

1. A GYÓGYSZER NEVE

Serevent Evohaler 25 mikrogramm/adag túlnyomásos inhalációs szuszpenzió

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

25 mikrogramm szalmeterol (szalmeterol-xinafoát formájában) adagonként.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Túlnyomásos inhalációs szuszpenzió.

Fehér vagy majdnem fehér színű szuszpenzió.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

Asthma bronchiale

A Serevent Evohaler a reverzibilis légúti obstrukció rendszeres, tüneti kiegészítő kezelésére javallott asztmában, ideértve az éjjeli asztmát is, azon betegeknél, akik az érvényben lévő irányelvek szerint alkalmazott inhalációs szteroidokkal nem kezelhetők megfelelően.

A Serevent Evohaler a fizikai megterhelés indukálta asztma megelőzésére is javallott.

Krónikus obstruktív tüdőbetegség (COPD)

A Serevent Evohaler a krónikus obstruktív tüdőbetegség (COPD) kezelésére javallott.

4.2 Adagolás és alkalmazás

A Serevent Evohaler csak inhalációra alkalmazható.

A Serevent Evohaler-t rendszeresen kell alkalmazni. A teljes terápiás hatás csak több adag belégzése után alakul ki. Mivel az ilyen típusú gyógyszerek nagy dózisban alkalmazva nemkívánatos mellékhatásokat okozhatnak, az adagok, illetve a napi gyakoriság megnövelése csak orvos utasítására történhet.

Ajánlott adagolás

Asthma bronchiale

Felnőtteknek és serdülőknek 12 éves kortól:

Naponta 2-szer két 25 mikrogrammos szalmeterol adag belégzése.

Asztmás betegek súlyosabb légúti obstrukciója esetén eredményes lehet naponta 2-szer négy 25 mikrogrammos szalmeterol adag alkalmazása.

Gyermekek 4 éves kortól:

Naponta 2-szer két 25 mikrogrammos szalmeterol adag belégzése.

Gyermekek 4 éves kor alatt:

A Serevent Evohaler 4 évesnél fiatalabb gyermekek kezelésére nem ajánlott, mivel nincs elegendő adat a biztonságosságra és hatásosságra vonatkozóan.

COPD

Felnőttek: Naponta 2-szer két 25 mikrogrammos szalmeterol adag belégzése.

Gyermekek: A Serevent Evohaler-nek nincs ilyen vonatkozású gyermekgyógyászati javallata.

Különleges betegcsoportok:

Időskorú, továbbá csökkent veseműködésű betegeknek adva, nincs szükség az adagolás módosítására. Nincsenek adatok a Serevent Evohaler alkalmazásáról májkárosodásban szenvedő betegeken.

Az alkalmazás módja**Alkalmazási útmutatás:**

A betegeknek gondosan meg kell tanítani az inhaláló készülék helyes használatát (lásd a betegtájékoztatót).

1. A beteg a készülék két oldalát gyengén megnyomva vegye le a szájfeltét védőkupakját.
2. A betegnek le kell ellenőriznie a készüléket kívül-belül, beleértve a szájfeltétet is, hogy nincs-e benne idegen anyag.
3. A beteg jól rázza fel a készüléket, biztosítva, hogy bármely idegen anyag eltávolítódott és a készülék tartalma jól összekeveredett. Az első használat előtt, vagy ha a beteg egy hétig nem használta az inhalálót, porlasszon két adagot a levegőbe, hogy megbizonyosodjon a készülék megfelelő működéséről.
4. A beteg hüvelyk- és mutatóujja között tartsa a készüléket függőleges helyzetben, szájfeltéttel lefelé, hüvelyk- és mutatóujja közt úgy, hogy hüvelykujja legyen lent, a szájfeltét alatt.
5. A beteg lélegezzen ki kényelmesen, és vegye a szájfeltétet a szájába, a fogai közé, majd zárja össze körülötte az ajkait. A beteget figyelmeztetni kell, hogy ne harapjon rá a szájfeltétre.
6. El kell kezdeni beszívni a levegőt szájon keresztül, és közben megnyomni a fémtartály tetejét, hogy a szalmeterol egy adagját kibocsássa, mialatt továbbra is egyenletesen és mélyen kell belélegezni.
7. Mialatt a beteg visszatartja a lélegzetét, vegye ki a szájfeltétet a szájából és vegye le az ujját a fémtartályról. A betegnek vissza kell tartania a lélegzetét olyan sokáig, amíg az kényelmes.
8. Ha a betegnek további adagra van szüksége, tartsa a tartályt függőlegesen és várjon fél perccel, mielőtt megismételi a 3-7. pontban leírt lépéseket.
9. Használat után a szájfeltét védőkupakját mindig vissza kell tenni, hogy a készülékbe ne kerüljön por vagy szosz.
10. A betegnek vissza kell tennie a védőkupakot a szájfeltétre, erősen megnyomva, és visszapattintva eredeti helyzetébe.

További fontos információ:

A beteg ne siesse el az 5., 6. és 7. pontban leírtakat. Fontos, hogy a lehető leghamarán kezdjen el belélegezni, közvetlenül azelőtt, hogy a készüléket működésbe hozza.

Az első néhány alkalommal a beteg gyakoroljon tükör előtt. Ha a készülék tetején vagy a szája szélén párát lát megjelenni, kezdje újra a 2. lépéstől.

A Serevent Evohaler-t Volumatic készülékkel együtt kell használnia azoknak a betegeknek, akik számára nehézséget jelent a pumpa megnyomásának, és a belégzésnek az összehangolása, ami leggyakrabban a gyermekeknél és az időskorúaknál fordul elő.

A készülék tisztítása:

A készüléket hetente legalább egyszer meg kell tisztítani a következő módon:

1. Vegye le a védőkupakot a szájfeltétről.
2. Száraz ruhával vagy gézzel törölje meg kívül-belül a szájfeltétet és a műanyag burkolatot.

3. Helyezze vissza a szájfeltét védőkupakját.

Az inhaláló tisztítása során a fémtartályt nem szabad kivenni a műanyag burkolatból.

A fémtartályt nem szabad vízbe tenni!!

4.3 Ellenjavallatok

Szalmeterol-xinafoáttal vagy a készítmény 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Az asztma kezelése rendszerint egy lépcsőzetesen felépített program szerint történik.

Asztmában a Serevent Evohaler nem alkalmazható (és nem megfelelő) első választandó terápiaként.

Asztmában a Serevent Evohaler nem helyettesíti az orális vagy inhalációs kortikoszteroidokat. Alkalmazása kiegészíti azokat. Az asztmás betegeket figyelmeztetni kell, hogy az orvos utasítása nélkül ne hagyják abba a szteroid-kezelést, és ne csökkentsék annak adagját még akkor sem, ha a szalmeterol terápia eredményeként jobban érzik magukat.

Az asztma tüneteit csökkentő rövid hatástartamú bronchodilatátorok gyakoribb használata az asztma-kontroll elégtelenségét jelzi. A beteg figyelmét fel kell hívni, hogy ebben az esetben forduljon kezelőorvosához.

Bár a Serevent Evohaler bevezethető kiegészítő kezelésként, amikor a kortikoszteroidok nem csökkentik megfelelően az asztma tüneteit, azonban nem szabad elkezdni a Serevent Evohaler alkalmazását akut, súlyos exacerbatio esetén, vagy amikor a beteg állapota jelentősen rosszabbodik vagy az asztma akutan súlyosbodik.

A Serevent Evohaler-kezelés alatt előfordulhatnak az asztmával kapcsolatos súlyos nemkívánatos jelenségek és exacerbatiók. A betegeknek azt kell tanácsolni, hogy folytassák a kezelést, de forduljanak orvoshoz, ha az asztma tünetei nem javulnak vagy rosszabbodnak a Serevent Evohaler-terápia elkezdését követően.

Az asztma kezelése során fellépő hirtelen és progresszív állapotromlás potenciálisan életet veszélyeztető, ezért a betegnek sürgős orvosi vizsgálatra van szüksége. Fontolóra kell venni a kortikoszteroid adag növelését. Ilyen körülmények között a veszélyeztetett betegek csúcsáramlási értékeit célszerű naponta mérni. Az asztma fenntartó kezelésére a szalmeterolt inhalációs vagy *per os* kortikoszteroidokkal kombinációban kell adni. A hosszú hatású bronchodilatátorok nem alkalmazhatók egyedüli vagy vezető gyógyszerként az asztma fenntartó kezelésében (lásd 4.1 pont).

Amint sikerült az asztma tüneteinek kontrollálása, mérlegelni kell a Serevent Evohaler adagjának fokozatos csökkentését. A dóziscsökkentés folyamán fontos a beteg állapotának rendszeres ellenőrzése. A legalacsonyabb hatásos Serevent Evohaler dózist kell alkalmazni.

Paradox bronchospasmus

Mint más inhalációs kezelések esetében, paradox bronchospasmus fordulhat elő az alkalmazást követően, azonnal fokozódó zihálással és a kilégzési csúcsáramlás (PEFR) értékének esésével. Ezt rögtön gyorshatású inhalációs bronchodilatátorokkal kell kezelni. A Serevent Evohaler alkalmazását azonnal abba kell hagyni, a beteget ki kell vizsgálni, és szükség esetén alternatív terápiát kell alkalmazni (lásd 4.8 pont).

A béta₂-agonisták farmakológiai mellékhatásai, mint tremor, szubjektív szívdobogásérzés és fejfájás észlelhetőek, de ezek többnyire átmenetiek és a rendszeres használat esetén csökkennek (lásd 4.8 pont).

Cardiovascularis hatások

Cardiovascularis hatások, mint a szisztolés vérnyomás és a szívritmus emelkedése, esetenként minden szimpatomimetikus hatású gyógyszerrel kapcsolatban előfordulhatnak, különösen a terápiásnál magasabb adagok alkalmazása esetén. Ezért a szalmeterol óvatosan adható olyan betegeknek, akik cardiovascularis betegségben szenvednek.

Thyreotoxicosis

A Serevent Evohaler-t fokozott óvatossággal kell alkalmazni thyreotoxicosisban szenvedő betegeknek.

Vércukorszint

Nagyon ritkán előfordult a vércukorszint emelkedése (lásd 4.8 pont), amit figyelembe kell venni akkor, ha a gyógyszert olyan betegnek írják fel, akinek az anamnézisében cukorbetegség szerepel.

Hypokalaemia

A béta₂-agonista-kezelés potenciálisan súlyos hypokalaemiát okozhat. Különös óvatosság szükséges akut súlyos asztmában, mivel a hypoxia, valamint a xantin-származékok, a szteroidok és a diuretikumok egyidejű alkalmazása fokozhatja ezt a hatást. Ilyen esetekben a szérum káliumszintjét monitorozni kell.

Légzéssel kapcsolatos események

Egy nagy klinikai vizsgálat (Salmaterol Multi-center Astma Research Trial, SMART) adatai arra utalnak, hogy az afro-amerikai betegek, szalmeterol alkalmazása esetén, fokozottan ki vannak téve a súlyos légzéssel kapcsolatos események vagy a halálozás veszélyének, a placebóval összehasonlítva (lásd 5.1 pont). Nem ismert, hogy ennek farmakogenetikai vagy más oka van-e. A fekete-afrikai vagy afro-karibi származású betegeknek azt kell tanácsolni, hogy folytassák a kezelést, de forduljanak orvoshoz, ha az asztma tünetei nem javulnak vagy rosszabbodnak a Serevent Evohaler alkalmazása alatt.

Ketokonazol

Az egyidejűleg alkalmazott szisztémás ketokonazol jelentősen fokozza a szalmeterol szisztémás expozícióját. Ennek következtében nagyobb gyakorisággal jelentkezhetnek szisztémás mellékhatások (pl. a QTc-intervallum megnyúlása és palpitiók). Ezért egyidejű alkalmazása ketokonazzal vagy más erős CYP 3A4 inhibitorokkal nem ajánlott, hacsak a kezelés haszna nem múlja felül a szalmeterol-kezelés szisztémás mellékhatásainak lehetséges nagyobb kockázatát (lásd 4.5 pont).

Inhalációs technika

A betegeket arra kell utasítani, hogy megfelelően használják az inhalátort és alkalmazási technikájukat ellenőrizni kell annak érdekében, hogy az inhalált gyógyszer optimális tüdőbe jutását biztosítani lehessen.

Mivel a szisztémás abszorpció főleg a tüdőkön keresztül megy végbe a spacerrel ellátott inhalátor használatakor változhat a tüdőbe jutott adag mennyisége. Figyelembe kell venni azt, hogy ez megnövelheti a szisztémás mellékhatások kockázatát, ezért dózismódosítás válhat szükségessé.

4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

A béta-adrenerg-blokkolók gyengíthetik vagy antagonizálhatják a szalmeterol hatását. Kerülni kell mind a nem-szelektív, mind a szelektív béta-blokkolók alkalmazását, hacsak azt kényszerítő körülmények nem indokolják.

A béta₂-agonista-kezelés potenciálisan súlyos hypokalaemiát okozhat. Különös óvatosság szükséges akut súlyos asztmában, mivel a hypoxia, valamint xantin-származékok, szteroidok és diuretikumok egyidejű alkalmazása fokozhatja ezt a hatást.

Erős CYP 3A4 inhibitorok

15 egészséges önkéntesnél a 7 napon át egyidejűleg alkalmazott ketokonazol (400 mg *per os* naponta egyszer) és szalmeterol (50 mikrogramm naponta kétszer inhalálva) jelentősen fokozta a szalmeterol plazmakoncentrációját (1,4-szeres C_{max} , 15-szörös AUC). Ennek következtében nagyobb gyakorisággal jelentkezhetnek szisztémás mellékhatások (pl. a QTc-intervallum megnyúlása és palpitatiók), mint a csak szalmeterol vagy csak ketokonazol adása során (lásd 4.4 pont).

Nem észleltek klinikailag jelentős hatásokat a vérnyomásra, pulzusra, vércukor- és káliumszintekre. Egyidejű alkalmazása ketokonazzal nem növelte meg a szalmeterol eliminációs felezési idejét és nem fokozta a szalmeterol felhalmozódását ismételt adagolás esetén.

Egyidejű alkalmazása ketokonazzal nem ajánlott, hacsak a kezelés haszna nem múlja felül a szalmeterol-kezelés szisztémás mellékhatásainak lehetséges nagyobb kockázatát. Hasonlóan fennáll a kölcsönhatás veszélye más erős CYP 3A4 inhibitorokkal is (pl. itrakonazol, telitromicin, ritonavir).

Mérsékelt CYP 3A4 inhibitorok

15 egészséges önkéntesnél 6 napon át, az eritromicin (500 mg *per os* naponta háromszor) és a szalmeterol (50 mikrogramm inhalálva naponta kétszer) együttes adása csekély, de statisztikailag nem szignifikáns mértékben fokozta a szalmeterol expozícióját (1,4-szeres C_{max} és 1,2-szeres AUC) Egyidejű alkalmazása eritromicinnel nem járt együtt súlyos mellékhatásokkal.

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Terhesség

A szalmeterol terhes nőknél történő alkalmazása tekintetében rendelkezésre álló közepes mennyiségű adat (300-1000 terhességi vizsgálati eredmény) azt igazolja, hogy a szalmeterolnak nincs malformatív vagy foeto-/neonatalis toxikus hatása.

Állatkísérletek nem igazoltak direkt vagy indirekt káros hatásokat a reprodukív toxicitás tekintetében, kivéve a nagyon magas dózisszinteknél észlelt, bizonyos káros magzati hatásokra utaló bizonyítékokat (lásd 5.3 pont).

Elővigyázatosságból célszerű a szalmeterol terhesség alatti alkalmazásának kerülése.

Szoptatás

A rendelkezésre álló állatkísérletes farmakodinámiai/toxikológiai adatok a szalmeterol anyatejbe való átjutását mutatták. A szoptatott csecsemőre nézve a kockázatot nem lehet kizárni.

A Serevent Evohaler alkalmazása előtt el kell dönteni, hogy a szoptatást függesztik fel, vagy megszakítják a kezelést/tartózkodnak a kezeléstől - figyelembe véve a szoptatás előnyét a gyermekre nézve, valamint a terápia előnyét a nőre nézve.

A HFA-134a esetében a vizsgálatok során nem mutattak ki sem a reprodukcióra és a tejelválasztásra gyakorolt hatást a felnőtt patkányokban, illetve a két egymást követő generációban, sem a foetus fejlődésére patkányokban vagy nyulakban.

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A készítménynek a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket befolyásoló hatását nem vizsgálták.

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A mellékhatások az alábbiakban szervrendszerenként és gyakoriság szerint vannak felsorolva.

A gyakoriság meghatározása: nagyon gyakori ($\geq 1/10$); gyakori ($\geq 1/100 - < 1/10$); nem gyakori ($\geq 1/1000 - < 1/100$); ritka ($\geq 1/10\ 000 - < 1/1000$); nagyon ritka ($< 1/10\ 000$), beleértve az egyedi bejelentéseket is.

A gyakori és nem gyakori eseményeket általában klinikai vizsgálat adatai alapján határozták meg. A placebóval kapcsolatos gyakoriságot nem vették figyelembe. A nagyon ritka események általában a forgalomba hozatal utáni spontán adatokból származnak.

A következő táblázatban a gyakoriságot a naponta 2-szer 50 mikrogrammos standard adaggal kapcsolatban becsülték meg. Ahol szükséges, a naponta 2-szer 100 mikrogrammnál magasabb adagnál előforduló gyakoriságot is figyelembe vették.

Szervrendszer	Mellékhatás	Gyakoriság
Immunrendszeri betegségek és tünetek	túlérzékenységi reakciók a következő megjelenéssel:	
	bőrkiütés (viszketés és vörösség)	nem gyakori
Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek	anaphylaxiás reakciók, mint oedema, angiooedema, bronchospasmus és anaphylaxiás shock	nagyon ritka
	hypokalaemia	ritka
Pszichitátriai kórképek	hyperglykaemia	nagyon ritka
	idegesség	nem gyakori
Idegrendszeri betegségek és tünetek	insomnia	ritka
	fejfájás (lásd 4.4 pont)	gyakori
	tremor (lásd 4.4 pont)	gyakori
Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek	szédülés	ritka
	palpitatio (lásd 4.4 pont)	gyakori
	tachycardia	nem gyakori
Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek	cardialis arrhythmia ideértve a pitvarfibrillatiót, supraventricularis tachycardiát és extrasystoliát)	nagyon ritka
	oropharyngealis irritáció	nagyon ritka
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek	paradox bronchospasmus (lásd 4.4 pont)	nagyon ritka
	nausea	nagyon ritka
A csont-izomrendszer, és a kötőszövet betegségei és tünetei	izomgörcs	gyakori
	arthralgia	nagyon ritka

Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók	aspecifikus mellkasi fájdalom	nagyon ritka
--	-------------------------------	--------------

A béta₂-agonista gyógyszerekre jellemző farmakológiai mellékhatások, mint tremor, fejfájás és palpitió, előfordulhatnak, de többnyire átmenetiek és a rendszeres terápia során általában csökkennek. A tremor és tachycardia gyakrabban jelentkezik a naponta kétszer 50 mikrogrammot meghaladó adagok esetén.

Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni. Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az V. függelékben található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

4.9 Túlادagolás

Tünetek és jelek

A szalmeterol-túlادagolás tünetei azonosak a túlzott béta₂-agonista stimuláció tipikus tüneteivel, köztük a szédüléssel, a szisztolés vérnyomás emelkedésével, a tremorral, fejfájással, és a tachycardiával. Ezen felül hypokalaemia fordulhat elő, így a szérum káliumszintet is rendszeresen ellenőrizni kell. A káliumpótlást mérlegelni kell.

Kezelés

Túlادagolás esetén szupportív terápiát kell alkalmazni, szükség esetén a beteg állapotának megfelelő monitorozásával. A további intézkedések a klinikai szükséglettől, vagy, ahol rendelkezésre áll, a nemzeti toxikológiai központ ajánlásaitól függenek.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: szelektív béta₂-adrenoreceptor-agonisták.
ATC kód: R03A C12

A szalmeterol szelektív, hosszú hatástartamú (12 óra) béta₂-adrenoreceptor-agonista, amelynek hosszú oldallánca a receptor külső feléhez kötődik.

Ezen farmakológiai tulajdonságai következtében a szalmeterol jobban kivédi a hisztaminnal kiváltott bronchoconstictiót, és tartósabb, legalább 12 órán át tartó bronchodilatatót biztosít, mint az ajánlott adagolásban alkalmazott hagyományos, rövid hatású béta₂-agonisták. Emberben a szalmeterol gátolja a belélegzett allergén által kiváltott rövid- és hosszútávú hatásokat; ez utóbbiakat akár egyetlen adag bevitelét követő 30 órán keresztül is, amikor a bronchodilatató hatás már nincs is jelen. Már egyszeri szalmeterol adag is csökkenti a bronchialis hyperreaktivitást. A fenti tulajdonságok jelzik, hogy a szalmeterol rendelkezik egy nem-bronchodilatátor aktivitással is, de ennek klinikai jelentősége még nem teljesen világos. A hatásmechanizmus különbözik a kortikoszteroidok gyulladásgátló hatásától, amelyek adását tehát sem felfüggeszteni, sem megszüntetni nem szabad a szalmeterol-kezelés beindításakor.

A szalmeterolt COPD-vel járó állapotok kezelésével kapcsolatban is vizsgálták, és bebizonyosodott, hogy javítja mind a tüneteket és a tüdőfunkciót, mind a beteg életminőségét.

Klinikai vizsgálatok asztmában

Szalmeterollal végzett multicentrikus klinikai vizsgálat asztmás betegek bevonásával: Salmeterol Multi-center Asthma Research Trial (SMART)

A SMART egy, az USA-ban végzett, 28 hetes multicentrikus, randomizált, kettős-vak, placebo-kontrollos, párhuzamos csoportos klinikai vizsgálat volt. A randomizáció alapján 13 176 beteget kezeltek szalmeterollal (naponta 2-szer 50 mikrogramm), 13 179 beteg pedig placebót kapott, a szokásos asztma-ellenes terápiája mellett. Legalább 12 éves, asztmás betegeket választottak be a vizsgálatba, akik már alkalmaztak valamilyen asztma-ellenes gyógyszert (de nem hosszú hatású béta-agonistát [LABA]). Ha a beteg a vizsgálat kezdetekor használt inhalációs szteroidot, ezt feljegyezték, de a vizsgálatba kerüléshez nem volt követelmény. A SMART vizsgálatban a primer végpont a légzőszervi megbetegedéssel kapcsolatos halálesetek és életveszélyes események együttes száma volt.

A SMART vizsgálat kulcsfontosságú megállapításai: primer végpont

Betegcsoport	Primer végpont események száma/betegek száma		Relatív kockázat (95%-os konfidencia intervallum)
	szalmeterol	placebo	
Összes beteg	50/13 176	36/13 179	1,40 (0,91; 2,14)
Inhalációs szteroidokkal kezelt betegek	23/6127	19/6138	1,21 (0,66; 2,23)
Inhalációs szteroidokkal nem kezelt betegek	27/7049	17/7041	1,60 (0,87; 2,93)
Afro-amerikai betegek	20/2366	5/2319	4,10 (1,54; 10,9)

(A vastag betűvel kiemelt kockázat 95%-os szinten statisztikailag szignifikáns.)

A SMART vizsgálat kulcsfontosságú megállapításai a vizsgálat kezdetén történő inhalációs szteroid-használat szerint: szekunder végpontok

	Szekunder végpont események száma/betegek száma		Relatív kockázat (95%-os konfidencia intervallum)
	szalmeterol	placebo	
Légzőszervi megbetegedéssel kapcsolatos halálesetek			
Inhalációs szteroidokkal kezelt betegek	10/6127	5/6138	2,01 (0,69; 5,86)
Inhalációs szteroidokkal nem kezelt betegek	14/7049	6/7041	2,28 (0,88; 5,94)
Asztmával kapcsolatos halálesetek vagy életveszélyes események együttesen			
Inhalációs szteroidokkal kezelt betegek	16/6127	13/6138	1,24 (0,60; 2,58)
Inhalációs szteroidokkal nem kezelt betegek	21/7049	9/7041	2,39 (1,10; 5,22)
Asztmával kapcsolatos halálesetek			
Inhalációs szteroidokkal kezelt betegek	4/6127	3/6138	1,35 (0,30; 6,04)
Inhalációs szteroidokkal nem kezelt betegek	9/7049	0/7041	*

(* = nem lehetett kiszámítani, mivel a placebo-csoportban nem volt semmilyen esemény. A vastag betűvel kiemelt kockázat 95%-os szinten statisztikailag szignifikáns. A táblázatban feltüntetett szekunder végpontok statisztikailag szignifikáns értékeket értek el az egész populációban.)

Szekunder végpontok: a bármilyen okból bekövetkezett halálesetek vagy életveszélyes események kombinációja, illetve a bármilyen okból bekövetkezett halálesetek vagy kórházi kezelést igénylő események, az egész populációban nem értek el statisztikailag szignifikáns értéket.

Klinikai vizsgálatok COPD-ben

A TORCH egy három éves vizsgálat volt, amelyben naponta $2 \times 50/500$ mikrogramm Seretide Diskus, naponta 2×50 mikrogramm szalmeterol Diskus, naponta 2×500 mikrogramm flutikazon-propionát (FP) Diskus vagy placebo hatását vizsgálták COPD-s betegeknek az összes okra visszavezethető mortalitásra. Kettős-vak vizsgálatban randomizáltak közepesen súlyos vagy súlyos COPD-ben szenvedő betegeket, akiknél a kiindulási (bronchodilatátor alkalmazása előtti) FEV₁ kevesebb mint 60%-a volt a várt normál értéknek. A vizsgálat alatt a betegek használhatták a szokásos COPD gyógyszereiket, az inhalációs kortikoszteroidok, hosszú hatású bronchodilatátorok és tartósan adagolt szisztémás kortikoszteroidok kivételével. A 3 éves túlélési helyzetet elemezték minden betegre vonatkozóan, tekintet nélkül a vizsgálati gyógyszerelés abbahagyására. Az elsődleges végpont az összes okra visszavezethető mortalitás csökkenése volt a 3. év végén, a Seretide-et szedő csoportban, a placebóval összehasonlítva.

	Placebo N = 1524	Szalmeterol 50 N = 1521	FP 500 N = 1534	Seretide 50/500 N = 1533
Összes okra visszavezethető mortalitás a 3. év végén				
Halálozások száma (%)	231 (15,2%)	205 (13,5%)	246 (16,0%)	193 (12,6%)
Relatív házárd vs. placebo (CIs) p-érték	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
Relatív házárd Seretide 50/500 vs. komponensek (CIs) p-érték	N/A	0,932 (0,77; 1,13) 0,481	0,774 (0,64; 0,93) 0,007	N/A

1. Nem szignifikáns p-érték 2 interim analízist figyelembe vétele után, melyekben a primer hatékonyságot hasonlították össze egy dohányzás szerint csoportosított log-rank analízis adataiból.

A túlélés javulásának trendjét észlelték a 3 éves kezelési időszak során a Seretide-del kezelt személyeknél, a placebo-csoporthoz viszonyítva, ez azonban nem érte el a statisztikailag szignifikáns $p \leq 0,05$ értéket.

A placebo-csoportban 6,0% volt a 3 év alatt COPD-vel kapcsolatos okok miatt meghalt betegek aránya, szalmeterol esetében 6,1%, FP esetében 6,9%, és a Seretide esetében 4,7%.

A Seretide szignifikánsan csökkentette az évente előforduló közepesen súlyos és súlyos exacerbatiók átlagos számát, összehasonlítva szalmeterollal, FP-vel és placebóval (az átlagos arány a Seretide csoportban 0,85, összehasonlítva a szalmeterol-csoporttal (0,97), az FP-csoporttal (0,93), illetve a placebo-csoporttal (1,13)). Ez a közepesen súlyos és súlyos exacerbatiók számának 25%-os csökkenését jelenti (95%-os CI: 19% és 31% között, $p = 0,001$) a placebohoz viszonyítva, 12%-os csökkenést (95%-os CI: 5% és 19% között, $p = 0,002$) a szalmeterolhoz viszonyítva, és 9%-os csökkenést az FP-vel összehasonlítva (95% CI: 1% és 16% között, $p = 0,024$). A szalmeterol és a FP szignifikánsan, 15%-kal (95%-os CI: 7% és 22% között; $p < 0,001$), illetve 18%-kal (95%-os CI: 11% és 24% között; $p < 0,001$) csökkentette az exacerbatiók számát a placebohoz képest.

Az egészséggel kapcsolatos életminőség (Health Related Quality of Life), amelyet a Szent György életminőségi kérdőív (St. George's Respiratory Questionnaire, SGRQ) alkalmazásával mértek, minden aktív kezelés hatására javult a placebohoz viszonyítva. Seretide alkalmazása esetén az átlagos javulás a három év alatt, a placebóval összehasonlítva -3,1 egység volt (95%-os CI: -4,1 és -2,1 között; $p < 0,001$), szalmeterollal összehasonlítva -2,2 egység ($p < 0,001$) és FP-vel összehasonlítva -1,2 egység volt ($p = 0,017$). A 4 egységnyi csökkenés klinikailag relevánsnak tekinthető.

A pneumonia kialakulásának, mint bejelentett mellékhatásnak, a 3 év alatti becsült valószínűsége 12,3% volt a placebo, 13,3% a szalmeterol, 18,3% az FP és 19,6% a Seretide esetében. (Kockázati

arány a Seretide-nél a placebóval szemben: 1,64; 95%-os CI: 1,33 és 2,01 között, $p < 0,001$). Nem emelkedett a pneumóniával kapcsolatos halálesetek száma; a kezelés alatt az elsősorban a pneumóniával összefüggésbe hozott halálesetek száma 7 volt a placebo-, 9 a szalmeterol-, 11 az FP- és 8 a Seretide-csoportban. Nem volt szignifikáns különbség a csonttörések valószínűségében (placebo 5,1%, szalmeterol 5,1%, FP 5,4% és Seretide 6,3%; relatív házard a Seretide-nél a placebóval szemben: 1,22; 95% CI: 0,87 és 1,72 között, $p = 0,248$).

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

A szalmeterol lokálisan hat a tüdőben, ezért a terápiás hatás nincs összefüggésben a plazmaszinttel. Azért is kevés az adat a szalmeterol farmakokinetikájáról, mert a terápiás dózisok inhalációs adagolása során kialakuló, rendkívül alacsony plazmaszintek (kb. 200 pikogramm/ml vagy még alacsonyabb) mérése nehezen kivitelezhető.

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

Az állatokon végzett vizsgálatokban a klinikai gyógyszerbiztonság szempontjából figyelmet érdemlő észlelések kizárólag a felfokozott farmakológiai hatással függtek össze.

Reprodukciós, valamint a magzati fejlődésre vonatkozó toxicitási vizsgálatok során patkányokban a szalmeterol-xinafoátnak nem volt hatása. Nyulakban magas expozíciós szinteknél (a legmagasabb ajánlott humán napi adag kb. 20-szorosa, az AUC-értékek összehasonlítása alapján) előfordult a béta₂-agonistákra jellemző embryofoetalis toxicitás (szájpadhasadék, a szemhéjak idő előtti kinyílása, korai sternebralis fúzió és a frontalis cranialis csontosodás lelassulása).

Egy sor standard genotoxicitási vizsgálat eredménye negatív volt szalmeterol-xinafoátra.

A klorofluorokarbont nem tartalmazó (CFC-mentes) hajtógáz, a norfluran az emberben elérhető messze meghaladó permetkoncentrációban, akár két éven keresztül naponta alkalmazva, sem mutatott toxikus hatásokat egy sor állatfajon, ezen belül a reprodukivitásra és az embryofoetalis fejlődésre sem volt hatása.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

Norfluran (HFA 134a),
Hidrofluoroalkán (nem klorofluorokarbon) hajtógáz.

6.2 Inkompatibilitások

Nem értelmezhető.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

2 év.

6.4 Különleges tárolási előírások

Vissza kell tenni a védőkupakot a szájfeltételre; erősen megnyomva vissza kell pattintani eredeti helyzetébe.

Legfeljebb 30°C-on tárolandó.

A tartály túlnyomás alatt van. Nem kerülhet 50°C-nál magasabb hőmérsékletű helyre. Nem szabad kilyukasztani, összetörni vagy elégetni akkor sem, ha látszólag üres.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

Fehér, vagy csaknem fehér szuszpenzió, adagolószeleppel ellátott, belső lakkrétegű, 8 ml-es alumínium ötvözetből készült túlnyomásos tartályban. A tartály egy porlasztó szájfeltétet tartalmazó és porvédő kupakkal ellátott zöld színű műanyag adagolókészülékbe van beillesztve.

Egy túlnyomásos tartály 120 adagot (permet) biztosít.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések és egyéb, a készítmény kezelésével kapcsolatos információk

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

Megjegyzés: ☒ (egy keresztes)

Osztályozás: **II. csoport**

Kizárólag orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer (V).

7. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

GlaxoSmithKline Kft.

1124 Budapest

Csörsz u. 43.

Magyarország

8. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA

OGYI-T-20251/01

9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK / MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2006. november 6.

A forgalomba hozatali engedély legutóbbi megújításának dátuma: 2012. március 29.

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

2014. szeptember 5.