

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Serevent Diskus 50 mikrogramů dávkovaný prášek k inhalaci

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Salmeteroli xinafoas, 72,5 mikrogramů, což odpovídá salmeterolum 50 mikrogramů, v jedné inhalační (podané) dávce.

Pomocná látka se známým účinkem:

Jedna inhalační dávka přípravku obsahuje až 12,5 mg laktózy (ve formě monohydrátu laktózy, která obsahuje malé množství mléčné bílkoviny).

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Dávkovaný prášek k inhalaci.

Bílý prášek.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Salmeterol je agonista beta₂-adrenoreceptorů s dlouhodobým účinkem, který se užívá pouze k doplnění kortikosteroidní léčby astma bronchiale. K dosažení optimální léčby kortikosteroidy poskytuje salmeterol dodatečnou symptomatickou léčbu (viz bod 4.4). Pacienty je nutné varovat, aby bez doporučení lékaře nepřerušovali ani neomezovali kortikosteroidní terapii, a to ani tehdy, cítí-li se lépe (viz bod 4.4).

- **Dospělí**

Při reverzibilní obstrukci dýchacích cest způsobené astmatem, chronickou obstrukční plicní nemocí (CHOPN) nebo chronickou bronchitidou poskytuje salmeterol dlouhotrvající (12 hodin) bronchodilataci. Dlouhodobá pravidelná léčba tímto přípravkem při dávkování dvakrát denně je vhodná k udržení příznaků pod kontrolou; s ohledem na jeho pomalejší nástup účinku (10 až 20 minut) však nemá být používán k úlevě od akutních příznaků astmatu – k té se má použít inhalační bronchodilatans s rychleji (do 5 minut) nastupujícím účinkem (např. salbutamol).

Salmeterol je indikován u pacientů, kteří potřebují pravidelnou bronchodilatační farmakoterapii, k prevenci nočních příznaků a/nebo k prevenci denních výkyvů příznaků způsobených reverzibilní obstrukční nemocí dýchacích cest (např. před tělesnou námahou nebo nevyhnutelnou expozicí alergenům).

- **Děti**

Pravidelná léčba reverzibilní obstrukce dýchacích cest při astmatu, včetně dlouhotrvající prevence bronchospasmu vyvolávaného tělesnou námahou.

4.2 Dávkování a způsob podání

K dosažení plného terapeutického přínosu se doporučuje, aby při terapii reverzibilní obstrukce dýchacích cest způsobené astmatem, CHOPN a chronickou bronchitidou byl salmeterol užíván pravidelně. U pacientů s astmatem dochází k nástupu účinné bronchodilatace (více než 15 % zlepšení FEV₁) během 10 až 20 minut. Plný účinek se projeví po prvních několika dávkách léčiva. Bronchodilatační účinky salmeterolu obvykle trvají 12 hodin. To je obzvláště výhodné v léčbě nočních příznaků astmatu, CHOPN a chronické bronchitidy a v léčbě astmatu vyvolávaného tělesnou námahou.

Pacienty je nutné poučit, aby ke zvládnutí příznaků neinhaovali dodatečné dávky salmeterolu, nýbrž aby použili krátkodobě působícího inhalačního beta₂-agonistu.

Vzhledem k tomu, že při užívání vysokých dávek se mohou u přípravků této skupiny vyskytnout nežádoucí účinky, dávkování nebo frekvence dávkování má být zvýšená pouze na doporučení lékaře.

Serevent Diskus se užívá výhradně inhalačně.

- **Dospělí**

Léčba astmatu, CHOPN a chronické bronchitidy.

Dospělí obvykle inhalují obsah jednoho blistru (1 x 50 mikrogramů salmeterolu) dvakrát denně.

U pacientů s těžší formou obstrukce dýchacích cest a s přetrvávajícími symptomy lze dávku zvýšit a inhalovat obsah dvou blistrů (2x 50 mikrogramů salmeterolu) dvakrát denně.

- **Děti starší než 4 roky**

Děti od 4 let obvykle inhalují obsah jednoho blistru (1x 50 mikrogramů salmeterolu) dvakrát denně.

- **Děti mladší než 4 roky**

Dosud není k dispozici dostatek klinických údajů, aby bylo možné doporučit používání salmeterolu u dětí do 4 let.

- **Zvláštní skupiny pacientů**

U starších pacientů nebo u osob s poruchou funkce ledvin není třeba dávkování upravovat.

4.3 Kontraindikace

Hypersensitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Léčba astmatu by měla probíhat podle stupňového programu. Serevent Diskus by neměl být používán (a není vhodný) jako počáteční léčba astmatu.

Terapie salmeterolem se nemá zahajovat u pacientů s významně nebo akutně se zhoršujícím astmatem.

Při bronchiálním astmatu salmeterol nenahrazuje perorální nebo inhalační kortikosteroidy. Používá se k jejich doplnění. Pacienti s bronchiálním astmatem musí být upozorněni, že sami nemohou ukončit léčbu kortikosteroidy anebo ji samovolně snížit, aniž by se poradili s lékařem, i když se při užívání salmeterolu cítí lépe.

Salmeterol není určen k léčbě akutních astmatických symptomů, k níž je nutné použít krátkodobě působícího inhalační bronchodilatancia (např. salbutamolu). Pacientům je třeba doporučit, aby k úlevě od akutních astmatických příznaků tyto přípravky měli stále při sobě.

Rostoucí potřeba podávání krátkodobě působících bronchodilatačních léčiv nutných k úlevě od vzniklých příznaků svědčí o zhoršení kontroly onemocnění. Pacient by měl být obeznámen s tím, že pokud úleva po krátkodobě působícím bronchodilatačním léčivu se stává málo účinnou, nebo potřebuje více inhalací než obvykle, je zapotřebí aplikovat záchrannou léčbu. Z tohoto důvodu by stav pacienta měl být pravidelně kontrolován lékařem a zvážena potřeba podání zvýšené protizánětlivé léčby (např. vyšších dávek inhalačních kortikosteroidů, nebo léčba perorálními kortikosteroidy). Těžká exacerbace astmatu musí být léčena obvyklým způsobem.

Ačkoliv Serevent může být použit jako přídatná léčba, pokud inhalační kortikosteroidy nevedou k odpovídající kontrole astmatických příznaků, pacienti by neměli zahájit léčbu přípravkem Serevent v průběhu závažné akutní exacerbace, nebo pokud mají výrazně zhoršující se, nebo akutně zhoršující se astma.

V průběhu léčby přípravkem Serevent může dojít k výskytu závažných nežádoucích příhod nebo exacerbací souvisejících s astmatem. Pacienti by měli být požádáni, aby pokračovali v léčbě a současně vyhledali pomoc lékaře, pokud příznaky astmatu nejsou pod kontrolou nebo se zhorší po zahájení léčby přípravkem Serevent.

Náhlé a progresivní zhoršení kontroly astmatu může ohrožovat život, a pacient má proto neodkladně absolvovat lékařské vyšetření. Je třeba zvážit zintenzivnění léčby kortikosteroidy. U rizikových pacientů lze zahájit každodenní monitorování maximální výdechové rychlosti (PEF). K udržovací léčbě astmatu by měl být salmeterol podán v kombinaci s inhalačními nebo perorálními kortikosteroidy. Dlouhodobě působící bronchodilatancia by neměla být podána samostatně nebo jako hlavní léčba používaná k pravidelné léčbě astma bronchiale (viz bod 4.1).

Postupné snižování dávky přípravku Serevent může být zváženo, jakmile jsou astmatické příznaky pod kontrolou. Je důležité, aby tito pacienti byli pravidelně sledováni po dobu snižování léčby. Měla by být použita nejnižší účinná dávka přípravku Serevent.

Pacienti by měli být obeznámeni s tím, že i když se po užívání salmeterolu cítí lépe, bez porady s lékařem nesmí ukončit léčbu kortikosteroidy ani snižovat jejich dávky.

Salmeterol má být podáván zvlášť opatrně pacientům s tyreotoxikózou.

Velmi vzácně bylo pozorováno zvýšení krevní hladiny glukosy (viz bod 4.8). Toto je třeba mít na zřeteli při předepisování přípravku pacientům s anamnézou diabetes mellitus.

Kardiovaskulární účinky, jako zvýšení systolického krevního tlaku a srdeční frekvence mohou být příležitostně pozorovány při užívání sympatomimetik, zvláště při podávání vyšších než terapeutických dávek. Pacientům s anamnézou kardiovaskulárního onemocnění by proto měl být salmeterol podáván obezřetně.

Důsledkem terapie beta₂-agonistickým léčivem může být potenciálně závažná hypokalémie. Zvláštní opatrnost se doporučuje u akutního těžkého astmatu, protože tento účinek může být zesílen souběžnou terapií xantinovými deriváty, kortikosteroidy, diuretiky a hypoxií. V těchto situacích se doporučuje, aby byly monitorovány hladiny draslíku v krevním séru.

Údaje z velké klinické studie (the Salmeterol Multi-Centre Astma Research Trial, SMART) naznačily, že afro-američtí pacienti měli zvýšené riziko výskytu závažných respiračních nežádoucích příhod nebo

úmrtí během užívání salmeterolu ve srovnání s placebem (viz bod 5.1). Není známo, zda k tomu došlo na základě farmakogenetiky, nebo jiných faktorů. (viz body 4.1 a 5.1). Beta₂-agonisté s dlouhodobým účinkem, jako je salmeterol, mají být předepisováni s kortikosteroidy.

Současné užití systémově podávaného ketokonazolu významně zvyšuje systémovou expozici salmeterolu. To může vést ke zvýšení incidence systémových účinků (např. prodloužení QTc intervalu a palpitací). Pokud prospěch z léčby salmeterolem nepřeváží možné zvýšení rizika jeho systémových nežádoucích účinků, je třeba se společně léčit s ketokonazolem nebo s dalšími silnými inhibitory CYP3A4 vyvarovat (viz bod 4.5).

Těžké astma vyžaduje pravidelné lékařské hodnocení, včetně funkčních vyšetření plic, protože pacienti jsou ohroženi těžkými záchvaty až úmrtím.

Aby se zajistila optimální dodávka léčiva do plic, je třeba přezkoušet, jak pacient ovládá techniku inhalace, a ujistit se, že je schopen synchronizovat nádech se spuštěním dávkovače.

Stejně jako při podávání jiných inhalačních přípravků může po inhalaci tohoto přípravku dojít k paradoxnímu bronchospasmu s bezprostředním zhoršením pískotů (hvízdavého dýchání). V takovém případě je nutné okamžitě zahájit léčbu s rychle a krátkodobě působícími inhalačními bronchodilatátory. Podávání salmeterolu se musí okamžitě ukončit, znovu zhodnotit stav pacienta, a podle potřeby má být zahájena alternativní terapie (viz bod 4.8).

V důsledku léčby beta₂-agonisty byly pozorovány farmakologické nežádoucí účinky, jako jsou třes, subjektivní pocit palpitací a bolesti hlavy, avšak s tendencí k odeznívání a slabnutí při pravidelné terapii (viz bod 4.8).

Pomocné látky

Serevent Diskus obsahuje laktózu. Není pravděpodobné, že by malé množství (viz bod 2) laktózy v jedné inhalační dávce způsobilo problémy pacientům s nesnášenlivostí laktózy. Pacienti se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí galaktózy, úplným nedostatkem laktázy nebo malabsorpcí glukózy a galaktózy nemají tento přípravek užívat. Pomocná látka laktóza obsahuje malé množství mléčné bílkoviny, která může způsobit alergickou reakci.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

U pacientů s reverzibilní obstrukcí dýchacích cest je třeba se vyvarovat podávání neselektivních i selektivních beta-blokátorů, pokud neexistují závažné důvody pro jejich použití.

Důsledkem terapie beta₂-agonistickým léčivem může být potenciálně závažná hypokalémie. Zvláštní opatrnost se doporučuje u akutního těžkého astmatu, protože tento účinek může být zesílen souběžnou terapií xantinovými deriváty, kortikosteroidy nebo diuretiky.

Silné inhibitory CYP3A4

Současné podávání ketokonazolu (400 mg perorálně 1x denně) a salmeterolu (50 µg inhalačně 2x denně) 15 zdravým subjektům po dobu 7 dnů vedlo k významnému zvýšení plasmatické expozice salmeterolu (1,4-násobku C_{max} a 15-násobku AUC). To může vést ke zvýšení incidence dalších systémových účinků léčby salmeterolem (např. prodloužení QTc intervalu a palpitací) v porovnání s léčbou salmeterolem nebo ketokonazolem samotným (viz bod 4.4).

Nebyly pozorovány žádné klinicky významné účinky na krevní tlak, srdeční frekvenci, hladinu krevní glukózy a draslíku v krvi. Současné podávání s ketokonazolem nevedlo ke zvýšení eliminačního poločasů salmeterolu ani zvýšení kumulace salmeterolu při opakovaném dávkování.

Pokud prospěch z léčby salmeterolem nepřeváží možné zvýšení rizika jeho systémových nežádoucích účinků, je třeba se současnému podávání s ketokonazolem vyvarovat. Je pravděpodobné, že riziko

interakcí s dalšími silnými inhibitory CYP3A4 (např. intrakonazolem, telithromycinem, ritonavirem) bude podobné.

Středně silné inhibitory CYP3A4

Současné podávání erythromycinu (500 mg perorálně 3x denně) a salmeterolu (50 µg inhalačně dvakrát denně) 15 zdravým subjektům po dobu 6 dnů vedlo k malému, statisticky nevýznamnému zvýšení expozice salmeterolu (1,4-násobku C_{max} a 1,2-násobku AUC). Současné podávání s erythromycinem nebylo spojeno se žádnými závažnými nežádoucími účinky.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Fertilita

Nejsou dostupná data.

Těhotenství

Ve studiích na zvířatech se některé účinky na plod typické pro beta₂-agonisty vyskytly při expozici značně vyšších dávek než ty, které se vyskytují při terapeutickém užití. Rozsáhlé zkušenosti s jinými beta₂-agonisty neprokázaly, že by tento účinek byl relevantní u žen užívajících klinické dávky.

Nejsou odpovídající a dobře kontrolované studie se salmeterolem u těhotných žen. Účinek salmeterolu u těhotných žen není znám.

Stejně jako u jiných léčiv, podávání tohoto přípravku v období těhotenství se doporučuje pouze v případě, kdy očekávaný přínos pro matku je větší než možné riziko pro plod.

Kojení

Po inhalační terapeutické dávce jsou plazmatické hladiny salmeterolu zanedbatelné, a proto hladiny v mateřském mléce jsou podle toho nízké. Nicméně, jelikož jsou omezené údaje o použití salmeterolu kojícími matkami, jeho podání by se mělo za těchto podmínek zvážit, zda očekávaný přínos pro matku je větší než možné riziko pro kojence.

Studie u kojících samiček podporují názor, že salmeterol se pravděpodobně vylučuje do mateřského mléka pouze ve velmi malém množství.

Studie prokázaly, že HFA-134a nemá vliv ani na reprodukci, ani na laktaci dospělých nebo dvou následujících generací potkanů, nebo na vývoj plodů potkanů nebo králíků.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Při užívání tohoto přípravku se neprojevil negativní vliv na činnost vyžadující zvýšenou pozornost, schopnost soustředění a koordinaci pohybů.

4.8 Nežádoucí účinky

V následujícím textu jsou nežádoucí účinky uvedené podle orgánových tříd a frekvence výskytu. Četnost nežádoucích účinků je definována jako velmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), méně časté ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$), vzácné ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$) a velmi vzácné ($< 1/10\ 000$) včetně jednotlivých hlášených případů. Časté a méně časté byly odvozené z klinických dat. Incidence u placeba nebyla vzata v úvahu. Velmi vzácné nežádoucí účinky byly odvozeny z dat získaných při postmarketingovém sledování.

Následující četnost výskytu je odhadována od standardní dávky 50 mikrogramů dvakrát denně. Četnost u vyšší dávky 100 mikrogramů dvakrát denně byla rovněž vzata v úvahu, jestliže to bylo vhodné.

Třídy orgánových systémů	Nežádoucí účinky	Četnost
Poruchy imunitního systému	reakce přecitlivělostí s následujícími projevy:	
	kopřivka (svědění a zarudnutí)	méně časté
	anafylaktická reakce včetně edému a angioedému, bronchospasmu a anafylaktického šoku.	velmi vzácné
Poruchy metabolismu a výživy	hypokalémie	vzácné
	hyperglykémie	velmi vzácné
Psychiatrické poruchy	nervozita	méně časté
	nespavost	vzácné
Poruchy nervového systému	bolest hlavy	časté
	třes	časté
	závratě	vzácné
Srdeční poruchy	palpitace	časté
	tachykardie	méně časté
	srdeční arytmie (včetně fibrilace síní, supraventrikulární tachykardie a extrasystol)	velmi vzácné
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	podráždění hrdla	velmi vzácné
	paradoxní bronchospasmus	velmi vzácné
Gastrointestinální poruchy	nausea	velmi vzácné
Poruchy pohybového systému a pojivové tkáně	svalové křeče	časté
	bolesti kloubů	velmi vzácné
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	nespecifická bolest na hrudi	velmi vzácné

Byly hlášeny farmakologické nežádoucí účinky beta₂-agonistů, jako jsou třes, bolest hlavy a palpitace, avšak s tendencí k odeznívání a slábnutí při pravidelné terapii. Třes a tachykardie byly pozorovány mnohem častěji při podávání dávek vyšších než 50 mikrogramů dvakrát denně.

Stejně jako při užívání jiných inhalačních přípravků se může vyskytnout paradoxní bronchospasmus se zhoršením hvízdavého dýchání (pískotů) bezprostředně po inhalaci. V takovém případě je třeba ihned vdechnout rychle a krátkodobě působící bronchodilatační léčivo. Je nutné okamžitě ukončit užívání salmeterolu, pacient má být vyšetřen a podle potřeby má být zahájena alternativní terapie (viz bod 4.4).

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv
Šrobárova 48

4.9 Předávkování

Příznaky a symptomy

Objektivními a subjektivními příznaky předávkování salmeterolu mají typické známky beta₂-adrenergní stimulace, včetně třesu, bolesti hlavy tachykardie, zvýšení systolického krevního tlaku a hypokalémie.

Terapie

Dojde-li k předávkování, pacient má dostávat podpurnou léčbu s nezbytným monitorováním. Další postup by měl vycházet z klinického průběhu nebo podle doporučení národního toxikologického centra.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina – Antiastmatikum. Selektivní agonisté beta₂ adrenergních receptorů, ATC kód: R03AC12.

Mechanismus účinku

Salmeterol je selektivní dlouhodobě (12 hodin) působící agonista beta₂-adrenoreceptorů, s dlouhým postranním řetězcem, který se váže na zevní místo receptoru.

Farmakodynamické vlastnosti

Díky těmto farmakologickým vlastnostem salmeterol nabízí účinnější ochranu proti bronchokonstrikci vyvolávané histaminem a navozuje dlouhodobější bronchodilataci (trvajících nejméně 12 hodin) než doporučené dávky konvenčních krátkodobě působících beta₂-agonistů. Studie *in vitro* prokázaly, že salmeterol je silně a dlouhodobě působící inhibitor uvolňování (z lidských plic) mediátorů žírných buněk, např. histaminu, leukotrienů a prostaglandinu D₂. U člověka salmeterol inhibuje časnou i pozdní fázi odezvy na inhalovaný alergen; inhibice pozdní fáze přetrvává po jednotlivé dávce po dobu delší než 30 hodin, když už bronchodilatační účinek není patrný. Jednorázová dávka salmeterolu utlumí bronchiální hyperreaktivitu. Tyto vlastnosti naznačují, že salmeterol má ještě další, jinou než bronchodilatační, účinnost – její plný klinický význam však dosud není jasný. Tento mechanismus je odlišný od protizánětlivého účinku kortikosteroidů, jejichž podávání by po předepsání přípravku Serevent Diskus nemělo být zastaveno ani omezeno.

Při studiu použití salmeterolu v léčbě stavů provázejících CHOPN bylo prokázáno, že zlepšuje příznaky a plicní funkci a kvalitu života. Salmeterol působí jako beta₂-agonista na reverzibilní složky onemocnění. *In vitro* bylo rovněž prokázáno, že salmeterol zvyšuje frekvenci míhání řasinek lidských bronchiálních epitelálních buněk, a že u pacientů s cystickou fibrózou omezuje acidotoxický efekt pseudomonádového toxinu na bronchiální epitel.

Klinické studie

Astma bronchiale

SMART byla velkou klinickou studií probíhající v USA, která srovnávala bezpečnost salmeterolu, nebo placebo přidaných k obvyklé léčbě. Nebyly pozorovány významné rozdíly v primárním cíli

kombinovaného počtu úmrtí spojených s poruchou respiračního systému a život ohrožujících stavů spojených s poruchou respiračního systému. Studie prokázala výrazné zvýšení úmrtí spojených s astmatem u pacientů užívajících salmeterol (13 úmrtí ze 13 176 pacientů léčených 28 týdnů salmeterolem, proti 3 úmrtím ze 13 179 pacientů s placebem). Studie nebyla zaměřena na to, aby posoudila vliv souběžného užití inhalačních kortikosteroidů. Post-hoc analýzy však ukázaly, že nebyly žádné významné rozdíly v úmrtích spojených s astmatem mezi léčenými skupinami pacientů užívajících inhalační kortikosteroidy na počátku studie (4/6 127 salmeterol, proti 3/6 138 s placebem). Počty úmrtí spojených s astmatem ve skupinách neužívajících inhalační kortikosteroidy byly 9/7 049 u salmeterolu, proti 0/7 041 u placeba.

Klíčové výsledky ze studie SMART: primární ukazatel

Skupina pacientů	Počet příhod primárního cíle/počet pacientů		Relativní riziko (CI 95%)
	salmeterol	placebo	
Všichni pacienti	50/13 176	36/13 179	1,40 (0,91; 2,14)
Pacienti užívající inhalační kortikosteroidy	23/6 127	19/6 138	1,21 (0,66; 2,23)
Pacienti neužívající inhalační kortikosteroidy	27/7 049	17/7 041	1,60 (0,87; 2,93)
Afro-američtí pacienti	20/2 366	5/2 319	4,10 (1,54; 10,90)
<i>(Riziko vyznačené tučně je statisticky významné na 95% hladině).</i>			

Klíčové výsledky ze studie SMART podle užití inhalačních kortikosteroidů na počátku: sekundární cíle

	Počet příhod sekundárních cílů/počet pacientů		Relativní riziko (CI 95 %)
	salmeterol	placebo	
<i>Úmrtí související s respiračním systémem</i>			
Pacienti užívající inhalační kortikosteroidy	10/6 127	5/6 138	2,01 (0,69; 5,86)
Pacienti neužívající inhalační kortikosteroidy	14/7 049	6/7 041	2,28 (0,88; 5,94)
<i>Úmrtí související s astmatem nebo život ohrožujícími stavy</i>			
Pacienti užívající inhalační kortikosteroidy	16/6 127	13/6 138	1,24 (0,60; 2,58)
Pacienti neužívající inhalační kortikosteroidy	21/7 049	9/7 041	2,39 (1,10; 5,22)
<i>Úmrtí související s astmatem</i>			

	Počet příhod sekundárních cílů/počet pacientů		Relativní riziko (CI 95 %)
	salmeterol	placebo	
Pacienti užívající inhalační kortikosteroidy	4/6 127	3/6 138	1,35 (0,30; 6,04)
Pacienti neužívající inhalační kortikosteroidy	9/7 049	0/7 041	*

(* = nebylo možné spočítat, jelikož v placebové skupině nedošlo k vývoji žádných nežádoucích příhod. Zvýrazněné hodnoty jsou statisticky významné na 95% hladině. V tabulce výše uvedené sekundární cíle dosahovaly statistické významnosti v celé populaci). Sekundární cíle z jakékoliv příčiny všech kombinovaných příčin úmrtí nebo život ohrožujících stavů, všech příčin úmrtí nebo všech příčin hospitalizací nedosáhly statistické významnosti v celé populaci.

Klinické studie u pacientů s CHOPN

TORCH (Towards a Revolution in COPD Health) byla 3 roky probíhající klinickou studií hodnotící účinek léčby salmeterolu/flutikason-propionátu 50/500 mikrogramů podávaného dvakrát denně, 50 mikrogramů salmeterolu dvakrát denně, 500 mikrogramů flutikason-propionátu v diskusu dvakrát denně nebo placebo na úmrtnost z jakékoliv příčiny u pacientů s CHOPN. Pacienti se středně závažnou až závažnou formou CHOPN s úvodní (prebronchodilatační) FEV₁ < 60 % náležitě hodnoty byli randomizováni k dvojité zaslepené medikaci. V průběhu studie byla pacientům povolena obvyklá léčba CHOPN s výjimkou jiných inhalačních kortikosteroidů, bronchodilatací s dlouhodobým účinkem a dlouhodobé podávání systémových kortikosteroidů. Přežití bylo určeno po 3 letech u všech pacientů bez ohledu na ukončení léčby zahrnuté do studie. Primárním výsledkem byla redukce úmrtnosti z jakékoliv příčiny po 3 letech u salmeterolu/flutikason-propionátu proti placebo.

	Placebo N = 1 524	Salmeterol 50 N = 1 521	Flutikason- propionát (FP) 500 N = 1 534	Salmeterol/FP 50/500 N = 1 533
Úmrtnost z jakékoliv příčiny po 3 letech				
Počet úmrtí (%)	231 (15,2 %)	205 (13,5 %)	246 (16,0 %)	193 (12,6 %)
Poměrné riziko proti placebo (interval spolehlivosti) p hodnota	Neuplatňuje se	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
Poměrné riziko Salmeterol/FP 50/500 proti složkám (interval spolehlivosti) p hodnota	Neuplatňuje se	0,932 (0,77; 1,13) 0,481	0,774 (0,64; 0,93) 0,007	Neuplatňuje se
1. Nesignifikantní hodnota P-value byla přizpůsobena pro dvě průběžné analýzy srovnání primární účinnosti z long-rank analýzy stratifikované podle kuřáctví.				

Salmeterol s flutikason-propionátem snížil riziko úmrtí kdykoliv v průběhu 3 let o 17,5 % ve srovnání s placebem (poměr rizika 0,825 (95% CI: 0,68; 1,00, $p = 0,052$); všechny upravené pro analýzy v mezidobí). Došlo ke 12% snížení rizika úmrtí z jakékoliv příčiny kdykoliv během 3 let u salmeterolu ve srovnání s placebem ($p = 0,180$) a 6% zvýšení u flutikason-propionátu ve srovnání s placebem ($p = 0,525$).

Podpůrná analýza užívající model Coxova proporcionálního rizika poskytla poměr rizika 0,811 (95 % CI: 0,670, 0,982, $p = 0,031$) pro salmeterol-FP proti placebu, což představuje 19% snížení rizika úmrtí kdykoliv během 3 let. Model přizpůsobený pro důležité faktory (kouření, věk, pohlaví, oblast, základní hodnota FEV₁ a body mass index) neprokázal, že se léčebný přínos měnil podle těchto faktorů.

Procento pacientů, kteří zemřeli během 3 let z důvodů vztahujících se k CHOPN bylo 6 % u placeba, 6,1 % u salmeterolu, 6,9 % u FP a 4,7 % u salmeterol-FP.

Salmeterol-FP snížil výskyt středních až těžkých forem exacerbací o 25 % (95% CI: 19 % až 31 %; $p < 0,001$) ve srovnání s placebem. Salmeterol-FP snížil výskyt exacerbací o 12 % ve srovnání se salmeterolem (95% CI: 5 % až 19 %, $p = 0,002$) a o 9 % ve srovnání s FP (95% CI: 1 % až 16 %, $p = 0,024$). Salmeterol významně snížil výskyt exacerbací ve srovnání s placebem o 15 % (95% CI: 7 % až 22 %; $p < 0,001$) a flutikason-propionát o 18 % (95% CI: 11 % až 24 %; $p < 0,001$).

Kvalita života vztahující se k zdravotnímu stavu měřená podle standardizovaného specifického dotazníku SGRQ se zlepšila u všech aktivních léčebných postupů ve srovnání s placebem. Průměrné zlepšení za 3 roky bylo pro salmeterol-FP srovnávaného s placebem -3,1 jednotek (95% CI: -4,1 až -2,1; $p < 0,001$), ve srovnání se salmeterolem -2,2 jednotek ($p < 0,001$) a ve srovnání s flutikason-propionátem bylo -1,2 jednotek ($p = 0,017$).

Po dobu 3letého období léčby byly hodnoty FEV₁ vyšší u jedinců léčených salmeterol-FP, než u pacientů léčených placebem (průměrný rozdíl po dobu 3 let 92 ml, 95% CI: 75 až 108 ml; $p < 0,001$). Salmeterol-FP byl rovněž více účinným než salmeterol, nebo FP pro zlepšení FEV₁ (průměrný rozdíl 50 ml, $p < 0,001$ u salmeterolu a 44 ml, $p < 0,001$ u FP).

Odhadovaná tříletá pravděpodobnost výskytu pneumonie hlášená jako nežádoucí příhoda byla 12,3 % u placeba, 13,3 % u salmeterolu, 18,3 % u flutikason-propionátu a 19,6 % u salmeterolu-FP (poměrné riziko pro salmeterol-FP proti placebu: 1,64; 95% CI: 1,33 až 2,01, $p < 0,001$). Nedošlo ke zvýšení úmrtí v souvislosti s pneumonií. Úmrtí během léčby, která byla posuzována jako primární zapříčiněná pneumonií, byla v 7 případech u placeba, 9 u salmeterolu, 13 u flutikason-propionátu a 8 u salmeterolu-FP. Nebyl významný rozdíl v pravděpodobnosti výskytu kostních zlomenin (5,1 % u placeba, 5,1 % u salmeterolu, 5,4 % u flutikason-propionátu a 6,3 % u salmeterolu-FP; poměrné riziko pro salmeterol-FP versus placebo: 1,22; 95% CI: 0,87 až 1,72, $p = 0,248$). Výskyt nežádoucích účinků jako onemocnění očí, kostní onemocnění a poruchy osy hypotalamus-hypofýza-nadledviny byly nízké a nebyly pozorovány rozdíly mezi léčbami. Neprokázalo se zvýšení kardiologických nežádoucích účinků ve skupinách léčených salmeterolem.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Salmeterol působí místně v plicích, a proto jeho léčebné účinky nelze posuzovat podle plazmatických hladin. O farmakokinetice salmeterolu jsou k dispozici jen omezené údaje, a to pro technickou obtížnost stanovení léčiva v plazmě, neboť plazmatické koncentrace dosahované po inhalačním podání terapeutických dávek jsou velmi nízké (přibližně 200 pg/ml nebo méně).

V placebem kontrolovaných, zkřížených studiích lékové interakce u 15 zdravých jedinců, vedlo souběžné podávání salmeterolu (inhalovaného v dávce 50 mikrogramů dvakrát denně) a CYP3A4 inhibitoru ketokonazolu (v dávce 400 mg jednou denně perorálně) po dobu 7 dnů k významnému

zvýšení plazmatické expozice salmeterolu (1,4–násobné zvýšení C_{max} a 15-násobné zvýšení AUC). U opakovaných dávek nedošlo ke zvýšení kumulace salmeterolu. Při současném užívání salmeterolu a ketokonazolu byli tři jedinci vyřazení pro prodloužení QTc intervalu, nebo pro výskyt palpitací se sinusovou tachykardií. U zbývajících 12 jedinců souběžné podávání salmeterolu a ketokonazolu nevedlo ke klinicky signifikantnímu účinku na srdeční frekvenci, hladinu draslíku v krvi, nebo délku QTc (viz bod 4.4).

Absorpce

Po pravidelném podávání salmeterol-xinafoátu byla v systémové cirkulaci prokázána kyselina hydroxynaftoová, dosahující koncentrací v ustáleném stavu přibližně 100 ng/ml. Tyto koncentrace jsou až tisíckrát menší než hladiny v ustáleném stavu pozorované v toxikologických studiích a bylo prokázáno, že u pacientů s obstrukcí dýchacích cest ani po dlouhodobém (delším než 12 měsíců) pravidelném podávání nevyvolávají škodlivé účinky.

Distribuce

Nejsou data.

Metabolismus

Studie *in vitro* ukázaly, že salmeterol je rozsáhle metabolizován na alfa-hydroxysalmeterol (alifatická oxidace) cytochromem P450 3A4 (CYP3A4). Opakované studie dávkování se salmeterolem a erytromycinem u zdravých dobrovolníků neprokázaly klinicky signifikantní změny farmakodynamiky u dávky 500 mg erytromycinu třikrát denně. Avšak výsledek studie interakce salmeterolu s ketokonazolem prokázal významné zvýšení plazmatické expozice salmeterolu (viz body 4.4 a 4.5).

Eliminace

Nejsou data.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

V reprodukčních studiích na zvířatech byly při velmi vysokých dávkách pozorovány určité účinky na plod, typické pro beta₂-agonistu.

V řadě studií používajících jak prokaryontní, tak eukaryontní buněčné systémy *in vitro* a *in vivo* u potkanů neměl salmeterol-xinafoát genotoxické účinky.

Salmeterol-xinafoát vyvolal v dlouhodobých studiích benigní tumory hladké svaloviny mesovaria u potkanů a uteru u myší, což je nález charakteristický pro tuto skupinu léčiv.

Odborná literatura i naše vlastní farmakologické studie spolehlivě dokládají, že tyto účinky jsou druhově specifické a nemají význam pro klinické použití.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Monohydrát laktózy (obsahuje mléčnou bílkovinu)

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

24 měsíců.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Přípravek uchovávejte při teplotě do 30 °C. Uchovávejte v původním vnitřním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Nenechávejte přípravek na vlhkém místě, jako je koupelna.

Nepoužívejte po uplynutí doby použitelnosti uvedené na obalu.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Prášek obsahující směs salmeterol-xinafoátu a monohydrátu laktózy je uzavřený ve stripovém blistru, který se skládá ze základní fólie s odstranitelnou fólií na víčku.

Zelený diskovitý plastický inhaler s počítadlem dávek, obsahující stočený fóliový strip s 60 dávkami, krabička.

Velikost balení: 60 dávek po 50 mikrogramech léčivé látky.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Všechny nepoužité přípravky nebo odpad musí být zlikvidovány v souladu s místními požadavky.

Jak používat přípravek Serevent Diskus:

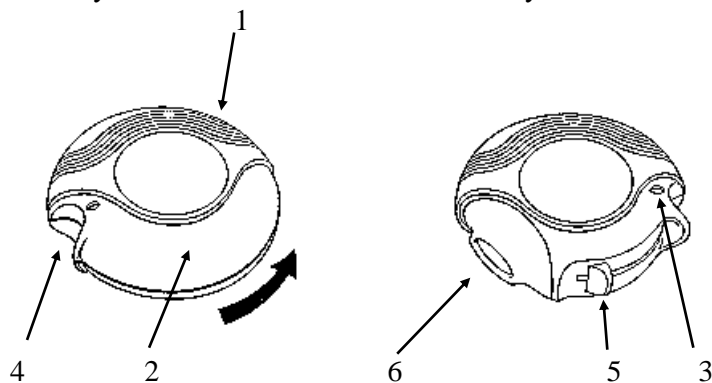
Inhalační pomůcka, zabalená v ochranné fólii, se vyjme z krabičky.

Vybalí se z ochranné fólie. Je v poloze ZAVŘENO.

Popis přístroje:

Zavřený Diskus

Otevřený Diskus



1. základní část
2. posuvná část
3. počítadlo dávek
4. jezdec
5. posuvná páčka
6. náustek

Diskus obsahuje 60 dávek léčivé látky ve formě prášku.

Každá dávka je přesně odměřená a je hygienicky chráněna. Inhalační pomůcka tedy nevyžaduje žádnou údržbu ani opětovné plnění.

Počítadlo dávek, umístěné na horní straně, ukazuje, kolik dávek ještě zbývá. Číslice 5 až 0 jsou ČERVENÉ, aby byl pacient upozorněn, že zbývá už jen několik dávek.

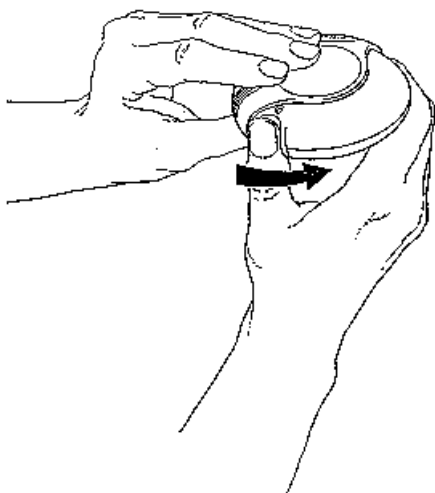
Používání tohoto přípravku je snadné, jestliže se dodržují dále uvedené pokyny:

1. Otvírání inhalační pomůcky
2. Nastavení inhalační pomůcky
3. Inhalování
4. Ukončení inhalace

Posunutím páčky na inhalační pomůcce se otevře malý otvor v náustku, a tak se uvolní dávka, která je pak připravena k vdechnutí. Po zavření inhalační pomůcky se páčka automaticky vrátí do své původní polohy a je připravena na další dávku (až bude potřeba). Vnější kryt chrání inhalační pomůcku, pokud se právě nepoužívá.

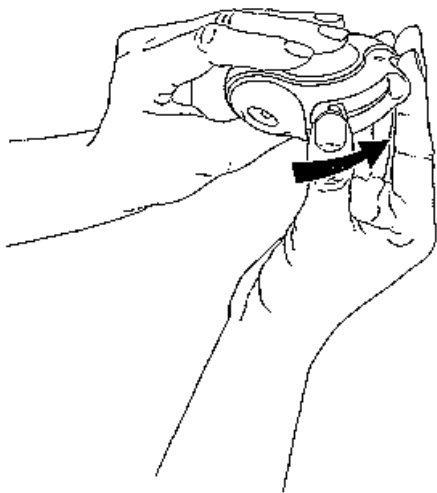
1. Otvírání inhalační pomůcky

Inhalační pomůcka se otevře tak, že se vnější kryt celého zařízení drží v jedné ruce a palec druhé ruky se vloží do jezdec. Palcem se jezdec zatlačí co nejdále dozadu.



2. Nastavení inhalační pomůcky

Inhalační pomůcka se nastaví tak, aby byl náustek otočen směrem k pacientovi. Páčka se zatlačí co nejdále směrem od sebe, dokud necvakne. Pak je přípravek Serevent Diskus připraven k použití. Po každém zatlačení na páčku je připravena další dávka k vdechnutí. (Je to vidět na počítaci dávek.) S páčkou se nesmí zbytečně manipulovat, protože se tím uvolní dávka, která se vyplývá bez užitku.



3. Inhalování

Před začátkem vdechování dávky je nutné si pozorně přečíst tuto část textu.

Před vložením inhalační pomůcky do úst se musí vydechnout, jak nejvíce to je bez námahy možné.

Nikdy se nesmí vydechovat do inhalační pomůcky.

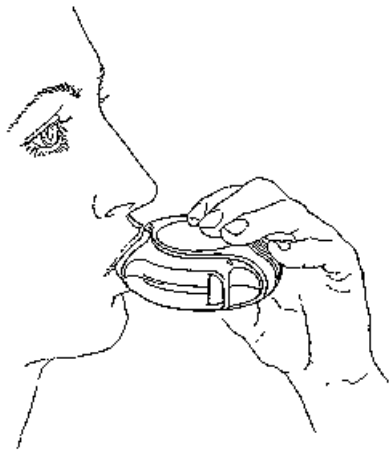
Náustek se přiloží ke rtům. Vdechuje se zvolna a hluboko přes inhalační pomůcku, ne nosem.

Inhalační pomůcka se odloží.

Zadrží se dech asi na 10 sekund nebo na tak dlouho, jak je to bez námahy možné.

Pomalou se vydechne.

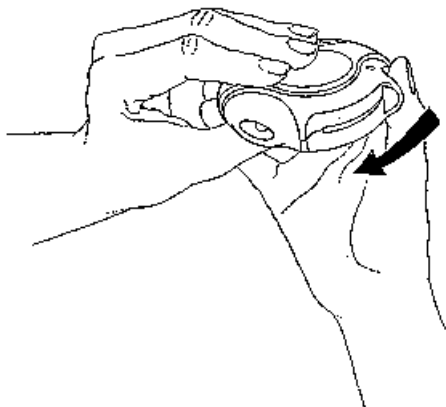
Chuť prášku, ani jeho přítomnost na jazyku nemusí být cítit, i když byl Diskus použit správně.



4. Ukončení inhalace

Inhalační pomůcka se zavře tak, že palec se vloží do jezdcce a posune se jím co nejvíce směrem k sobě.

Při zavření disku je slyšet zaklapnutí. Páčka se automaticky vrátí do původní polohy a je znovu připravena k aplikaci další dávky.



Pokud se užívají dvě dávky, musí se inhalační pomůcka zavřít a opakovat kroky 1 až 4.

Upozornění

Přípravek Serevent Diskus se musí uchovávat v suchu.

Pokud se přípravek Serevent Diskus nepoužívá, nechává se inhalační pomůcka zavřená.

Nikdy se do inhalační pomůcky nesmí vydechovat.

Dávka se uvolní pouhým posunutím páčky.

Dávka přípravku Serevent Diskus podávaná pomocí inhalační pomůcky se smí inhalovat pouze ústy.

Děti mohou užívat přípravek Serevent Diskus pouze pod dohledem dospělé osoby.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO

14/029/02-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 6.2.2002

Datum posledního prodloužení registrace: 19.2.2014

10. DATUM REVIZE TEXTU

17. 5. 2021