

## CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

### 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

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

### 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

#### *Salmeterolum*

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

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

### 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Aerozol inhalacyjny, zawiesina

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

### 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

#### 4.1. Wskazania do stosowania

##### Astma

Serevent jest wskazany do regularnego, objawowego leczenia, 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.

Serevent jest wskazany także w zapobieganiu astmie wywołanej wysiłkiem fizycznym.

##### Przewlekła obturacyjna choroba płuc (POChP)

Serevent jest wskazany do leczenia pacjentów z POChP.

#### 4.2. Dawkowanie i sposób podawania

##### Dawkowanie

##### Astma

*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 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 poniżej 4 lat:*

Serevent, aerozol inhalacyjny nie jest zalecany do stosowania u dzieci w wieku poniżej czterech lat ze względu na niewystarczające dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania i skuteczności.

POChP

*Dorośli w wieku 18 lat i starsi:*

Dwie inhalacje po 25 mikrogramów salmeterolu dwa razy na dobę.

*Dzieci i młodzież:*

Stosowanie produktu leczniczego Serevent u dzieci i młodzieży nie jest właściwe w POChP.

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 Serevent, aerozol inhalacyjny u pacjentów z zaburzoną czynnością wątroby.

Sposób podawania

Serevent, aerozol wziewny jest przeznaczony wyłącznie do stosowania wziewnego.

Serevent, aerozol inhalacyjny 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.

**Instrukcja użycia:**

Pacjent powinien być dokładnie poinstruowany, jak prawidłowo stosować inhalator (patrz: Ulotka dla pacjenta).

1. Pacjent powinien zdjąć nasadkę z ustnika inhalatora przez delikatne naciśnięcie boków nasadki.
2. Pacjent powinien sprawdzić inhalator wewnątrz i na zewnątrz włącznie z ustnikiem, czy nie znajdują się w nim zanieczyszczenia.
3. Pacjent powinien dobrze wstrząsnąć inhalatorem, aby upewnić się, że zanieczyszczenia są usunięte i zawartość inhalatora jest równomiernie wymieszana. Przed pierwszym użyciem inhalatora lub jeśli inhalator nie był używany przez tydzień, pacjent powinien uwolnić dwie dawki w powietrze, aby upewnić się, że inhalator działa prawidłowo.
4. Pacjent powinien trzymać inhalator w pozycji pionowej między palcami i kciukiem, z kciukiem na podstawie inhalatora, pod ustnikiem.
5. Pacjent powinien wykonać spokojnie głęboki wydech, a następnie włożyć ustnik do ust i objąć go szczelnie wargami. Pacjent powinien być poinstruowany, aby nie gryźć ustnika.

6. Natychmiast po rozpoczęciu wdechu przez usta pacjent powinien nacisnąć inhalator w celu uwolnienia salmeterolu i dalej kontynuować spokojny, głęboki wdech.
7. Po wstrzymaniu oddechu pacjent powinien wyjąć inhalator z ust i zdjąć palec z nasady inhalatora. Pacjent powinien wstrzymać oddech tak długo, żeby nie spowodowało to dyskomfortu.
8. Jeżeli potrzebna jest ponowna inhalacja leku, należy trzymając inhalator w pozycji pionowej odczekać około pół minuty przed powtórzeniem czynności opisanych w punktach 3 do 7.
9. Po inhalacji pacjent zawsze powinien nałożyć nasadkę na ustnik, aby zapobiec dostawaniu się do niego kurzu.
10. Pacjent powinien nałożyć nasadkę na ustnik dociskając ją do właściwej pozycji.

**Ważne:**

Nie należy przyspieszać czynności wymienionych w punktach 5, 6 i 7. Ważne jest, aby rozpocząć powolne oddychanie, tak wolne, jak tylko jest to możliwe jeszcze przed użyciem 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. Nałożyć nasadkę na ustnik.

Nie wyjmować pojemnika z plastikowej obudowy w czasie czyszczenia inhalatora.

**Nie wolno zanurzać metalowego pojemnika w wodzie.**

**4.3. Przeciwwskazania**

Nadwrażliwość na salmeterolu ksynafonian 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.

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

Serevent 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. Pacjenta należy poinformować, aby w takiej sytuacji zasięgnął porady lekarskiej.

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

W trakcie stosowania produktu leczniczego Serevent mogą wystąpić związane z astmą ciężkie objawy niepożądane lub zaostrzenia. Pacjenta należy poinformować, że jeśli po rozpoczęciu leczenia produktem leczniczym Serevent 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 produkt leczniczy Serevent 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.

#### Paradoksalny skurcz oskrzeli

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 należy niezwłocznie 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 4.8).

Odnotowane objawy niepożądane występujące podczas leczenia beta<sub>2</sub>-mimetykami, takie jak: drżenia, bóle głowy i kołatanie serca, były przemijające i ulegały złagodzeniu w czasie regularnego stosowania (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 leków sympatykomimetycznych, szczególnie podawanych w dawkach większych niż terapeutyczne. Dlatego produkt leczniczy Serevent należy stosować z ostrożnością u pacjentów z chorobą układu sercowo-naczyniowego.

#### Nadczynność tarczycy

Produkt leczniczy Serevent należy stosować ostrożnie u pacjentów z nadczynnością tarczycy.

#### Stężenie glukozy we krwi

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.

### Hipokaliemia

W czasie leczenia beta<sub>2</sub>-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.

### Objawy związane z układem oddechowym

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 Serevent nasila się objawy astmy 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 leku (np. wydłużenie 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 ogólnoustrojowych działań niepożądanych salmeterolu (patrz punkt 4.5).

### Technika inhalacji

Pacjentów należy poinstruować, jak właściwie stosować inhalator. Należy sprawdzić technikę inhalacji, 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<sub>2</sub> 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) u 15 zdrowych osób, przez 7 dni powodowało znaczne zwiększenie stężenia salmeterolu w surowicy (1,4-krotne zwiększenie C<sub>max</sub> 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 ogólnoustrojowych działań niepożądanych salmeterolu. Wydaje się prawdopodobne, że istnieje podobne ryzyko interakcji z innymi silnymi inhibitorami CYP3A4 (np. itrakonazol, telitromycyna, rytonawir).

#### 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) 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 ciężkich działań niepożądanych.

### **4.6. Wpływ na płodność, ciążę i laktację**

#### Ciąża

Umiarkowana liczba danych klinicznych dotyczących kobiet w ciąży (300-1000 kobiet w ciąży) nie wskazuje, że salmeterol wywołuje wady rozwojowe lub działa szkodliwe na płód / noworodka.

Badania na zwierzętach nie wykazały bezpośredniego ani 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.

#### 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 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 wg. MedDRA. Częstość występowania jest określona jako: bardzo często ( $\geq 1/10$ ), często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ), niezbyt często ( $\geq 1/1000$  do  $< 1/100$ ), rzadko ( $\geq 1/10\ 000$  do  $< 1000$ ) 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 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	Objaw niepożądany	Częstość występowania
Zaburzenia układu immunologicznego	Reakcje nadwrażliwości z następującymi objawami:  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  Bezsenna	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

Odnotowane objawy niepożądane występujące podczas leczenia beta<sub>2</sub>-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.

#### Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa, tel.: + 48 22 49 21 301, faks: + 48 22 49 21 309, strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>

### **4.9. Przedawkowanie**

#### Objawy przedmiotowe i podmiotowe

Przedmiotowe i podmiotowe objawy przedawkowania salmeterolu są typowe dla nadmiernego pobudzenia receptorów beta<sub>2</sub>-adrenergicznych i należą do nich: zawroty głowy, wzrost ciśnienia skurczowego krwi, drżenia, ból głowy i tachykardia. Ponadto może wystąpić hipokaliemia i dlatego należy kontrolować stężenie potasu w surowicy. Należy rozważyć uzupełnienie niedoboru potasu.

#### Leczenie

W razie przedawkowania należy zastosować leczenie podtrzymujące z odpowiednią kontrolą stanu pacjenta, jeśli to konieczne. Dalsze postępowanie powinno być zgodne ze wskazaniami klinicznymi lub zgodne z zaleceniami krajowego centrum zatruc, jeżeli są dostępne.

## **5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE**

### **5.1. Właściwości farmakodynamiczne**

Grupa farmakoterapeutyczna: Selektywni agoniści receptora beta<sub>2</sub>-adrenergicznego.  
Kod ATC: R 03 AC 12.

Salmeterol jest wybiórczym, długo działającym (12 godzin) agonistą receptorów beta<sub>2</sub>-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<sub>2</sub>-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

Wieloośrodkowe 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 mikrogramów 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 od 12 lat, jeśli przed badaniem stosowali leki przeciwastmatyczne (z wyjątkiem długo działających beta<sub>2</sub>-mimetyków). Stosowanie wziewnych glikokortykosteroidów było określane na początku, ale nie było konieczne ich stosowanie w trakcie całego badania. Pierwszorzędowy punkt końcowy w badaniu SMART 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 niestosujący wziewnych glikokortykosteroidów	27/7 049	17/7 041	1,60 (0,87; 2,93)
<b>Pacjenci pochodzenia afro-amerykańskiego</b>	<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 początku badania (drugorzędowe punkty końcowe)*

	Liczba zdarzeń drugorzędowego punktu końcowego / liczba pacjentów		Ryzyko względne (95% przedział ufności)
	salmeterol	placebo	
<b>Zgony związane z zaburzeniami układu oddechowego</b>			
Pacjenci stosujący wziewne glikokortykosteroidy	10/6127	5/6138	2,01 (0,69; 5,86)
Pacjenci niestosujący wziewnych glikokortykosteroidów	14/7049	6/7041	2,28 (0,88; 5,94)
<b>Suma związanych z astmą zgonów oraz zdarzeń zagrażających życiu</b>			
Pacjenci stosujący wziewne glikokortykosteroidy	16/6127	13/6138	1,24 (0,60; 2,58)
<b>Pacjenci niestosujący wziewnych glikokortykosteroidów</b>	<b>21/7049</b>	<b>9/7041</b>	<b>2,39 (1,10; 5,22)</b>
<b>Zgony związane z astmą</b>			
Pacjenci stosujący wziewne glikokortykosteroidy	4/6127	3/6138	1,35 (0,30; 6,04)
Pacjenci niestosujący 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 mikrogramów + 50 mikrogramów podawanego 2 razy na dobę, salmeterolu w dawce 50 mikrogramów 2 razy na dobę podawanego za pomocą aparatu do inhalacji Dysk, flutykazonu propionianu (FP) w dawce 500 mikrogramów 2 razy na dobę podawanego za pomocą aparatu do inhalacji Dysk lub placebo na całkowitą śmiertelność pacjentów chorych na POChP. Do badania byli włączeni pacjenci z POChP (początkowa 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 beta<sub>2</sub>-mimetyków oraz długotrwałe stosowanych 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. Pierwszorzędnym 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>
<b>Całkowita śmiertelność w ciągu 3 lat</b>				
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 na podstawie analizy log-rangowej 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 zmniejszyła istotnie częstość występowania zaostrzeń o 15% (95% PU: 7% do 22%;  $p<0,001$ ) w porównaniu do placebo, a flutykazonu propionian znacząco zmniejszyła 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 ksynafricanu 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 (rozszerzenie podniebienia, przedwczesne rozwarcie powiek oka, zarośnięcie mostka i 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.

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**

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

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

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited  
12 Riverwalk  
Citywest Business Campus  
Dublin 24  
Irlandia

## **8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

12486

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 13 października 2006  
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 30 listopada 2011

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

2024-03-28