

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Pulmoterol, 50 µg/dawkę inhalacyjną, proszek do inhalacji w kapsułkach twardych

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Jedna kapsułka twarda (co odpowiada jednej dawce inhalacyjnej) zawiera 50 mikrogramów salmeterolu (*Salmeterolum*) w postaci 72,5 mikrogramów salmeterolu ksynafonianu.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu: laktoza jednowodna 15 mg.
Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Proszek do inhalacji w kapsułkach twardych.
Przezroczyste, bezbarwne kapsułki twarde zawierające biały lub kremowy proszek.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Pulmoterol jest wskazany do regularnego, długotrwałego objawowego leczenia odwracalnej obturacji dróg oddechowych u pacjentów z astmą oskrzelową i przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP).

Pulmoterol jest wskazany szczególnie u pacjentów z dusznościami nocnymi i (lub) objawami występującymi w ciągu dnia, związanymi z odwracalną obturacją oskrzeli (np. duszność powysiłkowa, trudny do uniknięcia kontakt z alergenami).

U pacjentów wymagających stosowania więcej niż dwa razy na dobę krótko działających leków rozszerzających oskrzela (np. salbutamol) lub doustnego regularnego stosowania teofiliny, można zastąpić wymienione leki salmeterolem.

U pacjentów leczonych optymalnymi dawkami steroidów wziewnych, dołączenie salmeterolu może spowodować dodatkowe zmniejszenie objawów choroby.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Pulmoterol jest przeznaczony wyłącznie do stosowania wziewnego za pomocą inhalatora.

Pulmoterol jest stosowany w postaci inhalacji, dwa razy na dobę, rano i wieczorem, z zachowaniem 12-godzinnego odstępu.

W celu uzyskania pełnego działania leczniczego, salmeterol należy stosować regularnie. Pełne działanie lecznicze może wystąpić po przyjęciu kilkunastu dawek leku.

Ze względu na możliwe działania niepożądane związane z nadużywaniem leku, o zwiększeniu dawki leku lub częstości jego stosowania może decydować jedynie lekarz.

Dawkowanie:

Astma oskrzelowa

Dorośli i młodzież w wieku powyżej 12 lat:

Inhalacja zawartości jednej kapsułki (1 x 50 µg salmeterolu) dwa razy na dobę.

U pacjentów z astmą, u których stwierdzono ciężką obturację dróg oddechowych, można zalecić zwiększenie dawki do inhalacji zawartości dwóch kapsułek (2 x 50 µg salmeterolu) dwa razy na dobę.

Dzieci w wieku powyżej 4 lat:

Inhalacja zawartości jednej kapsułki (1 x 50 µg salmeterolu) dwa razy na dobę.

Dzieci w wieku poniżej 4 lat:

Pulmoterol nie jest zalecany do stosowania u dzieci w wieku poniżej 4 lat ze względu na niewystarczające dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania i skuteczności.

Przewlekła obturacyjna choroba płuc (POChP)

Dorośli:

Inhalacja zawartości jednej kapsułki (1 x 50 µg salmeterolu) dwa razy na dobę.

Dzieci i młodzież:

Brak istotnych wskazań dotyczących stosowania produktu leczniczego Pulmoterol u dzieci i młodzieży.

Szczególne grupy pacjentów:

Nie ma konieczności dostosowania dawki leku u pacjentów w podeszłym wieku oraz u pacjentów z zaburzoną czynnością nerek. Brak danych dotyczących stosowania produktu leczniczego Pulmoterol u pacjentów z zaburzoną czynnością wątroby.

Instrukcja obsługi inhalatora, patrz punkt 6.6.

4.3 Przeciwwskazania

Pulmoterol jest przeciwwskazany u pacjentów z nadwrażliwością na salmeterolu ksynafrican lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 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 czynności płuc.

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

Salmeterol nie zastępuje kortykosteroidów stosowanych doustnie lub wziewnie w astmie. Należy go stosować w skojarzeniu z nimi. Pacjentów z astmą 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 Pulmaterol może być stosowany w terapii skojarzonej, kiedy wziewne kortykosteroidy nie zapewniają odpowiedniej kontroli przebiegu astmy, nie należy rozpoczynać leczenia produktem leczniczym Pulmaterol u pacjentów w czasie ciężkiego zaostrzenia astmy oraz gdy nastąpiło znaczące lub ostre pogorszenie przebiegu choroby.

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

Nagle 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 produktów w leczeniu podtrzymującym astmy (patrz punkt 4.1).

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

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.

Każda dawka produktu leczniczego Pulmaterol zawiera 15 mg laktozy jednowodnej. U osób z nietolerancją laktozy taka ilość laktozy nie powoduje zwykle żadnych problemów.

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 β_2 -mimetykami może wystąpić potencjalnie ciężka hipokaliemia. Szczególną ostrożność należy zachować w przypadku ostrej, ciężkiej astmy, gdyż ryzyko wystąpienia hipokaliemii może być zwiększone 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 ciężkich objawów związanych z układem oddechowym lub zgonu w sytuacji, kiedy stosują salmeterol w porównaniu do

placebo (patrz punkt 5.1). Nie wiadomo, czy było to spowodowane czynnikami farmakogenetycznymi, czy też innymi czynnikami. Pacjentów o pochodzeniu afrykańskim lub afrokaraimskim należy poinformować, że jeśli w trakcie leczenia produktem leczniczym Pulmoterol objawy astmy nasiliły się lub nie będą one prawidłowo kontrolowane, to należy kontynuować leczenie oraz zasięgnąć porady lekarskiej.

Jednoczesne stosowanie ketokonazolu doustnie i salmeterolu znamienne zwiększa ekspozycję ogólnoustrojową na salmeterol. Może to prowadzić do zwiększenia częstości występowania ogólnoustrojowych działań niepożądanych salmeterolu (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).

Pacjentów należy poinstruować, jak właściwie stosować inhalator. Należy sprawdzać technikę inhalacji, aby zapewnić optymalne dostarczenie wdychanego leku do płuc.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Leki blokujące receptory β -adrenergiczne 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 użycie.

W trakcie leczenia agonistami receptorów β_2 może wystąpić potencjalnie ciężka hipokaliemia. Szczególną ostrożność należy zachować w przypadku ostrej, ciężkiej astmy, gdyż ryzyko wystąpienia hipokaliemii może być zwiększone przez jednoczesne leczenie pochodnymi ksantyny, steroidami lub diuretykami.

Silne inhibitory CYP3A4

Jednoczesne podawanie ketokonazolu (400 mg raz na dobę, doustnie) i salmeterolu (50 μ g dwa razy na dobę, wziewnie) przez 7 dni u 15 zdrowych osób powodowało znaczne zwiększenie stężenia salmeterolu w surowicy krwi (1,4-krotne zwiększenie C_{max} i 15-krotne zwiększenie AUC). Może to prowadzić do zwiększenia częstości występowania ogólnoustrojowych działań niepożądanych podczas leczenia salmeterolem (np. wydłużenie odstępu QTc i kołatania serca) w porównaniu do leczenia salmeterolem i ketokonazolem oddzielnie (patrz punkt 4.4).

Nie zaobserwowano klinicznie znaczących zmian ciśnienia tętniczego krwi, częstości pracy 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. itrakonazol, telitromycyna, rytonawir).

Inhibitory CYP3A4 o umiarkowanej sile działania

Jednoczesne podawanie erytromycyny (500 mg trzy razy na dobę, doustnie) i salmeterolu (50 μ g 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

Brak wystarczających danych dotyczących stosowania salmeterolu lub produktu leczniczego Pulmoterol u kobiet w ciąży i karmiących piersią, aby ocenić występowanie potencjalnego działania szkodliwego.

Badania na zwierzętach wykazały, że podawanie agonistów receptorów β_2 -adrenergicznych powoduje nieprawidłowości w rozwoju płodu.

Stosowanie produktu leczniczego Pulmoterol podczas ciąży należy ograniczyć do przypadków, gdy przewidywane korzyści dla matki przewyższają możliwe ryzyko dla płodu.

Nie wiadomo czy salmeterol przenika do mleka kobiecego. Badania na szczurach wykazały, że salmeterol przenika do mleka samic szczurów. Należy podjąć decyzję, czy przerwać karmienie piersią, czy przerwać stosowanie produktu leczniczego Pulmoterol, 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

Nie przeprowadzono badań dotyczących wpływu salmeterolu 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. Częstość występowania jest określona 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 salmeterolu do obrotu.

Podane częstości występowania objawów dotyczą dawki standardowej 50 μg dwa razy na dobę. Częstość występowania objawów po podaniu większych dawek, 100 μg 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 naczyńioruchowy, skurcz oskrzeli i wstrząs anafilaktyczny	Niezbyt często Bardzo rzadko
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Hipokaliemia Hiperglikemia	Rzadko Bardzo rzadko
Zaburzenia psychiczne	Nerwowość Bezsenna	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 β_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 μg dwa razy na dobę.

Podobnie jak w przypadku innych leków wziewnych, może wystąpić paradoksalny skurcz oskrzeli z nagłym wystąpieniem 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 Pulmoterol, ocenić stan pacjenta i jeśli to konieczne, zastosować alternatywne leczenie (patrz punkt 4.4.).

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
e-mail: ndl@urpl.gov.pl

4.9 Przedawkowanie

Przedmiotowe i podmiotowe objawy przedawkowania salmeterolu to: zawroty głowy, wzrost ciśnienia skurczowego krwi, drżenia mięśni, ból głowy i tachykardia.

W leczeniu objawów przedawkowania salmeterolu zaleca się kardioselektywne β -adrenolityki. Leki te należy podawać z dużą ostrożnością u pacjentów ze skurczem oskrzeli w wywiadzie.

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

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Selektywni agonści receptora β_2 -adrenergicznego; kod ATC: R 03 AC 12.

Salmeterol jest wybiórczym, długo działającym (12 godzin) agonistą receptorów β_2 -adrenergicznych, o długim łańcuchu bocznym, który wiąże się z miejscem pozareceptorowym.

Te właściwości farmakologiczne salmeterolu zapewniają bardziej skuteczne zapobieganie wywołanemu przez histaminę skurczowi oskrzeli i powodują rozszerzenie oskrzeli trwające dłużej, przynajmniej 12 godzin, w porównaniu do działania zalecanych dawek zwykle stosowanych krótko działających β_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.

Badanie kliniczne dotyczące astmy

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

Badanie SMART było wieloośrodkowym, 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 μ g dwa razy na dobę), a drugiej grupie, 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 przeciwastmatyczne (z wyjątkiem długo działających β_2 -mimetyków). Stosowanie wziewnych glikokortykosteroidów było określane na początku, 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	27/7 049	17/7 041	1,60 (0,87; 2,93)

wziewnych glikokortykosteroidów			
Pacjenci pochodzenia afroamerykańskiego	20/2 366	5/2319	4,10 (1,54; 10,90)

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

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

	Liczba zdarzeń drugorzędowego punktu końcowego/liczba pacjentów		Hazard względny (95% przedział ufności)
	salmeterol	placebo	
Zgony związane z zaburzeniami układu oddechowego			
Pacjenci stosujący wziewne glikokortykosteroidy	10/6 127	5/6 138	2,01 (0,69; 5,86)
Pacjenci nie stosujący wziewnych glikokortykosteroidów	14/7 049	6/7 041	2,28 (0,88; 5,94)
Suma zgonów związanych z astmą oraz zdarzeń zagrażających życiu			
Pacjenci stosujący wziewne glikokortykosteroidy	16/6 127	13/6 138	1,24 (0,60; 2,58)
Pacjenci nie stosujący wziewnych glikokortykosteroidów	21/7 049	9/7 041	2,39 (1,10; 5,22)
Zgony związane z astmą			
Pacjenci stosujący wziewne glikokortykosteroidy	4/6 127	3/6 138	1,35 (0,30; 6,04)
Pacjenci nie stosujący wziewnych glikokortykosteroidów	9/7 049	0/7 041	*

(* = 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 (ang. TOwards a Revolution in COPD Health) było 3-letnim badaniem, które miało na celu ocenę wpływu produktu złożonego, zawierającego dwie substancje czynne - salmeterol i flutykazon (salmeterol/FP) w dawce odpowiednio 50 mikrogramów i 500 mikrogramów, podawanego 2 razy na dobę, salmeterolu w postaci proszku do inhalacji podawanego w dawce 50 mikrogramów 2 razy na dobę, flutykazonu propionianu (FP) w postaci proszku do inhalacji podawanego w dawce 500 mikrogramów 2 razy na dobę lub placebo, na całkowitą śmiertelność pacjentów chorych na POChP. Do badania byli włączeni pacjenci z POChP (początkowa wartość FEV₁ 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_2 -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 zawierającego salmeterol i flutykazon w porównaniu do placebo.

