

# ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

## 1. ΕΜΠΟΡΙΚΗ ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

SEREVENT Rotadiskus/Diskus

## 2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε Serevent Rotadisk αποτελείται από blisters που το καθένα περιέχει 50 μικρογραμμάρια σαλμετερόλης στη μορφή ζιναφοϊκής σαλμετερόλης.

Το Serevent Diskus είναι μία ειδικά διαμορφωμένη πλαστική συσκευή, η οποία περιέχει ταινία με blisters, που το καθένα περιέχει 50 μικρογραμμάρια ζιναφοϊκής σαλμετερόλης.

## 3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Κόνις για εισπνοή

## 4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

### 4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Η σαλμετερόλη είναι ένας β<sub>2</sub> διεγέρτης μακράς δράσης και πρέπει να χρησιμοποιείται μόνο μαζί με κορτικοστεροειδή στην αντιμετώπιση του άσθματος. Με ιδανική βασική αγωγή στεροειδών, η σαλμετερόλη μπορεί να προσφέρει επιπρόσθετη συμπτωματική θεραπεία (βλέπε παραγράφους 4.4 και 5.1). Οι ασθενείς πρέπει να προειδοποιούνται να μην διακόψουν ή να μειώσουν τη θεραπεία χωρίς ιατρική συμβουλή, ακόμα κι αν αισθάνονται καλύτερα με τη σαλμετερόλη.

### Ενήλικοι:

Η σαλμετερόλη προσφέρει παρατεταμένη (12 ώρες) βρογχοδιαστολή σε αναστρέψιμη απόφραξη των αεροφόρων οδών από άσθμα, χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια και χρόνια βρογχίτιδα. Είναι κατάλληλη για τον έλεγχο των συμπτωμάτων σε μακρόχρονη τακτική θεραπεία δύο φορές την ημέρα, αλλά λόγω της καθυστερημένης έναρξης δράσης (10-20 λεπτά) δεν πρέπει να χρησιμοποιείται για την ανακούφιση οξέων ασθματικών συμπτωμάτων, για τα οποία ενδείκνυται η χορήγηση εισπνοών ενός ταχύτερης δράσης (εντός 5 λεπτών) βρογχοδιασταλτικού. Το Serevent ενδείκνυται όταν απαιτείται η χρήση ενός βρογχοδιασταλτικού για τακτική θεραπεία και για την πρόληψη νυκτερινών συμπτωμάτων και/ή τον έλεγχο των ημερήσιων διακυμάνσεων που προκαλούνται από αναστρέψιμη απόφραξη των αεροφόρων οδών (π.χ. πριν από άσκηση ή την αναπόφευκτη έκθεση σε αλλεργιογόνο).

### Παιδιά:

Θεραπεία αναστρέψιμης απόφραξης των αεροφόρων οδών σε ασθενείς με άσθμα, οι οποίοι χρειάζονται μακροχρόνια τακτική βρογχοδιασταλτική θεραπεία. Πρόληψη βρογχόσπασμου που προκαλείται από άσκηση. Δεν υπάρχουν στοιχεία ότι το Serevent αντικαθιστά τη θεραπεία με χρωμογλυκικό νάτριο, το οποίο θα πρέπει να συνεχίζεται με την ίδια δοσολογία και δεν θα πρέπει να διακόπτεται ή να μειώνεται όταν προστίθεται το Serevent.

### 4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Τα Serevent Rotadisks και Diskus χορηγούνται μόνο για εισπνοές. Τα Rotadisks χορηγούνται μόνο με τη χρήση της συσκευής Serevent Diskhaler. Προκειμένου να επιτευχθεί πλήρες θεραπευτικό όφελος συνιστάται η τακτική χρήση της σαλμετερόλης στη θεραπεία της αναστρέψιμης απόφραξης των αεροφόρων οδών από άσθμα, χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια και χρόνια βρογχίτιδα. Η έναρξη της βρογχοδιασταλτικής δράσης (>15% βελτίωση στο Μέγιστο Εκπνεόμενο Όγκο) εκδηλώνεται σε διάστημα 10-20 λεπτών στους ασθματικούς ασθενείς. Τα πλήρη αποτελέσματα θα φανούν μετά τη χορήγηση μερικών δόσεων του φαρμάκου. Η βρογχοδιασταλτική δράση της σαλμετερόλης διαρκεί 12 ώρες. Αυτό είναι ιδιαίτερα χρήσιμο στη θεραπεία των συμπτωμάτων του νυκτερινού άσθματος, της χρόνιας αποφρακτικής πνευμονοπάθειας και της χρόνιας βρογχίτιδας και στον έλεγχο του άσθματος που προκαλείται από άσκηση. Οι ασθενείς θα πρέπει να ενημερώνονται ώστε να μη χρησιμοποιούν για την αντιμετώπιση των συμπτωμάτων μεγαλύτερες δόσεις από τις συνιστώμενες, αλλά να χρησιμοποιούν εισπνοές ενός β<sub>2</sub>-αδρενεργικού διεγέρτη άμεσης δράσης.

Επειδή μπορεί να διαπιστωθούν ανεπιθύμητες ενέργειες που να σχετίζονται με υπερβολική δοσολογία ενός β<sub>2</sub>-αδρενεργικού διεγέρτη, η δόση και η συχνότητα της χορήγησης θα πρέπει να αυξάνεται μόνο με ιατρική συμβουλή.

#### *Ενήλικοι:*

Ένα blister (50 μικρογραμμάρια σαλμετερόλης) δύο φορές την ημέρα.

Σε ασθματικούς ασθενείς με περισσότερο σοβαρή απόφραξη των αεροφόρων οδών χορηγούνται 2 blisters (2 x 50 μικρογραμμάρια σαλμετερόλης) δύο φορές την ημέρα. \_\_

#### *Παιδιά ηλικίας 4 ετών και μεγαλύτερα:*

Ένα blister (50 μικρογραμμάρια σαλμετερόλης) δύο φορές την ημέρα. Δεν υπάρχουν προς το παρόν επαρκή κλινικά στοιχεία για τη χρήση της σαλμετερόλης σε παιδιά κάτω των 4 ετών.

#### *Ασθενείς ειδικών ομάδων:*

Δεν χρειάζεται ρύθμιση της δοσολογίας στους ηλικιωμένους ασθενείς και σε ασθενείς με μειωμένη νεφρική λειτουργία.

### **4.3 Αντενδείξεις**

Υπερευαισθησία στη ζιναφοϊκή σαλμετερόλη ή σε οποιοδήποτε από τα συστατικά του. (βλέπε παράγραφο 6.1).

Ασθενείς με θυρεοτοξίκωση και αρρυθμίες υψηλής συχνότητας.

### **4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση**

Η αντιμετώπιση του άσθματος θα πρέπει κανονικά να γίνεται βάσει ενός προγράμματος βήμα προς βήμα προσέγγισης και η ανταπόκριση του ασθενούς πρέπει να ελέγχεται κλινικά καθώς και με δοκιμασίες πνευμονικής λειτουργίας.

Η σαλμετερόλη δεν θα πρέπει να χρησιμοποιείται (και δεν επαρκεί) ως αρχική θεραπεία του άσθματος.

Η σαλμετερόλη δεν αποτελεί υποκατάστατο των από του στόματος χορηγούμενων ή των εισπνεόμενων κορτικοστεροειδών. Η χορήγησή της είναι συμπληρωματική. Οι ασθενείς πρέπει να προειδοποιούνται να μην σταματούν τη θεραπεία με στεροειδή και να μην την μειώνουν χωρίς ιατρική συμβουλή, ακόμα κι αν αισθάνονται καλύτερα με τη σαλμετερόλη.

Το Serevent δεν πρέπει να χρησιμοποιείται για την αντιμετώπιση των οξέων ασθματικών συμπτωμάτων, για τα οποία χρειάζεται ένα βρογχοδιασταλτικό βραχείας δράσης. Οι ασθενείς πρέπει να ενημερώνονται να έχουν μαζί τους καθ' όλες τις ώρες το βρογχοδιασταλτικό τους βραχείας δράσης για την ανακούφιση των συμπτωμάτων.

Αυξανόμενη χρήση βρογχοδιασταλτικών βραχείας δράσης για την ανακούφιση συμπτωμάτων, υποδηλώνουν επιδείνωση στο έλεγχο του άσθματος. Οι ασθενείς πρέπει να καθοδηγούνται να αναζητούν ιατρική φροντίδα αν η θεραπεία με ένα βραχείας δράσης βρογχοδιασταλτικό γίνεται σταδιακά λιγότερο αποτελεσματική ή χρειάζονται περισσότερες εισπνοές από αυτές που συνήθως χρησιμοποιούν. Σε αυτή την περίπτωση θα πρέπει να επανεκτιμηθεί η κατάσταση του ασθενούς με στόχο την πιθανότητα αύξησης της αντιφλεγμονώδους θεραπείας (π.χ. υψηλότερες δόσεις εισπνεόμενων κορτικοστεροειδών ή θεραπεία με κορτικοστεροειδή από το στόμα). Σοβαροί ασθματικοί παροξυσμοί πρέπει να αντιμετωπίζονται κατά το συνήθη τρόπο.

Αν και το Serevent μπορεί να χορηγηθεί ως πρόσθετη θεραπεία όταν τα εισπνεόμενα κορτικοστεροειδή δεν ελέγχουν επαρκώς τα συμπτώματα του άσθματος, οι ασθενείς δεν θα πρέπει να ξεκινούν το Serevent κατά τη διάρκεια ενός σοβαρού ασθματικού παροξυσμού, ή αν παρουσιάζουν σημαντική επιδείνωση, ή οξεία επιδείνωση του άσθματος.

Κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Serevent μπορεί να εμφανισθούν σοβαρές, σχετιζόμενες με το άσθμα ανεπιθύμητες ενέργειες και παροξυσμοί. Οι ασθενείς θα πρέπει να ενημερώνονται να συνεχίζουν τη θεραπεία αλλά να αναζητούν ιατρική βοήθεια εάν τα ασθματικά συμπτώματα παραμένουν μη ελεγχόμενα, ή επιδεινώνονται μετά την έναρξη της θεραπείας με Serevent.

Αιφνίδια και προοδευτική επιδείνωση του άσθματος είναι δυνητικά απειλητική για τη ζωή του ασθενούς και γι' αυτό θα πρέπει να γίνει επείγουσα επανεκτίμηση της κατάστασής του. Θα πρέπει να ληφθεί επίσης απόφαση για αύξηση της θεραπείας με κορτικοστεροειδή. Υπό αυτές τις συνθήκες,

συνιστάται να γίνεται καθημερινός έλεγχος της μέγιστης εκπνευστικής ροής. Για θεραπεία συντήρησης του άσθματος, θα πρέπει να χορηγείται σαλμετερόλη σε συνδυασμό με εισπνεόμενα ή από το στόματος κορτικοστεροειδή. Τα βρογχοδιασταλτικά παρατεταμένης δράσης δεν πρέπει να χορηγούνται μόνα τους ή να αποτελούν την κύρια θεραπεία συντήρησης του άσθματος (βλέπε παράγραφο 4.1).

Όταν ελεγχθούν τα ασθματικά συμπτώματα, μπορεί να εξετασθεί το ενδεχόμενο σταδιακής μείωσης της δόσης του Serevent. Κατά τη διάρκεια της μείωσης της δόσης είναι σημαντική η τακτική παρακολούθηση των ασθενών. Πρέπει να χρησιμοποιείται η χαμηλότερη αποτελεσματική δόση του Serevent.

Υπάρχουν πολύ σπάνιες αναφορές για αύξηση των επιπέδων της γλυκόζης του αίματος (βλέπε παράγραφο 4.8) και αυτό θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη όταν συνταγογραφείται σε ασθενείς με ιστορικό σακχαρώδους διαβήτη.

Καρδιαγγειακές επιδράσεις, όπως αύξηση της συστολικής αρτηριακής πίεσης και της καρδιακής συχνότητας, μπορεί να παρατηρηθούν περιστασιακά με όλα τα συμπαθομιμητικά φάρμακα, ειδικά σε υψηλότερες από τις θεραπευτικές δόσεις. Για το λόγο αυτό, η σαλμετερόλη θα πρέπει να χορηγείται με προσοχή σε ασθενείς με προϋπάρχουσα καρδιαγγειακή νόσο.

Κατά τη διάρκεια της θεραπείας με β-διεγέρτες μπορεί δυνητικά να εμφανισθεί σοβαρή υποκαλιαιμία. Ιδιαίτερη προσοχή απαιτείται σε οξείες ασθματικές κρίσεις, οπότε η υποκαλιαιμία μπορεί να ενισχυθεί λόγω της ταυτόχρονης χορήγησης θεοφυλλίνης, στεροειδών, διουρητικών, αλλά και λόγω υποξίας. Σε αυτούς τους ασθενείς πρέπει να παρακολουθούνται τα επίπεδα καλίου.

Στοιχεία από μία μεγάλη κλινική μελέτη (Salmeterol Multi-Center Asthma Research Trial, SMART) κατέδειξαν ότι οι Αφροαμερικανοί ασθενείς είχαν αυξημένο κίνδυνο σοβαρών επεισοδίων θανάτων σχετιζόμενων με το αναπνευστικό, όταν χρησιμοποιούσαν σαλμετερόλη συγκριτικά με το εικονικό φάρμακο (βλέπε παράγραφο 5.1). Δεν είναι γνωστό αν αυτό οφείλεται σε φαρμακογενετικούς ή άλλους παράγοντες. Επομένως, οι μαύροι ασθενείς που κατάγονται από την Αφρική ή την Καραϊβική, θα πρέπει να συνεχίζουν τη θεραπεία αλλά και να αναζητούν ιατρική βοήθεια εάν τα ασθματικά συμπτώματα παραμένουν μη ελεγχόμενα ή επιδεινώνονται ενώ λαμβάνουν το Serevent.

Η ταυτόχρονη χρήση κετοκοναζόλης χορηγούμενης συστηματικά, αυξάνει την συστηματική έκθεση στη σαλμετερόλη. Αυτό μπορεί να οδηγήσει σε αύξηση της συχνότητας συστηματικών αντιδράσεων (π.χ επιμήκυνση του διαστήματος QTc και αίσθημα παλμών). Η συγχορήγηση με κετοκοναζόλη ή άλλους ισχυρούς αναστολείς του CYP3A4 πρέπει επομένως να αποφεύγεται εκτός εάν τα οφέλη αντισταθμίζουν τον δυνητικά αυξημένο κίνδυνο συστηματικών ανεπιθύμητων ενεργειών από τη θεραπεία με σαλμετερόλη, (βλέπε παράγραφο 4.5).

Το σοβαρό άσθμα απαιτεί τακτική ιατρική παρακολούθηση και ελέγχους της πνευμονικής λειτουργίας, δεδομένου ότι οι ασθενείς κινδυνεύουν από σοβαρές κρίσεις ακόμη και θάνατο.

Ασθενείς με σοβαρό άσθμα έχουν μόνιμα συμπτώματα και συχνές παροξύνσεις με μειωμένη ικανότητα για σωματική άσκηση και τιμές μέγιστης εκπνευστικής ροής χαμηλότερες από 60% των φυσιολογικών τιμών αναφοράς, με διακυμάνσεις που φθάνουν σε ποσοστό μεγαλύτερο από 30% και οι οποίες συνήθως δεν επανέρχονται πλήρως στις φυσιολογικές τιμές μετά τη χορήγηση ενός βρογχοδιασταλτικού. Αυτοί οι ασθενείς χρειάζονται υψηλές δόσεις εισπνεόμενου κορτικοστεροειδούς (π.χ περισσότερο από 1mg διπροπιονικής μπεκλομεθαζόνης την ημέρα), ή θεραπεία με κορτικοστεροειδή από το στόμα. Αφού εξασφαλισθεί η κατάλληλη υποστήριξη με κορτικοθεραπεία το Serevent είναι δυνατόν να προσφέρει επιπρόσθετη συμπτωματική ανακούφιση.

Η σοβαρή επιδείνωση του άσθματος πρέπει να αντιμετωπίζεται με β-διεγέρτες ταχείας δράσης, χορηγούμενους μέσω νεφελοποιητών (nebuliser) ή παρεντερικώς χορηγούμενα βρογχοδιασταλτικά ή παρεντερικώς χορηγούμενα κορτικοστεροειδή παράλληλα με άλλα υποστηρικτικά μέσα.

#### **4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φάρμακα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης**

Οι βήτα αδρενεργικοί αναστολείς μπορεί να μειώσουν ή να ανταγωνιστούν τη δράση της σαλμετερόλης. Η χορήγηση μη-εκλεκτικών και εκλεκτικών β-αναστολέων θα πρέπει να αποφεύγεται εκτός αν επιβάλλεται η χρησιμοποίησή τους.

Δυνητικά σοβαρή υποκαλιαιμία μπορεί να προκληθεί από τη θεραπεία με β2-διεγέρτες. Ιδιαίτερη προσοχή χρειάζεται σε παροξύνσεις σοβαρού άσθματος καθώς αυτή η δράση μπορεί να ενισχυθεί από την ταυτόχρονη χορήγηση παραγόντων ξανθίνης, στεροειδών και διουρητικών.

#### Ισχυροί αναστολείς του CYP3A4

Η συγχορήγηση κετοκοναζόλης (400 mg από το στόμα άπαξ ημερησίως) και σαλμετερόλη (50 mcg εισπνεόμενη δύο φορές την ημέρα) σε 15 υγιή άτομα για 7 ημέρες είχε ως αποτέλεσμα σημαντική αύξηση στα επίπεδα σαλμετερόλης στο πλάσμα (1.4 φορές στο C<sub>max</sub> και 15 φορές στην AUC). Αυτό μπορεί να οδηγήσει σε αύξηση της συχνότητας εμφάνισης συστηματικών δράσεων της θεραπείας με σαλμετερόλη (π.χ. επιμήκυνση του διαστήματος QTc και αίσθημα παλμών) συγκριτικά με τη μεμονωμένη χορήγηση σαλμετερόλης ή κετοκοναζόλης (βλέπε παράγραφο 2.4).

Δεν παρατηρήθηκε κλινικά σημαντική επίδραση σε αρτηριακή πίεση, καρδιακό ρυθμό, γλυκόζη αίματος και επίπεδα καλίου στο αίμα. Η συγχορήγηση με κετοκοναζόλη δεν αύξησε την ημιπερίοδο απέκκρισης της σαλμετερόλης ούτε αύξησε τη συσσώρευση της σαλμετερόλης μετά από επαναλαμβανόμενη χορήγηση του φαρμάκου.

Η ταυτόχρονη χορήγηση κετοκοναζόλης θα πρέπει να αποφεύγεται, εκτός εάν τα οφέλη αντισταθμίζουν τον δυνητικά αυξημένο κίνδυνο συστηματικών ανεπιθύμητων ενεργειών από την σαλμετερόλη. Είναι πιθανόν να υπάρχει παρόμοιος κίνδυνος αλληλεπίδρασης με άλλους ισχυρούς αναστολείς του CYP3A4 (π.χ. ιτρακοναζόλη, τελιθορομυκίνη, ριτοναβίρη).

#### Μέτριοι αναστολείς του CYP 3A4

Η συγχορήγηση ερυθρομυκίνης (500mg από το στόμα τρεις φορές την ημέρα) και σαλμετερόλης (50mcg εισπνεόμενη δύο φορές την ημέρα) σε 15 υγιή άτομα για 6 ημέρες είχε ως αποτέλεσμα μικρή αλλά όχι στατιστικά σημαντική αύξηση των επιπέδων σαλμετερόλης (1.4 φορές στο C<sub>max</sub> και 1.2 φορές στην AUC). Η συγχορήγηση με ερυθρομυκίνη δεν συσχετίστηκε με κάποιες σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες.

#### **4.6 Χορήγηση κατά την κύηση και γαλουχία**

Υπάρχουν περιορισμένα στοιχεία (για λιγότερες από 300 εκβάσεις εγκυμοσύνης) για χρήση σαλμετερόλης σε έγκυες γυναίκες.

Μελέτες σε ζώα δεν υποδεικνύουν άμεσες ή έμμεσες βλαπτικές επιδράσεις όσον αφορά την τοξικότητα στην αναπαραγωγή με εξαίρεση την ένδειξη ορισμένων επιβλαβών επιδράσεων στο έμβρυο σε πολύ υψηλά επίπεδα δόσεων (βλέπε παράγραφο 5.3).

Ως προληπτικό μέτρο, είναι προτιμότερο να αποφεύγεται η χρήση Serevent κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης.

Τα διαθέσιμα φαρμακοδυναμικά/τοξικολογικά δεδομένα σε ζώα έδειξαν απέκκριση της σαλμετερόλης στο γάλα. Δεν μπορεί να αποκλεισθεί πιθανός κίνδυνος για νήπια που θηλάζουν.

Πρέπει να ληφθεί απόφαση για διακοπή του θηλασμού ή διακοπή/αποχή θεραπείας με Serevent, λαμβάνοντας υπόψη και τα οφέλη του θηλασμού για το βρέφος, αλλά και τα οφέλη της θεραπείας για τη γυναίκα.

Μελέτες με HFA-134a δεν έδειξαν επίπτωση στην αναπαραγωγική ικανότητα και τον θηλασμό των ενηλίκων σε δύο συνεχόμενες γενεές αρουραίων ή στην ανάπτυξη του εμβρύου αρουραίων ή κουνελιών.

#### **4.7 Επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών**

Δεν έχουν διεξαχθεί μελέτες σχετικά με την επίδραση στην οδήγηση και τον χειρισμό μηχανών.

#### **4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες**

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες αναφέρονται παρακάτω ανά οργανικό σύστημα και συχνότητα. Οι συχνότητες ορίζονται ως συχνές ( $\geq 1/100$  και  $\leq 1/10$ ), όχι συχνές ( $\geq 1/1000$  και  $\leq 1/100$ ) και πολύ σπάνιες ( $\leq 1/10,000$ ) περιλαμβανομένων μεμονωμένων αναφορών. Οι συχνές και οι όχι συχνές καταστάσεις γενικά υπολογίσθηκαν από στοιχεία κλινικών μελετών. Η συχνότητα του placebo δεν λήφθηκε υπόψη. Οι πολύ σπάνιες καταστάσεις γενικά υπολογίσθηκαν από αυθόρμητες αναφορές μετά τη κυκλοφορία του φαρμάκου.

Οι ακόλουθες συχνότητες υπολογίσθηκαν στην συνήθη δοσολογία των 50 mcg δύο φορές την ημέρα. Οι συχνότητες στην υψηλότερη δόση των 100 mcg δύο φορές την ημέρα ελήφθησαν επίσης υπόψη όπου χρειάστηκε.



Οργανικό σύστημα	Ανεπιθύμητη ενέργεια	Συχνότητα
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος	Αντιδράσεις υπερευαισθησίας: με τις ακόλουθες εκδηλώσεις  Εξάνθημα (κνησμός και ερύθημα) Αναφυλακτικές αντιδράσεις περιλαμβανομένου του οιδήματος και αγγειοοιδήματος, του βρογχόσπασμου και του αναφυλακτικού σοκ	Όχι συχνές Πολύ σπάνιες
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης	Υποκαλιαιμία Υπεργλυκαιμία	Σπάνιες Πολύ σπάνιες
Ψυχιατρικές διαταραχές	Νευρικήτητα Αϋπνία	Όχι συχνές Σπάνιες
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	Κεφαλαλγία Τρόμος Ζάλη	Συχνές Συχνές Σπάνιες
Καρδιακές διαταραχές	Αίσθημα παλμών Ταχυκαρδία Καρδιακές αρρυθμίες (περιλαμβανομένων του κοιλιακού πτεριγισμού, της υπερκοιλιακής ταχυκαρδίας και των έκτακτων συστολών).	Συχνές Όχι συχνές Πολύ σπάνιες
Αναπνευστικές, θωρακικές και μεσοθωρακικές διαταραχές	Στοματοφαρυγγικός ερεθισμός Παράδοξος βρογχόσπασμος	Πολύ σπάνιες Πολύ σπάνιες
Γαστρεντερικές διαταραχές	Ναυτία	Πολύ σπάνιες
Μυοσκελετικές διαταραχές και διαταραχές των συνδετικών ιστών	Μυϊκές κράμπες Αρθραλγία	Συχνές Πολύ σπάνιες
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης	Πόνος στο θώρακα (μη εντοπισμένος)	Πολύ σπάνιες

Κατά τη διάρκεια της θεραπείας με διεγέρτες των  $\beta_2$  αδρενεργικών υποδοχέων έχουν αναφερθεί φαρμακολογικές ανεπιθύμητες ενέργειες, όπως τρόμος, κεφαλαλγία και αίσθημα παλμών, οι οποίες τείνουν να είναι παροδικές και να μειώνονται με τη συνέχιση της τακτικής θεραπείας. Ο τρόμος και η ταχυκαρδία εμφανίζεται συχνότερα όταν χορηγούνται δόσεις μεγαλύτερες των 50 mcg δύο φορές την ημέρα.

Όπως και με άλλες θεραπείες με εισπνοές, μπορεί να εμφανισθεί παράδοξος βρογχόσπασμος με άμεση αύξηση της δύσπνοιας και μείωση της μέγιστης εκπνευστικής ροής (PEFR) μετά από χορήγηση του φαρμάκου. Αυτό θα πρέπει να αντιμετωπισθεί άμεσα με ένα βρογχοδιασταλτικό ταχείας δράσης σε εισπνοές. Το Serevent θα πρέπει να διακοπεί αμέσως, να εκτιμηθεί η κατάσταση του ασθενούς, και αν χρειασθεί να δοθεί εναλλακτική θεραπεία (βλέπε παράγραφο 4.4).

#### 4.9 Υπερδοσολογία

Τα αναμενόμενα συμπτώματα και σημεία από την υπερδοσολογία της σαλμετερόλης είναι: ζάλη, αύξηση της συστολικής αρτηριακής πίεσης, τρόμος, κεφαλαλγία, ταχυκαρδία.

Το προτιμότερο αντίδοτο σε υπερβολική λήψη Serevent είναι ένας καρδιοεκλεκτικός αναστολέας των β-υποδοχέων που θα πρέπει να χορηγείται με εξαιρετική προσοχή σε ασθενείς με ιστορικό βρογχόσπασμου.

Επιπλέον έχει εμφανισθεί υποκαλιαιμία και επομένως τα επίπεδα καλίου στον ορό θα πρέπει να παρακολουθούνται. Θα πρέπει να εξετασθεί το ενδεχόμενο υποκατάσταση καλίου

### 5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

**Κωδικός ATC: R03AC12**

#### 5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

##### Μηχανισμός δράσης

Η σαλμετερόλη είναι ένας εκλεκτικός παρατεταμένης δράσης (12 ώρες) βήτα<sub>2</sub>-διεγέρτης, που διαθέτει μία μακριά πλευρική αλυσίδα η οποία συνδέεται με την κυτταρική μεμβράνη του υποδοχέα. Οι φαρμακολογικές ιδιότητες της σαλμετερόλης προσφέρουν αποτελεσματικότερη προστασία κατά του βρογχόσπασμου που προκαλείται από ισταμίνη και επιτυγχάνουν μεγαλύτερης διάρκειας βρογχοδιαστολή, η οποία διαρκεί τουλάχιστον 12 ώρες συγκρινόμενη με τις συνιστώμενες δόσεις των συμβατικών βήτα<sub>2</sub>-διεγερτών βραχείας διάρκειας δράσης.

Σε *in vitro* δοκιμασίες έχει αποδειχθεί ότι η σαλμετερόλη είναι ισχυρός και παρατεταμένης δράσης αναστολέας των μεσολαβητών που απελευθερώνονται από τα μαστοκύτταρα των πνευμόνων, όπως π.χ. η ισταμίνη, λευκοτριένια και προσταγλανδίνη D<sub>2</sub>. Στον άνθρωπο η σαλμετερόλη αναστέλλει τόσο την πρώιμη όσο και την όψιμη φάση ανταπόκρισης σε εισπνεόμενο αλλεργιογόνο. Η τελευταία διαρκεί πάνω από 30 ώρες μετά από χορήγηση μίας δόσης, όταν η βρογχοδιασταλτική δράση δεν είναι πλέον εμφανής. Μια δόση σαλμετερόλης μειώνει τη βρογχική υπεραντιδραστικότητα. Αυτές οι ιδιότητες αποκαλύπτουν ότι το Serevent διαθέτει πρόσθετες μη βρογχοδιασταλτικές ιδιότητες των οποίων όμως η κλινική σημασία προς το παρόν δεν έχει διευκρινιστεί. Ο μηχανισμός δράσης του είναι διαφορετικός από των κορτικοστεροειδών, τα οποία δεν θα πρέπει να διακόπτονται ή να μειώνονται όταν συνταγογραφείται το Serevent.

Το Serevent έχει μελετηθεί στη θεραπεία καταστάσεων που σχετίζονται με χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια και έχει διαπιστωθεί ότι βελτιώνει τα συμπτώματα και την πνευμονική λειτουργία και την ποιότητα ζωής. Η σαλμετερόλη δρα σαν β<sub>2</sub> διεγέρτης σε αναστρέψιμες παραμέτρους της νόσου. *In vitro* η σαλμετερόλη έχει δείξει επίσης ότι αυξάνει την συχνότητα της κίνησης των κροσσών των ανθρώπινων βρογχικών επιθηλιακών κυττάρων και επίσης μειώνει την τοξική δράση της ψευδομοναδικής τοξίνης του βρογχικού επιθηλίου των ασθενών με κυστική ίνωση.

#### Κλινικές μελέτες

##### Άσθμα

Στοιχεία από μία μεγάλη μελέτη στις ΗΠΑ (SMART) όπου συγκρίθηκε η ασφάλεια της σαλμετερόλης ή του εικονικού φαρμάκου όταν προστέθηκαν στη συνήθη θεραπεία, έδειξαν μία αύξηση στους σχετιζόμενους με το άσθμα θανάτους σε ασθενείς που έλαβαν σαλμετερόλη. Τα στοιχεία αυτής της μελέτης υποδεικνύουν ότι οι Αφροαμερικανοί ασθενείς μπορεί να διατρέχουν μεγαλύτερο κίνδυνο για σοβαρές καταστάσεις ή θανάτους σχετιζόμενους με το αναπνευστικό, όταν χρησιμοποιούν τη σαλμετερόλη συγκριτικά με το εικονικό φάρμακο. Δεν είναι γνωστό εάν αυτό οφείλεται σε φαρμακογεννητικούς ή άλλους παράγοντες. Οι β<sub>2</sub> διεγέρτες μακράς δράσης, όπως η σαλμετερόλη πρέπει να συνταγογραφούνται μαζί με κορτικοστεροειδή (βλέπε παραγράφους 4.1 και 5.1)

Η μελέτη SMART (Salmeterol Multi-center Asthma Research Trial) ήταν μία μεγάλη μελέτη στις ΗΠΑ, η οποία συνέκρινε την ασφάλεια της προσθήκης σαλμετερόλης ή εικονικού φαρμάκου στην συνήθη θεραπευτική αγωγή. Δεν υπήρξαν σημαντικές διαφορές στο πρωτεύον τελικό σημείο ως προς τον συνδυασμένο αριθμό θανάτων σχετιζόμενων με το αναπνευστικό και επικίνδυνων για τη ζωή καταστάσεων σχετιζόμενων με το αναπνευστικό. Η μελέτη έδειξε σημαντική αύξηση στους σχετιζόμενους με το άσθμα θανάτους σε ασθενείς που έλαβαν σαλμετερόλη (13 θάνατοι σε 13.176 ασθενείς που έλαβαν αγωγή με σαλμετερόλη για 28 εβδομάδες έναντι 3 θανάτων σε 13.179 ασθενείς που έλαβαν εικονικό φάρμακο). Η μελέτη δεν σχεδιάστηκε για να αξιολογήσει την

επίδραση της συγχορήγησης εισπνεόμενου κορτικοστεροειδούς. Ωστόσο, μεταγενέστερες –post-hoc- αναλύσεις έδειξαν ότι δεν υπήρξε σημαντική διαφορά μεταξύ των θεραπευτικών ομάδων ως προς τους σχετιζόμενους με το άσθμα θανάτους για αυτούς τους ασθενείς που ελάμβαναν εισπνεόμενα στεροειδή στην αρχή της μελέτης (4/6127 στην ομάδα της σαλμετερόλης έναντι 3/6138 στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου). Οι αριθμοί των σχετιζόμενων με το άσθμα θανάτων στις ομάδες που δεν χρησιμοποίησαν εισπνεόμενα στεροειδή ήταν 9/7049 στην ομάδα της σαλμετερόλης έναντι 0/7041 στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου).

### Κύρια ευρήματα από τη SMART: πρωτεύον τελικό σημείο

Ομάδα ασθενών	Αριθμός επεισοδίων πρωτεύοντος τελικού σημείου /αριθμός ασθενών	Σχετικός κίνδυνος (95% διαστήματα εμπιστοσύνης)		
		σαλμετερόλη	εικονικό φάρμακο	
Σύνολο ασθενών	50/13.176	36/13.179	1,40 (0,91, 2,14)	
Ασθενείς που ελάμβαναν εισπνεόμενα στεροειδή	23/6.127	19/6.138	1,21 (0,66, 2,23)	
Ασθενείς που δεν ελάμβαναν εισπνεόμενα στεροειδή	27/7.049	17/7.041	1,60 (0,87, 2,93)	
<b>Αφροαμερικανοί ασθενείς</b>	<b>20/2.366</b>	<b>5/2.319</b>	<b>4,10 (1,54, 10,90)</b>	

(Ο κίνδυνος όπως αυτός αναγράφεται με έντονα γράμματα είναι στατιστικά σημαντικός σε επίπεδο 95%.)

### Κύρια ευρήματα από τη SMART ανάλογα με τη χρήση εισπνεόμενων στεροειδών κατά την έναρξη της μελέτης: δευτερεύοντα τελικά σημεία

	Αριθμός επεισοδίων δευτερεύοντος τελικού σημείου /αριθμός ασθενών	Σχετικός κίνδυνος (95% διαστήματα εμπιστοσύνης)		
		σαλμετερόλη	εικονικό φάρμακο	
Θάνατοι σχετιζόμενοι με το αναπνευστικό				
Ασθενείς που ελάμβαναν εισπνεόμενα στεροειδή	10/6127	5/6138	2,01 (0,69, 5,86)	
Ασθενείς που δεν ελάμβαναν εισπνεόμενα στεροειδή	14/7049	6/7041	2,28 (0,88, 5,94)	
Συνδυασμένος αριθμός θανάτων ή επικίνδυνων για τη ζωή καταστάσεων σχετιζόμενων με το άσθμα				
Ασθενείς που ελάμβαναν εισπνεόμενα στεροειδή	16/6127	13/6138	1,24 (0,60, 2,58)	
<b>Ασθενείς που δεν ελάμβαναν εισπνεόμενα στεροειδή</b>	<b>21/7049</b>	<b>9/7041</b>	<b>2,39 (1,10, 5,22)</b>	
Θάνατοι σχετιζόμενοι με το άσθμα				
Ασθενείς που ελάμβαναν εισπνεόμενα στεροειδή	4/6127	3/6138	1,35 (0,30, 6,04)	
Ασθενείς που δεν ελάμβαναν εισπνεόμενα στεροειδή	9/7049	0/7041	*	

(\*=δεν μπορούσε να υπολογισθεί επειδή δεν υπήρξαν επεισόδια στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου. Τα στοιχεία που αναγράφονται με έντονα γράμματα είναι στατιστικά σημαντικά σε



επίπεδο 95%. Τα δευτερεύοντα τελικά σημεία στον ανωτέρω πίνακα έφθασαν σε στατιστική σημαντικότητα στο σύνολο του πληθυσμού). Τα δευτερεύοντα τελικά σημεία του συνδυασμένου αριθμού θανάτων από όλες τις αιτίες ή των επικίνδυνων για τη ζωή καταστάσεων καθώς και των θανάτων από όλες τις αιτίες ή των εισαγωγών στο νοσοκομείο από όλες τις αιτίες, δεν έφθασαν σε στατιστική σημαντικότητα σε ολόκληρο τον πληθυσμό.

#### ΧΑΠ

##### Μελέτη TORCH (Towards a Revolution in COPD Health)

Η TORCH ήταν μία 3 ετής μελέτη που αξιολόγησε την επίδραση της θεραπείας με συνδυασμό σαλμετερόλης-προπιονικής φλουτικαζόνης Diskus 50/500mcg δύο φορές την ημέρα, σαλμετερόλη Diskus 50mcg δύο φορές την ημέρα, προπιονική φλουτικαζόνη (FP) Diskus 500mcg δύο φορές την ημέρα ή εικονικό φάρμακο στην ολική θνησιμότητα (θνησιμότητα από κάθε αιτία) σε ασθενείς με ΧΑΠ. Οι ασθενείς με ΧΑΠ με  $FEV_1 < 60\%$  (προ βρογχοδιαστολής) της αναμενόμενης φυσιολογικής κατά την έναρξη της θεραπείας, τυχαιοποιήθηκαν σε διπλά- τυφλή φαρμακευτική αγωγή. Κατά τη διάρκεια της μελέτης επιτράπηκε στους ασθενείς η συνήθης θεραπεία για ΧΑΠ με την εξαίρεση άλλων εισπνεόμενων κορτικοστεροειδών, βρογχοδιασταλτικών μακράς δράσης και τη μακροχρόνια χορήγηση συστηματικών κορτικοστεροειδών. Η κατάσταση επιβίωσης στα 3 χρόνια υπολογίστηκε για όλους τους ασθενείς ανεξάρτητα από το αν αποσύρθηκαν από την φαρμακευτική αγωγή της μελέτης. Το πρωτεύον τελικό σημείο ήταν η μείωση της ολικής θνησιμότητας στα 3 χρόνια για τον συνδυασμό σαλμετερόλης-προπιονικής φλουτικαζόνης έναντι του εικονικού φαρμάκου.

	<b>Εικονικό φάρμακο</b> <b>N = 1524</b>	<b>Σαλμετερόλη 50</b> <b>N = 1521</b>	<b>FP 500</b> <b>N = 1534</b>	<b>Seretide 50/500</b> <b>N = 1533</b>
<b>Ολική θνησιμότητα στα 3 χρόνια</b>				
Αριθμός θανάτων (%)	231 (15,2%)	205 (13,5%)	246 (16,0%)	193 (12,6%)
Αναλογία κινδύνου vs Εικονικού φαρμάκου (CIs) τιμή p	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 <sup>1</sup>
Αναλογία κινδύνου Seretide 50/500 vs επιμέρους συστατικών (CIs) τιμή p	N/A	0,932 (0,77, 1,13) 0,481	0,774 (0,64, 0,93) 0,007	N/A

1. Μη στατιστικά σημαντική τιμή p μετά την προσαρμογή για 2 ενδιάμεσες αναλύσεις στην αρχική σύγκριση αποτελεσματικότητας, από μία ανάλυση σε βάθος χρόνου, κατανεμημένη ανάλογα με καπνιστική συνήθεια.

Υπήρξε μία τάση για μεγαλύτερη επιβίωση των ατόμων που έλαβαν συνδυασμό σαλμετερόλης-προπιονικής φλουτικαζόνης συγκριτικά με το εικονικό φάρμακο σε μία περίοδο 3 ετών, ωστόσο αυτό δεν πέτυχε το στατιστικά σημαντικό επίπεδο  $p \leq 0,05$ .

Το ποσοστό ασθενών που πέθανε εντός 3 ετών λόγω σχετιζόμενων με τη ΧΑΠ αιτιών ήταν 6,0% για το εικονικό φάρμακο, 6,1% για τη σαλμετερόλη, 6,9% για την προπιονική φλουτικαζόνη και 4,7% για τον συνδυασμό σαλμετερόλης-προπιονικής φλουτικαζόνης.

Ο μέσος αριθμός των μέτριων έως σοβαρών παροξυσμών ανά έτος μειώθηκε σημαντικά με τον συνδυασμό σαλμετερόλης-προπιονικής φλουτικαζόνης συγκριτικά με τη θεραπεία σαλμετερόλης,

προπιονικής φλουτικαζόνης και εικονικού φαρμάκου (μέσος ποσοστό στην ομάδα του συνδυασμού σαλμετερόλης-προπιονικής φλουτικαζόνης 0,85 συγκριτικά με 0,97 στην ομάδα της σαλμετερόλης, 0,93 στην ομάδα της προπιονικής φλουτικαζόνης και 1,13 στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου). Αυτό μεταφράζεται σε μείωση του ποσοστού μέτριων έως σοβαρών παροξυσμών κατά 25% (95% CI: 19% έως 31%,  $p < 0,001$ ) συγκριτικά με εικονικό φάρμακο, 12% συγκριτικά με τη σαλμετερόλη (95% CI: 5% έως 19%,  $p = 0,002$ ) και κατά 9% συγκριτικά με την προπιονική φλουτικαζόνη (95% CI: 1% έως 16%,  $p = 0,024$ ). Η σαλμετερόλη και η προπιονική φλουτικαζόνη μείωσαν σημαντικά τα ποσοστά παροξυσμών συγκριτικά με το εικονικό φάρμακο κατά 15% (95% CI: 7% έως 22%;  $p < 0,001$ ) και 18% (95% CI: 11% έως 24%;  $p < 0,001$ ) αντίστοιχα.

Η ποιότητα ζωής ως προς την υγεία, όπως μετρήθηκε με το αναπνευστικό ερωτηματολόγιο St George (SGRQ) βελτιώθηκε από όλα τα φαρμακευτικά σχήματα συγκριτικά με το εικονικό φάρμακο. Η μέση βελτίωση στα τρία χρόνια για τον συνδυασμό σαλμετερόλης-προπιονικής φλουτικαζόνης συγκριτικά με το εικονικό φάρμακο ήταν -3,1 μονάδες (95% CI: -4,1 έως -2,1;  $p < 0,001$ ), συγκριτικά με τη σαλμετερόλη ήταν -2,2 μονάδες ( $p < 0,001$ ) και συγκριτικά με την προπιονική φλουτικαζόνη ήταν 1,2 μονάδες ( $p = 0,017$ ). Μία μείωση 4 μονάδων θεωρήθηκε κλινικά σημαντική.

Η προβλεπόμενη πιθανότητα εμφάνισης πνευμονίας στα 3 έτη που αναφέρθηκε ως ανεπιθύμητη ενέργεια ήταν 12,3% για το εικονικό φάρμακο, 13,3% για τη σαλμετερόλη, 18,3% για την προπιονική φλουτικαζόνη και 19,6% για τον συνδυασμό σαλμετερόλης-προπιονικής φλουτικαζόνης (Αναλογία κινδύνου για τον συνδυασμό σαλμετερόλης-προπιονικής φλουτικαζόνης vs εικονικού φαρμάκου: 1,64, 95% CI: 1,33 έως 2,01,  $p < 0,001$ ). Δεν υπήρξε αύξηση των σχετιζόμενων με την πνευμονία θανάτων: οι θάνατοι κατά τη διάρκεια της θεραπείας που θεωρήθηκαν ως κυρίως οφειλόμενοι σε πνευμονία ήταν 7 για το εικονικό φάρμακο, 9 για τη σαλμετερόλη, 13 για την προπιονική φλουτικαζόνη και 8 για τον συνδυασμό σαλμετερόλης-προπιονικής φλουτικαζόνης. Δεν υπήρξε σημαντική διαφορά στην πιθανότητα καταγμάτων (5,1% εικονικό φάρμακο, 5,1% σαλμετερόλη, 5,4% προπιονική φλουτικαζόνη και 6,3% συνδυασμός σαλμετερόλης-προπιονικής φλουτικαζόνης; Αναλογία κινδύνου για τον συνδυασμό σαλμετερόλης-προπιονικής φλουτικαζόνης vs εικονικού φαρμάκου: 1,22, 95% CI: 0,87 έως 1,72,  $p = 0,248$ ).

## 5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Η σαλμετερόλη δρα τοπικά στους πνεύμονες και επομένως οι στάθμες της στο πλάσμα δεν είναι ενδεικτικές της θεραπευτικής της δράσης. Επί πλέον τα υπάρχοντα στοιχεία φαρμακοκινητικής της σαλμετερόλης είναι περιορισμένα λόγω των τεχνικών δυσκολιών του προσδιορισμού της στο πλάσμα όπου οι πυκνότητές της μετά από εισπνοές είναι πάρα πολύ χαμηλές (περίπου 200pg/ml ή λιγότερο. Μετά από τακτική λήψη ζιναφοϊκής σαλμετερόλης, μπορεί να ανιχνευθεί στη συστηματική κυκλοφορία υδροξυαφθοϊκό οξύ σε συγκεντρώσεις που φθάνουν περίπου τα 100ng/ml. Οι συγκεντρώσεις αυτές είναι 1000 φορές μικρότερες από αυτές που παρατηρούνται σε τοξικολογικές μελέτες. Οι συγκεντρώσεις αυτές σε παρατεταμένη τακτική χορήγηση (περισσότερο από 12 μήνες) σε ασθενείς με απόφραξη των αεροφόρων οδών, δεν έχουν εκδηλώσει νοσηρές επιδράσεις.

Σε μία ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο, διασταυρούμενη μελέτη φαρμακευτικής αλληλεπίδρασης σε 15 υγιή άτομα, η συγχορήγηση σαλμετερόλης (50 mcg δύο φορές την ημέρα με εισπνοή) και του αναστολέα του CYP3A4 κετοκοναζόλη (400 mg άπαξ ημερησίως από το στόμα) για 7 ημέρες, είχε ως αποτέλεσμα σημαντική αύξηση της έκθεσης σαλμετερόλης στο πλάσμα (1,4 φορές η  $C_{max}$  και 15 φορές η AUC). Δεν υπήρξε αύξηση στην συσσώρευση σαλμετερόλης με επαναλαμβανόμενη χορήγηση. Τρία άτομα στάματησαν τη συγχορήγηση σαλμετερόλης και κετοκοναζόλης λόγω επιμήκυνσης του QTc ή αισθήματος παλμών με φλεβοκομβική ταχυκαρδία. Στα υπόλοιπα 12 άτομα η συγχορήγηση σαλμετερόλης και κετοκοναζόλης δεν οδήγησε σε κλινικά σημαντική επίδραση του καρδιακού ρυθμού, των επίπεδων καλίου ή της διάρκειας του QTc (βλέπε παραγράφους 4.4 και 4.5).

## 5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Σε μελέτες αναπαραγωγής σε πειραματόζωα, όταν χορηγήθηκαν πολύ υψηλές δόσεις παρατηρήθηκαν ορισμένες επιδράσεις στο έμβρυο τυπικές των  $\beta_2$  διεγερτών. Η ζιναφοϊκή σαλμετερόλη δεν προκάλεσε γενετική τοξικότητα σε μία σειρά μελετών που χρησιμοποίησαν προκαρυωτικά ή ευκαρυωτικά κύτταρα *in vitro* ή *in vivo* σε επίμους.

Μακρόχρονες μελέτες με ζιναφοϊκή σαλμετερόλη προκάλεσαν καλοήθεις όγκους των λείων μυών στις ωοθήκες των επίμους και τη μήτρα των μυών. Η επιστημονική βιβλιογραφία και οι

φαρμακολογικές μελέτες μας αποδεικνύουν ότι αυτά τα αποτελέσματα παρατηρούνται μόνο σε ορισμένα πειραματόζωα και δεν έχουν σχέση με την κλινική χρήση.

## **6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ**

### **6.1 Κατάλογος εκδόχων**

Λακτόζη (η οποία περιέχει πρωτεΐνη γάλακτος).

### **6.2 Ασυμβατότητες**

Δεν έχουν αναφερθεί.

### **6.3 Χρόνος ζωής**

24 μήνες.

### **6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις για τη διατήρηση του προϊόντος**

Αν και τα Serevent Rotadisks είναι καλά προφυλαγμένα από την επίδραση της ατμόσφαιρας στα blisters που περιέχονται εν τούτοις πρέπει να διατηρούνται σε θερμοκρασία κάτω των 30°C.

Diskus: διατηρείται σε θερμοκρασία κάτω των 30°C.

### **6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη**

Rotadisks: Φέρεται σε blister από λεπτό μεταλλικό φύλλο.

Κάθε κουτί περιέχει 5 Rotadisks και κάθε Rotadisk περιέχει 4 blisters.

Diskus: Η ταινία των blisters βρίσκεται μέσα στην ειδικά διαμορφωμένη πλαστική συσκευή Diskus και περιέχει 60 blisters.

### **6.6 Οδηγίες χρήσης/χειρισμού**

#### **SEREVENT Rotadisks**

Το Serevent Rotadisk μπορεί να παραμένει στη συσκευή Diskhaler, αλλά πρέπει να τρυπιέται μόνο πριν τη χρήση. Μη εφαρμογή αυτής της οδηγίας μπορεί να επηρεάσει τη λειτουργία της συσκευής Diskhaler.

Το Serevent Diskhaler είναι συσκευή η οποία χρησιμοποιείται με το Rotadisk για εισπνοές. Η συσκευή Diskhaler αποτελείται από τα εξής τμήματα:

- 1\* ένα πράσινο εξωτερικό τμήμα με κάλυμμα που ανασηκώνεται και μια διατηρητική βελόνα.
- 2\* μία βούρτσα καθαρισμού που βρίσκεται στο πίσω μέρος της συσκευής.
- 3\* ένα κάλυμμα για το επιστόμιο.
- 4\* ένα λευκό κινητό θάλαμο με επιστόμιο.
- 5\* ένα λευκό τροχό στον οποίο τοποθετείται το Rotadisk.

Κάθε Rotadisk αποτελείται από 4 blisters που περιέχουν ορισμένη ποσότητα του φαρμάκου σε μορφή ξηρής σκόνης.

#### **ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ**

Να μη τρυπήσετε το Rotadisk blister έως ότου τοποθετηθεί στη συσκευή Diskhaler.

#### **ΤΟΠΟΘΕΤΗΣΗ ΤΟΥ ROTADISK ΣΤΗ ΣΥΣΚΕΥΗ DISKHALER**

1. Βγάλτε το κάλυμμα του επιστομίου και ελέγχετε μέσα και έξω ώστε να βεβαιωθείτε ότι το επιστόμιο είναι καθαρό.
1. Κρατείστε τις άκρες του λευκού θαλάμου και τραβήξτε τον απαλά προς τα έξω μέχρι να φανούν όλες οι πλαστικές χαραγές στις πλευρές του θαλάμου.
2. Τοποθετείστε τον αντίχειρα και τον δείκτη του χεριού σας στις χαραγές πιέστε προς τα μέσα και τραβήξτε απαλά το θάλαμο από τη συσκευή Diskhaler.
3. Τοποθετείστε το Rotadisk επάνω στον τροχό με τους αριθμούς προς τα επάνω. Στη συνέχεια ξαναβάλτε το θάλαμο κανονικά στη συσκευή Diskhaler.

### **ΠΡΟΕΤΟΙΜΑΣΙΑ ΓΙΑ ΤΗΝ ΠΡΩΤΗ ΔΟΣΗ**

5. Κρατείστε τη συσκευή από τις άκρες του θαλάμου και μετακινήστε το θάλαμο προς τα έξω έως ότου φανεί ο αριθμός 4 στο άνοιγμα. Το Rotadisk είναι τώρα έτοιμο για χρήση. Το άνοιγμα δείχνει πάντοτε τον αριθμό των δόσεων που απομένουν στο Rotadisk.

### **ΤΡΥΠΗΜΑ ΤΟΥ ΒΛΙΣΤΕΡ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΜΙΑΣ ΔΟΣΗΣ**

6. Σηκώστε το κάλυμμα όσο πηγαίνει περισσότερο σε όρθια θέση. Οι δύο επιφάνειες του blister πρέπει να τρυπηθούν. Αυτό θα χρειασθεί σταθερή πίεση. Μετά κλείνετε το κάλυμμα.

### **ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ**

Μη προσπαθήσετε να σηκώσετε το κάλυμμα αν ο θάλαμος δεν βρίσκεται στη κανονική θέση της συσκευής, π.χ. όταν καθαρίζετε το Diskhaler.

### **ΓΙΑ ΝΑ ΕΙΣΠΝΕΥΣΕΤΕ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΟ**

7. Εκπνεύστε όσο μπορείτε περισσότερο. Κρατώντας τη συσκευή Diskhaler σε οριζόντια θέση, σηκώστε την μέχρι το στόμα σας και βάλτε το επιστόμιο μεταξύ των δοντιών και κλείστε τα χείλη σας σφικτά γύρω από το επιστόμιο αλλά μη το δαγκώσετε. Να μη καλύψετε την είσοδο του αέρα από τις δύο πλευρές του επιστομίου. Εισπνεύστε από το στόμα σταθερά και βαθιά όσο μπορείτε περισσότερο. Κρατείστε την αναπνοή σας και βγάλτε τη συσκευή Diskhaler από το στόμα σας. Συνεχίστε να κρατάτε την αναπνοή σας όσο μπορείτε περισσότερο.

### **ΓΙΑ ΝΑ ΕΙΣΠΝΕΥΣΕΤΕ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΟ**

8. Περιστρέψτε το Rotadisk για το επόμενο blister μετακινώντας το θάλαμο απαλά προς τα έξω και μετά προς τα μέσα μία φορά. Μη τρυπήσετε το blister αν δεν είστε έτοιμος να πάρετε την επόμενη δόση. Όταν χρειασθεί να πάρετε άλλη δόση τρυπήστε το blister και εισπνεύστε όπως δείχνουν τα στάδια 6 και 7.  
9. Πάντοτε να βάζετε στη θέση του το κάλυμμα του επιστομίου μετά τη χρήση.

### **ΑΝΤΙΚΑΤΑΣΤΑΣΗ ΤΟΥ ROTADISK ΟΤΑΝ ΑΔΕΙΑΣΕΙ**

10. Κάθε Rotadisk αποτελείται από 4 blisters. Όταν ο αριθμός 4 επανεμφανίζεται στο άνοιγμα, το Rotadisk είναι άδειο και θα πρέπει να αντικατασταθεί με ένα νέο Rotadisk επαναλαμβάνοντας τα στάδια 2 έως 5.

### **ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ**

Μη πετάξετε τον τροχό μαζί με το άδειο Rotadisk.

### **ΚΑΘΑΡΙΣΜΟΣ ΤΟΥ DISKHALER**

Στο πίσω μέρος της συσκευής Diskhaler υπάρχει ένα βουρτσάκι για να καθαρίζεται η συσκευή από τη σκόνη που απέμεινε. Αυτό θα πρέπει να γίνεται βγάζοντας το λευκό τμήμα της συσκευής πριν βάλετε το νέο Rotadisk. Μπορεί να χρειασθεί να αντικαταστήσετε τη συσκευή σας μετά από χρήση τριών μηνών.

## **SEREVENT Diskus**

**Πως να χρησιμοποιείτε τη συσκευή Serevent Diskus**

### **ΠΕΡΙΓΡΑΦΗ ΤΗΣ ΣΥΣΚΕΥΗΣ**

Βγάζοντας τη συσκευή από το κουτί, η συσκευή βρίσκεται στη κλειστή θέση. Από αυτή τη θέση φαίνονται τα εξής σημεία:

#### **Εξωτερικό περίβλημα (ακίνητο)**

Δείκτης αριθμού

Κινητό μέρος της συσκευής

## Υπολειπόμενων δόσεων

Θέση αντίχειρα  
(για να κινούμε το  
κινητό μέρος)

Η συσκευή εισπνοών  
κινείται προς τη  
κατεύθυνση του βέλους

Η συσκευή Serevent Diskus περιέχει 60 δόσεις σε μορφή σκόνης.

Η κάθε δόση είναι επακριβώς μετρημένη και στεγνά προφυλαγμένη.

Η συσκευή δεν ξαναγεμίζει.

Ο δείκτης αριθμού των δόσεων στην άνω επιφάνεια της συσκευής δείχνει πόσες δόσεις απομένουν. Οι αριθμοί 5 έως 0 θα εμφανίζονται κόκκινοι για να σας προειδοποιούν ότι απομένουν λίγες μόνο δόσεις.

Κρατώντας τη συσκευή από το ακίνητο εξωτερικό της περίβλημα, τοποθετούμε τον αντίχειρα στη **"θέση για αντίχειρα"** που φαίνεται στην εικόνα και βρίσκεται στο κινητό μέρος της συσκευής.

Σπρώχνοντας με τον αντίχειρα το κινητό μέρος μέχρι τέλους προς τα δεξιά, αυτό στρέφεται και εμφανίζεται το επιστόμιο και ο μοχλός.

## Δείκτης αριθμού υπολειπόμενων δόσεων

### Πως λειτουργεί η συσκευή Serevent Diskus

Σπρώχνοντας το μοχλό της συσκευής ανοίγει μία μικρή οπή στο επιστόμιο και συγχρόνως στο εσωτερικό της συσκευής απελευθερώνεται μία δόση έτοιμη να εισπνευστεί.

Όταν επαναφέρετε τη συσκευή στην αρχική κλειστή της θέση σπρώχνοντας με τον αντίχειρα προς τα πίσω το κινητό μέρος της συσκευής, ο μοχλός επιστρέφει αυτόματα και αυτός στην αρχική του θέση.

Η συσκευή Serevent Diskus είναι εύκολη στη χρήση της.

Όταν χρειαστεί να την χρησιμοποιήσετε, εφαρμόστε τις ακόλουθες τέσσερις απλές κινήσεις:

- 1. Ανοίξτε**
- 2. Σύρατε**
- 3. Εισπνεύστε**
- 4. Κλείστε**

#### 1. Ανοίξτε

Για να ανοίξετε τη συσκευή, κρατείστε το ακίνητο εξωτερικό περίβλημα με το ένα χέρι και τοποθετείστε τον αντίχειρα του άλλου χεριού στη θέση αντίχειρα.

Σπρώξτε με τον αντίχειρα το κινητό μέρος της συσκευής και μετακινήστε το ως το τέλος οπότε θα ακουστεί ένα κλικ.

#### 2. Σύρατε

Κρατείστε τη συσκευή έτσι ώστε το επιστόμιο να είναι προς το μέρος σας.

Σύρατε το μοχλό μέχρι το τέλος της διαδρομής έως ότου ακουστεί ένα κλικ. Η συσκευή σας είναι τώρα έτοιμη να χρησιμοποιηθεί. Κάθε φορά που ο μοχλός σπρώχνεται, απελευθερώνεται και μία δόση στο εσωτερικό της συσκευής και η δόση είναι έτοιμη να εισπνευστεί.

Μη χρησιμοποιείτε άσκοπα το μοχλό επειδή θα απελευθερώνονται δόσεις και το φάρμακο θα σπαταληθεί άσκοπα.

#### 3. Εισπνεύστε

**Πριν εισπνεύσετε τη δόση διαβάστε προσεκτικά τα παρακάτω:**

1\* Κρατείστε τη συσκευή μακριά από το στόμα σας.

Εκπνεύστε όσο το δυνατόν περισσότερο. Να θυμάστε ότι δεν πρέπει να εκπνεέτε μέσα στη συσκευή σας.

2\* Τοποθετείστε το επιστόμιο στα χείλη σας. Εισπνεύστε σταθερά και βαθιά από τη συσκευή και όχι από τη μύτη σας.

3\* Απομακρύνετε τη συσκευή από το στόμα σας.

- 4\* Κρατήστε την αναπνοή σας για 10 περίπου δευτερόλεπτα ή όσο μπορείτε περισσότερο.
- 5\* Εκπνεύστε αργά.
- 6\* Μη γυρίσετε το μοχλό στην αρχική του θέση.

#### **4. Κλείστε**

Για να κλείσετε τη συσκευή σας, βάλτε τον αντίχειρα στη θέση για αντίχειρα και σύρτε το κινητό μέρος προς τα πίσω, προς την αρχική κλειστή θέση της συσκευής. Με την κίνηση αυτή και ο μοχλός επιστρέφει αυτόματα στην αρχική του θέση. Όταν κλείνει η συσκευή ακούγεται ένα κλικ.

Η συσκευή είναι τώρα έτοιμη για να χρησιμοποιηθεί και πάλι.

Όταν χρειασθεί να πάρετε δύο δόσεις, τότε θα πρέπει να επαναλάβετε τις κινήσεις από 1 έως 4.

#### **Καθαρισμός**

Για να καθαρισθεί το επιστόμιο της συσκευής τρίψτε το με ένα στεγνό χαρτομάνδηλο.

#### **7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

GlaxoSmithKline α.ε.β.ε.

Λεωφόρος Κηφισίας 266

Χαλάνδρι 152 32

Τηλ: 210 6882100

#### **8. ΑΡΙΘΜΟΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

#### **9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΤΗΣ ΠΡΩΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

19.2.92

#### **10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ (ΜΕΡΙΚΗΣ) ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ**