

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

СЕРЕВЕНТ Инхалер 25 микрограма/дозирано впръскване, суспензия под налягане за инхалация
SEREVENT Inhaler 25 micrograms/metered actuation, pressurised inhalation, suspension

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Една доза, освободена от вентила, съдържа 25 микрограма салметерол, под формата на салметерол ксинафоат (*salmeterol xinafoate*). Това е еквивалентно на доставена доза от 21 микрограма салметерол, под формата на салметерол ксинафоат.

За пълния списък на помощните вещества, вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Суспензия под налягане за инхалация.

Бяла до почти бяла на цвят суспензия, запечатана в алуминиева опаковка, поставена в зелено устройство.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1. Терапевтични показания

Астма

Серевент Инхалер е показан 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.

Серевент Инхалер също е показан за профилактика на астма, причинена от физическо усилие.

Хронична обструктивна белодробна болест (ХОББ)

Серевент Инхалер е показан за лечение на хронична обструктивна белодробна болест (ХОББ).

4.2. Дозировка и начин на приложение

Дозировка

Астма

Възрастни и юноши на и над 12 години:

Две инхалации от 25 микрограма салметерол два пъти дневно.

При пациенти с астма с по-тежка бронхиална обструкция може да е от полза увеличаване на дозата до четири инхалации два пъти дневно.

Деца на и над 4 години:

Две инхалации от 25 микрограма салметерол два пъти дневно.

Деца под 4 години:

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

ХОББ

Възрастни на и над 18 години:

Две инхалации от 25 микрограма салметерол два пъти дневно.

Педиатрична популация

Няма терапевтично показание за приложение на Серевент Инхалер при педиатричната популация при ХОББ.

Специални групи пациенти

Не е необходимо да се променя дозата при пациенти в старческа възраст и при пациенти с бъбречно увреждане. Няма данни за приложението на Серевент Инхалер при пациенти с чернодробно увреждане.

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.

Указания за употреба:

Необходимо е пациентите да бъдат обучени да използват Инхалера правилно (вижте 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 свободни частици.
3. Инхалерът трябва да се разклати добре, с което да се осигури отстраняване на евентуални свободни 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 два пъти, 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. Пациентите трябва да бъдат инструктирани да не захапват апликатора.
6. При започване на вдишване през устата, пациентите трябва да натиснат надолу върха на Инхалера, за да впръскат лекарството, докато вдишват продължително и дълбоко.

7. Докато задържат дъха си, пациентите трябва да извадят Инхалера от устата и да махнат пръстите си от върха на Инхалера. Трябва да продължат да задържат дъха си, докато им е възможно.
8. Ако трябва да се приеме още една инхалация, Инхалерът трябва да се задържи в изправено положение и да се изчака половин минута, след което да се повторят действията от точка 3 до точка 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 трябва да се поставя на място чрез плътно натискане до щракване.

Важно:

Не трябва да се бърза с действията от точки 5, 6 и 7. 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 точка 2.

Препоръчва се Серевент Инхалер да се използва с обемна камера за инхалиране при пациенти, които имат трудности в синхронизирането на впръскването и инхалирането, което е често при деца и пациенти в старческа възраст.

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, както и пластмасовата част, се избърсват със сухо парче плат.
3. Капачката на апликатора за уста се поставя отново на място.

Металната опаковка не трябва да се изважда от пластмасовата част по време на почистването.

Пациентите не трябва да поставят металната опаковка във вода.

4.3. Противопоказания

Свръхчувствителност към салметерол ксинафоат или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

4.4. Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Лечението на астмата обикновено се провежда по стъпаловидна схема.

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

При астма Серевент Инхалер не замества лечението с перорални или инхалаторни кортикостероиди. Употребата му допълва лечението с кортикостероиди. Пациентите с астма трябва да се предупредят да не спират лечението с кортикостероиди и да не намаляват дозата им без консултация с лекар, дори ако се чувстват по-добре от приложението на салметерол.

Повишено използване на краткодействащи бронходилататори за облекчаване на симптоми на астма е сигнал за влошаване на контрола върху астмата. При такива случаи пациентите трябва да бъдат посъветвани да потърсят консултация с лекар.

Въпреки че Серевент Инхалер може да се включва като допълнителна терапия, когато при приложение на инхалаторни кортикостероиди не може да се постигне адекватен контрол на симптомите 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 Серевент Инхалер.

Внезапното и прогресивно влошаване на контрола на астмата е потенциално животозастрашаващо и е необходима спешна 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 при поддържаща терапия на астма (вж. точка 4.1).

След постигане на контрол върху симптомите на астмата, може да се обмисли постепенно намаляване на дозата на Серевент Инхалер. При намаляване на дозата е важно пациентите да бъдат преглеждани редовно. Трябва да се използва най-ниската ефикасна доза на Серевент Инхалер.

Парадоксален бронхоспазъм

Както и при всяка друга инхалаторна терапия може да се развие парадоксален бронхоспазъм с внезапно увеличаване на хриповете и спад във върховия експираторен дебит (ВЕД) веднага след прием на дозата. Това състояние трябва да се третира незабавно с приложение на бързодействащ инхалаторен бронходилататор. Приложението на Серевент Инхалер трябва да се преустанови незабавно, да се направи оценка на състоянието на пациента и при необходимост да се назначи алтернативно лечение (вж. точка 4.8).

Докладвани са β_2 -агонист фармакологично медираните нежелани реакции, като тремор, палпитации и главоболие, но тези реакции в повечето случаи са преходни и намаляват в хода на редовното лечение (вж. точка 4.8).

Реакции от страна на сърдечно-съдовата система

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 предпазливо при пациенти със съществуващо сърдечно-съдово заболяване.

Тиреотоксикоза

Серевент Инхалер трябва да се използва внимателно при пациенти с тиреотоксикоза.

Нива на кръвната захар

Много рядко са докладвани 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.

Хипокалиемия

В резултат на лечението с β_2 -агонисти може да настъпи потенциално тежка хипокалиемия. Особено внимание се препоръчва при остро протичаща тежка астма, тъй като този ефект може

да се потенцира от хипоксия и от едновременно лечение с ксантинови производни, стероиди и диуретици. При такива случаи трябва да се проследяват нивата на серумния калий.

Респираторно-свързани събития

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.

Кетоконазол

Едновременната употреба на системен кетоконазол 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 кетоконазол или други силни СYP3A4 инхибитори трябва да се избягва, освен ако ползите от терапията със салметерол надвишават потенциално увеличения риск от системни нежелани реакции (вж. точка 4.5).

Техника на инхалиране

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 степента на достигане 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.

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

β -адренергичните блокери могат да отслабят или да противодействат на ефекта на салметерол. Както неселективните, така и селективните β -блокери трябва да се избягват, освен ако не съществува непреодолимо основание за тяхното приложение.

В резултат на лечението с β_2 -агонисти може да настъпи потенциално 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 кетоконазол (400 mg перорално веднъж дневно) и салметерол (50 микрограма, инхалирани два пъти дневно) при 15 здрави доброволци за 7 дена е довело 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 кетоконазол (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 кетоконазол не е увеличило полуживота на елиминиране на салметерол или акумулацията на салметерол при повторно приложение.

Едновременното лечение с кетоконазол трябва да се избягва, освен ако ползите от терапията със салметерол надвишават потенциално увеличения риск от системни нежелани реакции. Вероятно е да съществува подобен риск при взаимодействие с други силни СYP3A4 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 (1,4-пъти Стaх и 1,2-пъти AUC). Едновременното прилагане с еритромицин не е свързано със сериозни нежелани реакции.

4.6. Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Ограничените клинични данни от приложение при бременни жени (между 300 и 1000 случая на бременност) показват липса на малформации или фето-/неонатална токсичност на салметерол.

