

# ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

## 1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

SALMENT

## 2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

25 μικρογραμμάρια σαλμετερόλης ως ζιναφοϊκή σαλμετερόλη σε κάθε εισπνοή.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλέπε παράγραφο 6.1.

## 3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Εναιώρημα για εισπνοή υπό πίεση (σταθερών δόσεων)

## 4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

### 4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Η σαλμετερόλη είναι ένας  $\beta_2$  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 Salment 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 Salment 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 Salment.

### 4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Χορηγείται μόνο σε εισπνοές.

Προκειμένου να επιτευχθεί πλήρες θεραπευτικό όφελος συνιστάται η τακτική χρήση της σαλμετερόλης για τη θεραπεία της αναστρέψιμης απόφραξης των αεροφόρων οδών από άσθμα, χρόνια βρογχίτιδα και χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια. 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.

Ασθενείς που βρίσκουν δυσκολία στο συντονισμό της χρήσης της δοσιμετρικής συσκευής συνιστάται να λαμβάνουν το Salment δια μέσου ενός αεροθαλάμου.

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:*

Δύο εισπνοές (2x25 μικρογραμμάρια σαλμετερόλης) δύο φορές την ημέρα. Σε ασθματικούς ασθενείς με περισσότερο σοβαρή απόφραξη των αεροφόρων οδών, η δόση μπορεί να αυξηθεί μέχρι τέσσερις εισπνοές (4x25 μικρογραμμάρια σαλμετερόλης) δύο φορές την ημέρα.

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

Δύο εισπνοές (2x25 μικρογραμμάρια σαλμετερόλης) δύο φορές την ημέρα.

Δεν υπάρχουν προς το παρόν επαρκή κλινικά στοιχεία για τη χρήση σαλμετερόλης σε παιδιά ηλικίας κάτω των 4 ετών.

#### *Ασθενείς ειδικών ομάδων:*

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

Για Οδηγίες χρήσης/χειρισμού βλέπε παράγραφο 6.6.

### **4.3 Αντενδείξεις**

Υπερευαισθησία στη ζιναφοϊκή σαλμετερόλη ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην 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. 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 στο άσθμα. Η χορήγησή της είναι συμπληρωματική. Οι ασθματικοί 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 Salment δεν πρέπει να χρησιμοποιείται για την αντιμετώπιση των οξέων ασθματικών συμπτωμάτων, για τα οποία χρειάζεται ένα εισπνεόμενο βρογχοδιασταλτικό ταχείας και 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 υποδηλώνει επιδείνωση στο έλεγχο του άσθματος. Σε αυτήν την περίπτωση, οι ασθενείς πρέπει να καθοδηγούνται να αναζητούν ιατρική φροντίδα.

Αν και το Salment 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 Salment κατά τη διάρκεια ενός σοβαρού ασθματικού παροξυσμού, ή αν παρουσιάζουν σημαντική επιδείνωση, ή οξεία επιδείνωση του άσθματος.

Κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Salment 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 Salment.

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 του 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 Salment. Κατά τη διάρκεια της μείωσης της δόσης είναι σημαντική η τακτική παρακολούθηση των ασθενών. Πρέπει να χρησιμοποιείται η χαμηλότερη αποτελεσματική δόση του Salment.

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.

Όπως και με άλλη εισπνεόμενη θεραπεία μπορεί να προκύψει παράδοξος βρογχόσπασμος με άμεση αύξηση του συριγμού και πτώση του ρυθμού της μέγιστης εκπνευστικής ροής (PEFR, peak expiratory flow rate) μετά τη χορήγηση. Αυτό θα πρέπει να αντιμετωπίζονται αμέσως με ένα ταχείας και βραχείας δράσης εισπνεόμενο βρογχοδιασταλτικό. Η σαλμετερόλη θα πρέπει να διακόπτεται αμέσως, ο ασθενής να αξιολογείται και να χορηγείται εναλλακτική θεραπεία εάν είναι απαραίτητο (βλέπε παράγραφο 4.8).

Οι φαρμακολογικές ανεπιθύμητες ενέργειες των β<sub>2</sub> αγωνιστών όπως τρόμος, υποκειμενικό αίσθημα παλμών, και κεφαλαλγία έχουν αναφερθεί, αλλά τείνουν να είναι παροδικές και να μειώνονται με τη συνέχιση της θεραπείας (βλέπε παράγραφο 4.8).

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<sub>2</sub> διεγέρτες μπορεί δυνητικά να εμφανισθεί σοβαρή υποκαλιαιμία. Ιδιαίτερη προσοχή απαιτείται σε οξείες ασθματικές κρίσεις, οπότε η υποκαλιαιμία μπορεί να ενισχυθεί λόγω της ταυτόχρονης χορήγησης παραγώγων ξανθίνης (θεοφυλλίνη), 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 ή 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 Salment.

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).

Οι ασθενείς πρέπει να εκπαιδεύονται στη σωστή χρήση της συσκευής εισπνοών τους και η τεχνική τους να εξετάζεται για να διασφαλισθεί η ιδανική εναπόθεση του εισπνεόμενου φαρμάκου στους πνεύμονες.

Επειδή η συστημική απορρόφηση γίνεται κυρίως μέσω των πνευμόνων, η χρήση ενός αεροθαλάμου μαζί με τη δοσομετρική συσκευή εισπνοών μπορεί να τροποποιεί την εναπόθεση στους πνεύμονες. Πρέπει να σημειωθεί ότι αυτό μπορεί δυνητικά να οδηγήσει σε αύξηση του κινδύνου συστημικών ανεπιθύμητων ενεργειών, επομένως μπορεί να είναι απαραίτητη η ρύθμιση της δόσης.

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 Salment 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 φαρμακευτικά προϊόντα 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 β<sub>2</sub>-διεγέρτες. Ιδιαίτερη προσοχή χρειάζεται σε παροξύνσεις σοβαρού άσθματος καθώς αυτή η δράση μπορεί να ενισχυθεί από την ταυτόχρονη χορήγηση παραγώγων ξανθίνης, στεροειδών και διουρητικών.

##### Ισχυροί αναστολείς του CYP3A4

Η συγχορήγηση κετοκοναζόλης (400 mg από το στόμα άπαξ ημερησίως) και σαλμετερόλης (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 συστημικών δράσεων της θεραπείας με σαλμετερόλη (π.χ. επιμήκυνση του διαστήματος QTc και αίσθημα παλμών) συγκριτικά με τη μεμονωμένη χορήγηση σαλμετερόλης ή κετοκοναζόλης (βλέπε παράγραφο 4.4).

Δεν παρατηρήθηκε κλινικά σημαντική επίδραση σε αρτηριακή πίεση, καρδιακό ρυθμό, γλυκόζη αίματος και επίπεδα καλίου στο αίμα. Η συγχορήγηση με κετοκοναζόλη δεν αύξησε τον χρόνο ημίσειας ζωής της 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 συστημικών ανεπιθύμητων ενεργειών από την σαλμετερόλη. Είναι πιθανόν να υπάρχει παρόμοιος κίνδυνος αλληλεπίδρασης με άλλους ισχυρούς αναστολείς του CYP3A4 (π.χ. ιτρακοναζόλη, τεληθρομυκίνη, 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 της C<sub>max</sub> και 1,2 φορές της AUC). Η συγχορήγηση με ερυθρομυκίνη δεν συσχετίστηκε με κάποιες σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες.

## **4.6 Κύηση και γαλουχία**

### **Κύηση**

Ένας μέτριος αριθμός κλινικών δεδομένων σε έγκυες γυναίκες (μεταξύ 300 και 1.000 εκβάσεων εγκυμοσύνης) δεν υποδεικνύουν δυσπλασική ή εμβρυϊκή/νεογνική τοξικότητα της σαλμετερόλης.

Μελέτες σε ζώα δεν υποδεικνύουν άμεσες ή έμμεσες βλαπτικές επιδράσεις όσον αφορά στην 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 Salment κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης.

### **Θηλασμός**

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 Salment, 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 μηχανημάτων**

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 πολύ συχνές ( $\geq 1/10$ ), συχνές ( $\geq 1/100$  έως  $< 1/10$ ), όχι συχνές ( $\geq 1/1.000$  έως  $< 1/100$ ), σπάνιες ( $\geq 1/10.000$  έως  $< 1/1.000$ ) και πολύ σπάνιες ( $< 1/10.000$ ) περιλαμβανομένων μεμονωμένων αναφορών. Οι συχνές και οι όχι συχνές καταστάσεις γενικά υπολογίστηκαν από στοιχεία κλινικών μελετών. Η συχνότητα του placebo δεν λήφθηκε υπόψη. Οι πολύ σπάνιες καταστάσεις γενικά υπολογίστηκαν από αυθόρμητες αναφορές μετά τη κυκλοφορία του φαρμάκου.

Οι ακόλουθες συχνότητες υπολογίστηκαν 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	Νευρική νύκτα  Αϋπνία	Όχι συχνές  Σπάνιες
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	Κεφαλαλγία (βλέπε παράγραφο 4.4)  Τρόμος (βλέπε παράγραφο 4.4)  Ζάλη	Συχνές  Συχνές  Σπάνιες
Καρδιακές διαταραχές	Αίσθημα παλμών (βλέπε παράγραφο 4.4)  Ταχυκαρδία  Καρδιακές αρρυθμίες (περιλαμβανομένων της κοιλιακής μαρμαρυγής, της υπερκοιλιακής ταχυκαρδίας και των έκτακτων συστολών)	Συχνές  Όχι συχνές  Πολύ σπάνιες
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωρακίου	Στοματοφαρυγγικός ερεθισμός  Παράδοξος βρογχόσπασμος (βλέπε παράγραφο 4.4)	Πολύ σπάνιες  Πολύ σπάνιες
Διαταραχές του γαστρεντερικού	Ναυτία	Πολύ σπάνιες
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού	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 εμφανίζονται 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 του ρυθμού της μέγιστης εκπνευστικής ροής (PEFR) μετά από χορήγηση του φαρμάκου. Αυτό θα πρέπει να αντιμετωπισθεί άμεσα με ένα εισπνεόμενο βρογχοδιασταλτικό ταχείας δράσης. Το Salment θα πρέπει να διακοπεί αμέσως, να εκτιμηθεί η κατάσταση του ασθενούς, και αν χρειασθεί να δοθεί εναλλακτική θεραπεία (βλέπε παράγραφο 4.4).

#### Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες του τομέα της υγειονομικής περίθαλψης να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες στον Εθνικό Οργανισμό Φαρμάκων (Μεσογείων 284, 15562 Χολαργός, Αθήνα, Τηλ: 213 2040380/337, Φαξ: 210 6549585, Ιστότοπος: <http://www.eof.gr>).

## **4.9 Υπερδοσολογία**

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

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

Σε περίπτωση υπερδοσολογίας ο ασθενής πρέπει να λάβει υποστηρικτική θεραπεία με την κατάλληλη παρακολούθηση όπου χρειάζεται. Περαιτέρω διαχείριση θα πρέπει να γίνεται όπως ενδείκνυται κλινικά ή όπως συνιστάται από το εθνικό κέντρο δηλητηριάσεων, όπου αυτό είναι διαθέσιμο.

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

## **5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ**

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Εκλεκτικοί αγωνιστές β-2 αδρενεργικών υποδοχέων  
Κωδικός ATC: R03AC12

### **5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες**

Η σαλμετερόλη είναι ένας εκλεκτικός παρατεταμένης δράσης (12 ώρες) βήτα<sub>2</sub>-διεγέρτης, που διαθέτει μία μακρά 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 η σαλμετερόλη διαθέτει πρόσθετες μη βρογχοδιασταλτικές ιδιότητες των οποίων όμως η κλινική σημασία προς το παρόν δεν έχει διευκρινιστεί. Ο μηχανισμός δράσης του είναι διαφορετικός από την αντιφλεγμονώδη δράση των

κορτικοστεροειδών, τα οποία δεν θα πρέπει να διακόπτονται ή να μειώνονται όταν συνταγογραφείται η σαλμετερόλη.

Η σαλμετερόλη 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 στο βρογχικό επιθήλιο 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 σοβαρά συμβάματα ή θανάτους σχετιζόμενους με το αναπνευστικό, όταν χρησιμοποιούν τη σαλμετερόλη συγκριτικά με το εικονικό φάρμακο. Δεν είναι γνωστό εάν αυτό οφείλεται σε φαρμακογενετικούς 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	36/13179	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%.)



**Κόρια 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	
<b>Θάνατοι σχετιζόμενοι με το αναπνευστικό</b>			
Ασθενείς που ελάμβαναν εισπνεόμενα στεροειδή	10/6.127	5/6.138	2,01 (0,69, 5,86)
Ασθενείς που δεν ελάμβαναν εισπνεόμενα στεροειδή	14/7.049	6/7.041	2,28 (0,88, 5,94)
<b>Συνδυασμένος αριθμός θανάτων ή επικίνδυνων για τη ζωή καταστάσεων σχετιζόμενων με το άσθμα</b>			
Ασθενείς που ελάμβαναν εισπνεόμενα στεροειδή	16/6.127	13/6.138	1,24 (0,60, 2,58)
<b>Ασθενείς που δεν ελάμβαναν εισπνεόμενα στεροειδή</b>	<b>21/7.049</b>	<b>9/7.041</b>	<b>2,39 (1,10, 5,22)</b>
<b>Θάνατοι σχετιζόμενοι με το άσθμα</b>			
Ασθενείς που ελάμβαναν εισπνεόμενα στεροειδή	4/6.127	3/6.138	1,35 (0,30, 6,04)
Ασθενείς που δεν ελάμβαναν εισπνεόμενα στεροειδή	9/7.049	0/7.041	*

(\*=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 3ετής μελέτη που αξιολόγησε την επίδραση της θεραπείας με συνδυασμό σαλμετερόλης-προπιονικής φλουτικαζόνης Diskus 50/500 mcg δύο φορές την ημέρα, σαλμετερόλη Diskus 50 mcg δύο φορές την ημέρα, προπιονική φλουτικαζόνη (FP) Diskus 500 mcg δύο φορές την ημέρα ή εικονικό φάρμακο, στην θνησιμότητα από κάθε αιτία σε ασθενείς με ΧΑΠ. Οι ασθενείς με μέτρια έως σοβαρή ΧΑΠ με FEV<sub>1</sub> <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 έτη 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 N = 1.524</b>	<b>Σαλμετερόλη 50 N = 1.521</b>	<b>Προπιονική φλουטיκαζόνη 500 N = 1.534</b>	<b>Συνδυασμός σαλμετερόλης- προπιονικής φλουטיκαζόνης 50/500 N = 1.533</b>
Ολική θνησιμότητα στα 3 χρόνια				
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 σαλμετερόλης-προπιονικής φλουטיκαζόνης 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

Ο συνδυασμός σαλμετερόλης-προπιονικής φλουטיκαζόνης μείωσε τον κίνδυνο θανάτου οποιαδήποτε χρονική στιγμή στη διάρκεια των 3 ετών κατά 17,5%, συγκριτικά με το εικονικό φάρμακο (Αναλογία κινδύνου 0,825 (95% CI: 0,68, 1,00, p=0,052); όλα προσαρμοσμένα για προσωρινή ανάλυση). Υπήρξε μείωση κατά 12% του κινδύνου θανάτου οποιαδήποτε χρονική στιγμή εντός 3 ετών από οποιαδήποτε αιτία για τη σαλμετερόλη συγκριτικά με το εικονικό φάρμακο (p=0,180) και αύξηση κατά 6% για την προπιονική φλουטיκαζόνη συγκριτικά με το εικονικό φάρμακο (p=0,525).

Μία υποστηρικτική ανάλυση που χρησιμοποίησε το μοντέλο Cox's Proportional Hazards έδωσε αναλογία κινδύνου 0,811 (95% CI: 0,670, 0,982, p=0,031) για τον συνδυασμό σαλμετερόλης-προπιονικής φλουטיκαζόνης έναντι του εικονικού φαρμάκου που αντιπροσώπευε μείωση κατά 19% του κινδύνου θανάτου οποιαδήποτε χρονική στιγμή εντός 3 ετών. Το μοντέλο προσαρμόστηκε για σημαντικούς παράγοντες (καπνιστική συνήθεια, ηλικία, φύλο, περιοχή, αρχική FEV<sub>1</sub> και Δείκτη Μάζας Σώματος). Δεν υπήρξε ένδειξη ότι οι επιδράσεις της θεραπείας μεταβλήθηκαν γι' αυτούς τους παράγοντες.

Υπήρξε μία τάση για μεγαλύτερη επιβίωση των ατόμων που έλαβαν συνδυασμό σαλμετερόλης-προπιονικής φλουטיκαζόνης συγκριτικά με το εικονικό φάρμακο σε μία περίοδο 3 ετών, ωστόσο αυτό δεν πέτυχε το στατιστικά σημαντικό επίπεδο p≤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 φλουטיκαζόνη και 4,7% για το συνδυασμό σαλμετερόλης-προπιονικής φλουטיκαζόνης.

Ο μέσος αριθμός των μέτριων έως σοβαρών παροξυσμών ανά έτος μειώθηκε σημαντικά με τον συνδυασμό σαλμετερόλης-προπιονικής φλουטיκαζόνης συγκριτικά με τη θεραπεία σαλμετερόλης, προπιονικής φλουטיκαζόνης και εικονικού φαρμάκου (μέσος ποσοστό στην ομάδα του συνδυασμού σαλμετερόλης-προπιονικής φλουטיκαζόνης 0,85 συγκριτικά με 0,97 στην ομάδα της σαλμετερόλης, 0,93 στην ομάδα της προπιονικής φλουטיκαζόνης 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 φλουטיκαζόνη (95% CI: 1% έως 16%, p=0,024). Η σαλμετερόλη και η προπιονική φλουטיκαζόνη 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 την σαλμετερόλη-προπιονική φλουטיκαζόνη 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 φλουטיκαζόνη ήταν -1,2 μονάδες ( $p=0,017$ ).

Κατά την 3ετή διάρκεια θεραπείας οι τιμές της FEV<sub>1</sub> ήταν υψηλότερες στα άτομα που έλαβαν σαλμετερόλη-προπιονική φλουטיκαζόνη σε σχέση με αυτά που έλαβαν εικονικό φάρμακο (μέση διαφορά στα 3 χρόνια 92 mL, 95% CI: 75 έως 108 mL,  $p<0,001$ ). Η σαλμετερόλη-προπιονική φλουטיκαζόνη ήταν πιο αποτελεσματική από την σαλμετερόλη ή την προπιονική φλουטיκαζόνη ως προς τη βελτίωση της FEV<sub>1</sub> (μέση διαφορά 50 mL,  $p<0,001$  για τη σαλμετερόλη και 44 mL,  $p<0,001$  για την προπιονική φλουטיκαζόνη).

Η προβλεπόμενη πιθανότητα εμφάνισης πνευμονίας στα 3 χρόνια που αναφέρθηκε ως ανεπιθύμητη ενέργεια ήταν 12,3% για το εικονικό φάρμακο, 13,3% για τη σαλμετερόλη, 18,3% για την προπιονική φλουטיκαζόνη και 19,6% για την σαλμετερόλη-προπιονική φλουטיκαζόνη (Αναλογία κινδύνου για την σαλμετερόλη-προπιονική φλουטיκαζόνη 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 φλουטיκαζόνη και 8 για την σαλμετερόλη-προπιονική φλουטיκαζόνη. Δεν υπήρξε σημαντική διαφορά στην πιθανότητα καταγμάτων (5,1% εικονικό φάρμακο, 5,1% σαλμετερόλη, 5,4% προπιονική φλουטיκαζόνη και 6,3% σαλμετερόλη-προπιονική φλουטיκαζόνη; Αναλογία κινδύνου για την σαλμετερόλη-προπιονική φλουטיκαζόνη vs εικονικού φαρμάκου: 1,22, 95% CI: 0,87 έως 1,72,  $p=0,248$ ). Η συχνότητα εμφάνισης των ανεπιθύμητων ενεργειών των οφθαλμικών διαταραχών, των οστικών διαταραχών και των διαταραχών στον άξονα υποθαλάμου υπόφυσης ήταν χαμηλή και δεν παρατηρήθηκε διαφορά μεταξύ των θεραπευτικών σχημάτων. Δεν υπήρξε ένδειξη αύξησης των καρδιακών ανεπιθύμητων ενεργειών στις ομάδες που έλαβαν σαλμετερόλη).

## 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 πυκνότητες 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 υδροξυναφθοϊκό 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<sub>max</sub> και 15 φορές η AUC). Δεν υπήρξε αύξηση στην συσσώρευση σαλμετερόλης με επαναλαμβανόμενη χορήγηση. Τρία άτομα σταμάτησαν 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 β<sub>2</sub> διεγερτών. Η ζιναφοϊκή σαλμετερόλη δεν προκάλεσε γενετική τοξικότητα σε μία σειρά μελετών που χρησιμοποίησαν προκαρυωτικά ή ευκαρυωτικά κύτταρα in vitro ή in vivo σε επίμυες.

Μακρόχρονες μελέτες με ζιναφοϊκή σαλμετερόλη προκάλεσαν καλοήθεις όγκους των λείων μυών στις ωοθήκες των επίμυων 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**

Ethanol  
Lecithin  
Norflurane (HFA 134<sub>a</sub>)

### **6.2 Ασυμβατότητες**

Δεν έχουν αναφερθεί.

### **6.3 Διάρκεια ζωής**

24 μήνες.

### **6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος**

Αντικαταστήστε το κάλυμμα του επιστομίου σταθερά και ασφαλίστε το στη θέση του.

Το Salment Inhaler πρέπει να διατηρείται σε θερμοκρασία κάτω των 30°C.

Να αποφεύγεται η ψύξη και το ηλιακό φως. Όπως και με τα περισσότερα φάρμακα που εισπνέονται από δοσιμετρικές συσκευές το θεραπευτικό αποτέλεσμα του Salment μπορεί να μειωθεί όταν η συσκευή είναι κρύα. Η συσκευή έστω και άδεια δεν πρέπει να σπάσει, να τρυπηθεί ή να καεί.

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

Το φάρμακο φέρεται σε μεταλλική δοσιμετρική συσκευή εισπνοών. Κάθε συσκευή περιέχει 120 εισπνοές.

### **6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός**

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

### **Οδηγίες χρήσης/χειρισμού**

#### **Δοκιμή της συσκευής σας:**

Αν η συσκευή σας δεν έχει χρησιμοποιηθεί για μία εβδομάδα ή περισσότερο, δοκιμάστε την πιέζοντας δύο φορές τη συσκευή στον αέρα για να βεβαιωθείτε ότι λειτουργεί.

#### Χρήση της συσκευής inhaler

1. Βγάζετε το κάλυμμα του επιστομίου και ελέγξτε μέσα και έξω ώστε να βεβαιωθείτε ότι το επιστόμιο είναι καθαρό.
2. Ανακινείστε καλά τη συσκευή.
3. Κρατείστε τη συσκευή σε όρθια θέση με τον αντίχειρα στη βάση κάτω από το επιστόμιο.
4. Εκπνεύστε όσο μπορείτε περισσότερο και αμέσως μετά βάλτε το επιστόμιο στο στόμα σας και κρατείστε το σφικτά με τα χείλη αλλά μη το δαγκώσετε.
5. Αμέσως μόλις αρχίσετε να εισπνέετε από το στόμα πιέστε προς τα κάτω τη συσκευή από την κορυφή για να ελευθερωθεί το φάρμακο συνεχίζοντας να εισπνέετε σταθερά και βαθιά.
6. Ενώ κρατάτε την αναπνοή σας βγάλτε τη συσκευή από το στόμα σας και το δάκτυλο από την κορυφή της συσκευής. Συνεχίστε να κρατάτε την αναπνοή σας όσο μπορείτε περισσότερο.
7. Αν πρέπει να κάνετε και δεύτερη εισπνοή κρατείστε τη συσκευή σε όρθια θέση και περιμένετε περίπου μισό λεπτό πριν επαναλάβετε τα στάδια 2 μέχρι 6.
8. Μετά τη χρήση να ξαναβάζετε πάντοτε το κάλυμμα για να μη μαζεύει σκόνη και χνούδια.

## ΣΗΜΑΝΤΙΚΟ

Τα στάδια 4,5 και 6 δεν πρέπει να γίνονται με βιασύνη. Είναι σημαντικό να αρχίσετε να εισπνέετε αργά πριν πιέσετε τη συσκευή.

Πριν αρχίσετε τη χρήση να κάνετε μερικές δοκιμές στον καθρέπτη. Αν το φάρμακο διαφεύγει είτε από την κορυφή της συσκευής είτε από τα πλάγια του στόματος δεν κάνετε σωστή χρήση και θα πρέπει όλη η διαδικασία να επαναληφθεί από το στάδιο 2.

Αν ο γιατρός σας έχει δώσει διαφορετικές οδηγίες για τη χρήση της συσκευής παρακαλείσθε να τις ακολουθήσετε πιστά. Συμβουλευθείτε το γιατρό σας αν διαπιστώσετε κάποιες δυσκολίες.

## ΠΑΙΔΙΑ

Τα παιδιά μπορεί να χρειασθούν την βοήθεια των γονέων τους για τη χρήση της συσκευής. Τα παιδιά πρέπει να ενθαρρύνονται να εισπνεύσουν και να χρησιμοποιήσουν τη συσκευή αμέσως μόλις εισπνεύσουν. Η τεχνική χρήσης της συσκευής πρέπει να γίνεται με τη συνεργασία των παιδιών με τους γονείς. Μεγαλύτερα παιδιά ή άτομα με αδυναμία στα χέρια θα πρέπει να κρατούν τη συσκευή με τα δύο χέρια. Βάλτε τους δύο δείκτες των χεριών στην κορυφή της συσκευής και τους δύο αντίχειρες στη βάση κάτω από το επιστόμιο.

## ΚΑΘΑΡΙΣΜΟΣ

Η συσκευή πρέπει να καθαρίζεται τουλάχιστον μία φορά την εβδομάδα:

1. Βγάλτε πρώτα το μεταλλικό κουτί από την πλαστική θήκη και στη συνέχεια το κάλυμμα του επιστομίου.
2. Πλύνετε την πλαστική θήκη και το κάλυμμα του επιστομίου με χλιαρό νερό.
3. Αφήστε να στεγνώσουν αποφεύγοντας την υπερβολική ζέστη.
4. Τοποθετήστε στη θέση τους το μεταλλικό κουτί και το κάλυμμα του επιστομίου.

Στο νερό μπορεί να προσθέσετε κάποιο ελαφρύ απορρυπαντικό ή ένα αντισηπτικό διάλυμα σαν αυτά που χρησιμοποιούνται για να καθαρίζουν τα μπιμπερό (ο φαρμακοποιός σας θα σας συμβουλεύσει σχετικά). Στη συνέχεια πλένετε τη θήκη με το καθαρό νερό και μετά την στεγνώνετε. **ΤΟ ΜΕΤΑΛΛΙΚΟ ΚΟΥΤΙ ΔΕΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΜΠΑΙΝΕΙ ΣΕ ΝΕΡΟ.**

## 7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

S.J.A. PHARM ΕΠΕ  
Αρκολέων 11, ΑΘΗΝΑ  
Τηλ: 2108327447

## 8. ΑΡΙΘΜΟΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

21786/15/02-03-2017

**9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ**

24-08-2010/02-03-2017

**10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ**

02/03/2017