

## CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

### 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Serevent, 25 mikrogramów/dawkę inhalacyjną, aerozol wziewny, zawiesina

### 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

#### *Salmeterolum*

Jedna dawka inhalacyjna zawiera 25 mikrogramów salmeterolu (w postaci salmeterolu ksynafonianu). Odpowiada to dawce dostarczonej (z dozownika) zawierającej 21 mikrogramów salmeterolu (w postaci salmeterolu ksynafonianu).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

### 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Aerozol wziewny, zawiesina

Biała lub prawie biała zawiesina umieszczona w aluminiowym pojemniku z zielonym zaworem dozującym.

### 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

#### 4.1. Wskazania do stosowania

Regularne, objawowe leczenie, w skojarzeniu z wziewnymi kortykosteroidami, odwracalnej obturacji dróg oddechowych u pacjentów z astmą oskrzelową, w tym u pacjentów z dusznościami nocnymi, u których objawy nie są odpowiednio kontrolowane wziewnymi kortykosteroidami podawanymi zgodnie z aktualnie obowiązującymi zaleceniami dotyczącymi leczenia. Leczenie przewlekłej obturacyjnej choroby płuc (POChP). Zapobieganie astmie indukowanej przez wysiłek fizyczny.

#### 4.2. Dawkowanie i sposób podawania

Serevent, aerozol wziewny jest przeznaczony wyłącznie do stosowania wziewnego.

Serevent, aerozol wziewny należy stosować regularnie. Pełne działanie lecznicze może wystąpić po przyjęciu kilkunastu dawek produktu leczniczego. Ponieważ mogą wystąpić działania niepożądane związane z nadużywaniem produktu leczniczego, o zwiększeniu dawki lub częstotliwości stosowania decyduje tylko lekarz.

#### Zalecane dawkowanie:

##### **Astma oskrzelowa:**

##### *Dorośli i młodzież w wieku 12 lat i starsi:*

Dwie inhalacje po 25 mikrogramów salmeterolu dwa razy na dobę.

U pacjentów z astmą, u których stwierdzono ciężką obturację dróg oddechowych, można zalecić zwiększenie dawki do 4 inhalacji po 25 mikrogramów salmeterolu dwa razy na dobę.

##### *Dzieci w wieku 4 lat i starsze:*

Dwie inhalacje po 25 mikrogramów salmeterolu dwa razy na dobę.

*Dzieci w wieku ponizej 4 lat:*

Serevent, aerozol wziewny nie jest zalecany do stosowania u dzieci w wieku ponizej 4 lat ze wzgledu na niewystarczajace dane dotyczace bezpieczenstwa stosowania i skutecznosci.

**POChP:**

*Dorośli:* Dwie inhalacje po 25 mikrogramow salmeterolu dwa razy na dobe.

*Dzieci:* Brak istotnych wskazan dotyczacych stosowania produktu leczniczego Serevent u dzieci.

**Szczegolne grupy pacjentow:**

Nie ma koniecznosci dostosowania dawki u pacjentow w podeszlym wieku oraz u pacjentow z zaburzona czynnoscia nerek. Brak danych dotyczacych stosowania produktu leczniczego Serevent, aerozol wziewny u pacjentow z zaburzona czynnoscia watroby.

**Instrukcja uzycia:**

Pacjent powinien byc dokladnie poinstruowany, jak prawidlowo stosowac inhalator (patrz: Ulotka dla pacjenta).

1. Pacjent powinien zdjac nasadke z ustnika inhalatora przez delikatne naciśniecie bokow nasadki.
2. Pacjent powinien sprawdzic inhalator wewnatrz i na zewnatrz wlaczenie z ustnikiem, czy nie znajduja sie w nim zanieczyszczenia.
3. Pacjent powinien dobrze wstrzasnac inhalatorem, aby upewnic sie, ze zanieczyszczenia sa usuniete i zawartosc inhalatora jest rownomiernie wymieszana. Przed pierwszym uzyciem inhalatora lub jesli inhalator nie byl uzywany przez tydzien, pacjent powinien uwolnic jedna dawke w powietrze, aby upewnic sie, ze inhalator dziala prawidlowo.
4. Pacjent powinien trzymac inhalator w pozycji pionowej miedzy palcami i kciukiem, z kciukiem na podstawie inhalatora, pod ustnikiem.
5. Pacjent powinien wykonać spokojnie glęboki wydech, wlozyc ustnik do ust i objac go szczelnie wargami. Pacjent powinien byc poinstruowany, aby nie gryzć ustnika.
6. Natychmiast po rozpoczeciu wdechu przez usta pacjent powinien nacisnac inhalator w celu uwolnienia salmeterolu, i dalej kontynuowac spokojny, glęboki wdech.
7. Po wstrzymaniu oddechu pacjent powinien wyjac inhalator z ust i zdjac palec z nasady inhalatora. Pacjent powinien wstrzymac oddech przez kilka sekund, lub tak dlugo, jak to mozliwe.
8. Jezeli potrzebna jest ponowna inhalacja leku, nalezy trzymajac inhalator w pozycji pionowej odczekac okolo pol minuty przed powtorzeniem czynnosci opisanych w punktach 3 do 7.
9. Po inhalacji pacjent zawsze powinien zalozyc nasadke na ustnik, aby zapobiec dostawaniu sie do niego kurzu.
10. Pacjent powinien zalozyc nasadke na ustnik dociskajac ja do wlasciwej pozycji.

**Wazne:**

Nie nalezy przyspieszac czynnosci wymienionych w punktach 5, 6 i 7. Wazne jest, aby rozpoczac powolne oddychanie, tak wolne, jak tylko jest mozliwe jeszcze przed uzyciem inhalatora.

Pacjent powinien poćwiczyć wykonanie pierwszych kilka inhalacji przed lustrem. W przypadku zauważenia "mgiełki" wydobywającej się z góry inhalatora lub kącików ust, inhalację należy rozpocząć ponownie, zaczynając od punktu 2.

Serevent może być stosowany z komorą inhalacyjną Volumatic u pacjentów (zwłaszcza dzieci i osób w podeszłym wieku), którzy mają trudności ze zsynchronizowaniem wdechu z uwolnieniem leku z inhalatora.

#### **Czyszczenie inhalatora:**

Inhalator należy czyścić przynajmniej raz na tydzień. W tym celu należy:

1. Zdjąć nasadkę z ustnika.
2. Oczyszczyć ustnik wewnątrz i z zewnątrz oraz plastikową obudowę z zewnątrz suchą ściereczką lub chusteczką.
3. Założyć nasadkę na ustnik.

Nie wyjmować pojemnika z plastikowej obudowy w czasie czyszczenia inhalatora.

**NIE WOLNO ZANURZAĆ METALOWEGO POJEMNIKA W WODZIE.**

#### **4.3. Przeciwwskazania**

Serevent jest przeciwwskazany u pacjentów z nadwrażliwością na salmeterolu ksynafonian lub substancję pomocniczą (patrz punkt 6.1).

#### **4.4. Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania**

Podczas leczenia astmy oskrzelowej należy uwzględniać zasady leczenia stopniowanego, a reakcję pacjenta na leczenie należy monitorować poprzez kliniczną ocenę objawów choroby, jak i badania czuności płuc.

Salmeterol nie powinien być stosowany (i nie jest odpowiedni) do rozpoczynania leczenia astmy.

Salmeterol nie zastępuje kortykosteroidów stosowanych doustnie lub wziewnie. Należy go stosować w skojarzeniu z nimi. Pacjentów należy uprzedzić, żeby nie przerywali stosowania steroidów ani nie zmniejszali ich dawki bez porozumienia z lekarzem, nawet jeśli odczuwają poprawę stosując salmeterol.

Salmeterolu nie należy stosować do leczenia ostrych objawów astmy. W tym celu konieczne jest zastosowanie szybko i krótko działającego, wziewnego leku rozszerzającego oskrzela. Pacjent powinien zawsze mieć przy sobie produkt leczniczy stosowany w celu złagodzenia ostrych objawów astmy.

