

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Asmetic, 50 mikrogramów/dawkę inhalacyjną, proszek do inhalacji, podzielony

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda dawka inhalacyjna zawiera 50 mikrogramów *Salmeterolum* (salmeterolu w postaci salmeterolu ksynafonianu).

Substancja pomocnicza o znanym działaniu:

Każda dawka produktu leczniczego Asmetic zawiera około 12,5 mg laktozy jednowodnej.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Proszek do inhalacji, podzielony.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Salmeterol jest selektywnym agonistą receptora β_2 -adrenergicznego wskazanym do regularnego, długotrwałego objawowego leczenia odwracalnej obturacji dróg oddechowych u pacjentów z astmą oskrzelową i przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP).

W astmie wskazany jest u pacjentów leczonych wziewnymi kortykosteroidami (w tym u pacjentów z dusznością nocną i dusznością powysiłkową), którzy wymagają stosowania długodziałającego agonisty receptora β_2 -adrenergicznego zgodnie z aktualnie obowiązującymi zaleceniami dotyczącymi leczenia.

Asmetic nie zastępuje kortykosteroidów stosowanych doustnie lub wziewnie. Po rozpoczęciu leczenia produktem Asmetic, leczenie kortykosteroidami powinno być kontynuowane, nie należy przerywać stosowania kortykosteroidów ani zmniejszać ich dawki bez zalecenia lekarza.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Asmetic jest przeznaczony wyłącznie do stosowania wziewnego.

Asmetic 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.

Asmetic zaopatrzony jest w licznik, który wskazuje ilość dawek pozostałych w pojemniku.

Zalecane dawkowanie:

Astma oskrzelowa:

Dorośli

Jedna inhalacja (50 mikrogramów salmeterolu) dwa razy na dobę.

U pacjentów z astmą, u których stwierdzono ciężką obturację dróg oddechowych, można zalecić zwiększenie dawki do 2 inhalacji po 50 mikrogramów salmeterolu dwa razy na dobę.

Dzieci w wieku powyżej 4 lat:

Jedna inhalacja (50 mikrogramów salmeterolu) dwa razy na dobę.

Dzieci w wieku poniżej 4 lat:

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

POChP:

Dorośli: Jedna inhalacja (50 mikrogramów salmeterolu) dwa razy na dobę.

Dzieci: Brak istotnych wskazań dotyczących stosowania produktu leczniczego Asmetic u dzieci.

Szczególne grupy pacjentów:

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

Sposób użycia - **patrz: Instrukcja obsługi aparatu do inhalacji.**

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Podczas leczenia astmy oskrzelowej należy uwzględnić zasady leczenia stopniowanego. 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.

Zwiększenie częstości stosowania krótko działających leków rozszerzających oskrzela w celu złagodzenia objawów astmy świadczy o pogorszeniu kontroli astmy.

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

W trakcie leczenia produktem leczniczym Asmetic mogą wystąpić związane z astmą ciężkie objawy niepożądane lub zaostrzenia astmy. Pacjenta należy poinformować, że jeśli po rozpoczęciu leczenia produktem leczniczym Asmetic nastąpi nasilenie objawów astmy lub nie będą one prawidłowo kontrolowane, to należy kontynuować leczenie 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 przypadku uzyskania prawidłowej kontroli objawów astmy, należy rozważyć stopniowe zmniejszanie dawki produktu leczniczego Asmetic. Ważna jest regularna kontrola stanu pacjentów, u których zmniejszono dawkę produktu leczniczego. Należy stosować najmniejszą skuteczną dawkę produktu leczniczego Asmetic.

Paradoksalny skurcz oskrzeli

Podobnie jak w przypadku innych leków wziewnych, może wystąpić paradoksalny skurcz oskrzeli z nagłym wystąpieniem lub nasileniem świstów po podaniu produktu leczniczego 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 Asmetic, ocenić stan pacjenta i, jeśli to konieczne, zastosować alternatywne leczenie (patrz punkt 4.8).

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 mikrogramów dwa razy na dobę (patrz punkt 4.8).

Objawy ze strony układu sercowo-naczyniowego

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

Pacjenci z nadczynnością tarczycy

Salmeterol należy stosować ostrożnie u pacjentów z nadczynnością tarczycy.

Pacjenci z cukrzycą

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

Hipokaliemia

W czasie leczenia β_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.

Zdarzenia dotyczące układu oddechowego

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 afrokaraibskim należy

poinformować, że jeśli w trakcie leczenia produktem leczniczym Asmetec objawy astmy nasiliły się lub nie będą one prawidłowo kontrolowane, to należy kontynuować leczenie oraz zasięgnąć porady lekarskiej.

Ketokonazol

Jednoczesne ogólne stosowanie ketokonazolu znamienne zwiększa ekspozycję ogólnoustrojową na salmeterol. Może to prowadzić do zwiększenia częstości występowania objawów ogólnoustrojowego działania produktu leczniczego (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).

Technika inhalacji

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

Specjalne ostrzeżenia dotyczące substancji pomocniczych

Laktoza jednowodna

Każda dawka produktu leczniczego Asmetec zawiera około 12,5 mg laktozy jednowodnej. Produkt leczniczy nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, brakiem laktazy lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

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, 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 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 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 i ketokonazolem oddzielnie (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. 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

Ciąża

Umiarkowana liczba danych klinicznych dotyczących kobiet ciężarnych (od 300 do 1 000 pacjentek w ciąży) wskazują, że salmeterol nie wywołuje wad rozwojowych i nie działa szkodliwie na płód/novorodka.

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 Asmetic w okresie ciąży.

Karmienie piersią

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 Asmetic, biorąc pod uwagę korzyści z karmienia piersią dla dziecka i korzyści z leczenia dla kobiety.

Płodność

Brak informacji dotyczących wpływu salmeterolu na płodność u ludzi. Nie stwierdzono niepożądanego wpływu na płodność u zwierząt (patrz punkt 5.3).

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 ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1\ 000$) 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 mikrogramów dwa razy na dobę. Częstości występowania objawów po podaniu większych dawek 100 mikrogramów dwa razy na dobę brano pod uwagę w odpowiednich miejscach.

Klasyfikacja układów i narządów	Działanie niepożądane	Częstość występowania
Zaburzenia układu immunologicznego	Reakcje nadwrażliwości: wysypka (świąd i zaczerwienienie) reakcje anafilaktyczne, 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 (patrz punkt 4.4) Drżenia (patrz punkt 4.4) Zawroty głowy	Często Często Rzadko
Zaburzenia serca	Kołatanie serca (patrz punkt 4.4) 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 (patrz punkt 4.4)	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

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 181 C
02-222 Warszawa
Tel.: + 48 22 49 21 301

Faks: + 48 22 49 21 309

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

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu lub przedstawicielowi podmiotu odpowiedzialnego.

4.9 Przedawkowanie

Objawy przedmiotowe i podmiotowe

Przedmiotowe i podmiotowe objawy przedawkowania salmeterolu to: zawroty głowy, wzrost ciśnienia skurczowego krwi, drżenia, ból głowy i tachykardia. Dodatkowo może wystąpić hipokaliemia i dlatego należy kontrolować stężenie potasu w surowicy. Należy rozważyć uzupełnienie niedoboru potasu.

Leczenie

W przypadku przedawkowania należy zastosować leczenie wspomagające i w razie potrzeby odpowiednio monitorować stan pacjenta. Dalsze postępowanie powinno być zgodne ze wskazaniami klinicznymi lub zaleceniami krajowego centrum trucizn, jeżeli są dostępne.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Selektywni agoniści receptora β_2 -adrenergicznego.

Kod ATC: R03AC12.

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 wywoływanemu 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 alergeny wziewne, 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

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 w 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 określone 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		Ryzyko względne (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	20/2 366	5/2 319	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		Ryzyko względne (95% przedział ufności)
	salmeterol	placebo	
Zgony związane z zaburzeniami układu oddechowego			
Pacjenci stosujący wziewne glikokortykosteroidy	10/6127	5/6138	2,01 (0,69; 5,86)
Pacjenci nie stosujący wziewnych glikokortykosteroidów	14/7049	6/7041	2,28 (0,88; 5,94)
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 stosujący wziewnych glikokortykosteroidów	21/7049	9/7041	2,39 (1,10; 5,22)
Zgony związane z astmą			
Pacjenci stosujący wziewne glikokortykosteroidy	4/6127	3/6138	1,35 (0,30; 6,04)

Pacjenci nie stosujący wziewnych glikokortykosteroidów	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, całkowitą liczbę zgonów oraz liczbę 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 (początkowa wartość FEV1 przed podaniem leku poniżej 60% wartości należnej). Badanie miało charakter podwójnie zaślepionej próby. W trakcie badania dozwolone było stosowanie rutynowego leczenia POChP, z wyjątkiem innych wziewnych glikokortykosteroidów, długo działających β₂-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.

