

## SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

### 1. NAZIV LIJEKA

Serevent Inhaler 25 mikrograma/dozi, stlačeni inhalat, suspenzija

### 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna odmjerena doza po potisku sadržava 25 mikrograma salmeterola u obliku salmeterolksinafoata. Ova vrijednost odgovara isporučenoj dozi (preko nastavka za usta ) od 21 mikrogram salmeterola u obliku salmeterolksinafoata.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari, vidjeti dio 6.1.

### 3. FARMACEUTSKI OBLIK

Stlačeni inhalat, suspenzija.

Bijela do gotovo bijela suspenzija u aluminijskom spremniku uloženom u zeleni plastični aktivator.

### 4. KLINIČKI PODACI

#### 4.1. Terapijske indikacije

##### Astma

Serevent je indiciran za redovitu dodatnu terapiju za uklanjanje simptoma u liječenju reverzibilne opstrukcije dišnih puteva u bolesnika s astmom, uključujući i bolesnike s noćnom astmom, koji su neodgovarajuće kontrolirani s inhalacijskim kortikosteroidima u skladu s trenutnim smjericama liječenja.

Serevent je također indiciran za prevenciju astme uzrokovane naporom.

##### Kronična opstruktivna plućna bolest (KOPB)

Serevent je indiciran za liječenje kronične opstruktivne plućne bolesti (KOPB).

#### 4.2. Doziranje i način primjene

##### Doziranje:

##### Astma:

*Odrasli i adolescenti stariji od 12 godina:*

Dvije inhalacije (2x25 mikrograma) salmeterola dva puta na dan.

Kod bolesnika sa astmom koji imaju ozbiljnije opstrukcije dišnih puteva doziranje se može povećati na četiri inhalacije (4x25 mikrograma) dva puta na dan, ako je potrebno.

*Pedijatrijska populacija:*

*Djeca u dobi od 4 godine i više:*

Dvije inhalacije (2x25 mikrograma) salmeterola dva puta na dan.

*Djeca mlađa od 4 godine:*

Serevent Inhaler se ne preporučuje za primjenu kod djece mlađe od četiri godine jer ne postoji dovoljno podataka o sigurnosti i djelotvornosti.

### **Doziranje kod kronične opstruktivne plućne bolesti (KOPB):**

*Odrasli:* Dvije inhalacije (2x25 mikrograma) salmeterola dva puta na dan.

*Pedijatrijska populacija:*

Ne preporučuje se primjena u pedijatrijskoj populaciji za indicaciju KOPB.

*Posebne skupine bolesnika:*

Nema potrebe za prilagodbom doze u starijih bolesnika, niti u bolesnika s oštećenom funkcijom bubrega. Nema podataka o uporabi Serevent Inhalera u bolesnika s oštećenjem jetre.

### **Način primjene**

Serevent Inhaler namijenjen je isključivo za oralnu inhalaciju.

Serevent Inhaler treba uzimati redovito. Potpun učinak liječenja postiže se nakon primjene nekoliko doza lijeka. Doziranje ili učestalost primjene smije se povećati samo prema liječničkoj preporuci jer postoji mogućnost pojave nuspojava koje su povezane sa prekomjernim doziranjem ove skupine lijekova.

### **Upute za uporabu**

Bolesnici trebaju biti pažljivo upućeni u pravilnu upotrebu njihovih Inhalera (vidjeti Uputu o lijeku).

1. Bolesnici moraju skinuti poklopac s nastavka za usta, lagano pritišćući strane poklopca.
2. Bolesnici trebaju provjeriti iznutra i izvana je li nastavak za usta čist i da nema stranih čestica.
3. Bolesnici trebaju dobro protresti Inhaler prije uporabe, kako bi se sve otpuštene čestice odstranile te sadržaj suspenzije u spremniku ravnomjerno izmiješao. Prije korištenja Inhalera po prvi put, ili u slučaju da Inhaler nije bio korišten više od tjedan dana, trebalo bi ispustiti dva potiska u zrak kako bi se osigurala propisana doza lijeka.
4. Bolesnici trebaju držati Inhaler uspravno među prstima, s palcem na dnu ispod nastavka za usta.
5. Bolesnici trebaju izdahnuti do granice neugode i zatim postaviti nastavak za usta u usta, između zuba te zatvoriti usnice oko nastavka. Bolesnike je potrebno uputiti da ne smiju zagristi nastavak za usta.
6. Trenutak nakon što počnu udisati kroz usta, bolesnici trebaju pritisnuti gornji dio Inhalera kako bi ispustili salmeterol, istodobno udišući jednolično i duboko.
7. Zadržavajući dah, bolesnici trebaju izvaditi Inhaler iz usta i maknuti prst s vrha Inhalera. Dah treba zadržati sve do granice neugode.
8. Za uzimanje druge doze, bolesnici moraju držati Inhaler uspravno i pričekati otprilike pola minute, a zatim ponoviti sve od točke 3 do 7.
9. Nakon primjene, bolesnici trebaju vratiti poklopac na nastavak za usta, kako bi ga zaštitili od prašine i nečistoća.
10. Bolesnici trebaju čvrsto prihvatiti poklopac nastavka za usta i gurnuti ga na mjesto.

**Važno:**

Bolesnici ne smiju žuriti tijekom postupaka pod točkama 5, 6 i 7. Važno je da bolesnici započnu disati što je sporije moguće neposredno prije uporabe Inhalera.

Prvih nekoliko puta bolesnici bi trebali vježbati ispred ogledala. Ako bolesnici vide “maglicu” kako izlazi iz vrha inhalera ili strana njihovih usta, morat će početi ponovno sa korakom br.2.

Bolesnici koji imaju teškoća s usklađivanjem potiska aktivatora i udisaja (često su to djeca i starije osobe) mogu se služiti pomagalom za udisanje u obliku plastične komore (Volumatic).

**Čišćenje:**

Inhaler je potrebno očistiti najmanje jednom tjedno.

1. Skinuti poklopac sa nastavka za usta.
2. Unutarnji i vanjski dio nastavka za usta i plastičnog kućišta obrisati sa suhom tkaninom ili papirnatom maramicom.
3. Poklopac nastavka za usta vratiti na mjesto.

Metalni spremnik se ne smije odvajati od plastičnog kućišta za vrijeme čišćenja.

**Metalni spremnik se ne smije stavljati u vodu.**

**4.3. Kontraindikacije**

Preosjetljivost na salmeterolksinafoat ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

**4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi**

Pristup liječenju i kontroli astme treba biti postupan.

Serevent se nikako ne smije koristiti (i nije dostatan) kao prva linija terapije za astmu.

Serevent nije zamjena za inhalacijske ili oralne kortikosteroide kod astme, on ih nadopunjuje. Bolesnike s astmom treba upozoriti da ne smiju prekinuti liječenje steroidima i da ga ne smiju smanjiti, a da se prije toga ne savjetuju s liječnikom, čak i onda kada se zbog liječenja Serevent Inhalerom osjećaju bolje.

Učestala primjena bronhodilatatora s kratkotrajnim djelovanjem za otklanjanje akutnih simptoma astme, upozorava na lošu kontrolu astme. U takvim slučajevima, bolesnika treba uputiti da se javi liječniku.

Iako se Serevent može uključiti kao dodatna terapija u slučaju kada inhalacijski kortikosteroidi nisu dostatni za odgovarajuću kontrolu simptoma astme, Serevent se ne smije uvoditi u terapiju bolesnicima za vrijeme akutnog teškog napadaja astme ili ako je uočeno značajno pogoršanje astme.

Za vrijeme upotrebe Sereventa mogu se pojaviti ozbiljne nuspojave povezane s astmom i pogoršanje bolesti. Bolesnike treba uputiti na nastavak terapije, ali i da zatraže medicinsku pomoć ako simptomi astme ostanu nekontrolirani ili se pogoršaju nakon uvođenja Sereventa u liječenje.

Iznenadno i progresivno pogoršanje astme može ugroziti život bolesnika koji u tom slučaju mora biti hitno podvrgnut liječničkom pregledu. U takvih bolesnika, liječnici trebaju razmotriti primjenu većih doza kortikosteroida.

U takvim situacijama preporučuje se dnevno mjerenje vršnog protoka zraka. Za održavanje liječenja astme, salmeterol je potrebno davati u kombinaciji sa inhalacijskim ili oralnim kortikosteroidima. Dugodjelujući bronhodilatatori ne smiju biti jedini ili glavni lijek u održavanju liječenja astme (vidjeti dio 4.1).

Kad se postigne kontrola simptoma astme, tada se može razmotriti mogućnost postupnog smanjenja doze Sereventa. Važna je redovita kontrola bolesnika tijekom postupnog snižavanja doze lijeka. Treba primjenjivati najnižu učinkovitu dozu Sereventa.

#### Parodoksalni bronhospazam

Kao i kod drugih inhalacijskih lijekova, nakon uzimanja se može pojaviti paradoksalni bronhospazam s istodobnim pojačanjem piskanja i padom vršnog ekspiracijskog protoka (eng. peak expiratory flow rate, PEFr). U takvim slučajevima mora se odmah primijeniti brzodjelujući inhalacijski bronhodilatator. Liječenje Serevent Inhalerom mora se odmah prekinuti, bolesnika pregledati te ako je potrebno uvesti zamjensko liječenje (vidjeti dio 4.8).

Zabilježene su farmakološke nuspojave liječenja  $\beta_2$  agonistima poput tremora, subjektivnih palpitacija i glavobolje, ali većinom su prolazne i smanjuju se s redovitom terapijom. (vidjeti dio 4.8)

#### Učinak na krvožilni sustav

Pri primjeni svih simpatomimetičkih lijekova mogu se ponekad uočiti kardiovaskularne nuspojave poput povišenog sistoličkog krvnog tlaka i ubrzane frekvencije srca, osobito pri dozama višim od terapijskih. Stoga je salmeterol potrebno primjenjivati s oprezom u bolesnika s postojećom kardiovaskularnom bolešću.

#### Tireotoksikoza

Serevent je potrebno s oprezom davati bolesnicima s tireotoksikozom.

#### Razine glukoze u krvi

Vrlo rijetko zabilježene su povišene razine glukoze u krvi (vidjeti dio 4.8.), što treba imati na umu prilikom propisivanja ovog lijeka bolesnicima koji u anamnezi imaju šećernu bolest.

#### Hipokalemija

Liječenje  $\beta_2$  agonistima može uzrokovati izrazitu hipokalemiju. Osobit oprez preporučuje se kod akutne teške astme jer taj učinak može biti potenciran hipoksijom ili pak nastati zbog dodatnog liječenja derivatima ksantina, steroidima i diureticima. U takvim se slučajevima mora nadzirati razina kalija u serumu.

#### Nuspojave povezane s dišnim sustavom

Podaci iz velikog kliničkog ispitivanja (Multicentrično ispitivanje salmeterola u astmi - SMART) ukazali su da su bolesnici afroamerikanci, koji su uzimali salmeterol, imali povećan rizik nastupa ozbiljnih respiratornih događaja ili smrti u usporedbi s placebom (vidjeti dio 5.1). Nije poznato je li to posljedica farmakogenetskih ili drugih čimbenika. Stoga bolesnicima afričkog ili afro-karipskog podrijetla treba napomenuti da nastave liječenje, ali da potraže savjet liječnika ako se simptomi astme ne ublaže ili se pogoršaju tijekom liječenja Sereventom.

#### Ketokonazol

Istodobno uzimanje sistemskog ketokonazola značajno povećava sistemsku izloženost salmeterolu. To može dovesti do povećanja incidencije sistemskih učinaka (npr. produljenja QTc intervala i palpitacija). Stoga bi se trebalo izbjeći istodobno liječenje ketokonazolom ili

drugim inhibitorima CYP3A4 ako korist nije veća od potencijalnog rizika sistemskih nuspojava zbog liječenja salmeterolom (vidjeti dio 4.5).

#### Tehnika primjene inhalatora

Bolesnike treba uputiti kako pravilno koristiti njihov Inhaler i kontrolirati njihovu tehniku primjene u cilju optimalnog unosa udahnutog lijeka u pluća.

Kako se sistemska apsorpcija odvija uglavnom kroz pluća, primjena lijeka uz pomoć plastične komore Volumatic može izmijeniti dostavu lijeka u pluća. Važno je napomenuti da to može potencijalno dovesti do povišenog rizika sistemskih nuspojava, stoga može biti potrebna prilagodba doze.

#### **4.5. Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija**

$\beta$  adrenergički blokatori mogu oslabiti ili inhibirati učinak salmeterola.

Treba izbjegavati primjenu neselektivnih i selektivnih  $\beta$  blokatora, osim ako ne postoje vrlo ozbiljni razlozi za njihovu primjenu.

Liječenje  $\beta_2$  agonistima može uzrokovati ozbiljnu hipokalemiju. Osobit oprez preporučuje se kod akutne teške astme jer taj učinak može biti potenciran istodobnim liječenjem derivatima ksantina, steroidima i dijureticima.

#### Snažni inhibitori CYP3A4

Istodobno uzimanje ketokonazola (400 mg oralno jednom dnevno) i salmeterola (50 mikrograma inhaliranog dva puta dnevno) u 15 zdravih osoba tijekom 7 dana rezultiralo je značajnim povećanjem izloženosti salmeterolu u plazmi (Cmax je povišen 1,4 puta, a AUC za 15 puta). To može dovesti do povećanja incidencije ostalih sistemskih učinaka terapije salmeterolom ( tj. produženje QTc intervala i palpitacije) u usporedbi sa pojedinačnom terapijom salmeterolom ili ketokonazolom (vidjeti dio 4.4).

Nisu uočeni klinički značajni učinci na krvni tlak, srčani ritam, razinu glukoze i kalija u krvi. Istodobna primjena s ketokonazolom ne produžuje poluvrijeme eliminacije salmeterola niti povećava akumulaciju salmeterola sa ponavljanjem doza.

Treba izbjegavati istodobno liječenje s ketokonazolom osim ako njegova korist nije veća od potencijalnog rizika sistemskih nuspojava liječenja salmeterolom. Izgledno je da postoji i sličan rizik interakcije s ostalim snažnim inhibitorima CYP3A4 (npr. itrakonazolom, telitromicinom, ritonavirovom).

#### Umjereni inhibitori CYP3A4

Istodobno uzimanje eritromicina (500 mg oralno tri puta dnevno) i salmeterola (50 mikrograma inhaliranog dva puta dnevno) u 15 zdravih osoba tijekom 6 dana rezultiralo je malim, ali ne statistički značajnim povišenjem izloženosti salmeterolu (Cmax je povišen za 1,4, a AUC za 1,2 puta). Istodobno uzimanje eritromicina nije bilo povezano sa bilo kojom ozbiljnom nuspojavom.

#### **4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje**

##### Trudnoća

Ograničeni klinički podaci u trudnica (između 300 i 1000 trudnoća) ukazuju da salmeterol ne uzrokuje malformacije ili da nema toksični učinak na fetus/novorodjenče.

Ispitivanja na životinjama ne ukazuju na reproduktivnu toksičnost s iznimkom nekih štetnih učinaka na fetus kod vrlo visokih doza (vidjeti dio 5.3).

Kao mjera opreza, preporučuje se izbjegavati primjenu salmeterola u trudnoći.

#### Dojenje

Dostupni farmakodinamički/toksikološki podaci u životinja pokazuju izlučivanje salmeterola u majčino mlijeko. Rizik za dojenče se ne može isključiti.

Odluku o prestanku dojenja ili prestanku/suzdržavanju od liječenja Sereventom treba donijeti razmatrajući dobrobit dojenja za dijete i dobrobit liječenja za majku.

Ispitivanja potisnog plina norflurana (HFA-134a) nisu otkrila učinke na reproduktivnu sposobnost ni laktaciju odraslih štakora iz dvije sukcesivne generacije niti na fetalni razvoj štakora i zečeva.

#### **4.7. Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima**

Ne postoje ispitivanja o utjecaju Sereventa na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

#### **4.8. Nuspojave**

Nuspojave su navedene prema organskim sustavima i učestalosti pojave. Učestalost pojave je definirana kao: vrlo često ( $\geq 1/10$ ), često ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ), manje često ( $\geq 1/1000$  do  $< 1/100$ ), rijetko ( $\geq 1/10000$  do  $< 1/1000$ ) i vrlo rijetko ( $< 1/10,000$ ), uključujući izolirana izvješća. Česte i manje česte nuspojave prikupljene su iz kliničkih ispitivanja. Učestalost nuspojava u skupini koja je koristila placebo nije uzeta u obzir. Vrlo rijetke nuspojave prikupljene su na temelju post-marketinških spontanijh prijava.

Učestalost pojave procijenjena je pri standardnoj dozi od 50 mikrograma dva puta na dan. Učestalost kod više doze od 100 mikrograma dva puta na dan uzeta je u obzir gdje je to primjereno.

Organski sustav	Nuspojava	Učestalost
Poremećaji imunološkog sustava	Reakcije preosjetljivosti sa sljedećim manifestacijama:	
	Osip (svrbež i crvenilo)	Manje često
	Anafilaktičke reakcije uključujući edem i angioedem, bronhospazam i anafilaktički šok	Vrlo rijetko
Poremećaji metabolizma i prehrane	Hipokalemija	Rijetko
	Hiperglikemija	Vrlo rijetko
Psihijatrijski poremećaji	Nervoza	Manje često
	Nesanica	Rijetko
Poremećaji živčanog sustava	Glavobolja (vidjeti dio 4.4)	Često
	Tremor (vidjeti dio 4.4)	Često
	Omaglica	Rijetko
Srčani poremećaji	Palpitacije (vidjeti dio 4.4)	Često
	Tahikardija	Manje često
	Srčane aritmije (uključujući fibrilaciju atrijsku, supraventrikularnu tahikardiju i ekstrasistole).	Vrlo rijetko

Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprjsja	Iritacija orofarinksa	Vrlo rijetko
	Paradoksalni bronhospazam (vidjeti dio 4.4)	Vrlo rijetko
Poremećaji probavnog sustava	Mučnina	Vrlo rijetko
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva	Grčevi u mišićima	Često
	Bolovi u zglobovima	Vrlo rijetko
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	Nespecifični bolovi u prsima	Vrlo rijetko

Postoje podaci o farmakološkim nuspojavama liječenja  $\beta_2$  agonistima poput tremora, palpitacija i glavobolje koji su obično prolaznog karaktera i smanjuju se redovitom primjenom lijeka. Tremor i tahikardija se pojavljuje učestalije kada se primjenjuju doze više od 50 mikrograma dva puta dnevno.

#### Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka, važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih djelatnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: navedenog u [Dodatku V](#).\*

## **4.9. Predoziranje**

### Simptomi i znakovi

Klinički simptomi i znakovi predoziranja salmeterolom tipični su za prekomjernu  $\beta_2$  adrenergičnu stimulaciju uključujući omaglicu, povišenje sistoličkog krvnog tlaka, tremor, glavobolju i tahikardiju. Dodatno se može javiti hipokalemija, stoga je potrebno pratiti razinu kalija u serumu. Potrebno je razmotriti nadomjestak za kalij.

### Liječenje

U slučaju predoziranja bolesniku treba pružiti potpunu terapiju uz odgovarajući nadzor, ako je potrebno. Daljnje postupanje treba biti u skladu s kliničkim indikacijama ili u skladu s preporukama Nacionalnog centra za trovanja, ako postoji.

## **5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA**

### **5.1. Farmakodinamička svojstva**

Farmakoterapijska skupina: Selektivni agonisti  $\beta_2$  adrenergičkih receptora.

ATK oznaka: R03AC12.

Salmeterol je selektivni agonist  $\beta_2$  adrenoreceptora s dugotrajnim djelovanjem (12 sati) koji ima dugačak postranični lanac koji se veže na odgovarajuće mjesto na receptoru.

Ove farmakološke osobitosti salmeterola omogućuju puno učinkovitiju zaštitu protiv bronhokonstrikcije inducirane histaminom i produljuju trajanje bronhodilatacije na najmanje 12 sati u odnosu na preporučene doze kratkodjelujućih  $\beta_2$  agonista.

U ljudi, salmeterol sprječava ranu i odgođenu reakciju na udahnuti alergen. Inhibicija odgođene reakcije traje 30 sati nakon primjene pojedinačne doze lijeka kada

bronhodilatirajući učinak više nije očit. Već nakon jednokratne primjene salmeterol smanjuje hiperreaktivnost bronha. Te osobine pokazuju da salmeterol osim bronhodilatacije ima i dodatni učinak, ali puni klinički značaj nije još potpuno jasan. Taj se mehanizam razlikuje od protuupalnog učinka kortikosteroida, čiju primjenu ne treba ukinuti niti smanjiti uvođenjem salmeterola.

Salmeterol se ispitivao u liječenju simptoma povezanih s kroničnom opstruktivnom plućnom bolesti. Pokazalo se da Serevent Inhaler ublažava simptome te poboljšava plućnu funkciju i kvalitetu života.

### Kliničke studije u astmi

#### Multicentrično ispitivanje salmeterola u astmi (SMART, prema engl. Salmeterol Multi-center Asthma Research Trial)

SMART je bilo multicentrično, randomizirano, dvostruko slijepo, placebom kontrolirano ispitivanje u paralelnim skupinama u trajanju od 28 tjedana, provedeno u SAD, u kojem je 13176 bolesnika randomizirano da uz svoju dotadašnju terapiju uzima salmeterol (50 mikrograma dvaput na dan), a 13179 bolesnika da uz svoju dotadašnju terapiju dobiva placebo. Uključivani su bolesnici u dobi  $\geq 12$  godina, koji su bolovali od astme i liječili se nekim lijekom za astmu (ali ne dugodjelujućim  $\beta_2$  agonistom). Zabilježena je početna uporaba inhalacijskog kortikosteroida na početku ispitivanja, ali se nije tražila njihova primjena u ispitivanju. Primarni ishod u studiji SMART bila je kombinacija broja smrtnih slučajeva zbog respiratornog događaja i broja životno ugrožavajućih respiratornih događaja.

#### Ključni nalazi iz studije SMART: primarni ishodi

Skupina bolesnika	Broj primarnih ishoda/ broj bolesnika		Relativni rizik (95% CI)
	salmeterol	placebo	
Svi bolesnici	50/13176	36/13179	1,40 (0,91; 2,14)
Bolesnici liječeni IKS	23/6127	19/6138	1,21 (0,66; 2,23)
Bolesnici koji nisu liječeni IKS	27/7049	17/7041	1,60 (0,87; 2,93)
<b>Bolesnici afroamerikanci</b>	<b>20/2336</b>	<b>5/2319</b>	<b>4,10 (1,54; 10,90)</b>

(Rizik otisnut masnim znamenkama je statistički značajan pri intervalu pouzdanosti od 95%)

#### Ključni nalazi iz studije SMART prema uporabi inhaliranih steroida na početku ispitivanja: sekundarni ishodi

	Broj sekundarnih ishoda/ broj bolesnika		Relativni rizik (95% CI)
	salmeterol	placebo	
Smrt zbog respiratornog događaja			
Bolesnici liječeni IKS	10/6127	5/6138	2,01 (0,69; 5,86)
Bolesnici koji nisu liječeni IKS	14/7049	6/7041	2,28 (0,88; 5,94)
Kombinacija smrti ili životno ugrožavajućeg događaja zbog astme			
Bolesnici liječeni IKS	16/6127	13/6138	1,24 (0,60; 2,58)
<b>Bolesnici koji nisu liječeni IKS</b>	<b>21/7049</b>	<b>9/7041</b>	<b>2,39 (1,10; 5,22)</b>
Smrt zbog astme			
Bolesnici liječeni	4/6127	3/6138	1,35 (0,30; 6,04)

IKS			
Bolesnici koji nisu liječeni IKS	9/7049	0/7041	*

(\* = nije se moglo izračunati jer u skupini koja je primala placebo nije bilo tih događaja. Rizik otisnut masnim znamenkama je statistički značajan pri intervalu pouzdanosti od 95%. Sekundarni ishodi u gornjoj tablici postigli su statističku značajnost u cijeloj populaciji.) Sekundarni ishodi: kombinacija smrti ili životno ugrožavajućeg događaja zbog bilo kojeg uzroka, smrti zbog bilo kojeg uzroka i hospitalizacije zbog bilo kojeg uzroka nisu postigle statističku značajnost u cijeloj populaciji.

#### Podaci iz kliničkih ispitivanja u KOPB-u

##### Studija TORCH

TORCH je bilo trogodišnje ispitivanje koje je procjenjivalo učinak liječenja Seretide Diskusom 50/500 mikrograma dvaput na dan, Serevent Diskusom (salmeterol) 50 mikrograma dvaput na dan, Flixotide Diskusom (FP) 500 mikrograma dvaput na dan ili placebo na mortalitet bilo kojeg uzroka u bolesnika s KOPB-om.

Bolesnici s KOPB-om koji su imali početni FEV1 <60% od predviđene normale (prije primjene bronhodilatatora) randomizirani su u jednu od skupina. Ispitivanje je bilo dvostruko slijepo. Tijekom ispitivanja bolesnicima je bilo dozvoljeno uzimanje uobičajene terapije za KOPB s izuzetkom drugih inhalacijskih kortikosteroida, dugodjelujućih bronhodilatatora i dugotrajnih sistemskih kortikosteroida. Preživljenje nakon 3 godine određeno je za sve bolesnike bez obzira jesu li prijevremeno prestali uzimati ispitivani lijek. Primarni ishod bilo je smanjenje mortaliteta zbog bilo kojeg uzroka nakon 3 godine za Seretide u odnosu na placebo.

	<b>Placebo</b> N = 1524	<b>Salmeterol 50</b> N = 1521	<b>FP 500</b> N = 1534	<b>Seretide 50/500</b> N = 1533
Mortalitet bilo kojeg uzroka nakon 3 godine				
Broj smrti (%)	231 (15,2%)	205 (13,5%)	246 (16,0%)	193 (12,6%)
Omjer rizika vs Placebo (CIs) p-vrijednost	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>
Omjer rizika Seretide 50/500 vs drugi ispitivani lijekovi (CIs) p-vrijednost	N/A	0,932 (0,77, 1,13) 0,481	0,774 (0,64, 0,93) 0,007	N/A

<sup>1</sup> p-vrijednost nije značajna nakon prilagodbe u dvije međuanalize usporedbe primarnog ishoda iz log-rank testa stratificiranog prema pušačkom statusu

Zabilježen je trend prema poboljšanom preživljavanju u bolesnika liječenih Seretidom u usporedbi s placeboom tijekom 3 godine, ali on nije postigao razinu statističke značajnosti  $p \leq 0,05$ .

Postotak bolesnika koji su umrli tijekom 3 godine zbog uzroka povezanih s KOPB-om iznosi 6,0% za placebo, 6,1% za salmeterol, 6,9% za FP i 4,7% za Seretide.

Prosječan godišnji broj umjerenih i teških egzacerbacija značajno je smanjen sa Seretidom u usporedbi s liječenjem salmeterolom, FP i placeboom (prosječna stopa u skupini liječenoj Seretidom bila je 0,85 u usporedbi s 0,97 u skupini liječenoj salmeterolom, 0,93 u skupini koja je primala FP i 1,13 u skupini koja je primala placebo). To se prevodi u smanjenje stope

umjerenih do teških egzacerbacija od 25% (95% CI: 19% do 31%;  $p < 0,001$ ) u usporedbi s placebo, 12% u usporedbi sa salmeterolom (95% CI: 5% do 19%,  $p = 0,002$ ) i 9% u usporedbi s FP (95% CI: 1% do 16%,  $p = 0,024$ ). Salmeterol i FP značajno su smanjili stope egzacerbacija u usporedbi s placebo: salmeterol za 15% (95% CI: 7% do 22%;  $p < 0,001$ ), a FP za 18% (95% CI: 11% do 24%;  $p < 0,001$ ).

Kvaliteta života povezana sa zdravljem, mjerena upitnikom "St George's Respiratory Questionnaire" (SGRQ) poboljšala se u svim skupinama koje su primale aktivni lijek u odnosu na placebo. Prosječno poboljšanje nakon 3 godine za Seretide u odnosu na placebo iznosilo je -3,1 boda (95% CI: -4,1 do -2,1;  $p < 0,001$ ), u odnosu na salmeterol -2,2 boda ( $p < 0,001$ ), a u odnosu na FP -1,2 boda ( $p = 0,017$ ). Smanjenje od 4 boda smatra se klinički značajnim.

Procjenjuje se da vjerojatnost da se u 3 godine pneumonija zabilježi kao nuspojava iznosi 12,3% za placebo, 13,3% za salmeterol, 18,3% za FP i 19,6% za Seretide (omjer rizika za Seretide u odnosu na placebo: 1,64, 95% CI: 1,33 do 2,01,  $p < 0,001$ ). Nije bilo porasta broja smrtnih slučajeva zbog pneumonije; broj smrtnih slučajeva tijekom liječenja koji su ocijenjeni kao primarno uzrokovani pneumonijom iznosio je 7 za placebo, 9 za salmeterol, 13 za FP te 8 za Seretide. Nije bilo značajne razlike u vjerojatnosti fraktura kostiju (5,1% placebo, 5,1% salmeterol, 5,4% FP i 6,3% Seretide; omjer rizika za Seretide u odnosu na placebo: 1,22, 95% CI: 0,87 do 1,72,  $p = 0,248$ ).

## 5.2. Farmakokinetička svojstva

Salmeterol djeluje lokalno u plućima. Zbog toga se na osnovi njegove razine u plazmi ne može predvidjeti terapijski učinak. Postoje tehničke poteškoće pri odvajanju salmeterola iz plazme zbog njegovih niskih koncentracija (približno 200 pikograma/ml ili manje) koje se postižu nakon inhalacije lijeka. Stoga su dostupni samo ograničeni podaci o farmakokinetici salmeterolksinafoata.

## 5.3. Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Jedini klinički relevantni podaci iz ispitivanja na životinjama su učinci povezani s povećanim farmakološkim djelovanjem.

U reprodukcijским i razvojnim toksikološkim ispitivanjima sa salmeterolksinafoatom nije bilo utjecaja na štakorima. Kod zečeva, pokazali su se toksični učinci na fetus karakteristični za  $\beta_2$  agoniste (rascjep nepca, prerano otvaranje očnih kapaka, fuzija prsne kosti (*sternbral fusion*) i snižena razina okoštavanja frontalnih kranijalnih kosti kada se primjenjuju u vrlo velikim dozama (približno 20 puta većim od maksimalne dnevne doze temeljene na usporedbi sa AUC-om).

U opsegu standardnih genotoksičnih ispitivanja salmeterolksinafoat je bio negativan.

Potisni plin bez klorofluorokarbona, norfluran, nije pokazao toksične učinke na reproduktivnost ili embriofetalni razvoj u nizu životinjskih vrsta kojima je bio primijenjen svakodnevno tijekom dvije godine u vrlo visokim koncentracijama u udisaju, mnogo višim od onih kojima bi mogli biti izloženi bolesnici.

## 6. FARMACEUTSKI PODACI

### 6.1. Popis pomoćnih tvari

Norfluran (HFA 134a)

## **6.2. Inkompatibilnosti**

Nije primjenjivo.

## **6.3. Rok valjanosti**

Dvije godine.

## **6.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka**

Ne čuvati na temperaturi iznad 30°C.

Metalni spremnik pod tlakom. Ne smije se izlagati temperaturama višim od 50°C. Ne smije se bušiti, lomiti ili spaljivati čak ni kada je prazan.

Nakon primjene poklopac nastavka za usta treba čvrstim pritiskom vratiti na mjesto.

## **6.5. Vrsta i sadržaj spremnika**

Suspenzija se nalazi u aluminijskom spremniku volumena 8 ml, koji je lakiran s unutarnje strane i nalazi se pod tlakom. Zatvoren je pomoću odmjernog ventila. Spremnici su smješteni u plastične aktivatore s anatomski oblikovanim nastavkom za usta koji je zatvoren poklopcem.

Jedan spremnik sadrži 120 odmjerenih doza.

## **6.6. Posebne mjere za zbrinjavanje**

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

## **7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

GlaxoSmithKline Trading Services Limited,  
12 Riverwalk,  
Citywest Business Campus,  
Dublin 24,  
Irska

## **8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

HR-H-899859080

## **9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA**

15.07.1993./05.09.2016.

## **10. DATUM REVIZIJE TEKSTA**

20.08.2021