniczym Lifsar Pulmojet musi być przerwane z powodu objawów przedawkowania β_2 -agonisty zawartego w produkcie, należy rozważyć odpowiednie leczenie zastępcze z zastosowaniem steroidu. Ponadto może wystąpić hipokaliemia, w związku z czym należy monitorować stężenie potasu. W takich przypadkach 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: patrz także punkt 4.4. Ryzyko niewydolności kory nadnerczy. Należy monitorować rezerwę nadnerczową. Może być konieczne leczenie doustnymi kortykosteroidami. W ustabilizowanych przypadkach należy kontynuować podawanie wziewnych kortykosteroidów w zalecanej dawce.

Zarówno w przypadku ostrego, jak i długotrwałego przedawkowania flutykazonu propionianu, należy kontynuować leczenie produktem leczniczym Lifsar Pulmojet w dawce odpowiedniej do kontroli objawów choroby.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki adrenergiczne podawane drogą wziewną, leki adrenergiczne w połączeniach z innymi lekami stosowanymi w chorobach obturacyjnych dróg oddechowych.
Kod ATC: R03AK06

Mechanizm działania i działanie farmakodynamiczne

Lifsar Pulmojet zawiera salmeterol i flutykazonu propionianu, które różnią się sposobem działania. Odpowiednie mechanizmy działania obu leków są przedstawione poniżej.

Salmeterol

Salmeterol jest selektywnym β_2 -mimetykiem o wydłużonym działaniu (12 godzin), o długim łańcuchu bocznym, który wiąże się z miejscem zewnętrznym receptora.

Salmeterol powoduje wydłużenie czasu rozszerzenia oskrzeli, które trwa co najmniej 12 godzin, w porównaniu do zalecanych dawek zwykle stosowanych β_2 -mimetyków o krótkotrwałym działaniu.

Flutykazonu propionian

Flutykazonu propionian podawany wziewnie w zalecanych dawkach wywiera przeciwzapalne działanie glikokortykosteroidowe w płucach, którego wynikiem jest zmniejszenie objawów i zaostrzeń astmy, bez powodowania działań niepożądanych zaobserwowanych podczas podawania glikokortykosteroidów o działaniu ogólnoustrojowym.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Badaniu kliniczne u pacjentów z POChP

Badanie TORCH było 3-letnim badaniem przeprowadzonym w celu oceny wpływu leczenia salmeterol + flutykazonu propionian w dawce (50 + 500) mikrogramów podawanej dwa razy na dobę, salmeterol w dawce 50 mikrogramów podawanej dwa razy na dobę, flutykazonu propionian (FP) w dawce 500 mikrogramów podawanej dwa razy na dobę lub placebo, na wszystkie przyczyny mogące powodować zgon u pacjentów z POChP. Chorzy na POChP z wyjściowym (przed podaniem leku rozszerzającego oskrzela) FEV₁ <60% wartości należnej, zostali przydzieleni losowo do leczenia metodą podwójnej ślepej próby. Podczas badania u pacjentów dozwolone było przeprowadzenie typowego leczenia stosowanego w POChP, za wyjątkiem innych wziewnych glikokortykosteroidów, leków rozszerzających oskrzela o wydłużonym działaniu i długotrwałego stosowania glikokortykosteroidów o działaniu ogólnoustrojowym. Stan przeżycia 3 lat stwierdzono u wszystkich pacjentów, nawet jeśli pacjenci przegrali leczenie badaniem lekiem. Głównym punktem końcowym było zmniejszenie wszystkich przyczyn śmiertelności w 3 roku dla leczenia salmeterol + flutykazonu propionian w stosunku do placebo.

	Placebo N=1524	Salmeterol 50 N=1521	FP 500 N=1534	Salmeterol/FP 50/500 N=1533
Wszystkie przypadki śmiertelne w 3 roku				
Liczba zgonów (%)	231 (15,2%)	205 (13,5%)	246 (16,0%)	193 (12,6%)
Współczynnik ryzyka vs. placebo (przedział ufności - CI) Wartość P	Nie dotyczy	0,879 (0,73, 1,06) 0,180	1,060 (0,89, 1,27) 0,525	0,825 (0,68, 1,00) 0,052 ¹
Współczynnik ryzyka Salmeterol+FP 50+500 vs. składników (przedział ufności- CI) Wartość P	Nie dotyczy	0,932 (0,77, 1,13) 0,481	0,774 (0,64, 0,93) 0,007	Nie dotyczy
¹ Wartość P po korekcie 2 okresowych analiz w zakresie pierwotnego porównaniu skuteczności z analizy log-rank, podzielona według statusu palenia tytoniu.				

Istniała tendencja w kierunku zwiększenia przeżycia pacjentów leczonych salmeterolem + flutykazonu propionianem w porównaniu do placebo w ciągu 3 lat, jednak nie osiągnięto poziomu istotności statystycznej $p \leq 0,05$.

Odsetek pacjentów, którzy zmarli w ciągu 3 lat z powodu przyczyn związanych z POChP wynosił 6,0% dla placebo, 6,1% dla salmeterolu, 6,9% dla flutykazonu propionianu i 4,7% dla salmeterolu + flutykazonu propionianu.

Średnia roczna liczba umiarkowanych do ciężkich zaostrzeń choroby została znacznie zmniejszona podczas stosowania salmeterolu + flutykazonu propionianu w porównaniu z leczeniem salmeterolem, flutykazonu propionianem i placebo (średni wskaźnik w grupie salmeterol + flutykazonu propionian wynosił 0,85 w porównaniu do 0,97 w grupie salmeterolu, 0,93 w grupie flutykazonu propionianu i 1,13 w grupie placebo). Oznacza to zmniejszenie wskaźnika umiarkowanych do ciężkich zaostrzeń choroby o 25% (95% CI: od 19% do 31%, $p < 0,001$) w porównaniu do placebo, 12% w porównaniu do salmeterolu (95% CI: od 5% do 19%, $p = 0,002$) i 9% w porównaniu do flutykazonu propionianu (95% CI: od 1% do 16%, $p = 0,024$). Salmeterol i flutykazonu propionian znacznie obniżają wskaźniki zaostrzeń choroby w porównaniu do placebo odpowiednio o 15% (95% CI: od 7% do 22%, $p < 0,001$) i 18% (95% CI: 11% do 24%, $p < 0,001$).

Jakość życia oceniana za pomocą kwestionariusza szpitala św. Jerzego (SGRQ - St George's Respiratory Questionnaire) poprawiła się u każdego pacjenta stosującego aktywne leczenie w porównaniu do placebo. Średnia poprawa jakości życia w ciągu 3 lat stosowania salmeterolu + flutykazonu propionianu wynosiła -3,1 jednostek (95% CI: -4,1 do -2,1; $p < 0,001$) w porównaniu do placebo, -2,2 jednostek ($p < 0,001$) w porównaniu do salmeterolu oraz -1,2 jednostki

($p=0,017$) w porównaniu do flutykazonu propionianu. Zmniejszenie wartości o 4 jednostki uważane jest za istotne klinicznie.

