

Serevent Diskus-Pulver zur Trockeninhalation

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

1 Einzeldosis enthält 50 Mikrogramm Salmeterol (als Salmeterolxinafoat).

Sonstige Bestandteile: 12,43 mg Milchzucker (Lactose-Monohydrat, enthält Spuren von Milcheiweiß).

Die 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 Beta₂-Agonist und 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.

Salmeterol eignet sich zur kontinuierlichen, symptomatischen Behandlung von reversiblen, obstruktiven Atemwegserkrankungen wie Asthma bronchiale (einschließlich Patienten mit nächtlichen Asthmaanfällen und Prophylaxe des Anstrengungsasthmas) sowie von chronisch-obstruktiven Lungenerkrankungen (COPD), da es eine Bronchodilatation von 12 Stunden bewirkt.

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, Art und Dauer 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 und Jugendliche ab 12 Jahren

2mal täglich 1 Inhalation (2mal 50 Mikrogramm Salmeterol). Bei Patienten mit schwerer Atemwegsobstruktion kann die Dosis auf bis zu 2mal täglich 2 Inhalationen (2mal 100 Mikrogramm Salmeterol) erhöht werden.

Prophylaxe von Anstrengungsasthma:

1 Inhalation (50 Mikrogramm Salmeterol) mindestens 30 bis 60 Minuten vor der Exposition.

Weitere Applikationen dürfen frühestens nach 12 Stunden vorgenommen werden.

Kinder ab 4 Jahren

2mal täglich 1 Inhalation (2mal 50 Mikrogramm Salmeterol).

Kinder unter 4 Jahren

Die Anwendung von Serevent Diskus bei Kindern unter 4 Jahren wird aufgrund unzureichender Daten zur Sicherheit und Wirksamkeit nicht empfohlen.

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 den sonstigen Bestandteil (siehe Abschnitt 6.1.) oder gegenüber anderen β -Mimetika.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Die Asthmabehandlung sollte in der Regel dem Schweregrad entsprechend stufenweise erfolgen und das Ansprechen des Patienten sollte klinisch und anhand von Lungenfunktionsprüfungen überwacht werden.

Serevent Diskus soll nicht (und ist auch nicht wirksam) als erste Asthmatherapie eingesetzt werden.

Salmeterol ist kein Ersatz für orale oder inhalative Kortikosteroide, sondern eine ergänzende Therapie. Der Patient 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.

Salmeterol sollte nicht zur Behandlung akut auftretender Asthmasymptome verwendet werden. Dazu ist ein schnell und kurz wirkender Bronchodilatator erforderlich. Der Patient sollte darauf hingewiesen werden, dass er sein Medikament zur Linderung von akuten Asthmasymptomen immer griffbereit haben sollte.

Ein vermehrter Gebrauch von kurz wirkenden Bronchodilatoren zur Linderung von Asthmasymptomen deutet auf eine Verschlechterung der Asthmakontrolle hin. Der Patient sollte angewiesen werden, einen Arzt aufzusuchen, wenn die Behandlung mit dem kurz wirkenden Bronchodilatator eine schlechtere Wirkung zeigt oder mehr Inhalationen als üblich erforderlich sind. In diesem Fall sollte der Patient untersucht und es sollte erwogen werden, ob eine Steigerung der entzündungshemmenden Therapie erforderlich ist (z. B. die Dosiserhöhung des inhalativen Kortikosteroids oder eine zeitlich begrenzte Therapie mit einem oralen Kortikosteroid). Schwere Asthmaexazerbationen müssen auf die übliche Weise behandelt werden.

Wie für eine inhalative Applikation allgemein bekannt, kann es auch unmittelbar nach Anwendung von Serevent zu einem paradoxen Bronchospasmus mit plötzlicher Kurzatmigkeit kommen (siehe auch Abschnitt 4.8).

Wenn mit inhalativen Kortikosteroiden keine ausreichende Kontrolle der Asthmasymptome erreicht wird, kann Serevent Diskus als zusätzliche Therapie eingesetzt werden. Allerdings soll die Behandlung mit Serevent Diskus nicht begonnen werden, wenn die Patienten eine akute Asthma-Exazerbation haben, oder wenn sich ihr Asthma deutlich oder akut verschlechtert hat.

Schwere asthmadebezogene Nebenwirkungen und Exazerbationen können während der Behandlung mit Serevent Diskus auftreten. Die Patienten sollten in solchen Fällen angehalten werden, die Behandlung weiterzuführen, aber medizinischen Rat einzuholen, wenn die Asthmasymptome unkontrolliert bleiben oder sich nach Beginn der Therapie 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 kann eine tägliche Messung des Peak-Flow ratsam sein. 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).

Sobald die Asthmasymptome unter Kontrolle gebracht wurden, soll in Erwägung gezogen werden, die Dosis von Serevent Diskus schrittweise zu reduzieren. Wichtig ist die regelmäßige Überprüfung der Patienten während der Dosisreduktion. Es soll die niedrigste effektive Dosis verwendet werden.

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

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.

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-Erkrankungen (wie etwa Tachyarrhythmien oder obstruktive Myocardiopathien) besondere Vorsicht geboten.

Die Therapie mit einem Beta₂-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.

Daten einer großen klinischen Studie („Salmeterol Multi-Center Asthma Research Trial, SMART“) weisen darauf hin, dass afroamerikanische Patienten unter Salmeterol-Therapie ein erhöhtes Risiko für schwere atemwegsbezogene Vorfälle oder Todesfälle im Vergleich zu Placebo haben (siehe Abschnitt 5.1). Es ist nicht bekannt, ob dies auf pharmakogenetischen oder anderen Faktoren beruht. Patienten mit schwarzafrikanischer oder afrikanischer Herkunft sollen deshalb angehalten werden, die Behandlung weiterzuführen, aber medizinischen Rat einzuholen, wenn die Asthmasymptome unkontrolliert bleiben oder sich während der Therapie mit Serevent Diskus verschlechtern.

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 Herzklappen). 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).

Den Patienten sollte die richtige Anwendung des Diskus erklärt und die richtige Anwendung sollte überprüft werden, um sicherzustellen, dass das inhalede 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 Beta-Blocker sollten vermieden werden, es sei denn, es gibt zwingende Gründe für deren Anwendung.

Die Therapie mit einem Beta₂-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_{max} 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 QTc Intervalls und Herzklappen).

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_{max} und 1,2-fache AUC). Die gleichzeitige Gabe von Erythromycin war nicht mit schwerwiegenden Nebenwirkungen assoziiert.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Es liegen eingeschränkte Daten (weniger als 300 Schwangerschaftsfälle) für die Verwendung von Salmeterol bei Schwangeren vor.

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

Bei der Anwendung gegen Ende der Schwangerschaft ist die potentiell wehenhemmende Wirkung von Salmeterol zu bedenken.

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.

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

Nicht zutreffend.

4.8 Nebenwirkungen

Bei der Bewertung von Nebenwirkungen werden, wenn bekannt, folgende Häufigkeitsangaben zugrunde gelegt:

Sehr häufig: $\geq 1/10$, Häufig: $\geq 1/100$, $< 1/10$, Gelegentlich: $\geq 1/1.000$, $< 1/100$, Selten: $\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$, Sehr selten: $< 1/10.000$, nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Daten über häufige und gelegentliche Nebenwirkungen stammen üblicherweise aus klinischen Studien, wobei die Häufigkeit bei der Placebogruppe nicht eingerechnet wurde. Sehr seltene Nebenwirkungen stammen üblicherweise von spontanen Berichten nach der Vermarktung des Produktes. Die folgenden Häufigkeiten beruhen auf einer Standarddosierung von 50 Mikrogramm zweimal täglich. Die Häufigkeiten bei einer höheren Dosierung von 100 Mikrogramm zweimal täglich wurden ebenfalls berücksichtigt, falls dies angebracht war.

Erkrankungen des Immunsystems	
Überempfindlichkeitsreaktionen in Form von: Urtikaria (Juckreiz und Rötung)	Gelegentlich
Anaphylaktische Reaktionen einschließlich Ödem und Angioödem, Bronchospasmus und anaphylaktischer Schock	Sehr selten
Stoffwechsel und Ernährungsstörungen	
Hypokaliämie	Sehr selten
Hyperglykämie	Sehr selten
Psychiatrische Erkrankungen	
Ängstlichkeit	Gelegentlich
Schlaflosigkeit	Sehr selten
Erkrankungen des Nervensystems	
Kopfschmerzen	Häufig
Tremor	Häufig
Schwindel	Sehr selten
Herzerkrankungen	
Palpitationen	Häufig
Achykardie	Gelegentlich
Herzrhythmusstörungen (einschließlich Vorhofflimmern, supraventrikulärer Tachykardie und Extrasystolen).	Sehr selten
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraumes und Mediastinums	
Irritation der Mund- und Rachenschleimhaut	Sehr selten
Paradoxe Bronchospasmus	Sehr selten
Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes	
Übelkeit	Sehr selten
Skelettmuskulatur, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	
Muskelkrämpfe	Häufig
Gelenkschmerzen	Sehr selten
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	
Unspezifische Schmerzen im Brustkorb	Sehr selten

Über die pharmakologischen Nebenwirkungen einer Beta₂-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 höhere Dosen als über 2-mal täglich 50 Mikrogramm angewandt werden.

Wie bei anderen Inhalationstherapien kann nach der Anwendung von Serevent Diskus ein paradoxer Bronchospasmus mit einer sofortigen Zunahme des Atemwiderstandes (Keuchens) und einer Abnahme des expiratorischen Spitzenflusses (PEFR) nach der Einnahme auftreten. In diesem Fall sollte sofort ein bronchienweiterndes Arzneimittel mit schnellem Wirkungseintritt inhaliert werden. Die Behandlung mit Serevent Diskus sollte unverzüglich abgesetzt und der Patient ärztlich untersucht werden. Wenn notwendig, sollte eine andere Therapie eingeleitet werden (siehe Abschnitt 4.4).

4.9 Überdosierung

Symptome:

Schwindel, Anstieg des systolischen Blutdrucks, Tremor, Kopfschmerzen und Tachykardie sind Anzeichen und Symptome einer Überdosierung mit Salmeterol.

Therapie:

Die bevorzugten Gegenmittel sind kardioselektive Beta-Blocker, die bei Patienten mit Bronchospasmen in der Vorgeschichte mit größter Vorsicht angewendet werden sollten. Darüber hinaus kann eine Hypokaliämie auftreten. Deshalb sollte der Kaliumspiegel im Serum überwacht werden. Eine Kaliumsubstitution sollte erwogen werden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Selektive Beta-2-Adrenorezeptor-Agonisten.

ATC-Code: R03AC12.

Wirkungsmechanismus

Salmeterol ist ein selektiver, langwirksamer (12 Stunden) β_2 -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 β_2 -Mimetika. In vitro hemmt Salmeterol langanhaltend die Freisetzung von Mediatoren wie Histamin, Leukotrienen und Prostaglandin D₂ aus Mastzellen der menschlichen Lunge.

Salmeterol inhibiert in vivo die Früh- und Spätphasenreaktion auf inhalierte 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 β_2 -Agonist gegen die reversible Komponente der Erkrankung. In vitro erhöhte Salmeterol die Zilienschlagfrequenz der menschlichen Bronchialepithelzellen und reduzierte 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 μ g 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 Ergebnisse (primärer Endpunkt) 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)
Afrikanisch-Amerikanische Patienten	20/2366	5/2319	4.10 (1.54, 10.90)

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

Wesentliche Ergebnisse der SMART-Studie unter Verwendung von inhalativen Steroiden zu Behandlungsbeginn: sekundäre Endpunkte.

	Anzahl der Ereignisse (sekundärer Endpunkt) Anzahl der Patienten		Relatives Risiko (95% Konfidenzintervalle)
	Salmeterol	Placebo	
Atemwegs-assoziiertes Todesfälle			
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)
Atemwegs-assoziiertes Todesfälle oder lebensbedrohliche Ereignisse - kombiniert			
Patienten unter Verwendung inhalativer Steroide	16/6127	13/6138	1.24 (0.60, 2.58)
Patienten ohne Verwendung inhalativer Steroide	21/7049	9/7041	2.39 (1.10, 5.22)
Atemwegs-assoziiertes Todesfälle			
Patienten unter Verwendung inhalativer Steroide	4/6127	3/6138	1.35 (0.30, 6.04)
Patienten ohne Verwendung inhalativer Steroide	9/7049	0/7041	*

* Konnte nicht berechnet werden, da in der Placebo-Gruppe keine Fälle auftraten. Fett gedruckt bedeutet statistische Signifikanz auf dem 95%-Niveau. (Die sekundären Endpunkte in der oben angeführten Tabelle waren statistisch signifikant für die gesamte Population.) Die sekundären Endpunkte von kombinierten Todesfällen durch jegliche Ursache und lebensbedrohlichen Ereignissen, Todesfällen durch jegliche Ursache oder Hospitalisierung aufgrund jeglicher Ursachen erreichten keine Signifikanz für die gesamte Population.

COPD

TORCH war eine über 3 Jahre durchgeführte Studie zur Bewertung der Auswirkung der Behandlung mit Seretide Diskus 50/500µg 2x tgl, Salmeterol Diskus 50µg 2x tgl., Fluticason-propionat (FP) Diskus 500µg 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.

	Placebo N = 1524	Salmeterol 50 N = 1521	FP 500 N = 1534	Seretide 50/500 N = 1533
Gesamtmortalität nach 3 Jahren				
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 QTc-Prolongation oder Palpitationen mit Sinustachykardie abgebrochen. Bei den übrigen 12 Probanden hatte die gemeinsame Gabe von Salmeterol und Ketoconazol keine klinisch signifikanten Auswirkungen auf die Herzrate, das Blut-Kalium oder die QTc-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 toxikologischen Studien und Langzeitstudien (über mehr als 12 Monate) gemessen wurden und bei Patienten mit obstruktiven Atemwegserkrankungen keine Krankheitssymptomatik bewirkten.

Metabolismus

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

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

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 Humanosis teratogene Effekte in Form von Knochenbildungsstörungen auf.

In Reproduktionsstudien mit Tieren konnten, unter sehr hohen Dosierungen, für β_2 -Rezeptor-Agonisten typische Veränderungen am Fötus beobachtet werden.

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

Langzeitstudien mit Salmeterol zeigten substanzbezogene gutartige Tumore der glatten Muskulatur im Mesovarium von Ratten und am Uterus von Mäusen. Die wissenschaftliche Literatur und eigene pharmakologische 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

Siehe Zeichenerklärung.

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

7. Inhaber der Zulassung:

GlaxoSmithKline Pharma, Wien.

8. Zulassungsnummer:

1-20602

9. Datum der Erteilung der Zulassung/Verlängerung der Zulassung:

8. September 1994 / 8. August 1999.

10. Stand der Information:

Februar 2011.

Verschreibungspflichtig/Apothekenpflichtig: Rezept- und apothekenpflichtig.

PKZ: 1 ST IND (2) (EKO: G) [42.80]