

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Serevent Inhaler N
25 mikrogramov/dávka
inhalačná suspenzia v tlakovom obale

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Jedna odmeraná dávka (z ventilu) obsahuje 25 mikrogramov salmeterolu (vo forme xinafoátu). Táto zodpovedá inhalovanej dávke (z inhalátora) 21 mikrogramov salmeterolu (vo forme xinafoátu).

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Inhalačná suspenzia v tlakovom obale.

Biela až takmer biela suspenzia uzavretá v hliníkovej nádobke v zelenom inhalátore.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Astma

Serevent Inhaler N je indikovaný na pravidelnú symptomatickú prídavnú liečbu reverzibilnej obštrukcie dýchacích ciest u pacientov s astmou, vrátane pacientov s nočnou astmou, ktorí podľa súčasných liečebných odporúčaní nie sú dostatočne kontrolovaní inhalačnými kortikosteroidmi.

Serevent Inhaler N je indikovaný aj na prevenciu ponámahovej astmy.

Chronická obštrukčná choroba pľúc (CHOCHP)

Serevent Inhaler N je indikovaný na liečbu pacientov s CHOCHP.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

Astma

Dospelí a dospievajúci vo veku 12 rokov a starší:
Dve inhalácie 25 mikrogramov salmeterolu dvakrát denne.

U pacientov s astmou so závažnejšou obštrukciou dýchacích ciest môžu byť potrebné až štyri inhalácie salmeterolu dvakrát denne.

Deti vo veku 4 roky a starší:
Dve inhalácie 25 mikrogramov salmeterolu dvakrát denne.

Deti mladšie ako 4 roky:

Serevent Inhaler N sa neodporúča používať u detí mladších ako štyri roky kvôli nedostatočným údajom o bezpečnosti a účinnosti.

CHOCHP

Dospelí vo veku 18 rokov a starší:

Dve inhalácie 25 mikrogramov salmeterolu dvakrát denne.

Pediatrická populácia

Použitie Sereventu Inhaler N sa netýka pediatrickej populácie pre indikáciu CHOCHP.

Osobitné skupiny pacientov

U starších pacientov alebo u pacientov s poruchou funkcie obličiek nie je potrebná úprava dávky. K dispozícii nie sú žiadne údaje o použití Sereventu Inhaler N u pacientov s poruchou funkcie pečene.

Spôsob podávania

Serevent Inhaler N je určený len na inhalačné použitie.

Serevent Inhaler N sa má používať pravidelne. Úplné účinky liečby budú zjavné po niekoľkých dávkach lieku. Vzhľadom na to, že s nadmernými dávkami lieku tejto skupiny môžu byť spojené nežiaduce reakcie, dávkovanie alebo frekvencia podávania sa má zvýšiť len na odporúčanie lekára.

Pokyny na použitie:

Pacienti majú byť dôkladne poučení o správnom používaní inhalátora (pozri Písomná informácia pre používateľa).

1. Pacienti majú odstrániť kryt z náustka jemným stisnutím strán krytu.
2. Pacienti majú skontrolovať, či sa na vnútornej a vonkajšej strane inhalátora vrátane náustka nenachádzajú uvoľnené častice.
3. Pacienti majú inhalátorom dobre potriať, aby sa ubezpečili, že všetky uvoľnené častice sú odstránené a obsah inhalátora je rovnomerne premiešaný. Pred prvým použitím inhalátora, alebo ak sa inhalátor nepoužíval počas jedného týždňa, majú pacienti streknúť dvakrát do vzduchu, aby sa presvedčili, či funguje.
4. Pacienti majú držať inhalátor kolmo medzi prstami a palcom tak, že palec majú položený na spodnej časti pod náustkom.
5. Pacienti majú vydýchnuť čo najviac ako je to možné bez námahy a potom vložiť náustok do úst medzi zuby a pritisnúť okolo neho pery. Pacienti majú byť poučení, aby do náustka nezahryzli.
6. Ihneď po tom, ako sa pacienti začnú nadychovať cez ústa, majú inhalátor zvrchu stlačiť tak, aby sa uvoľnila dávka salmeterolu za súčasného plynulého a hlbokého nadychovania sa.
7. Pacienti majú zadržať dych, vybrať inhalátor z úst a dať preč prst z hornej časti inhalátora. Dych majú zadržiavať čo najdlhšie ako je to možné bez námahy.
8. Ak pacienti chcú užiť ďalšiu inhaláciu, majú inhalátor držať kolmo a počkať asi pol minúty pred tým, ako zopakujú kroky 3 až 7.
9. Po použití majú pacienti vždy vrátiť kryt späť na náustok, aby ho chránili pred prachom a špinou.
10. Pacienti majú vrátiť kryt späť na náustok tak, že ho silno potlačia, až kým nezaklapne.

Dôležité:

Pri krokoch 5, 6 a 7 sa pacienti nemajú ponáhľať. Je dôležité, aby začali vdychovať tak pomaly, ako sa len dá, tesne pred použitím inhalátora.

Pri niekoľkých prvých použitíach majú pacienti precvičovať pred zrkadlom. Akvidia nad inhalátorom alebo po stranách úst vychádzať „aerosól“, musia znovu začať od kroku 2.

Pacienti, ktorým sa bude zdať ťažké zosynchronizovať inhaláciu aerosólu s nádychom, čo je častým prípadom u detí a starších pacientov, majú Serevent Inhaler N používať s nastavcom **Volumatic**.

Čistenie:

Inhalátor sa má čistiť aspoň jedenkrát týždenne nasledujúcim spôsobom:

1. Odstráni sa kryt z náustka.
2. Vnútornej aj vonkajšej strane náustka a plastové puzdro sa utrie suchou handričkou alebo papierovou vreckovkou.
3. Kryt sa vráti späť na náustok.

Pri čistení inhalátora sa nádobka nesmie vytiahnuť z plastového puzdra.

Pacienti nesmú dávať kovovú nádobku do vody.

4.3 Kontraindikácie

Precitlivosť na salmeterólium-xinafoát alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Liečba astmy sa má za normálnych okolností riadiť postupnými krokmi.

Serevent Inhaler N sa nemá používať (a nie je dostatočný) ako počiatočná liečba astmy.

Serevent Inhaler N nie je náhradou perorálnych alebo inhalačných kortikosteroidov pri liečbe astmy. Jeho použitie dopĺňa ich účinok. Pacienti trpiaci astmou musia byť upozornení na to, že bez konzultácie s lekárom nesmú ukončiť liečbu steroidmi ani znížiť ich dávku, dokonca ani vtedy, ak sa po používaní salmeterolu budú cítiť lepšie.

Zvýšené užívanie krátkodobo pôsobiacej bronchodilatancií na zmiernenie astmatických príznakov svedčí o zhoršení kontroly astmy. V takomto prípade má byť pacient byt' poučený, aby sa poradil s lekárom.

Aj keď Serevent Inhaler N môže byt' nasadený ako prídavná terapia, ak inhalačné kortikosteroidy neposkytujú dostatočnú kontrolu príznakov astmy, Serevent Inhaler N sa pacientom nemá nasadiť počas ťažkej akútnej exacerbácie astmy, ani ak majú významne alebo akútne sa zhoršujúcu astmu.

Počas liečby Sereventom Inhaler N sa môžu vyskytnúť závažné exacerbácie a nežiaduce účinky spojené s astmou. Ak po nasadení Sereventu Inhaler N príznaky astmy zostanú naďalej nekontrolované alebo ak sa zhoršia, má sa pacientom odporučiť, aby pokračovali v liečbe, ale aby vyhľadali lekársku pomoc.

Náhle a pokračujúce zhoršovanie kontroly astmy je potenciálne život ohrozujúce a pacient má podstúpiť urgentné lekárske vyšetrenie. Má sa zvažovať zvýšenie dávky kortikosteroidov. Za týchto okolností môže byt' vhodné každodenné sledovanie maximálneho výdychového prietoku. Na udržiavaciu liečbu astmy sa má Serevent Inhaler N podávať v kombinácii s inhalačnými alebo perorálnymi kortikosteroidmi. Dlhodobo pôsobiace bronchodilatanciá nemajú byt' jediným alebo hlavným liekom v udržiavacej liečbe astmy (pozri časť 4.1).

O postupnom znižovaní dávky Sereventu Inhaler N sa môže uvažovať ihneď, ako budú príznaky astmy pod kontrolou. Pri postupnom znižovaní dávky je dôležitá pravidelná kontrola pacientov. Má sa použiť najnižšia účinná dávka Sereventu Inhaler N.

Paradoxný bronchospazmus

Tak ako pri inej inhalačnej liečbe, môže dôjsť k paradoxnému bronchospazmu s okamžitým zhoršením piskotov a poklesom maximálneho výdychového prietoku (peak expiratory flow rate, PEFR) po podaní dávky. Tento stav sa má okamžite liečiť rýchlo pôsobiacim bronchodilatantom. Používanie Sereventu Inhaler N sa musí ihneď prerušiť, pacient vyšetriť a v prípade potreby treba začať alternatívnu liečbu (pozri časť 4.8).

Hlásené boli farmakologické vedľajšie účinky liečby beta₂-agonistami, ako sú tremor, subjektívne palpitácie a bolesť hlavy, ale zvyčajne sú prechodné a pri pravidelnej liečbe ustupujú (pozri časť 4.8).

Kardiovaskulárne účinky

Kardiovaskulárne účinky, ako sú zvýšený systolický krvný tlak a zvýšená srdcová frekvencia, môžu byť ojedinele pozorované pri používaní všetkých sympatomimetík, hlavne pri vyšších ako terapeutických dávkach. Z tohto dôvodu sa má Serevent Inhaler N opatrne používať u pacientov s už existujúcim kardiovaskulárnym ochorením.

Tyreotoxikóza

Serevent Inhaler N sa má podávať opatrne pacientom s tyreotoxikózou.

Hladiny glukózy v krvi

Veľmi zriedkavo boli hlásené prípady zvýšených hladín glukózy v krvi (pozri časť 4.8) a je potrebné na to myslieť pri predpisovaní tohto lieku pacientom s diabetes mellitus v anamnéze.

Hypokaliémia

Dôsledkom liečby beta₂-agonistami môže byť potenciálne závažná hypokaliémia. Zvláštna opatnosť sa odporúča pri akútnej ťažkej astme, pretože tento účinok môže byť zosilnený hypoxiou a súbežnou liečbou xantínovými derivátmi, steroidmi a diuretikami. V takýchto prípadoch sa majú sledovať hladiny draslíka v sére.

Respiračné príhody

Údaje z veľkej klinickej štúdie (Salmeterol Multi-Center Astma Research Trial, SMART /multicentrická výskumná štúdia skúmajúca salmeterol na liečbu astmy/) poukázali na to, že afroamerickí pacienti boli vystavení zvýšenému riziku závažných respiračných príhod alebo respiračného úmrtia pri používaní salmeterolu v porovnaní s placebom (pozri časť 5.1). Nie je známe, či to spôsobili farmakogenetické alebo iné faktory. Pacientom černoškého afrického pôvodu alebo afrokaribského pôvodu sa má preto odporučiť, aby pokračovali v liečbe, ale aby vyhľadali lekársku pomoc, ak počas používania Sereventu Inhaler N zostanú príznaky astmy naďalej nekontrolované alebo ak sa zhoršia.

Ketokonazol

Súbežné podávanie ketokonazolu významne zvyšuje systémovú expozíciu salmeterolu. Môže to viesť k zvýšenému výskytu systémových účinkov (napr. predĺženie QTc intervalu a palpitácie). Preto je potrebné vyhnúť sa súbežnej liečbe ketokonazolom alebo inými silnými inhibítormi CYP3A4, pokiaľ prínosy neprevažujú nad potenciálne zvýšeným rizikom vedľajších systémových účinkov liečby salmeterolom (pozri časť 4.5).

Inhalačná technika

Aby sa zabezpečilo, že do pľúc sa dostáva optimálne množstvo lieku, pacienti majú byť poučení o správnom používaní inhalátora a ich technika sa má skontrolovať.

Vzhľadom na to, že systémová absorpcia prebieha hlavne prostredníctvom pľúc, použitie nadstavca spolu s inhalátorom s dávkovačom môže zmeniť množstvo, ktoré sa dostane do pľúc. Má sa vziať

do úvahy, že to môže potenciálne viesť k zvýšenému riziku systémových nežiaducich účinkov, a preto môže byť potrebná úprava dávky.

4.5 Liekové a iné interakcie

Betaadrenergické blokátory môžu zoslabiť alebo antagonizovať účinok salmeterolu. Má sa vyhnúť podávaniu neselektívnych aj selektívnych betablokátorov, pokiaľ nie sú závažné dôvody na ich použitie.

Dôsledkom liečby beta₂-agonistami môže byť potenciálne závažná hypokaliémia. Zvláštna opatrnosť sa odporúča pri akútnej ťažkej astme, pretože tento účinok môže byť zosilnený súbežnou liečbou xantínovými derivátmi, steroidmi a diuretikami.

Silné inhibítory CYP3A4

Súbežné podávanie ketokonazolu (400 mg perorálne jedenkrát denne) a salmeterolu (50 mikrogramov inhalačne dvakrát denne) 15 zdravým jedincom počas 7 dní malo za následok významné zvýšenie plazmatickej expozície salmeterolu (1,4-násobný vzostup C_{max} a 15-násobný vzostup AUC). Môže to viesť k zvýšenému výskytu niektorých systémových účinkov liečby salmeterolom (napr. predĺženie QTc intervalu a palpitácie) v porovnaní s podávaním salmeterolu alebo ketokonazolu v monoterapii (pozri časť 4.4).

Nezaznamenali sa klinicky významné účinky na krvný tlak, srdcovú frekvenciu, glykémiu a hladiny draslíka v krvi. Súbežné podávanie ketokonazolu nepredĺžilo polčas eliminácie salmeterolu ani nezvýšilo kumuláciu salmeterolu pri jeho opakovanom podávaní.

Je potrebné vyhnúť sa súbežnému podávaniu ketokonazolu, pokiaľ prínosy neprevažujú potenciálne zvýšené riziko systémových vedľajších účinkov liečby salmeterolom. Podobné riziko interakcie pravdepodobne existuje aj pri iných silných inhibítoroch CYP3A4 (napr. itrakonazol, telitromycín, ritonavir).

Stredne silné inhibítory CYP3A4

Súbežné podávanie erytromycínu (500 mg perorálne trikrát denne) a salmeterolu (50 mikrogramov inhalačne dvakrát denne) 15 zdravým jedincom počas 6 dní malo za následok malé, ale štatisticky nevýznamné zvýšenie expozície salmeterolu (1,4-násobný vzostup C_{max} a 1,2-násobný vzostup AUC). Súbežné podávanie erytromycínu sa nespájalo so žiadnymi závažnými nežiaducimi účinkami.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

Malé množstvo klinických údajov u gravidných žien (300 až 1 000 ukončených gravidít) nepoukazuje na malformácie alebo fetálnu/neonatálnu toxicitu salmeterolu.

Štúdie na zvieratách nepreukázali priame alebo nepriame škodlivé účinky z hľadiska reprodukčnej toxicity s výnimkou evidencie škodlivého účinku na plod pri veľmi vysokých dávkach (pozri časť 5.3).

Ako preventívne opatrenie je vhodnejšie vyhnúť sa používaniu Sereventu Inhaler N počas gravidity.

Dojčenie

Dostupné farmakodynamické/toxikologické údaje u zvierat preukázali vylučovanie salmeterolu do mlieka. Riziko u dojčiat nemôže byť vylúčené.

Rozhodnutie, či ukončiť dojčenie alebo či ukončiť/prerušiť liečbu Sereventom Inhaler N sa má urobiť po zvážení prínosu dojčenia pre dieťa a prínosu liečby pre ženu.

Štúdie HFA-134a neodhalili žiadne vplyvy na reprodukčnosť a laktáciu dospelých potkanov alebo dvoch následných generácií potkanov, ani na vývoj plodu potkanov alebo králikov.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Neuskutočnili sa žiadne štúdie o účinku na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

4.8 Nežiaduce účinky

Nežiaduce reakcie sú uvedené nižšie podľa triedy orgánových systémov MedDRA. Frekvencie nežiaducich reakcií sú definované ako: veľmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), menej časté ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$), zriedkavé ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$) a veľmi zriedkavé ($< 1/10\ 000$), zahŕňajúc jednotlivé hlásenia. Časté a menej časté nežiaduce účinky boli zvyčajne určené z údajov z klinických štúdií. Výskyt u placebo sa nebral do úvahy. Veľmi zriedkavé nežiaduce účinky sú zvyčajne stanovené z údajov spontánne hlásených z postmarketingovej praxe.

Nasledujúce frekvencie sa odhadujú pre štandardnú dávku 50 mikrogramov dvakrát denne. Frekvencie pre vyššiu dávku 100 mikrogramov dvakrát denne boli taktiež zohľadnené tam, kde to bolo vhodné.

Trieda orgánových systémov	Nežiaduca reakcia	Frekvencia
Poruchy imunitného systému	Reakcie z precitlivenosti s nasledujúcimi prejavmi: Vyrážka (svrbiaca a červená) Anafylaktické reakcie zahŕňajúce edém a angioedém, bronchospazmus a anafylaktický šok	Menej časté Veľmi zriedkavé
Poruchy metabolizmu a výživy	Hypokaliémia Hyperglykémia	Zriedkavé Veľmi zriedkavé
Psychické poruchy	Nervozita Insomnia	Menej časté Zriedkavé
Poruchy nervového systému	Bolesť hlavy (pozri časť 4.4) Tremor (pozri časť 4.4) Závrat	Časté Časté Zriedkavé
Poruchy srdca a srdcovej činnosti	Palpitácie (pozri časť 4.4) Tachykardia Srdcové arytmie (zahŕňajúce fibriláciu predsiení, supraventrikulárnu tachykardiu a extrasystoly).	Časté Menej časté Veľmi zriedkavé
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	Orofaryngeálne podráždenie Paradoxný bronchospazmus (pozri časť 4.4)	Veľmi zriedkavé Veľmi zriedkavé
Poruchy gastrointestinálneho traktu	Nauzea	Veľmi zriedkavé
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	Svalové kŕče Artralgia	Časté Veľmi zriedkavé
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	Nešpecifická bolesť na hrudníku	Veľmi zriedkavé

Hlásené boli farmakologické vedľajšie účinky liečby beta₂-agonistami, ako sú tremor, bolesť hlavy a palpitácie, ale zvyčajne sú prechodné a pri pravidelnej liečbe ustupujú. Tremor a tachykardia sa vyskytujú častejšie pri podávaní dávok vyšších ako 50 mikrogramov dvakrát denne.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na **národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V**.

4.9 Predávkovanie

Príznaky a prejavy

Príznaky a symptómy predávkovania salmeterolom sú rovnaké ako tie, ktoré sú typické pre nadmernú stimuláciu beta₂-adrenergických receptorov, vrátane závratov, zvýšeného systolického krvného tlaku, tremoru, bolesti hlavy a tachykardie. Okrem toho môže dôjsť k hypokaliémii, a preto sa majú sledovať hladiny draslíka v sére. Má sa zvážiť suplementácia draslíka.

Liečba

Ak dôjde k predávkovaniu, pacient má podľa potreby dostať podpornú liečbu s náležitým sledovaním. Ďalšia liečba sa má riadiť klinickým stavom pacienta alebo odporúčaniami poskytnutými národným toxikologickým informačným centrom, pokiaľ sú k dispozícii.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Selektívne agonisty adrenergických receptorov beta-2, ATC kód: R03AC12

Salmeterol je selektívny dlhodobopôsobiaci (12 hodín) agonista beta₂-adrenoceptorov s dlhým bočným reťazcom, ktorý sa viaže na exo-miesto receptora.

Tieto farmakologické vlastnosti salmeterolu poskytujú účinnejšiu ochranu pred histamínom indukovanou bronchokonstrikciou a vytvárajú dlhobojšiu bronchodilatáciu, trvajúcu aspoň 12 hodín, v porovnaní s odporúčanými dávkami obvyklých, krátkodobo pôsobiacich beta₂-agonistov. Salmeterol inhibuje u človeka včasnú aj neskorú fázu odpovede na inhalačný alergén; ovplyvnenie neskorej fázy pretrváva viac ako 30 hodín po podaní jednotlivkej dávky, aj keď už bronchodilatačný účinok nie je prítomný. Podanie jednotlivkej dávky salmeterolu znižuje bronchiálnu hyperreaktivitu. Tieto vlastnosti naznačujú, že salmeterol má prídavné nebronchodilatačné účinky, ktorých celkový klinický význam však nie je ešte objasnený. Mechanizmus je odlišný od protizápalového účinku kortikosteroidov, ktoré sa nemajú vysadiť ani sa nemá znížiť ich dávka pri predpísaní salmeterolu.

Salmeterol bol skúmaný v liečbe stavov spojených s CHOCHP a ukázalo sa, že zlepšuje symptómy, funkciu pľúc a kvalitu života.

Klinické štúdie zamerané na astmu

Multicentrická výskumná štúdia skúmajúca salmeterol na liečbu astmy (Salmeterol Multi-center Asthma Research Trial, SMART)

SMART bola multicentrická, randomizovaná, dvojito zaslepená, placebo kontrolovaná, 28-týždňová štúdia s paralelnými skupinami v USA, v ktorej bolo 13 176 pacientov randomizovaných do skupiny so salmeterolom (50 mikrogramov dvakrát denne) a 13 179 pacientov do skupiny s placebo, ktoré sa pridali k obvyklej terapii astmy pacientov. Pacienti boli zaradení, ak boli vo veku ≥ 12 rokov, mali astmu a ak v súčasnej dobe používali liek na astmu (ale nie LABA). Zaznamenalo sa, ak pacienti pri zaradení do štúdie používali inhalačné kortikosteroidy, ale nebolo to požiadavkou štúdie. Primárnym cieľovým ukazovateľom v SMART bol kombinovaný počet respiračných úmrtí a respiračných život ohrozujúcich príhod.

Hlavné zistenia zo SMART: primárny cieľový ukazovateľ

Skupina pacientov	Počet udalostí predstavujúcich primárny cieľový ukazovateľ /počet pacientov		Relatívne riziko (interval spoľahlivosti 95 %)
	salmeterol	placebo	
Všetci pacienti	50/13 176	36/13 179	1,40 (0,91; 2,14)
Pacienti používajúci inhalačné steroidy	23/6 127	19/6 138	1,21 (0,66; 2,23)
Pacienti nepoužívajúci inhalačné steroidy	27/7 049	17/7 041	1,60 (0,87; 2,93)
Afroamerickí pacienti	20/2 366	5/2 319	4,10 (1,54; 10,90)

(Riziko uvedené tučným písmom je štatisticky významné s 95 % spoľahlivosťou.)

Hlavné zistenia zo SMART podľa používania inhalačných steroidov pri zaradení do štúdie: sekundárne cieľové ukazovatele

	Počet udalostí predstavujúcich sekundárne cieľové ukazovatele /počet pacientov		Relatívne riziko (interval spoľahlivosti 95 %)
	salmeterol	placebo	
Respiračné úmrtie			
Pacienti používajúci inhalačné steroidy	10/6 127	5/6 138	2,01 (0,69; 5,86)
Pacienti nepoužívajúci inhalačné steroidy	14/7 049	6/7 041	2,28 (0,88; 5,94)
Kombinované úmrtie spojené s astmou alebo život ohrozujúca príhoda spojená s astmou			
Pacienti používajúci inhalačné steroidy	16/6 127	13/6 138	1,24 (0,60; 2,58)
Pacienti nepoužívajúci inhalačné steroidy	21/7 049	9/7 041	2,39 (1,10; 5,22)
Úmrtie spojené s astmou			
Pacienti používajúci inhalačné steroidy	4/6 127	3/6 138	1,35 (0,30; 6,04)
Pacienti nepoužívajúci inhalačné steroidy	9/7 049	0/7 041	*

(*=výpočet nebol možný kvôli tomu, že v skupine s placebom nebol žiadny prípad. Riziko uvedené tučným písmom je štatisticky významné s 95 % spoľahlivosťou. Sekundárne cieľové ukazovatele vo vyššie uvedenej tabuľke dosiahli štatistickú významnosť v celej populácii.) Sekundárne cieľové ukazovatele, ktorými boli kombinované úmrtie alebo život ohrozujúca príhoda z akejkoľvek príčiny, úmrtie z akejkoľvek príčiny, alebo hospitalizácia z akejkoľvek príčiny, nedosiahli štatistickú významnosť v celej populácii.

Klinické štúdie zamerané na CHOCHPŠtúdia TORCH

TORCH bola 3-ročná štúdia hodnotiaca účinok liečby so Seretide Diskus 50/500 mikrogramov dvakrát denne, Diskusom so salmeterolom 50 mikrogramov dvakrát denne, Diskusom s flutikazón propionátom (FP) 500 mikrogramov dvakrát denne alebo placebom na úmrtnosť z akejkoľvek príčiny (celkovú úmrtnosť) u pacientov s CHOCHP. Pacientom s CHOCHP, ktorí mali pri zaradení do štúdie (pred podaním bronchodilatancia) FEV₁ < 60 % náležitých hodnôt, prideliť náhodným výberom dvojito zaslepenú liečbu. Počas štúdie bola u pacientov povolená obvyklá liečba CHOCHP s výnimkou iných inhalačných kortikosteroidov, dlhodobo pôsobiacich bronchodilatancií a dlhodobo užívaných systémových kortikosteroidov. Stav prežívania po 3 rokoch bol zisťovaný u všetkých pacientov bez ohľadu na prerušenie užívania skúšaného lieku. Primárnym cieľovým ukazovateľom bolo zníženie úmrtnosti z akejkoľvek príčiny po 3 rokoch pre Seretide oproti placebo.

	Placebo N = 1 524	Salmeterol 50 N = 1 521	FP 500 N = 1 534	Seretide 50/500 N = 1 533
Úmrtnosť z akejkoľvek príčiny po 3 rokoch				
Počet úmrtí (%)	231 (15,2 %)	205 (13,5 %)	246 (16,0 %)	193 (12,6 %)
Pomer rizika oproti placebo (IS)	N/A	0,879 (0,73; 1,06)	1,060 (0,89; 1,27)	0,825 (0,68; 1,00)
p-hodnota		0,180	0,525	0,052 ¹
Pomer rizika pre Seretide 50/500 oproti jeho zložkám (IS)	N/A	0,932 (0,77; 1,13)	0,774 (0,64; 0,93)	N/A
p-hodnota		0,481	0,007	

1. Nevýznamná p-hodnota po úprave vzhľadom na 2 priebežné analýzy porovnávajúce primárnu účinnosť z log-rank analýzy stratifikovanej podľa stavu fajčenia resp. nefajčenia

U jedincov liečených so Seretide bol počas 3 rokov trend k zlepšenému prežívaniu v porovnaní s placebom, avšak v tomto parametri sa nedosiahla hladina štatistickej významnosti $p \leq 0,05$. Percento pacientov, ktorí zomreli počas 3 rokov kvôli príčinám spojeným s CHOCHP, bolo 6,0 % u placeba, 6,1 % u salmeterolu, 6,9 % u FP a 4,7 % u Seretide.

Priemerný počet stredne ťažkých až ťažkých exacerbácií ročne bol významne znížený pri liečbe so Seretide v porovnaní s liečbou salmeterolom, FP a placebom (v skupine so Seretide bola priemerná hodnota výskytu 0,85 oproti 0,97 v skupine so salmeterolom, 0,93 v skupine s FP a 1,13 v skupine s placebom). Toto zodpovedá zníženiu výskytu stredne ťažkých až ťažkých exacerbácií o 25% (95 % IS: 19 % až 31 %; $p < 0,001$) v porovnaní s placebom, o 12 % v porovnaní so salmeterolom (95 % IS: 5 % až 19 %, $p = 0,002$) a o 9 % v porovnaní s FP (95 % IS: 1 % až 16 %, $p = 0,024$). Salmeterol a FP významne znížili výskyt exacerbácií v porovnaní s placebom, salmeterol o 15 % (95 % IS: 7 % až 22 %; $p < 0,001$) a FP o 18 % (95 % IS: 11 % až 24 %; $p < 0,001$).

Kvalitu života spojenú so zdravotným stavom, meranú pomocou dotazníka SGRQ (St George's Respiratory Questionnaire /dotazník hodnotiaci kvalitu života pri respiračných ochoreniach/), zlepšili všetky aktívne lieky v porovnaní s placebom. Priemerné zlepšenie počas troch rokov so Seretide v porovnaní s placebom bolo -3,1 jednotiek (95 % IS: -4,1 až -2,1; $p < 0,001$), v porovnaní so salmeterolom bolo -2,2 jednotiek ($p < 0,001$) a v porovnaní s FP bolo -1,2 jednotiek ($p = 0,017$). Zníženie o 4 jednotky sa považuje za klinicky významné.

Odhadovaná pravdepodobnosť vzniku pneumónie, hlásenej ako nežiaduca udalosť, počas 3 rokov bola 12,3 % u placebo, 13,3 % u salmeterolu, 18,3 % u FP a 19,6 % u Seretide (pomer rizík u Seretide oproti placebo: 1,64, 95% IS: 1,33 až 2,01, $p < 0,001$). Nedošlo k zvýšeniu výskytu úmrtí spojených s pneumóniou; počet úmrtí počas liečby, ktoré sa posudzovali ako primárne spôsobené pneumóniou, bol 7 u placebo, 9 u salmeterolu, 13 u FP a 8 u Seretide. Nebol žiadny významný rozdiel v pravdepodobnosti vzniku zlomeniny kosti (5,1 % u placebo, 5,1 % u salmeterolu, 5,4 % u FP a 6,3 % u Seretide; pomer rizík u Seretide oproti placebo: 1,22, 95 % IS: 0,87 až 1,72, $p = 0,248$).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Salmeterol pôsobí lokálne v pľúcach, preto plazmatické hladiny nie sú indikátorom terapeutických účinkov. Okrem toho sú údaje o farmakokinetike salmeterolu obmedzené, vzhľadom na technické ťažkosti so stanovením liečiva v plazme z dôvodu nízkych plazmatických koncentrácií (približne 200 pikogramov/ml alebo menej) po inhalačnom podávaní terapeutických dávok.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Jedinými zisteniami v štúdiách na zvieratách, ktoré sú významné pre klinické použitie, boli účinky spojené so zvýšeným farmakologickým účinkom.

V štúdiách reprodukčnej a vývojovej toxicity nemal salmeterólium-xinafoát žiadne účinky u potkanov. U králikov sa typická embryofetálna toxicita beta₂-agonistov (rázštep podnebia, predčasné otvorenie očných viečok, zrastenie sternebra a znížená rýchlosť osifikácie čelových lebečných kostí) vyskytla pri vysokých hladinách expozície (približne 20-násobne vyšších ako je maximálna odporúčaná denná dávka pre ľudí na základe porovnania AUC).

Salmeterólium-xinafoát bol negatívny v sérii štandardných štúdií genotoxicity.

Ukázalo sa, že propelent bez CFC, norflurán, u rôznych druhov zvierat, ktoré boli denne počas doby až dvoch rokov vystavené veľmi vysokým koncentráciám aerosólu vysoko prevyšujúcim koncentrácie pravdepodobné u pacientov, nemal žiaden toxický účinok, vrátane žiadnych účinkov na reprodukčnú schopnosť alebo embryofetálny vývoj.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Norflurán (HFA 134a), hydrofluóroalkánový (bez chlórfluórouhľovodíkov) propelent

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

2 roky

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Kryt vráťte späť na náustok tak, že ho silno potlačíte, až kým nezaklapne.

Uchovávajúte pri teplote neprevyšujúcej 30 °C.

Tlaková nádoba. Nevystavujte teplotám prevyšujúcim 50 °C. Neprepichujte, nepoškodzuje ani nespáľte, ani keď sa zdá byť prázdna.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Suspenzia je obsiahnutá vo vnútorne lakovanej, 8 ml tlakovej nádobke z hliníkovej zliatiny uzavretej dávkovacím ventilom. Nádobky sú vložené do plastových inhalátorov obsahujúcich rozprašovací náustok s krytom proti prachu. Jedna tlaková nádobka obsahuje 120 inhalačných dávok.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

GlaxoSmithKline Trading Services Limited
12 Riverwalk
Citywest Business Campus
Dublin 24
Írsko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

14/0402/06-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 27.septembra 2006
Dátum posledného predĺženia registrácie: 22.júna 2012

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Apríl 2024