

## ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

### 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

**Serevent Diskus - Pulver zur Trockeninhalation**

### 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 Einzeldosis enthält 50 Mikrogramm Salmeterol (als Salmeterolxinafoat).

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: 12,43 mg Milchzucker (Lactose-Monohydrat, enthält Spuren von Milcheiweiß)

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

### 3. DARREICHUNGSFORM

Weißes, rieselfähiges Pulver zur Inhalation.

### 4. KLINISCHE ANGABEN

#### 4.1 Anwendungsgebiete

Serevent Diskus wird angewendet bei Erwachsenen, Kindern ab 4 Jahren und Jugendlichen.

Salmeterol ist ein langwirksamer Beta<sub>2</sub>-Agonist und eignet sich zur kontinuierlichen, symptomatischen Behandlung von reversiblen Atemwegsobstruktion infolge von Asthma bronchiale (einschließlich Patienten mit nächtlichen Beschwerden und/oder am Tag vorkommende Schwankungen, Prophylaxe des Anstrengungsasthmas, Prävention von Asthmasymptomen aufgrund unvermeidbarer Allergenexposition) sowie von chronisch-obstruktiven Lungenerkrankungen (COPD) bei Erwachsenen, da es eine langandauernde Bronchodilatation (12 Stunden) bewirkt.

Salmeterol *sollte nur als Zusatz zu Kortikosteroiden bei der Behandlung von Asthma verwendet werden*. Bei einer optimalen Basistherapie mit Kortikosteroiden kann Salmeterol eine zusätzliche Symptombehandlung bieten (siehe Abschnitt 4.4 und Abschnitt 5.1). Patienten müssen darauf hingewiesen werden, die Therapie nicht ohne ärztliche Anweisung abzusetzen oder zu reduzieren, auch wenn sie unter Salmeterol eine Verbesserung ihrer Symptome verspüren. Die Salmeterol Monotherapie wird als Erhaltungstherapie bei COPD empfohlen.

Wichtiger Hinweis:

Da der Eintritt der bronchodilatatorischen Wirkung jedoch erst innerhalb von 10-20 Minuten erfolgt, ist Salmeterol nicht zur Linderung von akuten Atemnotsymptomen geeignet. Dafür stehen rasch und kurz wirksame inhalative Bronchodilatoren (z.B. Salbutamol) zur Verfügung (siehe auch Abschnitt 4.4.).

#### 4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Der Inhalt von Serevent Diskus (verblisterte Einzeldosen) ist nur zur Inhalation bestimmt.

Der Arzt sollte den Patienten hinsichtlich der Handhabung und der Inhalationstechnik einweisen. Kinder sollten dieses Arzneimittel nur unter Aufsicht eines Erwachsenen und nach Vorschrift des Arztes anwenden.

#### **Erwachsene ab 18 Jahren**

Eine Inhalation (1 x 50 Mikrogramm Salmeterol) zweimal täglich.

Bei Asthmapatienten mit schwerwiegenderer Atemwegsobstruktion kann die Dosis auf bis zu 2 Inhalationen (2 x 50 Mikrogramm Salmeterol) zweimal täglich erhöht werden.

## **Kinder und Jugendliche von 4 bis 17 Jahren**

1 Inhalation (1 x 50 Mikrogramm Salmeterol) zweimal täglich.

### **Kinder unter 4 Jahren**

Es gibt bisher unzureichenden Daten zur Sicherheit und Wirksamkeit von Salmeterol bei Kindern unter 4 Jahren.

Der Abstand der einzelnen Inhalationen sollte etwa 12 Stunden betragen. Die bronchienerweiternde Wirkung setzt im Allgemeinen 10 bis 20 Minuten nach der Inhalation ein und hält ca. 12 Stunden an. Die maximale Wirksamkeit wird normalerweise nach 2 Stunden erreicht.

### **Spezielle Patientengruppen**

Bei älteren Patienten (> 65 Jahre) sowie bei Patienten mit Niereninsuffizienz ist keine Dosisanpassung erforderlich.

Für Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion liegen keine spezifischen Daten vor.

Im Allgemeinen sollte versucht werden, mit der niedrigsten Dosierung auszukommen.

Mit einer unkontrollierten Dosiserhöhung steigt die Wahrscheinlichkeit von unerwünschten Wirkungen. Daher sollte eine Erhöhung der Dosierung bzw. der Häufigkeit der Anwendung nur auf Anweisung des Arztes erfolgen.

Zur Art der Anwendung siehe Abschnitt 6.6.

## **4.3 Gegenanzeigen**

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile oder gegenüber anderen Beta-Mimetika.

## **4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung**

Serevent Diskus sollte nicht zur Erstbehandlung von Asthma verwendet werden (und ist dafür auch nicht ausreichend). Als Erhaltungstherapie bei der Asthmabehandlung sollte Salmeterol in Kombination mit inhalativen oder oralen Kortikosteroiden gegeben werden. Lang wirkende Bronchodilatoren sollten nicht als einzige Therapie oder als Hauptbestandteil einer Erhaltungstherapie bei der Asthmabehandlung gegeben werden (siehe Abschnitt 4.1).

Salmeterol ist kein Ersatz für orale oder inhalative Kortikosteroide bei Asthma, sondern eine ergänzende Therapie. Der Asthmapatient muss ausdrücklich darauf hingewiesen werden, dass er die Kortikosteroidtherapie nicht absetzen oder die Dosierung verringern darf, ohne vorher einen Arzt zu Rate gezogen zu haben, auch wenn es ihm mit der Einnahme von Salmeterol besser geht.

Ein vermehrter Gebrauch von kurz wirkenden Bronchodilatoren zur Linderung von Asthmasymptomen deutet auf eine Verschlechterung der Asthmakontrolle hin. In diesem Fall ist der Patient darauf hinzuweisen, medizinischen Rat einzuholen.

Obwohl Serevent Diskus als Zusatztherapie verwendet werden kann, wenn mit inhalativen Kortikosteroiden keine ausreichende Kontrolle der Asthma-Symptome erreicht wird, sollten Patienten nicht während einer akuten, schweren Asthma-Exazerbation oder bei signifikanter oder akuter Verschlechterung ihres Asthmas mit der Anwendung von Serevent Diskus beginnen.

Schwere asthmabezogene Nebenwirkungen und Exazerbationen können während der Behandlung mit Serevent Diskus auftreten. Die Patienten sollten die Behandlung fortsetzen, aber ärztlichen Rat einholen, falls die Asthmasymptome unkontrolliert bleiben oder sich nach Behandlungsbeginn mit Serevent Diskus verschlechtern.

Eine plötzliche und fortschreitende Verschlechterung der Asthmakontrolle kann lebensbedrohlich sein und der Patient sollte dringend von einem Arzt untersucht werden. Eine Steigerung der Kortikosteroidtherapie

sollte erwogen werden. In solchen Fällen oder bei Patienten mit starken täglichen Schwankungen der Lungenfunktionswerte kann eine Überwachung der täglichen Peak-Flow-Werte angezeigt sein.

Wenn eine Kontrolle der Asthmasymptome erreicht ist, kann eine schrittweise Reduktion der Serevent Diskus-Dosis in Erwägung gezogen werden. Dabei ist eine regelmäßige Untersuchung der Patienten wichtig. Es sollte die geringste wirksame Dosis von Serevent Diskus zur Anwendung kommen.

#### Paradoxa Bronchospasmus

Wie bei anderen Inhalationsbehandlungen kann paradoxa Bronchospasmus mit einer sofortigen Zunahme des pfeifenden Atmens (Giemen) nach der Inhalation ausgelöst werden. In diesem Fall sollte sofort ein Bronchodilatator mit schnellem Wirkungseintritt inhaliert werden. Die Behandlung mit Salmeterol soll unverzüglich abgebrochen werden und der Patient klinisch untersucht werden. Falls erforderlich, muss mit einer alternativen Therapie begonnen werden (siehe Abschnitt 4.8).

Über die pharmakologischen Nebenwirkungen einer Beta<sub>2</sub>-Agonisten-Behandlung, wie Tremor, subjektive Palpitationen und Kopfschmerzen, ist berichtet worden. Sie sind aber meist vorübergehend und klingen bei regelmäßiger Behandlung wieder ab (siehe Abschnitt 4.8).

#### Kardiovaskuläre Wirkung

Bei allen Sympathomimetika, insbesondere bei Verabreichung von höheren als den therapeutischen Dosen, können gelegentlich Wirkungen auf das Herz-Kreislauf-System, wie ein Anstieg des systolischen Blutdrucks und der Herzfrequenz, auftreten. Deshalb ist bei der Verabreichung von Salmeterol bei Patienten mit bestehenden Herz-Kreislauf-Problemen besondere Vorsicht geboten.

#### Thyrotoxizität

Bei Patienten mit Schilddrüsenüberfunktion ist bei der Verabreichung von Salmeterol Vorsicht geboten.

#### Blutzuckerspiegel

Es wurde sehr selten über einen Anstieg des Blutzuckerspiegels berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Dies sollte bei der Verschreibung für Patienten mit Diabetes mellitus berücksichtigt werden.

#### Hypokaliämie

Die Therapie mit einem Beta<sub>2</sub>-Sympathomimetikum kann zu einer potenziell schweren Hypokaliämie führen. Besondere Vorsicht ist bei akutem, schwerem Asthma geboten, da es durch Sauerstoffmangel und die gleichzeitige Therapie mit Xanthinderivaten, Steroiden und Diuretika zu einer Potenzierung kommen kann. In solchen Fällen sollte der Kaliumserumspiegel kontrolliert werden.

#### Atemwegsbezogene Wirkung

Daten aus einer großen klinischen Studie (Salmeterol Multi-Center Asthma Research Trial, SMART) lassen auf ein erhöhtes Risiko schwerer atemwegsbezogener Vorfälle oder Todesfälle bei afroamerikanischen Patienten schließen, wenn Salmeterol verwendet wird, im Vergleich mit Placebo (siehe Abschnitt 5.1). Es ist nicht bekannt, ob dies auf pharmakogenetische oder andere Faktoren zurückzuführen ist. Patienten mit schwarzafrikanischer oder afrokariibischer Abstammung sollten daher die Behandlung fortsetzen, aber ärztlichen Rat einholen, falls die Asthma-Symptome unkontrolliert bleiben oder sich während der Anwendung von Serevent Diskus verschlechtern.

#### Ketoconazol

Die gleichzeitige Verabreichung von systemischem Ketoconazol erhöht die systemische Exposition von Salmeterol signifikant. Dies kann zu erhöhtem Auftreten systemischer Effekte führen (z.B. Verlängerung des QTc Intervalls und Herzklopfen). Die gleichzeitige Behandlung mit Ketoconazol oder anderen starken CYP3A4 Hemmern sollte deshalb vermieden werden, außer wenn der Nutzen gegenüber dem potentiell erhöhten Risiko systemischer Nebenwirkungen einer Salmeterolbehandlung überwiegt (siehe Abschnitt 4.5 und Abschnitt 5.2).

#### Inhalationstechnik

Den Patienten sollte die richtige Anwendung des Diskus erklärt und die richtige Anwendung sollte überprüft werden, um sicherzustellen, dass das inhalierte Medikament die Lunge optimal erreicht.

Serevent Diskus enthält pro Einzeldosis 12,43 mg Lactose-Monohydrat. Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, Lapp-Lactase- Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten dieses Arzneimittel nicht anwenden.

Die Anwendung des Arzneimittels Serevent Diskus kann *bei Dopingkontrollen zu positiven Ergebnissen* führen.

#### **4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen**

Beta-Adrenorezeptor-Blocker können die Wirkung von Salmeterol abschwächen oder aufheben. Sowohl nicht selektive als auch selektive Betablocker sollten vermieden werden, es sei denn, es gibt zwingende Gründe für deren Anwendung.

Die Therapie mit einem Beta<sub>2</sub>-Sympathomimetikum kann potenziell zu einer schweren Hypokaliämie führen. Besondere Vorsicht ist bei akutem, schwerem Asthma geboten, da es durch die gleichzeitige Therapie mit Xanthinderivaten, Steroiden und Diuretika zu einer Potenzierung kommen kann.

##### Starke CYP3A4 Hemmer

Bei 15 gesunden Freiwilligen ergab die gleichzeitige Verabreichung von Ketoconazol (400 mg oral, einmal täglich) und Salmeterol (50 Mikrogramm inhaliert, zweimal täglich) über 7 Tage eine signifikant erhöhte Plasmaexposition von Salmeterol (1,4-fache C<sub>max</sub> und 15-fache AUC). Dies kann, verglichen mit einer Behandlung mit Salmeterol oder Ketoconazol alleine (siehe Abschnitt 4.4), zum erhöhten Auftreten anderer systemischer Nebenwirkungen der Salmeterolbehandlung führen (z.B. Verlängerung des QT<sub>c</sub> Intervalls und Herzklopfen).

Es konnten keine klinisch signifikanten Auswirkungen auf Blutdruck, Herzfrequenz, Blutglucose oder Kaliumblutwerte beobachtet werden. Die gleichzeitige Verabreichung von Ketoconazol erhöhte weder die Ausscheidungshalbwertszeit von Salmeterol noch die Akkumulation von Salmeterol bei wiederholten Gaben.

Die gleichzeitige Verabreichung von Ketoconazol sollte vermieden werden, außer die Vorteile überwiegen gegenüber dem potentiell erhöhten Risiko von systemischen Nebenwirkungen einer Salmeterolbehandlung. Ein ähnliches Wechselwirkungsrisiko mit anderen starken CYP3A4 Hemmern ist wahrscheinlich (z.B. Itraconazol, Telithromycin, Ritonavir).

##### Moderate CYP3A4 Hemmer

Bei 15 gesunden Freiwilligen ergab eine gleichzeitige Verabreichung von Erythromycin (500 mg oral, dreimal täglich) und Salmeterol (50 Mikrogramm inhaliert, zweimal täglich) über 6 Tage eine kleine, aber statistisch nicht signifikant erhöhte Salmeterolexposition (1,4-fache C<sub>max</sub> und 1,2-fache AUC). Die gleichzeitige Gabe von Erythromycin war nicht mit schwerwiegenden Nebenwirkungen assoziiert.

##### Kinder und Jugendliche

Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen wurden nur bei Erwachsenen durchgeführt.

#### **4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit**

##### Schwangerschaft

Eine moderate Zahl an klinischen Studien bei Schwangeren (zwischen 300-1000 Schwangerschaftsfälle) deutet nicht auf ein Fehlbildungsrisiko oder eine fetale/neonatale Toxizität von Salmeterol hin.

Tierexperimentelle Studien zeigen keine direkte oder indirekte schädliche Auswirkung bzgl. der Reproduktionstoxizität, mit Ausnahme von einigen schädlichen Auswirkungen auf den Fetus bei sehr hoher Dosierung (siehe Abschnitt 5.3.).

Als Vorsichtsmaßnahme sollte die Verwendung von Serevent während der Schwangerschaft vorzugsweise vermieden werden.

#### Stillzeit

Verfügbare pharmakodynamische/toxikologische Daten bei Tieren zeigten, dass Salmeterol in die Muttermilch übergeht. Ein Risiko für das gestillte Kind kann nicht ausgeschlossen werden.

Die Entscheidung, ob das Stillen oder die Therapie mit Serevent eingestellt wird, muss unter Berücksichtigung des Nutzens des Stillens für das Kind und des Nutzens der Therapie für die Mutter getroffen werden.

#### Fertilität

Es gibt keine Daten zur Fertilität beim Menschen.

### **4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen**

Nicht zutreffend.

### **4.8 Nebenwirkungen**

Nachfolgend sind die Nebenwirkungen nach Systemorganklassen und absoluter Häufigkeit (alle berichteten Ereignisse) aufgelistet. Die Häufigkeiten sind wie folgt definiert: sehr häufig ( $\geq 1/10$ ), häufig ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), gelegentlich ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ), selten ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ) und sehr selten ( $< 1/10.000$ ), einschließlich Einzelfälle. Die Angaben für häufige und gelegentliche Nebenwirkungen sind aus den Daten der klinischen Studien abgeleitet, wobei ihr Auftreten in der Placebo-Gruppe nicht berücksichtigt wurde. Sehr seltene Nebenwirkungen stammen im Allgemeinen aus Spontanberichten nach Markteinführung.

Die unten genannten Schätzungen der Häufigkeit beruhen auf der Standarddosis von 50 Mikrogramm 2-mal täglich. Die Häufigkeit bei der höheren Dosis von 100 Mikrogramm 2-mal täglich wurde, wo angemessen, auch berücksichtigt.

<b>Systemorganklassen</b>	<b>Nebenwirkung</b>	<b>Häufigkeit</b>
Erkrankungen des Immunsystems	<i>Überempfindlichkeitsreaktionen in Form von:</i> Ausschlag (Juckreiz und Rötung)	Gelegentlich
	Anaphylaktische Reaktionen einschließlich Ödem und Angioödem, Bronchospasmus und anaphylaktischer Schock	Sehr selten
Stoffwechsel und Ernährungsstörungen	Hypokaliämie Hyperglykämie	Selten Sehr selten
Psychiatrische Erkrankungen	Nervosität Schlaflosigkeit	Gelegentlich Selten
Erkrankungen des Nervensystems	Kopfschmerzen (siehe Abschnitt 4.4) Tremor (siehe Abschnitt 4.4) Schwindel	Häufig Häufig Selten
Herzerkrankungen	Palpitationen (siehe Abschnitt 4.4) Tachykardie Herzrhythmusstörungen (einschließlich Vorhofflimmern, supraventrikulärer Tachykardie und Extrasystolen).	Häufig Gelegentlich Sehr selten
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraumes und Mediastinums	Reizung der Mund- und Rachenschleimhaut	Sehr selten
	Paradoxe Bronchospasmus(siehe	Sehr selten

	Abschnitt 4.4)	
Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes	Nausea	Sehr selten
Skelettmuskulatur, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	Muskelkrämpfe Gelenkschmerzen	Häufig Sehr selten
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Unspezifische Schmerzen im Brustkorb	Sehr selten

Über die pharmakologischen Nebenwirkungen einer Beta<sub>2</sub>-Agonisten-Behandlung, wie Tremor, Kopfschmerzen und Palpitationen, ist berichtet worden. Sie sind aber meist vorübergehend und klingen bei regelmäßiger Behandlung wieder ab. Tremor und Tachykardien treten häufiger auf, wenn Dosen von über 2-mal täglich 50 Mikrogramm angewandt werden.

#### **Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen**

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das nationale Meldesystem anzuzeigen:

Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen

Traisengasse 5

1200 WIEN

ÖSTERREICH

Fax: + 43 (0) 50 555 36207

Website: <http://www.basg.gv.at/>

#### **4.9 Überdosierung**

##### Symptome und Anzeichen

Die Anzeichen und Symptome einer Salmeterol-Überdosierung sind jene einer typischen verstärkten beta<sub>2</sub>-adrenergen Stimulation wie Schwindel, Anstieg des systolischen Blutdrucks, Tremor, Kopfschmerzen und Tachykardie.

Darüber hinaus kann eine Hypokaliämie auftreten. Deshalb sollte der Kaliumspiegel im Plasma überwacht werden. Eine Kaliumsubstitution sollte erwogen werden.

##### Behandlung

Bei Überdosierung ist der Patient mit einer geeigneten Maßnahme unterstützend zu behandeln. Weitere Maßnahmen sollten wie klinisch indiziert oder gemäß Empfehlung der nationalen Vergiftungsinformationszentralen getroffen werden.

## **5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN**

### **5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften**

Pharmakotherapeutische Gruppe: Selektive Beta<sub>2</sub>-Adrenorezeptor-Agonisten

ATC-Code: R03AC12

#### **Wirkungsmechanismus**

Salmeterol ist ein selektiver, langwirksamer (12 Stunden) Beta<sub>2</sub>-Rezeptor-Agonist mit einer langen Seitenkette, die an die „Exo-site“ des Rezeptors bindet.

Die pharmakologischen Eigenschaften von Salmeterol bieten einen effektiven Schutz gegen Histamin-induzierte Bronchokonstriktion und eine längere Dauer der Bronchodilatation als empfohlene Dosierungen

von konventionellen, kurzwirksamen Beta<sub>2</sub>-Mimetika. *In vitro* hemmt Salmeterol langanhaltend die Freisetzung von Mediatoren wie Histamin, Leukotrienen und Prostaglandin D<sub>2</sub> aus Mastzellen der menschlichen Lunge.

Salmeterol inhibiert *in vivo* die Früh- und Spätphasenreaktion auf inhalede Allergene und vermindert nach einmaliger Verabreichung die bronchiale Hyperreagibilität - eine Wirkung, die bis zu 30 Stunden lang anhält, obwohl die eigentliche Bronchodilatation nicht mehr nachweisbar ist. Diese Eigenschaften zeigen, dass Salmeterol in den entzündlichen Prozess der Lunge eingreift, jedoch ist die gesamte klinische Relevanz noch nicht abgeklärt. Der Mechanismus unterscheidet sich vom entzündungshemmenden Effekt der Glukokortikoide, die daher während der Behandlung mit Salmeterol nicht abgesetzt bzw. reduziert werden sollen.

Salmeterol zeigte bei Studien zur Behandlung von chronisch-obstruktiver Lungenerkrankung (COPD) eine Verbesserung der Symptomatik, der Lungenfunktion und der Lebensqualität. Salmeterol wirkt als Beta<sub>2</sub>-Agonist gegen die reversible Komponente der Erkrankung. *In vitro* erhöhte Salmeterol die Zilienschlagfrequenz der menschlichen Bronchialepithelzellen und reduziert bei Mukoviszidosepatienten die toxischen Effekte von Pseudomonas-Toxinen auf das Bronchialepithel.

## Klinische Studien

### Asthma

#### Salmeterol Multi-Center Asthma Research Trial (SMART)

SMART war eine multizentrische, randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte, Parallelgruppenstudie über 28 Wochen in den USA, welche 13.176 Patienten in der Salmeterol-Gruppe (50 µg zweimal täglich) und 13.179 Patienten in der Placebo-Gruppe (zusätzlich zur normalen Asthmatherapie des Patienten) umfasste. Die Patienten wurden eingeschlossen, wenn sie ≥ 12 Jahre alt waren, an Asthma erkrankt waren und kürzlich Asthma Medikamente (außer LABA) verwendeten.

Zu Studienbeginn wurde der Gebrauch von ICS (Inhalative Kortikosteroide) dokumentiert, war jedoch in der Studie nicht gefordert. Der primäre Endpunkt in der SMART Studie war die Kombination aus der Anzahl der Todesfälle aufgrund von Atemwegserkrankungen und lebensbedrohlichen Atemwegserkrankungen.

#### Wesentliche Ergebnisse der SMART-Studie: primäre Endpunkte

Patientengruppe	Anzahl der primären Endpunkt-Vorfälle/Anzahl der Patienten		Relatives Risiko (95% Konfidenzintervalle)
	Salmeterol	Placebo	
Alle Patienten	50/13176	36/13179	1.40 (0.91, 2.14)
Patienten unter Verwendung inhalativer Steroide	23/6127	19/6138	1.21 (0.66, 2.23)
Patienten ohne Verwendung inhalativer Steroide	27/7049	17/7041	1.60 (0.87, 2.93)
Afroamerikanische Patienten	<b>20/2366</b>	<b>5/2319</b>	<b>4.10 (1.54, 10.90)</b>

(die fettgedruckten Risiken sind signifikant auf dem 95% Niveau)

#### Wesentliche Erkenntnisse aus SMART bei Baseline-Verwendung inhalativer Steroide: sekundäre Endpunkte

	Anzahl der sekundären Endpunkt-Vorfälle/Anzahl der Patienten		Relatives Risiko (95% Konfidenzintervalle)
	Salmeterol	Placebo	
<b>Atemwegsbezogener Todesfall</b>			
Patienten unter Verwendung inhalativer Steroide	10/6127	5/6138	2.01 (0.69, 5.86)
Patienten ohne Verwendung inhalativer Steroide	14/7049	6/7041	2.28 (0.88, 5.94)
<b>Kombination Asthma-bezogener Todesfall oder lebensbedrohlicher Vorfall</b>			

Patienten unter inhalativer Steroide	Verwendung	16/6127	13/6138	1.24 (0.60, 2.58)
Patienten ohne inhalativer Steroide	Verwendung	<b>21/7049</b>	<b>9/7041</b>	<b>2.39 (1.10, 5.22)</b>
<b>Asthma-bezogener Todesfall</b>				
Patienten unter inhalativer Steroide	Verwendung	4/6127	3/6138	1.35 (0.30, 6.04)
Patienten ohne inhalativer Steroide	Verwendung	9/7049	0/7041	*

(\*=konnte nicht berechnet werden, da es in der Placebogruppe keine Vorfälle gab. Das fett gekennzeichnete Risiko ist statistisch signifikant auf dem 95%-Niveau. Die sekundären Endpunkte in obiger Tabelle erreichten in der gesamten Population statistische Signifikanz.) Die sekundären Endpunkte der Kombination Todesfall oder lebensbedrohlicher Vorfall jeglicher Ursache, Todesfall jeglicher Ursache, oder Hospitalisierung jeglicher Ursache erreichten in der gesamten Population keine statistische Signifikanz.

## COPD

TORCH war eine über 3 Jahre durchgeführte Studie zur Bewertung der Auswirkung der Behandlung mit Seretide Diskus 50/500 µg 2x tgl, Salmeterol Diskus 50 µg 2x tgl., Fluticason-propionat (FP) Diskus 500 µg 2x tgl. oder Placebo auf die Gesamtmortalität bei Patienten mit COPD. Im Verlauf der Studie erhielten die Patienten die übliche COPD-Therapie mit Ausnahme von anderen inhalativen Kortikosteroiden, lang wirksamen Bronchodilatoren und der Langzeittherapie mit systemischen Kortikosteroiden.

	<b>Placebo N = 1524</b>	<b>Salmeterol 50 N = 1521</b>	<b>FP 500 N = 1534</b>	<b>Seretide 50/500 N = 1533</b>
<b>Gesamtmortalität nach 3 Jahren</b>				
Todesfälle (%)	231 (15,2%)	205 (13,5%)	246 (16,0%)	193 (12,6%)

Seretide reduzierte das Sterberisiko innerhalb der 3 Jahre um 17,5% im Vergleich zu Placebo. (Hazard Ratio 0,825 (95% CI:0,68, 1,00, p=0,052); alles bereinigt auf Interimsanalysen).

Für Salmeterol ergab sich im Vergleich zu Placebo (p=0,180) eine Senkung der Gesamtsterblichkeit innerhalb der 3 Jahre um 12%, für FP im Vergleich zu Placebo (p=0,525), eine Erhöhung um 6%.

## 5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Salmeterol wirkt lokal in der Lunge, daher haben Plasmaspiegel, die nach therapeutischen Dosen kaum nachweisbar sind (maximal etwa 200 Picogramm/ml), keine Aussagekraft bezüglich der therapeutischen Wirksamkeit.

In einer placebokontrollierten, crossover Arzneimittelwechselwirkungsstudie an 15 gesunden Probanden, resultierte die gleichzeitige Gabe von Salmeterol (50 mcg 2x täglich inhaliert) und dem CYP3A4 Inhibitor Ketoconazol (400 mg 1x täglich oral) über 7 Tage in einem signifikanten Anstieg der Exposition von Salmeterol im Plasma (1.4-fach  $C_{max}$  und 15-fach AUC). Es kam zu keiner erhöhten Akkumulation von Salmeterol bei wiederholter Dosierung. Bei drei Probanden wurde die gemeinsame Verabreichung von Salmeterol und Ketoconazol aufgrund von  $QT_c$ -Prolongation oder Palpationen mit Sinustachykardie abgebrochen. Bei den übrigen 12 Probanden hatte die gemeinsame Gabe von Salmeterol und Ketokonazol keine klinisch signifikanten Auswirkungen auf die Herzrate, das Blut-Kalium oder die  $QT_c$ -Dauer (siehe auch Abschnitt 4.4 bzw. Abschnitt 4.5 ).

### Resorption

Nach längerfristiger Anwendung empfohlener Dosierungen von Salmeterol kann Hydroxynaphtholsäure im Plasma nachgewiesen werden, *steady state* Konzentrationen liegen bei ungefähr 100 Nanogramm/ml. Diese Konzentrationen sind bis zu 1000 Mal niedriger, als Hydroxynaphtholsäurekonzentrationen, die in



toxikokinetischen Studien und Langzeitstudien (über mehr als 12 Monate) gemessen wurden und bei Patienten mit obstruktiven Atemwegserkrankungen keine Krankheitssymptomatik bewirkten.

#### Biotransformation

Eine *in vitro* Studie zeigte, dass Salmeterol durch Cytochrom P450 3A4 (CYP3A4) weitgehend zu  $\alpha$ -Hydroxysalmeterol (aliphatische Oxidation) umgewandelt wird.

### **5.3. Präklinische Daten zur Sicherheit**

#### Reproduktionstoxizität

Studienergebnisse mit relevanter Aussagekraft für den Menschen stammen aus präklinischen Studien zur Teratogenität von Salmeterol. In diesen reproduktionstoxikologischen Studien mit Kaninchen traten bei ca. 20facher empfohlener Humandosis teratogene Effekte in Form von Knochenbildungsstörungen auf. In Reproduktionsstudien mit Tieren konnten, unter sehr hohen Dosierungen, für Beta<sub>2</sub>-Rezeptor-Agonisten typische Veränderungen am Fötus beobachtet werden.

#### Genotoxizität

Salmeterol zeigte in einer Reihe von *in vitro* und *in vivo* Studien an pro- und eukaryotischen Zellsystemen von Ratten keine Genotoxizität.

#### Karzinogenese

Langzeitstudien mit Salmeterol zeigten substanzbezogene gutartige Tumore der glatten Muskulatur im Mesovarium von Ratten und am Uterus von Mäusen. Die wissenschaftliche Literatur und eigene pharmakologischen Studien bringen aber gute Beweise, dass es sich dabei um speziesspezifische Wirkungen handelt, die keine Relevanz für die klinische Anwendung haben.

## **6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN**

### **6.1 Liste der sonstigen Bestandteile**

Lactose-Monohydrat (enthält Spuren von Milcheiweiß)

### **6.2 Inkompatibilitäten**

Nicht zutreffend.

### **6.3 Dauer der Haltbarkeit**

2 Jahre

### **6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung**

Nicht über 30 °C lagern.

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen.

### **6.5 Art und Inhalt des Behältnisses**

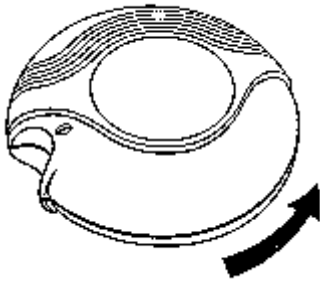
Der Serevent Diskus ist ein Inhalationsgerät mit Mundstück (Polypropylen) und enthält einen Blisterstreifen (OPA/Alu/PVC; Papier/PET/Alu) mit 60 Einzeldosen.

### **6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung**

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu entsorgen.

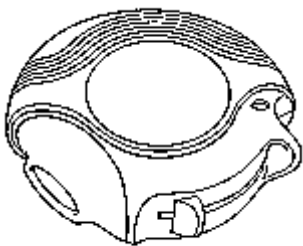
Geschlossen:

Der Diskus aus der Originalpackung genommen, befindet sich in geschlossener Position.



Geöffnet:

Ein unbenutzter Diskus enthält 60 Einzeldosen des Arzneimittels in Pulverform.



Jede Einzeldosis ist genau dosiert und separat verpackt, Wartung und Nachfüllen sind nicht erforderlich.

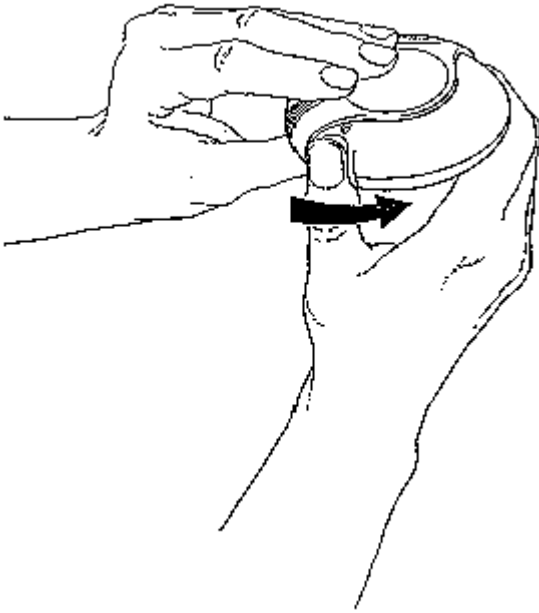
Das Zählwerk oben auf dem Diskus zeigt, wie viele Einzeldosen verbleiben. Die Zahlen 5 bis 0 erscheinen in ROT, um darauf aufmerksam zu machen, dass nur noch wenige Einzeldosen übrig sind.

Der Diskus ist einfach zu benutzen. Wenn man eine Einzeldosis inhalieren möchte, den 4 Schritten folgen, wie beschrieben:

1. Öffnen
2. Laden
3. Inhalieren
4. Schließen.

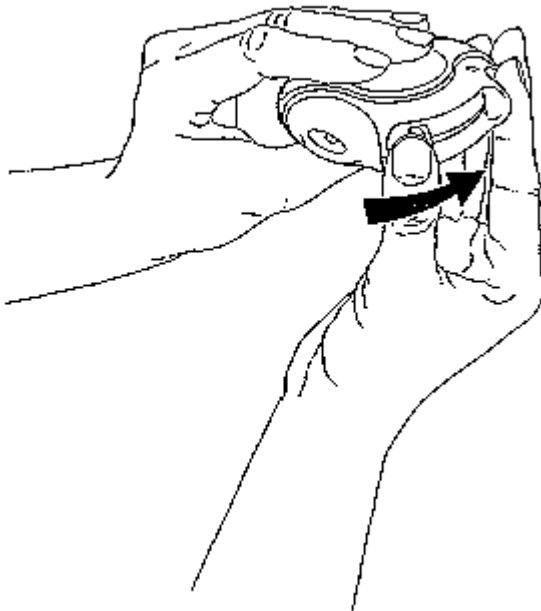
1. Öffnen:

So funktioniert der Diskus! Den Diskus mit einer Hand an der Umhüllung festhalten und den Daumen der zweiten Hand in die Daumenmulde setzen. Den Daumengriff so weit wie möglich von sich wegschieben.



## 2. Laden:

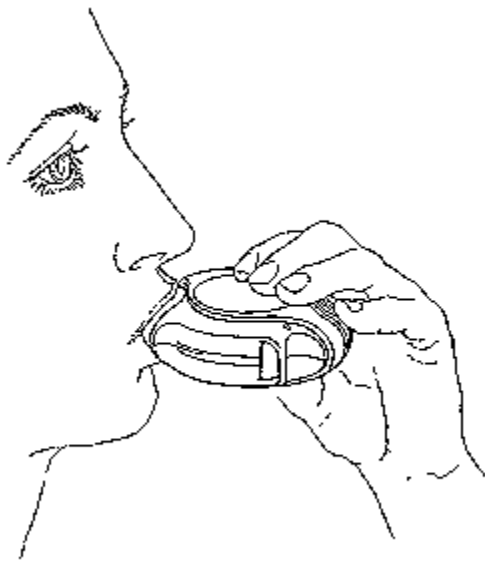
Den Diskus so halten, dass das Mundstück einem zugewandt ist. Den Hebel, soweit es geht, von sich wegschieben, bis es „klick“ macht. Es wurde eine Dosis freigesetzt, und der Diskus ist nun gebrauchsfertig und es kann inhaliert werden. Immer, wenn der Hebel bewegt wird, wird eine Dosis freigesetzt, was auch über den Dosierzähler ersichtlich ist. Darauf achten, den Diskus nicht unbeabsichtigt zu laden, denn dadurch werden überflüssige Einzeldosen freigegeben.



## 3. Inhalieren

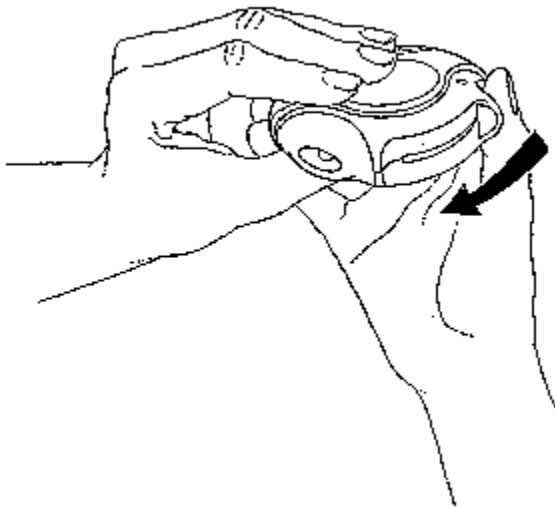
Bevor mit der Inhalation begonnen wird, bitte diese Hinweise sorgfältig lesen:

- den Diskus vom Mund entfernt halten. So weit wie möglich ausatmen. Zu beachten: nicht in den Diskus hineinatmen.
- das Mundstück an die Lippen ansetzen. Gleichmäßig und tief durch den Diskus einatmen, nicht durch die Nase.
- Diskus vom Mund nehmen.
- Atem etwa 10 Sekunden anhalten bzw. solange es möglich ist.
- langsam ausatmen.



#### 4. Schließen

Um den Diskus zu schließen, den Daumen in den Daumengriff legen und ihn so weit wie möglich zu sich zurückschieben. Wenn der Diskus korrekt geschlossen wird, ist ein „Klicken“ zu hören. Dadurch gelangt der Hebel automatisch in seine Ausgangsposition zurück. Der Diskus ist jetzt wieder für eine neue Inhalation einsatzbereit.



Wiederholte Inhalation:

Wenn mehr als eine Einzeldosis verordnet wurde, die Schritte 1 bis 4 wiederholen.

Bitte beachten:

- den Diskus trocken aufbewahren.
- Bei Nichtbenutzung den Diskus schließen.
- Nicht in den Diskus hineinatmen.
- Verschieben des Hebels nur vor einer Inhalation.
- Verordnete Dosis nicht überschreiten.

## 7. INHABER DER ZULASSUNG

GlaxoSmithKline Pharma GmbH, Wien

**8. ZULASSUNGSNUMMER**

Z.Nr.: 1-20602

**9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG**

Datum der Erteilung der Zulassung 8.9.1994

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung 08.09.1999

**10. STAND DER INFORMATION**

Dezember 2015

**REZEPTPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT**

Rezept- und apothekenpflichtig