

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Duexon, (25 mikrogramów + 50 mikrogramów)/dawkę odmierzoną, aerozol inhalacyjny, zawiesina

Duexon, (25 mikrogramów + 125 mikrogramów)/dawkę odmierzoną, aerozol inhalacyjny, zawiesina

Duexon, (25 mikrogramów + 250 mikrogramów)/dawkę odmierzoną, aerozol inhalacyjny, zawiesina

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

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

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Aerozol inhalacyjny, zawiesina.

Pojemnik zawiera zawiesinę koloru białego lub prawie białego.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Duexon wskazany jest do systematycznego leczenia astmy oskrzelowej, gdy wskazane jest jednoczesne stosowanie długo działającego beta₂-mimetyku i kortykosteroidu wziewnego:

- u pacjentów, u których objawów astmy nie udaje się odpowiednio kontrolować mimo stosowania kortykosteroidu wziewnego oraz stosowanego doraźnie krótko działającego beta₂-mimetyku
- lub
- u pacjentów, u których objawy astmy udaje się skutecznie kontrolować stosując kortykosteroid wziewny i długo działający beta₂-mimetyk.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Droga podania: podanie wziewne

Pacjentów należy poinformować, że w celu uzyskania pożądanego skutecznego Duexon należy stosować codziennie, nawet gdy objawy nie występują.

Pacjentów należy poddawać regularnej kontroli lekarskiej, aby zapewnić stosowanie optymalnej dawki produktu leczniczego Duexon. Dawka produktu leczniczego może być zmieniona tylko na zalecenie lekarza. **Dawkę należy stopniowo zmniejszać, aż do ustalenia najmniejszej dawki zapewniającej skuteczną kontrolę objawów. Po uzyskaniu kontroli objawów przy zastosowaniu najniższej dawki produktu złożonego podawanego dwa razy na dobę, należy podjąć próbę**

dalszego leczenia z zastosowaniem jedynie kortykosteroidu wziewnego. Jako postępowanie alternatywne, u pacjentów wymagających stosowania długo działających beta₂-mimetyków, dawkę produktu leczniczego Duexon można stopniowo zmniejszyć, do osiągnięcia dawki podawanej raz na dobę, jeżeli w opinii lekarza pozwoli to na zachowanie odpowiedniej kontroli objawów choroby. W przypadku dawkowania raz na dobę, jeżeli wywiad wskazuje na występowanie objawów u pacjenta w nocy, dawkę należy podawać wieczorem, natomiast jeżeli w wywiadzie odnotowano występowanie objawów głównie w dzień, dawkę należy podawać rano.

Pacjenci powinni otrzymywać produkt Duexon o takiej mocy, która zawiera dawkę flutykazonu propionianu odpowiednią do stopnia ciężkości choroby. Uwaga: produkt leczniczy Duexon zawierający 25 mikrogramów salmeterolu i 50 mikrogramów flutykazonu propionianu nie jest przeznaczony do stosowania u osób dorosłych i dzieci z ciężką astmą. Jeżeli dany pacjent wymaga dawkowania nie uwzględnionego w zalecanych schematach dawkowania, pacjentowi należy przepisać odpowiednie dawki beta₂-mimetyku i (lub) kortykosteroidu.

Zalecane dawkowanie:

Dorośli i młodzież w wieku 12 lat i starsza

Dwie inhalacje produktu leczniczego Duexon zawierające 25 mikrogramów salmeterolu i 50 mikrogramów flutykazonu propionianu, dwa razy na dobę.

lub

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

lub

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

Można rozważyć krótkoterminowe zastosowanie produktu leczniczego Duexon jako początkowe leczenie podtrzymujące u dorosłych lub młodzieży z astmą przewlekłą umiarkowaną (zdefiniowanych jako pacjenci z objawami występującymi w dzień, stosujący lek w razie potrzeby, z umiarkowanym lub dużym ograniczeniem przepływu powietrza w drogach oddechowych), u których szybka kontrola astmy ma duże znaczenie. W takich przypadkach, zalecana dawka początkowa to dwie inhalacje 25 mikrogramów salmeterolu i 50 mikrogramów flutykazonu propionianu dwa razy na dobę. Po osiągnięciu kontroli astmy, należy ponownie zweryfikować leczenie i rozważyć, czy pacjent może stosować jedynie kortykosteroid wziewny. Ważna jest systematyczna ocena stanu pacjenta po ograniczeniu leczenia do samego wziewnego kortykosteroidu.

Nie wykazano wyraźnych korzyści w porównaniu do stosowania wziewnego flutykazonu propionianu jako początkowego leczenia podtrzymującego, jeśli jeden lub dwa objawy z kryteriów określających ciężkość nie występują. Zazwyczaj kortykosteroidy wziewne stanowią leczenie pierwszego rzutu u większości pacjentów. Produkt Duexon nie jest przeznaczony do stosowania jako leczenie początkowe łagodnej astmy. Produkt leczniczy Duexon o mocy (25 mikrogramów + 50 mikrogramów)/dawkę odmierzoną nie jest odpowiedni do stosowania u dorosłych i dzieci z ciężką astmą; u pacjentów z ciężką astmą przed zastosowaniem jakiegokolwiek produktu złożonego zaleca się ustalenie odpowiedniej dawki kortykosteroidu wziewnego.

Dzieci i młodzież

Dzieci w wieku 4 lat i starsze

Dwie inhalacje produktu leczniczego Duexon zawierające 25 mikrogramów salmeterolu i 50 mikrogramów flutykazonu propionianu dwa razy na dobę.

Maksymalna dopuszczona do stosowania u dzieci dawka flutykazonu propionianu podawana w postaci aerozolu Duexon wynosi 100 mikrogramów dwa razy na dobę.

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

U pacjentów, którzy mają lub mogą mieć trudności z zsynchronizowaniem uwolnienia dawki aerozolu z wykonaniem wdechu (np. u dzieci w wieku poniżej 12 lat), zaleca się stosowanie komory inhalacyjnej AeroChamber Plus razem z produktem leczniczym Duexon w postaci aerozolu. Z produktem leczniczym Duexon można stosować tylko komorę inhalacyjną AeroChamber Plus. Inne komory inhalacyjne nie powinny być używane z produktem Duexon. Badanie kliniczne wykazało, że u dzieci stosujących komorę inhalacyjną uzyskiwano ekspozycję podobną jak u dorosłych, którzy nie stosowali komory oraz u dzieci i młodzieży stosujących flutykazon + salmeterol w postaci proszku do inhalacji (dysku). Potwierdza to, że komora inhalacyjna może rekompensować słabą technikę wykonania inhalacji (patrz punkt 5.2).

Pacjentów należy poinstruować na temat prawidłowego użycia inhalatora i komory inhalacyjnej, a także należy sprawdzić sposób wykonywania inhalacji, aby zapewnić optymalne dostarczenie inhalowanego leku do płuc. **Pacjent powinien używać zalecanego typu komory inhalacyjnej, ponieważ zmiana komory inhalacyjnej może powodować zmiany w wielkości dawki leku dostarczonej do płuc (patrz punkt 4.4).**

W przypadku rozpoczęcia stosowania komory inhalacyjnej lub zmiany rodzaju stosowanej dotychczas komory inhalacyjnej, należy ponownie określić najmniejszą skuteczną dawkę leku.

Szczególne grupy pacjentów

Nie ma konieczności dostosowywania dawki leku u pacjentów w podeszłym wieku oraz pacjentów z zaburzeniami czynności nerek. Brak dostępnych danych dotyczących stosowania produktu Duexon u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby.

Instrukcja użycia

Pacjent powinien być poinstruowany na temat prawidłowego użycia inhalatora (patrz ulotka dla pacjenta). Podczas inhalacji pacjent powinien siedzieć lub stać. Inhalator powinien być używany w pozycji pionowej.

Testowanie inhalatora:

Przed pierwszym użyciem pacjent powinien zdjąć nasadkę z ustnika inhalatora przez delikatne naciśnięcie boków nasadki, dobrze wstrząsnąć, przytrzymać inhalator palcami z kciukiem na podstawie inhalatora i uwolnić dwie dawki w powietrze. Inhalator należy wstrząsnąć tuż przed każdorazowym uwolnieniem dawki. Jeżeli inhalator nie był używany przez tydzień lub dłużej, należy zdjąć nasadkę ustnika, wstrząsnąć dobrze inhalator i uwolnić dwie dawki w powietrze.

Użycie inhalatora:

1. Pacjent powinien zdjąć nasadkę z ustnika inhalatora przez delikatne naciśnięcie boków nasadki.
2. Pacjent powinien sprawdzić ustnik na zewnątrz i wewnątrz, aby upewnić się, że nie znajdują się w nim żadne ciała obce.
3. Inhalator należy dobrze wstrząsnąć, aby upewnić się że wszelkie ciała obce są usunięte i że zawartość inhalatora została równomiernie wymieszana.
4. Inhalator należy trzymać w pozycji pionowej palcami, z kciukiem na podstawie inhalatora poniżej ustnika.
5. Należy wykonać wydech, głęboki na tyle na ile nie powoduje to dyskomfortu, włożyć ustnik do ust między zęby i objąć go szczelnie wargami. Pacjentów należy poinstruować, aby nie gryźć ustnika.
6. Natychmiast po rozpoczęciu wykonywania wdechu przez usta należy nacisnąć inhalator w celu uwolnienia leku Duexon, jednocześnie kontynuując spokojny, głęboki wdech.
7. Należy wstrzymać oddech i w tym czasie wyjąć inhalator z ust oraz zdjąć palec z podstawy inhalatora. Oddech należy wstrzymać tak długo, dopóki nie powoduje to uczucia dyskomfortu. Następnie należy wykonać spokojny wydech.

8. Aby wykonać ponowną inhalację leku, należy przytrzymać pionowo inhalator i odczekać około pół minuty przed powtórzeniem czynności opisanych w punktach 3-7.

9. Zaraz po wykonaniu inhalacji należy nałożyć nasadkę na ustnik w odpowiedniej pozycji, przez jej silne dociśnięcie i zatrzaśnięcie. Bez użycia nadmiernej siły nasadka powinna kliknąć zatrzaszkując się we właściwej pozycji.

WAŻNE

Nie należy przyspieszać czynności wymienionych w punktach 5, 6 i 7. Jest bardzo istotne, aby pacjenci rozpoczęli wdech możliwie powoli, tuż przed naciśnięciem inhalatora. Aby być pewnym, że inhalacja wykonana jest prawidłowo, początkowo należy kontrolować sposób przyjmowania leku przed lustrem. Wydobywająca się podczas inhalacji "mgła" z inhalatora, ust czy nosa wskazuje na nieprawidłową technikę inhalacji. Należy ponownie, rozpoczynając od punktu 3, przećwiczyć stosowanie inhalatora.

Aby zmniejszyć do minimum ryzyko kandydozy jamy ustnej i gardła oraz chrypki, po każdym podaniu dawki należy wypłukać usta wodą, wypłuć wodę i (lub) umyć zęby.

Czyszczenie (szczegółowe instrukcje znajdują się również w ulotce dla pacjenta):

Inhalator należy czyścić przynajmniej raz na tydzień.

1. Zdjąć nasadkę z ustnika.
2. Nie wyjmować pojemnika z plastikowej obudowy.
3. Oczyszczyć ustnik wewnątrz i z zewnątrz oraz plastikową obudowę z zewnątrz suchą ściereczką lub chusteczką.
4. Nałożyć nasadkę na ustnik we właściwej pozycji. Bez użycia nadmiernej siły nasadka powinna kliknąć zatrzaszkując się we właściwej pozycji.

NIE ZANURZAĆ METALOWEGO POJEMNIKA W WODZIE.

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

Produktu leczniczego Duexon nie należy stosować w leczeniu ostrych objawów astmy, które wymagają zastosowania szybko i krótko działającego leku rozszerzającego oskrzela. Pacjentów należy pouczyć, aby zawsze mieli przy sobie inhalator do łagodzenia ostrych napadów astmy.

Nie należy rozpoczynać stosowania produktu Duexon w okresie zaostrzenia astmy lub u pacjentów z wyraźnym pogorszeniem lub ostrym nasileniem objawów astmy.

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

Zwiększone zapotrzebowanie na doraźne stosowanie leków (krótko działających leków rozszerzających oskrzela) lub słabsza odpowiedź na leczenie doraźne świadczą o pogorszeniu kontroli choroby. W takim przypadku lekarz powinien zweryfikować leczenie pacjenta.

Nagle i szybko postępujące nasilenie objawów astmy jest stanem, który potencjalnie może powodować zagrożenie życia. Pacjent taki wymaga pilnej konsultacji lekarskiej. Należy rozważyć zwiększenie dawki kortykosteroidów. Stan pacjenta należy ocenić również w sytuacji, jeśli dotychczas stosowana dawka produktu leczniczego Duexon nie zapewnia odpowiedniej kontroli astmy.

W przypadku uzyskania prawidłowej kontroli objawów astmy należy rozważyć stopniowe zmniejszenie dawki produktu leczniczego Duexon. Podczas zmniejszania dawki produktu leczniczego ważne jest regularne kontrolowanie stanu zdrowia pacjentów. Należy stosować najmniejszą, skuteczną dawkę produktu leczniczego Duexon (patrz punkt 4.2).

Nie należy nagle przerywać stosowania produktu leczniczego Duexon u pacjentów z astmą, ze względu na ryzyko zaostrzenia choroby. Dawkę produktu leczniczego Duexon należy stopniowo zmniejszać, pod kontrolą lekarza.

Podobnie jak w przypadku innych stosowanych wziewnie produktów leczniczych zawierających kortykosteroidy, należy zachować ostrożność stosując produkt Duexon u pacjentów przebyłą lub czynną gruźlicą płuc oraz grzybiczymi, wirusowymi i innego rodzaju zakażeniami dróg oddechowych. Jeżeli jest to wskazane, należy niezwłocznie wdrożyć odpowiednie leczenie.

W rzadkich przypadkach, produkt leczniczy Duexon może powodować zaburzenia rytmu serca, np. częstoskurcz nadkomorowy, skurcze dodatkowe i migotanie przedsionków oraz łagodne i przemijające zmniejszenie stężenia potasu w surowicy krwi podczas stosowania dużych dawek. Należy zachować ostrożność stosując produkt leczniczy Duexon u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności układu krążenia, zaburzeniami rytmu serca oraz u pacjentów z cukrzycą, z nadczynnością tarczycy, z nieleczoną hipokaliemią lub u pacjentów ze skłonnością do występowania niskiego stężenia jonów potasowych w surowicy.

Odnotowano bardzo rzadkie przypadki podwyższonego stężenia glukozy we krwi (patrz punkt 4.8). Należy to uwzględnić przepisując produkt leczniczy pacjentom z cukrzycą w wywiadzie.

Podobnie jak w przypadku innych wziewnych produktów leczniczych może wystąpić paradoksalny skurcz oskrzeli, objawiający się jako nagle nasilające się świsty i duszność po przyjęciu dawki. Paradoksalny skurcz oskrzeli reaguje na szybko działające leki rozszerzające oskrzela i należy natychmiast podjąć jego leczenie. Należy natychmiast przerwać stosowanie produktu leczniczego Duexon, przeprowadzić ocenę stanu pacjenta i w razie konieczności wdrożyć alternatywne leczenie.

Odnotowane objawy niepożądane występujące podczas leczenia beta₂-mimetykami, takie jak: drżenia mięśni, kołatanie serca i bóle głowy, były przemijające i ulegały złagodzeniu w czasie regularnego stosowania.

Działania ogólnoustrojowe mogą wystąpić podczas stosowania kortykosteroidów wziewnych, szczególnie jeśli stosowane są duże dawki przez długi okres. Wystąpienie tych działań jest znacznie mniej prawdopodobne niż podczas doustnego stosowania kortykosteroidów. Możliwe działania ogólnoustrojowe obejmują: zespół Cushinga, cushingoidalne rysy twarzy, zahamowanie czynności kory nadnerczy, zmniejszenie gęstości mineralnej kości, zaćmę, jaskrę i dużo rzadziej, szereg objawów psychicznych lub zmian zachowania, w tym nadmierną aktywność psychoruchową, zaburzenia snu, lęk, depresję lub agresję (szczególnie u dzieci) (patrz informacje na temat ogólnego działania kortykosteroidów wziewnych u dzieci i młodzieży poniżej w podpunkcie *Dzieci i młodzież*).
Dlatego ważne jest, aby regularnie oceniać stan pacjenta i dawkę kortykosteroidu wziewnego zmniejszyć do najmniejszej dawki zapewniającej skuteczną kontrolę objawów astmy.

Długotrwałe podawanie pacjentom dużych dawek kortykosteroidów wziewnych może powodować zahamowanie czynności kory nadnerczy i ostry przełom nadnerczowy. Opisywano również bardzo rzadkie przypadki zahamowania czynności kory nadnerczy i ostrego przełomu nadnerczowego w przypadku stosowania flutykazonu propionianu w zakresie dawek od 500 do 1000 mikrogramów. Sytuacje, które potencjalnie mogą doprowadzić do wystąpienia ostrego przełomu nadnerczowego, obejmują: uraz, zabieg chirurgiczny, zakażenie oraz jakiegokolwiek gwałtowne zmniejszenie dawki leku. Objawy nie są zazwyczaj charakterystyczne i mogą obejmować: utratę łaknienia, bóle brzucha, zmniejszenie masy ciała, zmęczenie, ból głowy, nudności, wymioty, niedociśnienie tętnicze, splątanie, hipoglikemię i drgawki. W okresie narażenia na stres lub przed planowanym zabiegiem chirurgicznym należy rozważyć dodatkowe podanie kortykosteroidów o działaniu ogólnoustrojowym.

Wchłanianie ogólnoustrojowe salmeterolu i flutykazonu propionianu odbywa się głównie z płuc. Ponieważ używanie aerozolu wziewnego z komorą inhalacyjną może zwiększać ilość leku dostarczaną do płuc, należy wziąć pod uwagę, że może to doprowadzić do zwiększenia ryzyka wystąpienia ogólnoustrojowych działań niepożądanych.

Dostępne są ograniczone dane wskazujące na wzrost ekspozycji ogólnoustrojowej w przypadku stosowania komory inhalacyjnej AeroChamber Plus w porównaniu do komory Volumatic.

Korzyści ze stosowania flutykazonu propionianu w postaci wziewnej obejmują zminimalizowane zapotrzebowanie na steroidy doustne. U pacjentów, u których wcześniej stosowane steroidy doustne zamieniono na leczenie wziewne flutykazonu propionianem, może nadal występować ryzyko niewydolności kory nadnerczy przez dłuższy okres czasu. Dlatego lecząc tych pacjentów należy zachować szczególną ostrożność i regularnie monitorować czynność kory nadnerczy. Ryzyko to może także dotyczyć pacjentów, u których konieczne było doraźne stosowanie dużych dawek kortykosteroidów. Możliwość zaburzenia czynności kory nadnerczy należy zawsze uwzględnić w stanach nagłych i sytuacjach związanych ze stresem oraz rozważyć podanie odpowiedniej dawki uzupełniającej kortykosteroidów. Przed planowanymi zabiegami chirurgicznymi może być konieczna konsultacja specjalistyczna, w celu oceny stopnia niewydolności kory nadnerczy.

Rytonawir może znacznie zwiększać stężenie flutykazonu propionianu w osoczu. Dlatego należy unikać ich jednoczesnego stosowania, chyba że potencjalna korzyść dla pacjenta przewyższa ryzyko ogólnoustrojowych działań niepożądanych kortykosteroidów. Stosowanie flutykazonu propionianu z innymi silnymi inhibitorami CYP3A wiąże się z większym ryzykiem ogólnoustrojowych działań niepożądanych (patrz punkt 4.5).

Zaobserwowano zwiększenie częstości występowania infekcji dolnych dróg oddechowych (szczególnie zapalenia płuc i oskrzeli) w 3-letnim badaniu u pacjentów z POChP otrzymujących salmeterol w skojarzeniu z flutykazonu propionianem podawanych za pomocą inhalatora Dysk w porównaniu do tych, którzy otrzymywali placebo (patrz punkt 4.8). W 3-letnim badaniu POChP, niezależnie od sposobu leczenia, większe ryzyko zapalenia płuc występowało u pacjentów starszych, z niskim wskaźnikiem masy ciała, BMI (<25 kg/m² pc.) i bardzo ciężką postacią choroby (FEV₁ <30% wartości należnej). Należy szczególnie wnikliwie obserwować pacjentów z POChP, czy nie występuje u nich zapalenie płuc lub inne infekcje dolnych dróg oddechowych, ponieważ kliniczne objawy tych infekcji oraz zaostrzenia POChP często się nakładają. Jeśli u pacjenta z ciężką postacią POChP stwierdzi się zapalenie płuc, należy ponownie ocenić leczenie produktem leczniczym Duexon. Nie określono bezpieczeństwa stosowania i skuteczności produktu leczniczego Duexon aerozol do inhalacji u pacjentów z POChP i dlatego produkt leczniczy Duexon aerozol do inhalacji nie jest wskazany do stosowania w leczeniu pacjentów z POChP.

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

Dzieci i młodzież w wieku poniżej 16 lat, przyjmująca duże dawki flutykazonu propionianu (zwykle ≥1000 mikrogramów/dobę) są szczególnie zagrożone ryzykiem wystąpienia działań

ogólnoustrojowych. Działania ogólnoustrojowe mogą wystąpić podczas stosowania kortykosteroidów wziewnych, szczególnie jeśli są one stosowane w dużych dawkach przez długi okres. Możliwe działania ogólnoustrojowe obejmują: zespół Cushinga, cechy cushingoidalne, zahamowanie czynności kory nadnerczy, ostry przełom nadnerczowy i spowolnienie wzrostu u dzieci i młodzieży, i rzadziej, szereg objawów psychicznych lub zmian zachowania, w tym nadmierną aktywność psychomotoryczną, zaburzenia snu, lęk, depresję lub agresję. Należy rozważyć skierowanie dziecka lub nastolatka do lekarza pediatry, specjalisty w zakresie chorób dróg oddechowych.

Zaleca się, aby w czasie długotrwałego stosowania wziewnego kortykosteroidu regularnie kontrolować wzrost dzieci. **Dawkę kortykosteroidu wziewnego należy zmniejszyć do najmniejszej dawki zapewniającej skuteczną kontrolę objawów astmy.**

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Leki blokujące receptory β -adrenergiczne (β -adrenolityki) mogą osłabiać lub antagonizować działanie salmeterolu. Zarówno leki wybiórczo, jak i niewybiórczo blokujące receptory β -adrenergiczne nie powinny być stosowane u pacjentów z astmą, chyba że istnieją inne przyczyny uzasadniające ich zastosowanie. Stosowanie β_2 -agonistów może wywołać potencjalnie ciężką hipokaliemię. Szczególną ostrożność zaleca się w ostrych, ciężkich przypadkach astmy, ponieważ to działanie może być nasilone przez jednoczesne leczenie pochodnymi ksantyny, steroidami i lekami moczopędnymi.

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

Flutykazonu propionian

W normalnych warunkach po podaniu wziewnym, w osoczu krwi występują małe stężenia flutykazonu propionianu w wyniku nasilonego metabolizmu pierwszego przejścia oraz dużego klirensu osoczkowego, zależnego od cytochromu CYP3A4 w jelicie i wątrobie. Dlatego znaczące klinicznie interakcje flutykazonu propionianu są mało prawdopodobne.

Badania interakcji flutykazonu propionianu podawanego donosowo zdrowym ochotnikom wykazały, że rytonawir (bardzo silny inhibitor izoenzymu 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 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 ogólnoustrojowych działań niepożądanych. Należy unikać łączenia leków, chyba że korzyść przewyższa zwiększone ryzyko ogólnoustrojowych działań niepożądanych związanych ze stosowaniem glikokortykosteroidów; w takim przypadku pacjenta należy obserwować w celu wykrycia ogólnoustrojowych działań 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 salmeterolu ani nie zwiększyło kumulacji po podaniu wielokrotnym.

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

Inhibitory CYP3A4 o umiarkowanej sile działania

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

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Płodność

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

Ciąża

Dane otrzymane z umiarkowanej liczby zastosowań produktu w okresie ciąży (ponad 1000 kobiet w ciąży) nie wskazują, aby salmeterol i flutykazonu propionian powodowały wady rozwojowe lub działały szkodliwie na płód lub noworodka. Badania na zwierzętach wykazały szkodliwy wpływ na reprodukcję po podaniu beta₂-mimetyków i glikokortykosteroidów (patrz punkt 5.3).

Stosowanie produktu leczniczego Duexon u kobiet w ciąży należy ograniczyć do przypadków, gdy w opinii lekarza oczekiwana korzyść z leczenia dla matki przewyższa potencjalne ryzyko dla płodu.

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

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy salmeterol i flutykazonu propionian lub ich metabolity przenikają do mleka ludzkiego.

Badania wykazały, że salmeterol i flutykazonu propionian, jak również 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 stosowanie produktu Duexon, biorąc pod uwagę korzyści z karmienia piersią dla dziecka i korzyści z leczenia dla matki.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

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

4.8 Działania niepożądane

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

Działania niepożądane salmeterolu i flutykazonu propionianu są wymienione poniżej w zależności od układów i narządów oraz częstości występowania. Częstości występowania są określone jako: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$) i częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych). Częstości występowania działań niepożądanych pochodziły z badania klinicznego. Częstość występowania podczas stosowania placebo nie była brana pod uwagę.

Klasyfikacja układów i narządów	Działanie niepożądane	Częstość występowania
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Kandydoza jamy ustnej i gardła Zapalenie płuc Zapalenie oskrzeli Kandydoza przełyku	Często Często ^{1,3} Często ^{1,3} Rzadko
Zaburzenia układu immunologicznego	Reakcje nadwrażliwości, w tym: Skórne reakcje nadwrażliwości Obrzęk naczynioruchowy (głównie obrzęk twarzy, jamy ustnej i gardła) Objawy ze strony układu oddechowego (duszność) Objawy ze strony układu oddechowego (skurcz oskrzeli) Reakcje anafilaktyczne, w tym wstrząs anafilaktyczny	Niezbyt często Rzadko Niezbyt często Rzadko Rzadko
Zaburzenia endokrynologiczne	Zespół Cushinga, cushingoidalne rysy twarzy, zahamowanie czynności kory nadnerczy, spowolnienie wzrostu u dzieci i młodzieży, zmniejszenie gęstości mineralnej kości	Rzadko ⁴
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Hipokaliemia Hiperglikemia	Często ³ Niezbyt często ⁴
Zaburzenia psychiczne	Lęk Zaburzenia snu Zmiany zachowania, w tym nadpobudliwość psychoruchowa i drażliwość (głównie u dzieci) Depresja, agresja (głównie u dzieci)	Niezbyt często Niezbyt często Rzadko Nieznana
Zaburzenia układu nerwowego	Ból głowy Drżenia	Bardzo często ¹ Niezbyt często
Zaburzenia oka	Zaćma Jaskra Nieostre widzenie	Niezbyt często Rzadko Nieznana ⁴
Zaburzenia serca	Kołatanie serca Tachykardia Zaburzenia rytmu serca (w tym częstoskurcz nadkomorowy oraz skurcze dodatkowe) Migotanie przedsionków Choroba niedokrwienności serca	Niezbyt często Niezbyt często Rzadko Niezbyt często Niezbyt często
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Zapalenie części nosowej gardła Podrażnienie gardła	Bardzo często ^{2,3} Często

	Chrypka, bezgłos Zapalenie zatok Paradoksalny skurcz oskrzeli	Często Często ^{1,3} Rzadko ⁴
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Łatwiejsze siniaczenie	Często ^{1,3}
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Kurcze mięśni Złamania pourazowe Ból stawów Bóle mięśni	Często Często ^{1,3} Często Często

1. Opisywane często w grupie placebo.
2. Opisywane bardzo często w grupie placebo.
3. Zgłaszane w trakcie 3-letniego badania u pacjentów z POChP.
4. Patrz punkt 4.4.

Opis wybranych działań niepożądanych

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

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

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

Dzieci i młodzież

Możliwe działania 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, fax: + 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, jednak dane dotyczące przedawkowania obu substancji czynnych produktu leczniczego podane są poniżej. Objawy przedawkowania salmeterolu to: zawroty głowy, wzrost ciśnienia skurczowego krwi, drżenia, ból głowy i tachykardia. Jeśli leczenie produktem leczniczym Duexon musi być przerwane z powodu objawów przedawkowania β_2 -agonisty zawartego w produkcie, należy kontynuować leczenie

odpowiednią dawką steroidu. Ponadto może wystąpić hipokaliemia i dlatego należy monitorować stężenie jonów potasowych w surowicy krwi. W takim przypadku należy rozważyć podanie potasu.

Ostre: zastosowanie większych niż zalecane dawek flutykazonu propionianu w postaci wziewnej może powodować przemijające zahamowanie czynności kory nadnerczy. Sytuacja ta nie wymaga intensywnego leczenia, ponieważ czynność kory nadnerczy powraca do normy w ciągu kilku dni, co można zweryfikować oznaczając stężenie 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. Ryzyko zahamowania czynności kory nadnerczy, patrz punkt 4.4.

W przypadku zarówno ostrego, jak i długotrwałego przedawkowania flutykazonu propionianu, należy kontynuować leczenie produktem leczniczym Duexon 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

Produkt leczniczy Duexon zawiera salmeterol i flutykazonu propionian, substancje o różnych mechanizmach działania.

Mechanizmy działania właściwe dla obu substancji omówiono 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 kliniczne w astmie oskrzelowej

Trwające 12 miesięcy badanie GOAL (Uzyskanie optymalnej kontroli choroby - ang. *Gaining Optimal Asthma Control*), przeprowadzono u 3416 pacjentów dorosłych i młodzieży chorujących na przewlekłą astmę oskrzelową. Celem badania było porównanie bezpieczeństwa stosowania i skuteczności leczenia skojarzonego salmeterol + flutykazon 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 leczenie skojarzone salmeterol + flutykazon w porównaniu z monoterapią kortykosteroidem wziewnym i ta kontrola choroby została osiągnięta podczas stosowania mniejszej dawki kortykosteroidu.

W przypadku leczenia skojarzonego salmeterol + flutykazon dobra kontrola* astmy została osiągnięta szybciej niż w przypadku stosowania wziewnego kortykosteroidu w monoterapii. Czas leczenia do osiągnięcia pierwszego tygodnia dobrze kontrolowanej astmy u 50% pacjentów wynosił 16 dni w przypadku leczenia skojarzonego salmeterol + flutykazon w porównaniu do 37 dni w grupie stosującej wziewny kortykosteroid. W porównaniu do pacjentów chorych na astmę nie stosujących steroidów, czas do uzyskania tygodnia dobrej kontroli astmy wynosił 16 dni w przypadku leczenia skojarzonego salmeterol + flutykazon w porównaniu do 23 dni w przypadku leczenia wziewnym kortykosteroidem.

Zebrane wyniki badania przedstawiono w tabeli:

Odsetek pacjentów, którzy uzyskali dobrą kontrolę* (WC - <i>Well Controlled</i>) lub pełną kontrolę** (TC - <i>Totally Controlled</i>) astmy w ciągu 12 miesięcy				
Rodzaj leczenia (przed włączeniem do badania)	Salmeterol + FP		FP	
	WC	TC	WC	TC
Bez WKS (tylko SABA)	78%	50%	70%	40%
Mała dawka WKS (≤500 mikrogramów BDP lub równoważna dawka innego WKS na dobę)	75%	44%	60%	28%
Średnia dawka WKS (>500 do 1000 mikrogramów BDP lub równoważna dawka innego WKS na dobę)	62%	29%	47%	16%
Zebrane wyniki dla 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 produkt zawierający salmeterol + flutykazon o mocy 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 + flutykazonu dwa razy na dobę (podwójna dawka) przez 2 tygodnie. Badanie wykazało, że stosowanie podwójnej dawki salmeterolu + flutykazonu (każdej z dostępnych mocy) przez 14 dni powodowało nieznaczne zwiększenie częstości występowania działań niepożądanych związanych ze stosowaniem beta-agonisty (drżenia mięśni: 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 częstości występowania działań niepożądanych związanych ze stosowaniem beta-agonisty powinno być wzięte pod uwagę, jeśli podwojenie dawki salmeterolu + flutykazonu jest rozważane przez lekarza u dorosłych pacjentów wymagających dodatkowego, krótkiego (do 14 dni) leczenia kortykosteroidami.

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

Wieloośrodkowe badanie kliniczne dotyczące stosowania salmeterolu w astmie (SMART) było 28-tygodniowym badaniem przeprowadzonym w USA, w którym oceniano bezpieczeństwo stosowania salmeterolu w porównaniu do placebo dodawanego do typowego leczenia u osób dorosłych i młodzieży. Chociaż nie było znaczących różnic w pierwszorzędnym punkcie końcowym łącznej liczby zgonów związanych z układem oddechowym wraz z liczbą stanów zagrożenia życia związanych z układem oddechowym, to badanie wykazało znaczące zwiększenie liczby zgonów z powodu astmy u pacjentów otrzymujących salmeterol (13 zgonów na 13176 pacjentów leczonych salmeterolem w porównaniu do 3 zgonów z 13179 pacjentów otrzymujących placebo). Badanie nie zostało zaprojektowane w celu oceny wpływu jednoczesnego stosowania kortykosteroidów wziewnych, a jedynie 47% pacjentów zgłaszało stosowanie wziewnych kortykosteroidów przed badaniem.

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania połączenia salmeterolu z flutykazonu propionianem w porównaniu z flutykazonu propionianem w monoterapii w astmie

W dwóch wieloośrodkowych badaniach trwających 26 tygodni przeprowadzono porównanie skuteczności i bezpieczeństwa stosowania salmeterolu w połączeniu z flutykazonu propionianem z flutykazonu propionianem w monoterapii, w pierwszym z nich u dorosłych i młodzieży (badanie AUSTRI), a w drugim u dzieci w wieku 4 do 11 lat (badanie VESTRI). Do obu badań włączono pacjentów z umiarkowaną lub ciężką przewlekłą astmą, których w przeszłości hospitalizowano z powodu astmy lub u których występowały zaostrzenia astmy w poprzednim roku. Podstawowym celem każdego badania było ustalenie, czy dodanie długo działającego beta-adrenolityka (LABA) do WKS (leczenie salmeterolem z flutykazonu propionianem (salmeterol-FP)) było nie gorsze niż stosowanie samego wziewnego kortykosteroidu (FP) w odniesieniu do ryzyka wystąpienia ciężkich zdarzeń związanych z astmą (hospitalizacja związana z astmą, intubacja i zgon). Drugim celem tych badań dotyczących skuteczności była ocena, czy leczenie wziewnym kortykosteroidem z długo działającym beta-adrenolitykiem (salmeterol-FP) było lepsze od leczenia samym wziewnym kortykosteroidem (FP) w odniesieniu do ciężkiego zaostrzenia astmy (definiowanego jako pogorszenie astmy wymagające stosowania ogólnoustrojowych kortykosteroidów przez co najmniej 3 dni lub hospitalizacji, lub wizyty w ambulatoryjnym oddziale ratunkowym z powodu astmy wymagającej podania kortykosteroidów ogólnoustrojowych).

W sumie 11 679 i 6 208 pacjentów zostało losowo przydzielonych i otrzymało leczenie odpowiednio w badaniach AUSTRI i VESTRI. W obu badaniach osiągnięto pierwszorzędną punkt końcowy dotyczący bezpieczeństwa – potwierdzono, że stosowanie salmeterol-FP było nie gorsze niż stosowanie FP („non-inferiority”) (patrz tabela poniżej).

Ciężkie działania niepożądane 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 (związana 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

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

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

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 w porównaniu do wziewnych kortykosteroidów niezawierających flutykazonu propionianu.

W badaniu tym nie stosowano porównania do placebo.

W kohorcie astmy 5 362 cięż narażonych na wziewne kortykosteroidy w pierwszym trymestrze - zdiagnozowano 131 MCMs; 1 612 (30%) było narażone na FP lub salmeterolu-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

W czasie jednoczesnego podawania wziewnego flutykazonu propionianu i salmeterolu właściwości farmakokinetyczne każdej substancji czynnej są podobne do właściwości farmakokinetycznych obserwowanych w przypadku podawania tych substancji oddzielnie. Oceniając właściwości farmakokinetyczne można uwzględnić każdy ze składników osobno.

Salmeterol

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

Flutykazonu propionian

Całkowita biodostępność flutykazonu propionianu po jednorazowym podaniu wziewnym u zdrowych osób wynosi około 5 do 11% dawki nominalnej, w zależności od typu użytego inhalatora.

U pacjentów z astmą obserwowano mniejszą ekspozycję ogólnoustrojową na stosowany wziewnie flutykazonu propionian.

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

Losy flutykazonu propionianu w organizmie są określane przez duży klirens osoczowy (1150 ml/min), dużą objętość dystrybucji w stanie stacjonarnym (około 300 l) i okres półtrwania około 8 godzin.

Lek wiąże się z białkami osocza w 91%.

Flutykazonu propionian jest szybko usuwany z krążenia ogólnoustrojowego. Główną drogą jest metabolizm do nieaktywnej pochodnej kwasu karboksylowego; reakcja ta jest katalizowana przez izoenzym 3A4 cytochromu P450. Inne niezidentyfikowane metabolity znaleziono również w kale. Klirens nerkowy flutykazonu jest pomijalny. Mniej niż 5% dawki wydalane jest z moczem, głównie w postaci metabolitów. Większa część dawki jest wydalana z kałem w postaci metabolitów i niezmiennego leku.

Dzieci i młodzież

Oceniono wpływ 21-dniowego leczenia z zastosowaniem salmeterolu + flutykazonu propionianu w postaci aerozolu inhalacyjnego o mocy (25 mikrogramów + 50 mikrogramów)/dawkę inhalacyjną (dwie inhalacje dwa razy na dobę, z zastosowaniem lub bez zastosowania komory inhalacyjnej) lub z zastosowaniem salmeterolu + flutykazonu propionianu o mocy (50 mikrogramów + 100 mikrogramów)/dawkę inhalacyjną w postaci proszku podawanego przy pomocy inhalatora typu dysk (1 inhalacja dwa razy na dobę) u 31 dzieci w wieku od 4 do 11 lat z łagodną astmą. Ekspozycja ogólnoustrojowa na salmeterol była podobna w przypadku stosowania salmeterolu + flutykazonu w postaci aerozolu inhalacyjnego, salmeterolu + flutykazonu w postaci aerozolu inhalacyjnego z komorą inhalacyjną i salmeterolu + flutykazonu propionianu w postaci proszku do inhalacji i wynosiła 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 + flutykazonu propionianu w postaci aerozolu inhalacyjnego z zastosowaniem

komory inhalacyjnej (107 pg·h/ml [95% CI: 45,7, 252,2]) oraz salmeterolu + flutykazonu propionianu w postaci proszku do inhalacji (138 pg·h/ml [95% CI: 69,3, 273,2]), zaś w przypadku stosowania salmeterolu + flutykazonu propionianu w postaci aerozolu inhalacyjnego ekspozycja ogólnoustrojowa była mniejsza (24 pg·h/ml [95% CI: 9,6,60,2]).

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Jedynie kwestie bezpieczeństwa dotyczące stosowania u ludzi zidentyfikowane w trakcie osobnych badań salmeterolu i flutykazonu propionianu przeprowadzonych na zwierzętach, dotyczyły 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 salmeterolu i flutykazonu, u szczurów stwierdzono przemieszczenie tętnicy pępkowej i niecałkowite kostnienie kości potylicznej po zastosowaniu takich dawek glikokortykosteroidów, które powodują nieprawidłowości.

Gaz nośny norfluran, nie zawierający freonów, nie wykazał działań toksycznych nawet w stężeniach znacznie większych niż stężenia stosowane u pacjentów, w próbach uwzględniających różne gatunki zwierząt, poddawane codziennej ekspozycji, przez okres dwóch lat.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Gaz nośny: norfluran (HFA 134a)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

2 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w temperaturze poniżej 25°C.

Pojemnik zawiera zawiesinę pod ciśnieniem. Nie wystawiać pojemnika na działanie temperatury powyżej 50°C, chronić przed światłem słonecznym. Pojemnika nie należy dziurawić lub palić, nawet jeśli jest pusty.

Tak jak w przypadku większości leków stosowanych wzięwnie w pojemnikach pod ciśnieniem, skuteczność leku może być mniejsza, jeśli inhalator jest zimny.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Aluminiowy pojemnik z zaworem dozującym, ustnikiem z PP i zamknięciem z PP, całość w tekturowym pudełku.

Wielkość opakowania: 1 inhalator po 120 dawek w tekturowym pudełku.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

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

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Duexon, (25 mikrogramów + 50 mikrogramów)/dawkę odmierzoną: 25814
Duexon, (25 mikrogramów + 125 mikrogramów)/dawkę odmierzoną: 25815
Duexon, (25 mikrogramów + 250 mikrogramów)/dawkę odmierzoną: 25816

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 2020.03.30

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

2023.03.13