	Placebo N = 1524	Salmeterol 50 N = 1521	FP 500 N = 1534	Salmeterol + FP 50 + 500 N = 1533
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 ¹
Hazard względny salmeterol/FP 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 zawierającym salmeterol i flutykazon zaobserwowano zwiększenie przeżywalności w porównaniu do placebo w 3-letniej obserwacji, jednakże nie osiągnęła ona wartości istotnej statystycznie, określonej na poziomie $p < 0,05$.

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 produkt zawierający salmeterol i flutykazon.

Produkt leczniczy zawierający salmeterol i flutykazon istotnie zmniejszał liczbę umiarkowanych i ciężkich zaostrzeń występujących w ciągu roku w porównaniu do salmeterolu, flutykazonu propionianu i placebo (średnia liczba w grupie otrzymującej produkt zawierający salmeterol i flutykazon 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 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 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 leczniczym zawierającym salmeterol i flutykazon 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 produktu leczniczego zawierającego salmeterol i flutykazon 19,6%. Hazard względny dla produktu leczniczego zawierającego salmeterol i flutykazon 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, produkt zawierający salmeterol i flutykazon - 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 zawierającego salmeterol i flutykazon; hazard względny w przypadku produktu leczniczego zawierającego salmeterol i flutykazon w porównaniu do placebo wynosił 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 trudności technicznych w oznaczaniu stężenia substancji czynnej w osoczu wynikających z bardzo małych stężeń w osoczu (około 200 piktoqramów/ml lub mniej) podczas jego stosowania wziewnego w dawkach terapeutycznych, istnieje niewiele danych dotyczących właściwości farmakokinetycznych salmeterolu.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

W badaniach toksycznego wpływu salmeterolu ksynafricanu na reprodukcję oraz na rozwój szczurów nie stwierdzono żadnego działania. U królików zaobserwowano typowe dla podawania β_2 -agonistów toksyczne działanie na zarodek i płód (rozszerzenie podniebienia, przedwczesne rozwarcie powiek oka, zarosnięcie 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 ksynafrican nie wykazywał toksyczności w standardowych badaniach genotoksyczności.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Laktoza jednowodna 230

Laktoza jednowodna 120

Laktoza jednowodna 400

Oślonka kapsułki

Żelatyna

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

2 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu, w temperaturze poniżej 25°C.

Chronić od światła i wilgoci.

Inhalator jest przeznaczony do podania leku z takiej liczby kapsułek, jaka znajduje się w danym opakowaniu. Nie należy używać tego samego inhalatora do innego opakowania leku.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Kapsułki do inhalacji pakowane są w blistry OPA/Aluminium/PVC-Aluminium, które wraz z inhalatorem i ulotką dla pacjenta umieszczone są w tekturowym pudełku.

Pulmoterol dostępny jest w opakowaniach zawierających 30, 60, 90 lub 120 kapsułek + inhalator.

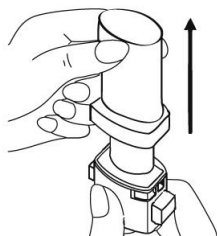
6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Aby zapewnić właściwe stosowanie leku, należy pokazać pacjentowi, jak należy posługiwać się inhalatorem oraz poinformować pacjenta, że kapsułki przeznaczone są wyłącznie do inhalacji, i że nie należy ich połykać.

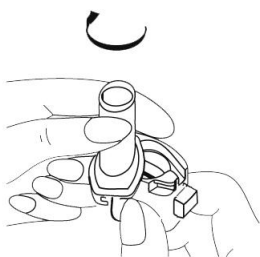
Inhalator jest przeznaczony do podania leku z takiej liczby kapsułek, jaka znajduje się w danym opakowaniu. Nie należy używać tego samego inhalatora do innego opakowania leku.

Instrukcja obsługi inhalatora.

