

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

SEREVENT İnhaler 25 mcg

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Her uygulamada:

Salmeterol (ksinafoat halinde).....25 mikrogram

Yardımcı maddeler:

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Basınçlı inhalasyon süspansiyonu

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1 Terapötik endikasyonlar

Astım semptomlarının düzeltilmesi ve kontrol altına alınması amacıyla bir inhale kortikosteroid ile birlikte kullanılır. Astım hastalığının basamaklı tedavisinde 3. Basamaktan itibaren (inhale steroidlerle kontrol altına alınamayan astımlı hastalarda) kullanılır.

Orta ve ağır KOAH olgularında uzun etkili beta-2 agonistler, hem semptomları kontrol altına almada hem de yaşam kalitesini düzeltmede ve alevlenme sıklığını azaltmada etkilidir.

4.2 Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

Astıma bağlı reversibl hava yolu tıkanıklığı, KOAH ve kronik bronşit tedavisinde tam terapötik fayda sağlamak için SEREVENT'in düzenli olarak kullanılması tavsiye edilmektedir. Astım hastalarında, etkili bronkodilatasyon (FEV₁'de %15'ten fazla düzelme) 10 - 20 dakika içinde başlar. Tam fayda ilacın ilk birkaç dozunu takiben ortaya çıkar. SEREVENT'in bronkodilatör etkisi 12 saat boyunca devam eder. Bu özellikle astım, KOAH ve kronik bronşitin noktürnal belirtilerinin tedavisinde ve egzersize bağlı astımın kontrolünde yararlıdır.

Hastalar semptomlarının tedavisi için ilave SEREVENT dozları almamaları, fakat kısa-etkili inhale bir beta-2 agonisti almaları hususunda uyarılmalıdır.

Bu sınıf ilaçların aşırı dozu ile ilişkili yan etkiler meydana gelebileceğinden doz ve uygulama sıklığı sadece doktor tavsiyesi üzerinde arttırılmalıdır.

Reçete edilen her dozun en az 2 inhalasyonla verilmesi amaçlanmıştır.

Basınçlı ölçülü dozlu inhaleleri kullanmakta koordinasyon güçlüğü gösteren hastalar SEREVENT İnhaler'i ara hazne (Volumatic spacer) ile birlikte kullanabilir.

Tavsiye edilen dozlar:

Astım

Yetişkinler ve 12 yaş ve üzeri adolesanlar

Günde 2 defa 2 inhalasyon (2 x 25 mikrogram salmeterol).

Daha şiddetli hava yolu tıkanması olan astım hastalarında günde 2 defa 4 inhalasyona (4 x 25 mikrogram salmeterol) kadar olan dozlar yararlı olabilir.

4 yaş üzeri çocuklar:

Günde 2 defa 2 inhalasyon (2 x 25 mikrogram salmeterol).

Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı (KOA)

Yetişkinler: Günde 2 defa 2 inhalasyon (2 x 25 mikrogram salmeterol).

Uygulama şekli:

SEREVENT İnhaler sadece inhalasyon yoluyla uygulanır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek yetmezliği:

Doz modifikasyonu gerekli değildir.

Karaciğer yetmezliği:

Doz modifikasyonu gerekli değildir.

Pediyatrik popülasyon:

4 yaşından küçük çocuklarda salmeterol kullanımı ile ilgili yeterli bilgi yoktur.

Geriatrik popülasyon:

Doz modifikasyonu gerekli değildir.

4.3 Kontrendikasyonlar

SEREVENT'in bileşenlerinden salmeterole veya norflurana (HFA 134a) karşı aşırı duyarlılığı olan hastalarda kontrendikedir. (bkz. 6.1 Yardımcı Maddeler Listesi). Ayrıca akut bronkodilatasyona gerek duyulduğunda ve MAO inhibitörleri ile tedavinin kesilmesinden sonraki 2 haftalık sürede kullanılması kontrendikedir.

4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Astımın tedavisi normalde kademeli bir program izlemelidir ve hasta yanıtı hem klinik olarak hem de akciğer fonksiyon testleriyle izlenmelidir.

Uzun etkili beta agonistler astım semptom kontrolünü sağlayan en kısa süre boyunca kullanılmalı ve astım kontrolüne ulaşıldığında eğer mümkünse kullanımları durdurulmalıdır. Sonrasında hastaların kontrol edici bir tedaviyle idamesi sağlanmalıdır.

SEREVENT hafif astım tedavisi için önerilmez.

Hastalar alevlenme dönemlerinde ise ya da önemli ölçüde veya akut olarak kötüye giden astım şikayetleri varsa, uzun etkili beta agonistlerle tedaviye başlanmamalıdır.

Astımda ani ve artan kötüleşme hayatı tehdit edicidir ve kortikosteroid tedavi dozunun artırılması düşünülmelidir. Risk altındaki hastalarda günlük doruk akış (peak flow) izlenmesi yapılabilir.

Bütün beta agonistler kan basıncını artırabilirler. Ayrıca kalp hızını artırabilirler ve MSS'ne bağlı bazı yan etkiler gösterebilirler. Prostatik hiperplazi, diyabet, kardiyovasküler hastalık ve diğer sempatomimetiklere karşı duyarlılığı olan hasta gruplarında dikkatli kullanılmalıdır.

Hastalar şiddetli atak ve hatta ölüm riski altında olduklarından, şiddetli astım akciğer fonksiyon testleri dahil düzenli medikal gözetim gerektirir.

Semptomların giderilmesi için bronkodilatörlerin, özellikle kısa etkili beta-2 agonist kullanımının artması, astım kontrolünün azaldığını gösterir. Eğer hastalar kısa etkili rahatlatıcı bronkodilatörlerin sağladığı etkinin azaldığını hissediyor ve her zaman kullandıklarından daha fazla inhalasyona gereksinme duyuyorlarsa doktora danışmalıdırlar. Bu durumda hastalar yeniden değerlendirilerek antiinflamatuvar tedavinin artırılması (ör. daha yüksek inhale kortikosteroid kullanılması veya oral kortikosteroid tedavisine başlanması) düşünülmelidir. Şiddetli alevlenmeler normal şekilde tedavi edilmelidir.

Hastalar SEREVENT ile kendilerini daha iyi hissetseler bile doktora danışmadan steroid tedavisini kesmemeleri veya azaltmamaları hususunda uyarılmalıdır.

SEREVENT, kısa etkili bronkodilatörlerin (ör. salbutamol) etkili olduğu akut astmatik semptomları gidermek için kullanılmamalıdır. Hastalara ilk çare olarak kullanacakları bu gibi ilaçları hazır bulundurmaları tavsiye edilmelidir.

Seyrek olarak kan glukoz düzeylerinde artış (bkz. 4.8 İstenmeyen etkiler) bildirilmiştir ve diabetes mellitus öyküsü olan hastalarda kullanılırken bu husus gözönüne alınmalıdır.

Salmeterol tirotoksikoz şikayeti olan hastalarda dikkatli kullanılmalıdır.

Tüm sempatomimetik ilaçlarda, özellikle terapötik dozlardan daha yüksek dozlarda, bazen sistolik kan basıncında ve kalp hızında artış gibi kardiyovasküler etkiler görülebilir. Bu nedenle SEREVENT önceden kardiyovasküler hastalıkları olan hastalarda dikkatli kullanılmalıdır.

Daha yüksek terapötik dozlarda tüm sempatomimetik ilaçlarla serum potasyum düzeylerinde geçici bir azalma meydana gelebilir. Bu nedenle SEREVENT düşük serum potasyum düzeylerine önceden hazırlayıcı bir durumu olan hastalarda dikkatli kullanılmalıdır.

İlacın akciğerlere maksimum dağılımı için aerosol aktivasyonunun nefes alımı ile senkronize bir şekilde yapıldığından emin olmak amacıyla hastaların inhalasyon tekniği kontrol edilmelidir.

Uzun etkili beta agonist preparatlarına bağlı olarak nadiren, ciddi ve bazen ölümcül olabilen astım ile ilgili solunum problemleri meydana gelebilir.

ABD’de yapılan SMART adlı büyük çaplı bir çalışmada standart tedaviye eklenen salmeterol veya plasebo karşılaştırılmış ve elde edilen verilere göre salmeterol uygulanan hastalarda astıma bağlı ölümlerde anlamlı bir artış görülmüştür. Bu çalışmada elde edilen veriler Afro-Amerikalı hastaların, salmeterol kullanımını sırasında plaseboya kıyasla solunum ile ilgili ciddi olay veya ölüm riskine daha fazla maruz kalabileceğini düşündürmektedir. Bu artışın farmakogenetiğe veya diğer faktörlere bağlı olup olmadığı bilinmemektedir. Salmeterol gibi uzun etkili beta-2 agonistler kortikosteroidlerle beraber reçetelendirilmelidir (bkz. 4.1 Terapötik endikasyonlar ve 5.2 Farmakokinetik Özellikler).

İnhale kortikosteroide ek olarak uzun etkili beta agonist kullanan pediatrik ve adölesan hastalarda, her iki ilaca uyumu garanti altında almak için, hem inhale kortikosteroid hem de uzun etkili beta agonist içeren bir kombinasyon preparatı kullanılması önerilir.

Salmeterol, astımlı hastalarda tek başına monoterapi olarak kullanılmamalıdır.

Yapılan bir ilaç etkileşim çalışmasında eşzamanlı sistemik ketokonazol kullanımının salmeterol maruziyetini artırdığı gözlenmiştir. Bu durum QTc aralığında uzamaya neden olabilir. Güçlü CYP3A4 inhibitörleri (örn, ketokonazol) ile salmeterol birlikte uygulandığında dikkatli olunmalıdır. (bkz. 4.5 Diğer tıbbi ürünlerle etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri)

4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Kullanımı zorunlu olmadıkça, selektif veya selektif olmayan beta-blokerlerin kullanılmasından kaçınılmalıdır.

Seçici veya seçici olmayan beta blokerler geridönüştürücü obstrüktif havayolları hastalığı olanlarda kullanımlarını zorunlu kılacak bir neden yoksa kullanılmamalıdır.

Potent CYP3A4 inhibitörleri

Potent CYP3A4 inhibitörleri 15 sağlıklı denekte 7 gün süreyle birlikte salmeterol (inhalasyon yoluyla günde iki kez 50 mikrogram) ve ketokonazol (oral yolla günde bir kez 400 mg) uygulanımı plazma salmeterol maruziyetinde anlamlı bir artışa neden olmuştur (C_{maks} 1.4 kat ve EAA 15 kat). Bu etki tek başına salmeterol ve ketokonazol tedavisine kıyasla salmeterol tedavisinin diğer sistemik yan etki insidansında (örn, QTc aralığında uzama ve palpasyonlar) bir artışa neden olabilir.

Kan basıncı, kalp hızı, kan glukoz ve kan potasyum düzeylerinde klinik açıdan anlamlı etkiler görülmemiştir. Ketokonazol ile birlikte uygulanımı salmeterol eliminasyon yarı ömrünü veya tekrarlı dozlarla salmeterol birikimini artırmamıştır.

Ketokonazol ile eşzamanlı kullanımından, tedavinin yararları salmeterolün artan sistemik yan etkiler riskinden daha yüksek olmadığı sürece kaçınılmalıdır. Diğer potent CYP3A4 inhibitörleri ile benzer bir etkileşim riskinin olması muhtemeldir (örn, itrakonazol, telitromisin, ritonavir).

Orta düzeyde CYP 3A4 inhibitörleri

15 sağlıklı denekte 6 gün süreyle birlikte salmeterol (inhalasyon yoluyla günde iki kez 50 mikrogram) ve eritromisin (oral yolla günde bir kez 500 mg) uygulanımı salmeterol maruziyetinde küçük ancak istatistiksel açıdan anlamlı olmayan bir artışa neden olmuştur (C_{maks} 1.4 kat ve EAA 1.2 kat). Eritromisin ile birlikte uygulanımı herhangi bir ciddi yan etki ile ilişkilendirilmemiştir.

Kısa etkili beta-2 agonistler: Kardiyovasküler yan etkilerde bir artış görülmemiştir.

Monoamin oksidaz inhibitörleri ve trisiklik antidepresanlar: Monoamin oksidaz inhibitörleri ve trisiklik antidepresanlar ile tedavi edilen hastalara SEREVENT kullanılırken çok dikkatli olunmalıdır ya da bu ajanların kesilmesinden 2 hafta sonra SEREVENT başlanmalıdır. Salmeterolün vasküler sistemdeki etkisi bu ajanlar ile artabilir.

Kortikosteroidler ve kromoglikat: Belirgin bir etkileşimi gözlenmiştir.

Salmeterolün inhale kortikosteroidlerin yanıtını artırdığı gözlenmiştir

4.6 Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi C'dir.

Çocuk doğurma potansiyeli olan kadınlar/Doğum kontrolü (kontrasepsiyon)

SEREVENT'in doğum kontrol yöntemleri üzerine etkisi olup olmadığına dair herhangi bir bilgi bulunmamaktadır.

Gebelik dönemi

Hayvan çalışmalarında, terapötik kullanımla oluşandan önemli oranda daha yüksek maruziyet seviyelerinde, fetus üzerinde beta-2 agonistler için tipik bazı etkiler meydana gelmiştir. Diğer beta-2 agonistlerle edinilen geniş klinik deneyim bu etkilerin klinik dozları alan kadınlarla ilişkili olduğunu gösteren bir kanıt sağlamamıştır.

Salmeterolün gebe kadınlarda kullanımına ilişkin yeterli veri mevcut değildir.

Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar, gebelik /ve-veya/ embriyonal/fetal gelişim /ve-veya/ doğum /ve-veya/ doğum sonrası gelişim üzerindeki etkiler bakımından yetersizdir (bkz. kısım 5.3). İnsanlara yönelik potansiyel risk bilinmemektedir.

SEREVENT İnhaler, gerekli olmadıkça (ilacın anneye sağlaması beklenen yararları, fetusa ya da çocuğa olan olası risklerinden fazla olmadıkça) gebelik döneminde kullanılmamalıdır.

Hamilelikte salmeterol kullanımı ile ilgili deneyim henüz sınırlıdır.

İlacın gebelik ve emzirme döneminde kullanımı, ancak ilacın anneye sağlaması beklenen yararları fetusa ya da çocuğa olan olası risklerinden fazla ise düşünülmelidir.

Laktasyon dönemi

Salmeterolün insan ya da hayvan sütü ile atılmasına ilişkin sınırlı bilgi mevcuttur.

İnhale terapötik dozlardan sonra salmeterolün plazma seviyeleri ihmal edilebilir düzeydedir, bundan dolayı sütteki seviyeleri de düşüktür.

Laktasyon dönemindeki hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar, salmeterolün süte çok küçük miktarlarda geçtiği görüşünü desteklemektedir.

Emzirmenin durdurulup durdurulmayacağına ya da SEREVENT İnhaler tedavisinin durdurulup durdurulmayacağına/tedaviden kaçınılıp kaçınılmayacağına ilişkin karar verilirken, emzirmenin

çocuk açısından faydası ve SEREVENT İnhaler tedavisinin emziren anne açısından faydası dikkate alınmalıdır.

Üreme yeteneği/Fertilite
Bilinmemektedir.

4.7 Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

SEREVENT'in araç ve makine kullanımı üzerindeki etkileri ile ilgili spesifik bir çalışma yoktur, ancak ilacın farmakolojisi herhangi bir etkisi olmayacağını göstermektedir.

4.8 İstenmeyen etkiler

SEREVENT, astımı belirgin olarak kötüye giden veya ani kötüleşme gösteren hastalarda, hayatı tehdit edici durum olabileceğinden başlanmamalıdır. Bu durumdaki hastalara SEREVENT başlandığında Amerika Birleşik Devletleri ve dünyada ölüm dahil, ciddi akut solunum olayları bildirilmiştir. Raporlardan bu yan etkilerin SEREVENT ile ilişkisi tam olarak anlaşılammakla birlikte yukarıdaki durumlarda SEREVENT kullanmak uygun değildir. SEREVENT akut semptomların tedavisinde kullanılmamalıdır. Kısa etkili beta-2 agonistlerin akut durumda kullanılmasının astımda şiddetlenmeye yol açacağına hastalar tarafından iyi bilinmesi son derece önemlidir. SEREVENT oral ya da inhale kortikosteroidlerin yerine geçmez. SEREVENT başlandığı zaman kortikosteroid tedavisi azaltılmamalı veya kesilmemelidir.

İstenmeyen etkiler sistem organ sınıfına ve sıklığa göre aşağıda sıralanmıştır.

Çok yaygın ($\geq 1/10$); yaygın ($\geq 1/100$ ila $< 1/10$); yaygın olmayan ($\geq 1/1.000$ ila $< 1/100$); seyrek ($\geq 1/10.000$ ila $< 1/1.000$); çok seyrek ($< 1/10.000$), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

Yaygın ve yaygın olmayan olaylar genelde klinik çalışma verilerine dayanmaktadır. Plasebo insidansı göz önüne alınmamıştır. Çok seyrek olaylar genelde pazarlama sonrası spontan verilerden belirlenmektedir.

Aşağıdaki sıklıklar günde 2 kez 50 mikrogramlık standart dozda belirlenmiştir. Günde 2 kez 100 mikrogramlık daha yüksek dozlar da uygun olduğunda değerlendirmeye alınmıştır.

Bağışıklık sistemi hastalıkları

Aşırı Duyarlılık Reaksiyonları:

Yaygın olmayan:

Döküntü

Çok seyrek:

Ödem ve anjiyoödem dahil anafilaktik reaksiyonlar, bronkospazm ve Anafilaktik şok

Metabolizma ve beslenme hastalıkları

Seyrek:

Hipokalemi

Çok seyrek:

Hiperглиsemi

Psikiyatrik hastalıklar

Yaygın olmayan:

Sinirlilik

Seyrek:

Uykusuzluk

Sinir sistemi hastalıkları

Yaygın: Tremor ve baş ağrısı
Beta-2 agonist tedavisi ile tremor ve baş ağrısı gibi farmakolojik yan etkiler bildirilmiştir; ancak bunlar geçici olup düzenli tedavi ile azalır. Tremor günde 2 kez 50 mikrogramdan daha yüksek dozlar uygulandığında daha sık ortaya çıkar.
Seyrek: Baş dönmesi

Kardiyak hastalıklar

Yaygın: Palpitasyonlar
Beta-2 agonist tedavisi ile subjektif palpasyon gibi farmakolojik yan etkiler bildirilmiştir; ancak bunlar geçici olup düzenli tedavi ile azalır.

Yaygın olmayan: Taşikardi
Taşikardi, günde 2 kez 50 mikrogramdan daha yüksek dozlar uygulandığında daha sık ortaya çıkmaktadır.

Çok seyrek: Atrial fibrilasyon, supraventriküler taşikardi ve ekstrasistoller dahil, kardiyak aritmiler

Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar

Çok seyrek: Orofarinkste iritasyon ve paradoksal bronkospazm
Diğer inhalasyon tedavileriyle olduğu gibi ilaç alındıktan sonra hışıltılı solunumda ani artışla birlikte paradoksal bronkospazm oluşabilir. Bu durum hızlı etkili inhale bronkodilatörle hemen tedavi edilmelidir. SEREVENT İnhaler hemen kesilmeli, hasta değerlendirilmeli ve gerekirse alternatif tedaviye başlanmalıdır.

Gastrointestinal hastalıklar

Çok seyrek: Bulantı

Kas-iskelet bozuklukları, bağ doku ve kemik hastalıkları

Yaygın: Kas krampları
Çok seyrek: Artralji

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar

Çok seyrek: Spesifik olmayan göğüs ağrısı

4.9 Doz Aşımı ve tedavisi

Semptomlar ve belirtiler:

Salmeterolün aşırı dozajında beklenen semptomlar ve belirtiler tremor, baş ağrısı ve taşikardi, sistolik kan basıncında artış ve hipokalemiyi içeren tipik aşırı beta-adrenerjik stimülasyondur.

Tedavisi:

Salmeterol inhale aşırı dozajında tercih edilen antidot kardiyoseçici bir beta-bloker ilaçtır. Kardiyoseçici beta-bloker ilaçlar bronkospazm hikayesi olan hastalarda dikkatli kullanılmalıdır.

Ayrıca, hipokalemi meydana gelebilir ve bundan dolayı serum potasyum seviyesi izlenmelidir. Potasyum takviyesi düşünülmelidir.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1 Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grubu: selektif beta-2 adrenerjik reseptör agonistleri;
ATC kodu: R03A C12

Etki mekanizması

Salmeterol yeni bir sınıf seçici uzun etkili (12 saat) beta-2 adreseptör agonisti olup, uzun yan zinciri ile reseptörün dışına (exo-site) bağlanır. Bu farmakolojik özellikleri ile salmeterol histaminin neden olduğu bronkokonstriksiyonu daha etkili bir şekilde önler ve kısa etkili konvansiyonel beta-2 agonistlerin önerilen dozlarından, en az 12 saat süren daha uzun süreli bronkodilatasyon sağlar. In vitro testler salmeterolün insan akciğerlerinde mast hücrelerinden histamin, lökotrien, prostaglandin D2 gibi mediatörlerin salıverilmesini güçlü ve uzun süreli olarak inhibe ettiğini göstermiştir. İnsanda salmeterol inhale edilen alerjenlere karşı erken ve geç faz cevaplarını inhibe eder; geç faz cevabı önleyici etkisi tek bir dozu takiben 30 saat sürerek bronkodilatör etki sona erdiğinde bile devam eder. Tek bir salmeterol dozu bronşiyal aşırı cevaplılığı azaltır. Bu özellikler salmeterolün bronkodilatör aktivitesine ilaveten non-bronkodilatör aktivitesi olduğunu göstermektedir, ancak bu etkinin klinik önemi tam olarak açıklığa kavuşmamıştır. Bu etki mekanizması kortikosteroidlerin etki mekanizmasından farklı olup, salmeterol verildiğinde kortikosteroid tedavisine son vermemeli veya azaltılmamalıdır.

Salmeterol KOAH'a eşlik eden durumların tedavisinde kullanılmış ve semptomlarda ve akciğer fonksiyonlarında ve yaşam kalitesinde düzelleme gösterilmiştir. Salmeterol hastalığın reversibl komponentinde beta-2 agonist olarak etki eder. In vitro salmeterol ayrıca insan bronşiyal epitel hücrelerinde silia hareketlerini artırır ve kistik fibrozisli hastalarda bronşiyal epiteliumda psödomonas toksininin asidotoksik etkisini azaltır.

5.2 Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

Salmeterol akciğerlerde lokal olarak etki eder, bu sebeple plazma seviyeleri terapötik etkinin belirleyicisi değildir. İnhalasyondan sonra çok düşük plazma konsantrasyonu gösterdiği için (yaklaşık 200 pg/ml veya daha az) plazmadaki ilaç miktarının tayini teknik olarak zordur. Bu nedenle salmeterolün farmakokinetiği ile ilgili sadece sınırlı bilgiler vardır.

15 sağlıklı denekte yapılan plasebo kontrollü, çapraz geçişli bir çalışmada 7 gün süreyle birlikte salmeterol (inhalasyon yoluyla günde iki kez 50 mcg) ve bir CYP3A4 inhibitörü olan ketokonazol (oral yolla günde bir kez 400 mg) uygulanımı plazma salmeterol maruziyetinde anlamlı bir artışa neden olmuştur (Cmaks 1.4 kat ve EAA 15 kat). Tekrarlı dozlama ile salmeterol birikiminde bir artış bulunmamaktadır. Üç denekte QTc uzaması veya sinüs taşikardinin eşlik ettiği palpasyon nedeniyle birlikte salmeterol ve ketokonazol uygulaması kesilmiştir. Kalan 12 denekte birlikte salmeterol ve ketokonazol uygulanımı kalp hızında, kan potasyumunda veya QTc aralığında klinik açıdan anlamlı bir etki yaratmamıştır. (bkz. 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri ve 4.5 Diğer tıbbi ürünlerle etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri)

Emilim:

Salmeterol ksinafoatin düzenli kullanımını takiben sistemik dolaşımında kararlı durum konsantrasyonları 100 ng/ml'ye ulaşan hidroksinaftoik asit tespit edilebilir. Bu konsantrasyonlar toksisite çalışmalarında gözlenen kararlı durum konsantrasyonlarından 1000 kat daha düşüktür ve hava yolu tıkanıklığı olan hastalarda uzun süreli kullanımında (12 aydan fazla) herhangi bir kötü etki oluşturmadığı gösterilmiştir.

Dağılım:

Salmeterolün plazma proteinlerine bağlanma oranı %96'dır.

Biyotransformasyon:

In vitro bir çalışma salmeterolün sitokrom P450 3A4 (CYP3A4) tarafından büyük oranda α -hidroksisalmeterole (alifatik oksidasyon) metabolize edildiğini göstermiştir. Salmeterolün ve eritromisin'in tekrarlanan dozları ile sağlıklı gönüllüler üzerinde yapılan bir çalışma, günde 3 kez verilen 500 mg eritromisin dozlarında klinik açıdan anlamlı farmakodinamik etki göstermemiştir. Bununla birlikte bir salmeterol-ketokonazol etkileşim çalışmasında plazma salmeterol maruziyetinde anlamlı bir artış görülmüştür. (bkz. 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri).

Eliminasyon:

Eliminasyon yarılanma ömrü 5.5 saattir. Salmeterolün %60 dışkı ile %25 idrar ile itrah edilir.

Doğrusallık/doğrusal olmayan durum:

Bilinmemektedir.

Klinik Çalışmalar

Astım

Salmeterol Çok Merkezli Astım Araştırma Çalışması (The Salmeterol Multi-center Asthma Research Trial) (SMART), standart tedaviye eklenen salmeterol veya plasebonun güvenilirliğinin karşılaştırıldığı, ABD'de yapılan büyük çaplı bir çalışmadır. Primer sonlanma noktasında (solunum ile ilişkili ölüm ve solunum ile ilişkili yaşamı tehdit eden olayların kombine sayısı) anlamlı farklar mevcut değildir. Bu çalışma salmeterol uygulanan hastalarda astıma bağlı ölüm vakalarında anlamlı bir artış göstermiştir (28 haftalık sürede plasebo grubundaki 13,179 hastada 3 ölüm vakasına karşı salmeterol grubundaki 13,176 hastada 13 ölüm vakası). Bu çalışma inhalasyon yoluyla eşzamanlı kortikosteroid kullanımının etkisinin değerlendirilmesi için tasarlanmamıştır. Bununla birlikte post-hoc analizler başlangıçta inhalasyon yoluyla alınan steroidler kullanan hastalar için astıma bağlı ölüm açısından tedavi grupları arasında anlamlı bir fark göstermemiştir (plasebo grubunda 3/6138'e karşı salmeterol grubunda 4/6127). İnhalasyon yoluyla steroid kullanılmayan gruplardaki astıma bağlı ölüm vakalarının sayısı salmeterol grubunda 9/7049 olurken plasebo grubunda 0/7041 idi.

KOAH

TORCH çalışması (TOWards a Revolution in COPD Health; KOAH'ta devrime doğru):

TORCH, KOAH hastalarında, günde 2 kez 50/500 mikrogram Seretide Diskus, günde 2 kez 50 mikrogram salmeterol Diskus, günde 2 kez 500 mikrogram FP (flutikazon propiyonat) Diskus veya plasebo ile yapılan tedavinin tüm nedenlere bağlı ölümler üzerindeki etkisini değerlendirildiği 3 yıllık bir çalışmadır. Başlangıç (bronkodilatörden önce) FEV₁'i beklenen normal değerlerin % 60'ından az olan orta-şiddetli ve şiddetli KOAH hastaları çift-kör tedavi almak üzere randomize edilmiştir. Çalışma boyunca, diğer inhale kortikosteroidler, uzun etkili bronkodilatörler ve uzun süre sistemik kortikosteroidler dışında, her zamanki KOAH tedavilerini almalarına izin verilmiştir. Üç yıllık hayattta kalma durumu, çalışmadan çıkıp çıkmadıklarına bakılmaksızın hastaların tümü için tespit edilmiştir. Başlıca sonlanma noktası, plaseboya kıyasla Seretide için 3 yılda tüm nedenlere bağlı ölümlerin azaltılmasıdır.

	Plasebo N = 1524	Salmeterol 50 N = 1521	FP 500 N = 1534	Seretide 50/500 N = 1533
3 yılda tüm nedenlere bağlı ölüm				

Ölüm sayısı (%)	231 (% 15.2)	205 (% 13.5)	246 (% 16.0)	193 (% 12.6)
Plaseboya karşı risk oranı (GA) p değeri	Geçerli değil	0.879 (0.73, 1.06)	1.060 (0.89, 1.27)	0.825 (0.68, 1.00)
Risk oranı, komponentlerine karşı Seretide 50/500 (GA) p değeri	Geçerli değil	0.932 (0.77, 1.13)	0.774 (0.64, 0.93)	Geçerli değil

1: Birincil etkinlik karşılaştırılması üzerinde yapılmış 2 ara analiz için sigara içme durumu açısından gruplandırılmış bir log-rank analizi için ayarlanmış p değeri,

Seretide, plaseboya kıyasla 3 yıl içinde herhangi bir zamanda ölüm riskini % 17.5 oranında azaltmıştır (Risk Oranı 0.825 (% 95 GA 0.68, 1.00, p = 0.052; tümü ara analizler için ayarlanmıştır). Plaseboya kıyasla, üç yıllık süre içinde herhangi bir zamanda herhangi bir nedenden dolayı gerçekleşen ölümlerde, salmeterol ile % 12 azalma (p = 0.180) ve FP ile % 6 artış (p = 0.525) olmuştur.

Cox Orantısal Risk modelinin kullanıldığı destekleyici bir analiz, plaseboya kıyasla 3 yıl içinde herhangi bir zamanda ölüm riskinde % 19 azalma gösteren Seretide için 0.811'lik (% 95 GA 0.670, 0.982, p = 0.031) bir risk oranı olduğunu göstermiştir. Model önemli faktörler (sigara içme durumu, yaş, cinsiyet, bölge, başlangıç FEV₁ ve Vücut Kitle İndeksi) için ayarlanmıştır. Tedavi etkilerinin bu faktörlere göre değiştiğine dair kanıt yoktur.

Üç yıl içinde KOAH'a bağlı nedenlerden dolayı ölen hastaların yüzdesi plasebo için % 6.0, salmeterol için % 6.1, FP için % 6.9 ve Seretide için % 4.7'dir.

Plaseboya kıyasla Seretide, orta şiddetli ve şiddetli alevlenmeleri % 25 (% 95 GA: % 19 ve % 31 arasında; p < 0.001) oranında azaltmıştır. Seretide alevlenme oranını, salmeterol ile karşılaştırıldığında % 12 (% 95 GA: % 5 ve % 19 arasında; p = 0.002), FP ile karşılaştırıldığında da % 9 (% 95 GA: % 1 ve % 16 arasında; p = 0.024) oranında azaltmıştır. Plaseboya kıyasla salmeterol ve FP alevlenme oranını anlamlı derecede sırasıyla % 15 (% 95 GA: % 7 ve % 22 arasında; p < 0.001) ve % 18 (% 95 GA: % 11 ve % 24 arasında; p < 0.001) oranında azaltmıştır.

St George Solunum Anketi (SGSA) ile ölçülen Sağlıkla İlişkili Yaşam Kalitesi, plaseboya kıyasla tüm aktif tedavi yöntemleri ile düzelmiştir. Üç yıl boyunca Seretide ile sağlanan ortalama düzeltme plaseboya kıyasla - 3.1 birim (% 95 GA: - 4.1 ve - 2.1 arasında; p < 0.001), salmeterole kıyasla - 2.2 birim (p < 0.001) ve FP'ye kıyasla - 1.2 birimdir (p = 0.017).

Üç yıllık tedavi süresi boyunca, FEV₁ değerleri Seretide ile tedavi edilenlerde plasebo ile tedavi edilenlerden daha yüksektir (3 yıl boyunca ortalama fark 92 ml, % 95 GA: 75 - 108 ml; p < 0.001). FEV₁'i düzeltmede Seretide salmeterolden veya FP'den daha etkilidir (salmeterol için ortalama fark 50 ml, p < 0.001 ve FP için 44 mL'dir, p < 0.001).

Advers olay olarak bildirilen pnömoninin 3 yıllık tahmini olasılığı plasebo için % 12.3, salmeterol için % 13.3, FP için % 18.3 ve Seretide için % 19.6'dır (Seretide'in plaseboya karşı risk oranı: 1.64, % 95 GA: 1.33 ve 2.01 arasında, p < 0.001). Pnömoni ile ilişkili ölümlerde artış olmamıştır; tedavi sırasında birincil olarak pnömoniye bağlı oldukları düşünülen ölümler plasebo için 7, salmeterol için 9, FP için 13 ve Seretide için 8 olarak tespit edilmiştir. Kemik kırılma olasılığında anlamlı

farklılık yoktur (plasebo % 5.1, salmeterol % 5.1, FP % 5.4 ve Seretide % 6.3; plaseboya karşı Seretide için risk oranı: 1.22, % 95 GA: 0.87 ve 1.72 arasında, p = 0.248). Göz bozuklukları, kemik bozuklukları ve hipotalamus-hipofiz-adrenal eksen bozuklukları ile ilgili advers olayların insidansı düşüktür ve tedaviler arasında farklılık gözlenmemiştir. Salmeterol alan tedavi gruplarında kardiyak advers olaylarında artış olduğuna dair kanıt yoktur.

5.3 Klinik öncesi güvenlilik verileri

Hayvanlar üzerinde yapılan üreme çalışmalarında, çok yüksek dozlarda fetüs üzerinde beta-2 agonistleri için tipik olan bazı etkiler gözlenmiştir.

Salmeterol ksinafoat, prokaryotik veya ökaryotik hücre sistemlerinin kullanıldığı *in vitro* veya sıçanlarda *in vivo* olarak yapılan bir dizi çalışmada genetik toksisiteye neden olmamıştır.

Salmeterol ksinafoat ile yapılan uzun süreli çalışmalar, sıçan mezovaryumu ve fare uterusu düz kaslarında sınıf etkisine bağlı benign tümörlere yol açmıştır. Bilimsel literatürler ve yaptığımız farmakolojik çalışmalar, bu etkilerin türlere özel olduklarını ve klinik kullanım yönünden anlamlı olmadıklarını göstermektedir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1 Yardımcı maddelerin listesi

Norflurane (HFA 134a) - Kloroflorokarbon (CFC) içermeyen itici bir gazdır. Ozon tabakasına zarar vermez.

6.2 Geçimsizlikler

Geçerli değildir.

6.3 Raf Ömrü

Raf ömrü: 24 ay.

6.4 Saklamaya yönelik özel tedbirler

30°C'nin altındaki oda sıcaklığında saklanmalıdır. Donmaktan ve doğrudan güneş ışığından korunmalıdır.

Ağızlığın kapağı kapatılmalıdır.

Basıncılı ölçülü doz inhalerlerde bulunan inhale ilaçların çoğunda olduğu gibi bu ilacın terapötik etkisi aerosol tüpü soğuk olduğunda azalabilir.

Aerosol tüpü boş olduğunda bile delinmemeli, kırılmamalı veya yakılmamalıdır.

6.5 Ambalajın niteliği ve içeriği

Ölçülü 60 ve 120 dozluk alüminyum aerosol tüplerde satılmaktadır.

6.6 Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler

KULLANMA TALİMATLARI:

1. Ağızlığın kapağını yanlarından hafifçe sıkıştırarak çıkarınız.
2. Ağızlık dahil inhalerin iç ve dış kısmını inceleyerek gevşek duran herhangi bir nesnenin olup olmadığına bakınız.
3. Gevşek duran herhangi bir nesneyi uzaklaştırmak ve inhaler içeriğinin iyice karışmasını sağlamak için inhaleri iyice çalkalayınız.
4. Inhaleri baş ve diğer parmaklarınızla baş parmağınız ağızlığın tabanından tutacak şekilde dik pozisyonda tutunuz.
5. Nefesinizi rahatça yapabildiğiniz kadar dışarı veriniz, ağızlığı ağzınıza dişlerin arasına yerleştiriniz ve dudaklarınızı etrafına kapatınız; ancak ısırmayınız.
6. Ağzınızdan nefes almaya başlar başlamaz inhalerin tepesini aşağı bastırarak düzenli ve derin nefes alırken SEREVENT'i püskürtünüz.
7. Nefesinizi tutarken, inhaleri ağzınızdan çıkarınız ve parmağınızı inhalerin üstünden çekiniz. Nefesinizi rahatça tutabildiğiniz kadar tutunuz.
8. Bir doz daha almanız gerekiyorsa inhaleri düz tutmaya devam ediniz ve 3'ten 7'ye kadar olan basamakları tekrarlamadan önce yaklaşık yarım dakika bekleyiniz.
9. Kullandıktan sonra tozdan ve ince tüylerden korumak için her zaman ağızlığın kapağını kapatınız.
10. Ağızlığın kapağını sertçe iterek yerine yerleştiriniz.

Önemli:

5, 6 ve 7. aşamalarda acele etmeyiniz. Inhalerinizi kullanmaya başlamadan önce mümkün olduğu kadar yavaş nefes almaya başlamanız önemlidir.

İlk kullanmaya başladığınız zamanlarda birkaç kez aynanın önünde pratik yapınız. Inhalerinizin tepesinden veya ağzınızın kenarından "sis" çıktığını görürseniz 2. basamaktan itibaren işlemi tekrarlayınız.

Doktorunuz inhalerinizi farklı şekilde kullanmanızı tavsiye ettiyse, bu talimatlara dikkatle uyunuz. Herhangi bir sorunuz olursa doktorunuza danışınız.

Çocuklar:

Küçük çocukların yardıma ihtiyacı olabilir ve ebeveynlerinin inhaleri kullanmalarına yardım etmesi gerekebilir. Çocuğu nefesini dışarı vermeye ve nefes alırken inhaleri püskürtmeye teşvik ediniz. Birlikte deneyiniz. Daha büyük çocuklar veya elleri güçsüz olan kişiler inhaleri iki eliyle tutmalıdır. İki işaret parmağını inhalerin tepesine ve iki başparmağını ağızlığın altına yerleştiriniz.

Temizlenmesi:

Inhalerinizi haftada en az 1 kez temizlenmelidir.

1. Metal aerosol tüpünü inhalerin plastik dış kısmından çıkarınız ve ağızlığın kapağını açınız.
2. Plastik kısmı ve ağızlığın kapağını ılık suyla durulayınız.
3. Kurumaları için ılık bir yerde bırakınız. Aşırı sıcaklıktan kaçınınız.
4. Aerosol tüpünü ve ağızlığın kapağını yerine takınız.

Hafif bir deterjan veya bebeklerin biberonlarının temizlenmesi için kullanılan tipte bir solüsyon suya ilave edilebilir (eczacınız size tavsiyede bulunacaktır). Kurutmadan önce temiz suyla iyice durulayınız. METAL AEROSOL TÜPÜNÜ SUYUN IİNE KOYMAYINIZ.

İnhalerinizin test edilmesi:

İnhalerinizi 1 hafta veya daha uzun bir süredir kullanmıyorsanız çalıştığından emin olmak için bir kez havaya püskürtünüz.

7. RUHSAT SAHİBİ

Adı: GlaxoSmithKline İlaçları Sanayi ve Ticaret A.ř.
Adresi: Büyükdere cad. No:173 1.Levent Plaza B Blok
34394, 1.Levent – İSTANBUL
Tel no: 0 212 339 44 00
Faks no: 0 212 339 45 00

8. RUHSAT NUMARASI

92/12

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

07.12.1992 – 07.12.2007

10. KÜB' N YENİLENME TARİHİ