

Combiwave

xinafoato de salmeterol + propionato de fluticasona

I - IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

APRESENTAÇÕES

Este medicamento é uma suspensão aerossol para inalação que consiste em uma suspensão de salmeterol e propionato de fluticasona no propelente norflurano (HFA 134A).

Combiwave (xinafoato de salmeterol + propionato de fluticasona) possui as seguintes apresentações:

25 mcg/50 mcg com 120 doses

25 mcg/125 mcg com 120 doses

25 mcg/250 mcg com 120 doses

USO INALATÓRIO POR VIA ORAL

USO ADULTO E PEDIÁTRICO ACIMA DE 4 ANOS

COMPOSIÇÃO

Cada dose contém:

Combiwave (xinafoato de salmeterol + propionato de fluticasona) 25 mcg/50mcg:

salmeterol 25 mcg (equivalente a 36,3 mcg de xinafoato de salmeterol)

propionato de fluticasona 50 mcg

excipientes: macrogol, norflurano (propelente HFA 134A) q.s.p

Combiwave (xinafoato de salmeterol + propionato de fluticasona) 25 mcg/125 mcg

salmeterol 25mcg (equivalente a 36,3 mcg de xinafoato de salmeterol)

propionato de fluticasona.....125 mcg

excipientes: macrogol, norflurano (propelente HFA 134A) q.s.p.

Combiwave (xinafoato de salmeterol + propionato de fluticasona) 25 mcg/250 mcg

salmeterol 25mcg (equivalente a 36,3 mcg de xinafoato de salmeterol)

propionato de fluticasona 250 mcg

excipientes: macrogol, norflurano (propelente HFA 134A) q.s.p.

II - INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

Asma

Combiwave é indicado para tratamento regular da asma (doença obstrutiva reversível das vias respiratórias).

Isto pode incluir:

- Pacientes em tratamento de manutenção com β 2-agonistas de longa duração e corticoides por via inalatória.
- Pacientes que permanecem sintomáticos sob monoterapia com corticoides por via inalatória.
- Pacientes em tratamento regular com broncodilatadores que requerem o uso de corticoides por via inalatória.

Doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC)

Combiwave é indicado para o tratamento de manutenção da DPOC, inclusive bronquite crônica e enfisema. Seu uso demonstrou redução da mortalidade resultante de todas as causas.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Asma

Estudo clínico multicêntrico sobre salmeterol na asma (SMART)

Um estudo clínico multicêntrico sobre salmeterol na asma (SMART) com duração de 28 semanas realizado nos Estados Unidos avaliou a segurança do salmeterol em comparação com placebo, ambos adicionados à terapia usual em adultos e adolescentes. Embora não tenham sido observadas diferenças significativas no objetivo primário do número combinado de mortes relacionadas à problemas respiratórios e experiências com risco de morte relacionadas à problemas respiratórios, o estudo apresentou aumento significativo no número de mortes relacionadas à asma entre os pacientes que receberam salmeterol (13 mortes dentre 13.176 pacientes tratados com salmeterol *versus* 3 mortes dentre 13.179 pacientes tratados com placebo). O estudo não foi desenhado para avaliar o impacto do uso concomitante com corticoides inalatórios.

Segurança e eficácia de Combiwave *versus* propionato de fluticasona em monoterapia na asma

Dois estudos multicêntricos com duração de 26 semanas foram conduzidos a fim de comparar a segurança e eficácia do uso de Combiwave *versus* propionato de fluticasona em monoterapia. Um dos estudos foi realizado em adultos e adolescentes (AUSTRI) e o outro em crianças com idade entre 4 e 11 anos de idade (VESTRI). Em ambos, os pacientes apresentavam asma persistente moderada à grave com histórico de hospitalização ou exacerbação no ano anterior. O objetivo primário de ambos os estudos era avaliar a não inferioridade da combinação de um β 2-agonista de longa duração e um corticoide inalatório (Combiwave) em relação ao tratamento com monoterapia (propionato de fluticasona), para o risco de eventos graves relacionados à asma (hospitalização em decorrência da asma, intubação orotraqueal e morte). Um objetivo secundário de eficácia era avaliar se Combiwave seria superior ao corticoide inalatório em monoterapia, em relação à

exacerbação grave da asma (definida por deterioração da asma exigindo o uso de corticoides sistêmicos por pelo menos três dias, internação do paciente ou visita à emergência em decorrência da asma que requer tratamento com corticoide sistêmico). Um total de 11.679 e 6.208 indivíduos foram randomizados e receberam tratamento nos estudos AUSTRI e VESTRI, respectivamente. Para o objetivo primário de segurança, a não-inferioridade foi atingida em ambos estudos (ver tabela abaixo).

Evento grave relacionado à asma em estudos (AUSTRI e VESTRI) de 26 semanas

	AUSTRI		VESTRI	
	xinafoato de salmeterol + propionato de fluticasona (n = 5.834)	propionato de fluticasona (n = 5.845)		propionato de fluticasona (n = 3.101)
Desfecho composto (Hospitalização causada por asma, intubação orotraqueal ou morte)	34 (0,6%)	33 (0,6%)	27 (0,9%)	21 (0,7%)
xinafoato de salmeterol + propionato de fluticasona / propionato de fluticasona Razão de risco (IC 95%)	1,029 (0,638-1,662) ^a		1,285 (0,726-2,272) ^b	
Morte	0	0	0	0
Hospitalização causada por asma	34	33	27	21
Intubação orotraqueal	0	2	0	0

a Se o limite superior do IC 95% do risco relativo for menor que 2,0, conclui-se não inferioridade.

b Se o limite superior do IC 95% do risco relativo for menor que 2,675, conclui-se não inferioridade.

