

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Pulveril, 25 mikrogramów/dawkę, aerozol inhalacyjny, zawiesina

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Jedna dawka odmierzona zawiera 25 mikrogramów salmeterolu (*Salmeterolum*) w postaci salmeterolu ksynafonianu. Odpowiada to dawce 21 mikrogramów salmeterolu (w postaci salmeterolu ksynafonianu) dostarczonej przez ustnik.

Substancje pomocnicze:

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Aerozol inhalacyjny, zawiesina.

Biała zawiesina w aluminiowym pojemniku ciśnieniowym z zaworem dozującym, z zielonym polipropylenowym ustnikiem i jasnozieloną polipropylenową nasadką ochronną.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Regularne, objawowe leczenie wspomagające odwracalnej obturacji dróg oddechowych u pacjentów z astmą oskrzelową (również z objawami nocnymi), u których nie uzyskano wystarczającej kontroli objawów astmy z zastosowaniem kortykosteroidów wziewnych, zgodnie z aktualnymi wytycznymi terapeutycznymi.

Leczenie przewlekłej obturacyjnej choroby płuc (POCHP).

Zapobieganie astmie wysiłkowej.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Do podawania wziewnego.

Pulveril należy stosować regularnie. Pełne działanie terapeutyczne będzie odczuwalne po zastosowaniu kilku dawek produktu leczniczego. Ponieważ mogą wystąpić działania niepożądane związane z nadużywaniem produktu leczniczego z tej grupy leków, o zwiększeniu dawki lub częstotliwości stosowania decyduje tylko lekarz.

Zalecane dawkowanie:

Astma oskrzelowa

Dorośli i młodzież w wieku powyżej 12 lat:

Dwie dawki inhalacyjne po 25 mikrogramów salmeterolu dwa razy na dobę.

U pacjentów z astmą, z cięższą obturacją dróg oddechowych, korzystne może być zastosowanie do 4 inhalacji po 25 mikrogramów salmeterolu dwa razy na dobę.

Dzieci:

Nie wykazano bezpieczeństwa stosowania i skuteczności produktu Pulveril u dzieci, dlatego nie należy go stosować u dzieci w wieku 12 lat i młodszych.

POChP

Dorośli:

Dwie dawki inhalacyjne po 25 mikrogramów salmeterolu dwa razy na dobę.

Dzieci:

Brak istotnych wskazań do stosowania produktu Pulveril u dzieci.

Szczególne grupy pacjentów:

Dostosowanie dawki nie jest konieczne u osób w podeszłym wieku lub pacjentów z zaburzeniami czynności nerek.

Nie są dostępne dane dotyczące stosowania salmeterolu u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby.

INSTRUKCJA STOSOWANIA

Pacjentom należy udzielić szczegółowej instrukcji, jak prawidłowo obsługiwać inhalator (patrz Ulotka dla pacjenta).

1. Zdjąć nasadkę ochronną ustnika, naciskając delikatnie jej boki i sprawdzić, czy wewnętrzna oraz zewnętrzna część ustnika jest czysta.
2. Przed użyciem wstrząsnąć mocno inhalatorem.
3. Przed pierwszym użyciem należy dwukrotnie rozpylić lek w powietrze, aby upewnić się, że inhalator działa prawidłowo. Po oczyszczeniu ustnika lub po tygodniowej przerwie w stosowaniu inhalatora, należy wykonać jednorazowe rozpylenie leku w powietrze.
4. Inhalację należy wykonywać na stojąco lub siedząco. Inhalator należy trzymać w pozycji pionowej między palcami a kciukiem, z kciukiem umieszczonym na korpusie pojemnika poniżej ustnika.
5. Wykonać możliwie głęboki wydech, a następnie umieścić ustnik w jamie ustnej między zębami i objąć go wargami. Pacjentów należy pouczyć, aby nie nagryzali ustnika.
6. Natychmiast po rozpoczęciu wdechu (przez usta) nacisnąć końcówkę inhalatora w celu uwolnienia dawki salmeterolu. Kontynuować spokojny, głęboki wdech.
7. Wstrzymać oddech, wyjąć inhalator z ust i zdjąć palec z końcówki urządzenia. Wstrzymać oddech na tak długo, jak to jest możliwe.
8. Jeśli konieczna jest ponowna inhalacja leku, należy przytrzymać inhalator w pozycji pionowej i odczekać około pół minuty, a następnie powtórzyć czynności opisane w punktach od 2 do 7.
9. Po użyciu należy zawsze założyć nasadkę ochronną na ustnik w celu ochrony przed kurzem i zanieczyszczeniami.

Nasadkę należy mocno docisnąć w celu szczelnego zamknięcia.

Ważne informacje:

Czynności opisane w punktach 5, 6 i 7 należy wykonywać bez pośpiechu. Ważne, aby pacjent oddychał możliwie wolno bezpośrednio przed zastosowaniem inhalatora.

Pierwszych kilka inhalacji należy wykonać przed lustrem. Jeśli widoczna jest „mgiełka”, która wydobywa się z górnej części inhalatora lub z kącików ust, inhalację należy rozpocząć ponownie od punktu 2.

Pacjenci, którym sprawia trudność trzymanie inhalatora jedną ręką, mogą go ująć obiema rękami. Oba palce wskazujące należy umieścić na końcówce inhalatora i oba kciuki na jego korpusie, poniżej ustnika.

U pacjentów, którzy mają trudności ze skoordynowaniem podania aerozolu z wdechem (co często zdarza się u osób w podeszłym wieku), Pulveril należy stosować z zastosowaniem komory inhalacyjnej (spejsera) Volumatic.

W celu zapoznania się ze szczegółami dotyczącymi prawidłowego użycia komory inhalacyjnej Volumatic należy przeczytać ulotkę informacyjną dołączoną do jej opakowania.

Jeśli inhalator był narażony na niskie temperatury, należy wyjąć metalowy pojemnik z lekiem z plastikowej obudowy i ogrzać go w dłoniach przez kilka minut, a następnie rozpylić lek jeden raz w powietrze przed zastosowaniem.

Czyszczenie inhalatora

Inhalator należy czyścić przynajmniej raz w tygodniu:

1. Zdjąć nasadkę ustnika.
2. Nie wolno wyjmować metalowego pojemnika inhalatora z plastikowej obudowy.
3. Wytrzeć wnętrze i część zewnętrzną ustnika oraz plastikową obudowę suchą szmatką lub chusteczką.
4. Rozpylić lek w powietrze jeden raz, aby przygotować inhalator do następnego użycia.
5. Nałożyć z powrotem nasadkę ustnika.

NIE WOLNO WKŁADAĆ METALOWEGO POJEMNIKA DO WODY.

4.3 Przeciwwskazania

- Produkt Pulveril jest przeciwwskazany u pacjentów z nadwrażliwością na salmeterolu ksynafrican lub na którąkolwiek substancję pomocniczą (patrz punkt 6.1).
- Produkt Pulveril zawiera lecytynę sojową i jest przeciwwskazany u pacjentów z uczuleniem na orzeszki ziemne lub soję.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Leczenie astmy jest zwykle prowadzone według schematu leczenia stopniowanego. Reakcję pacjenta na leczenie trzeba kontrolować na podstawie stanu klinicznego i badań czynnościowych płuc.

Salmeterolu nie należy stosować (i nie jest on wystarczający) do rozpoczynania leczenia astmy oskrzelowej.

Salmeterol nie zastępuje doustnych lub wziewnych kortykosteroidów. Jego stosowanie dopełnia ich działanie. Pacjentów należy uprzedzić, aby nie przerywali leczenia steroidami ani nie zmniejszali ich dawki bez zalecenia lekarza, nawet jeśli czują się lepiej stosując salmeterol.

Salmeterolu nie należy stosować w leczeniu ostrych objawów astmy. W tym celu konieczne jest zastosowanie szybko i krótko działającego wziewnego leku rozszerzającego oskrzela. Pacjentom należy poradzić, aby zawsze mieli przy sobie swój lek stosowany w celu złagodzenia ostrych objawów astmy.

Zwiększenie częstości stosowania krótko działających leków rozszerzających oskrzela wskazuje na pogorszenie kontroli objawów astmy. Pacjenta należy pouczyć, aby zasięgnął porady lekarza, jeśli zmniejsza się skuteczność leczenia krótko działającym lekiem rozszerzającym oskrzela lub jeśli potrzebuje więcej niż zwykle inhalacji. 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 trzeba leczyć zwykle przyjętymi metodami.

Mimo że salmeterol może być stosowany jako lek wspomagający, gdy wziewne kortykosteroidy nie zapewniają odpowiedniej kontroli objawów astmy, nie należy rozpoczynać stosowania

salmeterolu w czasie ciężkiego zaostrzenia astmy ani wtedy, gdy nastąpiło znaczące lub ostre pogorszenie jej przebiegu.

Podczas stosowania salmeterolu mogą wystąpić związane z astmą ciężkie działania niepożądane lub zaostrzenia. Pacjentom należy zalecić kontynuowanie leczenia i zasięgnięcie porady lekarza, gdyby na początku stosowania salmeterolu nie uzyskali kontroli objawów astmy lub odczuli pogorszenie jej przebiegu.

Nagle i postępujące pogorszenie kontroli objawów astmy oskrzelowej stanowi potencjalne zagrożenie dla życia, dlatego pacjenta należy pilnie zbadać. Należy rozważyć podanie większych dawek kortykosteroidów. W takiej sytuacji zalecane może być codziennie wykonywanie pomiarów szczytowego przepływu wydechowego. W leczeniu podtrzymującym astmy salmeterol należy stosować w skojarzeniu z wziewnymi lub doustnymi kortykosteroidami. W leczeniu podtrzymującym astmy długo działających leków rozszerzających oskrzela nie należy stosować jako jedynych lub podstawowych produktów leczniczych (patrz punkt 4.1).

Po uzyskaniu kontroli objawów astmy należy rozważyć stopniowe zmniejszanie dawki salmeterolu. Podczas zmniejszania dawki ważne jest regularnie kontrolowanie stanu pacjenta. Należy stosować najmniejszą skuteczną dawkę salmeterolu.

Podobnie, jak w przypadku innych leków wziewnych, może wystąpić paradoksalny skurcz oskrzeli z nasileniem świszczącego oddechu i zmniejszeniem szczytowego przepływu wydechowego (ang. peak expiratory flow rate, PEFr) bezpośrednio po podaniu salmeterolu. Należy wtedy niezwłocznie zastosować szybko działający wziewny lek rozszerzający oskrzela. Salmeterol należy natychmiast odstawić, ocenić stan pacjenta i w razie konieczności wdrożyć inne leczenie.

Salmeterol należy stosować ostrożnie u pacjentów z nadczynnością tarczycy.

Istnieją bardzo rzadkie doniesienia o zwiększeniu stężenia glukozy we krwi (patrz punkt 4.8), co należy wziąć pod uwagę w przypadku przepisywania salmeterolu pacjentom z cukrzycą w wywiadzie.

Podczas stosowania sympatykomimetyków, zwłaszcza w dawkach większych niż lecznicze, można obserwować działania sercowo-naczyniowe, takie jak zwiększenie ciśnienia skurczowego krwi i częstości pracy serca. Z tego względu salmeterol należy stosować ostrożnie u pacjentów z istniejącymi chorobami układu krążenia.

Stosowanie beta-2-mimetyków może spowodować potencjalnie ciężką hipokaliemię. Szczególną ostrożność zaleca się u pacjentów z ostrą, ciężką astmą, gdyż działanie to może być nasilone przez niedotlenienie i jednocześnie stosowanie pochodnych ksantyny, steroidów i leków moczopędnych. W takich przypadkach należy kontrolować stężenie potasu w surowicy.

Dane z dużego badania klinicznego SMART (ang. Salmeterol Multi-center Asthma Research Trial) sugerują istnienie u Afroamerykanów zwiększonego ryzyka ciężkich zdarzeń związanych z układem oddechowym lub zgonu po zastosowaniu salmeterolu w porównaniu z placebo (patrz punkt 5.1). Nie wiadomo, czy przyczyną są względy farmakogenetyczne, czy inne czynniki. Dlatego pacjentom pochodzenia afrykańskiego lub afrokaraibskiego należy zalecić kontynuowanie leczenia i zasięgnięcie porady lekarza, gdyby na początku stosowania salmeterolu nie uzyskali kontroli objawów astmy lub odczuli pogorszenie jej przebiegu.

Jednoczesne stosowanie ketokonazolu o działaniu ogólnym znacząco zwiększa ekspozycję ogólnoustrojową na salmeterol. Może to prowadzić do zwiększenia częstości działań ogólnych (tj. wydłużenie odstępu QTc i kołatanie serca). Należy więc unikać jednoczesnego stosowania ketokonazolu lub innych silnych inhibitorów CYP3A4, chyba że korzyści z leczenia salmeterolem przeważają nad potencjalnym zwiększeniem ryzyka ogólnoustrojowych działań niepożądanych (patrz punkt 4.5).

Pacjentów należy poinstruować, jak prawidłowo stosować inhalator i kontrolować sposób jego użycia przez pacjenta, aby zapewnić optymalne dostarczenie wdychanego produktu leczniczego do płuc.

Wchłanianie ogólnoustrojowe salmeterolu zachodzi głównie w płucach, dlatego uwalnianie leku w płucach może być inne w przypadku stosowania komory inhalacyjnej plus inhalatora z dozymetrem. Należy mieć na uwadze, że może to prowadzić do zwiększenia ryzyka ogólnoustrojowych działań niepożądanych i wymagać dostosowania dawki. Jednak przeprowadzono badanie farmakokinetyczne, w którym porównywano produkt Pulveril z innym obecnym na rynku produktem w bezfreonowym inhalatorze z dozymetrem. Każdy z nich podawano z zastosowaniem komory inhalacyjnej Volumatic. Wyniki potwierdzają, że wchłanianie ogólne i płucne obu produktów jest porównywalne.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Beta-adrenolityki mogą osłabiać lub antagonizować działanie salmeterolu. Należy unikać stosowania zarówno niewybiórczych, jak i wybiórczych leków beta-adrenolitycznych u pacjentów z astmą oskrzelową, chyba że istnieją uzasadnione podstawy do ich zastosowania.

Stosowanie beta-2-mimetyków może spowodować potencjalnie ciężką hipokaliemię. Szczególną ostrożność zaleca się u pacjentów z ostrą, ciężką astmą, gdyż działanie to może być nasilone przez niedotlenienie i jednoczesne stosowanie pochodnych ksantyny, steroidów i leków moczopędnych.

Silne inhibitory CYP3A4

Jednoczesne stosowanie ketokonazolu (doustnie 400 mg raz na dobę) i salmeterolu (wziewnie 50 µg dwa razy na dobę) u 15 zdrowych osób przez 7 dni spowodowało znaczące zwiększenie w osoczu ekspozycji na salmeterol (1,4-krotne zwiększenie wartości C_{max} i 15-krotne zwiększenie wartości AUC). Może to prowadzić do zwiększenia częstości innych ogólnoustrojowych działań salmeterolu (np. wydłużenia odstępu QTc i kołatania serca) w porównaniu z monoterapią salmeterolem lub ketokonazolem (patrz punkt 4.4).

Nie obserwowano znaczącego klinicznie wpływu na ciśnienie tętnicze krwi, częstość akcji serca, glikemię i stężenie potasu we krwi. Jednoczesne stosowanie ketokonazolu nie wydłużało okresu półtrwania salmeterolu w fazie eliminacji ani nie zwiększało kumulacji salmeterolu po wielokrotnym dawkowaniu.

Należy unikać jednoczesnego stosowania ketokonazolu, chyba że korzyści przeważają nad potencjalnym zwiększonym ryzykiem ogólnoustrojowych działań niepożądanych salmeterolu. Prawdopodobne jest zbliżone ryzyko interakcji z innymi silnymi inhibitorami CYP3A4 (np. itrakonazolem, telitromycyną, rytonawirem).

Umiarkowane inhibitory CYP3A4

Jednoczesne stosowanie erytromycyny (doustnie 500 mg trzy razy na dobę) i salmeterolu (wziewnie 50 µg dwa razy na dobę) u 15 zdrowych osób przez 6 dni spowodowało niewielkie, ale nieistotne statystycznie zwiększenie ekspozycji na salmeterol (C_{max} 1,4-krotne i AUC 1,2-krotne). Jednoczesne stosowanie z erytromycyną nie wiązało się z żadnymi ciężkimi działaniami niepożądanymi.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Liczba danych dotyczących stosowania salmeterolu u kobiet w ciąży jest ograniczona (mniej niż 300 przypadków).

Badania na zwierzętach nie wskazują na bezpośredni lub pośredni szkodliwy wpływ na reprodukcję, z wyjątkiem dowodów na pewne szkodliwe działania salmeterolu w bardzo dużych dawkach na płód (patrz punkt 5.3).

Dla bezpieczeństwa należy unikać stosowania salmeterolu w czasie ciąży.

Dostępne dane farmakodynamiczne i toksykologiczne u zwierząt wykazały, że salmeterol przenika do mleka. Nie można wykluczyć ryzyka dla dziecka karmionego piersią.

Decyzję o tym, czy przerwać karmienie piersią, czy przerwać (lub nie podejmować) leczenie salmeterolem, należy podjąć na podstawie oceny korzyści z karmienia piersią dla dziecka i korzyści z leczenia dla matki.

Badania gazu nośnego HFA 134a nie wykazały wpływu na reprodukcję i laktację dorosłych lub dwóch kolejnych pokoleń szczurów ani na rozwój płodów szczurów lub królików.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Na podstawie profilu farmakodynamicznego salmeterolu i notowanych działań niepożądanych można wnioskować, że salmeterol nie wpływa lub wpływa nieistotnie na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Działania niepożądane zostały wymienione zgodnie z klasyfikacją układów i narządów oraz częstością występowania. Częstości określa się 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 $< 1/1000$) i bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$), w tym pojedyncze przypadki.

Dane dotyczące działań niepożądanych występujących często i niezbyt często pochodzą z badania klinicznego. Nie uwzględniono częstości działań po zastosowaniu placebo. Bardzo rzadkie działania niepożądane zgłaszane były na ogół spontanicznie w okresie po wprowadzeniu produktu do obrotu.

Wymienione częstości dotyczą zastosowania standardowej dawki 50 µg dwa razy na dobę. Jeśli było to właściwe, uwzględniono również częstości działań niepożądanych po zastosowaniu większej dawki (100 µg dwa razy na dobę).

Zaburzenia układu immunologicznego:

Reakcje nadwrażliwości:

Niezbyt często: wysypka (świąd i zaczerwienienie)

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

Zaburzenia metabolizmu i odżywiania:

Rzadko: hipokaliemia

Bardzo rzadko: hiperglikemia

Zaburzenia psychiczne:

Niezbyt często: nerwowość

Rzadko: bezsenność

Zaburzenia układu nerwowego:

Często: drżenie i ból głowy

Rzadko: zawroty głowy

Zaburzenia serca:

Często: kołatanie serca

Niezbyt często: tachykardia

Bardzo rzadko: zaburzenia rytmu serca (w tym migotanie przedsionków, tachykardia nadkomorowa i skurcze dodatkowe)

Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia:

Bardzo rzadko: podrażnienie jamy ustnej i gardła i paradoksalny skurcz oskrzeli

Zaburzenia żołądka i jelit:

Bardzo rzadko: nudności

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej:

Często: kurcze mięśni

Bardzo rzadko: ból stawów

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania:

Bardzo rzadko: niespecyficzny ból w klatce piersiowej

Notowano działania niepożądane typowe dla beta-2-mimetyków, takie jak drżenie, ból głowy i kołatanie serca, ale są one przemijające i zmniejszają się podczas regularnego stosowania salmeterolu. Drżenie i tachykardia występują częściej podczas stosowania dawek większych niż 50 µg dwa razy na dobę.

Podobnie, jak w przypadku innych leków wziewnych, może wystąpić paradoksalny skurcz oskrzeli z nasileniem świszczącego oddechu i zmniejszeniem szczytowego przepływu wydechowego (PEFR) bezpośrednio po podaniu salmeterolu. Należy wtedy niezwłocznie zastosować szybko działający wziewny lek rozszerzający oskrzela. Leczenie salmeterolem należy natychmiast przerwać, ocenić stan pacjenta i w razie konieczności wdrożyć inne leczenie (patrz punkt 4.4).

4.9 Przedawkowanie

Objawami przedmiotowymi i podmiotowymi przedawkowania salmeterolu są zawroty głowy, zwiększenie ciśnienia skurczowego krwi, drżenie, ból głowy i tachykardia. Preferowanymi odtrutkami są kardioselektywne leki beta-adrenolityczne, które należy stosować z największą ostrożnością u pacjentów ze skurczem oskrzeli w wywiadzie.

Ponadto może wystąpić hipokaliemia, dlatego należy kontrolować stężenie potasu w surowicy. Należy rozważyć uzupełnienie niedoboru potasu.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: selektywni agonści receptora beta-2-adrenergicznego.

Kod ATC: R03AC12

Salmeterol jest wybiórczym, długo działającym (12 godzin) lekiem pobudzającym receptory beta-2-adrenergiczne, z długim łańcuchem bocznym, który wiąże się z miejscem pozareceptorowym.

Te właściwości farmakologiczne salmeterolu zapewniają bardziej skuteczną ochronę przed wywoływanym przez histaminę skurczem oskrzeli i powodują dłużej trwające (co najmniej 12 godzin) rozszerzenie oskrzeli niż konwencjonalne krótko działające beta-2-mimetyki w zalecanych dawkach. U ludzi salmeterol hamuje wczesną i późną fazę odpowiedzi na alergen wziewny, a wpływ na fazę późną utrzymuje się przez 30 godzin po podaniu pojedynczej dawki leku, gdy działanie rozszerzające oskrzela już ustąpi. Pojedyncza dawka salmeterolu zmniejsza nadreaktywność oskrzeli. Te właściwości wskazują, że salmeterol wykazuje dodatkowe, poza rozkurczem oskrzeli działania, ale ich pełne znaczenie kliniczne nie jest jeszcze poznane. Mechanizm działania salmeterolu jest różny od działania przeciwzapalnego kortykosteroidów, których podawania nie należy przerywać ani nie należy zmniejszać ich dawki po rozpoczęciu stosowania salmeterolu.

Badano działanie salmeterolu w leczeniu stanów związanych z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP) i wykazano, że łagodzi on objawy choroby, poprawia czynność płuc i jakość życia.

Badania kliniczne astmy oskrzelowej

Badanie SMART (Salmeterol Multi-center Asthma Research Trial)

Badanie SMART było wieloośrodkowym, randomizowanym, kontrolowanym placebo, trwającym 28 tygodni badaniem z podwójnie ślepą próbą w grupach równoległych, przeprowadzonym w Stanach Zjednoczonych. Pacjentów przydzielono losowo do dwóch grup: u 13 176 pacjentów do standardowego leczenia astmy dodano salmeterol (50 µg dwa razy na dobę), a u 13 179 pacjentów dodano placebo. Pacjentów włączono do badania, jeśli mieli co najmniej 12 lat i rozpoznano u nich astmę oskrzelową, a w chwili rozpoczęcia badania stosowali leki przeciw astmie (z wyjątkiem długo działających beta-2-mimetyków). Stosowanie wziewnych kortykosteroidów było notowane na wstępie, ale ich stosowanie w trakcie całego badania nie było konieczne. Na pierwszorzędowy punkt końcowy badania SMART składały się: liczba zgonów związanych z układem oddechowym i liczba stanów zagrożenia życia związanych z układem oddechowym.

Kluczowe wnioski z badania SMART: pierwszorzędowy punkt końcowy

Grupa pacjentów	Liczba zdarzeń pierwszorzędowego punktu końcowego/liczba pacjentów		Ryzyko względne (95% przedział ufności)
	salmeterol	placebo	
Wszyscy pacjenci	50/13176	36/13179	1,40 (0,91, 2,14)
Pacjenci stosujący wziewne kortykosteroidy	23/6127	19/6138	1,21 (0,66, 2,23)
Pacjenci niestosujący wziewnych kortykosteroidów	27/7049	17/7041	1,60 (0,87, 2,93)
Afroamerykanie	20/2366	5/2319	4,10 (1,54, 10,90)

(Pogrubioną czcionką przedstawiono ryzyko istotne statystycznie przy 95% przedziale ufności)

Kluczowe wnioski z badania SMART według stosowania wziewnych steroidów na początku badania: drugorzędowe punkty końcowe

	Liczba zdarzeń drugorzędowego punktu końcowego/liczba pacjentów		Ryzyko względne (95% przedział ufności)
	salmeterol	placebo	
Zgony z przyczyn oddechowych			
Pacjenci stosujący wziewne kortykosteroidy	10/6127	5/6138	2,01 (0,69, 5,86)
Pacjenci niestosujący wziewnych kortykosteroidów	14/7049	6/7041	2,28 (0,88, 5,94)
Zgony związane z astmą lub zdarzenia zagrażające życiu			
Pacjenci stosujący wziewne kortykosteroidy	16/6127	13/6138	1,24 (0,60, 2,58)
Pacjenci niestosujący wziewnych kortykosteroidów	21/7049	9/7041	2,39 (1,10, 5,22)
Zgony związane z astmą			
Pacjenci stosujący wziewne kortykosteroidy	4/6127	3/6138	1,35 (0,30, 6,04)
Pacjenci niestosujący wziewnych kortykosteroidów	9/7049	0/7041	*

(* = niemożliwe do obliczenia ze względu na brak zdarzeń w grupie placebo). Ryzyko istotne statystycznie przy poziomie 95% przedstawiono pogrubioną czcionką. Drugorzędowe punkty końcowe w powyższej tabeli osiągnęły znamienność statystyczną w całej populacji. Drugorzędowe punkty końcowe, obejmujące sumę zgonów ze wszystkich przyczyn lub zdarzenia zagrażające życiu, zgony ze wszystkich przyczyn lub liczbę hospitalizacji ze wszystkich przyczyn, nie osiągnęły znamienności statystycznej w całej populacji.

Badania kliniczne POChP

Badanie TORCH

Trwające 3 lata badanie TORCH (ang. TOwards a Revolution in COPD Health) miało na celu ocenę wpływu produktu złożonego w postaci proszku zawierającego salmeterol z flutykazonu propionianem (SFP) w dawce 50/500 µg podawanego dwa razy na dobę, salmeterolu w postaci proszku, w dawce 50 µg dwa razy na dobę, flutykazonu propionianu (FP) w postaci proszku, w dawce 500 µg dwa razy na dobę lub placebo na umieralność z dowolnej przyczyny pacjentów z POChP. Pacjenci z początkową (przed podaniem leku rozszerzającego oskrzela) wartością FEV_1 <60% wartości należnej byli przydzielani losowo do grupy otrzymującej lek w ramach podwójnie ślepej próby. W trakcie badania dozwolone było stosowanie rutynowej terapii POChP, z wyjątkiem innych wziewnych kortykosteroidów, długo działających leków rozszerzających oskrzela oraz przewlekłe podawanych kortykosteroidów o działaniu ogólnym. Po trzech latach oceniano okres przeżycia wszystkich pacjentów z POChP bez względu na to, czy brali oni udział w badaniu aż do jego zakończenia. Pierwszorzędowym punktem końcowym było zmniejszenie całkowitej umieralności w ciągu 3 lat stosowania SFP w porównaniu z placebo.

	Placebo N = 1524	Salmeterol 50 N = 1521	FP 500 N = 1534	SFP 50/500 N = 1533
Umieralność ze wszystkich przyczyn w ciągu 3 lat				
Liczba zgonów (%)	231 (15,2%)	205 (13,5%)	246 (16,0%)	193 (12,6%)
Wskaźnik ryzyka vs. placebo (przedział ufności) wartość p	N/A	0,879 (0,73, 1,06) 0,180	1,060 (0,89, 1,27) 0,525	0,825 (0,68, 1,00) 0,052 ¹
Wskaźnik ryzyka dla SFP 50/500 vs. oba leki (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 nieznamienista wartość p skorygowana przez dwie, pośrednie analizy porównujące pierwotną skuteczność w oparciu o analizę log-rangową po rozdzieleniu na grupy według palenia tytoniu.				

U pacjentów leczonych produktem złożonym zawierającym salmeterol z flutykazonem podczas 3-letniej obserwacji notowano zwiększenie przeżywalności w porównaniu z placebo, jednak nie osiągnęła ona wartości istotnej statystycznie na poziomie $p \leq 0,05$.

Odsetek pacjentów, którzy zmarli w ciągu 3 lat z przyczyn związanych z POChP, wynosił 6,0% w grupie otrzymującej placebo, 6,1% w grupie otrzymującej salmeterol, 6,9% w grupie otrzymującej flutykazonu propionian oraz 4,7% w grupie otrzymującej salmeterol z flutykazonem.

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

Jakość życia uwarunkowana stanem zdrowia, oceniana za pomocą kwestionariusza szpitala św. Jerzego (ang. St George's Respiratory Questionnaire, SGRQ), poprawiła się u każdego pacjenta poddanego aktywnemu leczeniu w porównaniu do placebo. Średnia poprawa jakości życia w ciągu 3 lat leczenia produktem złożonym zawierającym salmeterol z flutykazonem wynosiła w porównaniu do placebo -3,1 jednostki (95% CI: -4,1 do -2,1; $p < 0,001$), w porównaniu do salmeterolu -2,2 jednostki ($p < 0,001$), a w porównaniu do flutykazonu propionianu -1,2 jednostki ($p = 0,017$). Zmniejszenie wartości o 4 jednostki uważane jest za istotne klinicznie.

Oszacowane prawdopodobieństwo wystąpienia w ciągu 3 lat zapalenia płuc, zgłaszanego jako zdarzenie niepożądane, wynosiło 12,3% po podaniu placebo, 13,3% po podaniu salmeterolu, 18,3% po podaniu flutykazonu i 19,6% po podaniu produktu złożonego zawierającego salmeterol z flutykazonem (wskaźnik ryzyka dla salmeterolu z flutykazonem vs. placebo wynosił 1,64, 95% CI: 1,33 do 2,01, $p < 0,001$). Nie stwierdzono zwiększenia liczby zgonów spowodowanych zapaleniem płuc. Liczba zgonów w trakcie terapii, które zostały zakwalifikowane jako spowodowane przez zapalenie płuc, wynosiła w grupie placebo 7, w grupie salmeterolu 9, w grupie flutykazonu propionianu 13, a w grupie salmeterol z flutykazonem 8. Nie było istotnej różnicy w prawdopodobieństwie złamania kości (5,1% dla placebo, 5,1% dla salmeterolu, 5,4% dla flutykazonu propionianu i 6,3% dla SFP; wskaźnik ryzyka w przypadku SFP w porównaniu z placebo 1,22, 95% CI: 0,87 do 1,72, $p = 0,248$).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Salmeterol działa miejscowo w płucach, a wcześniejsze badania sugerowały, że stężenie w osoczu niekoniecznie jest wskaźnikiem jego działania leczniczego. Ponadto dostępnych jest niewiele danych dotyczących właściwości farmakokinetycznych salmeterolu ze względu na trudności techniczne w oznaczeniu bardzo małych stężeń substancji czynnej w osoczu (około 200 pikogramów/ml lub mniejszych), uzyskiwanych po podaniu wziewnym w dawkach terapeutycznych.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

W badaniach na zwierzętach jedyne obserwacje o znaczeniu dla zastosowania klinicznego dotyczyły działań związanych z nasileniem aktywności farmakologicznej.

W badaniach toksycznego wpływu salmeterolu ksynafricanu na rozród i na rozwój szczurów nie stwierdzono żadnego działania. U królików typowe dla beta-2-mimetyków toksyczne działanie na zarodek i płód (rozszerzenie podniebienia, przedwczesne rozwarcie powiek, zarośnięcie mostka i zmniejszony stopień kostnienia kości czołowych czaszki) występowały po ekspozycji na duże dawki (około 20 razy większe od maksymalnej zalecanej dla ludzi dawki dobowej na podstawie porównania wartości AUC).

Salmeterolu ksynafrican nie wykazywał toksyczności w standardowych badaniach genotoksyczności.

W badaniach na wielu gatunkach zwierząt, które przez okres do 2 lat narażone były codziennie na bardzo duże stężenia oparów niezawierającego freonu gazu nośnego HFA 134a (znacznie przekraczające prawdopodobne stężenia, z którymi mają kontakt pacjenci) nie wykazano działania toksycznego, wpływu na zdolność rozmnażania ani na rozwój zarodków i płodów.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Etanol bezwodny

Lecytyna sojowa (E 322)

Norfluran (HFA-134a), hydrofluoroalkan (bezfreonowy gaz nośny)

Produkt leczniczy nie zawiera żadnego freonowego nośnika.

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 przekłuwać, zgniatać ani palić pojemnika, nawet jeśli jest pusty.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Inhalator z nośnikiem bezfreonowym

Biała zawieszina w aluminiowym pojemniku ciśnieniowym z zaworem dozującym, z zielonym polipropylenowym ustnikiem i jasnozielonym polipropylenowym wieczkiem.

Każdy pojemnik zawiera 120 dawek odmierzonych, z których każda zawiera 25 mikrogramów salmeterolu (w postaci ksynafonianu), co odpowiada dawce 21 mikrogramów salmeterolu (w postaci ksynafonianu) dostarczonej przez ustnik.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania produktu leczniczego

Bez szczególnych zaleceń.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnym zaleceniami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Sandoz GmbH
Biochemiestrasse 10
A-6250 Kundl, Austria

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr 18281

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

03.06.2011

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

03.06.2011