Zwiększenie częstości stosowania krótko działających leków rozszerzających oskrzela w celu złagodzenia objawów astmy świadczy o pogorszeniu kontroli astmy. Pacjenta należy poinstruować, żeby zasięgnął porady lekarza, jeśli stwierdza mniejszą skuteczność krótko działających leków rozszerzających oskrzela lub potrzebuje więcej inhalacji niż zazwyczaj. W takiej sytuacji należy ocenić stan pacjenta i rozważyć zwiększenie dawki leków przeciwzapalnych (np. większe dawki kortykosteroidów wziewnych lub okresowe podawanie kortykosteroidów doustnych). Ciężkie zaostrzenia astmy należy leczyć zgodnie z ogólnie przyjętymi zasadami.

Pomimo że Serevent może być stosowany w terapii skojarzonej, kiedy wziewne kortykosteroidy nie zapewniają odpowiedniej kontroli przebiegu astmy, nie należy rozpoczynać leczenia produktem leczniczym Serevent u pacjentów w czasie ciężkiego zaostrzenia astmy oraz gdy nastąpiło znaczące lub ostre pogorszenie przebiegu choroby.

W trakcie stosowania produktu leczniczego Serevent mogą wystąpić związane z astmą poważne objawy niepożądane lub zaostrzenia. Pacjent powinien być poinformowany, że jeśli po rozpoczęciu leczenia

produktem leczniczym Serevent nastąpi nasilenie objawów astmy lub nie będą one prawidłowo kontrolowane, to należy kontynuować terapię oraz zasięgnąć porady lekarskiej.

Nagłe i szybko postępujące nasilenie objawów astmy oskrzelowej jest stanem mogącym stanowić zagrożenie życia, dlatego taki pacjent wymaga konsultacji lekarskiej. Należy wówczas rozważyć zwiększenie dawki dotychczas stosowanych kortykosteroidów. W takiej sytuacji należy codziennie wykonywać pomiary szczytowego przepływu wydechowego. W leczeniu podtrzymującym astmy salmeterol należy stosować w skojarzeniu z wziewnymi lub doustnymi kortykosteroidami. Długo działających leków rozszerzających oskrzela nie należy stosować jako jedynych lub podstawowych preparatów w leczeniu podtrzymującym astmy (patrz punkt 4.1).

W sytuacji uzyskania prawidłowej kontroli objawów astmy, należy rozważyć stopniowe zmniejszanie dawki produktu leczniczego Serevent. Ważna jest regularna kontrola stanu pacjentów, u których zmniejszono dawkę leczniczą. Należy stosować najmniejszą skuteczną dawkę produktu leczniczego Serevent.

Salmeterol należy stosować ostrożnie u pacjentów z nadczynnością tarczycy.

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

Objawy ze strony układu sercowo-naczyniowego, takie jak zwiększenie ciśnienia skurczowego krwi i częstości akcji serca, mogą czasami wystąpić po zastosowaniu wszystkich leków sympatykomimetycznych, szczególnie podawanych w dawkach większych niż terapeutyczne. Z tego powodu salmeterol należy stosować z ostrożnością u pacjentów z chorobami układu sercowo-naczyniowego.

W czasie leczenia  $\beta_2$ -mimetykami może wystąpić potencjalnie ciężka hipokaliemia. Szczególną ostrożność należy zachować w przypadku ostrej, ciężkiej astmy, gdyż ten wpływ może być zwiększony przez niedotlenienie oraz jednoczesne leczenie pochodnymi ksantyny, steroidami lub diuretykami. W takich sytuacjach należy kontrolować stężenie potasu w surowicy.

Dane pochodzące z dużego klinicznego badania (wieloośrodkowe badanie kliniczne dotyczące stosowania salmeterolu w astmie (*Salmeterol Multi-Center Asthma Research Trial, SMART*) sugerują, że u pacjentów o pochodzeniu afroamerykańskim występuje zwiększone ryzyko poważnych objawów związanych z układem oddechowym lub zgonu w sytuacji, kiedy stosują salmeterol w porównaniu do placebo (patrz punkt 5.1). Nie wiadomo, czy było to spowodowane czynnikami farmakogenetycznymi czy też innymi czynnikami. Pacjenci o pochodzeniu afrykańskim lub afrokaraibskim powinni być poinformowani, że jeśli w trakcie leczenia produktem leczniczym Serevent nasila się objawy astmy lub nie będą one prawidłowo kontrolowane, to należy kontynuować leczenie oraz zasięgnąć porady lekarskiej.

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 kołatanie 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).

Pacjenci powinni być poinstruowani, jak właściwie stosować inhalator. Technika inhalacji powinna być sprawdzona, aby zapewnić optymalne dostarczenie wdychanego leku do płuc.

Ponieważ wchłanianie ogólnoustrojowe odbywa się głównie z płuc, stosowanie aerozolu wziewnego z komorą inhalacyjną może zwiększać ilość leku dostarczaną do płuc. Należy wziąć to pod uwagę, gdyż może to doprowadzić do zwiększenia ryzyka ogólnoustrojowych działań niepożądanych i konieczne może być dostosowanie dawki.

#### **4.5. Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji**

Leki blokujące receptory  $\beta$ -adrenergiczne mogą osłabiać lub antagonizować działanie salmeterolu. Zarówno leki wybiórczo, jak i niewybiórczo blokujące receptory  $\beta$ -adrenergiczne nie powinny być stosowane, chyba że istnieją inne przyczyny uzasadniające ich użycie.

W trakcie leczenia agonistami receptorów  $\beta_2$  może wystąpić potencjalnie ciężka hipokaliemia. Szczególną ostrożność należy zachować w przypadku ostrej, ciężkiej astmy, gdyż ten wpływ może być zwiększony przez jednoczesne leczenie pochodnymi ksantyny, steroidami lub diuretykami.

#### Silne inhibitory CYP3A4

Jednoczesne podawanie ketokonazolu (400 mg raz na dobę, doustnie) i salmeterolu (50  $\mu$ g dwa razy na dobę, wziewnie) u 15 zdrowych osób, przez 7 dni 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. wydłużenie odstępu QTc i kołatanie serca) w porównaniu do leczenia salmeterolem i ketokonazolem osobno (patrz punkt 4.4).

Nie zaobserwowano klinicznie znaczących zmian ciśnienia tętniczego krwi, częstości akcji serca, stężenia glukozy i stężenia potasu we krwi. Jednoczesne podawanie z ketokonazolem nie powodowało wydłużenia okresu półtrwania salmeterolu, ani nie zwiększyło kumulacji salmeterolu po podaniu wielokrotnym.

Należy unikać jednoczesnego stosowania salmeterolu 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. itraconazol, telitromycyna, rytonawir).

#### Inhibitory CYP3A4 o umiarkowanej sile działania

Jednoczesne podawanie erytromycyny (500 mg trzy razy na dobę, doustnie) i salmeterolu (50  $\mu$ g dwa razy na dobę, wziewnie) u 15 zdrowych osób, przez 6 dni 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 żadnych poważnych działań niepożądanych.

#### **4.6. Cięża i laktacja**

Istnieją ograniczone dane (mniej niż 300 kobiet w ciąży) dotyczące stosowania salmeterolu u kobiet w ciąży.

Badania na zwierzętach nie wykazały bezpośredniego lub pośredniego szkodliwego wpływu na reprodukcję z wyjątkiem doniesień o wystąpieniu szkodliwego działania na płód po zastosowaniu bardzo dużych dawek (patrz punkt 5.3).

W celu zachowania ostrożności, zaleca się unikanie stosowania produktu leczniczego Serevent w okresie ciąży.

Na podstawie dostępnych danych farmakodynamicznych / toksykologicznych dotyczących zwierząt stwierdzono, że salmeterol przenika do mleka. Nie można wykluczyć zagrożenia dla dziecka karmionego piersią.

Należy podjąć decyzję, czy przerwać karmienie piersią, czy przerwać stosowanie produktu leczniczego Serevent, biorąc pod uwagę korzyści z karmienia piersią dla dziecka i korzyści z leczenia dla kobiety.

Badania dotyczące nośnika HFA-134a nie wykazały wpływu na reprodukcję i laktację u dorosłych szczurów oraz w dwóch kolejnych pokoleniach szczurów ani na rozwój płodów szczurów i królików.

#### **4.7. Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn**

Nie przeprowadzono badań dotyczących wpływu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

#### 4.8. Działania niepożądane

Działania niepożądane są wymienione poniżej w zależności od układów i narządów oraz częstości występowania. Częstości występowania są określone jako: bardzo często ( $\geq 1/10$ ), często ( $\geq 1/100$  i  $< 1/10$ ), niezbyt często ( $\geq 1/1000$  i  $< 1/100$ ), rzadko ( $\geq 1/10\ 000$  i  $< 1000$ ) i bardzo rzadko ( $< 1/10\ 000$ ), w tym pojedyncze doniesienia. Działania niepożądane występujące często i niezbyt często pochodziły z badania klinicznego. Częstość występowania działań niepożądanych podczas stosowania placebo nie była brana pod uwagę. Działania niepożądane występujące bardzo rzadko pochodziły z doniesień spontanicznych po wprowadzeniu leku do obrotu.

Podane częstości występowania objawów dotyczą dawki standardowej 50  $\mu\text{g}$  dwa razy na dobę. Częstości występowania objawów po podaniu większych dawek 100  $\mu\text{g}$  dwa razy na dobę brano pod uwagę w odpowiednich miejscach.

Klasyfikacja układów i narządów	Objaw niepożądany	Częstość występowania
Zaburzenia układu immunologicznego	Reakcje nadwrażliwości objawiające się:  wysypką (świąd i zaczerwienienie)  reakcjami anafilaktycznymi, w tym obrzęk i obrzęk naczynioruchowy, skurcz oskrzeli i wstrząs anafilaktyczny	Niezbyt często  Bardzo rzadko
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Hipokaliemia  Hiperglikemia	Rzadko  Bardzo rzadko
Zaburzenia psychiczne	Nerwowość  Bezsenność	Niezbyt często  Rzadko
Zaburzenia układu nerwowego	Bóle głowy  Drżenia  Zawroty głowy	Często  Często  Rzadko
Zaburzenia serca	Kołatanie serca  Tachykardia  Zaburzenia rytmu serca (w tym migotanie przedsionków, częstoskurcz nadkomorowy oraz skurcze dodatkowe)	Często  Niezbyt często  Bardzo rzadko
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Podrażnienie jamy ustnej i gardła  Paradoksalny skurcz oskrzeli	Bardzo rzadko  Bardzo rzadko
Zaburzenia żołądka i jelit	Nudności	Bardzo rzadko

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Kurcze mięśni Bóle stawów	Często Bardzo rzadko
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Niespecyficzne bóle w klatce piersiowej	Bardzo rzadko

Odnotowane objawy niepożądane występujące podczas leczenia  $\beta_2$ -mimetykami, takie jak: drżenia, bóle głowy i kołatanie serca, były przemijające i ulegały złagodzeniu w czasie regularnego stosowania. Drżenia i tachykardia występują częściej po podaniu dawek większych niż 50  $\mu\text{g}$  dwa razy na dobę.

Podobnie jak w przypadku innych leków wziewnych, może wystąpić paradoksalny skurcz oskrzeli z nagłym wystąpieniem lub nasileniem świstów po podaniu leku oraz zmniejszeniem wartości szczytowego przepływu wydechowego (PEFR). W takiej sytuacji niezwłocznie należy podać szybko działający, wziewny lek rozszerzający oskrzela. Należy natychmiast przerwać stosowanie produktu leczniczego Serevent, ocenić stan pacjenta i jeśli to konieczne zastosować alternatywne leczenie (patrz punkt 4.4).

#### 4.9. Przedawkowanie

Przedmiotowe i podmiotowe objawy przedawkowania salmeterolu to zawroty głowy, wzrost ciśnienia skurczowego krwi, drżenia, ból głowy i tachykardia. Jako odtrutkę zaleca się kardioselektywne  $\beta$ -adrenolityki, które należy stosować ze szczególną ostrożnością u pacjentów ze skurczem oskrzeli w wywiadzie.

Dodatkowo może wystąpić hipokaliemia i dlatego należy kontrolować stężenie potasu w surowicy. Należy rozważyć uzupełnienie niedoboru potasu.

## 5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

### 5.1. Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Selektynni agoniści receptora  $\beta_2$ -adrenergicznego.  
Kod ATC: R 03 AC 12.

Salmeterol jest wybiórczym, długo działającym (12 godzin) agonistą receptorów  $\beta_2$ -adrenergicznych, o długim łańcuchu bocznym, który wiąże się z miejscem pozareceptorowym.

Te właściwości farmakologiczne salmeterolu zapewniają bardziej skuteczne zapobieganie wywoływanemu przez histaminę skurczowi oskrzeli i powodują rozszerzenie oskrzeli trwające dłużej, przynajmniej 12 godzin, w porównaniu do działania zalecanych dawek zwykle stosowanych krótko działających  $\beta_2$ -agonistów. U ludzi salmeterol hamuje wczesną i późną fazę reakcji na alergen wziewny, a działanie to utrzymuje się do 30 godzin po podaniu pojedynczej dawki leku nawet wówczas, gdy działanie rozszerzające oskrzela już ustąpi. Pojedyncza dawka salmeterolu zmniejsza nadreaktywność oskrzeli. Te właściwości leku wskazują, że salmeterol wykazuje dodatkowe, poza rozkurczem oskrzeli działania, niemniej ich pełne znaczenie kliniczne nie jest poznane. Mechanizm działania salmeterolu różni się od mechanizmu działania przeciwzapalnego kortykosteroidów, dlatego nie należy przerywać stosowania kortykosteroidów ani zmniejszać ich dawki, gdy zaleca się stosowanie salmeterolu.

Salmeterol był badany w leczeniu przewlekłej obturacyjnej choroby płuc. U pacjentów leczonych wykazano poprawę w zakresie objawów choroby, czynności płuc i jakości życia.

#### Badania kliniczne dotyczące astmy

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

Badanie SMART było wielośrodkowym, randomizowanym, podwójnie zaślepionym, kontrolowanym placebo, 28-tygodniowym badaniem w układzie grup równoległych, przeprowadzonym w Stanach Zjednoczonych. W badaniu w jednej grupie pacjentów z astmą oskrzelową, do której przydzielono losowo 13 176 osób, do typowego leczenia astmy dodano salmeterol (w dawce 50 µg dwa razy na dobę), a drugiej, do której przydzielono losowo 13 179 osób, do typowego leczenia astmy dodano placebo. Kwalifikowano pacjentów chorujących na astmę w wieku powyżej 12 lat, jeśli przed badaniem stosowali leki przeciwastrymatyczne (z wyjątkiem długo działających β<sub>2</sub>-mimetyków). Stosowanie wziewnych glikokortykosteroidów było określone na wstępie, ale nie było konieczne ich stosowanie w trakcie całego badania. Pierwszorzędowy punkt końcowy obejmował sumę liczby zgonów związanych z układem oddechowym wraz z liczbą stanów zagrożenia życia związanych z układem oddechowym.

