

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Duexon Pro, (50 mikrogramów + 100 mikrogramów)/dawkę, proszek do inhalacji, podzielony
Duexon Pro, (50 mikrogramów + 250 mikrogramów)/dawkę, proszek do inhalacji, podzielony
Duexon Pro, (50 mikrogramów + 500 mikrogramów)/dawkę, proszek do inhalacji, podzielony

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Duexon Pro (50 mikrogramów + 100 mikrogramów)/dawkę

Każda pojedyncza inhalacja zapewnia dostarczenie dawki (dawka opuszczająca ustnik) 47 mikrogramów salmeterolu (w postaci salmeterolu ksynafonianu) i 92 mikrogramów flutykazonu propionianu. Stanowi to odpowiednik dawki podzielonej 50 mikrogramów salmeterolu (w postaci salmeterolu ksynafonianu) i 100 mikrogramów flutykazonu propionianu.

Duexon Pro (50 mikrogramów + 250 mikrogramów)/dawkę

Każda pojedyncza inhalacja zapewnia dostarczenie dawki (dawka opuszczająca ustnik) 45 mikrogramów salmeterolu (w postaci salmeterolu ksynafonianu) i 229 mikrogramów flutykazonu propionianu. Stanowi to odpowiednik dawki podzielonej 50 mikrogramów salmeterolu (w postaci salmeterolu ksynafonianu) i 250 mikrogramów flutykazonu propionianu.

Duexon Pro (50 mikrogramów + 500 mikrogramów)/dawkę

Każda pojedyncza inhalacja zapewnia dostarczenie dawki (dawka opuszczająca ustnik) 43 mikrogramów salmeterolu (w postaci salmeterolu ksynafonianu) i 432 mikrogramów flutykazonu propionianu. Stanowi to odpowiednik dawki podzielonej 50 mikrogramów salmeterolu (w postaci salmeterolu ksynafonianu) i 500 mikrogramów flutykazonu propionianu.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu:

Każda dostarczona dawka zawiera około 13 mg laktozy (w postaci jednowodnej).
Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Proszek do inhalacji, podzielony.

Plastikowy pojemnik zawierający pasek foliowy z 60 równomiernie rozmieszczonymi blistrami.
Każdy blister zawiera dawkę proszku do inhalacji, podzielonego, o barwie od białej do białawej.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Duexon Pro jest wskazany do stosowania u dorosłych i młodzieży w wieku od 12 lat.

Astma oskrzelowa

Duexon Pro 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.

Uwaga: Duexon Pro (50 mikrogramów + 100 mikrogramów/dawkę nie jest przeznaczony do stosowania w przypadku ciężkiej astmy u dorosłych i u dzieci.

Przewlekła obturacyjna choroba płuc (POChP)

Duexon Pro jest wskazany w objawowym leczeniu pacjentów z POChP z $FEV_1 < 60\%$ 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.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Pacjenta należy poinformować, że w celu uzyskania optymalnej skuteczności Duexon Pro należy stosować codziennie, nawet gdy objawy nie występują.

Pacjenta należy poddawać regularnej kontroli lekarskiej, aby dawka produktu leczniczego Duexon Pro, którą otrzymuje pacjent, była dawką optymalną i zmienianą tylko na zalecenie lekarza. **Należy ustalić najmniejszą dawkę zapewniającą skuteczną kontrolę objawów. Po uzyskaniu poprawy stanu pacjenta, u którego stosowano najmniejszą dawkę produktu leczniczego, złożonego z dwóch substancji, podawanego dwa razy na dobę, należy podjąć próbę dalszego leczenia produktem leczniczym zawierającym tylko kortykosteroid wziewny.** Jako postępowanie alternatywne u pacjentów wymagających leczenia długo działającymi β_2 -mimetykami produkt leczniczy Duexon Pro 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 Duexon Pro ustala się indywidualnie dla każdego pacjenta w zależności od stopnia ciężkości choroby, uwzględniając zawartą w produkcie dawkę flutykazonu propionianu. Jeżeli u pacjenta konieczne jest stosowanie leku w dawkach, których podanie nie jest możliwe, należy mu przepisać odpowiednie dawki β_2 -agonisty i (lub) kortykosteroidu.

Zalecane dawkowanie:

Astma oskrzelowa

Dorośli i młodzież w wieku od 12 lat:

- jedna inhalacja zawierająca 50 mikrogramów salmeterolu i 100 mikrogramów flutykazonu propionianu dwa razy na dobę

lub

- jedna inhalacja zawierająca 50 mikrogramów salmeterolu i 250 mikrogramów flutykazonu propionianu dwa razy na dobę

lub

- jedna inhalacja zawierająca 50 mikrogramów salmeterolu i 500 mikrogramów flutykazonu propionianu dwa razy na dobę.

Krótkotrwałe stosowanie produktu leczniczego Duexon Pro można rozważyć 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 istotne znaczenie. W takich przypadkach zalecaną dawką początkową jest jedna inhalacja 50 mikrogramów salmeterolu i 100 mikrogramów flutykazonu propionianu dwa razy na dobę. Gdy tylko kontrola astmy zostanie osiągnięta, należy zweryfikować leczenie 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, gdy jeden lub dwa objawy z kryteriów określających stopień ciężkości choroby nie występują. Zazwyczaj u większości pacjentów wziewne kortykosteroidy są lekami „pierwszego rzutu”.

Duexon Pro nie jest przeznaczony do stosowania w początkowym leczeniu łagodnej astmy. Duexon Pro (50 mikrogramów + 100 mikrogramów)/dawkę nie jest odpowiedni do stosowania u dorosłych pacjentów i dzieci z ciężką astmą; u pacjentów z ciężką astmą zalecane jest ustalenie odpowiedniej dawki wziewnego kortykosteroidu przed zastosowaniem leczenia skojarzonego.

Dzieci i młodzież

Duexon Pro nie jest zalecany do stosowania u dzieci w wieku poniżej 12 lat. Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego Duexon Pro u dzieci w wieku poniżej 12 lat.

POChP

Dorośli:

- Jedna inhalacja 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.

Brak danych dotyczących stosowania produktu leczniczego Duexon Pro u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby.

Sposób podawania

Podanie wziewne.