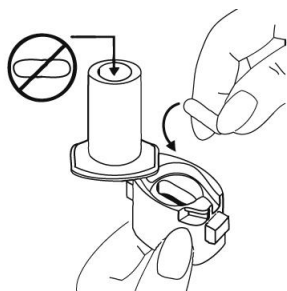
1. Zdjąć nasadkę inhalatora.



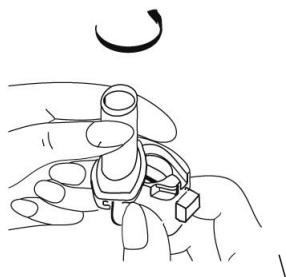
2. Przytrzymać podstawę inhalatora i otworzyć go, przekręcając ustnik zgodnie z kierunkiem wskazanym strzałką.



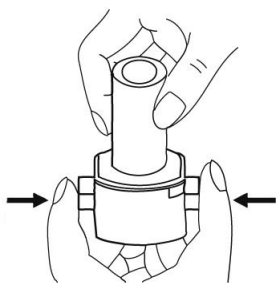
3. Umieścić kapsułkę z proszkiem w komorze podstawy inhalatora. Kapsułkę należy wyjąć z blistra foliowego **bezpośrednio przez użyciem**.



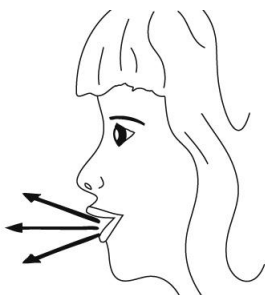
4. Zamknąć inhalator, przekręcając ustnik przeciwnie do kierunku strzałki, do pozycji wyjściowej – zamkniętej.



5. Trzymając inhalator w pozycji pionowej **jednokrotnie**, do oporu nacisnąć przyciski inhalatora.



6. Zwolnić przyciski inhalatora. **UWAGA:** w tym momencie kapsułka może się rozpaść, a drobne kawałki żelatyny mogą przedostać się do jamy ustnej lub gardła. Ponieważ żelatyna jest jadalna, jej spożycie nie jest szkodliwe. Prawdopodobieństwo wystąpienia takiego przypadku jest minimalne, gdy kapsułka nie będzie przekłuta więcej niż jeden raz, zachowane zostaną warunki przechowywania oraz jeżeli kapsułka zostanie wyjęta z blistra foliowego bezpośrednio przed użyciem (patrz punkt 3).
7. Trzymając inhalator wylotem skierowanym w kierunku ust, wykonać spokojnie głęboki wydech.



8. Przechylić nieznacznie głowę do tyłu, włożyć ustnik inhalatora do ust i objąć go szczelnie wargami.



9. Wykonać szybki, głęboki, równomierny wdech. W czasie wdechu powinien być słyszalny charakterystyczny dźwięk. Jeżeli dźwięk ten nie pojawi się, może to oznaczać, że kapsułka utknęła w komorze podstawy inhalatora. Należy wtedy otworzyć inhalator i podważając kapsułkę, usunąć ją z komory. **Nie należy** podważać kapsułki poprzez wielokrotne naciskanie przycisków. Następnie należy powtórzyć czynności opisane w punkcie 9.
10. Po usłyszeniu charakterystycznego dźwięku, należy wstrzymać oddech tak długo, jak to możliwe, bez dyskomfortu, następnie wyjąć inhalator z ust i wykonać wydech przez nos.
11. Otworzyć inhalator i sprawdzić, czy w kapsułce nie pozostał jeszcze proszek. Jeśli proszek pozostał, należy powtórzyć postępowanie od punktu 7 do punktu 10.
12. Po wykorzystaniu, otworzyć inhalator, usunąć pustą kapsułkę, zamknąć ustnik i nałożyć nasadkę.

Czyszczenie inhalatora:

Inhalator proszkowy wymaga czyszczenia. W celu usunięcia resztek proszku lub kapsułki należy przetrzeć ustnik i przegrodkę przy użyciu **suchej** ściereczki lub miękkiej szczoteczki. **Nie należy używać wody do czyszczenia inhalatora.**

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Przedsiębiorstwo Farmaceutyczne LEK-AM Sp. z o.o.
ul. Ostrzykowitzna 14A
05-170 Zakroczym
tel.: +48 22 785 27 60
faks: +48 22 785 27 60 wew. 106

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

11094

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 30.04.2004 r.
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 04.09.2013 r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO