

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

SEREVENT Inhaler 25 micrograms per actuation pressurised inhalation suspension
СЕРЕВЕНТ Инхалер 25 микрограма на впръскване, суспензия под налягане за инхалация

2. КОЛИЧЕСТВЕН И КАЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Едно дозирано впръскване съдържа 25 микрограма салметерол, под формата на салметерол ксинафоат (salmeterol xinafoate), освободени от вентила. Това е еквивалентно на доставена доза от 21 микрограма салметерол, под формата на салметерол ксинафоат.

За помощните вещества виж точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Суспензия под налягане за инхалация.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1. Терапевтични показания

За редовно симптоматично допълнително лечение на обратима обструкция на дихателните пътища при пациенти с астма, включително такива с нощни пристъпи на астма, които са недобре контролирани с инхалаторни кортикостероиди в съответствие с установените препоръки за лечение.

Лечение на хронична обструктивна белодробна болест (ХОББ).

Профилактика на астма, причинена от физическо усилие.

4.2. Дозировка и начин на приложение

Серевент Инхалер е само за инхалаторно приложение.

Серевент Инхалер трябва да се прилага редовно. Максималният резултат от лечението се постига след прием на няколко дози от лекарството. Тъй като са възможни нежелани лекарствени реакции, свързани с приема на високи дози на лекарствени продукти от този клас, дозировката и честотата на приложение трябва да бъдат увеличавани само след консултация с лекар.

Препоръчителна дозировка:

Астма

Възрастни и юноши над 12 години:

Две инхалации от 25 микрограма салметерол два пъти дневно.

При пациенти с астма с много тежка бронхиална обструкция, дозата може да се увеличи до 4 инхалации от 25 микрограма салметерол два пъти дневно.

Деца над 4 годишна възраст:

Две инхалации от 25 микрограма салметерол два пъти дневно.

Деца под 4 годишна възраст:

Не се препоръчва приложение на Серевент Инхалер при деца под 4 годишна възраст, тъй като засега няма достатъчно данни за безопасност и ефикасност.

ХОББ

Възрастни:

Две инхалации от 25 mcg салметерол два пъти дневно.

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВОТА	
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1	
Към РУ	5384 / 17.07.2009
Одобрено:	38 / 15.06.09



Деца:

Няма терапевтично показание за приложение на Серевент Инхалер при деца.

Специални групи пациенти:

Не е необходимо да се променя дозата при пациенти в напреднала възраст и при пациенти с нарушена бъбречна функция. Няма данни за приложението на Серевент Инхалер при пациенти с чернодробно увреждане.

ПРЕПОРЪКИ ПРИ УПОТРЕБА:

Необходимо е пациентите да бъдат обучени да използват Инхалера правилно (виж листовката за пациента).

1. Капачката на апликатора за уста трябва да се отстрани чрез внимателното ѝ притискане от двете страни.
2. Необходимо е да се провери вътрешната и външната част на Инхалера, включително апликаторът за уста, за наличие на чужди частици.
3. Инхалерът трябва да се разклати добре, с което да се осигури отстраняване на евентуални чужди частици и равномерно смесване на съдържанието. Преди да използват Инхалера за първи път или ако Инхалерът не е бил използван в продължение на една седмица, пациентите трябва да пръснат във въздуха веднъж, за да се уверят че устройството работи.
4. Инхалерът трябва да се държи в изправено положение между пръстите и палеца, като палецът е поставен под апликатора за уста.
5. Трябва да се издиша колкото е възможно и след това апликаторът да се постави в устата между зъбите и да се затворят устни около него, без да се захваща.
6. Веднага след като започне вдишването през устата, трябва да се натисне надолу върха на Инхалера за да се впръска лекарството, като се вдиша продължително и дълбоко.
7. Докато се задържа дъха, Инхалерът трябва да се извади от устата и пръстите да се махнат от върха на Инхалера. Дъхът трябва да се задръжи докато е възможно.
8. Ако трябва да се приеме още една инхалация, Инхалерът трябва да се задръжи в изправено положение и да се изчака половин минута, след което да се повторят действията от т. 3 до т. 7.
9. След употреба, пациентите винаги трябва да поставят капачката на апликатора за уста за предпазване от прах и власинки.
10. Капачката на апликатора за уста се поставя на място чрез натискане и щракване.

Важно:

Действията от точки 5, 6 и 7 трябва да се изпълняват възможно по-бавно. Важно е вдишването да започне колкото е възможно по-бавно преди инхалирането. Пациентите могат да се упражняват пред огледало първите няколко пъти. Ако след инхалиране по Инхалера или отстрани по устните има капчици, трябва да се повтори приема от т. 2.

При пациенти, които имат трудности в синхронизирането на впръскването и инхалирането, особено деца, се препоръчва Серевент Инхалер да се използва с обемна камера за инхалиране.

Почистване на Инхалера:

Необходимо е Инхалерът да се почиства поне един път седмично по следния начин:

1. Отстранява се капачката на апликатора за уста.
2. Вътрешната и външната част на апликатора за уста се избърсват със сухо парче плат.
3. Капачката се поставя отново на място.

Металният контейнер не трябва да се изважда от пластмасовата част по време на почистването.

МЕТАЛНИЯТ КОНТЕЙНЕР НЕ ТРЯБВА ДА СЕ ПОСТАВЯ ВЪВ ВОДА.



4.3. Противопоказания

Серевент Инхалер е противопоказан при пациенти със свръхчувствителност към някоя от съставките на продукта.

4.4. Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Лечението на астмата се провежда по определена схема и повлияването на симптомите на заболяването трябва да се оценява клинично и чрез белодробни функционални тестове.

Салметерол не трябва да се използва (и не е достатъчен) за първоначално лечение на астма.

Салметерол не замества лечението с перорални или инхалаторни кортикостероиди.

Употребата му допълва лечението с кортикостероиди. Пациентите трябва да се предупредят да не спират лечението с кортикостероиди и да не намаляват дозата без консултация с лекар, дори ако се чувстват по-добре от приложението на салметерол.

Салметерол не трябва да се прилага за лечение на остри симптоми на астма, при които се препоръчва използване на бързо и краткодействащи инхалаторни бронходилататори. Пациентите трябва да бъдат посъветвани да разполагат с лекарства за облекчаване на остри симптоми на астма по всяко време.

Повишено използване на краткодействащи бронходилататори за облекчаване на симптоми на астма е сигнал за влошаване на контрола върху астмата. Пациентите трябва да бъдат посъветвани да се обърнат към лекар ако лечението с краткодействащите бронходилататори стане по-малко ефективно или ако се нуждаят от повече инхалации отколкото обикновено. В тези случаи състоянието на пациентите трябва да бъде преоценено и лекарят да прецени необходимостта от увеличение на дозата на противовъзпалителните лекарства (напр. по-високи дози инхалаторни кортикостероиди или курс на лечение с перорални кортикостероиди). Тежките екзацербации на астмата трябва да се лекуват по общоприетия начин.

Въпреки че Серевент Инхалер се включва като допълнителна терапия, когато при приложение на инхалаторни кортикостероиди не може да се постигне адекватен контрол на астмата, пациентите не трябва да започват лечение със Серевент Инхалер по време на остро, тежко обостряне или ако е налице значително или остро влошаване на астмата.

По време на лечение със Серевент Инхалер могат да настъпят сериозни нежелани реакции, свързани с астмата и обострянето ѝ. Необходимо е пациентите да продължат лечението, но да потърсят лекарски съвет, ако симптомите на астмата останат неконтролирани или се влошат след започване на лечението със Serevent Inhaler.

Внезапното и прогресивно влошаване на контрола на астмата е потенциално животозастрашаващо и е необходима бърза преоценка на лечението на пациентите. Трябва да се обмисли повишаване на дозата на кортикостероидните лекарства. При тези обстоятелства се препоръчва ежедневно проследяване на върховия дебит. За поддържащо лечение на астма, салметерол трябва да се прилага в комбинация с инхалаторни или перорални кортикостероиди. Дългодействащите бронходилататори не трябва да се използват като единствено или основно лечение на астма (вж. точка 4.1).

След постигане на контрол върху симптомите на астмата, трябва да се обмисли постепенно намаляване на дозата на Серевент Инхалер. При намаляване на дозата е необходимо постоянно наблюдение на пациентите. Трябва да се използва най-ниската ефективна доза Серевент Инхалер.

Салметерол трябва да се използва внимателно при пациенти с тиреотоксикоза.

Много рядко са наблюдавани случаи на повишени нива на кръвната захар (вж. точка 4.8) и това трябва да се има предвид при пациенти с анамнеза за захарен диабет.

При всички симпатикомиметични лекарства, особено при по-високи дози от терапевтичните, понякога могат да се наблюдават реакции от страна на сърдечно-съдовата система, като повишаване на систоличното кръвно налягане и увеличаване на сърдечната честота. По тази причина, салметерол трябва да се прилага с внимание при пациенти със съществуващо сърдечно-съдово заболяване.

В резултат на лечението с β_2 -агонисти може да настъпи тежка хипокалиемия. Особено внимание се препоръчва при остро протичаща тежка астма, тъй като този ефект може да се потенцира от хипоксия и едновременно лечение с ксантинови производни, стероиди и диуретици. При такива случаи трябва да се проследяват нивата на серумния калий.



Данни от обширно клинично проучване (Salmeterol Multi-Center Asthma Research Trial, SMART) показват, че афро-американските пациенти са били с повишен риск от поява на сериозни респираторни събития или смърт при приложение на салметерол в сравнение с плацебо (вж. точка 5.1). Не е установено дали това се дължи на фармакогенетични или други фактори. По тази причина чернокожи пациенти от африкански или афро-карибски произход трябва да бъдат съветвани да продължат лечението, но да потърсят лекарски съвет ако симптомите на астмата останат неконтролирани или се влошат по време на приложение на Серевент Инхалер.

Пациентите трябва да бъдат обучени за правилното използване на Инхалера и техниката им да бъде проверена, за да се осигури оптималното достигане на лекарството до белите дробове.

Тъй като системната резорбция е предимно през белия дроб, използването на обемна камера за инхалиране може да променя достигането на лекарството до белия дроб. Трябва да се отбележи, че това може да доведе до повишаване на риска от системни нежелани реакции и затова може да е необходимо коригиране на дозата.

Едновременната употреба на системен кетоназол значително увеличава системната експозиция на салметерол. Това може да доведе до увеличение на случаите на системни ефекти (напр. удължаване на QT интервала и палпитации). Едновременното лечение с кетоназол или други силни СYP3A4 инхибитори трябва да се избягва, освен ако ползите от терапията със салметерол надвишават потенциално увеличавения риск от системни нежелани реакции (виж точка 4.5)

4.5. Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Трябва да се избягва приложение на β -блокери (както неселективни, така и селективни) при пациенти с астма, освен когато има наложителна причина за приложението им.

В резултат на лечението с β_2 -агонисти може да настъпи тежка хипокалиемия. Особено внимание се препоръчва при остро протичаща тежка астма, тъй като този ефект може да се потенцира при едновременно лечение с ксантинови производни, стероиди и диуретици.

Силни СYP3A4 инхибитори

Едновременното прилагане на кетоназол (400 mg перорално веднъж дневно) и салметерол (50 микрограма инхалирани два пъти дневно) при 15 здрави доброволци за 7 дни води до значително увеличение на експозицията на плазмения салметерол (1,4-пъти C_{max} и 15-пъти AUC). Това може да доведе до увеличение на случаите на други системни ефекти при лечение със салметерол (напр. удължаване на QT интервала и палпитации) в сравнение със самостоятелно приложение на салметерол или кетоназол (вж. точка 4.4).

Не са наблюдавани клинично значими ефекти върху кръвното налягане, сърдечната честота, нивата на кръвната захар и калия в кръвта. Едновременното прилагане на салметерол с кетоназол не е увеличило полуживота на елиминиране или акумулацията на салметерол при повторно приложение.

Едновременното лечение с кетоназол трябва да се избягва, освен ако ползите от терапията със салметерол надвишават потенциално увеличавения риск от системни нежелани реакции. Възможно е да съществува подобен риск при взаимодействие с други силни СYP 3A4 инхибитори (напр. итраконазол, телитромицин, ритонавир).

Умерени СYP3A4 инхибитори

Едновременното прилагане на еритромицин (500 mg перорално три пъти дневно) и салметерол (50 микрограма инхалирани два пъти дневно) при 15 здрави доброволци за 6 дни е довело до малко, но статистически незначително, увеличение на експозицията на салметерол (средна стойност на C_{max} – 1,40). Едновременното прилагане с еритромицин не е свързано със сериозни нежелани реакции.

4.6. Бременност и кърмене

Има ограничени данни за приложението на салметерол по време на бременност и кърмене, за да се оценят възможните вредни ефекти. В проучвания при животни, след приложение на бета-2-адренорецепторни агонисти, се наблюдават фетални аномалии (вж. точка 5.3).



Приложението на Серевент Инхалер при бременни жени е оправдано, само ако очакваната полза за майката надвишава възможния риск за плода.

Не е установено дали салметерол се екскретира в кърмата при човека. Проучвания при плъхове показват, че салметерол се екскретира в кърмата. Трябва да се вземе решение дали да се продължи/спре кърменето или да се продължи/спре лечението със Серевент Инхалер, като се прецени ползата от кърменето за детето и ползата от лечението със Серевент Инхалер за майката.

Проучвания с 1,1,1,2 тетрафлуоретан (HFA134a или Норфлуран) показват, че не се наблюдават ефекти върху репродуктивността и кърменето при възрастни и две последователни поколения плъхове или върху развитието на фетуса при плъхове и зайци.

4.7. Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Няма проучвания за ефектите върху способността за шофиране и работа с машини.

4.8. Нежелани лекарствени реакции

Нежеланите лекарствени реакции са представени по-долу в зависимост от системно-органната класификация и абсолютната честота. Честотите са дефинирани както следва: много чести ($\geq 1/10$), чести ($\geq 1/100$ и $< 1/10$), нечести ($\geq 1/1000$ и $< 1/100$), редки ($\geq 1/10\ 000$ и $< 1/1000$) и много редки ($< 1/10\ 000$). Честите и нечестите нежелани реакции са определени от данни от клинични проучвания. Реакциите при плацебо не са взети предвид. Много редките нежелани реакции в по-голямата си част са определени от постмаркетингови данни.

Следните нежелани лекарствени реакции са наблюдавани при стандартна доза от 50 микрограма два пъти дневно. Честотата при по-високи дози от 100 микрограма два пъти дневно също е взета предвид, където е уместно.

Система орган-клас	Нежелана реакция	Честота
Нарушения на имунната система	Реакции на свръхчувствителност със следните прояви:	
	Обрив (сърбеж и зачервяване) Анафилактични реакции, включително оток и ангиоедем, бронхоспазм и анафилактичен шок	Нечести Много редки
Нарушения на метаболизма и храненето	Хипокалиемия	Редки
	Хипергликемия	Много редки
Психични нарушения	Нервност	Нечести
	Безсъние	Редки
Нарушения на нервната система	Главоболие	Чести
	Тремор	Чести
	Световъртеж	Редки
Сърдечни нарушения	Палпитации	Чести
	Тахикардия	Нечести
	Сърдечни аритмии (включително предсърдно мъждене, суправентрикуларна тахикардия и	Много редки



Система орган-клас	Нежелана реакция	Честота
	екстрасистоли)	
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	Орофарингеално дразнене Парадоксален бронхоспазъм	Много редки Много редки
Стомашно-чревни нарушения	Гадене	Много редки
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	Мускулни спазми Артралгия	Чести Много редки
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Неспецифична гръдна болка	Много редки

Нежеланите лекарствени реакции като тремор, главоболие и palpitations, които се наблюдават при лечение с β_2 -агонисти са преходни и намаляват при правилна терапия. Тремор и тахикардия се наблюдават по-често, когато са назначени по-високи дози от 50 микрограма два пъти дневно.

Както при лечение с другите инхалаторни лекарствени продукти, може да се появи парадоксален бронхоспазъм, който се проявява с увеличаване на хриптенето и понижаване на върховия експираторен дебит непосредствено след приемане на дозата от лекарството. Той трябва да се лекува спешно с бързодействащи инхалаторни бронходилататори. Инхалаторното лечение със Серевент Инхалер трябва да се прекъсне веднага и състоянието на пациента да се подложи на преоценка и ако е необходимо, да се назначи алтернативно лечение (виж точка 4.4).

4.9. Предозиране

Симптомите при предозиране със салметерол са тремор, главоболие и тахикардия. Предпочитаният антидот при предозиране със салметерол е кардиоселективен бета-блокатор. Кардиоселективните бета-блокери трябва да се използват много внимателно при пациенти с анамнеза за бронхоспазъм.

Допълнително може да настъпи хипокалиемия и затова е необходимо да се проследява нивото на серумния калий. Трябва да се обмисли заместителна терапия с калий.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ ДАННИ

Фармакотерапевтична група: Селективни бета-2-адренорецепторни агонисти

АТС код: R03AC12

5.1. Фармакодинамични свойства

Салметерол е селективен дългодействащ (12 часа) бета-2-адренорецепторен агонист с дълга странична верига, която се свързва с външната страна на рецептора.

Тези фармакологични свойства на салметерол позволяват по-ефикасна защита при хистамин-индуцирания бронхоспазъм и осигуряват по-дълготрайна (най-малко 12-часова) бронходилатация, в сравнение с краткодействащите β_2 -агонисти. При хора салметерол инхибира ранната и късната фаза на отговора към инхалирани алергени. Късната фаза персистира повече от 30 часа след прием на една доза, когато бронходилаторният ефект вече е прекратен. Единичната доза салметерол намалява бронхиалната свръхчувствителност. Тези свойства показват, че салметерол има допълнително небронходилатиращо действие, но точното клинично значение не е изяснено засега. Механизмът на действие е различен от противовъзпалителния ефект на кортикостероидите, които не трябва да се спират или намаляват, когато се предписват салметерол.



Салметерол е изследван при лечение на състояния, свързани с ХОББ и резултатите от лечението са показали, че приложението му подобрява белодробната функция и качеството на живот на пациента.

Клинични изпитвания при астма

Многоцентрово клинично проучване със салметерол при астма (Salmeterol Multi-Center Asthma Research Trial, SMART)

SMART е многоцентрово, рандомизирано, двойно-сляпо, плацебо-контролирано, паралелно групово, 28-седмично проучване, проведено в САЩ, сравняващо 13 176 пациенти, приемащи салметерол (50 µg два пъти дневно) и 13 179 пациенти, приемащи плацебо в допълнение към обичайната терапия при астма. Включвани са пациенти над 12 годишна възраст с астма, които са приемали антиастматични лекарства (но не дългодействащи бета-2 агонисти). Регистрирано е първоначално приложение на инхалаторни кортикостероиди (ИКС) в началото на проучването, като това не е било изискване в проучването. Основният краен критерий в SMART е била комбинираната респираторно свързана смъртност и респираторно свързани животозастрашаващи събития.

Основни данни от SMART: основни крайни точки

Група пациенти	Брой случаи, достигнали основния краен критерий /брой пациенти		Относителен риск (95% доверителни интервали)
	салметерол	плацебо	
Всички пациенти	50 / 13 176	36 / 13 179	1.40 (0.91, 2.14)
Пациенти, приемащи ИКС	23 / 6 127	19 / 6 138	1.21 (0.66, 2.23)
Пациенти, не приемащи ИКС	27 / 7 049	17 / 7 041	1.60 (0.87, 2.93)
Афро-американски пациенти	20 / 2 366	5 / 2 319	4.10 (1.54, 10.90)

(Рискът при Афро-американските пациенти е статистически значим при ниво 95%.)

Основни данни от SMART при първоначално приложение на инхалаторни кортикостероиди: второстепенни крайни точки

	Брой случаи, достигнали второстепенен краен критерий/брой пациенти		Относителен риск (95% доверителни интервали)
	салметерол	плацебо	
Респираторно-свързана смъртност			
Пациенти, приемащи ИКС	10 / 6 127	5 / 6 138	2.01 (0.69, 5.86)
Пациенти, не приемащи ИКС	14 / 7 049	6 / 7 041	2.28 (0.88, 5.94)
Комбинирана астма-свързана смъртност или животозастрашаващи събития			
Пациенти, приемащи ИКС	16 / 6 127	13 / 6 138	1.24 (0.60, 2.58)
Пациенти, не приемащи ИКС	21 / 7 049	9 / 7 041	2.39 (1.10, 5.22)
Астма-свързана смъртност			
Пациенти, приемащи ИКС	4 / 6 127	3 / 6 138	1.35 (0.30, 6.04)
Пациенти, не приемащи ИКС	9 / 7 049	0 / 7 041	*

(* = не може да бъде пресметнато, тъй като няма случаи в плацебо групата. Цифрите с удебелен текст са статистически значими при ниво 95%. Достигането на второстепенните крайни критерии в горната таблица е статистически значимо в общата популация.) Второстепенните крайни критерии комбинирана обща смъртност или животозастрашаващи събития, обща смъртност или всички случаи на хоспитализация, не са достигнали статистическа значимост в общата популация.

Клинични изпитвания при ХОББ

TORCH е 3-годишно проучване за оценка на ефекта от лечението със Seretide Diskus 50/500 µg два пъти дневно, салметерол Diskus 50 µg, два пъти дневно, флутиказон пропионат (FP) Diskus 500 µg, два пъти дневно или плацебо върху общата смъртност при пациенти с ХОББ. Двойно сляп способ са рандомизирани пациенти с ХОББ с изходни параметри (пред



бронходилататорно) $FEV_1 < 60\%$ от предвиденото нормално. По време на проучването на пациентите е била разрешена обичайната терапия за ХОББ с изключение на други инхалаторни кортикостероиди, дълго-действащи бронходилататори и продължително лечение със системни кортикостероиди. Преживяемостта в края на третата година е проследена при всички пациенти независимо от преустановяване на приема на медикацията по проучването. Основната крайна точка на изпитването е била намаляване на общата смъртност в края на третата година за пациентите на Seretide срещу тази на плацебо.

	Плацебо N = 1524	Салметерол 50 N = 1521	FP 500 N = 1534	Seretide 50/500 N = 1533
Общата смъртност в края на третата година				
Брой на смъртни случаи (%)	231 (15,2%)	205 (13,5%)	246 (16,0%)	193 (12,6%)
Съотношение на риска спрямо Плацебо (ДИс) p стойност	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
Съотношение на риска Seretide 50/500 спрямо компонентите му (ДИс) p стойност	N/A	0,932 (0,77; 1,13) 0,481	0,774 (0,64; 0,93) 0,007	N/A

1. несигнификантна стойност на p след коригиране за 2 междинни анализа на основното сравнение на ефикасността посредством логаритмично ранкиран анализ, стратифициран по пушачески статус.

Наблюдава се тенденция към подобряване на преживяемостта при пациенти, лекувани със Seretide в сравнение с този на плацебо в рамките на 3 години, въпреки че не е достигната статистически значимост, $p \leq 0,05$.

Процентът на пациентите, починали през три годишния период по причини, свързани със заболяването ХОББ са били 6,0% при плацебо, 6,1% при салметерол, 6,9% при FP и 4,7% при тези, приемали Seretide.

Средният брой на умерено тежките и тежки екзецербации годишно е значително намален със Seretide в сравнение с екзецербациите при пациенти на салметерол, FP и плацебо (средна честота в групата на Seretide 0,85 в сравнение с 0,97 в групата на салметерол, 0,93 в групата на FP и 1,13 в групата на плацебо). Това може да се представи като намаляване на честотата на умерено тежките и тежките екзецербации с 25% (95% ДИ: 19% до 31%, $p < 0,001$) в сравнение с плацебо, 12% в сравнение със салметерол (95% ДИ: 5% до 19%, $p = 0,002$) и 9% в сравнение FP (95% ДИ: 1% до 16, $p = 0,024$). Салметерол и FP значително намаляват честотата на екзецербациите в сравнение с плацебо с 15% (95% ДИ: 7% до 22%, $p = 0,001$) и с 18% (95% ДИ: 11% до 24%, $p = 0,001$) съответно.

Качеството на живот, свързано със здравето, измерено чрез въпросника St George's Respiratory Questionnaire (SGRQ), е подобро при всяка от активните терапии в сравнение с плацебо. Средното подобрене през три годишния период при Seretide в сравнение с плацебо е -3,1 единици (95% ДИ: -4,1 до -2,1; $p < 0,001$) в сравнение със салметерол е -2,2 единици ($p < 0,001$) и в сравнение с FP е -1,2 единици ($p < 0,017$). Понижение от 4 единици се приема за клинично значимо.

Изчислената вероятност в рамките на 3 години да бъде докладвана пневмония като нежелана лекарствена реакция е 12,3% за плацебо, 13,3% за салметерол, 18,3 за FP и 19,6% за Seretide (Съотношение на риска за Seretide спрямо плацебо: 1,64, 95% ДИ: 1,33 до 2,01; $p < 0,001$). Не е имало увеличаване на смъртните случаи свързани с пневмония; смъртните случаи по време на терапията, за които е преценено, че основно се дължат на пневмония са били 7 за плацебо, 9 за салметерол, 13 за FP и 8 за Seretide. Не е имало значима разлика във вероятността за костни фрактури (5,1% плацебо, 5,1 салметерол, 5,4 FP и 6,3 Seretide; Съотношение на риска за Seretide спрямо плацебо: 1,22; 95% ДИ: 0,85 до 1,72; $p = 0,248$).



5.2. Фармакокинетични свойства

Салметерол действа локално върху белия дроб, което дава основание да се приеме, че плазмените нива не определят терапевтичния ефект. Има малко данни за фармакокинетиката на салметерол поради технически трудности, свързани с определянето на лекарството в плазмата, тъй като след инхалиране на лекарството плазмената концентрация е много ниска (около 200 pg/ml или по-малко).

5.3. Предклинични данни за безопасност

Единствените данни от проучвания с животни, които са от значение за клиничното приложение, са ефектите, свързани със засилена фармакологична активност.

В репродуктивни и токсикологични проучвания със салметерол ксинафоат при плъхове не се наблюдават ефекти. При високи нива на експозиция (около 20 пъти над максималната препоръчителна дневна доза при хора, което се основава на сравнение на AUC) при зайци са наблюдавани типични токсични ефекти за бета-2 агонисти (цепка на небцето, преждевременно отваряне на клепачите на очите, стернебрално сливане и намалена степен на вкостяване на фронталните черепни кости).

При поредица стандартни проучвания за генотоксичност със салметерол ксинафоат резултатите са отрицателни.

Норфлуран не показва токсичен ефект, както и ефекти върху репродуктивността и ембриофеталното развитие при много високи концентрации (много по-високи от тези, които са вероятни при хора) при широк кръг животински видове при дневна експозиция за период от над две години.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1. Списък на помощните вещества

1,1,1,2 тетрафлуоретан (HFA134a или Норфлуран)

6.2. Несъвместимости

Не е приложимо.

6.3. Срок на годност

2 години

6.4. Специални условия на съхранение

След употреба поставяйте капачката на апликатора за уста стабилно на мястото ѝ чрез натискане до изщракване.

Да не се съхранява при температура над 30°C.

Опаковката е под налягане. Да не се излага на температура по-висока от 50°C. Да не се чупи, пробива или гори, дори когато е видимо празна.

6.5. Данни за опаковката

Суспензията се намира в контейнер под налягане от алуминиева сплав, с лаково покритие от вътрешната страна, запечатан с дозиращ вентил. Контейнерът е поставен в пластмасово устройство с разпръскваща дюза, апликатор за уста и капачка, предпазваща от напрасване.

Всяка опаковка съдържа 120 дозирани впръсквания.

6.6. Специфични предпазни мерки

Няма специални изисквания.



7. ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

ГлаксоСмитКлайн ЕООД
ул. Димитър Манов бл.10
1408 София
България

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

20020425

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ / ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешение: 28 февруари 1994 г.
Дата на последно подновяване: 12 април 2007 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗАЦИЯ НА ТЕКСТА