Konieczne przeszkolenie

Produkt leczniczy Duexon Pro należy stosować prawidłowo, aby leczenie było skuteczne. Wszyscy pacjenci muszą zostać poinformowani o konieczności uważnego przeczytania ulotki dla pacjenta i przestrzegania instrukcji stosowania zamieszczonych w ulotce. Wszyscy pacjenci muszą zostać przeszkoleni przez lekarza w zakresie stosowania Duexon Pro, zwłaszcza gdy korzystają z inhalatora po raz pierwszy. Ma to na celu upewnienie się, że pacjent rozumie, jak prawidłowo używać inhalatora.

Stosowanie Duexon Pro odbywa się w trzech prostych krokach przedstawionych poniżej:

1. Otworzyć aparat do inhalacji poprzez wciśnięcie czerwonej blokady bezpieczeństwa. Aparat napełnia się przez przesuwanie jasnoróżowej (Duexon Pro (50 mikrogramów + 100 mikrogramów)/dawkę), różowej (Duexon Pro (50 mikrogramów + 250 mikrogramów)/dawkę) lub jasnofioletowej (Duexon Pro (50 mikrogramów + 500 mikrogramów)/dawkę) osłony ustnika, aż do usłyszenia „kliknięcia”.
2. Wykonać wydech. Włożyć ustnik do ust, zamknąć usta wokół ustnika. Wykonać wdech przez

inhalator, zachowując równy i głęboki oddech. Wyjąć inhalator z ust i wstrzymać oddech na około 10 sekund lub tak długo, jak jest to wygodne.

3. Delikatnie wydychać powietrze i zamknąć osłonę inhalatora, aż do usłyszenia „kliknięcia”.

Pacjentom należy również zalecić, aby po inhalacji wypłukali usta wodą i wypluli ją i (lub) umyli zęby.

4.3 Przeciwwskazania

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

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Zaostrzenie się choroby

Produktu leczniczego Duexon Pro 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 produkt leczniczy stosowany w łagodzeniu ostrych napadów astmy.

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

W trakcie leczenia produktem leczniczym Duexon Pro mogą wystąpić zaostrzenia choroby podstawowej lub ciężkie objawy niepożądane związane z astmą. Pacjenta należy poinformować, że jeśli po rozpoczęciu stosowania produktu Duexon Pro nastąpi pogorszenie objawów astmy lub nie będą one prawidłowo kontrolowane, to należy kontynuować leczenie oraz zasięgnąć porady lekarskiej.

Zwiększenie zapotrzebowania na stosowanie doraźnego krótko działającego leku rozszerzającego oskrzela lub zmniejszenie odpowiedzi na zastosowanie takiego leku świadczy o pogorszeniu kontroli choroby. Leczenie takich pacjentów powinien zweryfikować lekarz.

Nagle i szybko postępujące nasilenie objawów astmy oskrzelowej jest stanem mogącym stanowić zagrożenie życia, dlatego taki pacjent wymaga pilnej konsultacji lekarskiej. Należy rozważyć zwiększenie dawki kortykosteroidów.

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

U pacjentów, u których występuje zaostrzenie objawów POChP, zwykle wskazane jest zastosowanie leczenia kortykosteroidami o działaniu ogólnoustrojowym, dlatego należy poinformować pacjentów, aby w razie nasilenia objawów choroby w czasie stosowania produktu leczniczego Duexon Pro szukali pomocy medycznej.

Przerwanie leczenia

Nie należy nagle przerywać leczenia produktem leczniczym Duexon Pro u pacjentów chorych na astmę ze względu na ryzyko zaostrzenia choroby. Dawkę produktu leczniczego należy zmniejszać stopniowo pod kontrolą lekarza.

Przerwanie leczenia u pacjentów chorych na POChP może także powodować nasilenie objawów choroby i powinno odbywać się pod nadzorem lekarza.

Ostrożność w przypadku określonych chorób

Podobnie jak w przypadku innych stosowanych wziewnie produktów leczniczych zawierających

kortykosteroidy, Duexon Pro 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.

Wpływ na układ krążenia

Duexon Pro 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. Duexon Pro 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.

Hiperqlikemia

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.

Paradoksalny skurcz oskrzeli

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 Duexon Pro, ocenić stan pacjenta i w razie konieczności zastosować inne leczenie.

Agoniści receptora β_2 -adrenergicznego

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

Substancje pomocnicze

Produkt Duexon Pro zawiera 13 mg laktozy jednowodnej w każdej dawce. Taka ilość nie powoduje problemów u osób z nietolerancją laktozy. Substancja pomocnicza laktoza zawiera niewielkie ilości białek mleka, które mogą powodować reakcje alergiczne.

Działania ogólnoustrojowe kortykosteroidów

Działania ogólnoustrojowe mogą wystąpić podczas stosowania kortykosteroidów wziewnych, zwłaszcza gdy przyjmowane 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.**

Czynność kory nadnerczy

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 1 000 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.

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

Zapalenie płuc u pacjentów z POChP

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

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

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

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

Interakcje z innymi produktami leczniczymi

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).

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

Zaburzenia widzenia

Zaburzenia widzenia mogą wystąpić w wyniku ogólnoustrojowego i miejscowego stosowania kortykosteroidów. Jeżeli u pacjenta wystąpią takie objawy, jak nieostre widzenie lub inne zaburzenia widzenia, należy rozważyć skierowanie go do okulisty w celu ustalenia możliwych przyczyn, do

których może należeć zaćma, jaskra lub rzadkie choroby, takie jak centralna chorioretinopatia surowicza (CSCR), którą notowano po ogólnoustrojowym i miejscowym stosowaniu kortykosteroidów.

Dzieci i młodzież

Produkt leczniczy Duexon Pro nie jest zalecany do stosowania u dzieci w wieku poniżej 12 lat (patrz punkt 4.2).

U młodzieży w wieku poniżej 16 lat przyjmujących duże dawki flutykazonu propionianu (zwykle $\geq 1\ 000$ mikrogramów na dobę) istnieje szczególne ryzyko wystąpienia działań ogólnoustrojowych. Działania ogólnoustrojowe mogą wystąpić zwłaszcza w przypadku przyjmowania 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 młodzieży, oraz, rzadziej, zespół objawów psychicznych lub zmian zachowania, w tym nadmierną aktywność psychoruchową, zaburzenia snu, lęk, depresję lub agresję. Należy rozważyć skierowanie nastolatka do pediatry będącego specjalistą w zakresie chorób dróg oddechowych.

Zaleca się, aby w czasie długotrwałego leczenia wziewnym kortykosteroidem regularnie kontrolować wzrost u młodzieży. **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 produktów leczniczych 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 cytochromu CYP3A4 w jelicie i wątrobie. Dlatego znaczące klinicznie interakcje flutykazonu propionianu z innymi substancjami czynnymi są mało prawdopodobne.

Badania interakcji flutykazonu propionianu podawanego donosowo zdrowym ochotnikom wykazały, że rytonawir (bardzo silny inhibitor cytochromu CYP3A4) podawany w dawce 100 mg dwa razy na dobę zwiększa kilkaset razy stężenie flutykazonu propionianu w osoczu, w wyniku czego dochodzi do znaczącego zmniejszenia stężenia kortyzolu w surowicy.

Brak jest informacji o tej interakcji w odniesieniu do podawanego wziewnie flutykazonu propionianu, ale można spodziewać się znacznego zwiększenia stężenia flutykazonu propionianu w osoczu. Odnotowano przypadki zespołu Cushinga i zahamowania czynności kory nadnerczy. Dlatego należy unikać stosowania takiego skojarzenia leków, chyba że korzyść przewyższa ryzyko wystąpienia ogólnoustrojowych działań niepożądanych glikokortykosteroidów.

W małym badaniu przeprowadzonym u zdrowych ochotników ketokonazol (niewiele słabszy od rytonawiru inhibitor CYP3A) spowodował zwiększenie ekspozycji na flutykazonu propionian o 150 % po podaniu wziewnym pojedynczej dawki. To spowodowało większe zmniejszenie stężenia kortyzolu w osoczu w porównaniu do podania samego flutykazonu propionianu. Jednoczesne stosowanie z innymi silnymi inhibitorami CYP3A, takimi jak itrakonazol i produktami leczniczymi zawierającymi

kobicystat, i inhibitorami CYP3A o umiarkowanej sile działania, takimi jak erytromycyna, może także spowodować zwiększenie ekspozycji ogólnoustrojowej na flutykazonu propionian i ryzyka wystąpienia ogólnoustrojowych działań niepożądanych. Należy unikać skojarzeń, chyba że korzyści przewyższają potencjalnie zwiększone ryzyko ogólnoustrojowych działań niepożądanych kortykosteroidów. W takim przypadku należy monitorować pacjentów pod kątem ogólnoustrojowych działań niepożądanych kortykosteroidów.

Salmeterol

Silne inhibitory CYP3A4

Jednoczesne podawanie ketokonazolu (400 mg raz na dobę, doustnie) i salmeterolu (50 mikrogramów dwa razy na dobę, wziewnie) przez 7 dni u 15 zdrowych osób powodowało znaczne zwiększenie stężenia salmeterolu w 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 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. itraconazolu, 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 reakcji niepożądanych.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Płodność

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

Ciąża

Duża ilość danych otrzymanych na podstawie zastosowań produktu w okresie ciąży (ponad 1 000 kobiet w ciąży) wskazuje na brak wywoływania wad rozwojowych lub szkodliwego działania na płód i noworodka związanych z salmeterolem i flutykazonu propionianem.

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

Stosowanie produktu leczniczego Duexon Pro u kobiet w ciąży należy rozważyć wyłącznie wtedy, gdy 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 Duexon Pro, biorąc pod uwagę korzyści dla dziecka wynikające z karmienia piersią oraz korzyści dla matki wynikające z leczenia produktem Duexon Pro.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Produkt leczniczy Duexon Pro nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Ponieważ produkt leczniczy Duexon Pro zawiera salmeterol i flutykazonu propionian, można oczekiwać rodzaju i nasilenia działań niepożądanych typowych dla każdego ze składników produktu leczniczego. Nie stwierdzono występowania dodatkowych działań niepożądanych wynikających z jednoczesnego stosowania obu leków.

Działania niepożądane salmeterolu i flutykazonu propionianu są wymienione poniżej w zależności od układów i narządów oraz częstości występowania. Częstości występowania są określone jako: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$) i częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych). Częstości występowania działań niepożądanych pochodziły z badania klinicznego. Częstość występowania podczas stosowania placebo nie była brana pod uwagę.

Klasyfikacja układów i narządów	Działanie niepożądane	Częstość występowania
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Kandydoza jamy ustnej i gardła	Często
	Zapalenie płuc (u pacjentów z POChP)	Często ^{1,3,5}
	Zapalenie oskrzeli	Często ^{1,3}
	Kandydoza przełyku	Rzadko
Zaburzenia układu immunologicznego	Reakcje nadwrażliwości, w tym:	
	skórne reakcje nadwrażliwości	Niezbyt często
	obrzęk naczynioruchowy (głównie obrzęk twarzy, jamy ustnej i gardła)	Rzadko
	objawy ze strony układu oddechowego (duszność)	Niezbyt często
	objawy ze strony układu oddechowego (skurcz oskrzeli)	Rzadko
reakcje anafilaktyczne, w tym wstrząs anafilaktyczny	Rzadko	

Klasyfikacja układów i narządów	Działanie niepożądane	Częstość występowania
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	Niezbyt często
	Zaburzenia snu	Niezbyt często
	Zmiany zachowania, w tym nadpobudliwość psychoruchowa i drażliwość (głównie u dzieci)	Rzadko
	Depresja, agresja (głównie u dzieci)	Nieznana
Zaburzenia układu nerwowego	Bóle głowy	Bardzo często ¹
	Drżenia	Niezbyt często
Zaburzenia oka	Zaćma	Niezbyt często
	Jaskra	Rzadko ⁴
	Nieostre widzenie (patrz także punkt 4.4)	Nieznana ⁴
Zaburzenia serca	Kołatanie serca	Niezbyt często
	Tachykardia	Niezbyt często
	Zaburzenia rytmu serca (w tym częstoskurcz nadkomorowy oraz skurcze dodatkowe)	Rzadko
	Migotanie przedsionków	Niezbyt często
	Choroba niedokrwienności serca	Niezbyt często
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Zapalenie części nosowej gardła	Bardzo często ^{2,3}
	Podrażnienie gardła	Często
	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	Często
	Złamania pourazowe	Często ^{1,3}
	Bóle stawów	Często
	Bóle mięśni	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.

⁵ Patrz punkt 5.1.

Opis wybranych działań niepożądanych

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

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

Ze względu na obecność flutykazonu propionianu u niektórych pacjentów może wystąpić chrypka i kandydoza jamy ustnej i gardła oraz, rzadko, kandydoza przełyku. W celu zmniejszenia możliwości wystąpienia zarówno chrypki, jak i kandydozy jamy ustnej i gardła należy płukać wodą jamę ustną (lub) szczotkować zęby po zastosowaniu produktu. Objawową kandydozę jamy ustnej i gardła można leczyć miejscowymi lekami przeciwgrzybiczymi, kontynuując leczenie produktem leczniczym Duexon Pro.

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

Strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Brak danych z badań klinicznych dotyczących przedawkowania produktu leczniczego Duexon Pro, jednak dane dotyczące przedawkowania obu zawartych w nim substancji czynnych podane są poniżej:

Salmeterol

Objawy przedawkowania salmeterolu to: zawroty głowy, wzrost ciśnienia skurczowego krwi, drżenia, ból głowy i tachykardia. Jeśli leczenie produktem leczniczym Duexon Pro musi być przerwane z powodu objawów przedawkowania β_2 -agonisty zawartego w produkcie leczniczym, należy rozważyć odpowiednią zastępczą terapię steroidową. Ponadto może wystąpić hipokaliemia i dlatego należy monitorować stężenie jonów potasowych w surowicy krwi. W takim przypadku należy rozważyć zastępcze podanie potasu.

Flutykazonu propionian

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. Można to zweryfikować 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 Duexon Pro 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 przeciwcholinergicznymi.
Kod ATC:	R03AK06.

Mechanizm działania i działanie farmakodynamiczne

Duexon Pro zawiera salmeterol i flutykazonu propionian, substancje o różnych mechanizmach działania. Odpowiednie mechanizmy działania obu substancji czynnych podano 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

Badania opisane poniżej (GOAL, TORCH i SMART) przeprowadzono z użyciem tego samego połączenia stałej dawki (dawek), salmeterolu ksynafofanu i flutykazonu propionianu, ale badano wcześniej dopuszczony produkt; opisanych badań nie przeprowadzono z zastosowaniem produktu Duexon Pro.

Salmeterol + flutykazonu propionian – badania kliniczne w astmie oskrzelowej

Trwające 12 miesięcy badanie GOAL (Uzyskanie optymalnej kontroli choroby – ang. *Gaining Optimal Asthma Control*) przeprowadzono u 3 416 pacjentów dorosłych i młodzieży chorujących na przewlekłą astmę oskrzelową. Celem badania było porównanie bezpieczeństwa stosowania

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

W przypadku stosowania salmeterolu i flutykazonu propionianu *dobrą kontrolę** astmy osiągnięto szybciej niż w przypadku stosowania wziewnego kortykosteroidu w monoterapii. Czas leczenia do osiągnięcia pierwszego tygodnia *dobrze kontrolowanej astmy* u 50 % pacjentów wynosił 16 dni w przypadku salmeterolu i flutykazonu propionianu 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 salmeterolem i flutykazonu propionianem 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 (> 500-1 000 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 należytnej porannego szczytowego przepływu wydechowego, bez nocnych przebudzeń, bez zaostrzeń i bez objawów niepożądanych zmuszających do zmiany leczenia
 ** pełna kontrola astmy (**TC – Totally Controlled): bez objawów, bez stosowania SABA, 80 % lub więcej wartości należytnej porannego szczytowego przepływu wydechowego, bez nocnych przebudzeń, bez zaostrzeń i bez objawów niepożądanych zmuszających do zmiany leczenia

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

W podwójnie ślepych, randomizowanym badaniu dwóch równoległych grup z udziałem 318 pacjentów w wieku 18 lat i starszych z astmą przewlekłą oceniano bezpieczeństwo stosowania i tolerancję dwóch inhalacji salmeterolu z flutykazonu propionianu dwa razy na dobę (podwójna dawka) przez 2 tygodnie. Badanie wykazało, że stosowanie podwójnej dawki salmeterolu z flutykazonu propionianu (każdej z dostępnych mocy) przez 14 dni powodowało nieznaczne zwiększenie częstości występowania działań niepożądanych związanych ze stosowaniem β -agonisty (drżenia mięśniowe: 1 pacjent [1 %] vs 0, kołatanie serca: 6 [3 %] vs 1 [<1 %], skurcze mięśni: 6 [3 %] vs 1 [<1 %]) oraz podobną częstość występowania działań niepożądanych związanych ze stosowaniem wziewnych kortykosteroidów (np. grzybica jamy ustnej: 6 [6 %] vs 16 [8 %], chrypka: 2 [2 %] vs 4 [2 %]) w stosunku do stosowania jednej inhalacji dwa razy na dobę. Nieznaczne zwiększenie działań

niepożądanych związanych ze stosowaniem β -agonisty powinno być wzięte pod uwagę, jeśli podwojenie dawki salmeterolu z flutykazonu propionianu jest rozważane przez lekarza u dorosłych pacjentów wymagających dodatkowego, krótkiego (do 14 dni) leczenia kortykosteroidami wziewnymi.

Badania kliniczne salmeterolu z flutykazonu propionianu – POChP

Badanie TORCH (ang. *TOWards a Revolution in COPD Health*) było 3-letnim badaniem, które miało na celu ocenę wpływu leczenia z użyciem proszku do inhalacji zawierającego salmeterol z flutykazonu propionian w dawce 50 mikrogramów + 500 mikrogramów podawanego 2 razy na dobę, proszku do inhalacji zawierającego salmeterol w dawce 50 mikrogramów 2 razy na dobę, proszku do inhalacji zawierającego flutykazonu propionian w dawce 500 mikrogramów 2 razy na dobę lub placebo na całkowitą śmiertelność pacjentów chorych na POChP. Do badania włączono pacjentów z POChP, u których początkowa wartość FEV₁ przed podaniem leku wynosiła poniżej 60 % wartości należytnej. Badanie miało charakter podwójnie zaślepionej próby. W trakcie badania dozwolone było stosowanie rutynowej terapii POChP, z wyjątkiem innych wziewnych kortykosteroidów, długo działających leków rozszerzających oskrzela oraz przewlekle podawanych kortykosteroidów działających ogólnoustrojowo. Po 3 latach oceniano przeżywalność wszystkich pacjentów z POChP bez względu na to, czy brali oni udział w badaniu aż do jego zakończenia. Pierwszorzędowym punktem końcowym było zmniejszenie całkowitej śmiertelności w ciągu 3 lat stosowania salmeterolu z flutykazonu propionianem w porównaniu do placebo.

	Placebo N = 1 524	Salmeterol 50 N = 1 521	FP 500 N = 1 534	Salmeterol + flutykazonu propionian 50 + 500 N = 1 533
Całkowita śmiertelność w ciągu 3 lat				
Liczba zgonów (%)	231 (15,2 %)	205 (13,5 %)	246 (16,0 %)	193 (12,6 %)
Hazard względny w porównaniu z placebo (Przedział ufności) 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
Hazard względny flutykazonu propionianu + salmeterolu 500 + 50 w porównaniu z salmeterolem i flutykazonu propionianem (Przedział ufności) 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 skorygowana przez dwie przejściowe analizy porównujące pierwotną skuteczność w oparciu o analizę log-rangową po rozdzieleniu na grupy według statusu palenia papierosów.

U pacjentów leczonych salmeterolem z flutykazonu propionianem zaobserwowano zwiększenie przeżywalności w porównaniu do placebo w 3-letniej obserwacji, jednakże nie osiągnęła ona wartości istotnej statystycznie, określonej na poziomie $p \leq 0,05$.

Odsetek pacjentów, u których nastąpił zgon w ciągu 3 lat z powodu POChP, wynosił 6 % w grupie otrzymującej placebo, 6,1 % w grupie otrzymującej salmeterol, 6,9 % w grupie otrzymującej flutykazonu propionian oraz 4,7 % w grupie otrzymującej salmeterol z flutykazonu propionian.

Salmeterol z flutykazonu propionian istotnie zmniejszył liczbę umiarkowanych i ciężkich zaostżeń występujących w ciągu roku w porównaniu do salmeterolu, flutykazonu propionianu i placebo (średnia liczba w grupie otrzymującej salmeterol z flutykazonu propionian 0,85 w porównaniu do 0,97 w grupie otrzymującej salmeterol, 0,93 w grupie otrzymującej flutykazonu propionian i 1,13 w grupie otrzymującej placebo). Przekłada się to na zmniejszenie częstości występowania umiarkowanych

i ciężkich zaostrzeń o 25 % (95 % przedział ufności (PU): 19 % do 31 %; $p < 0,001$) w porównaniu do placebo, o 12 % w porównaniu do salmeterolu (95 % PU: 5 % do 19 %, $p = 0,002$) i o 9 % w porównaniu do flutykazonu propionianu (95 % PU: 1 % do 16 %, $p = 0,024$). Podobnie salmeterol zmniejszał istotnie częstość występowania zaostrzeń o 15 % (95 % PU: 7 % do 22 %; $p < 0,001$) w porównaniu do placebo, a flutykazonu propionian znacząco zmniejszał częstość zaostrzeń o 18 % (95 % PU: 11 % do 24 %; $p < 0,001$) w porównaniu do placebo.

Jakość życia związana ze zdrowiem, oceniana za pomocą kwestionariusza szpitala św. Jerzego (SGRQ – ang. *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 terapii salmeterolem z flutykazonu propionianem wynosiła -3,1 jednostek (95 % PU: -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 18,3 % oraz w przypadku salmeterolu z flutykazonu propionianu 19,6 % (hazard względny dla salmeterolu z flutykazonu propionianu wynosił 1,64 95 % PU: 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 spowodowane głównie przez zapalenie płuc, jest następująca w poszczególnych grupach: placebo – 7, salmeterol – 9, flutykazonu propionian – 13, salmeterol z 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 salmeterolu z flutykazonu propionianu; hazard względny w przypadku salmeterolu z flutykazonu propionianu w porównaniu do placebo 1,22, 95 % PU: 0,87 do 1,72, $p = 0,248$).

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

Badania SCO40043 i SCO100250 były randomizowanymi, podwójnie zaślepionymi, następującymi po sobie badaniami w układzie grup równoległych, porównującymi wpływ salmeterolu z flutykazonu propionianu w dawce 50 mikrogramów + 250 mikrogramów dwa razy na dobę (dawka niezarejestrowana w leczeniu POChP na terenie Unii Europejskiej) i salmeterolu w dawce 50 mikrogramów dwa razy na dobę na liczbę umiarkowanych lub ciężkich zaostrzeń w ciągu roku u pacjentów chorych na POChP z $FEV_1 < 50$ % należnego i zaostrzeniami w wywiadzie. Umiarkowane i ciężkie zaostrzenia były definiowane jako pogorszenie objawów choroby wymagające leczenia doustnymi kortykosteroidami i (lub) antybiotykami lub hospitalizacji.

Badania rozpoczynały się od 4-tygodniowej fazy *run-in*, podczas której wszyscy badani otrzymali niezaślepienie leczenie z wykorzystaniem salmeterolu z flutykazonu propionianem w dawce 50 mikrogramów + 250 mikrogramów w celu wystandardyzowania terapii POChP i ustabilizowania choroby przed randomizacją do fazy zaślepionej badania trwającej 52 tygodnie. Badanych przydzielono losowo w stosunku 1:1 do leczenia salmeterolem z flutykazonu propionianem w dawce 50 mikrogramów + 250 mikrogramów (całkowita populacja ITT $n = 776$) lub salmeterolem (całkowita populacja ITT $n = 778$). Przed fazą *run-in* pacjenci odstawili inne, dotychczas stosowane leki, z wyjątkiem krótko działających leków rozszerzających oskrzela. Jednoczesne stosowanie wziewnych długo działających β_2 -agonistów lub leków przeciwcholinergicznym, produktów złożonych zawierających salbutamol i bromek ipratropium, doustnych β_2 -agonistów i leków zawierających teofilinę w czasie trwania badania było zabronione. Stosowanie doustnych kortykosteroidów i antybiotyków było dozwolone w celu leczenia zaostrzeń POChP według ściśle określonych zaleceń. Pacjenci stosowali salbutamol jako lek na żądanie podczas całego badania.

Wyniki obu badań wykazały, że leczenie salmeterolem z flutykazonu propionianem w dawce

50 mikrogramów + 250 mikrogramów związane było ze znacząco mniejszą liczbą umiarkowanych i ciężkich zaostrzeń POChP w ciągu roku, w porównaniu do leczenia salmeterolem (SCO40043: odpowiednio 1,06 i 1,53/pacjenta/rok, stosunek częstości 0,70; 95 % CI: 0,58 do 0,83, $p < 0,001$; SCO100250: odpowiednio 1,10 and 1,59/pacjenta/rok, stosunek częstości 0,70; 95 % CI: 0,58 do 0,83, $p < 0,001$). Wyniki dla drugorzędowych punktów końcowych oceny skuteczności (czas do pierwszego umiarkowanego lub ciężkiego zaostrzenia, liczba zaostrzeń w ciągu roku, wymagających leczenia doustnymi kortykosteroidami, poranne FEV₁ przed podaniem leków) istotnie przemawiały na korzyść leczenia salmeterolem z flutykazonu propionianem w dawce 50 mikrogramów + 250 mikrogramów dwa razy na dobę w porównaniu do salmeterolu. Profile działań niepożądanych były podobne z wyjątkiem większej częstości występowania zapalenia płuc oraz miejscowych, znanych objawów niepożądanych (kandydoza i dysfonia) w grupie leczonej salmeterolem z flutykazonu propionianem w dawce 50 mikrogramów + 250 mikrogramów dwa razy na dobę w porównaniu do grupy leczonej salmeterolem. Zdarzenia związane z zapaleniem płuc były stwierdzane w przypadku 55 (7 %) pacjentów leczonych salmeterolem z flutykazonu propionianem w dawce 50 mikrogramów + 250 mikrogramów dwa razy na dobę i w przypadku 25 (3 %) pacjentów leczonych salmeterolem. Zwiększona częstość zgłaszania zapalenia płuc w przypadku leczenia salmeterolem z flutykazonu propionianem w dawce 50 mikrogramów + 250 mikrogramów dwa razy na dobę wydaje się być porównywalna do częstości zgłaszanej w przypadku leczenia salmeterolem z flutykazonu propionianem w dawce 50 mikrogramów + 500 mikrogramów dwa razy na dobę w badaniu TORCH.

Astma

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

Wieloośrodkowe badanie kliniczne dotyczące stosowania salmeterolu w astmie (SMART) było 28-tygodniowym badaniem prowadzonym w USA, w którym oceniano bezpieczeństwo stosowania salmeterolu w porównaniu z placebo dodawanego do zwykłej terapii u dorosłych i młodzieży. Chociaż nie było istotnych różnic w pierwszorzędnym punkcie końcowym łącznej liczby zgonów związanych z układem oddechowym oraz zagrażających życiu zdarzeń związanych z układem oddechowym, badanie wykazało znaczący wzrost liczby zgonów związanych z astmą u pacjentów otrzymujących salmeterol (13 zgonów wśród 13 176 pacjentów leczonych salmeterolem w porównaniu z 3 zgonami wśród 13 179 pacjentów otrzymujących placebo). Badanie nie zostało zaprojektowane w celu oceny wpływu jednoczesnego stosowania wziewnych kortykosteroidów, a tylko 47% pacjentów zgłosiło stosowanie wziewnych kortykosteroidów na początku badania.

Bezpieczeństwo i skuteczność stosowania salmeterolu z flutykazonu propionianu w porównaniu z samym flutykazonu propionianem w astmie

Przeprowadzono dwa wieloośrodkowe 26-tygodniowe badania w celu porównania bezpieczeństwa i skuteczności stosowania salmeterolu z flutykazonu propionianem w porównaniu do stosowania samego flutykazonu propionianu – jedno u dorosłych i młodzieży (badanie AUSTRI), a drugie u dzieci i młodzieży w wieku 4-11 lat (badanie VESTRI). W przypadku obu badań włączeni pacjenci mieli astmę przewlekłą w stopniu umiarkowanym do ciężkiego z hospitalizacją w wywiadzie związaną z astmą lub zaostrzenia astmy w poprzednim roku. Głównym celem każdego badania było ustalenie, czy dodanie długo działających agonistów receptora β_2 -adrenergicznego do terapii wziewnymi kortykosteroidami (salmeterol + flutykazonu propionian) nie różni się od monoterapii wziewnymi kortykosteroidami (flutykazon propionianu) pod względem ryzyka ciężkich zdarzeń związanych z astmą (hospitalizacja związana z astmą, intubacja dotchawicza i zgon). Drugim celem oceny skuteczności tych badań była ocena, czy terapia wziewnymi kortykosteroidami i długo działającymi agonistami receptora β_2 -adrenergicznego (salmeterol + flutykazon propionianu) przewyższa monoterapię wziewnymi kortykosteroidami (flutykazon propionianu) pod względem ciężkiego zaostrzenia astmy (zdefiniowanego jako pogorszenie astmy wymagające stosowania ogólnoustrojowych kortykosteroidów przez co najmniej 3 dni lub hospitalizacja w szpitalu lub wizyta na oddziale ratunkowym z powodu astmy wymagającej podania ogólnoustrojowych kortykosteroidów).

W badaniach AUSTRI i VESTRI zostało zrandomizowanych i otrzymało leczenie w sumie odpowiednio 11 679 i 6 208 pacjentów. W odniesieniu do pierwszorzędnego punktu końcowego oceny bezpieczeństwa w obu badaniach uzyskano wynik „non-inferiority” (stosowanie salmeterol-FP było nie gorsze niż stosowanie FP) (patrz tabela poniżej).

Ciężkie zdarzenia związane z astmą w 26-tygodniowych badaniach AUSTRI i VESTRI

	AUSTRI		VESTRI	
	Salmeterol-FP (n = 5 834)	FP (n = 5 845)	Salmeterol-FP (n = 3 107)	FP (n = 3 101)
Złożony punkt końcowy (związane z astmą hospitalizacja, intubacja dotchawicza lub zgon)	34 (0,6 %)	33 (0,6 %)	27 (0,9 %)	21 (0,7 %)
Salmeterol-FP/FP Hazard względny (95 % przedział ufności)	1,029 (0,638-1,662) ^a		1,285 (0,726-2,272) ^b	
Zgon	0	0	0	0
Hospitalizacja związana z astmą	34	33	27	21
Intubacja dotchawicza	0	2	0	0

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

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

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

	AUSTRI		VESTRI	
	Salmeterol-FP (n = 5 834)	FP (n = 5 845)	Salmeterol-FP (n = 3 107)	FP (n = 3 101)
Liczba pacjentów z zaostrzeniem astmy	480 (8 %)	597 (10 %)	265 (9 %)	309 (10 %)
Salmeterol-FP/FP Hazard względny (95 % przedział ufności)	0,787 (0,698; 0,888)		0,859 (0,729; 1,012)	

Dzieci i młodzież

Produkt leczniczy Duexon Pro nie jest wskazany do stosowania u dzieci w wieku poniżej 12 lat (patrz punkt 4.2). Opisane poniżej badania kliniczne zostały przeprowadzone z użyciem wcześniej zatwierdzonego produktu. Opisane badania nie zostały przeprowadzone z użyciem produktu Duexon Pro.

W badaniu SAM101667 u 158 dzieci w wieku od 6 do 16 lat z objawami astmy zastosowanie salmeterolu w skojarzeniu z flutykazonu propionianem jest tak 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 12-tygodniowym badaniu z udziałem dzieci w wieku od 4 do 11 lat [n= 257] leczonych salmeterolem i flutykazonu propionianem (50 mikrogramów + 100 mikrogramów) lub salmeterolem (50 mikrogramów) w skojarzeniu z flutykazonu propionianem 100 mikrogramów oba dwa razy na dobę, w obu grupach leczenia wystąpiło 14 % zwiększenie wartości szczytowego przepływu wydechowego, a także poprawa wyniku oceny objawów i doraźnego stosowania salbutamolu. Nie było różnic pomiędzy dwiema grupami. Nie było różnic dotyczących parametrów bezpieczeństwa

pomiędzy dwiema grupami leczenia.

W 12-tygodniowym badaniu z udziałem dzieci w wieku od 4 do 11 lat [n= 203] zrandomizowanych do badania w grupach równoległych z przewlekłą astmą i występowaniem objawów mimo stosowania kortykosteroidów wziewnych głównym celem było bezpieczeństwo. Dzieci otrzymywały salmeterol z flutykazonu propionianem (50 mikrogramów + 100 mikrogramów) lub flutykazonu propionian (100 mikrogramów) w monoterapii dwa razy na dobę. Dwoje dzieci otrzymujących salmeterol z flutykazonu propionianem i 5 dzieci otrzymujących flutykazonu propionian wycofało się z badania z powodu zaostrzenia astmy. Po 12 tygodniach żadne dziecko z żadnej grupy leczenia nie miało nieprawidłowo niskiego wyniku z 24-godzinnego wydalania kortyzolu z moczem. Nie było żadnych innych różnic dotyczących profilu bezpieczeństwa pomiędzy dwiema grupami leczenia.

Produkty lecznicze zawierające flutykazonu propionian w leczeniu astmy w czasie ciąży

Obserwacyjne, epidemiologiczne, retrospektywne badanie kohortowe z wykorzystaniem elektronicznej dokumentacji medycznej z Wielkiej Brytanii zostało przeprowadzone w celu oceny ryzyka wystąpienia dużych wrodzonych wad rozwojowych (*ang. Major Congenital Malformations (MCMs)*) po wziewnej ekspozycji na FP w monoterapii lub salmeterol-FP w pierwszym trymestrze ciąży w porównaniu do wziewnych kortykosteroidów niezawierających flutykazonu propionianu. W badaniu tym nie stosowano porównania do placebo.

W kohorcie astmy 5 362 ciąż narażonych na wziewne kortykosteroidy w pierwszym trymestrze – zdiagnozowano 131 MCMs; 1 612 (30 %) było narażone na FP lub salmeterol-FP, z których u 42 zdiagnozowano MCMs. Skorygowany iloraz szans dla zdiagnozowania MCMs przez 1 rok wynosił 1,1 (95 % CI: 0,5-2,3) dla kobiet z astmą umiarkowaną narażonych na FP w porównaniu do narażonych na wziewny kortykosteroid bez FP i 1,2 (95 % CI: 0,7-2,0) dla kobiet z ciężką astmą narażonych na FP w porównaniu do narażonych na wziewny kortykosteroid bez FP. Nie stwierdzono różnic w ryzyku MCMs po narażeniu w pierwszym trymestrze na FP w monoterapii w porównaniu do salmeterolu-FP. Bezwzględne ryzyko MCM dla całego przekroju ciężkości astmy wynosiło od 2,0 do 2,9 na 100 ciąż narażonych na FP, co jest porównywalne z wynikami badań 15 840 ciąż, w czasie których nie stosowano leczenia jak w astmie, w General Practice Research Database (2,8 zdarzeń MCM na 100 ciąż).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Właściwości farmakokinetyczne mogą być 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 substancji czynnej 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 lub POChP obserwowano mniejszą ekspozycję ogólnoustrojową na stosowany wziewnie flutykazonu propionian.

Wchłanianie

Wchłanianie ogólnoustrojowe odbywa się głównie z płuc, początkowo jest szybkie, a następnie powolne. Pozostała część wziewnej dawki może zostać połknięta, lecz do krążenia ogólnego wchłaniana jest w stopniu minimalnym (<1%) wskutek słabej rozpuszczalności leku w wodzie i metabolizmu pierwszego przejścia. Istnieje liniowa zależność między dawką leku a ekspozycją ogólnoustrojową.

Dystrybucja

Losy flutykazonu propionianu w organizmie są określane przez duży klirens osoczowy (1 150 ml/min), dużą objętość dystrybucji w stanie stacjonarnym (około 300 l) i okres półtrwania około 8 godzin. Lek wiąże się z białkami osocza w 91%.

Metabolizm

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.

Eliminacja

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

Dzieci i młodzież

Produkt leczniczy Duexon Pro nie jest wskazany do stosowania u dzieci w wieku poniżej 12 lat. Opisane poniżej badania kliniczne zostały przeprowadzone z użyciem wcześniej zatwierdzonego produktu. Opisane badania nie zostały przeprowadzone z użyciem produktu Duexon Pro.

W analizie farmakokinetyki w populacji wykorzystującej dane z 9 kontrolowanych badań klinicznych, w których stosowano różne urządzenia (inhalator suchego proszku, inhalator ciśnieniowy z dozownikiem), obejmujących 350 pacjentów z astmą w wieku od 4 do 77 lat (174 pacjentów w wieku od 4 do 11 lat) obserwowano większe narażenie ogólnoustrojowe na flutykazonu propionian po leczeniu inhalatorem suchego proszku zawierającym salmeterol i flutykazon (50 mikrogramów + 100 mikrogramów) niż po leczeniu inhalatorem suchego proszku zawierającym flutykazonu propionian (100 mikrogramów).

Stosunek średniej geometrycznej [90 % CI] dla salmeterolu w skojarzeniu z flutykazonu propionianem w porównaniu z inhalatorem suchego proszku zawierającym flutykazonu propionian; z uwzględnieniem podziału na populacje (populacja dzieci oraz populacja młodzieży i dorosłych).

Leczenie (badane w porównaniu z referencyjnym)	Populacja	AUC	C_{max}
Salmeterol z flutykazonu propionianem inhalator suchego proszku (50 mikrogramów + 100 mikrogramów) w porównaniu z flutykazonu propionianem inhalator suchego proszku (100 mikrogramów)	Dzieci (od 4 do 11 lat)	1,20 [1,06 – 1,37]	1,25 [1,11 – 1,41]
Salmeterol z flutykazonu propionianem inhalator suchego proszku (50 mikrogramów + 100 mikrogramów) w porównaniu z flutykazonu propionianem inhalator suchego proszku (100 mikrogramów)	Młodzież i dorośli (≥ 12 lat)	1,52 [1,08 – 2,13]	1,52 [1,08 – 2,16]

Wynik trwającego 21 dni leczenia z zastosowaniem salmeterolu i flutykazonu inhalator 25 mikrogramów + 50 mikrogramów (2 inhalacje dwa razy na dobę, z komorą inhalacyjną lub bez komory inhalacyjnej) lub salmeterolu i flutykazonu inhalator suchego proszku 50 mikrogramów + 100 mikrogramów (1 inhalacja dwa razy na dobę) był oceniany u 31 dzieci w wieku od 4 do 11 lat z łagodną astmą. Ekspozycja ogólnoustrojowa na salmeterol była podobna w przypadku stosowania salmeterolu i flutykazonu inhalator, salmeterolu i flutykazonu inhalator z komorą inhalacyjną i salmeterolu i flutykazonu inhalator suchego proszku (odpowiednio 126 pg·h/ml [95 % CI: 70, 225], 103 pg·h/ml [95 % CI: 54, 200] i 110 pg·h/ml [95 % CI: 55, 219]). Ekspozycja ogólnoustrojowa na flutykazonu propionian była podobna w przypadku stosowania salmeterolu i flutykazonu inhalator z komorą inhalacyjną (107 pg·h/ml [95 % CI: 45,7, 252,2]) i salmeterolu i flutykazonu inhalator suchego proszku (138 pg·h/ml [95 % CI: 69,3, 273,2]), ale była mniejsza w przypadku stosowania salmeterolu i flutykazonu inhalator (24 pg·h/ml [95 % CI: 9,6, 60,2]).

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Jedynie dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego u ludzi pochodzą z badań przeprowadzonych na zwierzętach i oparte są na działaniu farmakologicznym salmeterolu i flutykazonu propionianu podawanych oddzielnie. Obawy w zakresie bezpieczeństwa dotyczą nasilonego działania farmakologicznego.

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

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Laktoza jednowodna (która zawiera białka mleka)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

2 lata.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Proszek do inhalacji znajduje się w blistrze umieszczonym na podstawie z folii z aluminium/OPA/PVC pokrytej zrywalną folią PET/papierem/PVC. Blister umieszczony jest w inhalatorze z tworzywa sztucznego o białym kolorze, z jasnoróżową ((50 mikrogramów + 100 mikrogramów)/dawkę), różową ((50 mikrogramów + 250 mikrogramów)/dawkę) lub fioletową ((50 mikrogramów + 500 mikrogramów)/dawkę) przesuwaną osłoną ustnika z czerwoną blokadą

bezpieczeństwa.

Inhalator jest zapakowany w torebce z potrójnej laminowanej folii składającej się z folii poliestrowej/ADH/aluminiowej/ADH/polietylenowej.

Plastikowy wyrób jest dostępny w kartonowych opakowaniach, które mieszczą:

1 × 60 dawek Duexon Pro
lub 2 × 60 dawek Duexon Pro
lub 3 × 60 dawek Duexon Pro
lub 10 × 60 dawek Duexon Pro

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

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

Duexon Pro uwalnia proszek, który jest wdychany do płuc. Duexon Pro zaopatrzone jest w licznik dawek wskazujący ich pozostałą liczbę. Szczegółowa instrukcja dotycząca stosowania – patrz Ulotka dla pacjenta.

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

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Adamed Pharma S.A.
Pieńków, ul. M. Adamkiewicza 6A
05-152 Czosnów

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Duexon Pro, (50 mikrogramów + 100 mikrogramów)/dawkę: 26026
Duexon Pro, (50 mikrogramów + 250 mikrogramów)/dawkę: 26027
Duexon Pro, (50 mikrogramów + 500 mikrogramów)/dawkę: 26028

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 23.09.2020

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

07.2021