*Kluczowe wnioski z badania SMART (pierwszorzędowe punkty końcowe)*

Grupa pacjentów	Liczba zdarzeń pierwszorzędowego punktu końcowego / liczba pacjentów		Hazard względny (95% przedział ufności)
	salmeterol	placebo	
Wszyscy pacjenci	50/13 176	36/13 179	1,40 (0,91; 2,14)
Pacjenci stosujący wziewne glikokortykosteroidy	23/6 127	19/6 138	1,21 (0,66; 2,23)
Pacjenci nie stosujący wziewnych glikokortykosteroidów	27/7 049	17/7 041	1,60 (0,87; 2,93)
Pacjenci pochodzenia afro-amerykańskiego	<b>20/2 366</b>	<b>5/2 319</b>	<b>4,10 (1,54; 10,90)</b>

*(Ryzyko znamienne statystycznie na poziomie 95% jest zaznaczone pogrubioną czcionką)*

*Kluczowe wnioski z badania SMART według stosowania wziewnych glikokortykosteroidów na wstępie badania (drugorzędowe punkty końcowe)*

	Liczba zdarzeń drugorzędowego punktu końcowego / liczba pacjentów		Hazard względny (95% przedział ufności)
	salmeterol	placebo	
Zgony związane z zaburzeniami układem oddechowym			
Pacjenci stosujący wziewne glikokortykosteroidy	10/6127	5/6138	2,01 (0,69; 5,86)
<b>Pacjenci nie stosujący wziewnych glikokortykosteroidów</b>	<b>14/7049</b>	<b>6/7041</b>	<b>2,28 (0,88; 5,94)</b>
Suma zgonów związanych z astmą oraz zdarzeń zagrażających życiu			
Pacjenci stosujący wziewne glikokortykosteroidy	16/6127	13/6138	1,24 (0,60; 2,58)

Pacjenci nie stosujacy wziewnych glikokortykosteroidow	<b>21/7049</b>	<b>9/7041</b>	<b>2,39 (1,10; 5,22)</b>
Zgony zwiqzane z astmą			
Pacjenci stosujacy wziewne glikokortykosteroidy	4/6127	3/6138	1,35 (0,30; 6,04)
Pacjenci nie stosujacy wziewnych glikokortykosteroidow	9/7049	0/7041	*

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

### Badanie kliniczne w POChP

#### Badanie TORCH

Badanie TORCH (TOwards a Revolution in COPD Health) było 3 letnim badaniem, które miało na celu ocenę wpływu produktu Seretide Dysk w dawce 500 µg + 50 µg podawanego 2 razy na dobę, salmeterolu podawanego za pomocą aparatu do inhalacji Dysk w dawce 50 µg 2 razy na dobę, flutykazonu propionianu (FP) podawanego za pomocą aparatu do inhalacji Dysk w dawce 500 µg 2 razy na dobę lub placebo na całkowitą śmiertelność pacjentów chorych na POChP. Do badania byli włączeni pacjenci z POChP (wyjściowa wartość FEV<sub>1</sub> przed podaniem leku poniżej 60% wartości należnej). Badanie miało charakter podwójnie zaślepionej próby. W trakcie badania dozwolone było stosowanie rutynowej terapii POChP z wyjątkiem innych wziewnych glikokortykosteroidów, długo działających β<sub>2</sub>-mimetyków oraz przewlekle podawanych glikokortykosteroidów 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 produktu Seretide w porównaniu do placebo.

	<b>Placebo N = 1524</b>	<b>Salmeterol 50 N = 1521</b>	<b>FP 500 N = 1534</b>	<b>Seretide 50 + 500 N = 1533</b>
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	N/A	0,879 (0,73; 1,06) 0,180	1,060 (0,89; 1,27) 0,525	0,825 (0,68; 1,00) 0,052 <sup>1</sup>
Hazard względny Seretide 50 + 500 w porównaniu z salmeterolem i flutykazonu propionianem (Przedział ufności) wartość p	N/A	0,932 (0,77; 1,13) 0,481	0,774 (0,64; 0,93) 0,007	N/A

1. wartość P skorygowana przez dwie przejściowe analizy porównujące pierwotną skuteczność w oparciu o analizę log-rangową po rozdzieleniu na grupy według palenia papierosów.

U pacjentów leczonych produktem leczniczym Seretide 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 Seretide.

Seretide istotnie zmniejszał liczbę umiarkowanych i ciężkich zaostrzeń występujących w ciągu roku w porównaniu do salmeterolu, flutykazonu propionianu i placebo (średnia liczba w grupie otrzymującej Seretide 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% PU (przedział ufności): 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%,  $p = 0,024$ ). 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 występowania zaostrzeń o 18% (95% PU: 11% do 24%;  $p < 0,001$ ) w porównaniu do placebo.

Jakość życia oceniana za pomocą kwestionariusza szpitala św. Jerzego (SGRQ - St George's Respiratory Questionnaire) poprawiła się u każdego pacjenta stosującego aktywne leczenie w porównaniu do placebo. Średnia poprawa jakości życia w ciągu 3 lat terapii produktem Seretide 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 zdarzenie niepożądane, wynosiło w przypadku placebo 12,3%, w przypadku salmeterolu 13,3%, w przypadku flutykazonu 18,3% oraz w przypadku Seretide 19,6% (hazard względny dla produktu leczniczego Seretide 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 przez zapalenie płuc jest następująca w poszczególnych grupach: placebo – 7, salmeterol – 9, flutykazonu propionian - 13, Seretide - 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 produktu leczniczego Seretide; hazard względny w przypadku produktu leczniczego Seretide w porównaniu do placebo: 1,22, 95% PU: 0,87 do 1,72,  $p = 0,248$ ).

## 5.2 Właściwości farmakokinetyczne

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 małych stężeń w osoczu (około 200 pikogramów/ml lub mniej) podczas stosowania wziewnego salmeterolu w dawkach terapeutycznych, istnieje niewiele danych dotyczących właściwości farmakokinetycznych salmeterolu.

## 5.3. Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Jedyny mający znaczenie kliniczne wniosek z badań na zwierzętach dotyczył nadmiernie zwiększonej aktywności farmakologicznej.

W badaniach toksycznego wpływu salmeterolu ksylnafonianu na reprodukcję oraz na rozwój szczurów nie stwierdzono żadnego działania. U królików zaobserwowano typowe dla podawania  $\beta_2$ -agonistów toksyczne działanie na zarodek i płód (rozszczep podniebienia, przedwczesne rozwarście powiek oka, zarośnięcie mostka, zmniejszony stopień kostnienia kości czołowych czaszki), które wystąpiły po ekspozycji na duże dawki (około 20 razy większe od maksymalnej zalecanej dla ludzi dawki dobowej na podstawie porównania AUC).

Salmeterolu ksynafonian nie wykazywał toksyczności w standardowych badaniach genotoksyczności.

Nośnik bezfreonowy, norfluran stosowany u wielu gatunków zwierząt codziennie przez okres do 2 lat w bardzo dużych stężeniach pary znacznie przekraczających stężenia, na które narażeni są pacjenci, nie wykazywał toksycznego działania, w tym nie wykazywał wpływu na reprodukcję ani na rozwój zarodka i płodu.

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1. Wykaz substancji pomocniczych**

Norfluran (HFA 134a)

### **6.2. Niezgodności farmaceutyczne**

Nie dotyczy.

### **6.3. Okres ważności**

2 lata

### **6.4. Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania**

Założyć nasadkę na ustnik, dociskając ją do właściwej pozycji.

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C.

Pojemnik pod ciśnieniem. Nie wystawiać na działanie temperatury powyżej 50°C. Nie dziurawić, nie uszkadzać ani nie palić, nawet jeśli wydaje się, że pojemnik jest pusty.

### **6.5. Rodzaj i zawartość opakowania**

Zawiesina umieszczona jest w aluminiowym pojemniku o pojemności 8 ml, pod ciśnieniem, wewnątrz pokrytym mieszanką dwóch polimerów (PTFE i PES), z zaworem dozującym zaopatrzonym w ustnik z nasadką, w tekturowym pudełku. Jeden pojemnik zawiera 120 dawek.

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

Bez specjalnych wymagań.

## **7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

GlaxoSmithKline Export Ltd  
980 Great West Road  
Brentford, Middlesex, TW8 9GS  
Wielka Brytania

## **8. NUMER(-Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

12486

**9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU / DATA  
PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

2006-10-13

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

2011-01-11