	Placebo N = 1524	Salmeterol 50 N = 1521	FP 500 N = 1534	Seretide 50 + 500 N = 1533
Całkowita śmiertelność w ciągu 3 lat				
Liczba zgonów (%)	231 (15,2%)	205 (13,5%)	246 (16,0%)	193 (12,6%)
Ryzyko względne 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
Ryzyko względne 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≤0,05.

Odsetek pacjentów, u których nastąpił zgon w ciągu 3 lat z powodu POChP, wyniósł 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 znamienne 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 leczenia 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 działanie niepożądane, wynosiło w przypadku placebo 12,3%, w przypadku salmeterolu 13,3%, w przypadku flutykazonu 18,3% oraz w przypadku Seretide 19,6% (ryzyko względne dla produktu leczniczego Seretide wynosiło 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 leczenia, 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; ryzyko względne 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 leczniczego. Z powodu technicznych trudności w oznaczeniu stężenia substancji czynnej w osoczu, wynikających z bardzo małych stężeń w osoczu (około 200 pikogramów/mL lub mniej) podczas stosowania wziewnego salmeterolu w dawkach leczniczych, 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, 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 ksynafrican nie wykazywał toksyczności w standardowych badaniach genotoksyczności.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Laktoza jednowodna

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.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

60 dawek proszku do inhalacji, podzielonego w blistrze OPA/Aluminium/PVC/Papier/PET/Aluminium w inhalatorze z tworzyw sztucznych (PP, POM, PC, ABS), zaopatrzonym w ustnik i licznik dawek, w tekturowym pudełku wraz z ulotką dla pacjenta. Każde opakowanie zawiera jeden, dwa lub trzy aparaty do inhalacji.

1 inhalator zawiera 60 dawek.

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

Instrukcja użycia aparatu do inhalacji

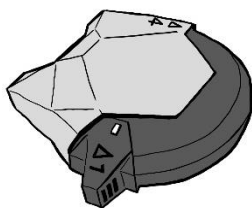
Lekarz, pielęgniarka lub farmaceuta powinni poinstruować pacjenta, jak właściwie stosować aparat do inhalacji.

W trakcie wyjmowania produktu leczniczego Asmetic po raz pierwszy z opakowania, aparat do inhalacji znajduje się w pozycji zamkniętej.

Aparat do inhalacji zawiera produkt leczniczy Asmetic w postaci kolejnych dawek proszku do inhalacji, podzielonego. Aparat do inhalacji zaopatrzony jest w licznik dawek, który wskazuje, ile dawek produktu leczniczego pozostało. Licznik wskazuje numer dawki do cyfry 0, cyfry od 5 do 0 pojawiają się w kolorze czerwonym w celu ostrzeżenia, że pozostało tylko kilka dawek produktu leczniczego. Jeżeli licznik wskazuje cyfrę 0, aparat do inhalacji jest pusty.

Instrukcja użycia aparatu do inhalacji

- Lekarz, pielęgniarka lub farmaceuta powinni poinstruować pacjenta, jak właściwie stosować aparat do inhalacji. Powinni oni okresowo sprawdzać, czy pacjent używa aparatu do inhalacji w sposób prawidłowy. Stosowanie produktu leczniczego Asmetic niezgodnie z zaleceniem lekarza lub nieprawidłowe użycie aparatu do inhalacji może powodować, że produkt leczniczy nie wywoła oczekiwanej poprawy w leczeniu astmy lub POChP.
- **Aparat do inhalacji wyjęty po raz pierwszy z opakowania produktu leczniczego Asmetic znajduje się w pozycji zamkniętej.**



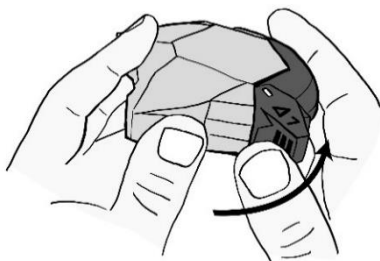
- Aparat do inhalacji zawiera produkt leczniczy Asmetic w postaci kolejnych dawek proszku do inhalacji.
- Aparat do inhalacji zaopatrzony jest w licznik dawek, który wskazuje, ile dawek produktu leczniczego pozostało w aparacie do inhalacji. Licznik wskazuje numer dawki do cyfry 0. Cyfry od 5 do 0 pojawiają się oznaczone kropką w celu ostrzeżenia, że w aparacie do inhalacji pozostało tylko kilka dawek produktu leczniczego. Jeżeli licznik wskazuje cyfrę 0, oznacza to, że aparat do inhalacji jest pusty. Aparat do inhalacji zawiera 60 dawek produktu leczniczego Asmetic.

Użycie aparatu do inhalacji

W celu użycia aparatu do inhalacji należy postępować zgodnie z poniższymi punktami:

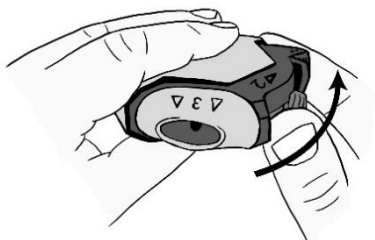
1. Otwieranie:

- Aby otworzyć aparat do inhalacji, należy uchwycić osłonę jedną ręką, a kciuk drugiej ułożyć we wgłębieniu obudowy.
- Przesunąć kciuk we wgłębieniu **od siebie** - aż do oporu, do usłyszenia kliknięcia.

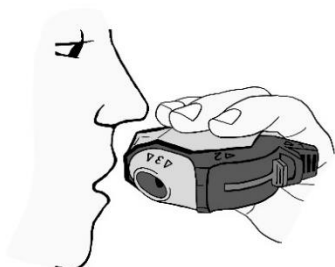


2. Ustawienie dawki:

- Ustawić aparat do inhalacji ustnikiem skierowanym do siebie. Można trzymać go prawą lub lewą ręką.
- Przesunąć do oporu suwak w kierunku **od siebie**, aż do usłyszenia charakterystycznego dźwięku.
- Po przesunięciu suwaka aparatu do inhalacji pojawia się mały otwór w ustniku.
- **Aparat do inhalacji jest gotowy do użycia.**
- Za każdym razem, kiedy suwak jest przesuwany, kolejna dawka produktu leczniczego jest gotowa do inhalacji.



Nie należy bez potrzeby przesuwać suwaka, ponieważ kolejna dawka otwiera się i ubywa dawek produktu leczniczego do inhalacji.



3. Wykonanie inhalacji:

Przed przystąpieniem do wykonania inhalacji produktu leczniczego, należy uważnie przeczytać poniższą instrukcję.

- Aparat do inhalacji należy trzymać w pewnej odległości od ust. Należy pamiętać, aby nie obracać aparatu do inhalacji ustnikiem do dołu. Zapobiegnie to wysypaniu się przygotowanej dawki proszku do inhalacji.
- Wykonać spokojny, głęboki **wydech**. Nie należy wykonywać wydechu do wnętrza aparatu do inhalacji.
- Włożyć ustnik do ust; wykonać głęboki **wdech** z aparatu do inhalacji przez usta, nie przez nos.
- Wstrzymać oddech, wyjąć aparat do inhalacji z ust. Wstrzymanie oddechu powinno trwać kilka sekund, lub tak długo, jak to możliwe, po czym należy wykonać spokojny wydech.
- Wyplukanie jamy ustnej wodą i wyplucie jej po inhalacji produktu leczniczego zapobiega wystąpieniu chrypki i pleśniawek.

4. Zamykanie:

- Aby zamknąć aparat do inhalacji należy wsunąć kciuk we wgłębienie obudowy i przesunąć go **do siebie**.
- Zamykaniu aparatu do inhalacji towarzyszy dźwięk (kliknięcie). Po zamknięciu aparatu do inhalacji suwak ustawiający dawkę automatycznie wraca do pozycji pierwotnej, a zewnętrzna osłona chroni aparat, kiedy nie jest używany.
- Aparat do inhalacji jest gotowy do ponownego użycia.



Czyszczenie

W celu wyczyszczenia ustnika aparatu do inhalacji należy go przetrzeć suchą, miękką ściereczką.

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

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Polfarmex S.A.
ul. Józefów 9
99-300 Kutno
Polska (Poland)
Tel.: + 48 24 357 44 44
Faks: + 48 24 357 45 45
e-mail: polfarmex@polfarmex.pl

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu:

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO