

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

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

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

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

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Aerozol inhalacyjny, zawiesina

Biała zawiesina umieszczona w aluminiowym pojemniku ciśnieniowym z zaworem dozującym, z plastikowym dozownikiem koloru białego i z zieloną nasadką zabezpieczającą przed kurzem.

4. SZCZEGÓLWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Regularne, objawowe leczenie odwracalnej obturacji dróg oddechowych, jako terapia dodana, 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.

Zapobieganie astmie wywołanej wysiłkiem fizycznym.

Leczenie przewlekłej obturacyjnej choroby płuc (POChP).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Produkt leczniczy Solvent jest przeznaczony do podawania wziewnego. Należy go stosować regularnie. Pełne działanie lecznicze może wystąpić po przyjęciu kilku dawek produktu leczniczego. Ponieważ mogą wystąpić działania niepożądane związane z nadużywaniem tej grupy leków, o zwiększeniu dawki lub częstotliwości stosowania może zdecydować jedynie lekarz.

Zalecane dawkowanie:

Astma oskrzelowa

Dorośli i młodzież w wieku powyżej 12 lat:

Dwie inhalacje po 25 mikrogramów salmeterolu dwa razy na dobę.

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

Dzieci:

Nie ustalono bezpieczeństwa stosowania i skuteczności salmeterolu w postaci aerozolu inhalacyjnego w dawce 25 mikrogramów u dzieci, dlatego produktu Solovent nie należy stosować u dzieci w wieku 12 lat i młodszych.

POChP

Dorośli

Dwie inhalacje po 25 mikrogramów salmeterolu dwa razy na dobę.

Dzieci

Brak istotnych wskazań dotyczących stosowania produktu leczniczego Solovent u dzieci.

Szczególne grupy pacjentów

Nie ma konieczności dostosowania dawki u pacjentów w podeszłym wieku oraz u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek. Brak danych dotyczących stosowania produktu leczniczego Solovent u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby.

INSTRUKCJA UŻYCIA

Pacjenta należy dokładnie poinstruować, jak prawidłowo stosować inhalator (patrz Ulotka dla pacjenta).

1. Pacjent powinien zdjąć nasadkę z ustnika inhalatora przez delikatne naciśnięcie boków nasadki. Pacjent powinien sprawdzić, czy wewnętrzna i zewnętrzna część ustnika jest czysta.
2. Przed użyciem pacjent powinien dobrze wstrząsnąć inhalatorem.
3. Przed pierwszym użyciem inhalatora pacjent powinien uwolnić dwie dawki w powietrze, aby upewnić się, że inhalator działa prawidłowo. Po czyszczeniu inhalatora lub jeśli inhalator nie był używany przez tydzień, pacjent powinien uwolnić jedną dawkę w powietrze.
4. Pacjent powinien trzymać inhalator w pozycji pionowej między palcami i kciukiem, z kciukiem na korpusie inhalatora poniżej ustnika.
5. Pacjent powinien wykonać możliwie głęboki wydech, włożyć ustnik do ust, między zęby i objąć go szczelnie wargami. Pacjenta należy poinstruować, aby nie gryźć ustnika.
6. Natychmiast po rozpoczęciu wdechu przez usta pacjent powinien nacisnąć końcówkę inhalatora w celu uwolnienia salmeterolu, i kontynuować spokojny, głęboki wdech.
7. Po wstrzymaniu oddechu pacjent powinien wyjąć inhalator z ust i zdjąć palec z końcówki inhalatora. Pacjent powinien wstrzymać oddech tak długo, jak to możliwe.
8. Jeżeli potrzebna jest ponowna inhalacja leku, należy trzymając inhalator w pozycji pionowej odczekać około pół minuty przed powtórzeniem czynności opisanych w punktach 2 do 7.
9. Po użyciu pacjent zawsze powinien założyć nasadkę na ustnik, aby zapobiec dostawaniu się do niego kurzu i pyłku.

Pacjent powinien założyć nasadkę na ustnik dociskając ją do właściwej pozycji.

Ważne: Nie należy przyspieszać czynności wymienionych w punktach 5, 6 i 7. Ważne jest, aby rozpocząć wdech, tak wolno, jak tylko jest to możliwe jeszcze przed użyciem inhalatora. Pacjent powinien poćwiczyć wykonanie pierwszych kilku inhalacji przed lustrem. Jeśli pacjent zauważy "mgiełkę" wydobywającą się z góry inhalatora lub kącików ust, inhalację należy powtórzyć,

zaczynając od punktu 2. Pacjenci z niedostatecznie silnymi dłońmi mogą trzymać inhalator obiema rękami. Należy położyć dwa palce wskazujące na końcówce inhalatora, a kciuki na jego korpusie poniżej ustnika.

U pacjentów, którzy mają trudności ze zsynchronizowaniem rozpoczęcia wdechu z uwolnieniem leku z inhalatora, co często związane jest z podeszłym wiekiem, produkt leczniczy Solovent należy stosować z komorą inhalacyjną Volumatic.

Pacjent powinien zapoznać się z instrukcją stosowania komory inhalacyjnej Volumatic dołączoną do opakowania, aby uzyskać szczegółowe informacje na temat jej właściwego użytkowania.

Jeśli inhalator został wystawiony na działanie niskich temperatur, pacjent powinien wyjąć metalowy pojemnik z plastikowej obudowy i przez kilka minut ogrzewać go w dłoniach. Po ogrzaniu, przed kolejnym użyciem należy uwolnić jedną dawkę w powietrze.

Czyszczenie inhalatora

Inhalator należy czyścić przynajmniej raz na tydzień.

W tym celu należy:

1. Zdjąć nasadkę z ustnika.
2. Nie należy wyjmować pojemnika z plastikowej obudowy.
3. Oczyszczyć ustnik wewnątrz i z zewnątrz oraz plastikową obudowę z zewnątrz suchą ściereczką lub chusteczką.
4. Należy uwolnić jedną dawkę w powietrze przed kolejnym użyciem.
5. Założyć nasadkę na ustnik.

NIE WOLNO ZANURZAĆ METALOWEGO POJEMNIKA W WODZIE.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na salmeterolu ksynafrican lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.

Produkt leczniczy Solovent zawiera lecytynę sojową i z tego względu jest przeciwwskazany u pacjentów z nadwrażliwością na orzechy ziemne lub soję.

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 na podstawie stanu klinicznego i badań czynności płuc.

Salmeterolu nie należy stosować (i nie jest odpowiedni) do rozpoczynania leczenia astmy. 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 głównych preparatów w leczeniu podtrzymującym astmy (patrz punkt 4.1).

Salmeterol nie zastępuje kortykosteroidów stosowanych doustnie lub wziewnie. Jego stosowanie dopełnia ich działanie. Pacjentów należy uprzedzić, aby 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. Pacjentów należy poinformować, aby zawsze mieli przy sobie produkt leczniczy do stosowania 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 poinformować, 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.

Nie należy rozpoczynać leczenia salmeterolem u pacjentów w czasie ciężkiego zaostrzenia astmy lub gdy nastąpiło znaczące lub ostre pogorszenie przebiegu astmy.

W trakcie stosowania salmeterolu mogą wystąpić związane z astmą ciężkie objawy niepożądane lub zaostrzenia. Pacjentom należy zalecić, że jeśli po rozpoczęciu leczenia salmeterolem objawy nie będą prawidłowo kontrolowane lub nasilą się, to należy kontynuować leczenie oraz zasięgnąć porady lekarza. Nagłe i postępujące pogorszenie kontroli objawów astmy oskrzelowej jest stanem mogącym stanowić zagrożenie życia, dlatego taki pacjent wymaga pilnej konsultacji lekarskiej. Należy rozważyć zwiększenie dawki kortykosteroidów. W takiej sytuacji zaleca się codzienne wykonywanie pomiarów szczytowego przepływu wydechowego.

Po uzyskaniu prawidłowej kontroli objawów astmy należy rozważyć stopniowe zmniejszanie dawki salmeterolu. Ważna jest regularna kontrola stanu pacjentów podczas zmniejszania dawki. Należy stosować najmniejszą skuteczną dawkę salmeterolu.

Dane pochodzące z dużego badania klinicznego (wieloośrodkowe badanie kliniczne dotyczące stosowania salmeterolu w astmie, ang. *Salmeterol Multi-Center Asthma Research Trial, SMART*) sugerują, że u pacjentów pochodzenia afroamerykańskiego 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. Dlatego pacjentów o pochodzeniu afrykańskim lub afrokarajbskim należy poinformować, że jeśli w trakcie leczenia salmeterolem nasilą się objawy astmy lub nie będą one prawidłowo kontrolowane, to należy kontynuować leczenie oraz zasięgnąć porady lekarza.

Salmeterol należy stosować ostrożnie u pacjentów z nadczynnością tarczycy.

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.

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 ostrożnie 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 działanie to może być nasilone przez niedotlenienie oraz jednoczesne leczenie pochodnymi ksantyny, steroidami i lekami moczopędnymi. W takich sytuacjach należy kontrolować stężenie potasu w surowicy.

Jednoczesne ogólne stosowanie ketokonazolu znacząco zwiększa ekspozycję ogólnoustrojową na salmeterol. Może to prowadzić do zwiększenia częstości występowania objawów ogólnoustrojowego działania leku (np. wydłużenia odstępu QT i kołatanie serca). Dlatego 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).

Podobnie jak w przypadku innych produktów wziewnych, może wystąpić paradoksalny skurcz oskrzeli, z nagłym nasileniem świszczącego oddechu i zmniejszeniem wartości szczytowego przepływu wydechowego (PEFR) po podaniu dawki leku. W takiej sytuacji należy niezwłocznie podać pacjentowi szybko działający, wziewny lek rozszerzający oskrzela. Należy natychmiast przerwać stosowanie salmeterolu, ocenić stan pacjenta, i jeśli to konieczne, zastosować leczenie alternatywne.

Wchłanianie ogólnoustrojowe odbywa się głównie z płuc, dlatego stosowanie inhalatora ciśnieniowego z komorą inhalacyjną może zwiększać ilość leku dostarczaną do płuc w porównaniu ze stosowaniem inhalatora bez komory. Należy wziąć to pod uwagę, gdyż może to doprowadzić do zwiększenia ryzyka ogólnoustrojowych działań niepożądanych i konieczne może być dostosowanie dawki.

Jednakże przeprowadzono badanie farmakokinetyczne porównujące Solovent z innym dostępnym na rynku salmeterolem w postaci aerozolu inhalacyjnego (nie zawierającego freonu), z których każda odmierzona dawka była dostarczona za pomocą komory inhalacyjnej Volumatic. Wyniki tego badania potwierdzają porównywalne wchłanianie obu produktów, gdy inhalator jest używany z komorą inhalacyjną Volumatic.

Należy poinstruować pacjenta, jak właściwie stosować inhalator oraz sprawdzić 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 selektywnie, jak i nieselektywnie blokujące receptory β -adrenergiczne nie powinny być stosowane u pacjentów z astmą, chyba że istnieją ważne przyczyny uzasadniające ich użycie.

W trakcie leczenia β_2 -agonistami 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 i lekami moczopędnymi.

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_{max} i 15-krotne zwiększenie AUC). Może to prowadzić do zwiększenia częstości występowania objawów ogólnoustrojowych podczas leczenia salmeterolem (np. wydłużenie odstępu QT i kołatanie serca) w porównaniu do leczenia salmeterolem lub 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 w fazie eliminacji 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 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 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 poważnych działań niepożądanych.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

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

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

W celu zachowania ostrożności, zaleca się unikanie stosowania salmeterolu w okresie ciąży.

Na podstawie dostępnych danych farmakodynamicznych i 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 salmeterolu, 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

Na podstawie profilu farmakodynamicznego salmeterolu oraz zgłaszanych działań niepożądanych uważa się, że salmeterol nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ 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 następująco: 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.

Dane dotyczące działań niepożądanych występujących 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 na ogół z doniesień spontanicznych po wprowadzeniu leku do obrotu.

Zgłaszano działania niepożądane typowe dla agonistów receptora β_2 -adrenergicznego, takie jak: drżenie mięśni, ból głowy i kołatanie serca, jednak są one przemijające i ulegają złagodzeniu w czasie regularnego stosowania produktu. Drżenia mięśni oraz tachykardia występują częściej, gdy produkt stosuje się w dawkach większych niż 50 mikrogramów dwa razy na dobę.

Zaburzenia serca

Często: kołatanie serca.

Niezbyt często: tachykardia.

Bardzo rzadko: zaburzenia rytmu serca (w tym migotanie przedsionków, częstoskurcz nadkomorowy oraz skurcze dodatkowe).

Zaburzenia układu nerwowego

Często: drżenia i ból głowy.

Rzadko: zawroty głowy.

Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia

Bardzo rzadko: Podrażnienie jamy ustnej i gardła oraz paradoksalny skurcz oskrzeli.

Podobnie jak w przypadku innych produktów stosowanych wziewnie, może wystąpić paradoksalny skurcz oskrzeli, z nagłym nasileniem świszczącego oddechu oraz zmniejszeniem wartości szczytowego przepływu wydechowego (PEFR) po podaniu dawki leku. W takiej sytuacji należy niezwłocznie podać pacjentowi szybko działający, wziewny lek rozszerzający oskrzela. Należy także natychmiast przerwać stosowanie salmeterolu, ocenić stan pacjenta, i jeśli to konieczne, zastosować leczenie alternatywne (patrz punkt 4.4).

Zaburzenia żołądka i jelit

Bardzo rzadko: nudności.

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej

Często: kurcze mięśni.

Bardzo rzadko: bóle stawów.

Zaburzenia metabolizmu i odżywiania

Rzadko: hipokaliemia.

Bardzo rzadko: hiperglikemia.

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

Bardzo rzadko: niespecyficzny ból w klatce piersiowej.

Zaburzenia układu immunologicznego

Reakcje nadwrażliwości:

Niezbyt często: wysypka (świąd i zaczerwienienie).

Bardzo rzadko: reakcje anafilaktyczne, w tym obrzęk i obrzęk naczyńioruchowy, skurcz oskrzeli i wstrząs anafilaktyczny.

Zaburzenia psychiczne

Niezbyt często: nerwowość.

Rzadko: bezsenność.

4.9 Przedawkowanie

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

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

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: selektywni agoniści receptora beta-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.

Badania *in vitro* wykazały, że salmeterol silnie i długotrwale hamuje uwalnianie mediatorów reakcji zapalnych z komórek tucznych płuc ludzkich, takich jak histamina, leukotrieny i prostaglandyny D₂. 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 jeszcze 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. Salmeterol jako β_2 -agonista powoduje cofnięcie objawów choroby. Badania *in vitro* wykazały, że salmeterol zwiększał aktywność ruchu rzęsek w ludzkich komórkach nabłonka oskrzeli, oraz zmniejszał toksyczny wpływ na rzęski wywołany toksyną *Pseudomonas* w nabłonku oskrzeli u pacjentów z mukowiscydozą.

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, z podwójną ślepą próbą, kontrolowanym placebo, 28-tygodniowym badaniem w układzie grup równoległych, przeprowadzonym w Stanach Zjednoczonych. W badaniu w jednej grupie pacjentów, do której przydzielono losowo 13 176 osób, do typowego leczenia astmy dodano salmeterol (w dawce 50 mikrogramów dwa razy na dobę), a drugiej, do której przydzielono losowo 13 179 osób, do typowego leczenia astmy dodano placebo.

Kwalifikowano pacjentów w wieku powyżej 12 lat, chorujących na astmę, jeśli przed badaniem stosowali leki przeciwastmatyczne (z wyjątkiem długo działających β_2 -mimetyków). Stosowanie wziewnych glikokortykosteroidów było określane na wstępie, ale nie było konieczne ich stosowanie w trakcie całego badania. Pierwszorzędowy punkt końcowy obejmował sumę liczby zgonów związanych z układem oddechowym wraz z liczbą stanów zagrożenia życia związanych z układem oddechowym.

Kluczowe wnioski z badania SMART (pierwszorzędowe punkty końcowe)

Grupa pacjentów	Liczba zdarzeń pierwszorzędowego punktu końcowego/liczba pacjentów		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	23/6127	19/6138	1,21 (0,66; 2,23)
Pacjenci nie stosujący wziewnych glikokortykosteroidów	27/7049	17/7041	1,60 (0,87; 2,93)

Pacjenci pochodzenia afro-amerykańskiego	20/2366	5/2319	4,10 (1,54; 10,90)
--	----------------	---------------	---------------------------

(Ryzyko istotne 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 istotne statystycznie na poziomie 95% jest zaznaczone pogrubioną czcionką.

Drugorzędowe punkty końcowe wymienione w powyższej tabeli osiągnęły istotność statystyczną w odniesieniu do całej populacji.) Drugorzędowe punkty końcowe obejmujące: sumę zgonów z każdego powodu wraz ze zdarzeniami zagrażającymi życiu, całkowita liczba zgonów oraz liczba hospitalizacji z dowolnego powodu nie osiągnęły dla całej populacji różnicy znamiennej statystycznie).

Badanie kliniczne w POChP

Badanie TORCH

Badanie TORCH (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 flutykazonu propionian (SFP) w dawce odpowiednio 50 mikrogramów + 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 (wartość początkowa FEV₁ przed podaniem leku poniżej 60% wartości należytnej). Badanie miało charakter podwójnie zaślepionej próby. W trakcie badania dozwolone było stosowanie rutynowej terapii POChP z wyjątkiem innych wziewnych glikokortykosteroidów, długo działających leków rozszerzających 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 flutykazonu propionian w porównaniu do placebo.

	Placebo	Salmeterol 50	FP 500	SFP 50+500
	N = 1524	N = 1521	N = 1534	N = 1533
Całkowita śmiertelność w ciągu 3 lat				
Liczba zgonów	231	205	246	193
(%)	(15,2%)	(13,5%)	(16,0%)	(12,6%)
Hazard względny w porównaniu z placebo (Przedział ufności)	N/A	0,879 (0,73; 1,06)	1,060 (0,89; 1,27)	0,825 (0,68; 1,00)
wartość p		0,180	0,525	0,052 ¹
Hazard względny SFP 50+500 w porównaniu z salmeterolem i flutykazonu propionianem (Przedział ufności)	N/A	0,932 (0,77; 1,13)	0,774 (0,64; 0,93)	N/A
wartość p		0,481	0,007	

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 flutykazonu propionian 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 FP oraz 4,7% w grupie otrzymującej SFP.

Produkt leczniczy zawierający SFP istotnie zmniejszał liczbę umiarkowanych i ciężkich zaostrzeń występujących w ciągu roku w porównaniu do salmeterolu, flutykazonu propionianu i placebo (średnia liczba w grupie otrzymującej salmeterol z flutykazonu propionianem 0,85 w porównaniu do 0,97 w grupie otrzymującej salmeterol, 0,93 w grupie otrzymującej flutykazonu propionian i 1,13 w grupie otrzymującej placebo). Przekłada się to na zmniejszenie częstości występowania umiarkowanych i ciężkich zaostrzeń o 25% (95% PU (przedział ufności): 19% do 31%; $p < 0,001$) w porównaniu do placebo, o 12% w porównaniu do salmeterolu (95% PU: 5% do 19%, $p = 0,002$) i o 9% w porównaniu do flutykazonu propionianu (95% PU: 1% do 16%, $p = 0,024$). Salmeterol zmniejszał istotnie częstość występowania zaostrzeń o 15% (95% PU: 7% do 22%; $p < 0,001$) w porównaniu do placebo, a flutykazonu propionian znacząco zmniejszał częstość występowania zaostrzeń o 18% (95% PU: 11% do 24%; $p < 0,001$) w porównaniu do placebo.

Jakość życia oceniana za pomocą kwestionariusza szpitala św. Jerzego (SGRQ - St George's Respiratory Questionnaire) poprawiła się u każdego pacjenta stosującego aktywne leczenie w porównaniu do placebo. Średnia poprawa jakości życia w ciągu 3 lat terapii produktem zawierającym salmeterol i flutykazonu propionian 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 produktu zawierającego SFP 19,6% (hazard względny dla tego produktu leczniczego 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, SFP - 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 SFP; hazard względny w przypadku tego produktu leczniczego 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 ksynafonianu 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 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 ksynafonian nie wykazywał toksyczności w standardowych badaniach genotoksyczności.

Nośnik bezfreonowy, norfluran (HFA 134a), 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

Etanol bezwodny

Lecytyna sojowa (E 322)
Norfluran (HFA 134a)

Produkt nie zawiera żadnego gazu nośnego zawierającego chlorofluorowęglowodory.

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

2 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w temperaturze poniżej 30°C.

Nie zamrażać.

Pojemnik zawiera płyn 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 ciśnieniowym z zaworem dozującym. Do pojemnika dołączono plastikowy dozownik koloru białego z zieloną nasadką zabezpieczającą przed kurzem.

Każdy pojemnik zawiera 120 dawek, każda dawka inhalacyjna zawiera 25 mikrogramów salmeterolu (w postaci salmeterolu ksynafonianu), co odpowiada dawce dostarczonej (z dozownika) zawierającej 21 mikrogramów salmeterolu (w postaci salmeterolu ksynafonianu).

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Bez szczególnych wymagań.

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

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Cipla Europe NV
Uitbreidingstraat 80
2600 Antwerp, Belgia

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

18988

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

06.12.2011

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