Fiyat ve Detaylar: https://www.ilacprospektusu.com/ilac/78/serevent-diskus-50-mcg-60-doz-diskus
ATC Kodu: https://www.ilacprospektusu.com/ara/ilac/atc/R03AC12

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

SEREVENT Diskus 50 mcg

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:
Her blister içinde:
Salmeterol (ksinafoat halinde).....50 mikrogram

Yardımcı madde:
Laktoz .....12,5 mg

3. FARMASÖTİK FORM

İnhalasyon için toz

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 (inhaler 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 (FEV_1'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.

Tavsiye edilen dozlar:

Astım

Yetişkinler ve 12 yaş ve üzeri adolesanlar:

Günde 2 defa bir inhalasyon (1 x 50 mikrogram salmeterol).

Daha şiddetli hava yolu tıkanması olan astım hastalarında günde 2 defa 2 inhalasyona (2 x 50 mikrogram salmeterol) kadar olan dozlar yararlı olabilir.

4 yaş üzeri çocuklar:
Günde 2 defa 1 inhalasyon (1 x 50 mikrogram salmeterol).

Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı (KOAH)

Yetişkinler: Günde 2 defa 1 inhalasyon (1 x 50 mikrogram salmeterol).

Uygulama şekli:
Serevent Diskus sadece inhalasyon yoluyla kullanılır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek yetmezliği:
Doz modifikasyonu gerekli değildir.

Karaciğer yetmezliği:
Doz modifikasyonu gerekli değildir.

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

Geriyatrik popülasyon:
Doz modifikasyonu gerekli değildir.

4.3. Kontrendikasyonlar

Preparatın bileşimindeki maddelerden herhangi birine aşırı duyarlılığı olan hastalarda kullanılmamalıdır (*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

Astım tedavisi normalde kademeli bir program izlemelidir ve hastalar 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 arttırılması 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 arttırılması (ör. daha yüksek inhale kortikosteroid kullanılması veya oral kortikosteroid tedavisine başlanılması) 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 bakımdan düşük serum potasyum düzeylerine önceden hazırlayıcı bir durumu olan hastalarda Serevent 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 kullanımı 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 5.1 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)

SEREVENT Diskus'un her bir dozu 12.5 miligrama kadar laktoz içerir. Bu miktar, laktoz intoleransı olan kişilerde normalde bir probleme neden olmamaktadır.

Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

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

Seçici veya seçici olmayan betablokerler geridönüşlü 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 palpitasyonlar) 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 dozlamla 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). Eritromisinin 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 edilan 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, fetüs 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.

Salmaterolün 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 Diskus tedavisinin durdurulup durdurulmayacağına/tedaviden kaçınılıp kaçınılmayacağına ilişkin karar verilirken, emzirmenin çocuk açısından faydası ve Serevent Diskus 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 anlaşılamamakla birlikte yukarıdaki durumlarda Serevent kullanmak uygun değildir. Serevent akut semptomların tedavisinde kullanılmamalıdır. Kısa etkili beta-2 agonistlerin akut durumda kullanılmasının astımda şiddetlenmeye yol açacağının 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 (≥1/10); yaygın (≥1/100 ila <1/10); yaygın olmayan (≥1/1.000 ila <1/100); seyrek (≥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:	Hiperglisemi

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 palpitasyon 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 hırıltılı solunumda ani artışla birlikte paradoksal bronkospazm oluşabilir. Bu durum hızlı etkili inhale bronkodilatörle hemen tedavi edilmelidir. Serevent Diskus 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, başağrısı ve taşikardi, sistolik kan basıncında artış ve hipokalemiyi içeren tipik aşırı beta-adrenerjik stimulasyondur.

Tedavisi:
Salmeterol Diskus aşırı dozajında tercih edilen antidot kardiyoseçici bir beta-bloker ajandır. 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 adrenoseptör 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 düzelme gösterilmiştir. Salmeterol hastalığın reversibl komponentinde beta-2 agonist olarak etki eder. İn vitro salmeterol ayrıca insan bronşiyal epitel hücrelerinde silia hareketlerini artırır ve kistik fibrozisli hastalarda bronşiyal epitelyumda 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 palpitasyon 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)

<u>Emilim:</u>

Salmeterol ksinafoatın düzenli kullanımını takiben sistemik dolaşımda 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:
İn vitro bir çalışma salmeterolün sitokrom P450 3A4 (CYP3A4) tarafından büyük oranda α-hidroksisalmeterole (alifatik oksidayon) metabolize edildiğini göstermiştir. Salmeterolün ve eritromisinin 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) FEV_1'i beklenen normal değerin % 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) 0.180	1.060 (0.89, 1.27) 0.525	0.825 (0.68, 1.00) 0.052[1]
Risk oranı, komponentlerine karşı Seretide 50/500 (GA) p değeri	Geçerli değil	0.932 (0.77, 1.13) 0.481	0.774 (0.64, 0.93) 0.007	Geçerli değil

1: Birincil etkinlik karşılaştırılması üzerinde yapılmış 2 ara analizin 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 FEV_1 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 düzelme 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, FEV_1 değerleri Seretide ile tedavi edilenlerde plasebo ile tedavi edilenlerden daha yüksektir (3 yıl boyunca ortalama fark 92 ml, % 95 GA: 75 - 108 ml; $p < 0.001$). FEV_1'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'ın 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, prokaryötik veya ökaryötik 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

Laktoz .....12,5 mg

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 ve kuru bir yerde saklanmalıdır.

6.5 Ambalajın niteliği ve içeriği

28 veya 60 blisterlik alüminyum folyo içeren diskus cihazında satılmaktadır.

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

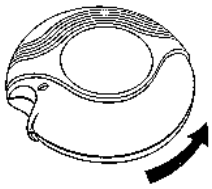
Serevent Diskus akciğerlere inhale edilen bir toz salıvermektedir.

Cihaz, hareket kolu kaydırılarak açılır ve kullanıma hazırlanır. Ağızlık ağıza yerleştirilir ve dudaklar etrafını saracak şekilde kapatılır. Bundan sonra doz inhale edilebilir ve cihaz kapatılabilir.

Diskus üzerinde bulunan doz göstergesi kalan doz sayısını gösterir.

Serevent Diskus'un kullanım talimatları

KAPALI
Diskus'u kutusundan çıkardığınızda kapalı durumda olacaktır.



AÇIK
Kullanılmamış bir Diskus içinde ayrı ayrı korunmuş olarak toz halde 60 dozluk ilaç bulunur. Doz göstergesi, Diskus içinde kaç doz ilaç kaldığını gösterir.

Her doz tam olarak ölçülmüş olup hijenik şartlara uygun olarak korunmaktadır. Bakıma veya yeniden doldurmaya gerek yoktur.

Diskus'un üst kısmındaki doz göstergesi kaç doz kaldığını gösterir. İlaç miktarı azaldığında sizi uyarmak üzere 5 - 0 arasındaki rakamlar kırmızı renkte yazılmıştır.

Diskus'u kullanmak kolaydır. İlacı alacağınız zaman yapacaklarınız aşağıdaki dört basamakta gösterilmiştir:

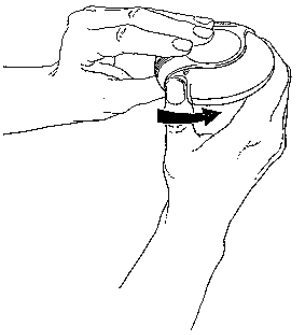
1. Açma.
2. Kaydırma.
3. İçine çekme
4. Kapatma

Serevent Diskus Nasıl Çalışır ?

Hareket kolu itilince ağızlık içinde küçük bir delik açılır ve bir dozluk ilaç inhale edilmek için hazırdır. Diskus kapatılınca kareket kolu otomatik olarak ilk posizyonuna döner ve bir sonraki kullanım için hazır hale gelir. Dış kapak kullanılmadığı zaman Diskus'u korur.

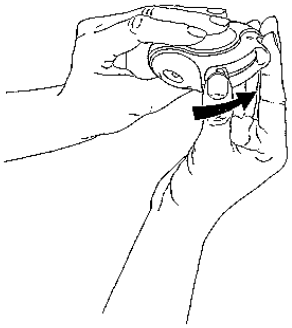
1. Açma – Diskus'u nasıl kullanmalısınız ?

Diskus'u açmak için bir elinizle dış kapağı tutarken diğer elin baş parmağını baş parmak yerine koyunuz. Baş parmağınızı itebildiğiniz kadar, kendinizden uzağa itiniz.



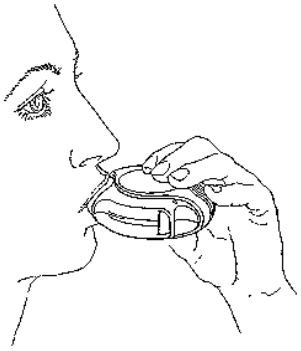
2. Kaydırma.

Diskus'u ağızlığı size dönük olacak şekilde tutunuz. Hareket kolunu bir "klik" sesi duyulana kadar kendinizden uzağa doğru itiniz. Diskus artık kullanıma hazırdır. Hareket kolu her geriye itilişinde inhalasyon için bir doz hazır hale gelir. Bu doz göstergesinde görülür. İlacı ziyan etmemek için hareket kolu ile oynamayınız.



3. İçine çekme

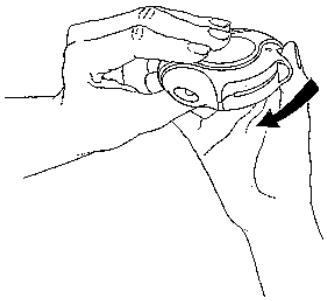
- İlacı içinize çekmeden önce bu bölümü dikkatli bir şekilde okuyunuz.
- Diskus'u ağzınızdan uzak tutunuz. Nefesinizi rahatça yapabildiğiniz kadar dışarı veriniz. Unutmayınız - asla Diskus'un içine nefes vermeyiniz.
- Ağızlığı dudaklarınıza yaslayınız. Devamlı ve derin nefes alınız - nefesi burnunuzdan değil, Diskus'un içinden alınız.
- Diskus'u ağzınızdan uzaklaştırınız.
- 10 saniye veya rahatça tutabildiğiniz kadar uzun bir süre nefesinizi tutunuz.
- Yavaşça nefes veriniz.



4. Kapatma

Diskus'u kapatmak için başparmağınızı başparmak yerine koyup geriye kendinize doğru sonuna kadar kaydırınız.

Diskus kapanınca bir klik sesi duyulur. Hareket kolu otomatik olarak eski yerine döner ve yeniden kurulur. Diskus yeniden kullanıma hazır hale gelmiştir.



Eğer iki inhalasyon almanız tavsiye edildiyse Diskus'u kapatmalı ve 1'den 4'e kadar olan basamakları tekrar etmelisiniz.

UNUTMAYINIZ!

Diskusu kuru tutunuz.

Kullanılmadığı zaman kapalı tutunuz.

Diskus'un içine asla nefes vermeyiniz.

Hareket kolunu sadece ilacı almaya hazır olduğunuzda itiniz.

Söylenen dozdan daha fazla almayınız.

Çocukların görebileceği ve ulaşabileceği yerlerden uzak tutunuz.

7. RUHSAT SAHİBİ

Adı: GlaxoSmithKline İlaçları Sanayi ve Ticaret A.Ş.
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

92/11

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

07.12.1992 – 07.12.2007

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