Para o desfecho secundário, foi observada redução no tempo para a primeira exacerbação da asma em ambos os estudos, comparando Combiwave ao propionato de fluticasona, porém somente o estudo AUSTRI apresentou significância estatística:

	AUSTRI		VESTRI	
	xinafoato de salmeterol + propionato de fluticasona (n = 5.834)	propionato de fluticasona (n = 5.845)	xinafoato de salmeterol + propionato de fluticasona (n = 3.107)	propionato de fluticasona (n = 3.101)
Número de indivíduos com exacerbação da asma	480 (8%)	597 (10%)	265 (9%)	309 (10%)
xinafoato de salmeterol + propionato de fluticasona ao propionato de fluticasona Razão de risco (IC 95%)	0,787 (0,698; 0,888)		0,859 (0,729; 1,012)	

Estudo clínico de 12 meses

Um estudo de grande porte de doze meses de duração (GOAL, Gaining Optimal Asthma Control) feito com 3.416 pacientes com asma comparou a eficácia e a segurança de Combiwave ao propionato com os efeitos de um corticoide inalatório, em monoterapia, na obtenção de níveis predefinidos de controle da asma*. Aumentou-se a dose usada a cada doze semanas até que o controle total** (definido no estudo como remissão dos sintomas da asma durante pelo menos sete das últimas oito semanas de tratamento) fosse alcançado ou até que a dose mais alta da medicação fosse atingida. O estudo mostrou que:

- 71% dos pacientes tratados com Combiwave ao propionato atingiram o status de asma bem controlada*, de acordo com os critérios definidos pela GINA (Global Initiative for Asthma), em comparação a 59% dos indivíduos tratados com corticoide inalatório em monoterapia;
- 41% dos pacientes tratados com Combiwave ao propionato atingiram o controle total**, definido no estudo como a remissão dos sintomas da asma, em comparação a 28% dos indivíduos tratados com corticoide inalatório a monoterapia.

Esses efeitos foram alcançados em período de tempo menor com Combiwave ao propionato em comparação ao corticoide inalatório em monoterapia, assim como com uma dose mais baixa do corticoide inalatório presente em Combiwave ao propionato com relação à monoterapia.

O estudo GOAL também mostrou que:

- a taxa de exacerbações foi 29% mais baixa com Combiwave ao propionato em comparação a monoterapia com corticoide inalatório;
- a obtenção do status de asma bem controlada ou totalmente controlada melhorou a qualidade de vida (QoL). No grupo estudado, 61% dos pacientes relataram deterioração mínima ou nenhuma deterioração da QoL relacionada à asma após o tratamento com Combiwave ao propionato, conforme resultado obtido por um questionário específico sobre qualidade de vida, em comparação aos 8% registrados na avaliação inicial.

* Asma bem controlada: até 2 dias com sintomas de pontuação maior do que 1 (escala de sintoma 1 definido como "sintomas de um curto período de tempo durante o dia") e uso de β_2 -agonista de curta duração por até dois dias ou por até quatro vezes por semana, pico de fluxo expiratório matinal maior ou igual 80% do previsto, ausência de interrupção do sono à noite e ausência de exacerbações e de efeitos colaterais que motivem modificação do tratamento.

** Controle total da asma: ausência de sintomas e de uso de β_2 -agonista de curta duração, pico de fluxo expiratório matinal maior ou igual a 80% do previsto, ausência de interrupção do sono à noite e ausência de exacerbações e de efeitos colaterais que motivem modificação do tratamento.

Dois outros estudos mostraram melhora da função pulmonar, aumento do percentual de dias livre de sintomas e redução do uso de medicação de resgate, com uma dose de corticoide combinado (Combiwave) 60% menor em comparação a monoterapia com corticoide inalatório, enquanto se manteve o controle da inflamação subjacente das vias aéreas, medida por biópsia brônquica e lavagem broncoalveolar. Estudos adicionais mostraram que o tratamento com Combiwave ao propionato melhora significativamente os sintomas da asma e a função pulmonar e reduz o uso de medicação de resgate em comparação à utilização dos componentes individuais em monoterapia e ao uso de placebo. Os resultados do estudo GOAL mostram que as melhoras observadas com Combiwave ao propionato nesse objetivo primário de avaliação se mantêm durante pelo menos doze meses.

Doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC)

Pacientes com DPOC sintomáticos que obtiveram mais de 10% de melhora do VEF1 após o uso de β_2 -agonista de curta duração: estudos clínicos controlados com placebo, conduzidos durante seis meses, demonstraram que o uso regular de Combiwave 50 mcg/250 mcg e de Combiwave 50 mcg/500 mcg melhora rápida e significativamente a função pulmonar e reduz, também significativamente, a dificuldade de respirar e o uso de medicação de resgate. Houve, inclusive, melhora significativa das condições de saúde.

Pacientes com DPOC sintomáticos que demonstraram menos de 10% de melhora do VEF1 após o uso de β_2 -agonista de curta duração: estudos clínicos controlados com placebo, conduzidos pelo período de seis e doze meses, demonstraram que o uso regular de Combiwave 50 mcg/500 mcg melhora rápida e significativamente a função pulmonar e reduz, também significativamente, a dificuldade de respirar e o uso de medicação de resgate. Após doze meses, o risco de exacerbação da DPOC e a necessidade de tratamentos adicionais com corticoides orais igualmente se reduziram de forma significativa. Houve ainda melhora significativa das condições de saúde.

Combiwave 50 mcg/500 mcg foi eficaz não apenas na melhora da função pulmonar e das condições de saúde como também na redução do risco de exacerbações da DPOC entre fumantes e ex-fumantes.

Estudo TORCH (Towards a Revolution in COPD Health – Rumo a uma revolução para a saúde em DPOC):

O estudo TORCH teve duração de 3 anos e foi planejado para avaliar o efeito do tratamento com Combiwave 50 mcg/500 mcg duas vezes ao dia, comparado com salmeterol 50 mcg duas vezes ao dia, com propionato de fluticasona 500 mcg duas vezes ao dia ou com placebo, sobre a mortalidade por qualquer causa em pacientes com DPOC. Os pacientes com DPOC moderada a grave, com VEF1 basal (pré broncodilatador) < 60% do normal previsto, foram randomizados para medicação em esquema duplo-cego. Durante o estudo, os pacientes foram autorizados a receber o tratamento usual para DPOC, com exceção de outros corticoides inalados, broncodilatadores de ação prolongada e corticoides sistêmicos de longo prazo. As condições de sobrevivência após 3 anos foram determinadas para todos os pacientes, independentemente da suspensão da medicação do estudo. O ponto final de avaliação primário foi a redução na mortalidade por qualquer causa após 3 anos para Combiwave em comparação com placebo.

	Placebo N = 1.524	salmeterol 50 Mcg N = 1.521	propionato de fluticasona 500 mcg N = 1.534	xinafoato de salmeterol + propionato de fluticasona 50mcg/500mcg N = 1.533
Mortalidade por qualquer causa após 3 anos				
Número de mortes (%)	231 (15,2%)	205 (13,5%)	246 (16,0%)	193 (12,6%)
Razão de risco vs. Placebo (ICs) valor <i>p</i>	N/A	0,879 (0,73; 1,06) 0,180	1,060 (0,89; 1,27) 0,525	0,825 (0,68; 1,00) 0,0521
Razão de risco xinafoato de salmeterol + propionato de fluticasona 50mcg/500mcg vs. componentes (ICs) valor <i>p</i>	N/A	0,932 (0,77; 1,13) 0,481	0,774 (0,64; 0,93) 0,007	N/A

1. Valor *p* ajustado para duas análises intermediárias da comparação de eficácia primária a partir de uma análise log-rank estratificada por status de tabagismo.

Combiwave reduziu o risco de morte a qualquer tempo durante os 3 anos em 17,5%, em comparação com placebo [razão de risco 0,825 (IC 95%: 0,68; 1,00; $p=0,052$); todos ajustados para análises intermediárias]. Houve uma redução de 12% no risco de morte a qualquer tempo durante os 3 anos, por qualquer causa, para salmeterol, em comparação com placebo ($p=0,180$), e um aumento de 6% para propionato de fluticasona, em comparação com placebo ($p=0,525$).

Uma análise de suporte, usando-se o modelo de Riscos proporcionais de Cox, resultou em uma razão de risco de 0,811 (IC 95%: 0,670;

0,982; $p=0,031$) para Combiwave vs. placebo, o que representou uma redução de 19% no risco de morte a qualquer tempo durante 3 anos. O modelo foi ajustado para fatores importantes (status de tabagismo, idade, sexo, região, VEF1 basal e índice de massa corpórea). Não houve evidências de que os efeitos do tratamento tenham variado para esses fatores.

A porcentagem de pacientes que morreram durante 3 anos por causas relacionadas à DPOC foi de 6,0% para placebo, 6,1% para salmeterol, 6,9% para propionato de fluticasona e 4,7% para xinafoato de Combiwave.

Combiwave reduziu a taxa de exacerbações moderadas à graves em 25% (IC 95%: 19% a 31%; $p<0,001$), quando comparado a placebo. Combiwave reduziu a taxa de exacerbações em 12%, em comparação com salmeterol (IC 95%: 5% a 19%; $p=0,002$), e em 9%, quando comparado a propionato de fluticasona (IC 95%: 1% a 16%; $p=0,024$). Combiwave reduziu significativamente as taxas de exacerbação, em comparação com placebo, em 15% (IC 95%: 7% a 22%; $p<0,001$) e 18% (IC 95%: 11% a 24%; $p<0,001$), respectivamente.

A Qualidade de Vida Relacionada à Saúde, medida pelo Questionário Respiratório St. George (SGRQ) melhorou com todos os tratamentos ativos, em comparação com placebo. A melhora média durante três anos para Combiwave, em comparação com placebo, foi de -3,1 unidades (IC 95%: -4,1 a -2,1; $p<0,001$), em comparação com salmeterol foi de -2,2 unidades ($p<0,001$) e em comparação com propionato de fluticasona foi de -1,2 unidades ($p=0,017$).

Durante o período de tratamento de 3 anos, os valores de VEF1 foram maiores em indivíduos tratados com Combiwave do que naqueles que receberam placebo (diferença média durante 3 anos: 92 mL; IC 95%: 75 a 108 mL; $p<0,001$). Combiwave também foi mais eficaz do que salmeterol ou propionato de fluticasona em melhorar o VEF1 (diferença média de 50 mL; $p<0,001$ para salmeterol, e 44 mL; $p<0,001$ para propionato de fluticasona).

A estimativa de probabilidade em 3 anos para a ocorrência de pneumonia relatada como evento adverso foi de 12,3% para placebo, 13,3% para salmeterol, 18,3% para propionato de fluticasona e 19,6% para Combiwave (razão de risco para Combiwave em comparação com placebo:

1,64; IC 95%: 1,33 a 2,01; $p<0,001$). Não houve aumento no número de mortes relacionadas à pneumonia. As mortes durante o tratamento consideradas como ocasionadas principalmente por pneumonia foram 7 para placebo, 9 para salmeterol, 13 para propionato de fluticasona e 8 para Combiwave. Não houve diferença significativa na probabilidade de fraturas ósseas (5,1% para placebo, 5,1% para salmeterol, 5,4% para propionato de fluticasona e 6,3% para Combiwave; razão de risco para Combiwave vs. placebo: 1,22; IC 95%: 0,87 a 1,72; $p=0,248$).

A incidência de eventos adversos de distúrbios oculares, ósseos e do eixo HPA foi baixa e não foram observadas diferenças entre os tratamentos. Não houve indícios de aumento na incidência de eventos adversos cardíacos nos grupos de tratamento que receberam salmeterol.

Medicamentos contendo propionato de fluticasona na asma durante a gravidez

Um estudo epidemiológico retrospectivo observacional de coorte utilizando registros eletrônicos de saúde do Reino Unido foi utilizado para avaliar o risco de malformações congênitas maiores (MFCs) após a exposição ao propionato de fluticasona por via inalatória no primeiro trimestre e Combiwave em relação ao corticoide inalatório sem propionato de fluticasona. Nenhum comparador placebo foi incluído neste estudo.

Dentro do grupo de asma de 5362 grávidas expostas a corticoides inalatórios no primeiro trimestre, foram encontrados 131 MFCs; 1612 (30%) foram expostas ao propionato de fluticasona ou Combiwave, das quais foram encontrados 42 MFCs diagnosticados. A *odds ratio* ajustada para MFCs diagnosticadas por 1 um ano foi 1,1 (95% IC: 0,5 – 2,3) para mulheres com asma moderada expostas ao propionato de fluticasona *versus* mulheres expostas a corticoides inalatórios sem propionato de fluticasona e 1,2 (95% IC: 0,7 – 2,0) para mulheres com asma importante a grave. Não foi encontrada diferença no risco de MFCs após a exposição no primeiro trimestre ao propionato de fluticasona isolado *versus* xinafoato de salmeterol/ propionato de fluticasona. Riscos absolutos de MFCs ao longo de todos os estratos de gravidade variaram de 2,0 a 2,9 a cada 100 grávidas expostas ao propionato de fluticasona o que é comparável aos resultados de um estudo com 15.840 grávidas não expostas às terapias de asma na *General Practice Research Database*. (2,8 eventos de MFCs a cada 100 grávidas).

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Propriedades farmacodinâmicas

Mecanismo de ação

Este medicamento é uma associação de salmeterol e propionato de fluticasona, que têm diferentes mecanismos de ação. O salmeterol protege contra os sintomas e o propionato de fluticasona melhora a função pulmonar e previne exacerbações. Combiwave oferece comodidade posológica a pacientes em tratamento com β_2 -agonistas de longa duração e corticoides por via inalatória. O mecanismo de ação de cada droga está descrito abaixo.

O salmeterol é um agonista seletivo dos receptores β_2 -adrenérgicos de longa duração (12 horas); apresenta longa cadeia lateral que se liga ao sítio externo do receptor. Essa propriedade farmacológica do salmeterol proporciona proteção mais efetiva contra a broncoconstrição induzida pela histamina em relação à proteção obtida com o uso dos agonistas β_2 -adrenérgicos de curta duração convencionais e produz broncodilatação de longa duração (de pelo menos 12 horas).

Em testes *in vitro*, observou-se que o salmeterol é um inibidor potente, de ação duradoura, da liberação de mediadores derivados do mastócito do pulmão humano, como histamina, leucotrienos e prostaglandinas D2.

No ser humano, o salmeterol inibe a resposta da fase imediata e tardia ao alérgeno inalado, e esta última persiste por até 30 horas após uma dose única, quando o efeito broncodilatador não é mais evidente. Uma dose única de salmeterol diminui a hiper-reatividade brônquica. Esses dados indicam que o salmeterol exerce atividade adicional não broncodilatadora cujo significado clínico não está claro.

Tal mecanismo difere da atividade anti-inflamatória dos corticoides.

Propionato de fluticasona

Quando é inalado nas doses recomendadas, o propionato de fluticasona apresenta potente ação anti-inflamatória pulmonar, que resulta na redução dos sintomas e da exacerbação da asma sem a ocorrência dos efeitos adversos observados quando os corticoides são administrados por via sistêmica.

Durante o tratamento crônico com propionato de fluticasona inalatório, a produção diária de hormônios adrenocorticais geralmente se mantém dentro da faixa normal, inclusive quando se administram doses mais altas recomendadas para crianças e adultos. Após a transferência de outros corticoides inalatórios, a produção diária melhora gradualmente mesmo com o uso intermitente de corticoides orais; isso demonstra o retorno da função adrenal ao normal com o uso de propionato de fluticasona inalatório. A reserva adrenal também se mantém dentro da normalidade durante o tratamento crônico, como se verificou pelo aumento normal em um teste de estimulação.

Entretanto, qualquer comprometimento residual da reserva adrenal oriundo de tratamento prévio pode persistir por tempo considerável e deve ser levado em consideração (ver Advertências e Precauções).

Propriedades farmacocinéticas

Não existem evidências de que a administração conjunta de salmeterol e propionato de fluticasona, por via inalatória, altera a farmacocinética de cada droga. Portanto, para fins farmacocinéticos, cada droga será considerada separadamente. Em um estudo sobre interação medicamentosa controlado com placebo, cruzado, realizado com 15 indivíduos saudáveis, a coadministração, durante sete dias, de salmeterol (50 mcg duas vezes ao dia por via inalatória) e de cetoconazol (400 mg uma vez ao dia por via oral), inibidor da CYP3A4 resultou em aumento significativo da concentração plasmática do salmeterol (1,4 vez a $C_{máx}$ e 15 vezes a ASC). Não houve aumento de acumulação do salmeterol durante a administração repetida. Retirou-se, no caso de três indivíduos da pesquisa, a coadministração de salmeterol e de cetoconazol devido ao prolongamento do intervalo QTc ou palpitações com taquicardia sinusual. Nos doze indivíduos da pesquisa restantes, a coadministração de salmeterol e de cetoconazol não resultou em efeito clinicamente significativo sobre o ritmo cardíaco, os níveis séricos de potássio nem a duração do QTc (ver Advertências e Precauções e Interações Medicamentosas).

Salmeterol

O salmeterol atua localmente nos pulmões, razão pela qual os níveis plasmáticos não contribuem para o efeito terapêutico. Além disso, há apenas dados limitados sobre a farmacocinética do salmeterol devido à dificuldade técnica de dosar a concentração plasmática – muito baixa em doses terapêuticas (aproximadamente 200 pg/mL ou menos) – encontrada após a inalação. Com a inalação de doses regulares de xinafoato de salmeterol, o ácido hidroxinaftoico poderá ser detectado na circulação sistêmica, atingindo, em estado de equilíbrio, concentrações de aproximadamente 100 ng/mL. Essas concentrações são até 1.000 vezes menores que os níveis observados (em estado de equilíbrio) durante estudos sobre toxicidade. Na terapia regular de longa duração (mais de doze meses), não se observou nenhum efeito maléfico em pacientes com obstrução das vias aéreas.

Um estudo *in vitro* demonstrou que o salmeterol é intensamente metabolizado ao α -hidroxissalmeterol (oxidação alifática) pela CYP3A4.

Um estudo sobre salmeterol e eritromicina feito com voluntários saudáveis não demonstrou alterações clínicas significativas nos efeitos farmacodinâmicos do salmeterol com a administração de doses de eritromicina de 500 mg (três vezes ao dia).

No entanto, em um estudo sobre interação salmeterol/cetoconazol, observou-se como resultado um aumento significativo da concentração plasmática do salmeterol (ver Advertências e Precauções e Interações Medicamentosas).

Propionato de fluticasona

A biodisponibilidade absoluta do propionato de fluticasona após a administração com cada um dos inaladores existentes foi estimada com base nos estudos sobre dados farmacocinéticos inalatórios e intravenosos e na comparação entre esses dados. Nos indivíduos adultos e saudáveis, estimou-se a biodisponibilidade absoluta do propionato de fluticasona na versão Diskus em 7,8% e na versão Spray em 10,9%. A biodisponibilidade absoluta da combinação de salmeterol com propionato de fluticasona na versão Spray foi de 5,3% e na versão Diskus de 5,5%. Entre os pacientes com asma ou DPOC, observou-se um pequeno grau de exposição sistêmica ao propionato de fluticasona.

A absorção sistêmica do propionato de fluticasona ocorre, sobretudo, através dos pulmões, sendo inicialmente rápida e depois prolongada.

O restante da dose inalada pode ser ingerido, mas sua contribuição para a exposição sistêmica é mínima devido à baixa solubilidade em água e ao metabolismo de primeira passagem, o que resulta em disponibilidade oral menor que 1%. Há aumento linear da exposição sistêmica quando se eleva a dose administrada por via inalatória. A distribuição do propionato de fluticasona se caracteriza por alto *clearance* plasmático (1.150 mL/min), alto volume de distribuição em estado de equilíbrio (aproximadamente 300 L) e pela meia-vida terminal, de cerca de 8 horas. A ligação às proteínas plasmáticas é de 91%.

O propionato de fluticasona é removido com rapidez da circulação sistêmica, principalmente como metabólito ácido carboxílico inativo, pela enzima 3A4 do citocromo P450 (CYP3A4).

O *clearance* renal do propionato de fluticasona é desprezível (<0,2%) e o de seu metabólito inativo é de menos de 5%. Deve-se ter cuidado ao coadministrar inibidores da CYP3A4, uma vez que existe a possibilidade de aumento do potencial de exposição sistêmica ao propionato de fluticasona.

4. CONTRAINDICAÇÕES

O uso de Combiwave é contraindicado para pacientes com hipersensibilidade conhecida a qualquer componente da fórmula.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Combiwave não deve ser usado para obter alívio dos sintomas agudos. Nessa circunstância, é necessário utilizar um broncodilatador de curta e rápida duração. Deve-se alertar os pacientes para que mantenham a medicação de alívio sempre à mão.

O aumento do uso de broncodilatadores de curta duração indica a deterioração do controle da asma, e o médico deve reavaliar o paciente.

A deterioração súbita e progressiva do controle da asma é potencialmente perigosa. Deve-se considerar o aumento da dose do corticoide.

Assim, quando a dose usual de Combiwave se torna ineficaz no controle da asma, o paciente deve ser reavaliado pelo médico.

O tratamento de pacientes asmáticos com Combiwave não deve ser suspenso abruptamente, devido ao risco de exacerbação. A terapia deve ser reduzida sob supervisão médica. No caso de pacientes com DPOC, a interrupção do tratamento pode levar à descompensação sintomática e necessita de supervisão médica.

Houve aumento de relatos de pneumonia nos estudos sobre pacientes com DPOC tratados com Combiwave (ver Reações Adversas). Os médicos devem estar atentos à possibilidade de desenvolvimento de pneumonia em pacientes com DPOC, visto que as características da pneumonia e da exacerbação frequentemente se sobrepõem.

Como ocorre com qualquer medicação que contém corticoides, Combiwave deve ser administrado com cautela aos portadores de tuberculose pulmonar ou quiescente, assim como de tireotoxicose.

Certos efeitos cardiovasculares, como aumento da pressão sanguínea sistólica e da frequência cardíaca, podem ocasionalmente ser observados com o uso de todas as drogas simpatomiméticas, sobretudo em doses mais altas que as recomendadas. Por esse motivo, deve-se utilizar Combiwave com cautela em pacientes com doenças cardiovasculares preexistentes.

Pode ocorrer diminuição passageira dos níveis séricos de potássio devido ao uso de drogas simpatomiméticas em doses mais altas que as recomendadas. Portanto, Combiwave deve ser utilizado com cautela em pacientes predispostos a apresentar baixos níveis séricos de potássio.

Efeitos sistêmicos podem ocorrer com o uso de quaisquer corticoides inalatórios, especialmente quando há prescrição de altas doses para longos períodos. É menos provável que tais efeitos ocorram com esses corticoides do que com os orais (ver Superdose). Alguns efeitos sistêmicos prováveis são síndrome de Cushing e manifestações desta, supressão adrenal, retardo do crescimento de crianças e adolescentes, diminuição da densidade óssea, catarata, glaucoma e coriorretinopatia central serosa. Portanto, é importante manter, no tratamento de pacientes com asma, a dose efetiva mais baixa de corticoides inalatórios.

É necessário ter sempre em mente a possibilidade de deficiência da resposta adrenal em situações clínicas eletivas ou de emergência que provavelmente produzam estresse. Nessas situações, deve-se considerar o tratamento apropriado com corticoides (ver Superdose).

Recomenda-se a avaliação regular da altura da criança que recebe tratamento prolongado com corticoides inalatórios.

Devido à possibilidade de redução da resposta adrenal, a transferência de tratamento com esteroides orais para tratamento com propionato de fluticasona inalatório exige cuidados especiais, e é preciso monitorar regularmente a função adrenocortical dos pacientes.

Após a introdução do propionato de fluticasona inalatório, a suspensão da terapia sistêmica deve ser gradual, e os pacientes devem ser estimulados a portar um cartão de alerta que indique a possibilidade de precisarem de terapia complementar com corticoides em caso de crise.

Houve relatos muito raros de aumento dos níveis sanguíneos de glicose (ver Reações Adversas), e isso deve ser considerado na prescrição para pacientes com histórico de diabetes *mellitus*.

