

## 1. IME ZDRAVILA

Serevent 25 mikrogramov/vpih inhalacijska suspenzija pod tlakom

## 2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

En odmerek (iz odmernega ventila) vsebuje 25 mikrogramov salmeterola (v obliki ksinafoata), ki je ekvivalenten prejetemu odmerku 21 mikrogramov salmeterola (v obliki ksinafoata).

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

## 3. FARMACEVTSKA OBLIKA

Inhalacijska suspenzija pod tlakom;  
bela do sivobela suspenzija v aluminijem vsebniku.  
Vsebnik je vstavljen v zeleni sprožilec.

## 4. KLINIČNI PODATKI

### 4.1 Terapevtske indikacije

#### Astma

Zdravilo Serevent je indicirano za redno simptomatsko dopolnilno zdravljenje reverzibilne zapore dihalnih poti pri bolnikih z astmo, tudi bolnikih z nočno astmo, pri katerih astma z uporabo inhalacijskih kortikosteroidov v skladu s trenutnimi smernicami za zdravljenje ni zadostno nadzorovana.

Zdravilo Serevent je indicirano tudi za preprečevanje astme ob naporu.

#### Kronična obstruktivna pljučna bolezen (KOPB)

Zdravilo Serevent je indicirano za zdravljenje bolnikov s KOPB.

### 4.2 Odmerjanje in način uporabe

#### Odmerjanje

##### Astma

*Odrasli in mladostniki, stari 12 let in starejši:*

Dva vpiha po 25 mikrogramov salmeterola dvakrat na dan.

Bolnikom z astmo, ki imajo hujšo obstrukcijo dihal, lahko koristijo do štiri inhalacije salmeterola dvakrat na dan.

*Otroci, stari 4 leta in starejši:*

Dva vpiha po 25 mikrogramov salmeterola dvakrat na dan.

*Otroci, mlajši od 4 let:*

Zaradi nezadostnih podatkov o varnosti in učinkovitosti zdravila Serevent Evohaler ni priporočljivo uporabljati pri otrocih, mlajših od štirih let.

## KOPB

*Odrasli, stari 18 let in starejši:*

Dva vpiha po 25 mikrogramov salmeterola dvakrat na dan.

*Pediatrična populacija*

Indikacija KOPB za uporabo zdravila Serevent v pediatrični populaciji ni relevantna.

## Posebne skupine bolnikov

Starejšim bolnikom in bolnikom z okvaro ledvic odmerka ni treba prilagajati. Podatki o uporabi zdravila Serevent pri bolnikih z okvaro jeter niso na voljo.

## Način uporabe

Zdravilo Serevent se uporablja izključno za inhaliranje.

Zdravilo Serevent morajo bolniki uporabljati redno. Popolna korist zdravljenja bo dosežena šele po uporabi več odmerkov zdravila. Ker lahko preveliki odmerki zdravil iz te skupine povzročijo neželene učinke, smejo bolniki povečati odmerek ali skrajšati presledke med odmerki le po nasvetu zdravnika.

## **Navodila za uporabo:**

Bolnike je treba natančno poučiti o pravilni uporabi pršilnika (glejte Navodilo za uporabo).

1. Bolnik naj z rahlim stiskom ob straneh sname pokrovček ustnika ter preveri, če je ustnik pršilnika na notranji in zunanji površini čist.
2. Preveri naj, če sta notranjost in zunanost pršilnika, vključno z ustnikom, brez prostih delcev.
3. Pršilnik naj dobro pretrese, da se odstrani morebitne proste delce in je vsebina pršilnika enakomerno premešana. Če pršilnik uporablja prvič ali če pršilnika ni uporabljal teden dni ali več, naj pršilnik dvakrat sproži v zrak in se tako prepriča o njegovem pravilnem delovanju.
4. Pršilnik naj prime s palcem in kazalcem (s palcem na spodnjem delu pršilnika pod ustnikom, s kazalcem pa na zgornjem delu pršilnika) in ga drži v pokončnem položaju.
5. Izdihne naj, kolikor le lahko. Ustnik naj vstavi v usta med zobe in ustnici, ne da bi vanj ugriznil.
6. V trenutku, ko začne vdihovati skozi usta, naj pritisne na zgornji del pršilnika, da sprosti salmeterol. Obenem naj nadaljuje z enakomernim in globokim vdihom.
7. Medtem, ko zadržuje dih, naj vzame pršilnik iz ust in kazalec odmakne z zgornjega dela pršilnika. Dih naj zadržuje, dokler more.
8. Za naslednji odmerek zdravila naj drži pršilnik v pokončnem položaju, počaka približno pol minute in ponovi postopke, opisane pod zaporednimi številkami od 3 do 7.
9. Po uporabi naj ustnik pokrije s pokrovčkom, da se v njem ne bosta nabirala prah in umazanija.
10. Pokrovček naj namesti na ustnik in nanj pritisne, da se pokrovček zaskoči.

## **Pomembno:**

Bolnik mora postopke, ki so opisani pod 5, 6 in 7, izvajati počasi. Pomembno je, da začne tik pred uporabo inhalatorja dihati čim bolj počasi.

Prvih nekajkrat naj bolnik vadi pred ogledalom. Če opazi, da z zgornjega dela pršilnika ali iz koticov ust uhaja "meglica", mora postopke, opisane od zaporedne številke 2 naprej, ponoviti.

Bolniki, ki pritisk na pršilnik težko uskladijo z vdihom (najpogosteje otroci in starejši bolniki), naj Serevent pršilnik uporabljajo skupaj s podaljškom Volumatic.

## **Čiščenje:**

Bolnik mora pršilnik očistiti vsaj enkrat na teden.

1. Odstrani naj pokrovček ustnika.
2. Notranjost in zunanost ustnika in plastično ohišje naj obriše s suho krpo.
3. Ustnik naj znova pokrije s pokrovčkom.

Pri čiščenju se vsebnika ne sme odstraniti iz plastičnega ohišja.

**Bolniki kovinskega vsebnika ne smejo potopiti v vodo.**

### **4.3 Kontraindikacije**

Preobčutljivost na salmeterolijev ksinafoat ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

### **4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi**

Zdravljenje astme mora običajno potekati po stopenjskem programu.

Zdravilo Serevent se ne sme uporabljati (in ni primeren) kot zdravilo prvega izbora za zdravljenje astme.

Zdravilo Serevent ni nadomestilo za zdravljenje astme s peroralnimi ali inhalacijskimi kortikosteroidi. Uporablja se le kot dopolnilno zdravilo. Bolnike z astmo je treba opozoriti, da kljub boljšemu počutju zaradi uporabe salmeterola, brez zdravniškega nasveta zdravljenja s kortikosteroidi ne smejo opustiti oziroma odmerka kortikosteroidov ne smejo zmanjšati.

Pogostejša uporaba kratkodelujočih bronhodilatatorjev za lajšanje simptomov astme kaže na njeno slabšo nadzorovanost. Bolnikom je treba pojasniti, da morajo v takšnem primeru poiskati zdravniško pomoč.

Čeprav se zdravilo Serevent lahko uvede kot dodatna terapija, ko inhalacijski kortikosteroidi ne zagotavljajo zadostnega nadzora nad simptomi astme, se ga ne sme uvajati pri bolnikih ob akutnih hudih astmatskih napadih ali če se njihovi simptomi nenadno poslabšajo ali ob akutnem poslabšanju astme.

Med zdravljenjem z zdravilom Serevent se lahko pojavijo z astmo povezani resni neželeni učinki ali astmatski napadi. Bolnikom je potrebno naročiti, da z zdravljenjem nadaljujejo, vendar poiščejo ustrezno zdravniško pomoč v primeru poslabšanja ali nenadzorovanih simptomov.

Nenadno in progresivno poslabšanje nadzorovanosti astme je lahko smrtno nevarno. Takšni bolniki potrebujejo urgentno zdravniško oskrbo. V takšnih primerih je treba razmisliti o povečanju odmerka kortikosteroida. Morda bo koristna tudi uvedba dnevnega merjenja največjega pretoka zraka. Za

vzdrževalno zdravljenje astme se mora salmeterol predpisovati v kombinaciji z inhalacijskimi ali peroralnimi kortikosteroidi. Pri vzdrževalnem zdravljenju astme dolgodelujoči bronhodilatatorji ne smejo biti edino ali glavno zdravilo (glejte poglavje 4.1).

Ko je dosežena nadzorovanost simptomov astme, je treba presoditi o primernosti postopnega zmanjševanja odmerka zdravila Serevent. Pomembno je, da so bolniki v fazi zmanjševanja odmerka pod rednim zdravniškim nadzorom. Uporablja naj se najnižji še učinkoviti odmerek zdravila Serevent.

#### Paradokсни bronhospazem

Tako kot pri drugem inhalacijskem zdravljenju se lahko pojavi paradokсни bronhospazem s takojšnjim poslabšanjem piskajočega dihanja in zmanjšanjem največje hitrosti ekspiracijskega pretoka (PEFR – *peak expiratory flow rate*) po uporabi zdravila. To stanje je treba nemudoma zdraviti s hitrodelujočim inhalacijskim bronhodilatatorjem. Uporabo zdravila Serevent je treba takoj prekiniti, oceniti je treba bolnikovo stanje in uvesti drugo zdravljenje, če je potrebno (glejte poglavje 4.8).

Opisani so farmakološki neželeni učinki zdravljenja z agonisti adrenergičnih receptorjev beta-2, npr. tremor, subjektivne palpitacije in glavobol, ki pa so po navadi prehodni in se med rednim zdravljenjem zmanjšajo (glejte poglavje 4.8).

#### Učinki na srce in ožilje

Učinki na srce in ožilje, na primer zvišanje sistoličnega krvnega tlaka in srčnega utripa, se lahko občasno pojavijo med uporabo vseh simpatikomimetičnih zdravil, zlasti v odmerkih, ki so višji od terapevtskih. Zato je treba salmeterol pri bolnikih z že obstoječo kardiovaskularno boleznijo uporabljati previdno.

#### Tirotoksikoza

Pri bolnikih s hipertiroidizmom je treba zdravilo Serevent uporabljati previdno.

#### Koncentracija glukoze v krvi

Zelo redko so poročali o povečanih vrednostih glukoze v krvi (glejte poglavje 4.8), kar je treba upoštevati pri predpisovanju zdravila bolnikom, ki imajo v anamnezi sladkorno bolezen.

#### Hipokaliemija

Zaradi zdravljenja z agonisti adrenergičnih receptorjev beta<sub>2</sub> se lahko pojavi potencialno resna hipokaliemija. V primeru hude akutne astme priporočamo posebno previdnost, saj lahko hipoksija ta učinek še potencira. Posebno previdnost priporočamo tudi v primeru sočasnega zdravljenja z derivati ksantinov, steroidi ali diuretiki. V takšnih primerih je treba nadzirati serumske vrednosti kalija.

#### Učinki, povezani z dihali

Podatki iz obsežnega kliničnega preskušanja (SMART; “*The Salmeterol Multi-Center Asthma Research Trial*”) kažejo, da pri bolnikih afroameriškega porekla obstaja večje tveganje za pojav resnih respiratornih dogodkov ali smrtnih izidov pri uporabi salmeterola v primerjavi s placebom (glejte poglavje 5.1). Povezava s farmakogenetskimi ali drugimi dejavniki ni znana. Bolnikom črne afriškega ali afrokaribskega izvora je treba pojasniti, da naj nadaljujejo z uporabo zdravila, vendar pa naj poiščejo zdravniško pomoč, če simptomi astme ostanejo nenadzorovani ali se med uporabo zdravila Serevent poslabšajo.

#### Ketokonazol

Sočasna uporaba sistemskega ketokonazola bistveno poveča sistemsko izpostavljenost salmeterolu. To lahko poveča incidenco sistemskih učinkov (npr. podaljšanja intervala QTc in palpitacij). Sočasnemu zdravljenju s ketokonazolom ali drugimi močnimi zaviralci CYP3A4 se je zato treba izogibati, razen če koristi odtehtajo možno povečano tveganje sistemskih neželenih učinkov zdravljenja s salmeterolom (glejte poglavje 4.5).

### Tehnika inhaliranja

Za zagotovitev optimalnega vnosa zdravila v pljuča je treba bolnike poučiti o pravilni uporabi pršilnika in preveriti njihovo tehniko inhalacije zdravila.

Sistemska absorpcija poteka večinoma preko pljuč. Pri uporabi podaljška skupaj s pršilnikom lahko količina vnesenega zdravila v pljučih variira. Zavedati se je treba, da je pri tem tveganje za pojav sistemskih neželenih učinkov lahko večje in da bo morda treba odmerek prilagoditi.

### **4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij**

Blokatorji adrenergičnih receptorjev beta lahko oslabijo učinek salmeterola ali mu nasprotujejo. Izogibati se je treba uporabi tako neselektivnih kot selektivnih zaviralcev adrenergičnih receptorjev beta, razen v primerih, ko je njihova uporaba utemeljena in nujno potrebna.

Zaradi zdravljenja z agonisti adrenergičnih receptorjev beta<sub>2</sub> se lahko pojavi potencialno resna hipokaliemija. V primeru hude akutne astme priporočamo posebno previdnost pri sočasnem zdravljenju z derivati ksantinov, s steroidi ali z diuretiki, saj lahko ta zdravila hipokaliemijo še potencirajo.

### Močni zaviralci CYP3A4

Sočasna 7-dnevna uporaba ketokonazola (400 mg peroralno enkrat na dan) in salmeterola (50 mikrogramov v inhalaciji dvakrat na dan) je pri 15 zdravih preiskovancih bistveno povečala plazemsko izpostavljenost salmeterolu (1,4-kratno povečanje C<sub>max</sub> in 15-kratno povečanje AUC). To lahko poveča incidenco drugih sistemskih učinkov zdravljenja s salmeterolom (npr. podaljšanja intervala QTc in palpitacij) v primerjavi z zdravljenjem samo s salmeterolom ali samo s ketokonazolom (glejte poglavje 4.4).

Klinično pomembnih učinkov na krvni tlak, srčno frekvenco in koncentracijo glukoze ali kalija v krvi ni bilo. Sočasna uporaba s ketokonazolom ni podaljšala eliminacijskega razpolovnega časa salmeterola in tudi ni povečala kopičenja salmeterola po večkratnem odmerjanju.

Sočasni uporabi ketokonazola se je treba izogniti, razen če koristi odtehtajo možno večje tveganje sistemskih neželenih učinkov zdravljenja s salmeterolom. Verjetno obstaja podobno tveganje medsebojnega delovanja z drugimi močnimi zaviralci CYP3A4 (npr. z itrakonazolom, telitromicinom, ritonavirjem).

### Zmerni zaviralci CYP3A4

Sočasna- 6-dnevna uporaba eritromicina (500 mg peroralno trikrat na dan) in salmeterola (50 mikrogramov v inhalaciji dvakrat na dan) je pri 15 zdravih preiskovancih malenkostno, statistično neznačilno povečala izpostavljenost salmeterolu (1.4-kratno povečanje C<sub>max</sub> in 1.2-kratna AUC). Sočasna uporaba z eritromicinom ni bila povezana z nobenim resnim neželenim učinkom.

### **4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje**

#### Nosečnost

Zmeren obseg kliničnih podatkov o nosečnicah (od 300 do 1000 izidov nosečnosti) ne kaže, da bi salmeterol povzročal malformacije, fetotoksične učinke ali toksične učinke na novorojenčka.

Študije na živalih ne kažejo neposrednih ali posrednih škodljivih učinkov glede reprodukcijske toksičnosti z izjemo nekaterih škodljivih učinkov na plod pri zelo velikih odmerkih (glejte poglavje 5.3).

Zaradi previdnosti se je uporabi zdravila Serevent med nosečnostjo bolje izogniti.

## Dojenje

Razpoložljivi farmakodinamski oz. toksikološki podatki pri živalih kažejo, da se salmeterol izloča v mleku. Tveganja za dojenega otroka ni mogoče izključiti.

Odločiti se je treba za prenehanje dojenja ali prekinitvev/prenehanje zdravljenja z zdravilom Serevent, upoštevanje koristi dojenja za otroka in koristi zdravljenja za žensko.

Pri študijah učinkov HFA-134a na sposobnost razmnoževanja in dojenje pri odraslih podganah in dveh zaporednih generacijah podgan ter študijah učinkov HFA-134a na razvoj zarodkov pri podganah in kuncih takšnih učinkov niso ugotovili.

### **4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji**

Študije o vplivu na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji niso bile izvedene.

### **4.8 Neželeni učinki**

Neželeni učinki so v nadaljevanju navedeni glede na organski sistem in pogostnost. Pogostnost je definirana kot: zelo pogosti ( $\geq 1/10$ ), pogosti ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ), občasni ( $\geq 1/1.000$  do  $< 1/100$ ), redki ( $\geq 1/10.000$  do  $< 1/1.000$ ), zelo redki ( $< 1/10.000$ ) ter neznani (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov). Pogosti in občasni neželeni učinki temeljijo na podatkih kliničnih raziskav. Pojavnost za placebo ni upoštevana. Zelo redki neželeni učinki temeljijo na spontanah podatkih po pridobitvi dovoljenja za promet.

Pogostnost je ocenjena na podlagi uporabe običajnega odmerka (50 mikrogramov dvakrat na dan). Kjer je primerno, je upoštevana tudi pogostnost pri uporabi večjega odmerka (100 mikrogramov dvakrat na dan).

<b><i>Organski sistem</i></b>	<b><i>Neželeni učinek</i></b>	<b><i>Pogostnost</i></b>
<i>Bolezni imunskega sistema</i>	<i>preobčutljivostne reakcije z naslednjimi manifestacijami:</i>  <i>izpuščaj (srbenje in rdečina),</i>  <i>anafilaktične reakcije, vključno z edemom in angioedemom, bronhospazmom ter šokom,</i>	<i>občasni</i>  <i>zelo redki</i>
<i>Presnovne in prehranske motnje</i>	<i>hipokaliemija,</i>  <i>hiperglikemija,</i>	<i>redki</i>  <i>zelo redki</i>
<i>Psihiatrične motnje</i>	<i>živčnost,</i>  <i>nespečnost,</i>	<i>občasni</i>  <i>redki</i>
<i>Bolezni živčevja</i>	<i>glavobol (glejte poglavje 4.4),</i>  <i>tremor (glejte poglavje 4.4),</i>  <i>omotica,</i>	<i>pogosti</i>  <i>pogosti</i>  <i>redki</i>
<i>Srčne bolezni</i>	<i>palpitacije (glejte poglavje 4.4),</i>	<i>pogosti</i>

<b>Organski sistem</b>	<b>Neželeni učinek</b>	<b>Pogostnost</b>
	<i>tahikardija,</i> <i>aritmije (vključno z atrijsko fibrilacijo, supraventrikularno tahikardijo in ekstrasistolami),</i>	<i>občasni</i> <i>zelo redki</i>
<i>Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora</i>	<i>draženje v ustni votlini in žrelu,</i> <i>paradoksní bronhospazem (glejte poglavje 4.4),</i>	<i>zelo redki</i> <i>zelo redki</i>
<i>Bolezni prebavil</i>	<i>navzea,</i>	<i>zelo redki</i>
<i>Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva</i>	<i>mišični krči,</i> <i>artralgija,</i>	<i>pogosti</i> <i>zelo redki</i>
<i>Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije</i>	<i>nespecifična bolečina v prsih.</i>	<i>zelo redki</i>

Poročali so o farmakoloških neželenih učinkih zdravljenja z agonisti adrenergičnih receptorjev beta-2, kot so tremor, glavobol in palpitacije. Običajno so bili prehodni in so se pri rednem zdravljenju ublažili. Tremor in tahikardija sta pogostejša pri odmerkih, večjih od 50 mikrogramov dvakrat na dan.

#### Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na

Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke  
 Sektor za farmakovigilanco  
 Nacionalni center za farmakovigilanco  
 Slovenčeva ulica 22  
 SI-1000 Ljubljana  
 Tel: +386 (0)8 2000 500  
 Faks: +386 (0)8 2000 510  
 e-pošta: h-farmakovigilanca@jazmp.si  
 spletna stran: [www.jazmp.si](http://www.jazmp.si)

## **4.9 Preveliko odmerjanje**

### Simptomi in znaki

Znaki in simptomi prevelikega odmerjanja salmeterola so značilni za čezmerno stimulacijo adrenergičnih receptorjev beta<sub>2</sub>, vključno z omotico, zvišanjem sistoličnega krvnega tlaka, tremorjem, glavobolom in tahikardijo. Pojavi se lahko tudi hipokaliemija, zato je treba kontrolirati serumske vrednosti kalija. Morda bo potrebno nadomeščanje kalija.

## **5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI**

## 5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: Bronhoselektivni agonisti adrenergičnih receptorjev beta-2, oznaka ATC: R03AC12

Salmeterol je dolgodelujoči (12 ur) selektivni agonist adrenergičnih receptorjev beta-2 z dolgo stransko verigo, ki se veže na zunanji segment receptorja.

V primerjavi z običajnimi odmerki kratkodelujočih agonistov adrenergičnih receptorjev beta<sub>2</sub> farmakološke lastnosti salmeterola omogočajo učinkovitejšo zaščito pred s histaminom povzročeno bronhokonstrikcijo in daljše trajanje bronhodilatacije, ki traja najmanj 12 ur. Salmeterol pri človeku zavira zgodnji in pozni odziv na inhalirane alergene; slednji učinek traja več kot 30 ur po uporabi enkratnega odmerka, ko bronhodilatacijski učinek več ni zaznaven. Enkratni odmerek salmeterola zmanjša bronhialno preodzivnost. Te lastnosti kažejo, da ima salmeterol dodatne nebronhodilatacijske učinke, katerih klinični pomen doslej še ni povsem pojasnjen. Mehanizem delovanja se razlikuje od protivnetnega učinka kortikosteroidov, ki se jih med zdravljenjem s salmeterolom ne sme opustiti ali njihovega odmerka zmanjšati.

Salmeterol so preskušali pri zdravljenju bolezenskih stanj, povezanih s KOPB. Dokazano je bilo, da salmeterol ublaži simptome in izboljša pljučno funkcijo ter s tem kvaliteto življenja.

### Klinična preskušanja pri astmi

#### Multicentrično klinično preskušanje o uporabi salmeterola pri astmi (The Salmeterol Multi-center Asthma Research Trial – SMART)

SMART je bila multicentrična, randomizirana, dvojno slepa, s placebom nadzorovana 28-tedenska študija paralelnih skupin, ki je potekala v Združenih državah. V študiji so bolniki poleg običajnega zdravljenja astme prejeli tudi salmeterol ali placebo. 13.176 bolnikov je bilo randomiziranih na salmeterol (50 µg dvakrat na dan), 13.179 bolnikov pa na placebo. V študijo so bili vključeni bolniki z astmo, stari 12 let ali starejši, ki so uporabljali zdravila za zdravljenje astme (vendar ne dolgodelujočega agonista adrenergičnih receptorjev beta). Ob vključitvi v študijo je bila zabeležena izhodiščna uporaba inhalacijskih kortikosteroidov, ki pa ni bila pogoj za vključitev v študijo. Primarni opazovani dogodek študije SMART je bilo skupno število z respiratornimi zapleti povezanih smrtnih izidov in z respiratornimi zapleti povezanih življenje ogrožajočih dogodkov.

Ključne ugotovitve študije SMART: primarni opazovani dogodek

Skupina bolnikov	Število primarnih opazovanih dogodkov/število bolnikov		Relativno tveganje (95 % interval zaupanja)
	salmeterol	placebo	
Vsi bolniki	50/13.176	36/13.179	1,40 (0,91; 2,14)
Bolniki, ki so uporabljali inhalacijske kortikosteroide	23/6.127	19/6.138	1,21 (0,66; 2,23)
Bolniki, ki niso uporabljali inhalacijskih kortikosteroidov	27/7.049	17/7.041	1,60 (0,87; 2,93)
<b>Bolniki afroameriškega porekla</b>	<b>20/2.366</b>	<b>5/2.319</b>	<b>4,10 (1,54; 10,90)</b>

(Tveganje, navedeno v krepkem tisku, je statistično pomembno pri 95 % stopnji zaupanja.)



Ključne ugotovitve študije SMART glede na uporabo inhalacijskega kortikosteroida v izhodišču: sekundarni opazovani dogodki

	Število sekundarnih opazovanih dogodkov/število bolnikov		Relativno tveganje (95 % interval zaupanja)
	salmeterol	placebo	
<b>Z respiratornimi zapleti povezani smrtni izidi</b>			
Bolniki, ki so uporabljali inhalacijske kortikosteroide	10/6.127	5/6.138	2,01 (0,69; 5,86)
Bolniki, ki niso uporabljali inhalacijskih kortikosteroidov	14/7.049	6/7.041	2,28 (0,88; 5,94)
<b>Kombinacija z astmo povezanih smrtnih izidov ali življenje ogrožajočih dogodkov</b>			
Bolniki, ki so uporabljali inhalacijske kortikosteroide	16/6.127	13/6.138	1,24 (0,60; 2,58)
<b>Bolniki, ki niso uporabljali inhalacijskih kortikosteroidov</b>	<b>21/7.049</b>	<b>9/7.041</b>	<b>2,39 (1,10; 5,22)</b>
<b>Z astmo povezani smrtni izidi</b>			
Bolniki, ki so uporabljali inhalacijske kortikosteroide	4/6.127	3/6.138	1,35 (0,30; 6,04)
Bolniki, ki niso uporabljali inhalacijskih kortikosteroidov	9/7.049	0/7.041	*

(\*=ker se dogodki v skupini, ki je prejela placebo, niso pojavili, izračun ni možen. Tveganje, navedeno v krepkem tisku, je statistično pomembno pri 95 % stopnji zaupanja. Sekundarni opazovani dogodki, navedeni v zgornji tabeli, so v celotni populaciji dosegli statistični pomen.) Sekundarni opazovani dogodki - kombinacija smrtnih izidov ali življenje ogrožajočih dogodkov iz kateregakoli vzroka, smrtni izidi iz kateregakoli vzroka ali sprejemi v bolnišnico iz kateregakoli vzroka v celotni populaciji niso dosegli statističnega pomena.

### Klinična preskušanja pri KOPB

#### Študija TORCH

TORCH (TOWards a Revolution in COPD Health) je bila tri leta trajajoča študija, katere cilj je bil pri bolnikih s KOPB oceniti učinek zdravljenja z zdravili Seretide Diskus 50/500 mikrogramov dvakrat na dan, salmeterol Diskus 50 mikrogramov dvakrat na dan, flutikazonpropionat (FP) Diskus 500 mikrogramov dvakrat na dan ali s placebom na umrljivost zaradi vseh vzrokov. Bolniki z zmerno do hudo KOPB z izhodiščnim (pred uporabo bronhodilatatorja) FEV<sub>1</sub> < 60% pričakovane normalne vrednosti so bili randomizirano razporejeni v dvojno slepe skupine. V času študije je bilo bolnikom dovoljeno uporabljati zdravila, ki so jih sicer običajno uporabljali za zdravljenje KOPB, z izjemo drugih inhalacijskih kortikosteroidov, dolgodelujočih bronhodilatatorjev in dolgodelujočih sistemskih kortikosteroidov. Status preživetja po 3 letih je bil določen za vse bolnike, ne glede na to, če so študijsko zdravilo morda prenehali jemati. Primarni opazovani dogodek študije je bil ugotoviti zmanjšanje umrljivosti zaradi vseh vzrokov po 3 letih uporabe salmeterol/flutikazonpropionata v primerjavi s placebom.

	<b>placebo N=1524</b>	<b>Salmeterol 50 N=1521</b>	<b>FP 500 N=1534</b>	<b>Seretide diskus 50/500 N=1533</b>
Umrljivost zaradi vseh vzrokov po 3 letih				
Število smrti (%)	231 (15,2%)	205 (13,5%)	246 (16,0%)	193 (12,6%)
razmerje tveganja v primerjavi s placebom, (CI) p-vrednost	/	0,879 (0,73 do 1,06)  0,180	1,060 (0,89 do 1,27)  0,525	0,825 (0,68 do 1,00)  0,052 <sup>1</sup>
razmerje tveganja Seretide 50/500 vs posamezne komponente (CI) p-vrednost	/	0,932 (0,77 do 1,13)  0,481	0,774 (0,64 do 0,93)  0,007	/

<sup>1</sup> p-vrednost je neznačilna po 2 vmesnih analizah primerjave primarne učinkovitosti iz log-rank testa, stratificiranega glede na kadilski status

Izkazan je bil trend izboljšanja preživetja pri osebah, zdravljenih s salmeterol/flutikazonpropionatom, v primerjavi s placebom po 3 letih, kljub temu pa ni dosegel nivoja statistične razlike pri vrednosti  $p \leq 0,05$ .

Odstotek bolnikov, ki so v teku 3 let umrli zaradi s KOPB povezanih vzrokov, je znašal 6,0% pri placebo, 6,1% pri salmeterolu, 6,9% pri FP in 4,7% pri salmeterol/flutikazonpropionatu.

Srednje število zmernih do hudih poslabšanj na leto se je signifikantno značilno zmanjšalo pri bolnikih, ki so prejeli salmeterol/flutikazonpropionat v primerjavi s salmeterolom, FP in placebom (srednja vrednost v skupini, ki je prejela salmeterol/flutikazonpropionat je 0,85 v primerjavi z 0,97 v skupini, ki je prejela salmeterol, 0,93 v skupini ki je prejela FP in 1,13 v placebo skupini). Te podatke lahko prevedemo kot zmanjšanje števila zmernih do hudih poslabšanj za 25% (95% IZ 19% do 31%;  $p < 0,001$ ) v primerjavi s placebom, 12% v primerjavi s salmeterolom (95% IZ 5% do 19%;  $p = 0,002$ ) in v primerjavi s FP za 9% (95% IZ 1% do 16%;  $p = 0,024$ ). Salmeterol in FP sta v primerjavi s placebom pomembno zmanjšala število poslabšanj, in sicer za 15% (95% IZ 7% do 22%;  $p < 0,001$ ) oziroma za 18% (95% IZ 11% do 24%;  $p < 0,001$ ).

Z zdravjem povezana kakovost življenja, merjena po vprašalniku St. George Respiratory Questionnaire (SGRQ), je bila v primerjavi s placebom izboljšana pri vseh oblikah aktivnega zdravljenja. Povprečna vrednost izboljšanja v dobi 3 let za salmeterol/flutikazonpropionat je v primerjavi s placebom znašala -3,1 enote (95% IZ -4,1 do -2,1;  $p < 0,001$ ), s salmeterolom -2,2 enoti ( $p < 0,001$ ) in s FP -1,2 enoti ( $p = 0,017$ ). Zmanjšanje -4 enote velja kot klinično pomembno.

Ocenjena triletna verjetnost pljučnice kot neželenega učinka zdravila je bila za placebo 12,3%, za salmeterol 13,3%, za FP 18,3% in za salmeterol/flutikazonpropionat 19,6% (razmerje tveganja za salmeterol/flutikazonpropionat v primerjavi s placebom: 1,64; 95% IZ 1,33 do 2,01,  $p < 0,001$ ). Porasta s pljučnico povezanih smrti ni bilo; v času zdravljenja je bilo število primarno pljučnici pripisanih smrti sledeče: 7 pri placebo, 9 pri salmeterolu, 13 za FP in 8 za salmeterol/flutikazonpropionat. Ni bilo statistično pomembne razlike v verjetnosti za zlom kosti (5,1% placebo, 5,1% salmeterol, 5,4% FP in 6,3% za salmeterol/flutikazonpropionat); razmerje tveganja za zdravilo Seretide diskus v primerjavi s placebom: 1,22 (95% IZ: 0,87 do 1,72,  $p = 0,248$ ).

## 5.2 Farmakokinetične lastnosti

Salmeterol učinkuje lokalno v pljučih, zato njegove plazemske koncentracije ne izražajo terapevtskega učinka. O farmakokinetičnih lastnostih salmeterola je na voljo le malo podatkov, saj je, zaradi zelo majhnih plazemskih koncentracij (približno 200 pikogramov/ml ali manj), določanje količine zdravilne učinkovine v plazmi po inhalaciji terapevtskih odmerkov tehnično oteženo.

### **5.3 Predklinični podatki o varnosti**

Študije na živalih kažejo, da so za klinično uporabo pomembni le učinki, povezani s poudarjenim farmakološkim delovanjem.

Pri študijah na podganah vplivov salmeterolijevega ksinafoata na razmnoževanje in razvoj niso zasledili. Pri kuncih se je tipična embriofetalna toksičnost agonistov adrenergičnih receptorjev beta-2 (razcepljeno nebo, prezgodnje odprtje očesnih vek, zraščena prsница in nepopolna osifikacija čelnice) pojavila pri visoki sistemski izpostavljenosti (kar na osnovi primerjav vrednosti AUC ustreza približno 20-kratnemu največjemu priporočenemu dnevnu odmerku pri človeku).

Pri številnih standardnih študijah genotoksičnosti salmeterolijev ksinafoat ni deloval genotoksično.

Številne živalske vrste so bile v obdobju do dveh let dnevno izpostavljene zelo velikim koncentracijam hlapov (veliko večjim od tistih, katerim so izpostavljeni bolniki) potisnega plina norflurana, brez CFC. Dokazano je bilo, da potisni plin norfluran, pri omenjenih živalskih vrstah ni imel toksičnega učinka in ni vplival na sposobnost razmnoževanja ali embriofetalni razvoj.

## **6. FARMACEVTSKI PODATKI**

### **6.1 Seznam pomožnih snovi**

Norfluran (HFA 134a), ki je potisni plin (hidrofluoroalkan - ne vsebuje klorofluorogljikovodikov)

### **6.2 Inkompatibilnosti**

Navedba smiselno ni potrebna.

### **6.3 Rok uporabnosti**

2 leti

### **6.4 Posebna navodila za shranjevanje**

Pokrovček namestite na ustnik in nanj pritisnite, da se zaskoči.

Shranjujte pri temperaturi do 30 °C.

Vsebnik pod tlakom. Ne izpostavljajte ga temperaturam, višjim od 50 °C. Tudi če je očitno prazen, ga ne smete preluknjati, kakorkoli drugače poškodovati ali sežgati.

### **6.5 Vrsta ovojnine in vsebina**

Suspenzija se nahaja v 8-mililiterskem vsebniku iz aluminijske zlitine pod tlakom, ki je znotraj prevlečen z lakom in zaprt z odmernim ventilom. Vsebniki so vstavljeni v plastično ohišje z ustnikom in pokrovčkom. En vsebnik pod tlakom zadostuje za 120 vpihov.

### **6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom**

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

**7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET**

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

**8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET**

H/06/01406/001

**9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET**

Datum prve odobritve: 05. 01. 2006

Datum zadnjega podaljšanja: 05. 10. 2011

**10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA**

06. 05. 2021