

## CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

### 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Serevent Dysk, 50 µg/dawkę inhalacyjną, proszek do inhalacji

### 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

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

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

### 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Proszek do inhalacji.

### 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

#### 4.1. Wskazania do stosowania

Salmeterol jest selektywnym agonistą receptora  $\beta_2$ -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  $\beta_2$ -adrenergicznego zgodnie z aktualnie obowiązującymi zaleceniami dotyczącymi leczenia.

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

#### 4.2. Dawkowanie i sposób podawania

Serevent Dysk jest przeznaczony wyłącznie do stosowania wziewnego.

Serevent Dysk należy stosować regularnie. Pełne działanie lecznicze może wystąpić po przyjęciu kilkunastu dawek leku.

Ponieważ mogą wystąpić działania niepożądane związane z nadużywaniem leku, o zwiększeniu dawki lub częstości stosowania decyduje tylko lekarz.

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

#### **Zalecane dawkowanie:**

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

*Dorośli :*

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

*Dzieci w wieku poniżej 4 lat:*

Serevent Dysk 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 µg salmeterolu) dwa razy na dobę.

*Dzieci:* Brak istotnych wskazań dotyczących stosowania produktu leczniczego Serevent Dysk 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 Serevent Dysk u pacjentów z zaburzoną czynnością wątroby.

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

#### **4.3. Przeciwwskazania**

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

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

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

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

Nagle i szybko postępujące nasilenie objawów astmy oskrzelowej jest stanem mogącym stanowić zagrożenie życia, dlatego taki pacjent wymaga konsultacji lekarskiej. Należy wówczas rozważyć

zwiększenie dawki dotychczas stosowanych kortykosteroidów. W takiej sytuacji należy codziennie wykonywać pomiary szczytowego przepływu wydechowego. W leczeniu podtrzymującym astmy salmeterol należy stosować w skojarzeniu z wziewnymi lub doustnymi kortykosteroidami. Długo działających leków rozszerzających oskrzela nie należy stosować jako jedynych lub podstawowych produktów w leczeniu podtrzymującym astmy (patrz punkt 4.1).

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

#### 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 niezwłocznie należy podać szybko działający, wziewny lek rozszerzający oskrzela. Należy natychmiast przerwać stosowanie produktu leczniczego Serevent Dysk, ocenić stan pacjenta i, jeśli to konieczne, zastosować alternatywne leczenie (patrz punkt 4.8).

Odnotowane objawy niepożądane występujące podczas leczenia  $\beta_2$ -mimetykami, takie jak: drżenia, bóle głowy i kołatanie serca, były przemijające i ulegały złagodzeniu w czasie regularnego stosowania. Drżenia i tachykardia występują częściej po podaniu dawek większych niż 50  $\mu\text{g}$  dwa razy na dobę (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. Z tego powodu salmeterol należy stosować z ostrożnością u pacjentów ze współistniejącą chorobą układu sercowo-naczyniowego.

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.

Każda dawka produktu leczniczego Serevent Dysk zawiera około 12,5 mg laktozy. U osób z nietolerancją laktozy taka ilość laktozy nie powoduje zwykle żadnych problemów. Laktoza zawiera niewielkie ilości białek mleka, które mogą powodować reakcje alergiczne. Produktu leczniczego nie należy stosować u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, całkowitym niedoborem laktazy lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

#### Hipokaliemia

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

#### 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 afrokaraimskim należy poinformować, że jeśli w trakcie leczenia produktem leczniczym Serevent objawy astmy nasilą 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 leku (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.

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

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

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

#### Silne inhibitory CYP3A4

Jednoczesne podawanie ketokonazolu (400 mg raz na dobę, doustnie) i salmeterolu (50  $\mu$ g dwa razy na dobę, wziewnie) 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  $\mu$ g dwa razy na dobę, wziewnie) przez 6 dni u 15 zdrowych osób powodowało małe, nieistotne statystycznie zwiększenie ekspozycji na salmeterol (1,4-krotne zwiększenie  $C_{max}$  i 1,2-krotne zwiększenie AUC). Jednoczesne podawanie z erytromycyną nie było związane z wystąpieniem ciężkich działań niepożądanych.

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

Umiarkowana liczba danych klinicznych dotyczących kobiet ciężarnych (od 300-1000 pacjentek w ciąży) wskazują, że salmeterol nie wywołuje wad rozwojowych i nie działa szkodliwie na płód / noworodka.

Badania na zwierzętach nie wykazały bezpośredniego lub pośredniego szkodliwego wpływ 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.

#### 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 ( $\geq 1/1000$  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 µg dwa razy na dobę. Częstości występowania objawów po podaniu większych dawek 100 µg dwa razy na dobę brano pod uwagę w odpowiednich miejscach.

Klasyfikacja układów i narządów	Objaw niepożądany	Częstość występowania
Zaburzenia układu immunologicznego	Reakcje nadwrażliwości:	
	wysypka (świąd i zaczerwienienie)	Niezbyt często
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	reakcje anafilaktyczne, w tym obrzęk i obrzęk naczynioruchowy, skurcz oskrzeli i wstrząs anafilaktyczny	Bardzo rzadko
	Hipokaliemia	Rzadko
	Hiperglikemia	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

#### 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>

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 zgodnie ze wskazaniami klinicznymi lub zaleceniami krajowego centrum trucizn, jeżeli są dostępne.

## **5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE**

### **5.1. Właściwości farmakodynamiczne**

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

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

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

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

### Badania kliniczne dotyczące astmy

#### 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  $\mu$ 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  $\beta_2$ -mimetyków). Stosowanie wziewnych glikokortykosteroidów było określane na początku, ale nie było konieczne ich stosowanie w trakcie całego badania. Pierwszorzędowy punkt końcowy obejmował sumę liczby zgonów związanych z układem oddechowym wraz z liczbą stanów zagrożenia życia związanych z układem oddechowym.

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

Grupa pacjentów	Liczba zdarzeń pierwszorzędowego punktu końcowego / liczba pacjentów		Hazard względny (95% przedział ufności)
	salmeterol	placebo	
Wszyscy pacjenci	50/13 176	36/13 179	1,40 (0,91; 2,14)
Pacjenci stosujący wziewne glikokortykosteroidy	23/6 127	19/6 138	1,21 (0,66; 2,23)
Pacjenci nie stosujący 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		Hazard względny (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	<b>14/7049</b>	<b>6/7041</b>	<b>2,28 (0,88; 5,94)</b>
Suma zgonów związanych z astmą oraz zdarzeń zagrażających życiu			
Pacjenci stosujący wziewne glikokortykosteroidy	16/6127	13/6138	1,24 (0,60; 2,58)
Pacjenci nie stosujący wziewnych glikokortykosteroidów	<b>21/7049</b>	<b>9/7041</b>	<b>2,39 (1,10; 5,22)</b>
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 FEV<sub>1</sub> przed podaniem leku poniżej 60% wartości należytnej). Badanie miało charakter podwójnie zaślepiętej próby. W trakcie badania dozwolone było stosowanie rutynowej terapii POChP, z wyjątkiem innych wziewnych glikokortykosteroidów, długo działających β<sub>2</sub>-mimetyków oraz przewlekle podawanych glikokortykosteroidów działających ogólnoustrojowo. Po 3 latach oceniano przeżywalność wszystkich pacjentów z POChP bez względu na to, czy brali oni udział w badaniu aż do jego zakończenia. Pierwszorzędowym punktem końcowym było zmniejszenie całkowitej śmiertelności w ciągu 3 lat stosowania produktu Seretide w porównaniu do placebo.

	<b>Placebo N = 1524</b>	<b>Salmeterol 50 N = 1521</b>	<b>FP 500 N = 1534</b>	<b>Seretide 50 + 500 N = 1533</b>
<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 w oparciu o analizę log-rangową po rozdzieleniu na grupy według palenia papierosów.

U pacjentów leczonych produktem leczniczym Seretide zaobserwowano zwiększenie przeżywalności w porównaniu do placebo w 3-letniej obserwacji, jednakże nie osiągnęła ona wartości istotnej statystycznie, określonej na poziomie  $p \leq 0,05$ .

Odsetek pacjentów, u których nastąpił zgon w ciągu 3 lat z powodu POChP, 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

znamiennie zmniejszał częstość występowania zaostrzeń o 18% (95% PU: 11% do 24%;  $p < 0,001$ ) w porównaniu do placebo.

Jakość życia oceniana za pomocą kwestionariusza szpitala św. Jerzego (SGRQ - St George's Respiratory Questionnaire) poprawiła się u każdego pacjenta stosującego aktywne leczenie w porównaniu do placebo. Średnia poprawa jakości życia w ciągu 3 lat terapii produktem Seretide wynosiła -3,1 jednostek (95% PU: -4,1 do -2,1;  $p < 0,001$ ) w porównaniu do placebo, -2,2 jednostek ( $p < 0,001$ ) w porównaniu do salmeterolu oraz -1,2 jednostki ( $p = 0,017$ ) w porównaniu do flutykazonu propionianu. Zmniejszenie wartości o 4 jednostki uważane jest za istotne klinicznie.

Oszacowane prawdopodobieństwo wystąpienia w ciągu 3 lat zapalenia płuc, zgłaszanego jako działanie 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 bardzo 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**

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, 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 (która zawiera białka mleka)

### **6.2. Niezgodności farmaceutyczne**

Nie dotyczy.

### **6.3. Okres ważności**

2 lata

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

Przechowywać w temperaturze do 30°C.

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

60 dawek proszku umieszczonego w wielowarstwowej folii w plastikowym pojemniku (aparat do inhalacji Dysk), w tekturowym pudełku.

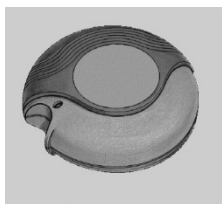
Aparat do inhalacji Dysk zaopatrzony jest w ustnik i licznik dawek.

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

#### **Instrukcja użycia aparatu do inhalacji Dysk**

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

Wyjmując lek Serevent Dysk po raz pierwszy z opakowania, aparat do inhalacji znajduje się w pozycji zamkniętej.

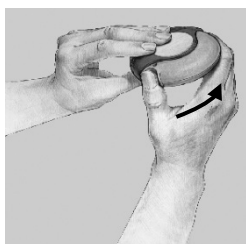


Aparat do inhalacji Dysk zawiera lek Serevent Dysk w postaci kolejnych dawek proszku do inhalacji. Aparat do inhalacji Dysk zaopatrzony jest w licznik dawek, który wskazuje, ile dawek leku pozostało. Licznik wskazuje numer dawki do cyfry 0, cyfry od 5 do 0 pojawiają się w kolorze czerwonym w celu ostrzeżenia, że pozostało tylko kilka dawek leku. Jeżeli licznik wskazuje cyfrę 0, aparat do inhalacji jest pusty.

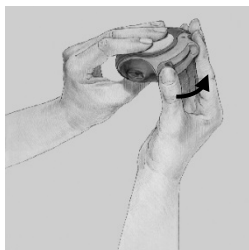
#### Użycie aparatu do inhalacji Dysk

Po przesunięciu suwaka aparatu do inhalacji Dysk pojawia się mały otwór w ustniku i dawka leku jest gotowa do inhalacji. Po zamknięciu aparatu do inhalacji Dysk suwak automatycznie powraca do pierwotnej pozycji, a zewnętrzna osłona chroni Dysk, kiedy nie jest używany. W celu użycia należy postępować zgodnie z poniższą instrukcją:

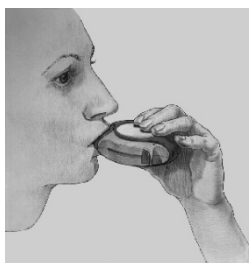
1. **OTWIERANIE:** aby otworzyć aparat do inhalacji Dysk, należy uchwycić osłonę jedną ręką, a kciuk drugiej ułożyć we wgłębieniu obudowy. Przesunąć kciuk we wgłębieniu od siebie – aż do oporu, do usłyszenia kliknięcia.



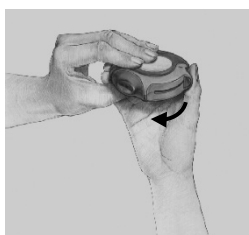
2. **USTAWIENIE DAWKI:** Ustawić aparat do inhalacji Dysk ustnikiem skierowanym do siebie. Można trzymać go prawą lub lewą ręką. Przesunąć do oporu suwak w kierunku od siebie, aż do usłyszenia charakterystycznego dźwięku. Aparat do inhalacji Dysk jest gotowy do użycia. Za każdym razem, kiedy dźwignia jest przesuwana, kolejna dawka proszku jest gotowa do inhalacji. Nie należy bawić się przesuwając suwak, ponieważ kolejna dawka otwiera się i ulega dawkowaniu do inhalacji.



3. **WYKONANIE WDECHU:** Przed przystąpieniem do wykonania inhalacji (wdechu) leku, należy uważnie przeczytać poniższą instrukcję.
- Aparat do inhalacji Dysk należy trzymać w pewnej odległości od ust i wykonać spokojny, głęboki wydech. Nie należy wydychać powietrza do wnętrza aparatu do inhalacji Dysk;
  - Włożyć ustnik do ust; wykonać głęboki wdech z aparatu do inhalacji Dysk przez usta, nie przez nos.
  - Wstrzymać oddech, wyjąć aparat do inhalacji Dysk z ust. Wstrzymanie oddechu powinno trwać mniej więcej 10 sekund lub tyle, żeby nie powodowało to uczucia dyskomfortu.
  - Wykonać spokojny wydech.
  - Pacjenci mogą nie wyczuć leku, ani jego smaku, nawet jeśli prawidłowo stosują aparat do inhalacji Dysk.



4. **ZAMYKANIE:**
- Aby zamknąć aparat do inhalacji Dysk należy wsunąć kciuk we wgłębienie obudowy i przesunąć go do siebie.
  - Zamykaniu aparatu do inhalacji Dysk towarzyszy dźwięk (kliknięcie). Suwak ustawiający dawkę automatycznie wraca do pozycji pierwotnej. Aparat do inhalacji Dysk jest gotowy do ponownego użycia.



Czyszczenie

W celu wyczyszczenia ustnika aparatu do inhalacji Dysk 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**

GlaxoSmithKline Trading Services Limited  
12 Riverwalk  
Citywest Business Campus  
Dublin 24  
D24 YK11  
Irlandia

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

4378

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 02-09-1999  
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 09-11-2009

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