Também se observaram interações clínicas significativas em pacientes sob tratamento com propionato de fluticasona e ritonavir. Essas interações resultaram em efeitos sistêmicos do corticoide, tais como síndrome de Cushing e supressão adrenal. Portanto, deve-se evitar o uso concomitante de propionato de fluticasona e ritonavir, a menos que o benefício ultrapasse o risco desses efeitos sistêmicos (ver Interações Medicamentosas).

Observou-se em um estudo sobre interação medicamentosa que o uso concomitante de cetoconazol sistêmico aumenta a exposição ao salmeterol. Isso pode levar ao prolongamento do intervalo QTc. É necessário ter cautela quando fortes inibidores da CYP3A4 (como o cetoconazol) são coadministrados com salmeterol (ver Interações Medicamentosas e o item Propriedades Farmacocinéticas em Características Farmacológicas).

Assim como ocorre com outras terapias inalatórias, pode ocorrer broncoespasmo paradoxal com um aumento imediato de sibilos após a administração. Isto pode ser tratado imediatamente com um broncodilatador inalatório de ação rápida e de curta duração. Combiwave deve ser descontinuado imediatamente, o paciente deve ser avaliado e, se necessário, deve ser instituída terapia alternativa (ver Reações Adversas).

Os efeitos colaterais farmacológicos do tratamento com agonistas β -2, tais como tremor, palpitações subjetivas e cefaleia, foram relatados, mas tendem a ser transitórios e a diminuir com a terapia regular (ver Reações Adversas).

Mutagenicidade

Combiwave foi extensivamente avaliados em testes de toxicidade feitos com animais. A toxicidade foi significativa apenas com doses superiores às recomendadas para uso humano, conforme se espera de potentes agonistas β 2- adrenérgicos e de corticoides.

Em estudos de longo prazo, o xinafoato de salmeterol induziu tumores benignos no músculo liso do mesovário de ratas e no útero de fêmeas de camundongo.

Os roedores são sensíveis à formação desses tumores induzidos farmacologicamente. O salmeterol não é considerado um importante fator de risco oncogênico para o homem.

A co-administração de Combiwave resultou em algumas interações cardiovasculares em doses elevadas. Em ratos, a miocardite atrial leve e arterite coronária focal foram efeitos transitórios que resolveram com a administração regular. Em cães, o aumento da frequência cardíaca foi maior após a co-administração do que após o uso do salmeterol sozinho. Efeitos adversos cardíacos graves não foram clinicamente relevantes nos estudos em humanos.

A co-administração não modificou outras toxicidades relacionadas à classe em animais.

Em uma vasta gama de espécies animais expostos diariamente durante um período de dois anos, o propelente HFA134A, demonstrou não ter nenhum efeito tóxico em concentrações muito elevadas, muito superiores as que podem ser experimentadas pelos pacientes.

Efeitos sobre a capacidade de dirigir veículos e de operar máquinas

Até agora não há estudos específicos sobre o efeito de Combiwave na capacidade de dirigir veículos e de operar máquinas, e a farmacologia de ambas as drogas não indica nenhum efeito.

Gravidez e lactação

Não há dados sobre a fertilidade em humanos. Estudos em animais não indicaram efeitos do Combiwave sobre a fertilidade em homens ou mulheres.

Há dados limitados em mulheres grávidas. A administração durante a gravidez só deve ser considerada se o benefício para a mãe justificar o possível risco para o feto.

Os resultados de um estudo epidemiológico retrospectivo não identificaram um risco maior de malformações congênitas maiores (MFCs) após a exposição ao propionato de fluticasona quando comparado a outros corticoides inalatórios, durante o primeiro trimestre de gravidez. (ver Resultados de Eficácia)

Estudos sobre reprodução animal têm demonstrado somente efeitos característicos da exposição sistêmica a glicocorticoides e agonistas β 2-adrenérgicos tanto com as drogas administradas individualmente quanto com as utilizadas em associação.

A vasta experiência clínica com medicamentos dessas classes não revelou evidência de que os efeitos são relevantes nas doses terapêuticas.

Concentrações plasmáticas de Combiwave após inalação de doses terapêuticas são muito baixas e, portanto, a concentração no leite materno provavelmente será correspondentemente baixa. Isto é suportado por estudos em animais lactentes, nos quais baixas concentrações foram encontradas no leite. Não há dados disponíveis para aleitamento em humanos.

A administração durante a lactação só deve ser considerada se o benefício para a mãe justificar o possível risco para a criança.

Categoria C de risco na gravidez.

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.

Este medicamento contém xinafoato de salmeterol, incluído na lista de substâncias proibidas na prática de esportes da Agência Mundial Antidoping. Entretanto, de acordo com esta Agência, sua utilização é permitida desde que utilizado na dose recomendada (ver Posologia e Modo de Usar).

Este medicamento pode causar doping.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Deve-se evitar o uso concomitante de β -bloqueadores seletivos e não seletivos, a menos que existam razões suficientes para associar esses medicamentos.

Em circunstâncias normais, devido ao extenso metabolismo de primeira passagem e ao alto *clearance* sistêmico mediado pela CYP3A4 no intestino e no fígado, são baixas as concentrações plasmáticas do propionato de fluticasona atingidas após a inalação da dose. Desse modo, as interações medicamentosas clinicamente significativas mediadas pelo propionato de fluticasona são improváveis.

Um estudo sobre interações medicamentosas feito com indivíduos sadios mostrou que o ritonavir (inibidor potente da CYP3A4) pode aumentar muito as concentrações plasmáticas do propionato de fluticasona, o que resulta em reduções marcantes das concentrações séricas de cortisol. Durante o uso pós-comercialização, houve relatos de interações medicamentosas clinicamente significativas em pacientes sob tratamento com propionato de fluticasona e ritonavir. Tais interações produziram efeitos sistêmicos do corticoide, que incluíram síndrome de Cushing e supressão adrenal. Portanto, o uso concomitante de propionato de fluticasona e ritonavir deve ser evitado, a menos que o benefício potencial para o paciente supere o risco de efeitos colaterais sistêmicos do corticoide.

Estudos demonstraram que outros inibidores da CYP3A4 produzem aumentos insignificantes (eritromicina) e pequenos (cetoconazol) da exposição sistêmica ao propionato de fluticasona sem reduções marcantes das concentrações séricas de cortisol. Não obstante, aconselha-se cautela ao coadministrar inibidores potentes da CYP3A4 (como cetoconazol) devido ao aumento potencial da exposição sistêmica ao propionato de fluticasona.

A coadministração de cetoconazol e salmeterol resultou em aumento significativo da concentração plasmática do salmeterol (1,4 vez a $C_{m\acute{a}x}$ e 15 vezes a ASC), o que pode levar ao prolongamento do intervalo QTc (ver Advertências e Precauções, e o item Propriedades Farmacocinéticas em Características Farmacológicas).

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Cuidados de armazenamento

Mantenha o medicamento na embalagem original e em temperatura ambiente (entre 15°C e 30°C). Proteger do congelamento.

Lata pressurizada. Não expor a temperaturas acima de 50°C. A lata do produto não deve ser quebrada, perfurada, nem queimada, mesmo quando estiver vazia. Como ocorre com a maioria dos medicamentos inalatórios acondicionados em recipientes pressurizados, o efeito terapêutico pode diminuir quando a lata está fria.

Após o uso, recoloque a tampa do bocal firmemente e prenda-a na posição correta.

Este medicamento tem prazo de validade de 24 meses a partir da data de fabricação, impressa na embalagem do produto.

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.

Não use medicamento com prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

Aspecto físico/características organolépticas

O dispositivo é composto por uma lata de alumínio pressurizada rotulada com válvula de ponteira cor prata encaixada em um atuador com corpo branco e uma tampa azul.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento. Caso ele esteja no prazo de validade e você observe alguma mudança no aspecto, consulte médico e o farmacêutico para saber se poderá utilizá-lo.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Modo de usar

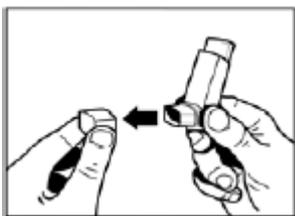
Antes de usar este medicamento, leia atentamente as instruções abaixo.

Testando seu inalador

Antes de usar o inalador pela primeira vez, ou caso não o utilize há mais de uma semana, remova o protetor do bocal apertando delicadamente com o polegar e indicador e solte. Para ter certeza que o dispositivo funciona, agite bem, aponte o bocal para longe e pressione o dispositivo para liberar uma dose no ar. Repetir estes passos 4 vezes antes de usar pela primeira vez ou 2 vezes caso não utilize há mais de uma semana

Usando seu inalador

1. Remova a tampa do bocal apertando suavemente suas laterais. Verifique se há partículas estranhas no interior e no exterior do inalador, inclusive no bocal.



Agite bem o inalador para remover completamente qualquer partícula estranha e para misturar o conteúdo de maneira uniforme.



2. Segure o inalador na posição vertical, entre o indicador e o polegar, e mantenha o polegar na base, abaixo do bocal. Expire (sobre o ar pela boca) bem devagar até esvaziar totalmente os pulmões.



3. Coloque o bocal do inalador entre os lábios (ou no espaçador, conforme orientação do seu médico). Ajuste-o bem, mas evite mordê-lo.



Logo após, comece a inspirar (puxar o ar para dentro dos pulmões) pela boca e pressione firmemente o inalador entre o indicador e o polegar para liberar o aerossol. Inspire regular e profundamente.



4. Prenda a respiração quando tirar o inalador da boca. Continue a prendê-la por tanto tempo quanto for confortável para você (cerca de 10 segundos são suficientes).



5. Para liberar o segundo jato, mantenha o inalador na posição vertical e espere cerca de meio minuto antes de repetir os passos 2 a 4.

6. Em seguida, lavar a boca com água e não engolir.

7. Recoloque a tampa do bocal, empurrando-a firmemente, e prenda-a na posição correta. A tampa quando corretamente inserida irá travar. Se isso não acontecer, gire-a e tente novamente. Não usar força excessiva.

IMPORTANTE

Não apresse os passos 3 e 4. É importante que você comece a inspirar o mais lentamente possível imediatamente antes de acionar o inalador. Pratique em frente ao espelho nas primeiras vezes. Se perceber que uma névoa sai do topo do inalador ou dos cantos de sua boca, comece novamente a partir do passo 2.

Se seu médico lhe deu instruções diferentes para usar o inalador – a utilização de espaçadores, por exemplo – siga-as cuidadosamente. Se tiver qualquer dificuldade, fale com seu médico.

Crianças

As crianças pequenas podem precisar da ajuda dos adultos para operar o inalador. Ensine a criança a expirar e acione o inalador assim que ela começar a inspirar. Pratique essa técnica junto com ela. As crianças maiores e as pessoas fracas devem segurar o inalador com ambas as mãos, colocando os dois indicadores no topo e ambos os polegares na base, abaixo do bocal.

Instruções de limpeza

Você deve limpar o inalador pelo menos uma vez por semana.

1. Remova a tampa do bocal.
2. Não retire o recipiente do invólucro de plástico.
3. Limpe o interior e o exterior do bocal e o invólucro de plástico com um pano, um lenço de papel ou um chumaço de algodão seco.
4. Recoloque a tampa do bocal.

NÃO PONHA O RECIPIENTE DE METAL NA ÁGUA.

Posologia

Combiwave só deve ser administrado por via inalatória.

Os pacientes devem ser alertados sobre a natureza profilática da terapia com Combiwave e sobre a necessidade de utilizá-lo regularmente mesmo que estejam assintomáticos. Deve-se também efetuar com regularidade a reavaliação dos pacientes para manter a concentração do medicamento na faixa ideal, garantindo que sua alteração seja feita apenas sob supervisão médica.

Asma (Doença obstrutiva reversível das vias respiratórias)

Deve-se ajustar a dose ao mínimo efetivo até manter o controle dos sintomas. Quando esse controle for mantido com duas doses diárias de Combiwave, a redução para a dosagem efetiva mais baixa poderá ser feita com uma inalação diária do medicamento.

Os pacientes devem ser orientados sobre o fato de que a dose prescrita é a ideal para seu caso e só pode ser modificada pelo médico. A dose prescrita de propionato de fluticasona, presente na fórmula de Combiwave, dependerá da gravidade da doença.

Se a condição de um paciente for inadequadamente controlada sob monoterapia com corticoides inalatórios, a substituição por Combiwave em dose terapêuticamente equivalente do corticoide pode resultar na melhora do controle da asma. Para os pacientes nos quais o controle da asma é aceitável sob monoterapia com corticoides inalatórios, a substituição por Combiwave pode permitir a redução da dose de corticoide e, ao mesmo tempo, a manutenção do controle da asma.

Doses recomendadas

Adultos e adolescentes a partir de 12 anos:

duas inalações de Combiwave **25 mcg/50 mcg** duas vezes ao dia ou;
duas inalações de Combiwave **25 mcg/125 mcg** duas vezes ao dia ou;
duas inalações de Combiwave **25 mcg/250 mcg** duas vezes ao dia.

Crianças a partir de 4 anos

Duas inalações de Combiwave **25 mcg/50 mcg** duas vezes ao dia.

Os dados disponíveis sobre o uso de Combiwave em crianças menores de 4 anos são insuficientes.

Doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC)

Para pacientes adultos, a dose máxima recomendada é de duas inalações (**Combiwave 25 mcg/125 mcg ou Combiwave 25 mcg/250 mcg**) duas vezes ao dia.

Grupos especiais de pacientes

Não há necessidade de ajuste de dose para pacientes idosos nem para os que apresentam disfunção renal ou hepática.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Estão listadas abaixo todas as reações adversas associadas aos componentes individuais, xinafoato de salmeterol e propionato de fluticasona.

Não há reações adversas atribuídas à associação, quando comparado aos perfis de eventos adversos dos componentes individuais.

Os eventos adversos são listados abaixo por frequência. As frequências são definidas como: muito comuns (>1/10), comuns (>1/100 a <1/10), incomuns (>1/1000 a <1/100), raras (>1/10.000 a <1/1000) e muito raras (<1/10.000). A maioria das frequências foi determinada a partir do conjunto de ensaios clínicos de 23 estudos com asma e 7 estudos com DPOC. Nem todos os eventos foram reportados em estudos clínicos. Para estes eventos, a frequência foi calculada com base em relatos espontâneos.

Dados de estudos clínicos

Reações muito comuns (> 1/10): cefaleia (ver Advertências e Precauções).

Reações comuns (>1/100 e <1/10): candidíase na boca e garganta, pneumonia (em pacientes com DPOC), disfonia/rouquidão, câimbras musculares, artralgia.

Reações incomuns (>1/1.000 e <1/100): reações de hipersensibilidade cutânea, dispneia, catarata, hiperglicemia, ansiedade, distúrbios do sono, tremores (ver Advertências e Precauções), palpitações (ver Advertências e Precauções), taquicardia, fibrilação atrial, irritação na garganta, contusões.

Reações raras (>1/10.000 e <1/1.000): reações anafiláticas, glaucoma, mudanças de comportamento, incluindo hiperatividade e irritabilidade (predominantemente em crianças), arritmias cardíacas, incluindo taquicardia supraventricular e extrassístoles, candidíase no esôfago.

Dados pós-comercialização

Reações raras (>1/10.000 e <1/1.000): reações de hipersensibilidade, manifestando-se como angioedema (principalmente edema facial e orofaríngeo) e broncoespasmo; síndrome de Cushing e manifestações desta, supressão adrenal, retardo do crescimento em crianças e adolescentes, diminuição da densidade mineral óssea, broncoespasmo paradoxal.

Em caso de eventos adversos, notifique pelo Sistema VigiMed, disponível no portal da Anvisa.

10. SUPERDOSE

As informações disponíveis sobre superdosagem deste medicamento, estão fornecidas abaixo.

Não se recomenda que os pacientes recebam doses de Combiwave mais altas que as aprovadas. É importante reavaliar regularmente o tratamento e ajustar a dose para o mínimo aprovado para manter o controle eficaz da doença (ver Posologia e Modo de Usar).

Os sinais e sintomas esperados da superdosagem de salmeterol são típicos da estimulação β 2-adrenérgica excessiva: tremor, dor de cabeça, taquicardia, aumento da pressão sanguínea sistólica e hipocalemia.

A inalação aguda do propionato de fluticasona em doses muito superiores às aprovadas pode levar à supressão temporária do eixo hipotalâmico-pituitário-adrenal. Isso não costuma exigir medidas de emergência porque a função adrenal normal geralmente se recupera em alguns dias.

Em caso de administração de doses mais altas do que as aprovadas de Combiwave durante períodos prolongados, é possível que ocorra supressão adrenocortical significativa. Houve relatos muito raros de crise adrenal aguda, que ocorreu principalmente em crianças expostas a doses mais altas do que as aprovadas e por períodos prolongados (vários meses ou anos); as características observadas foram hipoglicemia associada com diminuição da consciência e/ou convulsões. As situações que potencialmente desencadeiam uma crise adrenal aguda abrangem exposição a trauma, cirurgia, infecção ou qualquer redução rápida de dose inalatória de propionato de fluticasona.

Não há tratamento específico para uma superdosagem de salmeterol e propionato de fluticasona. Se ocorrer superdosagem, os pacientes devem ser tratados com terapia de suporte e acompanhamento adequado, se necessário.

Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001 se você precisar de mais orientações.

Registro: 1.1013.0291

Produzido por:

Glenmark Pharmaceuticals Ltd.
Baddi - Índia

Registrado por:

Glenmark Farmacêutica Ltda.
São Paulo, SP
CNPJ nº 44.363.661/0001-57

Importado por:

Glenmark Farmacêutica Ltda
Rua Edgar Marchiori, 255
Distrito Industrial - Vinhedo, SP
CNPJ nº 44.363.661/0005-80

VENDA SOB PRESCRIÇÃO



Esta bula foi atualizada conforme Bula Padrão aprovada pela ANVISA em 04/11/2021.