Проучвания при животни не показват преки или непреки ефекти, причиняващи вреда по отношение на репродуктивната токсичност, с изключение на данни за някои вредни ефекти върху фетуса при много високи дози (вж. точка 5.3).

Като предпазна мярка е за предпочитане да се избягва употребата на Серевент Инхалер по време на бременност.

Кърмене

Наличните фармакодинамични/токсикологични данни при животни показват, че салметерол се екскретира в кърмата. Риск за кърмачето не може да се изключи.

Трябва да се вземе решение дали да се спре кърменето или да се спре лечението със Серевент Инхалер, като се прецени ползата от кърменето за детето и ползата от лечението за майката.

Проучвания с 1,1,1,2 тетрафлуороетан (HFA134a) показват, че няма 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 според класификацията по системо-органи класове и по честота. Честотите са дефинирани както следва: много чести ($\geq 1/10$), чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечести ($\geq 1/1\ 000$ до $< 1/100$), редки ($\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1\ 000$) и много редки ($< 1/10\ 000$), включително и изолирани съобщения. Честите и нечестите нежелани реакции в общия случай са определени от данни от клинични проучвания. Реакциите при плацебо не са взети предвид. Много редките нежелани реакции в общия случай са определени от данни, събрани в периода на използване след разрешаване за употреба.

Следните честоти са определени при стандартна доза от 50 микрограма два пъти дневно. Честотите при по-високи дози от 100 микрограма два пъти дневно също са взети предвид, където е уместно.

Система орган-клас	Нежелана реакция	Честота
Нарушения на имунната система	Реакции на свръхчувствителност със следните прояви:	
	Обрив (сърбеж и зачервяване)	Нечести
	Анафилактични реакции, включително оток и ангиоедем,	Много редки

Система орган-клас	Нежелана реакция	Честота
	бронхоспазъм и анафилактичен шок	
Нарушения на метаболизма и храненето	Хипокалиемия	Редки
	Хипергликемия	Много редки
Психични нарушения	Нервност	Нечести
	Безсъние	Редки
Нарушения на нервната система	Главоболие (вж. точка 4.4)	Чести
	Тремор (вж. точка 4.4)	Чести
	Световъртеж	Редки
Сърдечни нарушения	Палпитации (вж. точка 4.4)	Чести
	Тахикардия	Нечести
	Сърдечни аритмии (включително предсърдно мъждене, суправентрикуларна тахикардия и екстрасистоли).	Много редки
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	Орофарингеално дразнене	Много редки
	Парадоксален бронхоспазъм (вж. точка 4.4)	Много редки
Стомашно-чревни нарушения	Гадене	Много редки
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	Мускулни спазми	Чести
	Артралгия	Много редки
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Неспецифична гръдна болка	Много редки

Докладваните нежелани лекарствени реакции, свързани с фармакологията на β_2 -агонисти, като тремор, главоболие и палпитации, са преходни и намаляват в хода на редовното приложение на терапията. Тремор и тахикардия се появяват по-често, когато се прилагат дози, по-високи от 50 микрограма два пъти дневно.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез национална система за съобщаване:

Изпълнителна агенция по лекарствата
ул. „Дамян Груев“ № 8
1303 София
тел.: +359 2 890 34 17
уебсайт: www.bda.bg

4.9. Предозиране

Симптоми и признаци

Признаците и симптомите при предозиране със салметерол са тези, типични при прекомерна β_2 -адренергична стимулация и включват замаяност, повишение на систоличното кръвно налягане, тремор, главоболие и тахикардия. Допълнително може да настъпи хипокалиемия и

затова е необходимо да се проследява нивото на серумния калий. Трябва да се обмисли заместителна терапия с калий.

Лечение

В случай на предозиране, пациентът трябва да се подложи на поддържащо лечение със съответно проследяване при необходимост. Последващите мерки трябва да са в съответствие с клиничната практика или както се препоръчва от националния център по отравяния, при наличие на такъв център.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Селективни бета-2-адренорецепторни агонисти

АТС код: R03AC12

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 бронхоспазм и осигуряват по-дълготрайна (най-малко 12-часова) бронходилатация, в сравнение с краткодействащите β_2 -агонисти, прилагани в препоръчителните дози. При хора салметерол инхибира ранната и късната фаза на отговора към инхалирани алергени. Този ефект персистира повече от 30 часа след прием на една доза, когато бронходилаторният ефект вече не е забележим. Единичната доза салметерол намалява бронхиалната хиперреактивност. Тези свойства показват, че салметерол има допълнително небронходилатираща активност, 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 предприше салметерол.

Салметерол е изследван при лечение на състояния, свързани с ХОББ и резултатите от лечението са показали, че приложението му подобрява симптомите, 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 микрограма 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 животоопасващи 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 за 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

Изпитване TORCH

TORCH е 3-годишно проучване за оценка на ефекта от лечението със Серетид™ Дискус™ 50 микрограма/500 микрограма два пъти дневно, салметерол Дискус 50 микрограма, два пъти дневно, флутиказон пропионат (FP) Дискус 500 микрограма, два пъти дневно или плацебо върху общата смъртност при пациенти с ХОББ. Чрез двойно слеп способ са рандомизирани пациенти с ХОББ с изходни параметри (пред-бронходилататорно) ФЕО₁ < 60 % от предвиденото нормално. По време на проучването на пациентите е била разрешена обичайната терапия за ХОББ с изключение на други инхалаторни кортикостероиди, дългодействащи 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 Серетид срещу тази на плацебо.

	Плацебо N = 1524	Салметерол 50 N = 1521	FP 500 N = 1534	Серетид 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 Серетид 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 Серетид, в сравнение с тези на плацебо в рамките на 3 години, въпреки че не е достигната статистическа значимост, $p \leq 0,05$.

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

Средният брой на умерено тежките и тежки екзацербации годишно е значително намален със Серетид в сравнение с екзацербациите при пациенти на салметерол, FP и плацебо (средна честота в групата на Серетид 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 екзацербации 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 с FP (95 % ДИ: 1 % до 16 %, $p = 0,024$). Салметерол и FP значително намаляват честотата на екзацербациите в сравнение с плацебо със съответно 15 % (95 % ДИ: 7 % до 22 %, $p = 0,001$) и с 18 % (95 % ДИ: 11 % до 24 %, $p = 0,001$).

Качеството на живот, свързано със здравето, измерено с помощта на Респираторния въпросник на университета Св. Георги (St. George's Respiratory Questionnaire - SGRQ), е подобро при всяка от активните терапии в сравнение с плацебо. Средното подобрене през три-годишния период при Серетид 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 Серетид (Съотношение на риска за Серетид 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 Серетид. Не е имало значима разлика във вероятността за костни фрактури (5,1 % плацебо, 5,1 % салметерол, 5,4 % FP и 6,3 % Серетид; съотношение на риска за Серетид спрямо плацебо: 1,22; 95 % ДИ: 0,87 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 пикограма/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 проучвания за репродуктивна токсичност и токсичност на развитието 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 е наблюдавана типична за бета₂ агонисти ембриофетална токсичност (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 тетрафлуороетан (HFA134a или Норфлуран)

6.2. Несъвместимости

Неприложимо.

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 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. Вид и съдържание на опаковката

Суспензията се намира в 8-милилитрова опаковка под налягане от алуминиева сплав, с лаково покритие от вътрешната страна, запечатана с дозиращ вентил. Опаковката е поставена в пластмасово устройство с разпръскваща дюза, апликатор за уста и капачка, предпазваща от напращаване.

Всяка опаковка съдържа 120 дозирани впръсквания.

6.6. Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

ГлаксоСмитКлайн ЕООД
бул. Цариградско шосе № 115 Г,
София 1784,
България

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

20020425

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

Дата на първо разрешаване: 28 февруари 1994 г.

Дата на последно подновяване: 09 май 2012 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗАЦИЯ НА ТЕКСТА