Oszacowane prawdopodobieństwo wystąpienia w ciągu 3 lat zapalenia płuc, zgłaszanego jako działanie niepożądane, wynosiło w przypadku placebo 12,3%, w przypadku salmeterolu 13,3%, w przypadku flutykazonu propionianu 18,3% oraz w przypadku salmeterolu + flutykazonu propionianu 19,6%. (współczynnik ryzyka dla salmeterolu + flutykazonu propionianu wynosił 1,64; 95% CI: 1,33 do 2,01, $p<0,001$ w porównaniu do placebo). Nie stwierdzono zwiększenia liczby zgonów związanych z zapaleniem płuc. Liczba zgonów w trakcie terapii, które zostały zakwalifikowane jako następstwo zapalenia płuc, jest następująca w poszczególnych grupach: placebo – 7, salmeterol – 9, flutykazonu propionian – 13, salmeterol + flutykazonu propionian – 8. Nie stwierdzono znamiennej różnicy w prawdopodobieństwie złamania kości (5,1% w przypadku placebo, 5,1% w przypadku salmeterolu, 5,4% w przypadku flutykazonu propionianu i 6,3% w przypadku salmeterol + flutykazonu propionian; współczynnik ryzyka w przypadku salmeterol + flutykazonu propionian w porównaniu do placebo 1,22, 95% CI: 0,87 do 1,72, $p=0,248$).

Badania kliniczne kontrolowane placebo, trwające 6 i 12 miesięcy, wykazały, że regularne stosowanie salmeterolu + flutykazonu propionianu w dawce 50 + 500 mikrogramów poprawiło czynność płuc, zmniejszyło uczucie duszności i zapotrzebowanie na leki stosowane do przerywania napadów duszności.

Badania SCO40043 i SCO100250 były randomizowanymi, prowadzonymi w grupach równoległych powtórzonymi badaniami z podwójnie ślepą próbą oceniającymi efekt stosowania leczenia salmeterol + flutykazonu propionian w dawce 50 + 250 mikrogramów podawanej dwa razy na dobę (dawka, która nie jest zarejestrowana do leczenia POChP w Unii Europejskiej) w porównaniu z salmeterolem w dawce 50 mikrogramów podawanej dwa razy na dobę pod względem wpływu na określaną w skali roku liczbę umiarkowanych i (lub) ciężkich zaostrzeń POChP z wartością FEV_1 poniżej 50% wartości należnej oraz zaostrzeniami w wywiadzie. Umiarkowane i (lub) ciężkie zaostrzenia zdefiniowano jako nasilenie objawów, które wymagało leczenia doustnymi kortykosteroidami i (lub) antybiotykami bądź hospitalizacji pacjenta.

Badania te obejmowały 4-tygodniowy okres wstępny, podczas którego wszyscy pacjenci otrzymywali salmeterol + flutykazonu propionian w dawce 50 + 250 mikrogramów w celu ustandaryzowania farmakoterapii POChP oraz ustabilizowania choroby przed randomizacją do zaślepionego leczenia badanym lekiem przez 52 tygodnie. Pacjentów przydzielano losowo w stosunku 1:1 do grup otrzymujących salmeterol + flutykazonu propionian w dawce 50 + 250 mikrogramów (cała populacja ITT [ang. intent to treat] $n = 776$) lub salmeterol (cała populacja ITT $n = 778$). Przed rozpoczęciem okresu wstępnego pacjenci odstawili leki stosowane wcześniej w ramach leczenia POChP, z wyjątkiem krótko działających leków rozszerzających oskrzela. W okresie leczenia nie było dozwolone jednoczesne stosowanie długo działających wziewnych leków rozszerzających oskrzela (β_2 -mimetyków i leków antycholinergicznym), produktów złożonych zawierających ipratropium + salbutamol, doustnych β_2 -mimetyków oraz preparatów teofiliny. Stosowanie doustnych kortykosteroidów i antybiotyków było dozwolone w doraźnym leczeniu zaostrzeń POChP z konkretnymi wytycznymi dotyczącymi stosowania tych leków. W trakcie tych badań pacjenci mogli stosować salbutamol w razie potrzeby.

Wyniki obu badań wykazały, że leczenie z zastosowaniem salmeterolu + flutykazonu propionianu w dawce 50 + 250 mikrogramów było związane z istotnie mniejszą roczną częstością występowania umiarkowanych i (lub) ciężkich zaostrzeń POChP w porównaniu z salmeterolem (SCO40043: odpowiednio 1,06 i 1,53 na pacjenta na rok, stosunek częstości występowania 0,70, 95% CI: 0,58 do 0,83; $p < 0,001$; SCO100250: odpowiednio 1,10 i 1,59 na pacjenta na rok, stosunek częstości występowania 0,70, 95% CI: 0,58 do 0,83; $p < 0,001$). Wyniki dotyczące drugorzędowych punktów końcowych skuteczności (czas do wystąpienia pierwszego umiarkowanego i (lub) ciężkiego zaostrzenia, roczna częstość występowania zaostrzeń wymagających doustnego podawania kortykosteroidów oraz wartość FEV_1 przed podaniem dawki porannej) wskazywały na istotne korzyści

w grupie salmeterol + flutykazonu propionian w dawce 50 + 250 mikrogramów podawanej dwa razy na dobę w porównaniu z salmeterolem. Profile działań niepożądanych były podobne, z wyjątkiem częstszego występowania zapalenia płuc oraz znanych miejscowych działań niepożądanych (kandydoza i bezgłos) w grupie salmeterol + flutykazonu propionian w dawce 50 + 250 mikrogramów podawanej dwa razy na dobę w porównaniu z salmeterolem. Zdarzenia związane z zapaleniem płuc zaobserwowano u 55 (7%) pacjentów w grupie salmeterol + flutykazonu propionian w dawce 50 + 250 mikrogramów podawanej dwa razy na dobę oraz u 25 (3%) pacjentów w grupie salmeterolu. Wzrost częstości występowania zapalenia płuc zaobserwowany podczas leczenia salmeterol + flutykazonu propionian w dawce 50 + 250 mikrogramów podawanej dwa razy na dobę ma podobną skalę jak wzrost zaobserwowany po leczeniu salmeterol + flutykazonu propionian w dawce 50 + 500 mikrogramów podawanej dwa razy na dobę w badaniu TORCH.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Do celów farmakokinetycznych każdy ze składników produktu leczniczego będzie rozpatrywany osobno.

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 pg/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 lub POChP obserwowano mniejszą ekspozycję ogólnoustrojową na stosowany wziewnie flutykazonu propionian.

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

Rozkład flutykazonu propionianu w organizmie charakteryzuje duży klirens osoczowy (1150 ml / min), duża 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 bardzo szybko usuwany z krążenia ogólnoustrojowego. Główną drogą jest metabolizm do nieaktywnej pochodnej kwasu karboksylowego przez izoenzym 3A4 cytochromu P450. Inne niezidentyfikowane metabolity znaleziono również w kale.

Klirens nerkowy flutykazonu propionianu jest nieznaczny. 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.

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 nadmiernym działaniu farmakologicznym salmeterolu ksynafonianu 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 ksynafofanu wykazywały toksyczny wpływ na zarodek i płód tylko po ekspozycji na duże dawki. W następstwie jednoczesnego podawania salmeterolu ksynafofanu i flutykazonu propionianu, u szczurów stwierdzono przemieszczenie tętnicy pępkowej i niecałkowite kostnienie kości potylicznej po zastosowaniu takich dawek glikokortykosteroidów, które powodują nieprawidłowości.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Laktoza jednowodna

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

2 lata.

Po pierwszym otwarciu: 30 dni.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Należy nakładać osłonkę zabezpieczającą w celu ochrony przed wilgocią.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Każde pudełko tekturowe zawiera jeden inhalator Pulmojet z 60 dawkami inhalacyjnymi. Obudowa inhalatora ma kolor szaro-biały. Korpus inhalatora oraz ustnik są szare, osłonka ma kolor biały. Dolna podstawa ma kolor fioletowy lub szary. Inhalator składa się z sześciu różnych tworzyw sztucznych: polipropylen/polietylen/akrylonitryl-butadien-styren/elastomer termoplastyczny/polibutylentereftalan i silikon.

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

Zentiva k.s., U kabelovny 130, Dolní Měcholupy, 102 37 Prague 10, Republika Czeska

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu:

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